



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA, ENFEKSİYÖZ HASTALARDA

PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE

MORTALİTE VE YATIŞ SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. MURAT ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2013



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIMDA, ENFEKSİYÖZ HASTALARDA
PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE
MORTALİTE VE YATIŞ SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR MURAT ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

YARD. DOÇ. DR. ALİ KUTLUCAN

DÜZCE-2013

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim süresince maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam Yard. Doç. Dr. Ali KUTLUCAN'a

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof.Dr. Zerrin Bicik BAHÇEBAŞI, Doç.Dr. Yusuf AYDIN, Doç.Dr. Tansu SAV, Yrd.Doç.Dr. Fatih ERMİŞ, Yrd.Doç.Dr. Esin KORKUT'a, ihtisas sürem boyunca devam eden ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Prof.Dr. Öner Abidin BALBAY, Prof.Dr. Peri Meram ARBAK, Prof.Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Prof.Dr. Hakan ÖZHAN, Prof.Dr. Mehmet Faruk GEYİK, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr.Mustafa YILDIRIM, Doç.Dr. Enver Sinan ALBAYRAK, Doç.Dr. Yasin TÜRKER, Yard.Doç.Dr. Leyla YILMAZ AYDIN, Yard.Doç.Dr. Ege Güleç BALBAY'a

İstatistik çalışmalarında bilgi ve tecrübeleriyle yardımları için Prof.Dr. Handan ANKARALI, Yrd.Doç.Dr. Davut BALTACI'ya

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin ve yoğun bakım ünitemizin hemşirelerine, sağlık memurlarına ve tüm hastane personeline,

Verilerin toplanmasına katkıda bulunan T.C. Düzce Valiliği İl Nüfus ve Vatandaşlık Müdürlüğü Merkez İlçe Nüfus Müdürü Faruk KÜÇÜKTAŞ'a

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve kız arkadaşım Fulya KASIRGA'ya tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.İnfeksiyon, Sepsis ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu: Tanımlama, Epidemiyoloji ve Prognoz.....	2
2.1.1. Risk Faktörleri.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Prognostik Faktörler.....	6
2.2. CRP.....	7
2.2.1. CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı.....	8
2.2.2. CRP'nin İnflamasyondaki Kullanımı.....	9
2.3. PCT.....	9
2.3.1. PCT'nin İnflamatuvar Yanıttaki Rolü.....	11
2.3.2. PCT'nin Kullanım Alanları.....	11
2.4. Vitamin D Ve Bağışıklık Sistemi.....	12
2.4.1. Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.4.2. Doğal Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.5. Yoğun Bakım Ünitelerinde Skorlama Sistemleri.....	13
2.5.1. APACHE 2 Skorlama Sistemi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR.....	18
4.1.Çalışma grubunun genel özellikleri.....	18
4.2.Mikrobiyolojik Kültür Değerlendirme Sonuçları.....	20
4.3.Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Mortalite Sonuçları.....	21
4.4.Hastaneden Taburculuk Sonrası 30 günlük ve 90 Günlük Yaşam Süreleri Sonuçları.....	21
4.5.Yoğun Bakımda Mortalite Sonuçlarının İlişkili Olduğu Durumlar.....	22
4.6. Otuz Günlük Yaşam Süresine Ulaşan Hastalarda Hasta Sonuçlarının İlişkili Olduğu Durumlar.....	24
4.7. Doksan Günlük Yaşam Süresine Ulaşan Hastalarda Hasta Sonuçlarının İlişkili Olduğu Durumlar.....	28
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	37
7. ÖZET.....	38
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	39
9. KAYNAKLAR.....	40
10. ÖZGEÇMİŞ.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE II: Acute physiologic and chronic health evaluation-2, akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi

CRP : C-reaktif protein

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM : Diabetes Mellitus

GİS : Gastrointestinal Sistem

HT : Hipertansiyon

İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KC : Karaciğer

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MPV : Ortanca trombosit hacmi

PCT : Prokalsitonin

SVO : Serebrovasküler Olay

SYE : Solunum Yolu Enfeksiyonu

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR

Tablo-1 : APACHE II Skorlama sistemi.....	15
Tablo-2 : Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri.....	18
Tablo 3: Enfeksiyon tanısı konan hastaların odaklara göre dağılımı.....	19
Tablo 4: Çalışmaya Alınan Hastalara Eşlik Eden Hastalıklar.....	19
Tablo 5: Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Sonuçları.....	19
Tablo 6: Kan Örneklerinde Saptanan Bakteri Dağılımı.....	20
Tablo 7: Solunum Yolu Örneklerinde Saptanan Bakteri ve Mantar Dağılımı.....	21
Tablo 8: İdrar Örneklerinde Saptanan Bakteri ve Mantar Dağılımı.....	21
Tablo 9: Yaş, YBÜ Yatış Süresi, Laboratuvar Değerlerinin, Mortalite ve Sağkalımla İlişkisi..	22
Tablo 10: Hastalara Eşlik Eden Hastalıkların Mortalite ve Sağkalım İle İlişkisi.....	23
Tablo 11: Enfeksiyon Kaynağının Mortalite ve Sağkalım İle İlişkisi.....	23
Tablo 12: Hastaların 25-OH-vitamin D, CRP, PCT, APACHE-2 Değerlerinin, Mortalite ve Sağkalım İle İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	24
Tablo 13: 30 Günlük Yaşam Süresinin Cinsiyet İle İlişkisi.....	24
Tablo 14: 30 Günlük Yaşam Süresinin, Yaş, YBÜ Yatış Süresi ve Laboratuvar Değerleri İle İlişkisi.....	25
Tablo 15: Çalışmalara Alınan Hastalara Eşlik Eden Hastalıkların 30 Günlük Yaşam Süresine Etkisi.....	26
Tablo 16: Enfeksiyon Odağının 30 Günlük Yaşam Süresi İle İlişkisi.....	27
Tablo 17: Hastaların Yaş, 25-OH-vitD, CRP, Prokalsitonin, Apache2 Değerlerinin ve Serviste Yatış Sürelerinin 30 Günlük Sağkalım İle İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	27
Tablo 18: 90 Günlük Yaşam Süresinin Cinsiyet İle İlişkisi.....	28
Tablo 19: 90 Günlük Yaşam Süresinin, Yaş, YBÜ Yatış Süresi ve Laboratuvar Değerleri İle İlişkisi.....	28
Tablo 20: Çalışmalara Alınan Hastalara Eşlik Eden Hastalıkların 90 Günlük Yaşam Süresine Etkisi.....	29
Tablo 21: Enfeksiyon Odağının 90 Günlük Yaşam Süresi İle İlişkisi.....	30
Tablo 22: Hastaların Yaş, 25-OH-vitD, CRP, Prokalsitonin, Apache2 Değerlerinin ve Serviste Yatış Sürelerinin 90 Günlük Sağkalım İle İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	30

1. GİRİŞ

Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) takip edilen enfeksiyonlu hastalarda mortalite oranı yüksektir. Özellikle sepsis alt grubunda bu oran daha da artmaktadır. Bu hastaların taburculuğundan sonrada artmış mortalite riski devam etmektedir. Kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin önceden tahmin edilmesi hem tedaviyi yönlendirmede, hem de kaynak kullanımını belirlemede faydalı olur. Mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeni ile YBÜ’de takip edilen hastalarda risk faktörlerini kapsayan prognoz belirleyici ideal bir yöntem dünyaca geliştirilmeye çalışılmaktadır. Skorlama sistemlerine ek olarak kullanımı daha pratik ve ucuz olabilecek biyomarkerlar üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Çünkü skorlama sistemleri hem pahalı hem zaman alıcı yöntemlerdir.

Prokalsitonin (PCT) bakteriyel enfeksiyon varlığında serumda artan bir belirteçtir. Tanısal değeri enfeksiyon açısından değerlendirildiğinde yüksektir. Sistemik inflamasyonda veya enfeksiyonda PCT 2-4 saatte ortaya çıkar, 8-24 saatte pik yapar. İnflamatuvar süreç devam ettikçe kanda kalır [1]. Literatürde PCT ile ilgili YBÜ çalışmalarının büyük çoğunluğu, kritik hastalardaki enfeksiyon ve sepsis tanısında PCT değeri üstüne odaklanmıştır.

Bizde bu çalışmada daha az incelenmiş olan, YBÜ’deki enfeksiyöz hastalarda PCT düzeyi ile mortalite ve yatış süresi arasındaki ilişkiyi inceledik. Ek olarak mortalite üzerinde etkili olabilecek diğer faktörlerde çalışmamızda değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

YBÜ'ler günümüzde modern sağlık sisteminin bir parçasıdır. YBÜ kavramı ilk kez Güney Kalifornia Üniversitesinde 1950 yılında, 'hayati tehlikesi, kritik hastalığı ve yarası olan hastalara, daha profesyonel bir ekiple daha yakından bakım' olarak tanımlanmıştır.

YBÜ'nün kökleri 1853 Kırım Savaşına kadar uzanır. Bu savaş sırasında hemşire Florence Nightingale ve arkadaşları ağır savaş yaralı olan askerleri hemşire istasyonuna yakın yataklara alarak, onların daha yoğun bakım ve takibini sağlamıştır. Bunun sonucunda yaralı askerlerde mortalitenin düştüğünü gözlemlemişlerdir [2].

1950'li yıllarda İskandinavya'da görülen polio epidemisi yoğun bakımlarda, özellikle yapay solunum cihazları alanında büyük gelişmelere yol açmıştır. Takip eden yıllarda ağır hastaların, multipl travması olan hastaların ve major cerrahi geçiren hastaların bakımı için yoğun bakım üniteleri kurulmaya başlandı [3].

Son 10 yıl içinde hastanelerde YBÜ'lerin sayıları hızla artmıştır. Artık hemen hemen her büyük hastanede YBÜ mevcuttur [4].

Günümüzde YBÜ, kritik hastalarda hastalığın sebebinin veya çeşitli durumlarda ortaya çıkan semptomlarının tedavilerine yönelmiş bir tıp dalı olup bu amaçla gerektiğinde yapay solunum cihazı, diyaliz cihazı, defibrilatör gibi yapay tıbbi cihazları kullanan, organ ve sistem yetersizliklerinde farmakolojik metotları uygulayan, kadrosunda yetişmiş doktor, hemşire, teknisyen ve hasta bakıcılarının yer aldığı servisler olarak tanımlanabilir [5].

2.1 İnfeksiyon, Sepsis ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu: Tanımlama, Epidemiyoloji ve Prognoz

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ilk defa 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) cemiyetlerinin ortak düzenledikleri panelde konsensus olarak tanımlanmıştır [6]. 2001 yılında ise ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS) cemiyetlerinin katılımı ile tanımlamalar tekrar düzenlenmiştir [7].

İnfeksiyon: Steril dokuların organizmalar tarafından invazyonudur.

Bakteriyemi: Canlı bakterilerin kanda bulunmasıdır.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu: Otoimmün hastalıklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar veya cerrahi gibi enfeksiyon dışı durumlara karşı oluşan bozulmuş inflamatuvar yanıttır. Aşağıda belirtilen anormalliklerden iki veya daha fazlasını içermelidir.

- Vücut Sıcaklığı $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp Hızı >90 atım/dakika
- Solunum Hızı >20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Beyaz Küre $>12,000$ hücre/mm³, <4000 hücre/mm³ veya $>\%10$ immatür (bant) formu

Sepsis: enfeksiyon sonucu oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur.

Ağır Sepsis: sepsise aşağıda belirtilen hipoperfüzyon ve organ disfonksiyonu bulgularının en az bir tanesinin eklendiği durumdur.

- Benekli cilt alanları
- Kapiller dolumun üç saniye veya daha uzun süre sürmesi
- En az bir saat için idrar çıkış <0.5 mL /kg veya renal replasman tedavisi alıyor olması
- Laktat >2 mmol / L
- Mental durumda ani bozulma
- Anormal elektroensefalografi (EEG) bulguları
- Trombosit sayısı <100.000 trombosit / mL
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Akut akciğer hasarı veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
- Ekokardiyografi veya direk kardiyak indeks ölçümü ile gösterilmiş kardiyak disfonksiyon (örneğin sol ventrikül sistolik disfonksiyon)

Septik Şok: Ağır sepsise aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin eşlik etmesi durumudur.

- Yeterli sıvı resüsitasyon rağmen sistemik ortalama arter basıncının <60 mmHg (hastada hipertansiyon var ise <80 mm Hg) olması.
- Yeterli sıvı resüsitasyon ile birlikte ortalama arter basıncını 60 mmHg (hipertansiyonu olan hastalarda 80 mmHg) üzerinde tutmak için; 5mcg/kg/dakika 'dan fazla dopamin, 0.25

mcg/kg/dakika'dan az nörepinefrin veya 0.25 mcg/kg/dakika'dan az epinefrin kullanılıyor olması.

Yeterli sıvı resüsitasyonu; 40-60 ml/kg salin infüzyonu veya pulmoner kapiller köşe basıncının 12-20 mmHg olması olarak tanımlanmıştır. Santral venöz kateteri olanlarda ise santral venöz basıncın 8-12 mmHg olması da yeterli sıvı resüsitasyonunu gösterir.

Septik şok vazodilatör şokun bir tipidir. Diğer bir deyişle septik şokta sistemik vasküler direnç belirgin olarak azalır ve buna genellikle kardiyak output artışı eşlik eder.

Refrakter Septik Şok: Yeterli sıvı resüsitasyon ile birlikte ortalama arter basıncını 60 mmHg (hipertansiyonu olan hastalarda 80mmHg) üzerinde tutmak için 15mcg/kg/dakika'dan fazla dopamin, 0.25 mcg/kg/dakika'dan fazla norepinefrin veya 0.25 mcg/kg/dakika'dan fazla epinefrin gereken durumdur.

Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu: Çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) bir akut hastada ilerleyici organ fonksiyon bozukluğuna işaret eder, öyle ki homeostasis müdahale olmaksızın muhafaza edilemez. Bu SIRS ve sepsisin en ağır durumudur.

2.1.1 Risk Faktörleri

Sepsis için risk faktörleri fazladır. Herhangi bir zaman diliminde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara bakıldığında yaklaşık %50'si nazokomial kaynaklı enfeksiyona sahiptir, buda sepsis için yüksek risk içerir[8]. Diğer risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir [9-13].

- **Bakteriyemi:** Bakteriyemili hastalarda sıklıkla enfeksiyonun sistemik sonuçları ortaya çıkar. Bir çalışmada 270 kan kültürü alınmış, %95'i sepsis, ciddi sepsis veya septik şok ile ilişkili bulunmuş [14].
- **İleri yaş (≥ 65 yaş):** Sepsisli yaşlı hastalarda mortalite değeri yüksek bulunmuştur. Yaş sepsis nedenli mortalitenin bağımsız risk faktörüdür. Hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda mortalite skoru daha yüksek, hastaneden taburcu olanların ise bakım ihtiyacı daha fazladır [15].
- **İmmünsupresyon:** konak savunmasını bozan ek hastalıklara (kanserler, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS gibi) sahip olanlarda ve immüsüpresan tedavi alanlarda sepsis, ciddi sepsis, septik daha sık görülür.
- **Toplum kaynaklı pnömoni:** toplum kaynaklı pnömonisi olan hastalarda ciddi sepsis %48, septik şok %5 oranında görülür [16].

- **Genetik faktörler:** Hem deneysel hem de klinik çalışmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırdığını kanıtlamıştır. Bazı vakalarda tek gen defektleri spesifik enfeksiyonlara zemin hazırlar. Fakat genetik faktörler sıklıkla genetik polimorfizm gösterir. Enfeksiyona duyarlılık ile ilgili genetik çalışmalar başlangıçta antikor üretim defektlerine veya T-hücrelerin, fagositlerin, doğal öldürücü hücrelerin veya komplemanların eksikliğine yönelik olmuştur. Son zamanlarda genetik defektlerin, doğal bağışıklık sisteminin patojenleri tanıma bozukluk olduğu ve mikroorganizmaların spesifik alt tiplerine karşı yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir [17].

2.1.2 Epidemiyoloji

İnsidans: 1970 yılların sonlarında Amerika Birleşik Devletlerinde sepsis insidansı yıllık 164,000 vaka olarak tahmin edilmiştir. Son zamanlarda sepsis insidansında dramatik artış olmuş ve yıllık tahmini tanı alan vaka sayısı 650,000'i geçmiştir [18-21]. Ülkemizde ise sepsis ile ilgili sağlıklı ve yeterli veriler mevcut değildir.

Patojenler: Sepsise yol açan enfeksiyöz ajanların dağılımı zaman içerisinde değişmiştir. Önemli sayıda gram negatif sepsis vakası olmasına rağmen, ABD'de sepsis hastalarında en sık tanımlanan patojen gram pozitif bakterilerdir. Bakteriel sepsisten daha az olmakla birlikte fungal sepsis insidansı geçtiğimiz on yılda artmıştır [18].

Hastalık şiddeti: Hastalığın şiddeti artıyor görünmektedir. Bir retrospektif çalışmada sepsis bağlı tek organ hasarı geçtiğimiz on yılda %26'dan %44'e çıkmıştır [22,23]. Ağır organ disfonksiyonunun en sık bulguları akut respiratuar distres sendromu, akut böbrek hasarı ve dissemine intravasküler koagülasyondur [24].

Mortalite: Sepsis yüksek mortalite hızına sahiptir, tahmini oranı %20-50 arasındır [18,22,25-28]. Bununla birlikte mortalite hızı geçtiğimiz yıllara göre azalıyor görünmektedir [18,22,29]. Moratilité hızı hastalığın ciddiyetine göre değişmektedir. Bir çalışmada mortalite hızı SIRS'ın %7, sepsisin %16, ağır sepsisin %20, septik şokun %46 olduğu gösterilmiştir [24]. Ölümünün çoğu ilk 6 ayda gerçekleşmektedir, ancak bununla birlikte sepsis sonrası hayatta kalan hastalarda mortalite ilk bir yılda artmıştır [30,31]. Sepsis sonrası hayatta kalan hastalarda yaşam kalitesi de düşmüştür [28].

2.1.3 Prognostik Faktörler

Sepsisin ağırlığı klinik özelliklerine bağlıdır, bu nedenle prognoz; konağın enfeksiyona yanıtı, enfeksiyonun yeri ve tipi, antimikrobial tedavinin zamanı ve tipi ile yakından ilişkilidir.

Konak Yanıtı: Konak inflamatuvar yanıtındaki bozukluklar enfeksiyonlara eğilime ve mortalite de artışa yol açabilir. Örneğin hastada yetersiz ateş yanıtı olması (yada hipotermik olması) ve lökopeni gibi [32-34]. 519 sepsisli hastada yapılan çalışmada yeterli ateş yanıtı olmayan (ateş < 35.5 °C) hastalar, ölümle sonuçlanan grupta %17, yaşamla sonuçlanan grupta %5 oranında yer almışlardır [32]. 612 hasta ile yapılan diğer çalışmada lökopeni (beyaz küre sayısı <4000mm³) ölümle sonuçlanan grupta %17, yaşamla sonuçlanan grupta %5 görülmüştür [34].

Hastanın ek hastalıkları ve fonksiyonel sağlık durumu da sepsiste mortaliteyi etkiler [32]. Kötü sonlanım için yeni tanımlanmış risk faktörleri; yeni başlamış atrial fibrilasyon [35], 40 yaşından büyük olmak [21], AIDS gibi ek hastalıklara sahip olmak [36], karaciğer hastalıkları [37], kanser [38], alkol bağımlılığı [37] ve immunsupresif olmak [36].

Enfeksiyonun Yeri: Hastalarda enfeksiyonun yeri sepsisin sonuçlarını etkileyebilir, örneğin ürosepsisli hastalar daha düşük mortaliteye sahiptir [32,39]. Bir çalışmada odağı bilinmeyen sepsisli hastaların ve odağı gastrointestinal sistem yada akciğerler olarak bulunan sepsisli hastaların mortalite oranı %50-55 bulunmuş iken ürosepsisli hastalarda mortalite oranı %30 bulunmuştur [39].

Bir çalışmada ağır sepsisli hastaların yaklaşık %50'sinin tanı anında bakteriyemik oldukları saptanmıştır [40]. Bu sonuç 85,750 hastane başvurusunun değerlendirildiği başka bir çalışma ile tutarlılık gösterir. Bu çalışmada sepsisli hastalarda üreme olan kan kültürü oranı %17 iken, septik şoklu hastalarda bu oran %69'a kadar çıkmıştır [41]. Ancak kan kültüründe üreme olup olmaması prognozu etkilemez. Prognoz altta yatan enfeksiyondan daha çok sepsisin ciddiyetinden etkilenir [41,42].

Enfeksiyonun Tipi: Nazokomial patojenler ile oluşan sepsiste mortalite, toplum kaynaklı sepsislere oranla daha fazladır [43]. Kana geçmiş MRSA, mantar, MSSA ve psödomonas enfeksiyonlarında mortalite, polimikrobial ajanlarla oluşan enfeksiyonlardaki mortaliteye yakındır [43]. Kana geçmiş enfeksiyonlar ağırlaştığı zaman (örneğin sepsis veya septik şok), etken ister gram negatif bakteriler olsun ister gram pozitif bakteriler olsun sonuçlar benzerdir [10,44].

Antimikrobial Tedavi: Çalışmalar bakteriyemik sepsisli hastalarda uygun antibiyotik tedavisinin faydalarını göstermiştir [34,42]. Bir çalışmada yeterli ve uygun antibiyotik tedavisi ile mortalitenin %50 azaldığı görülmüştür [34]. Buna karşın daha önceden antibiyotik tedavisi (90 gün içinde) alanlarda gram negatif sepsisli hastalarda mortalitenin arttığı görülmüştür [39]. Muhtemelen sebebi daha önceden aldığı antibiyotiklere karşı yüksek direncin gelişmiş olmasıdır, onun için bu antibiyotiklerin ampirik tedavi için tercihi uygun değildir.

2.2 C-Reaktif Protein (CRP)

CRP'ye bu isim, Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için verilmiştir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından tanımlanmıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testlerden biridir.

CRP karaciğerde inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir [45,46]. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler [47].

1990'lı yıllarda CRP'nin daha hassas ölçülebilmesi ile klinikte kullanımı ve önemi önemli oranda artmıştır. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izleminde çok önemlidir [45].

CRP'nin de novo hepatik sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında 5 mg/L üzerine çıkar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır [48].

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir [49]. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2.0 mg/L'ye çıkar [50]. CRP kadınlarda erkeklerdekinden biraz daha yüksektir [51]. Bazı merkezlerin birimi mg/dL olarak verildiğinden, CRP değerleri mg/L'nin 1/10'udur. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP < 3.0

mg/L olarak saptanır. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. İnflamasyon sırasında CRP >500 mg/L'ye çıkabilir. Yani inflamasyona cevap olarak CRP 100 kattan fazla artabilir.

CRP çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Giderek yaygınlaşan “immunoassay” ile “high sensitive” (yüksek duyarlı) olarak CRP ölçümü, en iyi sonucu vermektedir [52].

CRP, yaş ile birlikte bir miktar yükselmektedir [50]. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP 2 mg/L ise, daha sonra yapılan kontrol ölçümlerinde de CRP bu düzeylerde saptanır [45]. CRP’de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez [53,54]. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır [55]. Bu nedenle sağlıklı bireyler arasındaki CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı kişilerde ve sistemik lupus eritematöz (SLE) hastalarındaki CRP düzeylerindeki farkların, CRP genindeki polimorfik GT tekrarları ve IL-1 ve IL-6 genindeki polimorfizm ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [56]. İnflamatuvar bir hastalık olan SLE bulunan hastaların önemli bir kısmında CRP’nin neden yükselmediği bilinmemektedir.

2.2.1 CRP’nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir[46,57]. Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır [57-59]. Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir [57]. Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır [60]. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiolojisini göstermez [57]. CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir [46,61,62].

2.2.2 CRP'nin İnflamasyondaki Kullanımı

CRP konak savunmasında nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rol alır[63,64]. CRP hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etki gösterir. Hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir [45]. İnflamatuvar etkileri arasında makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını artırması sayılabilir, ayrıca kompleman sistemini aktive eder [65-67]. Bu etkileri ile CRP doku hasarını arttırabilir. Hayvanlara CRP verildiğinde deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsü (Mİ)'nde nekroze olan alan %40 artmaktadır [68].

CRP'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. Tavşan CRP geni verilmiş ve fazla miktarda CRP salgılayan farelerde antiinflamatuvar etki belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. CRP antiinflamatuvar etkisini esas olarak nötrofillerin damar duvarına adezyonunu azaltıp inflamasyon bölgesine geçişini azaltarak yapar. CRP aynı zamanda hücrelerin apoptozunda da rol oynayıp, antiinflamatuvar etki gösterir. CRP eksikliğinde apoptozda bozukluk olup, otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür [45].

2.3 Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (Şekil 1) [69]. Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [70]. Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT sentezi 11. Kromozom üzerinde bulunan *Calc-1* geni ile kontrol edilir. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25.aminoasidler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir [69].

2.3.1. PCT'nin İnflamatuvar Yanıttaki Rolü

İnflamatuvar yanıtın erken safhalarında, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler ilk bir üç saatte yükselir. Ancak kanda 8 saat kadar yüksek seviyede kalırlar. Sistemik inflamasyonda veya enfeksiyonda PCT iki-dört saatte ortaya çıkar, 8-24 saatte pik yapar. İnflamatuvar süreç devam ettikçe kanda kalır [1].

PCT'nin yarı ömrü 24 saattir, bu nedenle hasta sağlığına kavuştukça serum seviyeleri hızlıca normale iner. CRP ise 12-24 saatte yükselmeye başlar ve 3-7 gün yüksek seviyede kanda kalır. Sonuç olarak inflamasyonda PCT, CRP'den daha önce yükselmeye başlar, daha erken pik yapar ve iyileşme sürecinde daha erken normale döner. Bu nedenle inflamatuvar hastalıklarda PCT ile hasta takibi CRP ile yapılan takibe göre daha avantajlıdır [73].

Araştırmalar sepsis patogenezinde PCT'nin rolünü net olarak aydınlatamamıştır. Hayvan deneylerinde sepsisli farelere PCT verildiği zaman ölüm hızının 2 katına çıktığı görülmüştür oysa PCT antikoru verildiği zaman ise yaşam süresinin uzadığı görülmüştür. Bir diğer yandan ise yüksek miktarda PCT sağlıklı deney hayvanlarına verildiğinde zararlı etkisi görülmemiş. Bu bilgiler altında PCT'nin sistemik inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında zararlı olduğu anlaşılmıştır. Bazı kanıtlar PCT'nin nitrik oksit gibi sepsis sırasında damarsal değişikliklere katkı sağlayarak düz kas aktivitesini düzenlediğini göstermiştir [1,71].

2.3.2 PCT'nin Kullanım Alanları

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir.

PCT'nin klinikte kullanıldığı başlıca durumlar şunlardır [74].

- Sepsisin erken tanısında
- Nedeni bilinmeyen ateşin etyolojisinde enfeksiyonun tespit edilmesinde
- Akut respiratuvar distres sendromunda enfeksiyon kaynaklı sebeplerin ayırt edilmesinde
- Onkoloji hastalarında ateş etyolojisinde olası enfeksiyonun tespit edilmesinde

- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilmesinde
- Enfeksiyon veya sepsis tanısı alan hastalarda tedavinin izlenmesinde kullanılabilir.

Enfeksiyon tanısında en değerli yöntem kuşkusuz etkenin izole edilmesidir. Ancak bu yöntem her zaman mümkün olmayabilir ayrıca etkenin izole edilmesi uzun zaman alabilir. Acil tanı konması ve antibiyotik başlanması gereken enfeksiyöz durumlarda PCT ile tedaviyi yönlendirebiliriz [74].

2.4 Vitamin D Ve Bağışıklık Sistemi

Vitamin D yağda çözünen kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormondur. 25-hidroksi vitamin D depo formudur, ciltte ultraviyole ışınların etkisi ile aktif formu olan 1-25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşür. Vitamin D'nin hemen hemen tüm bağışıklık sistemi hücrelerine etkisi vardır. Dentritik hücreler, makrofajlar gibi antijen sunan hücreler, T ve B hücreleri vitamin D reseptörü (VDR) taşır .

2.4.1 Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D bir immünmodulator gibi dentritik hücrelerin maturasyon ve fonksiyonlarını inhibe eder, kazanılmış bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltır. Bu sebeple vitamin D eksikliği teorik olarak otoimmün hastalıkları artırabilir [75].

Gözlemsel çalışmalar vitamin D eksikliği ile tip 1 DM, multiple skleroz (MS) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile olan ilişkiyi ortaya koyar. Özellikle vaka kontrol çalışmalarını da içeren bir çok çalışmada, erken çocukluk döneminde vitamin D verilenlerde, ileriki yaşamlarında tip 1 DM gelişme riskinin %30 azaldığı gözlenmiştir [76,77]. Vitamin D ve alerjik hastalıklar ile ilgilide çelişkili sonuçlar literatürde mevcuttur.

2.4.2 Doğal Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Vitamin D kazanılmış bağışıklık sistemi aktivitesini azaltmasına rağmen, doğal bağışıklık sistemini özellikle monosit ve makrofajlar üzerinden aktive eder. Bakterial enfeksiyon sırasında monosit ve makroajlardaki vitamin D resöptörü ve 1 α -hidroksilaz ekspresyonu artar [78,79]. Bu nedenle vitamin D eksikliği ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki beklenen bir durumdur.

Vitamin D eksikliği Kuzay Amerika’da ve dünyada yaşlı popülasyonda %50-60 oranında görülür [80] bu oran kritik hastalarda %17-79 olarak bildirilmiştir[81]. Yoğun bakım hastalarında vitamin D eksikliği de artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir[82].

Bir çok uzman 20 ng/dL altındaki 25-hidroksi vitamin D seviyesini eksiklik, 20-30 ng/dl arası değeri ise yetmezlik olarak kabul eder [83,84].

2.5 Yoğun Bakım Ünitelerinde Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalığın gidişatını tahmin etmek, ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır [85]. Bunun için hastanın günlük sonuçları kullanılır.

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir. Hastalığın ciddiyeti ise, anatomik olarak [(travmada-Injury Severity Score (ISS)] ya da fonksiyonel olarak [nörolojik bozukluklarda Glasgow koma skoru (GKS)] değerlendirilebilir [86].

Yoğun bakıma yatışı sırasında pek çok hastanın tanısı konamamış olabilmektedir. Bu nedenle tanıya dayalı skorlama sistemlerinin uygulanabilmesi mümkün olmadığından, fizyolojik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation = APACHE), Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model= MPM), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score= SOFA) gibi sistemlerde, fizyolojik, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır. Bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile ilişki gösterir [87].

Henüz bu dört büyük skorlama sistemini karşılaştıran titizlikle yapılmış büyük bir çalışma yoktur. Elimizde 11,300 yoğun bakım hastasını kapsayan retrospektif çalışmada ve literatürün sistemik gözden geçirmesi sonucu APACHE skorlama sisteminin ön gördürücü olarak diğer skorlama sistemlerinden biraz daha üstün olduğu izlenmiştir [88,89].

2.5.1 APACHE 2 Skorlama Sistemi

İlk kez 1981 yılında tanımlanmıştır. 1985 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından yeniden yapılandırılmış olan skorlama sistemi o tarihten bu yana en çok kullanılan skorlama sistemi olmuştur [87]. Bu skorlama sisteminde yoğun bakıma alınan hastanın ilk 24 saatteki en kötü değerleri kullanılır.

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu, APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en yüksek puan 71'dir (Tablo 1). Toplam skor 20 olduğunda tahmini mortalite %40 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu %80'in üzerine çıkar.

APACHE II skorlama sisteminin yetersizlikleri de vardır: Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır [87].

Tablo 1: APACHE 2 Skorlama Sistemi [87]

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler				Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon									
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2									
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Glasgow koma skoru (GKS)									
Puan= 15-Gerçek GKS									
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)									
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan									
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*									
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, Immünsüpresyon: Immünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları YBÜ'ye 1 Eylül 2011 – 30 Ağustos 2012 tarihleri arasında enfeksiyon tanısı ile kabul edilen 52 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (4 Ağustos 2011, Karar no: 2011/177). Ayrıca Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Komisyon Başkanlığı ile çalışmanın desteklenmesi için sözleşme imzalanmıştır (20 Aralık 2012, Proje No: 2011.04.HD.027). Bu çalışmaya gebeler ve 18 yaşın altındaki hastalar alınmamıştır.

Tüm hastalardan YBÜ'ye yatışı sırasında genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, ön tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte, ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve tam kan sayımı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ile kan biyokimyası değerleri için venöz kan alındı. Alınan kanlar aynı gün içinde hastane merkez laboratuvarında çalışıldı. Kan biyokimyası ölçümleri Roche Diagnostic firmasına ait Cobas C501 model biyokimya otoanalizör cihazı ile aynı marka ticari ölçüm kitleri kullanılarak yapıldı. Tam kan sayımı Micromed firmasına ait Pentra DX 120 cihazı ile aynı marka ticari ölçüm kitleri kullanılarak yapıldı. Sedimentasyon ölçümü Greiner Bio-One firmasına ait Vacuette marka cihaz ile yapıldı. 25-OH-Vitamin D ve PCT ölçümü için hastalardan kan örnekleri venöz yol ile alındı. Alınan venöz kanlar 4000 devir/dakika da 4 dakika süre ile santrifüj edildi, elde edilen serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 C de saklandı. 25-OH-Vitamin D ölçümü Berthold firmasına ait gama counter ile RIA (radioaktif immuno assay) yöntemi kullanılarak yapıldı. PCT ölçümü RayBiotech firmasına ait araştırma kiti kullanılarak ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile Epoch marka plate reader kullanılarak yapıldı. Hastaların APACHE 2 skoru YBÜ'ye yatışında hesaplanarak kaydedildi.

Çalışmada sedimentasyon değeri, 45 hasta; CRP değeri, 49 hasta; 25-OH-vitamin D değeri, 50 hasta; MPV değeri, 50 hasta; kalsiyum değeri, 49 hasta; fosfor değeri, 49 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Normal değerler olarak; beyaz küre $4-10 \times 10^3/uL$, hemoglobin 12,5 - 17g/dL, trombosit $150-500 \times 10^3/uL$, ortanca trombosit hacmi (MPV) değeri 6 - 11 fL, CRP <0,5 mg/dl, sedimentasyon <20 mm/saat, 25-OH-vitamin D 20-30 ng/ml, kalsiyum 8,6 - 10,2mg/dL, fosfor 2.7 – 4.5mg/dL ve PCT <0.5 ng/ml kabul edilmiştir.

Hastalardan antibiyotik tedavisi öncesi kan, idrar, derin trakeal aspirat (entübe hastalardan) ve balgam kültürleri (entübe olmayan hastalardan) alındı. Hastaların takibinde kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi yeniden düzenlendi.

Hastaların YBÜ'de kaldığı süre (yoğun bakıma kabul ile yoğun bakım izlemini sonlandırma arasında geçen süre), YBÜ'den devir edildiği ilgili servislerde kaldığı süre (ilgili servise YBÜ'den kabul ile, servisten taburculuk arasında geçen süre) gün olarak kaydedilmiştir.

Hastaneden taburcu olan hastaların T.C. Düzce Valiliği İl Nüfus ve Vatandaşlık Müdürlüğünden alınan verilerle 30 ve 90 günlük yaşam süreleri tespit edilmiştir.

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve Standard sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük- yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's t-test veya non-parametrik Mann- Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizi cox analizi, sürekli değişkenler arası ilişki ise çoklu regresyon analizi ile araştırıldı. Tüm P değerleri çift-yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Çalışmaya YBÜ'ye enfeksiyon tanısı ile yatırılan 52 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 20'si kadın (%38.5), 32'si erkekti (%61.5) ve ortalama yaşları 69.56 ± 14.02 bulundu (Tablo 2).

Hastaların yatış enfeksiyon hastalığı tanıları değerlendirildiğinde; 49'una (%94.2) sepsis, 16'sına (%30.8) solunum yolu enfeksiyonu ve 7'sinde (%13.5) idrar yolu enfeksiyonu tanısı kondu (Tablo 3). Bu hastaların 12'sinde (%23) sepsis ile solunum yolu enfeksiyonu birlikte, 5'inde (%9.6) sepsis ile idrar yolu enfeksiyonu birlikte, 2'sinde (%3.8) ise sepsis, solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu üçü birlikte saptanmıştır.

Hastaların eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde, en sık saptanan hastalıklar sıklık sırasına göre; solunum yetmezliği (%21.2), konjestif kalp yetmezliği (%19.2), hipertansiyon (%17.3), serebrovasküler hastalık (%17.3), koroner arter hastalığı (%9.6), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%9.6), kronik böbrek yetmezliği (%9.6), diabetes mellitus (%7.7), karaciğer yetmezliği (%7.7), gastrointestinal sistem kanaması (%3.8), akciğer embolisi (%1.9), dissemine intravasküler koagülasyon (%1.9), idiyopatik pulmoner fibrozis (%1.9) olarak saptandı (Tablo 4).

YBÜ'ye kabuldeki ortalanca laboratuvar değerleri; hemoglobin değeri 12.2 (7.3-16.7) g/dl, beyaz küre değeri $15.49 (3.91-76.4) \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit değeri 244.36 (35.4-748) $\times 10^3/\text{mm}^3$, eritrosit sedimentasyon hızı 52.7 (2-140) mm/saat, CRP değeri 12.4 (0.6-34.7) mg/dl, 25-OH-vitamin D düzeyi 14.27 (1.5-53.7) ng/ml, PCT değeri 608.9 (43.9-7156) pg/ml, MPV değeri 8.48 (6-11.8) fL, kalsiyum değeri 8.33 (6.1-10.3) mg/dl, fosfor değeri 4.6 (1.7-10.2) mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Hastaların kabul sırasındaki ortalanca APACHE II skoru 19.4 (1-43) hesaplanmıştır.

Tablo 2: Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya Alınan Hasta Sayısı	52
Kadın/Erkek Cinsiyet Sayısı	20/32
Hastaların Ortalama Yaşı	69.56 ± 14.02

Tablo 3: Enfeksiyon tanısı konan hastaların odaklara göre dağılımı

Sepsis	49
Solunum Yolu Enfeksiyonu	16
İdrar Yolu Enfeksiyonu	7

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Hastalara Eşlik Eden Hastalıklar

Solunum Yetmezliği	11
Konjestif Kalp Yetmezliği	10
Hipertansiyon	9
Serebrovasküler Hastalık	9
Koroner Arter Hastalığı	5
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	5
Kronik Böbrek Yetmezliği	5
Diabetes Mellitus	4
Karaciğer Yetmezliği	4
Gastrointestinal Sistem Kanaması	2
Diğer	3

Tablo 5: Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Hemoglobin Değeri (g/dl)	12.18 (7.3-16.7)
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	15.49 (3.91-76.4)
Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	244.36 (35.4-748)
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	52.7 (2-140)
Serum CRP Değeri (mg/dl)	12.4 (0.6-34.7)
Serum 25-OH-vitamin D düzeyi (ng/ml)	14.27 (1.5-53.7)
Serum PCT Değeri (pg/ml)	608.9 (43.9–7156)
Trombosit MPV Değeri (fL)	8.48 (6-11.8)
Serum Kalsiyum Değeri (mg/dl)	8.33 (6.1-10.3)
Serum Fosfor Değeri (mg/dl)	4.6 (1.7-10.2)

4.2. Mikrobiyolojik Kültür Değerlendirme Sonuçları

Mikrobiyolojik kültür değerlendirmesi 52 hastada yapılmış ve kültür sonuçlarına bakıldığında; 34 hastanın kan örneklerinde, 13 hastanın solunum yolu örneklerinde ve 10 hastanın idrar örneklerinde üreme saptanmıştır.

Kan örneklerinde saptanan bakteri dağılımı; 18 metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, 5 *Escherichia coli*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Acinetobacter baumannii*, 2 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok, 1 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, 1 *Stafilokokus epidermidis*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *enterokokus spp* ve 1 *Enterobacteriaceae* şeklindedir (Tablo 6).

Solunum yolu örneklerinde saptanan bakteri ve mantar dağılımı; 4 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, 3 *Escherichia coli*, 2 *Acinetobacter baumannii*, 1 *Candida albicans* şeklindedir (Tablo 7).

İdrar örneklerinde saptanan bakteri ve mantar dağılımı; 4 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Escherichia coli*, 2 *enterokokus spp*, 1 *Acinetobacter baumannii*, 1 non-albicans *candida* şeklindedir (Tablo 8).

Toplam 12 hastada ise hiçbir örnekte üreme tespit edilememiştir.

Tablo 6: Kan Örneklerinde Saptanan Bakteri Dağılımı

Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	18
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	2
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	1
<i>Stafilokokus epidermidis</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterokokus spp</i>	1
<i>Enterobacteriaceae</i>	1

Tablo 7: Solunum Yolu Örneklerinde Saptanan Bakteri ve Mantar Dağılımı

Pseudomonas aeruginosa	4
Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus	3
Escherichia coli	3
Acinetobacter baumannii	2
Candida albicans	1

Tablo 8: İdrar Örneklerinde Saptanan Bakteri ve Mantar Dağılımı

Klebsiella pneumoniae	4
Escherichia coli	2
Enterokokus spp	2
Acinetobacter baumannii	1
Nonalbicans candida	1

4.3. Yoğun Bakımda Yatış Süresi ve Mortalite Sonuçları

Olguların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri 1-100 gün arasında değişmekte olup; ortalama yoğun bakımda kalış süresi 17 gün saptandı. YBÜ’de yatış süresi ve PCT serum seviyesi Pearson Korelasyon Yöntemi ile karşılaştırıldı fakat anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.270$).

Toplam 25 (%48.1) hasta hayatını kaybederken, 27 (% 51.9) hasta YBÜ’den taburcu edilmiştir.

4.4. Hastaneden Taburculuk Sonrası 30 günlük ve 90 Günlük Yaşam Süreleri Sonuçları

YBÜ’den taburcu edilen 27 hastadan, 22’si (%42.3) 30 günlük yaşam süresine, 21’de (%40.4) 90 günlük yaşam sürelerine ulaşmıştır.

4.5 Yoğun Bakımda Mortalite Sonuçlarının İlişkili Olduğu Durumlar

Takip edilen 52 hastanın 25'i (% 48.1) YBÜ'de hayatını kaybederken, 27'si (% 51.9) YBÜ'den taburcu edilmiştir. Takip edilen 32 erkek hastanın 15'i (% 46.9), 20 bayan hastanın 10'u (%50) YBÜ'de takip edilirken hayatlarını kaybetmişlerdir. YBÜ'den taburcu edilen 17 (%53.1) erkek ve 10 (%50) bayan hasta taburculuk için cinsiyet açısından anlamlı fark oluşturmamışlardır (p=0.826).

YBÜ'de hayatını kaybeden hastalar ile YBÜ'den taburcu edilen hastalar arasında yaş, yatış süresi, serum MPV, kalsiyum, fosfor, 25-OH-vit D, PCT değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Yaş, YBÜ Yatış Süresi, Laboratuvar Değerlerinin, Mortalite ve Sağkalımla İlişkisi

	Hayatını kaybeden (n=25)	Sağ kalan (n=27)	P
Yaş	73.20 (± 2,29)	66.19 (±2,98)	0.071
YBÜ'de yatış süresi	18.32 (±4.161)	15,82 (±4.44)	0.697
Trombosit MPV değeri (fL)	8.79	8.12	0.166
Serum Kalsiyum Değeri (mg/dl)	8.39	8.29	0.720
Serum Fosfor Değeri (mg/dl)	5.01	4.37	0.252
Serum 25-OH-vit D	15.93(±2.4)	12.98 (±2.39)	0.395
Serum PCT değeri	522.17 (±292.38)	689.21 (±281.34)	0.682

Hastaların YBÜ'ye yatış öncesi tanıları da (KKY, SVO, HT, KOAH, KBY, Pulmoner Emboli, Solunum Yetmezliği, DIC, KC yetmezliği, GIS kanama, KAH, DM, IPF) hayatını kaybeden hastalar ile, taburcu edilen hastalar arasında anlamlı fark oluşturmamışlardır (Tablo 10).

Tablo 10: Hastalara Eşlik Eden Hastalıkların Mortalite ve Sağkalım İle İlişkisi

	Hayatını kaybeden (n=25)	Sağ kalan (n=27)	P
KKY	3	7	0.197
SVO	5	4	0.621
HT	2	7	0.08
KOAH	2	3	0.703
KBY	2	3	0.703
Pulmoner Emboli	1	0	0.223
Solunum Yetmezliği	5	6	0.845
DIC	1	0	0.223
KC yetmezliği	2	2	0.936
Gis kanama	1	1	0.956
KAH	1	4	0.171
DM	1	3	0.325
IPF	1	0	0.223

YBÜ’de, sepsis tanısı ile takip edilen hastalardaki ölüm oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilenler hastalardan anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.043$). Buna karşın solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Enfeksiyon Kaynağının Mortalite ve Sağkalım İle İlişkisi

	Hayatını kaybeden (n=25)	Sağ kalan (n=27)	P
Sepsisli hasta	25	24	0.043
Sepsisli olmayan hasta	0	3	
SYE olan	7	9	0.677
SYE olmayan	18	18	
İYE olan	3	4	0.766
İYE olmayan	22	24	

SYE: Solunum yolu enfeksiyonu İYE: idrar yolu enfeksiyonu

YBÜ’de hayatını kaybeden hastalar ile YBÜ’den taburcu edilen hastalar APACHE-2 skorları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.187$).

Ayrıca YBÜ’den şifa ile taburcu durumunu etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile; yaş, HT, 25-OH-vitD, CRP, PCT, Apache-2 değerleri multiple logistic regression analizi ile incelenmiştir. Sonuç olarak HT tanısı olan hastalarda ölüm riski azalmakta ($p=0.035$), CRP seviyesi arttıkça ise ölüm riski 1.105 kat artmaktadır ($p=0.043$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların 25-OH-vitamin D, CRP, PCT, APACHE-2 Değerlerinin, Mortalite ve Sağkalım İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

YBÜ’den şifa ile taburculuğu etkileyen faktörler	P
Yaş	0.248
Serum 25-OH-vit D	0.114
Serum CRP	0.043
Serum PCT	0.403
APACHE II	0.437

4.6 Otuz Günlük Yaşam Süresine Ulaşan Hastalarda Hasta Sonuçlarının İlişkili Olduğu Durumlar

Şifa ile YBÜ’den servise taburcu edilen hastaların, hastaneden taburculuğu sonrası 22’si (% 42.3) 30 günlük yaşam süresine ulaşmışlardır. Cinsiyet açısından bakıldığında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.756$) (Tablo 13).

Tablo 13: 30 Günlük Yaşam Süresinin Cinsiyet İle İlişkisi

	30 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=30)	30 günlük yaşam süresine ulaşan (n=22)	P
Erkek	19 (% 63,3)	13 (% 59,1)	0.756
Kadın	11 (% 36,7)	9 (% 40,9)	

YBÜ’den taburcu edilen hastalar, hastane taburculuğundan sonra otuz günlük yaşam süresine ulaşıp ulaşmama açısından; yaş, yatış süresi, serum MPV, kalsiyum, fosfor, 25-OH-

vit D, PCT değerleri incenmiştir. Yaş dışındaki değerlerde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,041) (Tablo 14).

Tablo 14: 30 Günlük Yaşam Süresinin, Yaş, YBÜ Yatış Süresi ve Laboratuar Değerleri İle İlişkisi

	30 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=30)	30 günlük yaşam süresine ulaşan (n=22)	P
Yaş	72.90 (± 2.12)	64.94 (±3.39)	0.041
YBÜ’de yatış süresi	18.33 (±4.21)	15.22 (±4.91)	0.633
Trombosit MPV değeri (fL)	8.81	8.03	0.071
Serum Kalsiyum Değeri (mg/dl)	8.37	8.3	0.785
Serum Fosfor Değeri (mg/dl)	4.89	4.39	0.379
Serum 25-OH-vit D	15.06(±2.31)	13.54 (±2.61)	0.665
Serum PCT değeri	573.33 (±267.25)	657.41 (±312.09)	0.839

Hastaların YBÜ’ye yatış öncesi tanıları da (KKY, SVO, HT, KOAH, KBY, Pulmoner Emboli, Solunum Yetmezliği, DIC, KC yetmezliği, GIS kanama, KAH, DM, IPF) hastane taburculuğundan sonra otuz günlük yaşam süresine ulaşıp ulaşmama açısından değerlendirilmiştir. Yatış ncesi tanıları ile, hastane sonrası 30 günlük yaşamla ilişkili bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışmalara Alınan Hastalara Eşlik Eden Hastalıkların 30 Günlük Yaşam Süresine Etkisi

	30 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=30)	30 günlük yaşam süresine ulaşan (n=22)	P
KKY	4	6	0.210
SVO	5	4	0.887
HT	3	6	0.105
KOAH	2	3	0.403
KBY	2	3	0.403
Pulmoner Emboli	1	0	0.291
Solunum Yetmezliği	6	5	0.812
DIC	1	0	0.291
KC yetmezliği	3	1	0.453
Gis kanama	1	1	0.823
KAH	1	4	0.07
DM	1	3	0.167
IPF	1	0	0.291

YBÜ’den taburcu edilen 27 hasta ilgili servislerde takip edilmişlerdir. Hastaların 30 günlük yaşam süresine ulaşması açısından servislerde takibi bakımından karşılaştırılmıştır. YBÜ sonrası serviste yatış süresi uzun olan grupta, hastane sonrası 30 günlük yaşam süresine ulaşma daha yüksek oranda bulunmuştur ($p<0.001$).

YBÜ’de sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda otuz günlük yaşam süresine ulaşma oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilen hastalardan düşük bulunmuştur ($p=0.020$). Buna karşın solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Enfeksiyon Odağının 30 Günlük Yaşam Süresi İle İlişkisi

	30 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=30)	30 günlük yaşam süresine ulaşan (n=22)	P
Sepsisli hasta	30	19	0.020
Sepsisli olmayan hasta	0	3	
SYE olanlar	9	7	0.888
SYE olmayanlar	21	15	
İYE olanlar	4	3	0.975
İYE olmayanlar	26	19	

SYE: Solunum yolu enfeksiyonu İYE: idrar yolu enfeksiyonu

YBÜ'ye yatış sırasında bakılan APACHE-2 skoru, hastaneden taburculuk sonrası otuz günlük yaşam süresine ulaşmayanlarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. (p=0.046)

Ayrıca hastaneden taburcu olduktan sonra otuz günlük yaşam süresine ulaşma durumunu etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile; yaş, HT, 25-OH-vit D, CRP, PCT, Apache2 ve serviste yatış süresi değerleri multiple logistic regression analizi ile incelenmiştir. Serviste yatış süresi uzun olan hastalarda otuz günlük yaşam süresine ulaşma oranı artmaktadır (p=0.003) (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların Yaş, 25-OH-vitD, CRP, Prokalsitonin, APACHE II Değerlerinin ve Serviste Yatış Sürelerinin 30 Günlük Sağkalım İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

YBÜ'den şifa ile taburculuğu etkileyen faktörler	P
Yaş	0.425
25-OH-Vitamin D	0.623
CRP	0.133
Prokalsitonin	0.782
Apache2	0.494
Serviste Yatış Süresi	0.003

4.7 Doksan Günlük Yaşam Süresine Ulaşan Hastalarda Hasta Sonuçlarının İlişkili Olduğu Durumlar

Şifa ile YBÜ'den taburcu edilen hastaların, hastaneden taburculuğu sonrası 21 hasta (%40.4) 90 günlük yaşam süresine ulaşmıştır. Cinsiyet açısından bakıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.592) (Tablo 18).

Tablo 18: 90 Günlük Yaşam Süresinin Cinsiyet İle İlişkisi

	90 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=31)	90 günlük yaşam süresine ulaşan (n=21)	P
Erkek	20 (%64.5)	12 (%57.1)	0.592
Kadın	11 (%35.5)	9 (%42.9)	

YBÜ'den taburcu edilen hastalar, hastane taburculuğundan sonra doksan günlük yaşam süresine ulaşıp ulaşmama açısından; yaş, yatış süresi, serum MPV, kalsiyum, fosfor, 25-OH-vitamin D, PCT değerleri incenmiştir. Yaş dışındaki değerlerde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,023) (Tablo 19).

Tablo 19: 90 Günlük Yaşam Süresinin, Yaş, YBÜ Yatış Süresi ve Laboratuvar Değerleri İle İlişkisi

	90 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=31)	90 günlük yaşam süresine ulaşan (n=21)	P
Yaş	73.16 (± 2.06)	64.24 (±3,48)	0.023
YBÜ'de yatış süresi	17.84 (±4.14)	15.81 (±5.04)	0.757
Trombosit MPV değeri (fL)	8.73	8.11	0.161
Serum Kalsiyum Değeri (mg/dl)	8.36	8.31	0.866
Serum Fosfor Değeri (mg/dl)	4.81	4.48	0.563
Serum 25-OH-vit D	14.72(±2.28)	13.95 (±2.67)	0.828
Serum PCT değeri	557.19 (±262.76)	685.24 (±319.25)	0.758

Hastaların YBÜ'ye yatış öncesi tanıları da (KKY, SVO, HT, KOAH, KBY, Pulmoner Emboli, Solunum Yetmezliği, DIC, KC yetmezliği, GIS kanama, KAH, DM, IPF) hastane taburculuğundan sonra doksan günlük yaşam süresine ulaşip ulaşmama açısından değerlendirilmiştir. Yatış öncesi tanıları ile, hastane sonrası 90 günlük yaşamla ilişkili bulunmamıştır (Tablo 20).

Tablo 20: Çalışmalara Alınan Hastalara Eşlik Eden Hastalıkların 90 Günlük Yaşam Süresine Etkisi

	90 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=31)	90 günlük yaşam süresine ulaşan (n=21)	P
KKY	4	6	0.163
SVO	5	4	0.786
HT	3	6	0.079
KOAH	3	2	0.985
KBY	2	3	0.352
Pulmoner Emboli	1	0	0.306
Solunum Yetmezliği	6	5	0.701
DIC	1	0	0.306
KC yetmezliği	3	1	0.502
Gis kanama	1	1	0.779
KAH	1	4	0.05
DM	1	3	0.143
IPF	1	0	0.306

YBÜ'den taburcu edilen 27 hasta ilgili servislerde takip edilmişlerdir. Hastaların 90 günlük yaşam süresine ulaşması açısından servislerde takibi bakımından karşılaştırılmıştır. Hastanede yatış süresi uzun olan grupta, hastane sonrası 90 günlük yaşam süresine ulaşma daha yüksek oranda bulunmuştur ($p<0.001$).

YBÜ'de sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda doksan günlük yaşam süresine ulaşma oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilen hastalardan düşük bulunmuştur ($p=0.017$). Buna

karşın solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Enfeksiyon Odağının 90 Günlük Yaşam Süresi İle İlişkisi

	90 günlük yaşam süresine ulaşamayan (n=31)	90 günlük yaşam süresine ulaşan (n=21)	P
Sepsisli hasta	31	18	0.017
Sepsisli olmayan hasta	0	3	
SYE olanlar	10	6	0.777
SYE olmayanlar	21	15	
İYE olanlar	4	3	0.886
İYE olmayanlar	27	18	

SYE: Solunum yolu enfeksiyonu İYE: idrar yolu enfeksiyonu

YBÜ'ye yatış sırasında bakılan APACHE-2 skorunun, hastaneden taburculuk sonrası doksan günlük yaşam süresine ulaşmada anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0.07).

Ayrıca hastaneden taburcu olduktan sonra doksan günlük yaşam süresine ulaşma durumunu etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile; yaş, HT, vit D, CRP, PCT, APACHE II ve serviste yatış süresi değerleri multiple logistic regression analizi ile incelenmiştir. Sonuç olarak serviste yatış süresi artan hastalarda doksan günlük yaşam süresine ulaşma ihtimali artmaktadır (p=0.004) (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların Yaş, 25-OH-vitamin D, CRP, Prokalsitonin, APACHE II Değerlerinin ve Serviste Yatış Sürelerinin 90 Günlük Sağkalım İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

	P
Yaş	0.122
25-OH-Vitamin D	0.968
CRP	0.183
Prokalsitonin	0.617
Apache2	0.917
Serviste Yatış Süresi	0.004

5. TARTIŞMA

Günümüzde yoğun bakım üniteleri, kritik hastalarda hastalığın sebebinin veya çeşitli durumlarda ortaya çıkan semptomlarının tedavilerine yönelmiş multidisipliner bir tıp alanı olmuştur.

Toplumsal refah düzeyinin artması, çalışma sürelerinin kısalması, tıptaki ilerlemeler, bilim ve teknolojiadaki gelişmeler sayesinde insanlarda beklenen yaşam süresi artmıştır. Yaşam süresinin uzaması insanların daha fazla hastalık ile yaşamalarına neden olmuştur. Bu durum, YBÜ'lerde daha ileri yaşta ve karmaşık komorbiditeleri olan hastaların takip edilmesi olarak yansımıştır. Bu nedenle YBÜ hastaları mortalite riski yüksek hastalardır. Mortaliteyi yükselten risk faktörlerinin başında da enfeksiyon gelmektedir.

Mortalite oranının yüksek olması nedeni ile YBÜ'de takip edilen hastalarda risk faktörlerini kapsayan prognoz belirleyici ideal bir yöntem geliştirilmeye çalışılmaktadır. Biz de PCT, YBÜ'ye kabul edilen enfeksiyon tanılı hastalarda prognoz belirleyici ve uygulanabilir bir parametre olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda ek olarak YBÜ'de mortaliteyi etkileyebileceğini öngördüğümüz 25-OH-vit D, CRP, MPV, Hb, Ca, fosfor parametrelerini de inceledik. Ayrıca daha önceden geliştirilmiş ve en çok kabul gören APACHE 2 skorlama sistemini de değerlendirdik.

Literatürde PCT ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu, kritik hastalardaki sepsis tanısında PCT değeri üstüne odaklanmıştır. Bizim çalışmamız ise PCT'nin YBÜ'deki enfeksiyon tanılı hastalarda mortaliteyi ve YBÜ yatış süresini öngörmesi üzerine kurulmuştur.

Çalışmamız yaşları 29 ile 88 arasında değişmekte olan toplam 52 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada YBÜ'ye yatan olgularda mortalite oranı %48.1 saptandı.

Sepsis yüksek mortalite hızına sahip bir hastalıktır, tahmini oranı %20-50 arasındır [90]. Daha önce yapılan bir çok çalışmada yoğun bakıma yatan kritik hastalarda mortalite oranları yüksek saptanmıştır [91-94]. Bizim çalışmamızda ise hastaların 49'unda (%94.2) sepsis tanımlanmıştır. Kalan 3 hastanın ikisinde solunum yolu enfeksiyonu tanımlanmıştır, bir hastada ise enfeksiyon odağı tanımlanamamıştır. Sepsis tanısı olan ve olmayan hastalar, YBÜ'den taburculuk ve YBÜ'de hayatlarını kaybetmesi açısından karşılaştırıldığında, sepsisin mortaliteyi artırdığı çalışmamızda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0.043$).

Çalışmamızda sepsisin 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayan hasta grubunda anlamlı derece önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır (sırası ile $p=0.020$, $p=0.017$).

Yoğun bakımdan taburcu olan, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşan hastalarda cinsiyet ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte yaştan yoğun bakımda mortalite için risk faktörü olmadığı fakat 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayanlarda anlamlı risk faktörü olduğu bulundu (p değeri sırası ile 0.041, 0.023). Morten ve arkadaşlarının yaptığı yaşlı (çalışmada 75 yaş ve üstü yaşlı olarak kabul edilmiş) hastalar ile yaşlı olmayan hastaların yoğun bakım ve sonrası mortalite çalışmasında; yoğun bakımda yaşlı hastalarda mortalitenin yaşlı olmayan grup ile aynı fakat bir yıllık yaşam süresine ulaşmada yaşlı hasta grubunda mortalitenin yüksek olduğu bulunmuş [95]. Wolfgang ve arkadaşlarının YBÜ’de yatan cerrahi hastaların yoğun bakım sonrası yaşam süresi için yaptığı gözlemsel çalışmada yaştan hem kısa dönem (150 günden az) hem uzun dönem (150 gün ve daha fazla) yaşam süresi için güçlü bağımsız belirleyici olduğu bulunmuş [96]. Venker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yoğun bakım sonrası hastaların 60 günlük yaşam süresine ulaşmada yaştan önemli bir faktör olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada yaş arttıkça 60 günlük yaşam süresine ulaşma oranı azalmıştır [97].

Literatür taramasında ise PCT’nin mortaliteyi ve yaşam süresini öngördürücü etkisi için yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili çıkmıştır. Suberviola ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde septik şoklu hastalarda yaptığı çalışmada yoğun bakıma alınan hastalarda serum prokalsitonin, CRP ve beyaz küre ölçümlerinin hiçbirinin tek başına mortaliteyi öngördürücü değeri olmadığı bulunmuş. Fakat çalışmada, prokalsitonin seri ölçümler ile seviyesinin düştüğü hasta grubunda mortalitenin azaldığı anlamlı derecede görülmüş [98]. Azevedo ve arkadaşlarının ağır sepsisli ve septik şoklu 28 hasta ile yaptığı gözlemsel çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş. Bu çalışmada da yoğun bakıma kabul sırasında bakılan serum prokalsitonin değeri ile mortalite arasında ilişki bulunmamış fakat seri ölçümler sırasında serum prokalsitonin değeri azalan hastalarda mortalite daha düşük bulunmuş [99]. Neuenschwander ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada febril nötropenik hastalarda serum prokalsitonin seviyesi ile 28 günlük mortalite arasında ilişki bulunmamış [100]. Sudhir ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesine alınan 100 akut sepsisli hastalar yaptığı prospektif çalışmada da serum PCT seviyesi ile mortalite arasında ilişki bulunmamış [101].

Kenzeka ve arkadaşlarının 206 hastada yaptığı prospektif ve gözlemsel çalışmada sepsisli hastalarda prokalsitonin ile erken dönem mortalite arasında ilişki saptanmış. Bu

çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi serum PCT hastaların kabulü sırasında bakılmış. PCT değeri yüksek olan grupta 28 günlük yaşam süresinin daha kısa olduğu bulunmuş [102]. Pettila ve arkadaşlarının sepsis şüpheli 61 yoğun bakım hastasında yaptığı prospektif kohort çalışmasında 1. Gün (hastanın yoğun bakıma geldiği gün) ve 2. Gün ölçülen yüksek PCT değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuş [103]. Seligman ve arkadaşlarının ventilatör ilişkili pnömoni hastalarda mortalite için 1. Günde bakılan PCT'nin güçlü negatif prediktör olduğu ve 4. Günde bakılan PCT'nin güçlü pozitif prediktör olduğu bulunmuş [104]. Masiá ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek PCT seviyeleri ile ilerlemiş pnömoni arasında ilişki bulunmuş [105]. Literatürde ki bu çelişki irksal faktörlerden, çalışma planındaki farklılıklardan, hasta sayılarından ve enfeksiyon odağının farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda ise yoğun bakımdan taburcu olan, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşan hastalarda serum prokalsitonin seviyesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızın bu konudaki eksikliği ise seri PCT ölçümü yapmamamızdır.

Literatürde CRP ile yapılan mortalite öngördürücü çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış. Prieto ve arkadaşlarının YBÜ'ye herhangi bir sebeple yatırılmış 879 hastada yaptığı retrospektif çalışmada CRP'nin mortalite için erken ve güçlü bir belirteç olduğu bulunmuş [106]. Lobo ve arkadaşlarının 313 YBÜ hastası ile yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş [107]. Fakat literatür taramasında çalışmalar daha çok CRP'nin mortaliteyi öngördürücü değeri olmadığı yönündedir. Pettilä ve arkadaşlarının 108 sepsis şüpheli YBÜ hastasında yaptığı çalışmada CRP'nin prognostik değerinin olmadığı gösterilmiş [108]. Seller-Pérez G ve arkadaşlarının mekanik solunum cihazına bağlı 77 hastada yaptığı prospektif çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş [109]. Devran ve arkadaşlarının YBÜ'de ağır sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada 3. gün CRP değerinin ilk CRP değerinden ve CRP artış miktarından daha değerli olduğu bulunmuş [110]. Silvestre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ilk bakılan CRP değerinin sepsis mortalitesini öngörmeye uygun olmadığı bulunmuş [111]. Bunlara ek olarak YBÜ'den taburculuk sırasında bakılan CRP'nin, yüksek seviyede olması ile YBÜ sonrası hastane mortalitesi arasında anlamlı ilişki gösteren çalışmalarda mevcuttur [112,113]. Bizim çalışmamızda ise CRP multiple logistic regression analizi ile değerlendirildiğinde YBÜ'de mortalite riskini 1.105 kat artırdığı bulunmuştur (p=0.043). Fakat CRP seviyesi ile hastane sonrası 30 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı

ilişki bulunmadı. Çalışmalar arasında bu farklılıkların ortaya çıkmasında en büyük etken çalışmaya alınan hastalarda ki farklılıktır. CRP'nin mortalite ile anlamlı ilişkisi çıktığı çalışmalar YBÜ'ye alınan genel hasta grubunda daha ön plandadır. Bizim çalışmamızda CRP mortalite ile anlamlı çıkmasına rağmen hasta sayımız azdır. CRP'nin mortalite ile ilişkisini incelemek için daha çok hasta sayısı ile genel hasta grubunu enfeksiyonlu hasta grubuyla karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yeni yapılacak çalışmalarda YBÜ'de seri ve taburculuk günü CRP ölçümü yapılması uygun olacaktır. Bu sayede hem YBÜ'de hem de YBÜ'den taburculuk sonrası mortalite ile ilişkisi incelenebilir.

Literatürde 25-OH-vitamin D ile yoğun bakım hastalarında mortalite ilişkili çalışmalarda 25-OH-vitamin D eksikliği ile mortalite arasında ilişki bulunmuş. Arnsoy ve arkadaşlarının 130 yoğun bakım hastasını takip ettiği çalışmada 20 ng/ml altında vit-D değerleri yetersiz olarak kabul edilmiş. Bu çalışmada 20 ng/ml den fazla vit-D düzeyleri olan hasta grubunda 20 ng/ml den az hasta grubuna göre YBÜ'de mortalite oranı anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p<0.05$) [114]. Amrein ve arkadaşlarının 480 kritik hastada çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışmada; 20 ng/ml'den az 25-OH-vitamin D düzeyine sahip hastalara 25-OH-vitamin D verilmiş. 25-OH-vitamin D verilen hasta grubunda YBÜ, hastane mortalitesi oranında ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinde azalma saptanmış [115]. Fakat bu çalışmalar genel hasta popülasyonunda yapılmış. Cecchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise YBÜ'de yatan septik hastalar ile travma hastaları yatış günü 25-OH-vitamin D düzeyi açısından karşılaştırılmış. Sepsis grubunda varyasyon analizinde (univariate) düşük 25-OH-vitamin D seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki çıkmış fakat multiple logistic regression analizinde 25-OH-vitamin D nin mortalite için öngördürücü değeri olmadığı bulunmuş. Yazar çalışmanın tartışma kısmında vit-D seviyesi ile YBÜ'de mortalite arasında ilişkinin net olmadığını vurgulamış [116]. Bizim çalışmamız ise YBÜ'de enfeksiyonlu hastalarda yapıldığı için bu açıdan ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızda YBÜ'de mortalite ile hastaneden taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük yaşam sürelerinin YBÜ'ye yatış sırasında bakılan 25-OH-vitamin D seviyesi ile ilişkili olmadığı bulundu. 25-OH-vitamin D ile YBÜ mortalitesi ile kısa ve uzun dönem mortalite ilişkisinin saptanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatür taramasından enfeksiyonlu veya sepsisli YBÜ hastalarında 25-OH-vitamin D eksikliğinin prognostik değeri için kesin bir kanıya varmak güçtür.

APACHE 2 skorum sistemi 1985 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından yeniden yapılandırılmıştır ve o tarih den bu yana en çok kullanılan skorum sistemi olmuştur [87].

Literatür incelendiğinde YBÜ’de mortalite ile APACHE 2 arasında anlamlı ilişki bulunan bir çok çalışma olduğu görülmüştür [117-120]. Bizim çalışmamızda ise hastane sonrası 30 günlük yaşam ile YBÜ’ye yatış sırasında bakılan APACHE 2 arasında varyasyon (univariate) analizinde anlamlı derecede ters oran bulundu ($p=0.046$). Aynı değerler için bakılan multiple logistic regression analizinde anlamlı ilişki bulunmadı. YBÜ mortalitesi ve hastane sonrası 90 günlük mortalite ile APACHE-2 arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bizde sonuçların farklı çıkması nedeni olarak çalışmamıza alınan hasta sayısının literatürdeki çalışmalardan daha az olması olabilir. Ayrıca APACHE-2 skorum sistemi de altın standart bir yöntem değildir. Çünkü herhangi bir hastalık alt grubu için (örneğin KC yetmezliği, sepsis vs.) tam bir öngöründe bulunamaz ve ayrıca başka bir yataklı servisten gelen hastalarda öngördüğü mortalite değeri gözlenen mortalite değerinden daha düşük olur [121-122]. Çalışmamızda ki hasta grubunun enfeksiyonlu hastalardan oluşması ve hastane içindeki diğer servislerden alınan hastalarında olması APACHE 2 ile ilgili sonuçların anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca ırksal faktörlerde APACHE 2 ile ilgili sonuçların anlamsız çıkmasına katkı sağlamış olabilir çünkü APACHE 2 skorum sistemi ABD’de geliştirilmiştir. Rowan ve arkadaşlarının Britanya ve İrlanda verileri ile yaptığı çalışmada APACHE 2’nin bu popülasyona tam uymadığı belirtilmiştir [123].

Çalışmamızda ek olarak yatış süresi, serum MPV, kalsiyum, fosfor değerleri ve hastaların YBÜ’ye yatış öncesi tanıları da (KKY,SVO, HT, KOAH, KBY, Pulmoner Emboli, Solunum Yetmezliği, DIC, KC yetmezliği, GIS kanama, KAH, DM, IPF) YBÜ’de mortalite açısından incelenmiştir. Varyasyon (univariate) analizinde hayatını kaybeden hastalar ile şifa ile sonuçlanan hastalar arasında anlamlı fark oluşturamamışlardır. Multiple logistic regression analizinde ise HT tanısı olan hastalarda ölüm riskinin anlamlı oranda azaldığı görüldü ($p=0.035$). Bu sonucu HT’yi enfeksiyon ve sepsisli hastalarda şok tablosuna girmekten; organ perfüzyonunu devam ettirerek koruyarak olabileceğini düşündük. Fakat çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı nedeni ile bunu genellemek şimdilik doğru olmaz. Ayrıca literatürde geniş çalışmalar ile bunu destekleyecek ek bilgi bulunamadı. Bu bilginin genellenebilmesi için fazla hasta sayısı ile çok merkezli çalışmaların yapılması ve alt grup analizlerinin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir.

Serum MPV, kalsiyum, fosfor değerleri ve hastaların YBÜ’ye yatış öncesi tanıları (KKY,SVO, HT, KOAH, KBY, Pulmoner Emboli, Solunum Yetmezliği, DIC, KC yetmezliği, GIS kanama, KAH, DM, IPF) hastane sonrası 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşma açısından da incelenmiştir. Fakat aralarında anlamlı ilişki saptanmadı.

Son olarak çalışmamızda YBÜ'den taburculuk sonrası hastane takibi uzun olanlarda hastane sonrası 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşma oranında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$). Bu sonucu ilk bakışta çelişkili olarak düşünebiliriz. Ancak intravenöz antibiyotik tedavisinin erken dönemde oral tedaviye döndürülmesi, taburcu edilen hastaların tekrar hastaneye ulaşmadaki güçlükleri ve kontrollere zamanında gelmemesi, kontrole gelen hastaların ise poliklinik şartlarında hasta yoğunluğu nedeni ile tam olarak değerlendirilememesi, hasta ve yakınlarının eve önerilen tedaviyi tam yapamaması, yine hasta yakınlarının evde bakım için tam eğitilmemiş olması bu sonucu doğrulmuş olabilir. Son olarak kritik hastaların hastaneden taburculuk öncesi, tedavi ve bakım hizmetlerinin tam olarak bitirilmesi, hasta ve yakınlarının evde bakım yapabilecek düzeyde tam olarak eğitilmesi ve daha sonraki hastane kontrolleri için detaylı olarak yazılmış epikriz belgesi ile taburcu edilmesi, uzun dönem prognoz açısından faydalı olabilir.

6. SONUÇLAR

YBÜ’de yatan hastaların mortalite oranı yüksektir. Bizim çalışmamızda sepsisin YBÜ mortalite değerini artırdığı sonucuna varıldı. Yaş ve sepsisin hastaneden taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortalite değerinin arttığı görüldü.

Çalışmamızda APACHE II değerinin hastaneden taburculuk sonrası 30 günlük mortalite değeri ile ilişkili bulunmasına rağmen APACHE II değerlerinin hastaların YBÜ yatışı sırasında veya YBÜ’den taburculuk sonrası prognozunu belirleyecek ideal bir yöntem olup olmadığı halen tartışmalıdır. YBÜ’de hastalık alt gruplarını, ırksal faktörleri, enfeksiyon durumunu ve mekanik ventilatör kullanımını, kapsayan yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır.

CRP, 25-OH-vitamin D ve PCT’nin YBÜ hastalarının takibi için tek başına kullanılması uygun değildir. YBÜ’de yatan hastaların prognozunu belirlemek için ideal yöntemlerin geliştirilmesinde skorlama sistemlerine ek olarak biyomarkerlar kullanılabilir. Fakat bunun için geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kritik hastaların taburculuk öncesi, tedavi ve bakım hizmetlerinin tam olarak bitirilmesi, hasta ve yakınlarının ev bakımı için eğitilmesi ve daha sonraki hastane kontrolleri için detaylı olarak epikriz belgesi yazılması gerekmektedir.

7-ÖZET

YBÜ’de takip edilen hastaların mortalite oranı yüksektir. Bu yüksek mortalite oranı hayatta kalan hastaların YBÜ’den taburculuğu sonrası da devam etmektedir. Enfeksiyon YBÜ’de mortaliteyi artıran nedenlerin başında gelmektedir. Hastalığın şiddetinin ve kritik hastalardaki sonucun değerlendirilmesi, mortaliteye etkili enfeksiyon durumunun ve diğer risk faktörlerinin belirlenmesi klinisyen için hayati öneme sahiptir. Mortaliteyi öngörmek ve risk faktörlerini belirlemek için skorlama sistemleri ve biyomarkerlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışma; YBÜ’ye kabul edilen hastaların, yatış gününde ölçülen serum PCT ve hesaplanan APACHE II skorunun, YBÜ’de yatış süresi ve YBÜ’de yatış sırasındaki mortalite, YBÜ’den taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortalite değerleri ile ilişkisini incelemek için planlanmıştır. Çalışmada ek olarak yaş, cinsiyet, enfeksiyon odağı, ek hastalılar, hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, sedimentasyon hızı, CRP, 25-OH-vitamin D, MPV, kalsiyum değeri, fosfor değeri ile YBÜ’de yatış sırasındaki mortalite, YBÜ’den taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortalite ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları YBÜ’ye 1 Eylül 2011 – 30 Ağustos 2012 tarihleri arasında enfeksiyon tanısı ile kabul edilen 52 hasta prospektif olarak alınmıştır. Bu çalışmaya gebeler ve 18 yaşın altındaki hastalar alınmamıştır.

Çalışma sonunda enfeksiyon odağının YBÜ, 30 ve 90 günlük mortalite riski ile ilişkili olduğu bulundu. Yaşın yoğun bakımda mortalite için risk faktörü olmadığı fakat 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayanlarda anlamlı risk faktörü olduğu bulundu. APACHE II skorunun hastane taburculuk sonrası 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu bulundu. PCT’nin YBÜ yatış süresi ve YBÜ, otuz, doksan günlük mortalite ile ilişkili olmadığı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım Ünitesi, Sepsis, Prokalsitonin, Mortalite, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II

8-SUMMARY

Intensive care unit (ICU) patients have a high percentage of mortality. This mortality rates continue when the patients are discharged from the ICU. Infection is one of the leading reason increasing mortality in ICU. Analyzing the severity of illness and its consequences on the critical patients and determining the infection or other risk factors affecting mortality is essential for the clinician. To predict mortality and determine the risk factors, scoring systems and biomarkers are used.

This study is planned to investigate the relationship between the APACHE II score, serum procalsitonin (PCT) values on the day the patient is admitted with ICU length of stay, the mortality while the patient is in the ICU and the mortality within the first 30 and 90 days after the patient is discharged. In addition, the relation between the mortality during the time in the ICU and within the first 30 and 90 days after discharge is investigated by age, gender, focus of infection, additional diseases, hemoglobin, white blood cell, thrombocyte count, sedimentation rate, C-reactive protein, 25-OH-vitamin D, mean platelet volume, calcium and phosphorus values.

In this study, 52 patients, with diagnosis of infection, admitted to Düzce University Hospital Internal Medicine ICU between September 1st 2011 and August 30th 2012 are taken prospectively. Patients who are pregnant or under 18 are not included in this study.

The study revealed that the focus of infection is related to the ICU and the mortality risk within the first 30 and 90 days after discharge. Although age is not a risk factor for mortality in ICU, it is a meaningful risk factor among the patients who could not survive in the 30 and 90 day period. It is shown that the APACHE II score is related to the mortality rates in the 30 day period after being discharged. and PCT is not related to ICU length of stay and ICU mortality, the mortality within the 30 and 90 day periods.

Key Words: Intensive care unit, Sepsis, Procalsitonin, Mortality, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

9-KAYNAKLAR

- 1-Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathology* 2007;39:383-390.
- 2-Weil MH, Shoemaker W (2004) Pioneering contributions of Peter Safar to intensive care and the founding of the Society of Critical Care Medicine – Peter Safar, physician, scientist, teacher, and humanist: testimonials. *Crit Care Med* 32:S8-S10
- 3-Ibsen B. 1966 Intensive Therapy: Background and Development. *International Anesthesiology Clinics*, Little, Brown Boston 1-14.
- 4-Knaus WA, Draper EA, Wagner DP (1983) The use of intensive care: new research initiatives and their implications for national health policy. *Milbank Mem Fund Q* 61:561–583
- 5-Akpir K. Yoğun Bakım Serüveni: Dün Bugün. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2002;1:6-12
- 6-American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
- 7-Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
- 8-Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
- 9-Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278:234.
- 10-Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.
- 11-Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. N Engl J Med 1991; 324:429.

12-Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995; 273:934.

13-Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CPD571 Sepsis Study Group. Crit Care Med 1995; 23:1461.

14-Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. QJM 1996; 89:515.

15-Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med 2006; 34:15.

16-Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? Chest 2006; 129:968.

17-Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. N Engl J Med 2011; 364:60.

18-Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546.---22

19-Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. Am J Med 1980; 68:332.

20-Shubin H, Weil MH. Bacterial shock. JAMA 1976; 235:421.

21-Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303.-----37

- 22-Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
- 23-Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence AND severity? *Crit Care Med* 2007; 35:1414.
- 24-Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117.
- 25-Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31:2332.
- 26-Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344.
- 27-Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005; 33:2555.
- 28-Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276.
- 29-Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.
- 30-Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274:338.
- 31-Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040.
- 32-Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656.
- 33-Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:811.

- 34-Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
- 35-Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA* 2011; 306:2248.
- 36-Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:469.
- 37-O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:345.
- 38-Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129:1432.
- 39-Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148:57.-----47
- 40-Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389.
- 41-Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617.
- 42-Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886.
- 43-Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
- 44-Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987; 317:659.

- 45-Yücel AE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. Türkiye Tıp Dergisi 2004; 11(1): 42-52
- 46-Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. The University of Pennsylvania Orth J 2002; 15: 13-6.
- 47-Povoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. Intensive Care Med 2002; 28: 235-43.
- 48-Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111(12): 1805-12.
- 49-Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. Clin Chem 2000; 46: 934-8.
- 50-Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. J Rheumatol 2000; 27: 2351-9.
- 51-Garcia-Moll X, Zouridakis E, Cole D, et al. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: Differences in baseline serum concentration between women and men. Eur Heart J 2000; 21: 1598-606.
- 52-Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. Clin Chem 2001; 47: 418-25.
- 53-Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001; 47: 426-30.
- 54-Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. Clin Chem 2002; 48: 575-7.
- 55-MacGregor AJ, Gallimore JR, Spector TD, et al. Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid A protein: A comparison of monozygotic and dizygotic twins. Clin Chem 2004; 50: 130-4.

- 56-Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, et al. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3: 14-9.
- 57-Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
- 58-Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994 Feb; 15(2): 81-8.
- 59-Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994 Feb; 15(2): 74-80.
- 60-Kono T, Otsuka M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
- 61-Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 1984; 12: 328-30.
- 62-Thomas NG. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *British Journal of Hospital Medicine* 1997; 58: 521-3.
- 63-Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189.
- 64-Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197.
- 65-Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4:361.
- 66-Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82:513.
- 67-Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* 1999; 189:599.

- 68-Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190:1733.
- 69-Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica; 2000: 15
- 70-Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602-7
- 71-Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941–952.
- 72-Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556–573.
- 73-Kristopher A. McGee, MD and Nikola A. Baumann, PhD. Procalcitonin Clinical Utility in Diagnosing Sepsis. *Clinical Laboratory News: Procalcitonin*. July 2009: Volume 35, Number 7.
- 74-Günel Ö, Şener H Barut. Sepsis and procalcitonin. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31: 502-512
- 75-Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71.
- 76-Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247.
- 77-Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93:512.
- 78-Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p.1089.
- 79-Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770.
- 80-Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Lips P: 13th Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007, 103:204-205.

- 81-Lee P, Eisman JA, Center JR: Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009, 360:1912-1914.
- 82-McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN: Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011, 12:208-211.
- 83-Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998, 351:805-806.
- 84-Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357:266-281.
- 85-Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care* 2008;8:181-5.
- 86-Ball JAS, Redman JW, Grounds RM. Severity of illness scoring systems. In: Vincent JL (ed). *2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin. Springer, 2002:911-33.
- 87-Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorelama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(3):129-143.
- 88-Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12:R161.
- 89-Kuzniewicz MW, Vasilevskis EE, Lane R, et al. Variation in ICU risk-adjusted mortality: impact of methods of assessment and potential confounders. *Chest* 2008; 133:1319.
- 90-Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
- 91-Keenan, Sean P. MD, FRCPC, MSc (Epid); Dodek, Peter MD, Keith MSc, Robert S. PhD; Craib. Intensive care unit admission has minimal impact on long-term mortality. *Critical Care Medicine* Volume 30(3), March 2002, pp 501-507
- 92-Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, et al. Scientific Group on Respiratory Intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax*

2001;56:373-8

93-Ceylan E, İtil O, Arı G ve ark. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001;2:6-12

94-Uçgun İ, Metintaş M, Moral M ve ark. Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* 2003; 4:151-60.

95-Morten A. Schröder, Jesper Brøndum Poulsen & Anders Perner, Acceptable long-term outcome in elderly intensive care unit patients. *Dan Med Bul* 2011;58(7):A4297

96-Wolfgang H Hartl, Hilde Wolf, Christian P Schneider, Helmut Küchenhoff, and Karl-Walter Jauch, Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2007; 11(3): R55.

97-Venker J, Miedema M, Strack van Schijndel JRM, Girbes ARJ and A. B. J. Groeneveld, Long-term outcome after 60 days of intensive care. *Anaesthesia*, 2005, 60, pages 541–546.

98-Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva*. 2012;36(3):177---184

99-Azevedo JR, Torres OJ, Czecko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Dec;39(6):456-61.

100-Neuenschwander LC, Bittencourt H, Ribeiro AF, Teixeira AL, Teixeira MM, Teixeira JC, Nobre V. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *Clinics* 2011;66(10):1699-1705.

101-Uchil Sudhir, Ravi Kumar Venkatachalaiah, Thimmaiah Anil Kumar, Medha Yogesh Rao, and Punith Kempegowda. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2011 Jan-Mar; 15(1): 1–5.

102-Tsuneaki Kenzaka, Masanobu Okayama, Shigehiro Kuroki, Miho Fukui, Shinsuke Yahata, Hiroki Hayashi, Akihito Kitao, Eiji Kajii, Masayoshi Hashimoto. Use of a

semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *Int J Gen Med*. 2012; 5: 483–488.

103-Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:1220-5.

104-Renato Seligman, Beatriz Graeff Santos Seligman, Paulo José Zimmermann Teixeira. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2011 Jul-Aug;37(4):495-503.

105-Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernández I. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest*. 2005;128(4):2223.

106-Prieto, MF; Kilstein, J; Bagilet, D; Pezzotto, SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva*. 2008;32:424-30.

107-Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL.

C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients.

Chest. 2003 Jun;123(6):2043-9.

108-Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):271-5.

109-Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porras-Ballesteros JA. Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3;125(20):761-5.

110-Devran Ö, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Yazıcıoğlu Moçin Ö, Kalamanoğlu Balcı M, Çelik E, Saltürk C, Berk Takır H, Kargin F, and Yılmaz A. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012; 7(1): 47.

- 111-Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med.* 2009;35:909–913.
- 112-Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2008 Mar;34(3):481-7.
- 113-Litton E, Ho KM, Chamberlain J, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a nested case-control study. *Crit Care Resusc.* 2007 Mar;9(1):19-25.
- 114-Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM.* 2012 Jul;105(7):633-9.
- 115-Amrein K, Schnedl C, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITdAL@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord.* 2012 Nov 7;12(1):27.
- 116-Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, Degl'Innocenti S, Linden M, Zagli G, Peris A. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Dec;77(12):1184-9.
- 117-Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, Gunella G. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care.* 1995 Oct;40(10):1042-7.
- 118-Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011 Jan;21(1):4-8.
- 119-Oh TE, Hutchinson R, Short S, Buckley T, Lin E, Leung D. Verification of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system in a Hong Kong intensive care unit. *Crit Care Med.* 1993 May;21(5):698-705.
- 120-Fadaizadeh L, Tamadon R, Saeedfar K, Jamaati HR. Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2012 Jun;50(2):59-62.

121-Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. JAMA. 1990;264(18):2389.

122-Capuzzo M, Valponi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, Candini G, Gritti G, Alvisi R. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. Intensive Care Med. 2000;26(12):1779.

123-K M Rowan, J H Kerr, E Major, K McPherson, A Short, and M P Vessey. Intensive Care Society's APACHE II study in Britain and Ireland--II: Outcome comparisons of intensive care units after adjustment for case mix by the American APACHE II method. BMJ. 1993 October 16; 307(6910): 977–981.

10-ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Denizli’de doğdum. İlköğretim ve ortaöğretim sürecimi Denizli’de tamaladım. 2001 yılında Denizli Türk Eğitim Vakıfı Anadolu Lisesinden mezun oldum. Üniversite eğitimimi 2001-2007 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde aldım. 2007-2008 yıllarında Malatya İli Doğanyol İlçesinde devlet hizmet yükümlülüğü görevimi yaptım. 2008 yılından bu yana üniversitemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.