



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIMDA SEPSİS NEDENİYLE TAKİP EDİLMEKTE
OLAN HASTALARDA PROKALSİTONİN, C REAKTİF
PROTEİN, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORAN, PRO BNP VE PERİFERİK
YAYMA BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HAMZA CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2019



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIMDA SEPSİS NEDENİYLE TAKİP EDİLMEKTE
OLAN HASTALARDA PROKALSİTONİN, C REAKTİF
PROTEİN, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORAN, PRO BNP VE PERİFERİK
YAYMA BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HAMZA CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Öğr. Üyesi KAMİL YILMAZ

DİYARBAKIR-2019

ÖN SÖZ

Değerli fikirleriyle bu çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, desteğini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Dr.Öğr. Üyesi Kamil Yılmaz hocama, tezimin istatistik ve diğer kısımlarda yardımcı olan Doç. Dr. İlyas Yolbaş hocama, tezimin yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fesih Aktar hocam ve mesai arkadaşım Araş.Gör. Secahattin Bayav'a, araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım: Prof. Dr. M. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçioğlu, Prof.Dr. Selahattin Katar, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. Meki Bilici, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Velat Şen, Doç. Dr. Müsemma Karabel, Doç. Dr. Fesih Aktar, Dr.Öğr.Üyesi Veysiye Hülya Üzel, Uzm. Dr. Kahraman Öncel, Uzm. Dr. Funda Feryal Taş, Uzm. Dr. Mehmet Türe, Uzm. Dr. Hasan Balık'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen en büyük destekçim eşime ve aileme, sonsuz desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde birlikte zaman geçirdiğim doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Dr. Hamza CENGİZ

Diyarbakır-2019

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis yoğun bakımlarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne 2014-2019 yılları arasında başvurmuş olan Çocuk yoğun bakım Ünitelerinde sepsis tanısı ile takibi yapılmış hastalarla kontrol bireyleri arasında yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerin, CRP, prokalsitonin, Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı, pro-BNP, periferik yayma bulgularının ve gerekçe ve yöntemde belirtilen birtakım laboratuvar parametrelerinin incelenmesi ve aralarında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retropektif ve tek merkezli olarak yürüttüğümüz bu çalışmaya, Ocak 2014 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında etik kurul onayı alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde takip edilmiş 0-18 yaş arası, sepsis tanısı almış 70 hasta ve herhangi bir hastalık tespit edilmemiş 0-18 yaş arası 70 kontrol bireyi yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastanemize ait kayıtlardan elde edildi.

Sepsis tanısı koyarken Amerikan yoğun bakım derneğinin ve Çocuk Acil ve Yoğun bakım derneğinin klavuzlarındaki kriterler baz alındı; yaşa göre lökosit sayısı yüksek veya düşük olan, vücut ısı 38.5 santigrat derecenin üstünde veya 36,0 santigrat derecenin altında olan, periferik yaymada %10 dan fazla olgunlaşmamış nötrofil tespit edilen, herhangi bir uyaran veya ilaç kullanımından bağımsız yaşa göre normal sınırların 2 SD üzerinde taşıkardi, takipnesi ve ilaç kullanımı veya vagal uyarıdan bağımsız bradikardisi olan hastalar dahil edildi. C-reaktif protein, Prokalsitonin, Pro-BNP, Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı ve diğer laboratuvar parametreleri hastanemiz laboratuvarlarında çalışılmıştır. Periferik yayma örnekleri hasta grubunda ilk başvuru anında ve tedavi sonrası dönemde hastanemizde alınmış olup uygun boyalarla boyanıp değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sepsis tanısıyla takip edilen 70 hastanın 36'sı (% 51.4) erkek, 34'ü (% 48,6) kız ve 70 kontrol grubu bireyin 36'sı (% 51.4) erkek, 34'ü (% 48,6) kızdı. Cinsiyete göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yetmiş

kişilik hasta grubunun yaş ortalaması $37,5 \pm 37,9$ ay, Yetmiş kontrol grubu bireyin yaş ortalaması $41,0 \pm 34,9$ ay olarak saptandı ve iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hasta grubunda, kontrol bireylerine göre CRP, PCT, pro-BNP, ortalama lökosit ve Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. Hasta grubunda ilk başvuru anı ve tedavi sonrası dönem arasında glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu fakat bu durumun stres hiperglisemisine bağlı glukoz yüksekliğinden kaynaklandığı düşünüldü. Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu arasında ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi. Bu durumun enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyoterapilere bağlı olarak transaminaz yükselmesinden kaynaklandığı düşünüldü. PLO açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda sepsis nedeniyle hastaların mortalite ve morbiditelerinde artışların olduğu, hastanede artan yatış süreleri, tedavinin güçlüğü ve ek maliyetler nedeniyle erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu bu hastaların ayrıca prognostik takibinin yapılabilmesi amacıyla değerlendirdiğimiz biyomarkerlardan NLO, CRP ve PCT'nin yoğun bakımlarda yatmakta olan sepsisli olguların tanı ve takibinde kullanılabilecek inflamatuvar belirteçler olabileceğini öne sürmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, NLO, PLO, CRP, PCT, pro-BNP, PY

ABSTRACT

Introduction and Objective: Sepsis is one of the major causes of mortality and morbidity in intensive care units. Our study aims to investigate demographic characteristics, such as age and gender, CRP, procalcitonin, Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, pro-BNP, peripheral blood smear findings and various laboratory parameters of patients followed up with the diagnosis of sepsis in the pediatric intensive care unit and the control group, and determine whether there is a correlation between them.

Material and Method: In this retrospective and single-centered study, 70 patients diagnosed with sepsis, in the 0-18 age group, followed up in Pediatric Intensive Care Units of the Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, between January 2014 and May 2019, and 70 controls without any disease in the 0-18 age group were included for research without any differences in age and gender. Patients' demographic characteristics, such as age and gender, and laboratory parameters were obtained retrospectively from the patient files and our hospital records.

Diagnosis of sepsis was based on criteria in the Pediatrics Emergency and Intensive Care Association's 2018 guideline. Patients with high or low leukocyte counts, according to the age, those whose body temperature was above 38.5 °C or below 36.0 °C, those with more than 10% immature neutrophils detected in peripheral propagation, patients with tachycardia 2 SD above the normal limits, independent of any stimulant or drug use, or those with bradycardia, independent of vagal stimulant or drug use were included in the study. C-reactive protein, Procalcitonin, pro-BNP, Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio and other laboratory parameters were studied in our hospital laboratories. Peripheral smear samples were taken in the patient group before and after treatment, and painted with appropriate dyes and evaluated in our hospital.

Results: Of the 70 patients followed up with the diagnosis of sepsis, 36 (51.4%) were male, 34 (48.6%) were female, and 36 (51.4%) of the controls were male and 34 (48.6%) were female. There was no statistically significant difference between

the two groups in terms of gender. The average age of the 70 patients in the patient group was 37,500, and the average age of the 70 controls was 41,00.

In the sepsis group patients, CRP, PCT, mean leukocyte and neutrophil/lymphocyte ratio were statistically significantly higher than that of the controls. There was a statistically significant difference between the sepsis group and the post-treatment group in terms of glucose values, but this was probably caused by high glucose due to stress hyperglycemia. A statistically significant elevation was found between the post-treatment group and the control group in terms of ALT values. This condition was thought to be caused by the elevated transaminase due to the use of antibiotics. There was no statistically significant difference between the groups in terms of PLO.

Conclusion: We suggest that NLO, CRP and PCT, which are the biomarkers we evaluated for prognostic follow-up, may be used as inflammatory markers in the diagnosis and follow-up of sepsis patients in intensive care units, where there are increased mortality and morbidity due to sepsis and where early diagnosis and treatment is of utmost importance due to increased hospitalization times, treatment difficulties and additional costs.

Keywords: Sepsis, NLO, PLO, CRP, PCT, pro-BNP

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sepsisin Tanımı	2
2.1.1. Pediatrik Sepsisin Tanımı	3
2.2. Padiatrik Sepsisin Sınıflandırılması	4
2.3. Sepsis Epidemiyolojisi	5
2.4. Sepsisin Patojenezi ve Patofizyolojisi	7
2.5. Pediatrik Sepsis Etiyolojisi	9
2.6. Sepsis ve Bağışıklık Yanıtı	9
2.6.1. Sepsis ve Gelişmekte Olan Bağışıklık Sistemi	11
2.7. Pediatrik Popülasyonda Sepsis Tanısı	12
2.8. Laboratuvarda Sepsis Tanısı	12
2.8.1. Kan Kültürleri	12
2.8.2. Sepsis Tanısında Biyoişaretçilerin Rolü	13
2.8.3. Tanısal İdeal Sepsis Biyoişaretleyicisi	15
2.8.4. Sepsiste Prokalsitoninin Rolü	15
2.8.5. Sepsiste C-Reaktif Proteinin Rolü	17
2.8.6. Sepsiste Nötrofil Lenfosit Oranının (NLO) Rölü.....	19
2.8.7. Periferik Yayma	20
2.8.8. Sepsiste Moleküler Tanının Rolü	21
2.9. Pediatrik Sepsis Yönetimi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25

3.1. İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	60
8. ETİK KURUL ONAYI (Ek-1).....	78



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: Yaşa göre Hemoglobin, Hemotokrit, Trombosit, WBC, Nötrofil, Lenfosit sayıları	20
Tablo 2: Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamalarına göre dağılımları	31
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları	31
Tablo 4: Hastaların başvuru anındaki SIRS kriterlerine göre dağılımı	31
Tablo 5: Hastaların enfeksiyon kaynağına göre dağılımları	32
Tablo 6: Hastaların yoğun bakım yatış nedenlerine göre dağılımları*	33
Tablo 7: Hastalara yoğun bakım yatış süresince uygulanan antibiyotikler	34
Tablo 8: Hastaların bakteriyemide CRP ve PCT kullanımına göre dağılım	36
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerine göre dağılım	38
Tablo 10: Tedavi sonrası grup ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 11: İlk tanı anında ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerine göre karşılaştırma	40
Tablo 12: İlk tanı anında CRP ve PCT arasındaki korelasyon	43
Tablo 13: İlk tanı anında NLO ile PCT arasındaki korelasyon	44
Tablo 14: CRP ile NLO arasındaki korelasyon	45
Tablo 15: Hastaların kültürde üreme varlığına göre tedavi öncesi laboratuvar bulguları	45
Tablo 16: Hastaların kültürde üreme varlığına göre tedavi sonrası laboratuvar bulguları	46
Tablo 17: Hastaların kültürde üreme ve hastanede yatış sürelerine göre dağılımları	47
Tablo 18: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası periferik yayma bulguları	47
Tablo 19: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1: Enflamasyon sırasında sitokin salınımı	11
Şekil 2: Hasta grubunda cinsiyete göre dağılım	29
Şekil 3: Kontrol grubunda cinsiyete göre dağılım	29
Şekil 4: Hasta grubunda, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım	30
Şekil 5: Kontrol grubunda, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım	30
Şekil 6: Hastaların enfeksiyon kaynağına göre dağılımları	32
Şekil 7: Hastaların kültür sonuçlarına göre dağılımları	34
Şekil 8: Kültür pozitif hastalardaki üreme alanlarının dağılımları	35
Şekil 9: Kültürde üreyen mikroorganizmalara göre dağılım	36
Şekil 10: Box plots analizine göre ilk tanı anında ve tedavi sonrası hasta grubunda CRP değerleri açısından kıyaslamaZ	41
Şekil 11: Box plots analizine göre ilk tanı anında ve tedavi sonrası hasta grubunda PCT değerleri açısından kıyaslama	41
Şekil 12: Box plots analizine göre ilk tanı anında ve tedavi sonrası hasta grubunda NLO değerleri açısından kıyaslama	42
Şekil 13: Hasta grubunda CRP ve PCT arasındaki korelasyon	42
Şekil 14: NLO ile PCT arasındaki korelasyon	43
Şekil 15: İlk tanı anında CRP ile NLO arasındaki korelasyon	44

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CRP	C-Reaktif Protein
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülopati
EMR	Erken Membran Ruptürü
ENS	Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis
GNS	Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
ICCPS	Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı
LPS	Lipopolisakarit
MDP	Muranmin dipeptit
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
PLO	Platelet Lenfosit Oranı
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	Prokalsitonin
Pro-BNP	Pro-B Tipi Natriüretik Peptit
PRR	Pathogen recognition receptor
TLR	Toll like receptor
SCCM	Amerikan Yoğun Bakım Derneği
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SSC	Sepsiste Sağkalım Kampanyası
DIC	Dissemine intravasküler koagülasyon
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
IL	İnterlökin
AST	Aspartat amimotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
Hb	Hemoglobin

WBC	Beyaz kan hücresi
MPV	Ortalama trombosit volümü
HIV	Human immundeficiency virus
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
MODS	Multiple organ disfonksiyon sendromu
APACHE	Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
SD	Standard Deviation



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis yoğun bakımlardaki mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir. Enfeksiyonun etkili bir şekilde tedavi edilemediği durumlarda sepsis ve çoklu organ yetmezliği meydana gelebilir. Sepsise akut miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay gibi acil durumlardakine benzer bir şekilde yaklaşmak, erken ve etkili bir tedavi başlamak önemlidir. Bu yüzden sepsis ve benzer tanıların ne olduğunun iyi bilinmesi ve tedaviye olabildiğince hızlı başlanması hayati önem arz etmektedir (1,2).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve septik şok birbirinin devamı klinik ve fizyopatolojik tanılardır. Tablo kötüleştikçe morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. Birtakım çalışmalar sepsis evrelerinde mortalitenin SIRS'ta % 6-27, sepsiste % 0-36 ve septik şokta % 46-82 aralığında olduğunu belirtmektedir (3).

İnflamatuvar hastalıklara tanı koymakta kullanılan ve immün sistem yanıtını gösteren çok sayıda laboratuvar parametreleri bulunmaktadır. Birtakım spesifik laboratuvar testleri, mevcut enfeksiyonun tipini ve şiddetini belirler; fakat kritik hasta takibini ve kliniği ağır hastaların tedavi yanıtını değerlendirebilen az sayıda parametre bulunmaktadır (4)

Bu retrospektif çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Yoğun bakım ünitelerinde 2014-2019 yılları arasında yatırılıp takip edilmiş ve sepsis tanısı konulmuş olan hastalarda CRP, pro-BNP, prokalsitonin, NLO, PLO ve periferik yayma bulgularının değerlendirilmesi ve aralarında ilişki olup olmadığının tanı ve takip için değerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsisin Tanımı

Sepsis ve sepsisle ilgili klinik belirti ve semptomları uygun şekilde tanımlamak için, 1991 yılında Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM) ve Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği (ACCP) tarafından sepsis için dünya çapında kabul görecektanımıları belirlemek adına ortak bir konsensüs konferansı düzenlendi. Bu gelişme, 1992 yılında "sistemik inflamatuvar yanıt sendromu'nun (SIRS) tanıtıldığı ve herhangi bir enfeksiyonun olmadığı klinik belirtilerin varlığı olarak tanımlandığı ilk konsensüs tanımının yayınlanmasına yol açtı [1, 2]. Sepsis, herhangi bir enfeksiyon kanıtı bulunan SIRS olarak tanımlandı. Şiddetli sepsis, akut organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile komplike sepsis olarak tanımlanırken; septik şok, yeterli sıvı resütasyonuna ve diğer hipotansiyon nedenlerinin bulunmamasına rağmen, sürekli arteriyel kan basıncı düşüklüğü (90 mm/Hg'den az sistolik basınç veya 60 mm/Hg'den az ortalama arter basıncı) ile belirgin olan akut dolaşım yetmezliğini içerir [1, 2].

Bu tanımlar, dünya çapında pek çok doktor ve bilim insanı tarafından kabul edildi. Bununla birlikte bazı yazarlar, kriterlerin çok genel olması, spesifik olmaması ve prognostik değerden yoksun olması nedeniyle SIRS tanı kriterlerini eleştirmiştir [3]. Ayrıca bu kriterler sepsis sırasında arttığı bilinen c-reaktif protein, prokalsitonin, interlökin-6 vb. gibi biyokimyasal belirteçleri ve akut faz reaktanlarını kapsam dışında bıraktı. Daha önceki tanımlar 2001 yılında gözden geçirildi ve bu durum, hastalığın karmaşık durumunu daha iyi yansıtan tanımların oluşturulmasıyla sonuçlandı [2].

Ancak konferansa katılanlar, sepsis tanısı için tek bir laboratuvar testinin veya klinik parametrenin yeterli özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olmadığını kabul etmişlerdir. Bunu takiben uluslararası sepsis uzmanlarından oluşan bir komite, düzenli olarak güncellenen sepsiste sağkalım kampanyasının (SSC) bir parçası olarak 2004 yılında sepsis ve komplikasyonları üzerine klinik bir kılavuz yayınladı [4].

2.1.1. Pediatrik Sepsisin Tanımı

Pediatric hastalarında sepsisten ölümlerin yüksek olması ve organ sistemleri ile ilgili parametreler için yaşa özgü parametreler arasında farklılıklar bulunması nedeniyle sepsis için pediatrik yaş grubuna spesifik tanımlar, Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı'nda (ICCPS) yapılan ufak değişikliklerle SIRS kriterlerinin yetişkin tanımlarından oluşturuldu [1, 4]. Asıl amaç pediatrik sepsisin erken teşhis edilmesini ve komplike sepsise ilerlemeden önce yapılacak hızlı müdahaleler için gerekli zamanı mümkün kılmaktır.

Pediatrik gruba spesifik sepsis tanımlarının, gelişmiş pediatrik yoğun bakım prosedürlerinin, erken tanı ve tedaviye yönelik kılavuzların ve destek programlarının varlığı, özellikle gelişmiş ülkelerde sepsis ile ilişkili pediatrik mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur [5]. Aşağıda SIRS ve pediatrik sepsis için açıklanan konsensüs tanımları verilmiştir [4].

SIRS: Aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren ve bu parametrelerden en az birinin anormal lökosit sayısı veya anormal vücut ısısı olduğu, vücudun uyarılara karşı verdiği cevaptır:

- 38.5 °C'nin üzerinde (hipertermi) veya < 36 °C'nin altında (hipotermi) olarak tanımlanan anormal vücut ısısı
- Anormal kalp atış hızı : İlaç kullanımı ya da herhangi bir dış uyaran yokluğunda normal sınırların iki standart sapma üstünde kalp atım hızı ya da bir yaşından küçük çocuklarda ilaç kullanımı, beta bloker kullanımı, kalp hastalığı gibi durumlarla ilişkilendirilemeyen bradikardi
- Takipne: Solunum sayısının yaş için normal sınırların iki standart sapma üstünde veya $pCO_2 < 32$ mm/Hg olması
- Anormal lökosit sayısı : Yaşa göre lökosit sayısının normal değerlerin üzerinde veya altında olması. İmmatür nötrofiller > %10 olması
- Hiperglisemi, kapiller geri dolum zamanında uzama, yüksek kan laktat seviyeleri, değişen mental durum.

Enfeksiyon: Şüpheli veya kanıtlanmış (pozitif kültür, moleküler yöntemler, doku örnekleri) sepsis veya laboratuvar, radyolojik ve fizik muayene bulgularıyla ilişkilendirilmiş olan yüksek klinik şüphe.

Sepsis: Şüpheli veya kanıtlanmış mantar, bakteri veya virüs enfeksiyonundan kaynaklanan SIRS.

Şiddetli sepsis: Organ hipoperfüzyonu (oligüri, yüksek laktat, uzamış kapiller geri dönüş zamanı, mental durumda kötüleşme) veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülopati (DIC), akut böbrek yetmezliği (ABY) gibi iki veya daha fazla organ disfonksiyonu ile birlikte gelişen sepsis.

Septik şok: Yeterli sıvı replasmanına rağmen refrakter hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulguları ile gelişen sepsis:

- İlk sıvı resüsitasyonundan sonra düzelmemiş kardiyovasküler organ disfonksiyonu (1 saat içinde 40ml/kg intravasküler sıvı yüklemesine rağmen) olması
- Hipotansiyon; yaşa göre %5 persentilin altında tansiyon değerleri veya sistolik kan basıncının yaş için normalin iki standart sapma altında olması
- Kan basıncını normal aralıkta tutmak için vazoaaktif ilaç ihtiyacının olması

Aşağıdakilerden en az iki tanesi:

- Açıklanamayan metabolik asidoz: baz açığı > 5.0 mEq/L
- Yüksek arteriyel laktat ; yaşa göre olması gereken üst sınırın iki katı
- Oligüri: idrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat
- Kapiller geri dolum zamanında uzama > 2 saniye
- Santral-periferik sıcaklık farkı > 3 °C

2.2. Padiatrik Sepsisin Sınıflandırılması

Pediyatrik sepsis, neonatal sepsisi (doğumun ilk ayında meydana gelen sepsis) ve bir aydan büyük çocuklardaki sepsisi (doğumun ilk ayından ergenliğe kadar) kapsar. Neonatal sepsis, enfeksiyon başlangıcına bağlı olarak erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) ve geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) şeklinde sınıflandırılabilir. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste enfeksiyonlar doğumdan sonraki 72 saat içinde gerçekleşirken geç başlangıçlı neonatal sepsis doğumdan 72 saat sonra ortaya çıkar [6, 7].

Erken başlangıçlı neonatal sepsisin, çocuğun büyük olasılıkla doğum öncesi ya da doğum sırasında annesi tarafından enfekte olması nedeniyle ortaya çıktığı

düşünülür. ENS ile ilişkili tanımlanmış risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı <2.5 kg), erken doğum, doğumdan önceki son iki hafta içinde annede ateşli hastalık, doğum sırasında üçten fazla vajinal muayene yapılmış olması, kötü kokulu veya mekonyum lekeli sıvı, plasental enfeksiyon, doğumdan 24 saatten önce erken membran rüptürü (EMR), perinatal asfiksi ve gebelikte *B grubu streptokok* enfeksiyonu öyküsü sayılabilir [7]. Geç başlangıçlı neonatal sepsiste ana enfeksiyon kaynağı doğum sonrası ortamdır. Hastane enfeksiyonu riskini arttıran faktörler arasında invazif girişimler, kontaminasyon, pediatrik cerrahi yoğun bakım yatışları ve perinatal sıvı tedavisi yer almaktadır [7, 8].

2.3. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis, immün yetmezliği olan bireyler, çocuklar, bebekler ve yaşlıların en savunmasız olduğu, bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara verdiği yıkıcı tepkiden kaynaklanan ciddi bir tıbbi durumdur [9]. Sepsis insidansının, aşılama, kuvvetli antibiyotik kullanımı ve iyi yoğun bakım prosedürleri gibi modern tıptaki önemli ilerlemelere rağmen yoğun olarak arttığı bilinmektedir [10, 11]. Dünya çapında, yılda 20 ila 30 milyon sepsis vakasının meydana geldiği tahmin edilmektedir. Her yıl, neonatal durumların sonucu olarak dört milyon ölüm kaydedilmektedir ve bunların büyük bir kısmı (%95) gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir [5, 12]. Neonatal sepsisin, küresel olarak sepsis görülen tüm yenidoğanların %20'sinde görüldüğü ve bunların yaklaşık %1'inin ölümle sonuçlanmasında önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir [9].

Yenidoğanlarda sepsis prevalansı çeşitli coğrafi bölgelerde küresel olarak değişmektedir. En yüksek insidans, 1000 canlı doğumdan 23 ila 38 bebeğin öldüğü Asya ve Afrika'da meydana gelirken, Avustralya ve ABD gibi gelişmiş ülkeler her 1000 canlı doğumda 1.5 ila 3.5 arasında ölüm kaydedilmektedir. Her saat yaklaşık 50 kişinin sepsisten öldüğü tahmin edilmektedir [9].

Sepsis ile ilişkili ölüm oranı, prostat kanseri, HIV/AIDS ve meme kanserinin toplamından daha fazladır ve sepsisten iyileşen hastaların iyileşmeden sonraki beş yıl içinde ölüm riski, hastaneye yatırılan kontrol hastalarının iki katıdır [13]. Fiziksel ve bilişsel fonksiyon bozuklukları meydana gelme olasılığı da vardır [11, 13]. 2005 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, beş yaşın altındaki çocuklarda ölümlerin %70'inden

fazlasının doğumdan sonraki ilk 28 gün içinde gerçekleştiğini bildirdi. Rapora göre başlıca ölüm nedenleri büyük ölçüde enfeksiyonlara ve beslenme eksikliğine dayanıyordu [5].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde, 100.000 sepsis tanısıyla takip edilen hastadan 300 tanesi şiddetli sepsise ilerlemektedir. Bunlardan yaklaşık yarısı yoğun bakım ünitelerinin dışında gerçekleşir. Yaklaşık olarak, sepsis tanısı alan hastaların %50'sinin ve şiddetli sepsis görülen septik hastaların %25'inin hastaneye kabul sırasında ölmesi muhtemeldir [9]. Sepsis kaynaklı şok, gelişmiş dünya ülkelerindeki koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki ünitelerde en yaygın ve tüm ölümler içinde onuncu önde gelen ölüm nedenidir [5, 11].

Sepsis tanısında karşılaşılan klinik zorlukların yanı sıra, hastalık hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için büyük bir ekonomik yük sebebidir. Wier ve Andrews (2011) [14] çalışmalarında, sepsisin ABD'deki hastaneye kabullerin pahalı olmasına yol açan beş önde gelen hastalıktan biri olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Kumar ve arkadaşları [15], son 10 yıl içinde sepsis hastalarının hastaneye kabullerinin Birleşik Devletler'deki miyokard enfarktüsü geçiren hastaların oranını ikiye katlayarak geçtiğini bildirmektedir. Yine Amerika'da 1997 ve 2006 yılları arasında ameliyat olan hastalarda cerrahi müdahale sonrası sepsis görülme insidansı yaklaşık üç katına çıkmıştır [15]. Yetişkin sepsis gibi, pediatrik sepsis insidansı da aynı şekilde artmaktadır. ABD'de 1995 ile 2005 yılları arasında yedi eyalette yapılan çalışmalar, pediatrik sepsiste yaklaşık %81'lik bir artış olduğunu bildirdi. Bu durum, sepsis görülme prevalansının 1000 pediatri popülasyonu başına yaklaşık 0.56'dan 0.89'a arttığını göstermektedir [10, 16]. Pediatrik sepsis ile ilgili son raporlar, dünya genelinde yıllık 40.000 şiddetli sepsis vakası olduğunu göstermektedir [9]. Bunların yaklaşık %10 ila %15'inde septik şok gelişebildiği rapor edilmiştir [5, 9]. Bu hastaların yarısı bir yaşın altında ve üçte biri yenidoğan dönemindedir. Bu vakaların yaklaşık %50'si, bağışıklık sisteminin baskılanması, kanser, prematürite, kalp ve solunum sistemi gibi sepsise eşlik eden hastalıklara sahip pediatri hastalarında görülmektedir. Şiddetli sepsisli çocuklar arasında ölüm oranı %5 ila %10 arasında değişmekle birlikte, bu değerlerin eşlik eden hastalığı olan pediatri hastalarında yaklaşık %15'e çıktığı bilinmektedir [10].

Gelişmiş ülkelerde özellikle ABD'de son yirmi yılda sepsis insidansı artmış olmasına rağmen sepsis ilişkili mortalitenin, özellikle hastalar için destekleyici bakım ve tedavideki önemli gelişmeler sayesinde azaldığı bildirilmektedir [16, 17].

2.4. Sepsisin Patojenezi ve Patofizyolojisi

Normal bir bireyde, immün ve fizyolojik tepkiler patojenlerin yok edilmesinden sorumludur. Sepsisin patofizyolojisi, bu normal süreçlerin uygun olmayan şekilde düzenlenmesinin bir sonucu olarak gelişir. Konakçı bakteriyel enfeksiyona yanıt verirken, bağışıklık sistemi enfeksiyonun bulaşmasını engelleyen veya sınırlayan ve dokuyu onarmaya çalışan bir dizi karmaşık enflamatuar reaksiyona girer [18].

Sepsis, sitokin salınımının aracılık ettiği, sürekli bakteriyemi kaynaklı bakterilerin dolaşım ürünlerinin etkilerinden kaynaklanan karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Literatürde pediatrik sepsisin patofizyolojisinin çok faktörlü olduğunu ve dolayısıyla hiçbir patojenin, mediatörün veya yolun tek başına sepsisin patofizyolojisine sebep olmadığını gösteren bulgular bulunmaktadır [19]. Geleneksel olarak sepsis, inflamasyon kaynaklı organ yaralanmasına sekonder invazif mikrobiyal patojenlere aşırı, hiperreaktif ve temelde proinflamatuvar bir yanıt olarak yorumlanmıştır [19].

Günümüzde araştırmalar sepsisin erken aşamalarında meydana gelen hiperinflamasyonu yakından takip eden veya bunlarla çakışan sepsis kaynaklı immünoparaliz adı verilen uzun bir immünosüpresyon durumunun varlığını göstermiştir [20, 21]. Hem adaptif hem de doğal immün reaksiyonların bozulması ile karakterize olan bu durumun doku hasarının patogenezinde, çoklu organ yetmezliğinde ve sepsis kaynaklı ölümlerde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir [22].

Septik hastalar arasında hücresel düzeyde önemli heterojenlik ve inflamatuvar yanıtta farklılıklar mevcuttur. Bazı hastalar immüностimüle olurken, diğerlerinin immünsüprese olduğu görünmektedir. Modern araştırmalar, heterojen sepsis sendromunun altında yatan dinamik ve oldukça karmaşık patofizyolojik süreçleri anlamak için önemli miktarda literatür yayımlanmasına neden olmuştur. Sepsis,

enfeksiyöz bir ajana karşı ilk olarak konakçı tepkisinin artması ve ardından düzensiz hale gelerek enflamatuvar yanıtlarda dengesizlikle sonuçlanan bir durumdur [22].

Klinik olarak sepsis, patojenlere yanıt olarak immün hücreler tarafından salgılanan kompleks mediatörler sonucunda ortaya çıkar. İlk hücrel savunma hattı olan doğal bağışıklık yanıtının, sepsis patofizyolojisinin başlamasında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir böylece istilacı patojenlere hemen cevap verebilmektedir [19].

Aktive olduğunda, doğal bağışıklık sistemi çok fazla miktarda sitokin üretir. Sitokinler, bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göçü gibi çeşitli enflamatuvar tepkileri düzenlemede görev alan immünmodüle edici proteinlerden oluşur. Bu durum lokalize bir enfeksiyonun sistemik hale gelmesini önlemede çok önemli bir adımdır. Bu durum sepsisin, patojenle başlamasına rağmen sitokin aracılı olduğuna dikkat çekilmektedir [23]. Bununla birlikte, sitokinler düzensiz bir şekilde salındığında, vazodilatasyon ve artan kapiller geçirgenlik ile karakterize endotel disfonksiyonuna yol açabilmektedirler. Bu durum, klinik olarak sepsisli hastalarda sık rastlanan bulgular olan hipotansiyon, makromoleküler ekstrasvazasyon, hemokonsantrasyon ve ödem ile ilişkili bir kaçış sendromu ile sonuçlanır [22, 24]. Aktivasyon işlemi, bakteriler, mantarlar ve enfeksiyöz ajanlardan gelen diğer antijen kaynaklı endotoksinlerin, kan monosit veya makrofaj hücre yüzeyi reseptörlerine, CD14 ve toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlandığında başlar ve bu olay, hücrel aktivasyonla sonuçlanır [25]. Hücrel aktivasyon, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) salınımını uyarır, bu da sitokin salınım kaskadına neden olur [25]. TNF- α 'nın salınmasından sonra, interlökinler (IL-1 β , IL-6) gibi diğer proenflamatuvar sitokinler de dolaşıma girer [26].

Bu sitokinler, beyaz kan hücreleri ve endotelial hücrelerden salınır ve proinflamatuvar birçok olayı tetikleme kapasitesine sahiptir [25]. TNF- α , klinik belirtileri oluşturmak için IL-1 β ile birlikte hareket eder ve bunların birleşik etkilerinin, şiddetli sepsisin erken aşamasında görülen hipotansiyon ve sonucunda ortaya çıkan organ disfonksiyonundan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir [27].

Ayrıca, bu enflamatuvar süreç boyunca disfonksiyonel hale gelen epitelyal bariyerler nedeniyle, patojenlerin ve oluşturdukları ürünlerinin, konakçı organizmayı istila etme veya sonunda organ işlev bozukluğuna yol açma olasılığı artabilir [28,

29]. Konakçındaki baktereminin klinik olarak gözlemlenebilir etkileri; solunum sistemi, üriner sistem ve hepatik sistemlerde meydana gelen disfonksiyon, sepsiste salınan sitokinlere bağlanabilir. Aynı şekilde enflamatuvar ve immün yanıtların, metabolik, hematolojik ve nöroendokrinolojik aktivasyon gibi konakçı içindeki farklı fizyolojik süreçlerle yakından ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır [30, 31, 32].

2.5. Pediatrik Sepsis Etiyolojisi

Gelişmiş Batı ülkelerinde, *B Grubu Streptokoklar*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri, ENS'ye neden olan üç temel patojen iken, GNS için en sık karşılaşılan mikroorganizma *koagülaz negatif Stafilocoklardır* [33].

Afrika ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde, gram negatif basiller, özellikle *Escherichia coli*, artan pediatrik morbidite ve mortalite ile ilişkili ana etiyolojik ajanlardır [34, 35]. Gana'da *Staphylococci*, *Salmonella* ve *Klebsiella* türleri, çocuklarda sepsisin başlıca nedenleri gibi görünmektedir. Acquah ve arkadaşlarının [36] raporları, *Staphylococci*, *Salmonella* ve *Klebsiella* türlerinin Gana'daki Tamale Eğitim Hastanesindeki çocuklar arasında dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önde gelen etiyolojik ajanları olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, Gana'da beş yaşından küçük çocuklarda, tifoid olmayan *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia* ve *Salmonellae typhi*, bakteriyeminin ana izolatları olarak tanımlanmıştır [37].

2.6. Sepsis ve Bağışıklık Yanıtı

Sepsis, istilacı bir patojenin hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemleri ile olan karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanır. Vücudun birinci savunma hattı olan doğal bağışıklık sistemi, istilacı mikroorganizmaların varlığını, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinden ve epitel bariyerlerinden eksprese edilen patojen tanıma reseptörleri (PRR) yoluyla tespit eder [38]. Özel bir PRR ailesi, patojen ile ilişkili moleküler elemanlar (PAMP) olarak adlandırılan mikroorganizmalarda iyi korunmuş makromoleküler yapıları tanıyan Toll benzeri reseptördür (TLR). Bakteriyel PAMP'lere örnek olarak şunlar sayılabilir: gram-negatif bakterilerin dış tabakasının ana virülans faktörü olan lipopolisakarit (LPS),

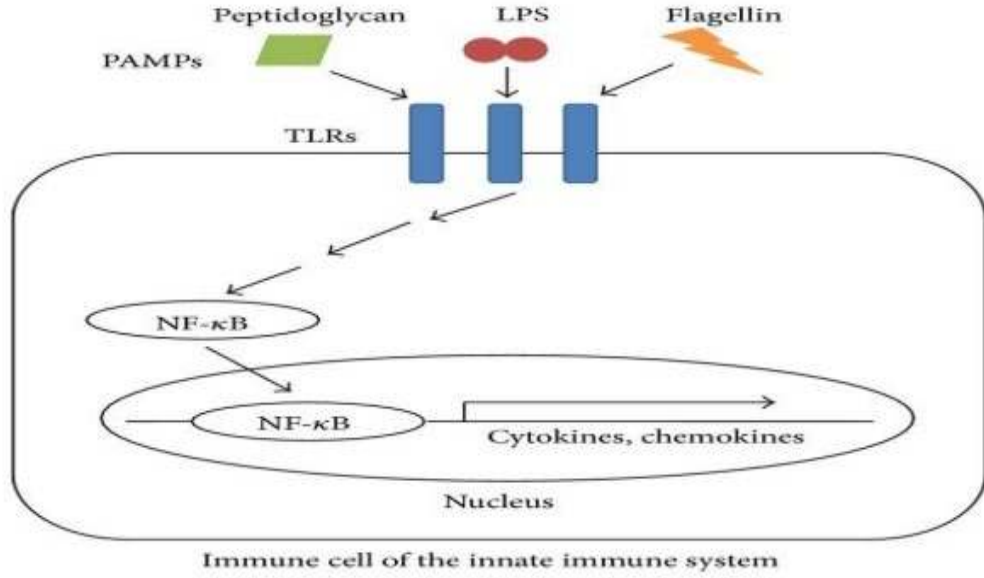
gram pozitif kokların peptidoglikan hücre duvarının muramil dipeptidi (MDP), lipoteikoik asit (gram pozitif bakterilerin hücre duvarı bileşeni), gram negatif bakterilerin kamçısı ve bakteriyel CpG DNA'sı [25].

Toll benzeri reseptörler insan vücudunda bol miktarda bulunur, ancak dolaşımdaki monositlerde ve doku makrofajlarında daha yüksek miktarda rastlanır. Her bir TLR birçok molekül tarafından tetiklenebilse de, MDP genellikle TLR2 ile, LPS TLR4 ile tanınır, TLR5 esas olarak kamçıyı tanır ve gram negatif bakterilerin CpG DNA'sı temel olarak TLR9 tarafından tanınır [39, 40]. İlgili reseptör tipine bağlı olarak, daha sonra kemokinler, sitokinler ve nitrik oksit üretimi ile nükleer faktör κ B (NF- κ B) gibi birçok transkripsiyonel faktörün aktivasyonuna yol açan transkripsiyon başlatılır (Şekil 1). Transkripsiyon işlemi, PAMP'ler, TLR'lere veya hücre içi PRR'lerin nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi benzeri reseptör ailesine bağlandığında aktive olan hücre içi adaptör molekülleri serisini içerir [39]. Bu durum, Jun kinazlarının (c-Jun N-terminal kinazlarının) ve p38 ile ilişkili mitojen aktive edilmiş protein kinazlarının aktivasyonu ile sonuçlanır. P38 ile ilişkili mitojenle aktive edilen protein kinaz, κ B (I κ B) inhibitörünü dimer nükleer faktörü κ B (NF- κ B) ve ayrıca aktive edici protein-1'i (AP-1) fosforile eder ve aktive eder. NF- κ B ve AP-1, gen ekspresyonunda önemli rol oynayan ve daha sonra enflamatuar sitokinlerin salınımına yol açan transkripsiyonel faktörlerdir [39].

Serbest bırakıldığında interferon gama (IFN- γ), TNF- α ve interlökin 6, 8, 10, 12, 1 β gibi proinflamatuar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin üretimine neden olur, vasküler geçirgenliği ve ekstrasvasküler dokuya kaçıışı artırır ayrıca nötrofillerin iltihaplanma bölgesine göçünü sağlar. Ateş veya hipotermi ve periferik şoktan sorumludurlar [41, 42].

Sepsis devam ettiğinde, yardımcı T lenfositlerinden, Th1, Th2, Th17 ve T düzenleyici (Treg) hücre olarak dört tipte sitokinleri aktive eden antijen salınımı başlar. Th1 hücreleri, TNF α , IL-2, IFN- γ ve IL-12 gibi sitokinleri salgılar ve başka proinflamatuar olayları uyarır. Th2 hücreleri, antienflamatuar etkilere sahip olan IL-6 ve IL-10'u salgılar. Th17 hücreleri, antienflamatuar fonksiyona sahip olan nötrofillerin ve regüle edici T hücrelerinin (Treg) alımını ve aktivasyonunu destekleyen IL-17'yi salgılar [43]. Sepsisin daha fazla ilerlemesi durumunda, Th2 tepkisi baskındır ve Treg'ler artar, bu da hastanın multiple organ disfonksiyon

sendromu (MODS) geliştirmeye eğilimli hale geldiği immüno-paraliz olarak bilinen enflamatuvar tepkinin down regülasyonuna yol açar [44]. Kan monositleri uyarılır ve hücre zarlarında ekstrinsik pıhtılaşma yolu için bir agonist olan doku faktörü eksprese edilir.



Şekil 1: Enflamasyon sırasında sitokin salınımı

2.6.1. Sepsis ve Gelişmekte Olan Bağışıklık Sistemi

Yenidoğanlar ve çocuklar, yetişkinlerdeki gibi tam bir immünolojik olgunluğa erişmiş değildir. Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistem fonksiyonlarındaki bu fizyolojik olgunlaşmamışlık nedeniyle enfeksiyonlara karşı savunmasızlardır [45]. Yetişkinlerden farklı olarak, özellikle yenidoğanlar olmak üzere bebek ve çocuklarda daha az miktarda proinflamatuvar sitokinler üretilir, kazanılmış bağışıklıkta antijen aktivitesi düşüktür ve PAMP'lere karşı fagosit yanıtı daha düşüktür [46]. Ayrıca, tamamlayıcı proteinlerin üretimi azalmıştır ve doğal öldürücü hücreler çok daha düşük sitotoksik etkiye sahiptir. Buna ek olarak, küçük çocuklarda adaptif bağışıklık sisteminin bastırılması da söz konusudur. B ve T hücreleri bebeklerde genellikle yetişkinlere göre sayı olarak daha yüksek olmasına rağmen, interlökin-2 üretiminin az olması nedeniyle iyi işlev görmezken, CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin aktivitesi daha düşüktür ve düşük interferon gama düzeylerinin bir sonucu olarak yardımcı

CD4+ hücrelerinin üretimi de humoral bağışıklık (Th2) yanıtına uygun değildir [46, 47].

2.7. Pediatrik Popülasyonda Sepsis Tanısı

Klinik olarak septik pediatrik hastalarda gözlenen spesifik olmayan klinik belirti ve semptomlar nedeniyle sepsis tanısı oldukça karmaşıktır. Ayrıca, yetişkinlerden farklı olarak bebek ve çocukların genellikle ağrının tam olarak yerini söylemekte zorluk çekmesi de karmaşıklığı arttıran bir diğer zorluktur [48]. Sıtma belirti ve semptomları sepsisinkilere yakından benzediğinden, Sahra altı Afrika'daki yüksek sıtma prevalansı nedeniyle o bölgede pediatrik sepsis tanısı koymakta ek güçlüklerle karşılaşmaktadır [37, 49].

Dolayısıyla tanı, APACHE (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi) skoru ve laboratuvar testleri gibi klinik ve fizyolojik puanlama sistemlerine dayanır. Nefes darlığı, ekstremitelerde soğukluk, oksijen desteği ihtiyacı, zihinsel dengesizlik, havalandırma ihtiyacı, istikrarsız ateş, taşikardi veya bradikardi, gıda intoleransı, karın şişliği, hipotansiyon, nekrotizan enterokolit gibi ile klinik sepsis belirtileri, genellikle çocuklarda sepsis tanısında yardımcı olmaktadır [48]. Ayrıca sekretuar öksürük, metabolik asidoz, solunumsal alkaloz ve koagülopati de dahil olmak üzere üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle dizüri gibi enfeksiyon belirtileri de olabilir. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuk ve yaşlı bireylerde enfeksiyona özgü herhangi bir semptom gözlenmeyebilir ve vücut ısıları genellikle ya normal ya da daha düşüktür [49]. Önemli laboratuvar testleri arasında, sepsisin ciddiyetine ve organ disfonksiyonuna bağlı olarak lökosit sayımı, laktat seviyeleri, trombosit sayıları, hemoglobin ölçümü, mutlak nötrofil sayısı, moleküler analizler, biyomarkerler, kan ve diğer vücut sıvılarından kültür örnekleri yer alır [49].

2.8. Laboratuvarda Sepsis Tanısı

2.8.1. Kan Kültürleri

Kan kültürü yoluyla sepsis tanısında, morfolojik tanımlama, gram boyama, biyokimyasal testler ve antimikrobiyal duyarlılık testi için kan kültürü sıvı besiyere alınıp uygun bir katı ortamda alt kültürlerle ayrıldıktan sonra tek bir koloni elde etmek üzere gece boyu inkübasyona bırakılır [50].

Sepsis tanısında kan kültürü kullanımı, pozitif bir kan kültürü elde edilmesinin ardından yaşamı tehdit eden bir enfeksiyona sahip kritik hastalarda mortalite için önemli bir risk faktörü olan antimikrobiyal duyarlılık paterni testinin yapılabilmesi açısından avantajlıdır. Bu avantajlarına rağmen, bazı sınırlamalara da sahiptir. Çocuk ve bebeklerde kültür için yeterli miktarda kan elde etmek genellikle zordur, bu da pediatrik sepsis tanısında bu testin duyarlılığının daha düşük olmasına sebep olmaktadır [51]. Ayrıca, ilk pozitif kültür sonuçlarının elde edilmesi 48 saatten uzun sürdüğünden klinisyenlerin tedavi kararlarını hızlı verebilmeleri zorlaşmaktadır. Ayrıca, kontaminasyonu azaltma çabalarına rağmen özellikle deri saprofitleri tarafından kan kültürlerinin olası kontaminasyonu, önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir [52]. Yüksek kontaminasyon oranı, maliyeti ve hastanede yatış süresini arttırmaktadır. Buna ek olarak, erken antibiyoterapi uygulamaları nedeniyle de kan kültürünün duyarlılığı daha da azalabilmektedir [30, 53].

Son yıllarda, kan kültür laboratuvarlarında zenginleştirilmiş üreme ortamı, otomatik sistemlerin kullanımı ve bakteriyel büyüme eğrisine bakarak bakterilerin daha hızlı tespit edilmesini sağlayan yazılımların geliştirilmesi gibi önemli yenilikler olmuştur [54]. BACTEC sistemi gibi tam otomatik kan kültürü analizör sistemleri, manuel yöntemle kıyasla daha kısa sürede bakteri sayımı yapıp hızlı sonuç verebilmektedir. Bu cihazlar, aktif mikroorganizmalarda metabolize edilerek üretilen karbondioksiti tespit eden floresan veya kolorimetrik sensörler kullanarak veya gaz üretimi sonucu kan kültürü şişelerindeki basınç değişikliklerini tespit ederek mikroorganizmalardaki büyümeyi saptamaktadır [54]. Şu an için mevcut kılavuzlar uyarınca, antibiyotik tedavisine başlamadan önce en az iki kan kültürü almak gereklidir. Numunelerden biri tercihen perkütan olarak, diğeri de eğer yeni yerleştirilmemişse kateter gibi bir vasküler yolla alınabilir [4].

2.8.2. Sepsis Tanısında Biyoışaretçilerin Rolü

Hastadaki sepsis cevabı, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar süreçler, hücresel ve humoral reaksiyonlar ve dolaşım sistemi ile ilişkili anormalliklerle dolu zorlu bir süreçtir [55]. Sepsis ile ilişkili klinik bulgu ve semptomların spesifik olmayan ve sıklıkla değişken doğası nedeniyle sepsis şiddetinin teşhisi ve değerlendirilmesine yönelik hızlı sonuç veren bir test arayışı halen sürmektedir. Bu konuda

biyoışaretçilerin bir yardımı olabileceği düşünülmektedir, çünkü sepsisin yokluğunu veya varlığını ya da şiddetini gösterebilme, hastaların klinik izlemini yapabilme, sınıflandırma amacıyla ve sepsis sonucunu tahmin amacıyla kullanılabilme potansiyeline sahiptirler. Antibiyotik tedavisine kılavuzluk etmek, hastanın tedaviye yanıtını ve sepsisin iyileşmesini değerlendirmek, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarını ayırt etmek ile birlikte sistemik enfeksiyonu lokal enfeksiyondan ayırt etmek, biyoışaretçilerin potansiyel diğer kullanım alanları arasındadır [56, 57].

Bir biyoışaretçi, "nesnel olarak ölçülebilen ve normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik müdahaleye verilen farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak değerlendirilen herhangi bir nicelik" olarak tanımlanabilir [58]. Bu nicelik, hastaların değerlendirilmesinde kullanılan hem fizyolojik hem de klinik parametreleri kapsar. Bu tanımın kapsamı daha iyi bir laboratuvar kullanımı için daraltılarak, hastalar hakkında hayati bilgiler sağlayarak doktorun klinik teşhisine yardımcı olan ve vücut sıvıları kullanılarak yapılan herhangi bir test olarak tanımlanmıştır [58, 59].

Sepsisteki tanısal rollerinin saptanması amacıyla yüz biyoışaretçi üzerinde çalışılmıştır. Bu biyoışaretçiler arasında özellikle: C-reaktif protein, interlökinler, prokalsitonin, laktat, presepsin ve tümör nekroz faktörü alfa özellikle dikkat çekmektedir. Klinik uygulamalar temelinde, biyoışaretçiler dört ana gruba ayrılabilir. Bunlar tanısal biyoışaretçiler, izlem amaçlı kullanılan biyoışaretçiler, sınıflandırma biyoışaretçileri ve temsili biyoışaretçilerdir [56, 59].

Tanısal biyoışaretçiler, belli bir hastalığın ya da klinik durumun varlığını veya yokluğunu belirlemek için kullanılan tarama amaçlı biyoışaretçilerdir. İzlem amaçlı biyoışaretçiler, ilerleyen hastalık süreci veya antibiyotik tedavisine verilen yanıt nedeniyle kandaki konsantrasyonu değişen biyoışaretçilerdir. Bu grup biyoışaretçiler hastalığın seyrini takip etme ve tedavinin hasta üzerindeki etkisini değerlendirmede oldukça yardımcıdır. Sınıflandırma biyoışaretçileri, olası terapötik müdahale için hastaların hastalık şiddetine göre sınıflandırılmasında önemli bir role sahipken, temsili biyoışaretçiler ise hastalık sürecinin takibi yerine prognozu tahmini etmek amacıyla kullanılır [59, 60].

Biyoışaretçilerin hastalık teşhisindeki etkinliğini saptamanın en ideal yolu, özgüllükleri ile duyarlılıklarını ölçmek ve biyoışaretçiye özgü referans değerlerine

göre teşhisteki kullanılabilirliklerini test etmektir [61]. Pozitif sonuç alınma oranı testin veya biyoışaretçinin duyarlılığı olarak adlandırılırken, özgüllük ise negatif sonuç alınan hastaliksız popülasyon oranını göstermektedir. Son derece spesifik biyoışaretçiler düşük yanlış pozitiflik oranına sahipken, son derece hassas biyoışaretçiler ise düşük yanlış negatiflik oranına sahiptir [59].

2.8.3. Tanısal İdeal Sepsis Biyoışaretleyicisi

Sepsis teşhisi için ideal bir biyoışaretçi, yüksek duyarlılık ve özgüllükte olmalıdır. Enfeksiyon biyoışaretçilerinin çoğu inflamatuvar kaskatta önemli bir role sahiptir. Dolayısıyla, toksik ve dokuya zarar veren süreçler de dahil olmak üzere, kandaki konsantrasyonları hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan inflamatuvar uyaranlardan etkilenebilir [60].

Pediyatrik sepsis genellikle ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, pediyatrik sepsis için tercih edilen tanısal biyoışaretçi yüksek bir duyarlılığa sahip olmalıdır (test, hastalık bulaşmış tüm hastalarda pozitif olmalıdır), oldukça yüksek bir özgüllüğe sahip olmalıdır (eğer enfeksiyon yok ise test negatif olmalıdır), yüksek bir negatif tahmin değerine sahip olmalıdır (negatif bir test sonucu enfeksiyonu elemekte güvenle kullanılabilirdir), %100'e yakın ve iyi bir pozitif tahmin değerine sahip olmalıdır (pozitif bir test sonucu enfeksiyonun varlığına işaret etmelidir) [60, 62].

Biyoışaretçilerin sepsis tanısındaki avantajlarına rağmen, sepsiste kullanılan farklı biyoışaretçiler için üzerinde uzlaşmış kesme değerlerinin olmaması önemli bir dezavantajdır. Ayrıca bu durum farklı sağlık ve araştırma merkezlerinden elde edilen sonuçların karşılaştırılmasına engel olmaktadır [62].

2.8.4. Sepsiste Prokalsitoninin Rolü

Prokalsitonin, genellikle kanda yüksek kalsiyum seviyesine bir yanıt olarak tiroid bezindeki meduller nöroendokrin C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin hormonunun 116 amino asitli öncül proteinidir [63]. Prohormon formunun yanı sıra, plazmada farklı prokalsitonin formları da görülür. PCT için mevcut ticari testler kandaki PCT seviyelerinin ölçümü sırasında her iki formu da tespit edebiliyor olmasına rağmen, farklı prokalsitonin türleri (tip I ve tip II) genellikle 8'inci C-

terminal amino asit dizisindeki farklılıklarla nedeniyle farklı dokular tarafından farklı oranlarda üretilmektedir [63, 64]. Biyolojik açıdan PCT, monositlerin enfeksiyon bölgesine hareketine etki eden bir kemokin gibi davranan bir modülatörüdür. Buna ek olarak, sepsis sırasında proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonunda da rol alır [65]. Bu 14.5 kDa moleküler ağırlığa sahip protein 1975'te keşfedilmiş olmasına karşın enfeksiyonlarla olan ilişkisi ilk olarak 1983'de bulunmuştur. Associt ve ark. 1993 yılında sepsisli hastaların kanında PCT seviyesinin yüksek olduğunu bildirmiş, bu da konuya ilişkin mevcut araştırmaların ve sepsis için bir biyoışaretçi olarak PCT'ye gösterilen ilginin temelini oluşturmuştur [66].

Prokalsiton üretim mekanizması, inflamasyon ve enfeksiyon sırasındaki rolü tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, PCT'nin periferik kandaki mononükleer hücreler ve karaciğer tarafından salgılanan lipopolisakkaritler ve sepsis ile ilgili sitokinlerin modülasyonu yoluyla üretildiği tespit edilmiştir [67]. Normal koşullar altında, sağlıklı insanların kanında eser miktarda PCT konsantrasyonu bulunmakla birlikte, aktif bir enfeksiyon olduğunda yaklaşık 1000 kat veya daha çok artabilmektedir [68].

Prokalsitonin düzeyinin enfeksiyondan 2 saat kadar sonra yükseldiği, 4 saat içinde saptanabilir hale geldiği, 6 saatte zirveye çıktığı ve 8 ila 24 saat boyunca seviyesini koruduğu düşünülmektedir. Bu olumlu kinetiği sayesinde, bir biyoışaretçi olarak PCT kullanılabilecek ideal bir adaydır [66, 69].

Sepsis tanısında PCT kullanımı avantajlı olabilir, çünkü bakteriyel enfeksiyon harici nedenlerle yükselebilen diğer birçok biyoışaretçiden farklı olarak, PCT bakteriyel enfeksiyonlarda daha iyi bir özgüllüğe sahiptir. Doğrulanmış bakteriyel ve viral enfeksiyonları, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan, enflamatuvar vakaları ayırt edebildiği bilinmektedir [66, 69].

Ayrıca, 0.1 ng/mL eşiğinin altındaki PCT seviyelerinin bakteriyemi ihtimali bulunmadığını gösterdiği yönünde çalışmalar da yapılmıştır. Acil servisteki hastalar üzerinde 0.5 ng/mL kesme değeriyle yapılan bir çalışmada, İnterlökin-6 ve C-reaktif protein ile karşılaştırıldığında, PCT konsantrasyonunun sepsis ciddiyetindeki ve enfeksiyon olasılığındaki artışla birlikte arttığı ve PCT'nin sepsisi %73 duyarlılık ve %70 özgüllükle tahmin ettiği bulunmuştur [70, 71]. Adib ve meslektaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, sepsis tanısı için PCT'nin CRP'den (%70'e karşı %45)

daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu, ancak CRP'nin PCT'den (%95'e karşı %80) daha yüksek bir özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [72]. Serum PCT düzeyi sepsis şiddetiyle anlamlı bir korelasyon göstermekte ve uygun antibiyotik müdahalesiyle azaldığı görülmektedir [48].

2.8.5. Sepsiste C-Reaktif Proteinin Rolü

C-Reaktif Protein (CRP), kanda bulunan hepatik kökenli pentamerik bir akut faz proteinidir. C-reaktif protein, 1930'da Tillett ve Francis tarafından keşfedilmiştir ve tespit edilen ilk tanıma reseptörüdür (PRR) [73]. Proteinin adı, enflamasyon durumunda *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin somatik C polisakkaritine bağlanarak çökeltme oluşturması nedeniyle verilmiştir [73]. İlk keşfedildiğinde, kanserler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara sahip kişilerde plazma konsantrasyonları yükseldiğinden CRP'nin patojenik bir sekresyon olabileceği düşünülmüş, ancak daha sonra hepatik kökenli olduğu gösterilmiş ve doğal bir protein olarak kabul görmüştür [73]. C-reaktif protein, genellikle makrofajlar ve adipositler tarafından salınan faktörlere bir yanıt olarak karaciğer tarafından üretilir. CRP, klasik yolak boyunca kompleman sistemini aktive etmek için ölmüş veya ölmekte olan hücrelerin yüzeyinde ve bazı bakteri suşlarında fizyolojik olarak lizofosfatidilkoline bağlanan pentraksiin protein ailesinin bir üyesidir [74].

C-reaktif protein esas olarak apoptoz veya nekroz sırasında ortaya çıkan veya patojenlerin yüzeylerinde bulunan ve böylece inflamasyon sırasında plazmada artan konsantrasyonlarda bulunan spesifik moleküler konfigürasyonlara bağlanma yeteneğine sahiptir. Enfeksiyon veya inflamasyonu takiben saatler içinde artan sentetik kabiliyeti sebebiyle, CRP'nin özellikle doğuştan gelen bağışıklık yanıtıyla savunmaya katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [75]. C-reaktif protein, bu patojenlerle karşılaştığında vücuttaki hem hücresel hem de humoral efektör sistemlerini aktive ederek yabancı patojenlerin yanı sıra ölü hücrelerin ortadan kaldırılmasını başlatarak savunma mekanizmasında rol alır. Dolayısıyla, T hücreleri ve makrofajlar tarafından İnterlökin-6 ve diğer sitokinlerin salgılanmasını takiben inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyona karşı sitokin aracılı bir yanıtta CRP seviyesi dramatik bir şekilde yükselir [75]. Akut faz yanıtının ölçümü, doku hasarının ya da inflamasyon varlığı ve bunlarla takipeden tedavi yanıtına ilişkin önemli klinik

bilgiler sağlamaktadır. Serum CRP değerlerinin ölçümü, çeşitli hastalık aktivitelerinin bağımsız bir indeksi olarak klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. İlginç bir şekilde, CRP sabit bir yarı ömre sahiptir ve bu nedenle konsantrasyonu esas olarak hepatik üretim hızına ve dolayısıyla altta yatan nedenin ciddiyetine göre belirlenir ve bu nedenle inflamasyon için ideal bir biyoişaretçidir [49, 76].

CRP'nin kandaki seviyesi, enfeksiyonlar ve sepsis de dahil olmak üzere tüm inflamatuvar süreçlerde yükselir [73]. C-reaktif protein, inflamasyonun başlangıcından birkaç saat sonra 1000 kattan daha fazla artabilmektedir. İnflamasyon veya doku hasarının başlamasından sonraki 6 saat içinde yükselen bir uyarının ardından CRP'nin hepatik sentezi başlar, yaklaşık 48 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşır ve yaklaşık 18 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir [49].

Duyarlılık avantajı sayesinde, C-reaktif protein genellikle herhangi bir klinik özellik ortaya çıkmadan önce kanda tespit edilebilir. Ayrıca, dokudaki hasarın giderilme oranıyla paralel olarak düşer [77]. Ek olarak, septik bireylerde artmış CRP seviyesi organ yetmezliği ve artmış ölüm riski ile de iyi ilişkilidir [78]. Her ne kadar enfeksiyon seyrinde yüksek seviyelerin sürekliliğine bağlı olarak özgüllüğünün giderek azaldığı öne sürülse de, sepsisin ilk tanısında CRP başarıyla kullanılmıştır [79]. Ayrıca, gram pozitif bakteri sepsisine kıyasla gram negatif kaynaklı bakteri sepsisinde serum CRP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bunun da farklı bir immünomodülatör yanıtı işaret ettiği bildirilmiştir [80]. Sugitharini ve arkadaşları sepsisli yenidoğanlarda CRP düzeylerinin sepsis olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuştur [81]. Sağlıklı pediatrik bireylerle, septik pediatrik hastalarda CRP düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, CRP'nin %67 özgüllük ve %97 duyarlılığa, %98'lik pozitif tahmin değeri ve %53'lük negatif tahmin değerine sahip olduğu bulunmuştur [82]. Enflamasyonun klasik ve hassas bir biyoişaretçisi olmasına rağmen, CRP bakteriyel ve diğer inflamatuvar enfeksiyonları ayırt etme kabiliyetinden yoksundur. Özellikle Afrika gibi sıtma endemik bölgelerinde sıtma nedeniyle sepsis tanısı konmakta güçlükler yaşanmaktadır. Araştırmacılar CRP'nin akut sıtma arttığını ve CRP'deki artış derecesinin hastaneye yatış süresi ve hastalığın sonucu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [83].

2.8.6. Sepsiste Nötrofil Lenfosit Oranının (NLO) ve Platelet Lenfosit Oranının (PLO) Rölü

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve Platelet lenfosit oranı (PLO) kolay ulaşılabilir, hızlı çalışılabilen ve ucuz maliyetli olduğu için birçok çalışmada kullanılmış bir parametredir.

NLO, SIRS'ın fizyopatolojik mekanizmalarıyla yakın ilişkili içinde olmasından dolayı önemlidir. Antimikrobiyal cevap sonrasında beklenen ilk tepki nötrofil sayısında artış olmasıdır.

Öte yandan lenfositlerde artan apoptozis, lenfosit marginasyonu ve bir miktar lenfositin lenfatik sisteme dağılması nedeniyle lenfositopeni meydana gelir [84]. NLO kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklı kişilerde ve bazı tümörlerde de prognoz ve takip açısından değerli olduğu açığa çıkarılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili yapılan birçok çalışmada koroner bypass, akut koroner sendrom ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda NLO'nun prognoz takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir [85, 86]. Ertas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NLO'nun tromboembolik strokda kullanılabilecek prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir [87].

NLO ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda acil ve kritik hasta takiplerinin yapıldığı bakım ünitelerinde bakteriyemi göstermekte CRP, lökosit ve nötrofil sayısına nazaran daha iyi bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir [88].

PLR yeni kullanılmaya başlanmış inflamasyonu göstermede değerlendirilen bir parametredir. PLR düzeylerindeki yükselmelerin sepsis tanısı koymada değerli olduğu belirten çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada hemodiyalize tedavisi görmekte olan hastalarda PLR değerinin NLR değerlerine kıyasla inflamasyonu göstermekte istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu saptanmıştır [89].

Yaşa göre lökosit değerlerinin düşük olması lökopeni, yüksek olması lökositoz, nötrofil sayısının düşük olması nötropeni, lenfosit sayısının yüksek olması lenfositoz, düşük olması lenfopeni, trombosit sayısının yüksek olması trombositoz, düşük olması trombositopeni, hemoglobin değerlerinin düşük olması, anemi yüksek olması polisitemi olarak tanımlanmıştır. Aşağıdaki tabloda yaşa göre lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, hemoglobin ve hemotokrit değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1) [90].

Tablo 1: Yaşa göre Hemoglobin, Hemotokrit, Trombosit, WBC, Nötrofil, Lenfosit sayıları

	Hb (g/L)	Hct	Trombosit (x10⁹/l)	WBC (x10⁹/l)	Nötrofil (x10⁹/l)	Lenfosit (x10⁹/l)
Doğum	149-237	0.47-0.75		10.0-26.0	2.7-14.4	2.0-7.3
2 Hafta	134-198	0.41-0.65		6.0-21.0	1.8-5.4	2.8-9.1
4 Hafta	94-130	0.28-0.42		6.0-18.0	1.2-7.5	3.0-13.5
2-6 Ay arası	114-141	0.31-0.41	150-400	6.0-17.5	1.0-8.5	4.0-10.5
6 Ay ile 1 Yıl arası	115-135	0.33-0.41	Bütün yaşlar	6.0-17.5	1.5-8.5	4.0-10.5
1-6 Yıl arası	115-135	0.34-0.40		5.0-17.0	1.5-8.5	1.5-9.5
6-12 Yıl arası	115-155	0.35-0.45		4.5-14.5	1.5-8.0	1.5-7.0
Kızlarda 12-18 Yıl arası	120-160	0.36-0.46		4.5-13.0	1.5-8.0	1.1-6.5
Erkeklerde 12 – 18 Yıl arası	130-160	0.37-0.49		4.5-13.0	1.5-8.0	1.1-6.5

2.8.7. Periferik Yayma

Periferik yayma, dünyada yaygın ve sıkça kullanılan klinik testlerden birisidir. Bu yöntemde 1800'li yılların sonlarında klinik tanı koyma aracı olarak kullanılmaya başlanmasından bu yana çok az değişiklik meydana gelmiştir [90]. On yedinci

yüzyılda kan hücrelerini tanımlayan ilk kişi Antonie van Leeuwenhoek olmuştur. Kan örnekleri ilk zamanlarda değerlendirilebilmek amacıyla periferik yayma preparatları o dönemlerde keşfedilmediğinden kanın tamamı preparata yayılarak değerlendiriliyordu. Periferik kan yaymalarının değerlendirilmesi için gerekli mikroskopik teknolojik yenilik, XIX. yüzyılın sonlarında anilin boyalarının kullanılmaya başlanmasıyla başlamıştır. Bu teknik, çok az miktarda kanın camlara yayıldıktan sonra, kurutulmuş, sabitleştirilmiş ve sonrasında uygun boyalar kullanılarak hazırlanmış kan hücrelerinin ışık mikroskopunda incelemesine olanak sağlamıştır. 1856'da Paul Ehrlich kan preparatlarının boyanması işleminde eozin boyalarını kullanırken, 1865'te hematoxilen ve metakromatik romanowsky boyaları kullanılmaya başlanmıştır [91]. Sonraki zamanlarda, boya kalitesindeki artış, boyama prosedürlerindeki iyileşmeler, kan yayma preparatlarının otomatik olarak hazırlanabilmesi ve boyanabilmesi gibi yenilikler hayata geçirilmiştir. Ancak yüzyılı aşkın bir süredir bu preparatların hazırlanmasında ve analiz edilmesinde kullanılan temel unsurlar değişmemiştir [90].

2.8.8. Sepsiste Moleküler Tanının Rolü

Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR), bakteriyel DNA saptanması yoluyla pediatrik sepsis tanısında geleneksel kan kültürlerine ek hızlı ve duyarlı bir çözüm olduğu ileri sürülmüştür [92]. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri, çoğalma eğrilerine veya antibiyotiklerin bakteriyostatik etkilerine bağlı olarak değil, patojenik mikropların nükleik asitlerinden elde edilen DNA'nın doğrudan saptanmasına dayanmaktadır [93]. Çeşitli araştırmalarda, sepsisin erken ve kesin teşhisinde kan kültürlerine kıyasla PCR'nin önemli ölçüde daha yüksek pozitif sonuçlar verdiği bildirilmiştir [94, 95]. Çok merkezli bir çalışma sırasında Bloos ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ciddi sepsis vakalarında kan kültürüyle %16.5'luk sonuca karşılık PCR ile %34.7'lik pozitif sonuç bildirilmiştir [96]. Benzer şekilde, septik hastalarda yaptıkları bir çalışmada Matsushima ve ark. (2012) PCR'nin (%29.0) kan kültürüne (%17.4) kıyasla daha fazla bakteri tespit edebildiği gösterilmiştir [97].

Bakterilerin 16S deoksiribonükleik asit (16S DNA) genini hedefleyen geniş aralıklı PCR kullanımı, PCR teknikleri arasında öne çıkan bir tekniktir. Bacillus

türleri kullanılarak yapıları çalışmalarında, Dubnau ve ark. (1960) 16S rRNA geninin yüksek oranda korunduğunu tespit etmiştir [98]. Woese'nin öncü çalışmasıysa, bu gen dizisinin hem tanımlama hem de taksonomik amaçla yaygın kullanımının yolunu açmıştır [98, 99]. 16S DNA, tüm bakterilerde korunan ve sabit ve değişken veya farklı bölgeler olarak adlandırılan iki ana bölgeden oluşan yaklaşık 1550 baz çiftinden oluşan yaygın bir gendir [98]. Bakterilerin tanımlanmasında kullanılan evrensel primerler korunan alanları hedef alırken, klinik örneklerde bakterilerin cins veya türe özgü saptanmasında değişken veya farklı bölgelerin yardımı olmaktadır [100]. Bu evrensel primerler genellikle genin başında ve 540. baz çifti bölgesinde veya tüm dizinin sonunda sabit bölgelere tamamlayıcı olarak seçilirken, aralarındaki farklı bölgeye ait dizilim karşılaştırmalı taksonomi için kullanılır [98, 101].

Amplifikasyondan sonra, hedef alanlar sekanslama işlemine veya mikroarray/prob hibridizasyonu gibi daha fazla analize tabi tutulabilir. Bilinmeyen bir suşa ait dizilimin karşılaştırılabileceği gene ait önceden toplanmış çeşitli dizilimleri vardır. Bu nükleotid dizisi veri bankalarının en büyüğü, 20 milyondan fazla gen sekansından 90.000 kadarı 16s rRNA gen dizilimi içeren Genbank'tır [98, 102]. PCR'nin diğer bir avantajı, antimikrobiyal ajanlara dirençli bakterilerin hızlı bir şekilde tanımlanmasına izin verecek şekilde dirençli genleri amplifiye edebilme yeteneğidir. 16S DNA geni, çoğu antimikrobiyal ajan için bir hedef olarak kullanılır ve bu nedenle gen dizisinde meydana gelen mutasyonlar, organizmanın bu antimikrobiyal ajanlara olan duyarlılığını etkiler. Bu yüzden bu gen stafilokok türlerinin metisilin direnci (MRSA) gibi bazı ilaçlara karşı fenotipik direnci ayırt etmede çok önemli bir role sahiptir [102]. Ayrıca, PCR yöntemleri, laboratuvar kültürü zor olan bakterilerin tanımlanmasına olanak tanımaktadır [103, 104].

Pediyatrik sepsis tanısında PCR kullanımı, patojenin antimikrobiyal duyarlılık paterni hakkında bilgi veremiyor olmasına karşın, gerçek zamanlı PCR gibi bazı PCR'lerin uygulanması sayesinde DNA izolasyonu birkaç dakika ila birkaç saat arasında gerçekleştirilebilmektedir [105]. Bu sayede, bakteriyel enfeksiyon erken dışlanarak hastanede kalış süresi ve maliyet azaltılabilir, antibiyotiklerin aşırı kullanımını düşürülebilir ve antimikrobiyal direnç potansiyeli de azaltılabilir. Yüksek düzeyde analitik hassasiyet elde etmek için yapılan geniş kapsamlı PCR analizinin

performansı tartışmalıdır ve teşhis laboratuvarında PCR uygulaması hususunda en zorlu konulardan biri olmaya devam etmektedir. Bunun nedeni, 16S DNA gen amplifikasyonunun tüm bakteri türlerini hedeflediği ve dolayısıyla reaktiflerde mevcut olabilecek daha az miktarda doğal kalıntı DNA'nın da amplifiye olarak yanlış pozitifliğe neden olabileceğidir [100]. Yüksek hassasiyet elde etmek için, PCR analizi sırasında potansiyel arka plan kontaminasyonunun giderilmesinde kullanılabilecek muhtemel yöntemler olarak uzun dalga ultraviyole ışık, Deoksiribonükleaz (DNase), endonükleaz sindirim kısıtlaması, gama ışıınımı, ultrafiltrasyon ve düşük DNA polimerazlarının kullanımı önerilmiştir [100]. Yine de, bu yöntemlerin çoğu klinik ortamlarda sepsis teşhisi için ideal olmayan bir algılama sınırına ve hedef DNA'nın saptanmasında daha düşük bir duyarlılığa neden olur. Bu nedenle, tanı laboratuvarlarında bu tür yöntemler kullanıldığında, yüksek standartların ve analitik ve klinik hassasiyetlerin uygun bir şekilde sağlandığından emin olmak çok önemlidir. Dolayısıyla, tüm pozitif geniş kapsamlı PCR ürünlerinin tercihen dizilime dayalı bir yöntemle tanımlanması gerektiği ileri sürülmüştür [100, 106].

2.9. Pediatrik Sepsis Yönetimi

Pediatrik sepsis yönetimi yetişkinlerdeki yönetime oldukça benzemektedir. Yıllık olarak güncellenen Sağkalım Sepsis Kampanyası kılavuzu gibi konsensüse dayalı yönetim kuralları mevcuttur. Öncelikle, pediatrik hastalarda sepsis yönetimi ya destekleyici bakım verme ya da antibiyotik kullanımı şeklinde sınıflara ayrılabilir [4]. Destekleyici bakım, ilk resüsitasyon ve sıvı resüsitasyonundan oluşur. Anatomik olarak, bebekler ve çocuklar zayıf fonksiyonel akciğer rezidü kapasitesi nedeniyle kolayca desatüre olabilmektedirler. Sıvı resüsitasyon hipotansiyonu tersine çevirme ve normal kılcıl işleve ulaşmak amacıyla normal veya dekstroze salin gibi izotonik kristaloidlerin uygulanmasını gerektirirken, ilk resüsitasyon ise takviye oksijen sağlayarak oksijen doygunluğu sağlamayı gerektirir. İlk sıvı resüsitasyonu başarısız olursa genellikle vazopressör desteği gerekir [4, 7].

Afrika'da 3000'den fazla çocuk üzerinde sıvı yönetimi kullanılarak yapılan bir çalışmada, pediatrik sepsiste sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik bir yönetim stratejisi olduğu öğretilmesine rağmen, sıvı verilmeyen çocuklara göre bolus

sıvı verilen çocuklarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir [107]. Mümkin olduğunda, eğer antibiyotik kullanımını gereksiz yere geciktirmeyecekse geniş spektrumlu antibiyotiklere başlanmadan önce kan kültürleri alınmalıdır. Antibiyotiklere başlama kararı, kanıtlanmış bir enfeksiyon varlığıyla birlikte sepsis ile ilgili klinik özelliklere bağlıdır. Pediatrik sepsis için ampirik antibiyotiklerin seçimi belli bir ortamdaki yaygın mikroplara bağlı olup, genellikle şiddetli sepsis görülen bir çocukta ilk saat içinde başlanmalıdır [7, 108].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınarak, Ocak 2014 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun bakım ünite'lerinde Sepsis tanısıyla takip edilen hastalarda yapılan çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak hazırlandı. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda sık karşılaşılan, SIRS'tan septik şoka ilerleyen bu dinamik enflamatuvar süreçte bakteriyemiye erken tanımlayabilecek, hastalığın prognozunu ön görmeyi sağlayacak ucuz, kolay ulaşılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç bulabilme amacıyla bu çalışma planlandı. Mevcut çalışma süresi boyunca ÇYBÜ'lerinde toplam 300 hastaya sepsis tanısı konulmuştur; ancak bu hastalardan 230 tanesinin (% 76) dosyalarında veri eksikliği mevcut olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza 1 ay -18 yaş arası, sepsis tanısı alan toplam 70 hasta dahil edildi. 70 adet kontrol grubu sağlam çocuk polikliniğine başvuran enfeksiyon bulgusu ve odağı olmayan kişilerden seçildi. Etik kurul onay yazısı Ek-1'de sunuldu.

Aşağıda belirtilen bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı;

- 28 günden küçük, 18 yaşından büyük olması,
- Kan kültüründe kontaminasyon (eş zamanlı alınan 2 kan kültüründe cilt florastan olan koagülaz negatif stafilokok, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* vb. gibi bakterilerin tek kültürde ya da farklı duyarlılıkla üremiş olması) ihtimali düşünülmesi,
- Kemoterapi tedavisi alıyor olması,
- Glukokortikoid kullanıyor olması,
- HIV enfeksiyonu bulunması,
- İmmün yetmezlik olması,

Sepsis tanısında Amerikan yoğun bakım derneği ve Çocuk Acil Tıp ve Yoğun bakım derneği'nin çıkarmış olduğu Çocuklarda Sepsis ve Septik Şok protokolleri kullanılmıştır. Hasta dosyalarından hastaların demografik verileri, hastaneye yatış nedeni, yoğun bakımda yatış süresi, eşlik eden komorbid hastalıkları, vital bulguları, enfeksiyon odağı, yoğun bakımda yatışı sırasında hayatını kaybedip kaybetmediği hastaya ait forma kayıt edildi. Hastaların ÇYBÜ'ye kabul edildiği ilk 24 saat içinde ve tedavi sonrası çalışılmış olan tam kan, biyokimya, CRP, PCT, Pro-BNP, lökosit,

nötrofil, lenfosit, trombosit, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, üre, kreatinin, AST, ALT gibi laboratuvar değerleri kaydedildi. Sağlam çocuk polikliniklerine başvuran 70 adet herhangi bir enfeksiyon bulgusu ve odağı olmayan hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Hemogram verilerinden NLO ve PLO hesaplandı.

Hastalara sepsis tanısı konulurken Amerikan Yoğun bakım Derneğinin ve Çocuk Acil ve Yoğun bakım derneğinin klavuzlarındaki kriterler baz alındı;

- * Yaşa göre lökosit sayısı yüksek veya düşük olan ve/veya periferik yaymada %10 dan fazla olgunlaşmamış nötrofil tespit edilen,

- * 38.5 °C'nin üstünde (hipertermi) veya 36,0 °C'nin altında (hipotermi) vucut ısısı olan,

- * Herhangi bir uyaran veya ilaç kullanımından bağımsız yaşa göre normal sınırların 2 SD üzerinde taşikardi ve ilaç kullanımı veya vagal uyarıdan bağımsız bradikardisi olan,

- * Herhangi bir uyarıdan bağımsız yaşa göre normal sınırların 2 SD üzerinde takipnesi olan hastalar dahil edildi.

Biyokimyasal parametrelerden Glukoz, Üre, Kreatinin, ALT, AST ve Kreatinin Kinaz Architect Abbott cihazında değerlendirilmiştir. Tam kan sayımı için 1-2 ml kan EDTA'lı tüpe alınmış olup ve CELL DYN 3700 Kan Sayım cihazında değerlendirilmiştir.

PCT, RADYOMETER AQT 90 cihazında immun assay yöntemiyle merkez laboratuvarı acil biriminde çalışılmaktadır ve 0.1 mg/dl değerinin üzeri yüksek kabul edilmektedir.

PRO-BNP, RADYOMETER AQT 90 cihazında immun assay yöntemiyle merkez laboratuvarı acil biriminde çalışılmaktadır ve 167 mg/dl değerinin üzeri yüksek kabul edilmektedir.

CRP, SIMENS marka NEFELOMETRE NnII model cihazda nefelometri yöntemi ile çalışılmakta ve referans aralığı 0-0.5 mg/dl idi, >0,5 değeri yüksek kabul edilmektedir.

Hastaların Periferik yaymaları ilk tanı anındava ve tedavi sonrası dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde alınıp Periferik yayma ünitemizde uygun boyalarla boyanmış olup tarafımızca değerlendirilmiştir.

Kan kültürleri, mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize BACTEC FX tam otomatik kan kültür sistemi ile çalışıldı. Aerobik kan kültürü şişeleri 5 gün süre ile cihazda takip edildi. Üreme sinyali veren kültür örneklerinden preparat hazırlandı, Gram boyama ile ön tanımlama yapıldı. Üreyen Bactec şişelerinden %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) agar ve Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerlerine subkültürler yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Besiyerinde üreyen koloniler Maldi Biotyper 3.1 (Bruker, Almanya) sistemi kullanılarak MALDI TOF kütle spektrometre yöntemi ile cins ve/veya tür düzeyinde tanımlandı. Tanımlanan izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, A.B.D) otomatize sistemi ile çalışıldı ve EUCAST versiyon 9.0 kriterlerine göre yorumlandı.

Hastaların hematolojik parametreleri; lökosit sayısı yönünden yaş gruplarına göre değerlendirildi. Yaşa göre lökosit değerleri alt sınırın altında olan değerler lökopeni, üst sınırın üzerinde olanlar ise lökositoz olarak kabul edildi (Tablo 1). Vucut ısı 38,5 °C'nin üzerinde olanlar hipertermi, 36,0 °C'nin altında olanlar ise hipotermi olarak kabul edildi.

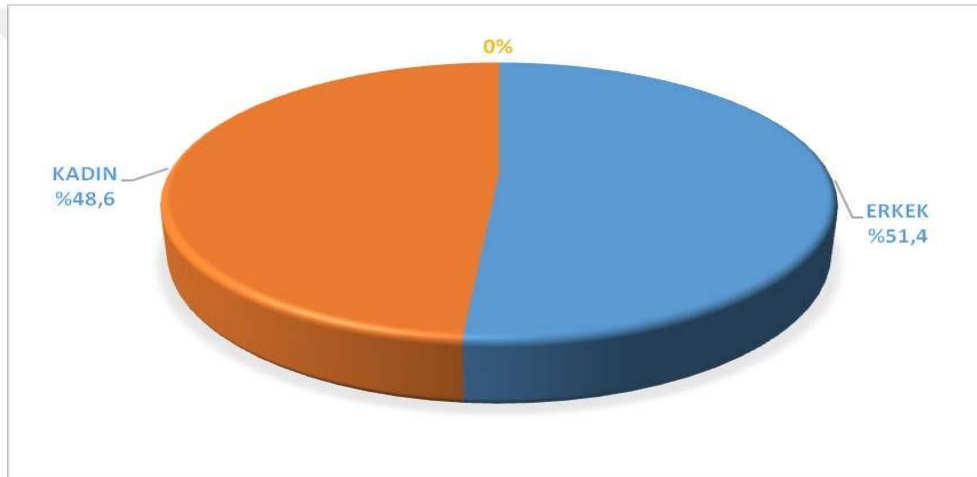
Hastaların tüm biyokimyasal, tam kan ve serolojik analizleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında yapılmıştır. ALT için normal referans aralığı 10-35 U/L idi ve >42 U/L değeri ALT yüksekliği, AST için normal referans aralığı 10-40 U/L idi ve >45 U/L değeri AST yüksekliği olarak kabul edildi.

3.1. İstatiksel Analiz

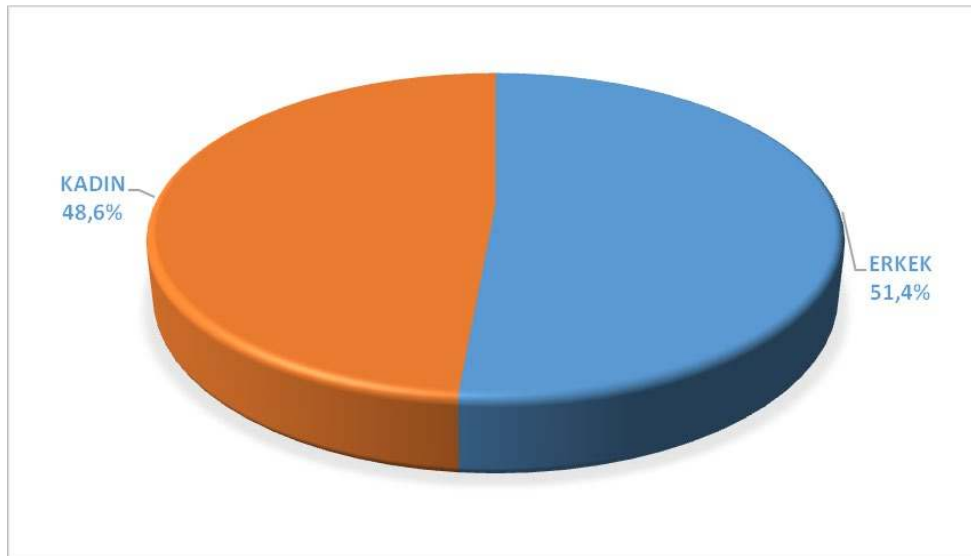
Verilerin istatistiksel analizi IBM Statistics Version 22 paket programında %95 güvenle yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher'in kesin Ki-Kare testi ve Ki-Kare Trend, sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uygun olmamasından dolayı Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. NLO değerlerinin bakteriyemi tahmin gücü ROC analiziyle; bakteriyemi, medikal/cerrahi durumu ve NLO gruplarına göre yaşam süreleri Kaplan Meier yaşam analizi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

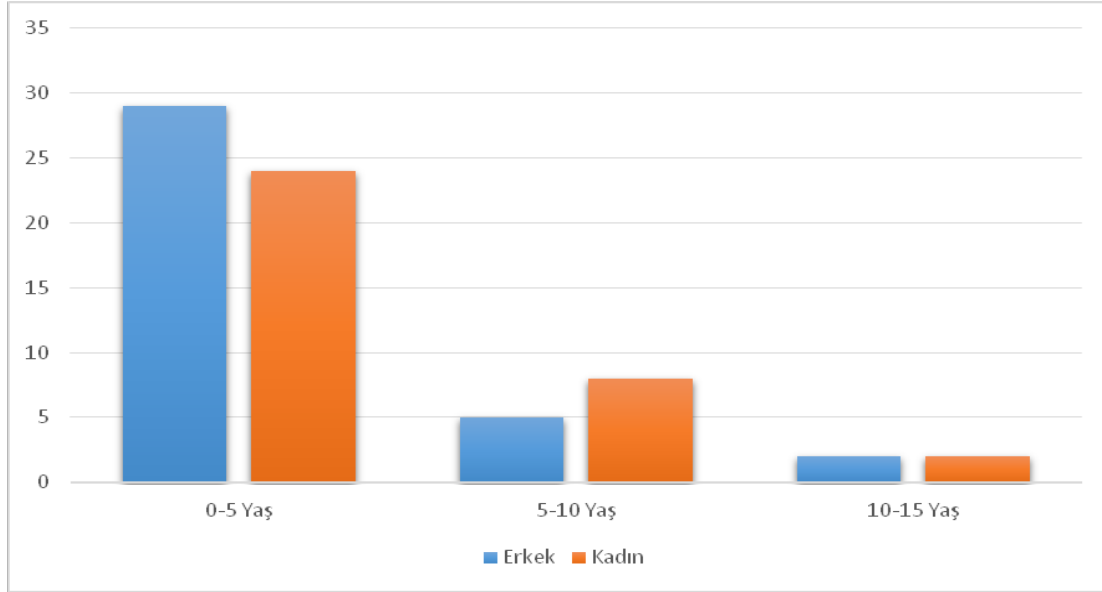
2014 ile 2019 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünite'lerinde sepsis tanısıyla takip edilen hastalarla yapılan çalışmamız da; yetmiş kişilik hasta grubunun 36'sı (% 51,4) erkek, 34'ü (% 48,6) kızdı. Yetmiş sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun 36'sının (% 51,4) erkek, 34'ünün (% 48,6) kız olduğu saptandı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,575$). Hasta grubunun 49'u (% 70) 0-5 yaş, 18'i (% 25,7) 5-10 yaş, 2'si (% 2,8) 10-15 yaş, 1'i (1,4) >15 yaş olarak saptandı. Kontrol grubunun 48'i (% 68,5) 0-5 yaş, 22'si (% 31,5) 5-10 yaş aralığındaydı (Şekil 1-4).



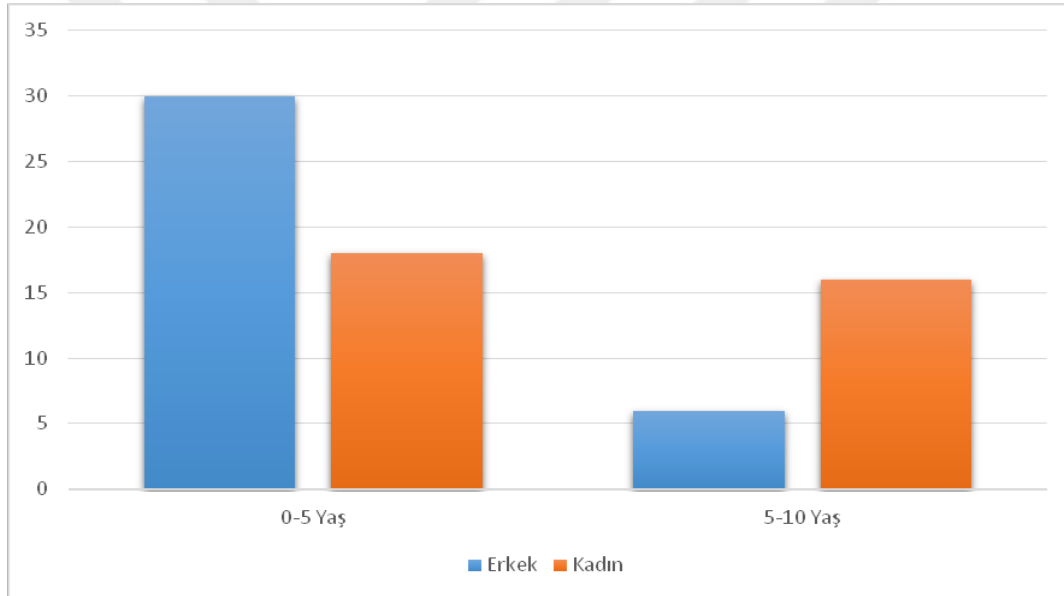
Şekil 2: Hasta grubunda cinsiyete göre dağılım



Şekil 3: Kontrol grubunda cinsiyete göre dağılım.



Şekil 4: Hasta grubunda, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım



Şekil 5: Kontrol grubunda, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım

Hasta grubunun yaş ortalamasının $37,500 \pm 37,967$ ay olduğu, minumum 3 ay ile maksimum 188 ay arası yaş grubundaki hastaların hastanemize başvurdukları görüldü. Kontrol grubunun yaş ortalamasının $41,00 \pm 34,990$ ay olduğu, minumum 3 ay ile maksimum 120 ay arası yaş grubundaki hastalardan oluştuğu gözlemlendi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamalarına göre dağılımları

	Ort±SS	Min.	Max.	t	p
Hasta Grubu Yaş (ay)	37,500±37,967	3	188	-0,257	0,798
Kontrol Grubu Yaş (ay)	41,00±34,990	3	120		

Sepsis tanısıyla takip edilen hastaların 3'ünün (% 4,3) kırsal alandan, 67'sinin (% 95,7) kent merkezlerinden geldiği saptandı. Kontrol grubu bireylerin de 10'nunun (% 14,3) kırsal alandan, 60'ının (% 85,7) kent merkezlerinden geldiği saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları

		Grup			
		Hasta (n=70)		Kontrol (n=70)	
		N	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	36	51,4	36	51,4
	Kadın	34	48,6	34	48,6
Geldiği Yer	Kırsal	3	4,3	10	14,3
	Kent	67	95,7	60	85,7

Tablo 4: Hastaların başvuru anındaki SIRS kriterlerine göre dağılımı

		n	%
Hipertemi	Var	61	87,1
	Yok	9	12,9
Hipotermi	Var	2	2,9
	Yok	68	97,1
Lökositoz	Var	25	35,7
	Yok	45	64,3
Lökopeni	Var	1	1,4
	Yok	69	98,6
Takipne	Var	0	0
	Yok	70	100
Taşikardi	Var	0	0
	Yok	70	100
Bradikardi	Var	0	0
	Yok	70	100
Hipotansiyon	Var	0	0
	Yok	70	100

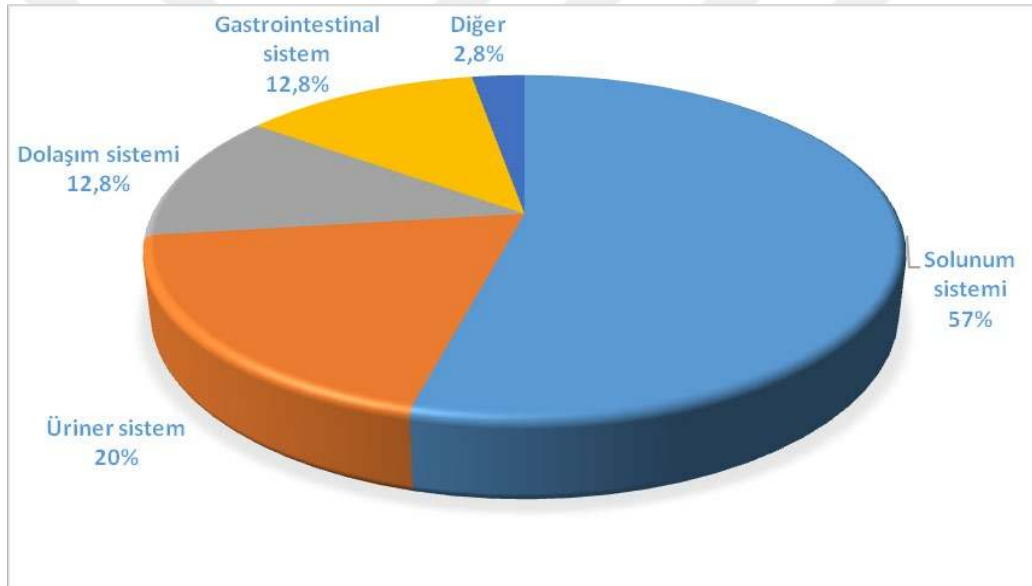
70 kişilik hasta grubunun 61'inde (% 87,1) Hipertermi, 2'sinde (% 2,9) Hipotermi, 25'inde (% 35,7) Lökositoz, 1'inde (%1,4) Lökopeni gözlemlendi. Takip edilen hastaların hiçbirinde Sepsis kaynaklı taşikardi, bradikardi, takipne ve hipotansiyon gözlemlenmedi (Tablo 4).

Hasta grubunda en sık enfeksiyon kaynağı 40 hastada (% 57) Solunum sistemi, 14 hastada (% 20) Üriner sistem, 9 hastada (% 12.8) Dolaşım sistemi ve 9 hastada (% 12.4) Gastrointestinal sistem olarak tespit edilmiştir (Tablo 5) (Şekil 6).

Tablo 5: Hastaların enfeksiyon kaynağına göre dağılımları

Enfeksiyon Kaynağı	N	%
Solunum sistemi	40	57
Üriner sistem	14	20
Gastrointestinal sistem	9	12.8
Dolaşım sistemi	9	12.8
Diğer	2	2.8

* Hastaların 3 (%4.2) tanesinde birden fazla enfeksiyon odağı mevcut.



Şekil 6: Hastaların enfeksiyon kaynağına göre dağılımları

Yetmiş kişilik hasta grubunun 49'unda (%70) hastaneye yatış nedeni solunum yetmezliği, 9 hastada (%12.6) SMA, 6 hastada (%8.5) serebral palsy, 5 hastada (%7.1) HİE sekeli, 4 hastada (%5.6) Down sendromu, 4 hastada (%5.6) laringo/trakeo/bronkomalaziler ve geri kalan hastalarda nöro/metabolik hastalıklar, nöro/miyopatiler, travma, intrakranial kanama, bronşiolitis obliterans ve şant enfeksiyonlarıdır (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların yoğun bakım yatış nedenlerine göre dağılımları*

Yatış Nedeni	n	%
Solunum yetmezliği	49	70
SMA	9	12.6
Konvulziyon	6	8.5
Serebral palsy	6	8.4
HİE sekeli	5	7.1
Laringo/Trakeo/Bronkomalazi	4	5.6
Down sendromu	4	5.6
Nöro/Metabolik hastalık	3	4.2
Nöropati & Miyopati	3	4.2
Travma	2	2.8
İntrakranial kanama	2	2.8
Bronşiolitis obliterans	2	2.8
Şant enfeksiyonları	2	2.8

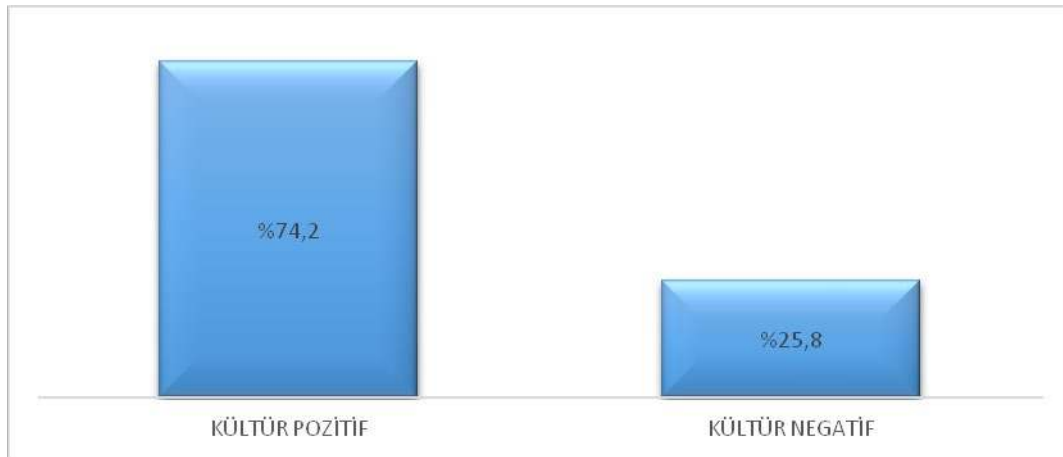
*Not: Aynı hastada birden fazla yatış tanısı mevcut olabilir.

Yoğun bakımda sepsis nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların 29'unda (%41.4) antibiyoterapide Amikasin, 21'inde (%30) Vankomisin, 21'inde (%30) Meropenem, 15'inde (%21.4) Sefotaksim, 15'inde (%21.4) Klaritromisin, 12'sinde (%17) Seftriakson, 10'unda (%14.2) Klindamisin, 10'unda (%14.2) Kolimisin, 10'unda (%14.2) Sulperezon, 9'unda (%12.8) Teikoplanin, 7'sinde (%10) Tazobaktam ve kalan hastalarda Linezolid, Seftazidim, Trimetoprim Sulfometaksazol, Gentamisin, Ampisilin Sulbaktam ve Ertapenem kullanılmıştır (Tablo 5). Antifungal olarak Flukonazol toplamda 6 hastada (%8.5), antifungal tedavi alan 8 hastanın 6'sında (%75) tercih edilmiştir (Tablo 7).

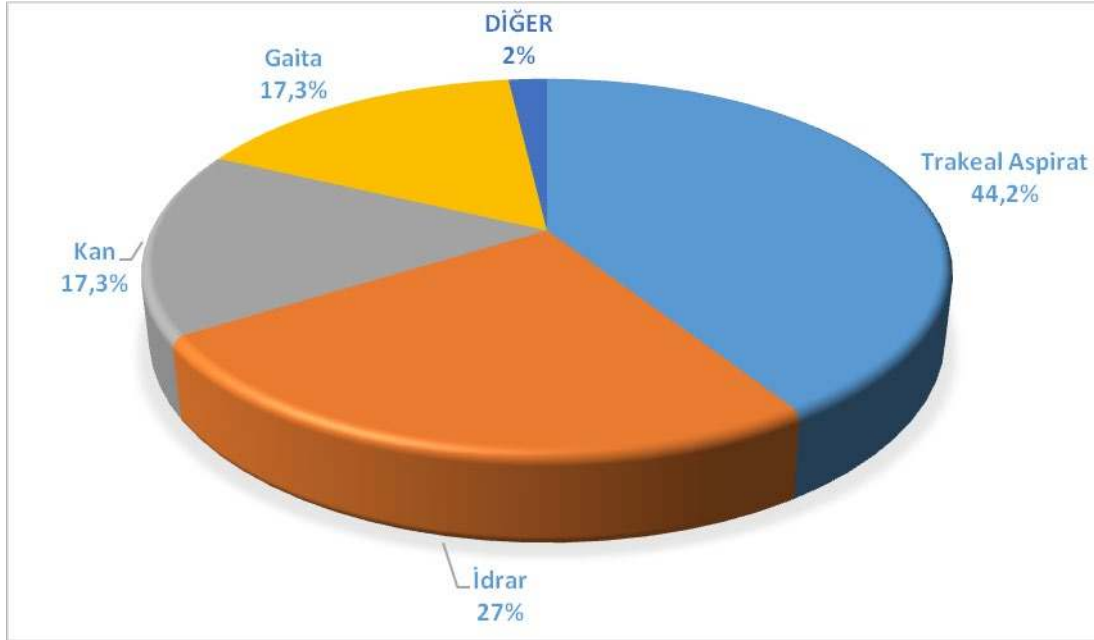
Tablo 7: Hastalara yoğun bakım yatış süresince uygulanan antibiyotikler

		n	%
Kullanılan antibiyotikler	Amikasin	29	30
	Vankomisin	21	41,4
	Meropenem	21	30
	Sefotaksim	15	21.4
	Klaritromisin	15	21.4
	Seftriakson	12	17
	Klindamisin	10	14.2
	Kolimisin	10	14.2
	Sulperezon	10	14.2
	Teikoplanin	9	12.8
	Tazobaktam	7	10
	Linezolid	5	7
	Seftazidim	4	5,7
	Trimetopirim Sulfometaksazol	3	4,2
	Gentamisin	2	2.8
	Ampisilin Sulbaktam	2	2.8
	Ertapenem	1	1.4
Anti fungal	Flukonazol	6	8.5
	Diğer	2	2.8

70 kişilik hasta grubunun %74,2'sinde kültür pozitifliği, %25,8'inde ise kültür negatifliği gözlemlendi (Şekil 7).

**Şekil 7:** Hastaların kültür sonuçlarına göre dağılımları

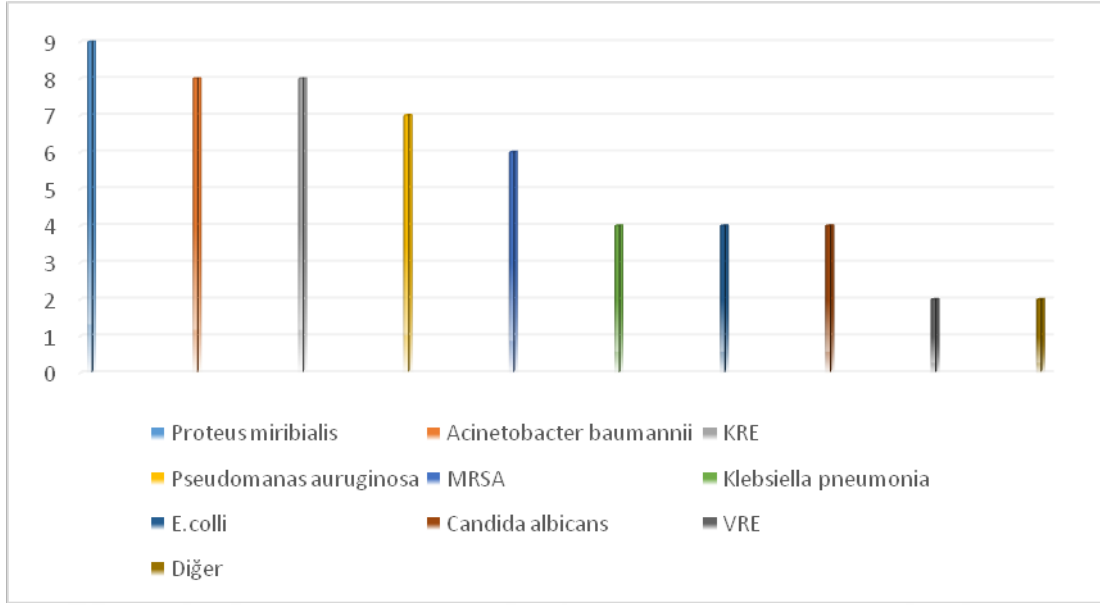
Hastaların %44,2 sinde Trakeal aspirat sıvısında, %27 sinde İdrarda, %17,3 ünde kanda, %17,3 ünde gaitada ve %2 si de diğer alanlarda olmak üzere kültür pozitifliği saptandı (Şekil 8).



Şekil 8: Kültür pozitif hastalardaki üreme alanlarının dağılımları

*Hastaların 3 (%4.2) tanesinde birden fazla kültür örneğinde üreme olduğu görüldü.

Hastaların 9'unda (%17.3) *Proteus miribialis*, 8'inde (%15,3) *Acinetobacter baumannii*, 8'inde (%15,3) *Karbapenem dirençli enterokok(KRE)*, 7'sinde (%13,4) *Pseudomonas aeruginosa*, 6'sında (%11,5) *Metisilin dirençli staphylococcus aureus(MRSA)*, 4'ünde (%7,7) *Klebsiella pneumoniae*, 4'ünde (%7,7) *E.colli*, 4'ünde (%7,7) *Candida albicans*, 2 sinde (%3.8) *Vankomisin dirençli enterokok(VRE)* ve 2 kişide (%3.8) diğer mikroorganizmalar üremiştir (Şekil 8).



Şekil 9: Kültürde üreyen mikroorganizmalara göre dağılım

*Bakteriyemisi olan hastalardan 5'inde (%9,6) kültürlerde birden fazla mikroorganizma üremiştir.

70 sepsis grubu hastanın 70'inde CRP, 46'sında Prokalsitonin çalışılmıştır. CRP çalışılan grubun 18'inde bakteriyemi saptanmamıştır. Bakteriyemi olmayan 18 hastanın 2'sinde (%2.8) CRP normal aralıkta saptanmıştır, 16 hastada (%22.8) ise yüksek saptanmıştır. 70 sepsis tanısıyla takipli hastanın 46'sında Prokalsitonin çalışılmıştır. PCT çalışılmış tüm hastalarda, bakteriyemi olsun veya olmasın tüm değerler yüksek saptanmıştır.($p>0.01$).

Sepsis tanısı konulduğu halde ilk 24 saatte bakılan tetkiklerde CRP değerleri normal saptanan 20 hastada PCT'nin yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların bakteriyemide CRP ve PCT kullanımına göre dağılım

		Bakteriyemi						P
		Var		Yok		Total		
		n	%	n	%	n	%	
CRP (mg/L)	Yüksek	34	48.5	16	22.8	50	71.5	0.845
	Normal	18	25.7	2	2.8	20	28.5	
Prokalsitonin (ng/ml)	Yüksek	32	69.5	14	30.5	46	100	0.605
	Normal	0	0	0	0	0	0	

WBC'nin hasta grubundaki ortalaması $14,51 \pm 5,52$ K/mm³, kontrol grubu ortalaması $8,89 \pm 1,96$ 10e³/uL olduğu, WBC değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). Nötrofil oranının hasta grubundaki ortalamasının $8,90 \pm 5,06$ 10e³/uL, kontrol grubundaki ortalamasının $3,28 \pm 1,37$ 10e³/uL olduğu, Nötrofil oranında hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). Hemoglobin değerlerinin hasta grubundaki ortalamasının $10,97 \pm 1,60$ g/dl, kontrol grubundaki ortalamasının $12,19 \pm 1,44$ g/dl olduğu, Hemoglobin değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). MCV'nin hasta grubundaki ortalamasının $80,86 \pm 6,37$ fl, kontrol grubundaki ortalamasının $77,61 \pm 4,97$ fl olduğu, MCV değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). NLO'nun hasta grubundaki ortalamasının $3,71 \pm 3,76$, kontrol grubundaki ortalamasının $0,85 \pm 0,54$ olduğu, NLO değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). PLO'nun hasta grubundaki ortalaması $118,30 \pm 85,41$, kontrol grubundaki ortalaması $87,36 \pm 30,06$ olduğu, PLO değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p = 0,005$). Kreatinin hasta grubundaki ortalamasının $0,40 \pm 0,25$ mg/dL, kontrol grubundaki ortalamasının $0,30 \pm 0,11$ mg/dL olduğu, Kreatin değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p = 0,004$). ALT'nin hasta grubundaki ortalamasının $47,23 \pm 73,39$ U/L, kontrol grubundaki ortalamasının $17,92 \pm 8,39$ U/L olduğu, ALT değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). Glukoz'un hasta grubundaki ortalamasının $119,11 \pm 56,13$ mg/dL, kontrol grubundaki ortalamasının $81,56 \pm 12,81$ mg/dL olduğu, Glukoz değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). CRP'nin hasta grubundaki ortalamasının $4,52 \pm 6,47$ mg/dL, kontrol grubundaki ortalamasının $0,11 \pm 0,13$ mg/dL olduğu, CRP değerleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerine göre dağılım

	Grup		T	P
	Hasta (n=70)	Kontrol (n=70)		
	Ort±SS	Ort±SS		
WBC sayısı (10e3/uL)	14,51±5,52	8,89±1,96	8,013	0,000
Nötrofil sayısı (10e3/uL)	8,90±5,06	3,28±1,37	8,974	0,000
Lenfosit sayısı (10e3/uL)	4,04±2,78	4,42±1,54	-1,007	0,316
Platelet sayısı (10e3/uL)	11576,87±94024,12	361,20±118,59	0,998	0,322
HGB (g/dl)	10,97±1,60	12,19±1,44	-4,728	0,000
MCV (fl)	80,86±6,37	77,61±4,97	3,371	0,001
MPV (fl)	8,28±1,90	7,56±1,53	2,464	0,015
NLO	3,71±3,76	0,85±0,54	6,301	0,000
PLO	118,30±85,41	87,36±30,06	2,859	0,005
Üre (mg/dl)	23,33±22,10	22,33±8,50	0,352	0,725
Kreatinin (mg/dL)	0,40±0,25	0,30±0,11	2,898	0,004
AST (U/L)	70,15±110,33	36,66±12,48	2,487	0,014
ALT (U/L)	47,23±73,39	17,92±8,39	3,295	0,001
Glukoz (mg/dl)	119,11±56,13	81,56±12,81	5,344	0,000
CRP (mg/L)	4,52±6,47	0,11±0,13	5,705	0,000

WBC'nin tedavi sonrası ortalaması 12,03±4,43 10e3/uL, kontrol grubu ortalaması 8,89±1,96 10e3/uL olduğu, hemoglobin tedavi sonrası ortalaması 11,17±1,49 g/dl, kontrol grubu ortalaması 12,19±1,44 g/dl olduğu, MCV'nin tedavi sonrası ortalaması 81,52±6,90 fl, kontrol grubu ortalaması 77,61±4,97 fl olduğu, WBC, MCV ve hemoglobin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). NLO'nun tedavi sonrası ortalaması 1,79±1,69, kontrol grubu ortalaması 0,85±0,54 olduğu, NLO değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). PLO'nun tedavi sonrası ortalamasının 106,49±75,33, kontrol grubu ortalamasının 87,36±30,06 olduğu, PLO değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,005$). Glukoz'un tedavi sonrası ortalaması 98,22±18,11 mg/dL, kontrol grubu ortalaması 81,56±12,81 mg/dL olduğu, Glukoz değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tedavi sonrası grup ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Sonrası	Kontrol	T	P
	Ort±SS	Ort±SS		
WBC sayısı (10e3/uL)	12,03±4,43	8,89±1,96	5,417	0,000
Nötrofil sayısı (10e3/uL)	33,02±227,25	3,28±1,37	1,095	0,276
Lenfosit sayısı (10e3/uL)	4,57±2,64	4,42±1,54	0,403	0,687
Platelet sayısı (10e3/uL)	7442,46±59119,03	361,20±118,59	1,002	0,318
HGB (g/dl)	11,17±1,49	12,19±1,44	-4,097	0,000
MCV (fl)	81,52±6,90	77,61±4,97	3,851	0,000
MPV (fl)	8,06±1,60	7,56±1,53	1,879	0,062
NLO	1,79±1,69	0,85±0,54	4,450	0,000
PLO	106,49±75,33	87,36±30,06	1,973	0,005
Üre (mg/dl)	20,12±15,40	22,33±8,50	-1,047	0,297
Kreatinin (mg/dL)	0,33±0,17	0,30±0,11	1,187	0,237
AST (U/L)	113,34±454,37	36,66±12,48	1,391	0,167
ALT (U/L)	101,80±488,76	17,92±8,39	1,425	0,156
Glukoz (mg/dl)	98,22±18,11	81,56±12,81	6,177	0,000
CRP (mg/L)	2,10±10,11	0,11±0,13	1,649	0,101

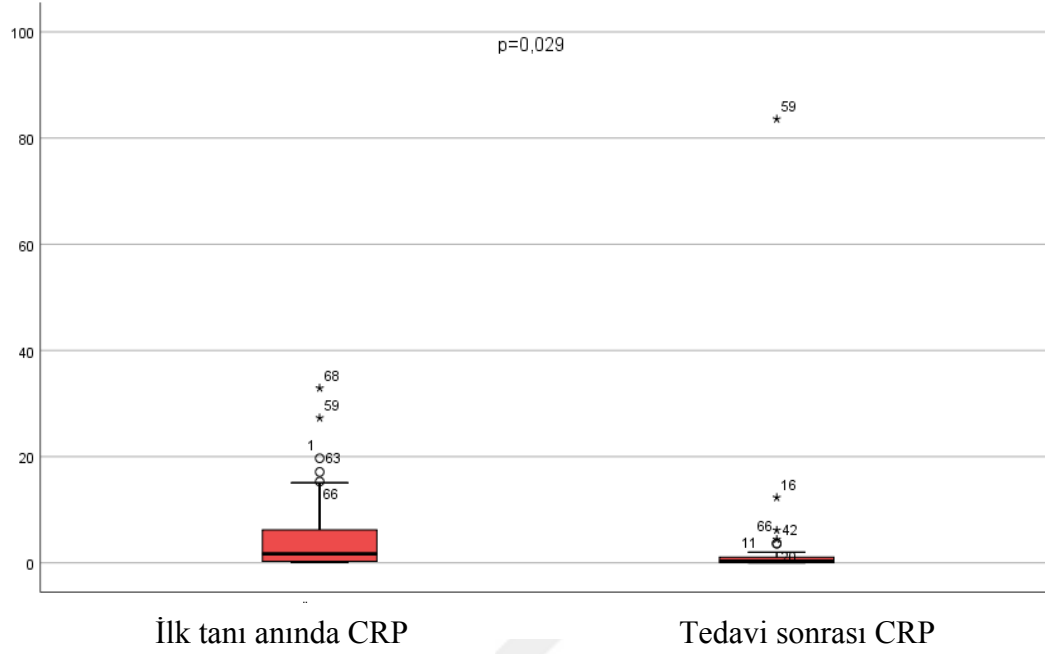
WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, NLO, PLO, hemoglobin, MCV, MPV, üre, kreatinin, AST, ALT, glukoz, CRP, prokalsitonin ve pro-BNP açısından kıyaslanması yapılmıştır.

WBC, NLO, CRP ve PCT açısından ilk tanı anında ve tedavi sonrası dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Kreatinin ve glukoz değerleri arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0,05$).

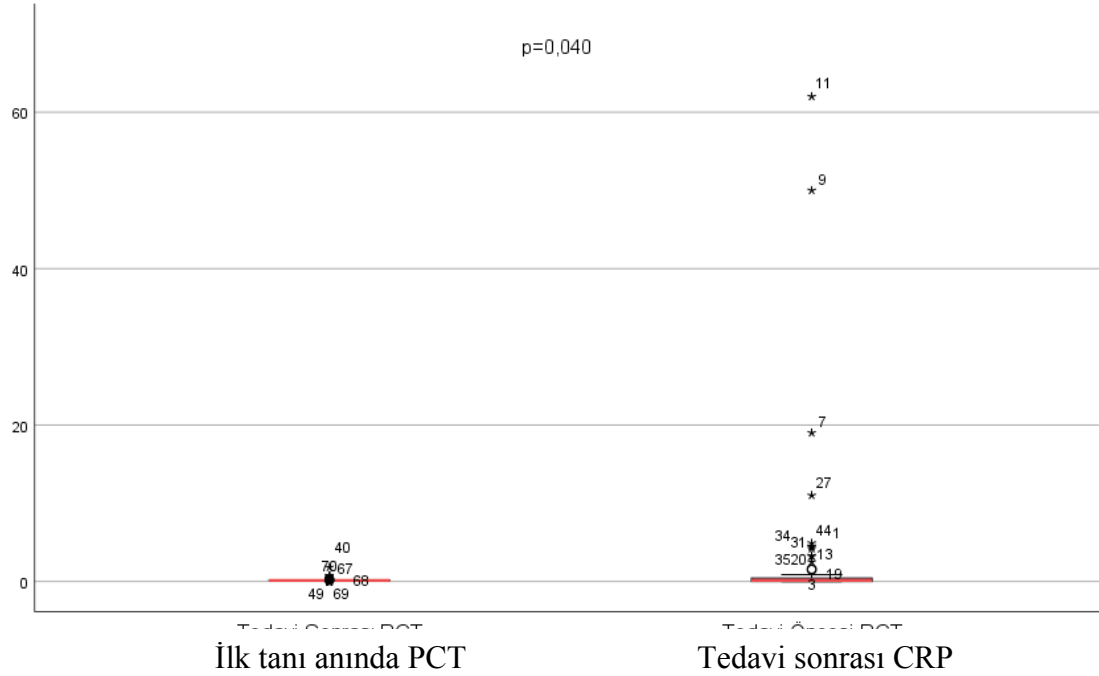
Hasta grubunda ilk tanı anındaki dönemle ve tedavi sonrası dönem karşılaştırıldığında nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin, MCV, MPV, üre, AST ve ALT değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: İlk tanı anında ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerine göre karşılaştırma

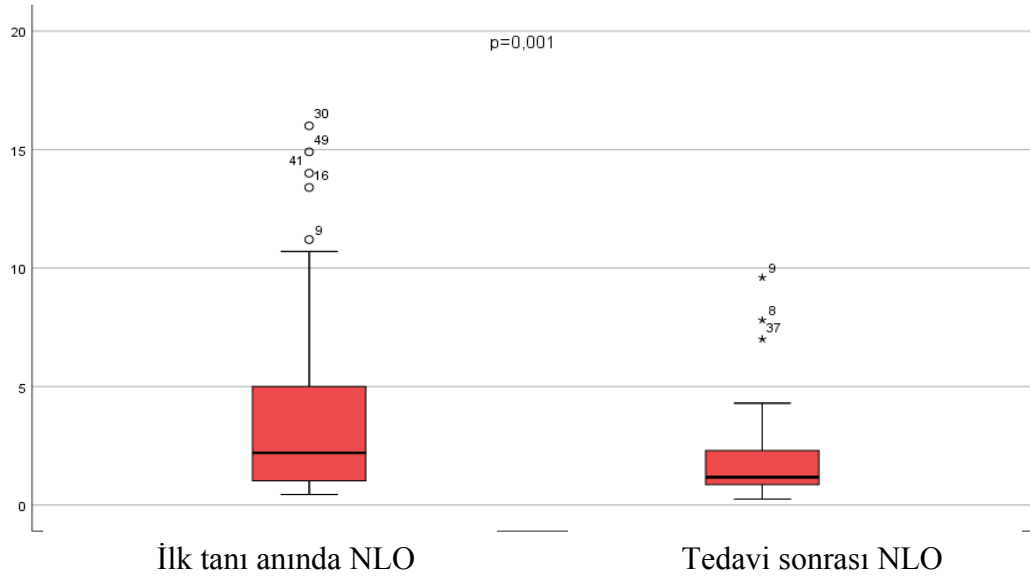
	n	Ort±SS	T	P
İlk tanı anında WBC sayısı	70	14,51±5,52	3,661	0,000
Tdv sonrası WBC sayısı	70	12,03±4,43		
İlk tanı anında Nötrofil sayısı	70	8,90±5,06	-0,890	0,377
Tdv sonrası Nötrofil sayısı	70	33,02±227,25		
İlk tanı anında Lenfosit sayısı	70	4,04±2,78	-1,867	0,066
Tdv sonrası Lenfosit sayısı	70	4,57±2,64		
İlk tanı anında Platelet sayısı	70	11576,87±94024,12	0,309	0,758
Tdv sonrası Platelet sayısı	70	7442,46±59119,03		
İlk tanı anında HGB	70	10,97±1,60	-1,023	0,310
Tdv sonrası HGB	70	11,17±1,49		
İlk tanı anında MCV	70	80,86±6,37	-1,504	0,137
Tdv sonrası MCV	70	81,52±6,90		
İlk tanı anında MPV	69	8,28±1,90	1,167	0,247
Tdv sonrası MPV	69	8,04±1,61		
İlk tanı anında NLO	70	3,71±3,76	4,413	0,000
Tdv sonrası NLO	70	1,79±1,69		
İlk tanı anında PLO	70	118,30±85,41	0,972	0,335
Tdv sonrası PLO	70	106,49±75,33		
İlk tanı anında Üre	70	23,33±22,10	1,290	0,201
Tdv sonrası Üre	70	20,12±15,40		
İlk tanı anında Kre.	70	0,40±0,25	2,463	0,016
Tdv sonrası Kre.	70	0,33±0,17		
İlk tanı anında AST	69	70,77±111,02	-0,764	0,448
Tdv sonrası AST	69	113,34±454,37		
İlk tanı anında ALT	70	47,23±73,39	-0,923	0,359
Tdv sonrası ALT	70	101,80±488,76		
İlk tanı anında Glukoz	69	119,67±56,35	3,166	0,002
Tdv sonrası Glukoz	69	98,22±18,11		
İlk tanı anında PCT	46	2,58±9,68	2,094	0,04
Tdv sonrası PCT	53	0,17±0,25		
İlk tanı anında CRP	69	4,55±6,51	2,203	0,031
Tdv sonrası CRP	69	2,10±10,11		
İlk tanı anında Pro-BNP	12	298,91±1486,80	0,899	0,372
Tdv sonrası Pro-BNP	21	130,48±598,51		



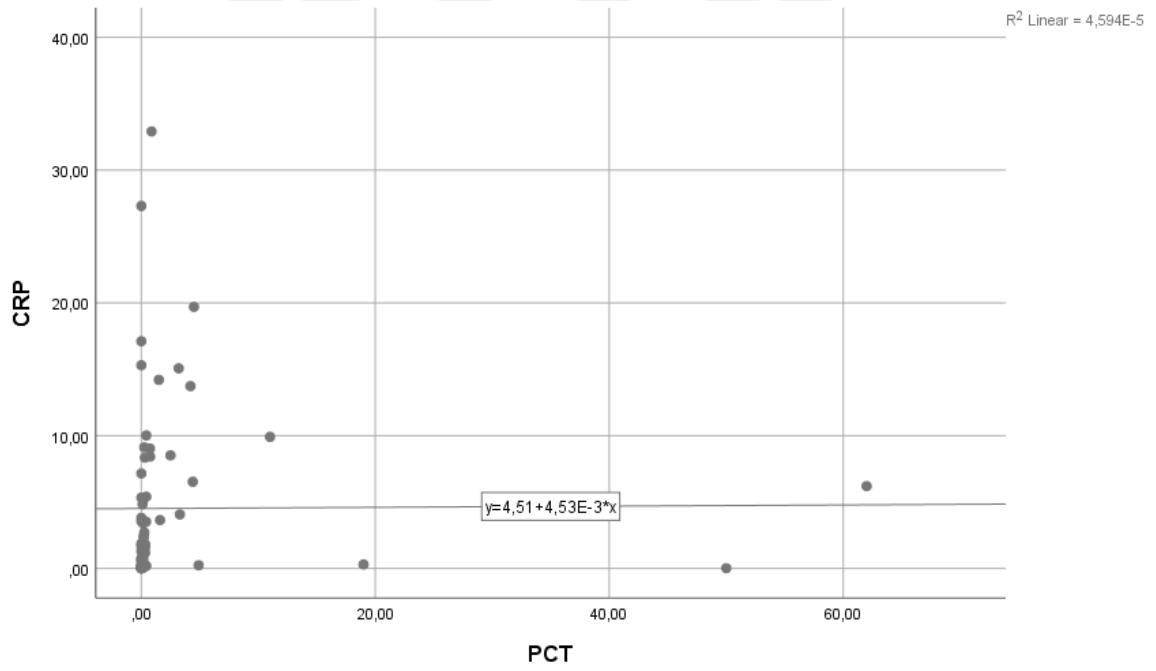
Şekil 10 : Box plots analizine göre ilk tanı anında ve tedavi sonrası hasta grubunda CRP değerleri açısından kıyaslama



Şekil 11 : Box plots analizine göre ilk tanı anında ve tedavi sonrası hasta grubunda PCT değerleri açısından kıyaslama



Şekil 12 : Box plots analizine göre ilk tanı anında ve tedavi sonrası hasta grubunda NLO değerleri açısından kıyaslama

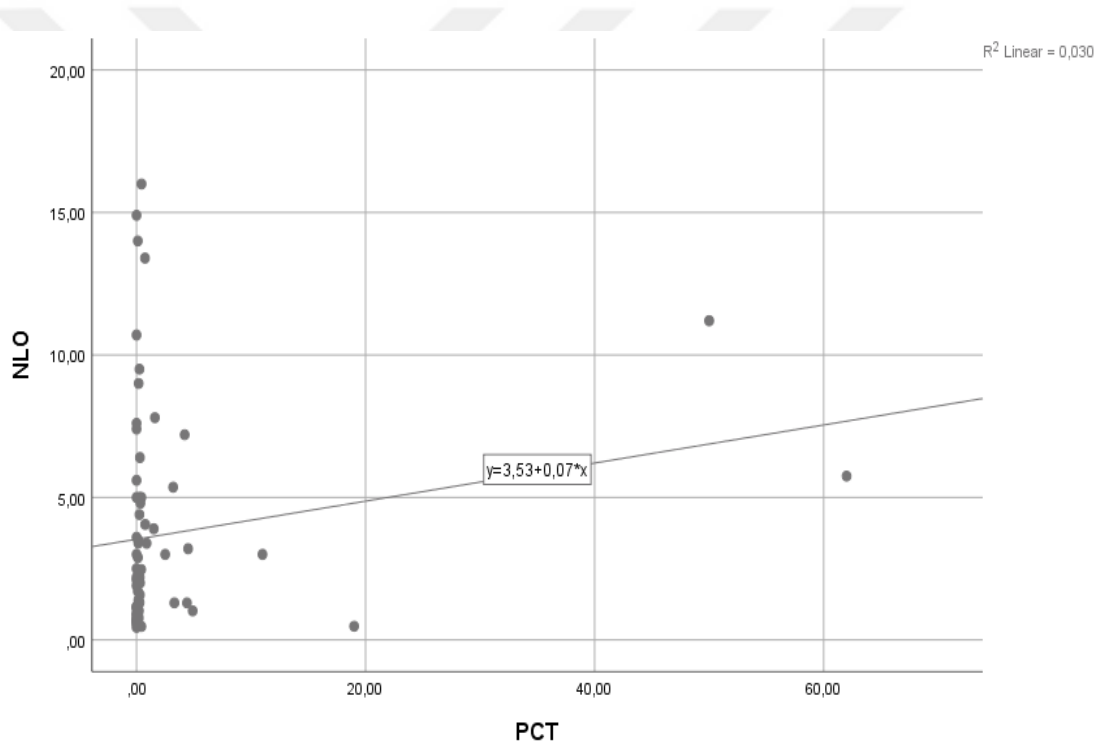


Şekil 13: Hasta grubunda CRP ve PCT arasındaki korelasyon

Tablo 12 : İlk tanı anında CRP ve PCT arasındaki korelasyon.

			İlk tanı anında CRP	İlk tanı anında Prokalsitonin
Spearman Korelasyon	İlk tanı anında CRP	R	1,000	,387
		P	.	0,001
		N	70	70
	İlk tanı anında Prokalsitonin	R	,387	1,000
		P	0,001	.
		N	46	46

Hasta grubunda CRP ile PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, pozitif korelasyon bulundu (r: 0,387) (Tablo12).

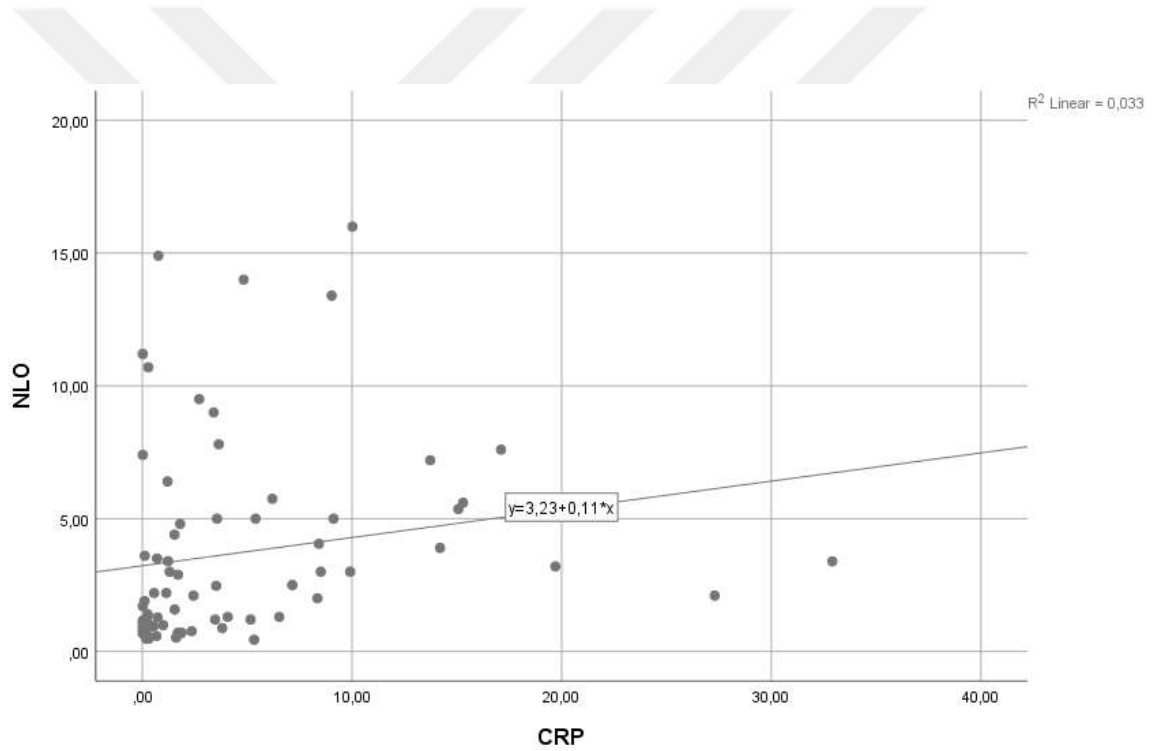


Şekil 14 : NLO ile PCT arasındaki korelasyon

Tablo 13 : İlk tanı anında NLO ile PCT arasındaki korelasyon

			İlk tanı anında Prokalsitonin	İlk tanı anında NLO
Spearman Korelasyon	İlk tanı anında Prokalsitonin	r	1,000	,269
		p	0,024	.
		n	46	46
	İlk tanı anında NLO	r	,269	1,000
		p	.	0,024
		n	70	70

Hasta grubunda PCT ile NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, pozitif korelasyon bulundu (r: 0,269) (Tablo13).



Şekil 15 : İlk tanı anında CRP ile NLO arasındaki korelasyon

Tablo 14 : CRP ile NLO arasındaki korelasyon

			İlk tanı anında NLO	İlk tanı anında CRP
Spearman Korelasyon	İlk tanı anında NLO	R	1,000	,408
		P	0,000	.
		N	70	70
	İlk tanı anında CRP	R	,408	1,000
		P	.	0,000
		N	70	70

Hasta grubunda CRP ile NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, pozitif korelasyon bulundu (r: 0,408) (Tablo 14).

Tablo 15: Hastaların kültürde üreme varlığına göre tedavi öncesi laboratuvar bulguları

	Kültürde Üreme	N	Ort	SS	t	P
İlk tanı anında WBC sayısı	Var	52	14,55	5,72	0.092	0.927
	Yok	18	14,41	5,05		
İlk tanı anında Nötrofil sayısı	Var	52	8,81	5,14	-0.274	0.785
	Yok	18	9,19	4,96		
İlk tanı anında Lenfosit sayısı	Var	52	4,09	2,85	0.268	0.790
	Yok	18	3,88	2,65		
İlk tanı anında Platelet sayısı	Var	52	15447,86	109093,07	0.583	0.562
	Yok	18	394,01	173,20		
İlk tanı anında HGB	Var	52	11,01	1,65	0.368	0.714
	Yok	18	10,85	1,48		
İlk tanı anında MCV	Var	52	81,30	6,01	0.984	0.329
	Yok	18	79,59	7,37		
İlk tanı anında MPV	Var	51	8,42	1,97	1.001	0.320
	Yok	18	7,89	1,69		
İlk tanı anında NLO	Var	52	3,76	4,06	0.215	0.830
	Yok	18	3,54	2,79		
İlk tanı anında PLO	Var	52	113,77	81,20	-0.752	0.445
	Yok	18	131,38	97,89		
İlk tanı anında Üre	Var	52	22,59	23,05	-0.477	0.635
	Yok	18	25,49	19,55		
İlk tanı anında Kre.	Var	52	0,40	0,28	-0.213	0.832
	Yok	18	0,41	0,14		
İlk tanı anında AST	Var	52	72,39	116,19	0.287	0.775
	Yok	18	63,67	94,10		
İlk tanı anında ALT	Var	52	52,80	82,34	1.080	0.284
	Yok	18	31,14	33,99		
İlk tanı anında Glukoz	Var	52	121,94	62,59	0.714	0.478
	Yok	18	110,94	30,67		
İlk tanı anında CRP	Var	52	4,43	5,97	-0.196	0.845
	Yok	18	4,78	7,94		

İlk tanı anındaki hasta grubunda; kültürde üremesi olan hastalarla üremesi olmayan hastalar arasında laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo 15).

Tablo 16: Hastaların kültürde üreme varlığına göre tedavi sonrası laboratuvar bulguları

	Kültürde Üreme	N	Ort	SS	t	P
Tdv sonrası WBC sayısı	Var	52	11,94	4,90	-0.285	0.776
	Yok	18	12,29	2,73		
Tdv sonrası Nötrofil sayısı	Var	52	5,76	2,95	-1.730	0.088
	Yok	18	111,76	448,04		
Tdv sonrası Lenfosit sayısı	Var	52	4,51	2,87	-0.292	0.771
	Yok	18	4,72	1,88		
Tdv sonrası Platelet sayısı	Var	52	9847,81	68597,83	0.576	0.567
	Yok	18	493,66	144,25		
Tdv sonrası HGB	Var	52	11,21	1,29	0.382	0.704
	Yok	18	11,06	2,01		
Tdv sonrası MCV	Var	52	82,05	6,85	1.095	0.278
	Yok	18	79,99	6,99		
Tdv sonrası MPV	Var	52	8,28	1,55	2.061	0.043
	Yok	18	7,40	1,62		
Tdv sonrası NLO	Var	52	1,81	1,67	0.180	0.858
	Yok	18	1,73	1,79		
Tdv sonrası PLO	Var	52	97,60	62,66	-1.701	0.094
	Yok	18	132,17	101,55		
Tdv sonrası Üre	Var	52	19,53	16,49	-0.544	0.589
	Yok	18	21,83	11,95		
Tdv sonrası Kre.	Var	52	0,32	0,17	0.967	0.337
	Yok	18	0,37	0,17		
Tdv sonrası AST	Var	51	129,19	525,56	0.485	0.629
	Yok	18	68,41	102,58		
Tdv sonrası ALT	Var	52	124,10	566,45	0.646	0.520
	Yok	18	37,39	32,73		
Tdv sonrası Glukoz	Var	51	100,78	18,52	2.021	0.047
	Yok	18	90,97	15,11		
Tdv sonrası CRP	Var	52	2,48	11,63	0.545	0.587
	Yok	17	0,94	1,15		

Tedavi sonrası grupta; kültürde üremesi olan hastalarla üremesi olmayan hastalar arasında laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo16).,

Tablo 17: Hastaların kültürde üreme ve hastanede yatış sürelerine göre dağılımları

	Kültürde Üreme	N	Ort	SS	t	P
Yatış Süresi (Gün)	Var	52	336,67	484,09	1.835	0.071
	Yok	18	112,94	303,80		

Kültürde üremesi olan grupta üremesi olmayan grup hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo 17).

Tablo 18: Hasta Grubunun Tedavi öncesi ve sonrası Periferik yayma Bulguları

	Tedavi öncesi Hasta Grubu	Tedavi Sonrası Hasta Grubu
Periferik Yayma Çomak>%10	21	0
Periferik Yayma Çomak<%10	49	70
Toksik granülasyon yok	0	63
Toksik granülasyon pozitif	70	7

Tedavi öncesi hasta grubu ile Tedavi sonrası hasta grubunun periferik yayma değerlendirilmesinde hasta grubunun 21'inde (% 30) olgunlaşmamış nötrofil sayısı(çomak) >%10, 49'unda (% 70) olgunlaşmamış nötrofil sayısı(çomak) <%10 olarak saptandı. Tedavi sonrası grubun tamamında olgunlaşmamış nötrofil sayısı <%10 olarak saptandı. Toksik granülasyon açısından yapılan değerlendirilmede Hasta grubunun tamamında toksik granülasyon pozitif olarak saptandı. Tedavi sonrası grubun 7'sinde (% 10) toksik granülasyon pozitif, 63'ünde (% 90) toksik granülasyonun negatif olarak saptandı (Tablo 18).

Tablo 19: Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

			Tedavi Sonrası								
			NLO	PLO	Üre	Kre.	AST	ALT	CRP	PCT	Pro-BNP
Tedavi Öncesi	NLO	R	,383**	,291*	,230	,187	-,045	,068	,251*	,299*	,140
		P	,001	,015	,056	,121	,713	,576	,036	,012	,247
		N	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	PLO	R	,304*	,463**	,230	,065	-,007	,140	,149	,156	,125
		P	,010	,000	,056	,592	,953	,247	,219	,197	,301
		N	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	Üre	R	-,053	,123	,426**	,149	-,096	,020	-,126	,015	-,144
		P	,660	,310	,000	,218	,431	,870	,298	,901	,234
		N	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	Kre.	r	,118	,081	,335**	,667**	,052	,124	-,157	,107	-,143
		p	,332	,503	,005	,000	,668	,305	,196	,379	,238
		n	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	AST	r	-,178	-,076	,078	,014	,335**	,319**	,034	,053	,004
		p	,141	,531	,521	,910	,005	,007	,777	,662	,972
		n	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	ALT	r	-,073	-,031	,107	-,011	,277*	,466**	-,001	-,040	-,021
		p	,550	,799	,377	,928	,020	,000	,994	,742	,862
		n	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	CRP	r	,109	,162	,112	-,009	-,272*	-,041	,293*	,085	-,304*
		p	,371	,179	,357	,939	,023	,735	,014	,483	,011
		n	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	PCT	r	,162	,063	,076	-,096	-,058	-,091	,131	,282*	-,177
		p	,181	,603	,530	,432	,636	,454	,278	,018	,143
		n	46	70	70	70	70	70	70	70	53
	Pro-BNP	r	,319**	,281*	,176	,145	,008	,008	,058	,120	,377**
		p	,007	,019	,144	,230	,945	,945	,633	,322	,001
		n	12	70	70	70	70	70	70	70	21

5. TARTIŞMA

Günümüzde Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) çok çeşitli hasta profillerini içeren multidisipliner bir kurumdur. YBÜ’de tedavi edilen hasta popülasyonu da zaman içerisinde değişmiştir. Yaşlı nüfusun artması, malignite tedavilerindeki gelişmeler, cerrahi ve diğer tanısal tekniklerdeki ilerlemeler, toplumun beklentilerinin artması ve beraberindeki birçok faktör nedeni ile yoğun bakım hastaları artık daha ileri yaşlı ve karmaşık komorbiditeleri olan hastalardır. YBÜ hastaları mortalite riski yüksek hastalardır. Mortaliteyi artıran en önemli risk faktörleri enfeksiyon, solunum sıkıntısı ve diğer organ yetmezlikleridir.

Prognozu belirleyici ideal bir yöntem, tüm bu hasta gruplarını değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca yatış nedeni ve birlikte görülen kronik sistemik hastalığın varlığı da hastanın prognozunda etkili olabilir. Biz de bu çalışmamızda CRP, PCT, pro-BNP, NLO ve PLO’nun YBÜ’de sepsis tanısıyla takip edilen tüm hastalara uygulanabilir bir parametre olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Umut verici yeni tedaviler, araştırmacıları ve doktorları hastaların klinik ve pratik tedavileri süresince hastalığın şiddetinin tespit edilebilmesi amacıyla yeni parametreler bulmaya ihtiyaç duymalarına neden olmuştur [109]. Bu nedenle yatan hastalarda prognozu saptamak ve mevcut tedavi yöntemlerini akılcı kullanmak için çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. Bunlar farklı yoğun bakım ünitelerinde ve aynı yoğun bakım ünitesinde farklı zamanlarda kalite kontrolünün yapılabilmesi için kullanılmaktadır. Ayrıca, birtakım bilimsel araştırmalar için de bu parametreler yoğun olarak uygulanmaktadır [110, 111]. Yoğun bakım maliyetleri gelişmiş ülkelerde hastane maliyetlerinin %20-30’nu oluşturur [112, 113]. Yoğun bakım ünitelerinin maliyetlerinin yüksek olması, hasta ve yakınlarının içinde bulunduğu duygusal koşullar nedeniyle bu hastaların prognozunu değerlendirmek ve YBÜ’nün kaynaklarını uygun şekilde kullanmak son yirmi yılda önemli bir konu haline gelmiştir [114]. Farklı hasta grupları ve bunların YBÜ’ye kabul endikasyonları oldukça çeşitlilik göstermektedir [115].

Enfeksiyonların erken tanınması günümüzde klinisyenler için hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. Genel olarak, her şüpheli enfeksiyon için antibiyotik kullanımı önerilmemektedir; çünkü antibiyoterapilere karşı artan bakteriyel direnç ile

ilgili ciddi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonlara özgü biyobelirteçler tanıda yararlı olabilmektedir [67].

Katu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğunbakım ünitelerinde sepsis tanısıyla takip edilmekte olan hastaların %53,3'ü erkek, %46,7'si kadın olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hastaların % 51,4'ü erkek, %48,6'sı kadın olarak saptanmıştır [125].

Suwarto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğunbakıma yatan sepsis tanısıyla takip edilmekte hastalarda eşlik eden en sık komorbid hastalık %85'inde solunum yetmezliği olarak saptanmıştır, bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak hastaların %70'inde solunum yetmezliği en sık rastlanılan komorbid hastalık olarak saptanmıştır. Lueangarun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ağırlıklı olarak solunum desteği ihtiyacı olan hastalardan oluşan YBÜ'lerinde solunum sistemi en sık enfeksiyon kaynağı olarak saptanmıştır (%32,8) [123,124]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmadakine paralel şekilde en sık enfeksiyon kaynağı solunum sistemi olarak saptanmıştır (%57). Katu ve arkadaşlarının yoğun bakımda sepsis tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların %66,7'sinde kültür pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastalarımızın %74,2 sinde kültür pozitifliği saptanmıştır, literatürde daha düşük oranlar da bildirilmiştir [124, 125, 126].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Demirdağ ve arkadaşları 40 sepsisli hastada en sık rastlanan enfeksiyon odağını sırasıyla pulmoner sistem, üriner sistem, dolaşım sistemi ve intraabdominal bölge olarak saptarken, hastaların %47'sinde Gram-negatif bakteriler, %22'sinde Gram-pozitif bakteriler ve %10'unda mantarlar etken olarak bulunmuştur [116]. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak tüm kültürler birlikte değerlendirildiğinde hastaların %74,2'sinde Gram-negatif bakteriler, %25,8'inde Gram-pozitif bakteriler etken olarak bulunmuştur. Hastane kaynaklı pnömonilerde en sık etkenlerin Gram-negatif bakteriler olduğu bilinmektedir [117]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde pnömonilerin en sık etkenleri %55- 85 oranıyla Gram-negatif bakteriler olurken (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* vb.) Gram-pozitif bakterilerin %20-30'unda etken olarak görüldüğü bildirilmiştir [118].

Grubumuzdaki kültürlerde yüksek oranda nozokomiyal enfeksiyon varlığı saptandı. Pozitif kültürlü hastaların 9'unda (%17,3) *Proteus*, 8'inde (%15,3)

Acinetobacter, 8'inde (%15,3) *KRE*, 7'sinde (%13,4) *Pseudomonas*, 6'sında (%11,5) *MRSA*, 4'ünde (%7,7) *Klebsiella*, 4'ünde (%7,7) *E.colli*, 4'ünde (%7,7) *Candida*, 2 sinde (%3,8) *VRE* ve 2 kişide (%3,8) diğer mikroorganizmalar üremiştir [119]. Bu sonuçları yoğun bakımda takibi yapılan hastaların çoğunun mekanik ventilatöre bağlı, sürekli solunum bakımı yapılan, uzun süredir yatış öyküsü ve birden fazla komorbid hastalığı olan bireylerden oluşmasına bağladık.

Ampirik antibiyotik tedavisi, sepsis hastalarının ilk tedavisinde önemlidir. Uygulanacak antibiyotik türü, genellikle antibiyotik duyarlılık testlerinin dikkate alınması ve enfeksiyondan sorumlu potansiyel patojenlerin değerlendirilmesiyle belirlenir. Bununla birlikte, enfeksiyon kaynağının tespit edilememesi patojenlerin yanlış tanımlanmasına yol açabilir ve bu da yanlış antibiyotik seçimlerine neden olabilir [120, 121, 122, 123]. Önceki araştırmalar, uygunsuz antimikrobiyallerin uygulanmasının sepsis hastaları arasındaki mortalite oranını önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir [120, 124]. Katu ve arkadaşlarının yoğunbakım ünitelerinde sepsis tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada antibiyoterapide en sık Meropenem (% 41), Levofloksasin (% 20) ve Amikasin (%11,3) sırasıyla kullanılmıştır [125] Bizim çalışmamızda da bu çalışmadan farklı olarak, hastaların 29'unda (%41,4) antibiyoterapide Amikasin, 21'inde (%30) Vankomisin, 21'inde (%30) Meropenem, 15'inde (%21,4) Sefotaksim, 15'inde (%21,4) Klaritromisin, 12'sinde (%17) Seftriakson, 10'unda (%14,2) Klindamisin, 10'unda (%14,2) Kolimisin, 10'unda (%14,2) Sulperezon, 9'unda (%12,8) Teikoplanin, 7'sinde (%10) Tazobaktam ve kalan hastalarda Linezolid, Seftazidim, Trimetoprim Sulfometaksazol, Gentamisin, Ampisilin Sulbaktam ve Ertapenem kullanılmıştır. Antifungal olarak Flukonazol toplamda 6 hastada (%8,5), antifungal tedavi alan 8 hastanın 6 sında (%75) tercih edilmiştir (Tablo 5). Bu sonuçlarda, hastalarımızın kültürlerinde ağırlıklı olarak gram negatif mikroorganizmaların üremesinin ve kültürantibiyoqram sonuçlarına göre yapılan antibiyoterapideki değişikliklerinin etkili olduğu düşünüldü.

Sistemik inflamasyon veya enfeksiyonda 2 ila 4 saat içinde hiperprokalsitoninemi meydana gelir, genellikle 8-24 saat içinde zirve konsantrasyona ulaşır ve inflamatuvar süreç devam ettiği sürece seviyesini korur. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 24 saattir; bu nedenle, konsantrasyonu hastanın iyileşmesiyle birlikte hızlı bir şekilde normale döner. Buna karşılık, CRP seviyesi 12

ila 24 saat içinde yükselir ve 3 ila 7 güne kadar yüksekliğini korur. PCT konsantrasyonu daha erken yükselip CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döndüğünden, hastalığın daha erken teşhisinin yanı sıra hastalığın ilerlemesinin izlenmesi konusunda potansiyel olarak PCT daha avantajlıdır [126]. Ayrıca, sepsis hastalarının teşhisi ve takibi için PCT'nin sistematik olarak kullanılmasının, antibiyotik tedavisinin azaltılması üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olabileceği ve bu nedenle yoğun bakımda kalma süresinin kısılmasını ve hasta başına maliyetin düşmesini sağlayacağı bir dizi çalışma ile gösterilmiştir. Bu durum, esas olarak aşırı antibiyotik kullanımı ile ilişkili olan antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların artmasıyla mücadelede de yararlı olacaktır [67, 68, 127, 128]. Ek olarak, 2. ila 3. günde PCT düzeyinde > %30'luk bir azalmanın YBÜ hastalarında sağkalım için bağımsız bir belirteç olduğu da bulunmuştur [129].

PCT ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu, kritik hastalarda sepsis tanısı koymakta yardımcı olabilecek PCT değerleri üzerine odaklanmıştır [130].

İbrahim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğunbakım ünitelerinde sepsis tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda PCT ve CRP nin sepsis tanısı koymadaki özgüllüğü değerlendirilmiş ve hastaların %72,2'sinde PCT, %33,3'ünde CRP yüksek tespit edilmiştir[131]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel şekilde PCT düzeylerinin sepsis tanısı konulmuş 49 hastanın tamamında (% 100), CRP düzeylerinin 37'sinde (% 80,5) yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya paralel olarak çalışmamız PCT'nin özgüllüğünün CRP'den daha yüksek olduğu bilgisini desteklemektedir. PCT'nin yüksek olduğu 9 hastada (% 19,5) CRP değerleri normal sınırlarda olarak ölçülmüştür. Çalışmamızdaki bu sonuçlar da litratürdeki PCT'nin CRP'den daha erken dönemde hızla yükseldiği ve kanda ölçülebilir düzeylere ulaştığı bilgisini desteklemektedir.

Hastaneye yatış sonrası tedavi yanıtı izlenen hastalarda özellikle sepsisli yenidoğan bebeklerde olmak üzere PCT'nin iyi bir göstere olduğu ortaya konmuştur. PCT düzeyi artışı ile bakteriyel enfeksiyon arasında genel olarak bir korelasyon olsa da, lokal enfeksiyonlarda veya bazı ağır sepsis vakalarında PCT'nin yanlış negatif sonuçlar verebileceği akılda tutulmalıdır. PCT'nin özellikle sepsiste duyarlılığı çok iyi olduğu belirtilmiştir [132]. PCT yarı ortalama 18-20 saat olsada, bir çalışmada 24-25 saat olduğu bildirilmiştir [133].

CRP, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve beyaz kan hücresi sayımı (WBC) gibi geleneksel sistemik inflamasyon belirteçleri, bakteriyel enfeksiyonlara karşı zayıf duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle sepsisli hastalarda sınırlı bir fayda sağladığı kanıtlanmıştır. Ayrıca, sepsiste altın standart tanı yöntemi mikrobiyolojik kültürler olmasına rağmen, kültürlerin zaman alıcı olması ve sistemik inflamasyon veya organ disfonksiyonu bulgularını yansıtmaması ve bazen yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç vererek yanıltıcı olabilmesi gibi dezavantajları da vardır. Hem kültür hem de mevcut kan testlerindeki bu eksiklikler nedeniyle, araştırmacılar daha hassas ve spesifik başka belirteçler bulmaya çalışmıştır. Son yıllarda, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde sistemik inflamasyon, enfeksiyon ve sepsis için spesifik ve erken bir belirteç olarak PCT üzerine odaklanılmıştır [2, 134].

Laboratuvar sonuçlarındaki 0.1 ng/ml'nin üzerindeki bir PCT konsantrasyonu, antibiyotik tedavisi gerektiren bakteriyel enfeksiyon varlığına işaret etmektedir [135]. PCT konsantrasyonu > 0.5 ng/mL olan hastalarda sepsis kliniğinin ağırlaştığı düşünülmelidir [136, 137].

Bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak kullanılan PCT ve CRP düzeyleri organ disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olarak da klinik gözlemde kullanılabilir. Her iki belirteç için farklı duyarlılık ve kinetik oluştuğu için, klinik kullanımda bunlar göz önünde bulundurulmalıdır [138]. Çalışmamızda 70 hastalık sepsis grubunun 20'sinde (%28.5) CRP normal aralıklarda, 50'sinde (%71.5) yüksek bulundu. 70 hastalık sepsis grubunun Prokalsitonin çalışılan 46 hastanın tamamında Prokalsitonin yüksek olduğu saptandı (Tablo 6).

Bir enfeksiyona karşı savunma sisteminin anahtar hücrel bileşenlerinden biri de nötrofil ve lenfositlerdir. Sepsis sırasında, sepsisin evresine, hastanın immünolojik durumuna ve enfeksiyonun etyolojisine bağlı olarak beyaz kan hücrelerinin sayısı değişebilmektedir [139]. Artan nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısı, klinisyene bir enfeksiyonu düşündürmelidir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), rutin hematolojik testlerde ölçülebilen basit inflamasyon biyobelirteçlerindendir [140, 141]. NLO ve MPV'nin erişkin hastalarda sepsis ve birçok hastalığın tanısında yararlı bir endeks olduğu tespit edilmiş olmasına karşın, sepsisli pediatrik hastalardaki rolü ve eşik değerleri konusu henüz belirsizliğini korumaktadır [142, 143].

Pediyatrik YBÜ'lerde sepsisin erken teşhisiyle hastalara daha erken tedavi başlanılıp olumlu sonuçlar alınabilir. Spesifik olmayan semptomlar nedeniyle özellikle çocuk yaş grubunda tanı koymak daha zordur [144]. Bu nedenle, klinik tanı, takip ve tedavileri iyileştirmek için spesifik belirteçlere ve moleküler tanı testlerine hâlâ ihtiyaç vardır. Çeşitli çalışmalarda, PCT ve CRP'nin yararlı biyomarkerler olup olmadığını araştırılmıştır [143]. Ancak, sonuç alınması uzun sürmektedir ve bu yöntemler Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde halen pahalıdır.

İhsan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda PCT, CRP, NLO, WBC değerlerinin yüksek olduğu ve kontrol bireyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır($p<0,001$). Bizim çalışmamızda da ilk bu çalışmaya paralel olarak ilk tanı anı ve kontrol grubu arasında PCT, CRP, NLO ve WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı($p<0,001$)

İlk tanı anındaki hasta grubu ile kontrol bireyleri arasında WBC, nötrofil sayısı, hemoglobin, MCV, NLO, PLO, kreatinin, ALT, glukoz ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu arasında WBC, hemoglobin, MCV, NLO, PLO ve glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). İlk tanı anı ve Tedavi sonrası grupların kontrol bireyleri ile yapılan karşılaştırılmalarındaki hemoglobin ve MCV değerlerindeki farkın yoğun bakımda sepsis tanısıyla takip edilmiş olan hastalarda tetkik amaçlı sık kan örneklerinin alınması ve kronik hastalık anemisi gibi nedenlerden kaynaklı hemoglobin ve MCV değerlerindeki düşüklüğe bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Glukoz değerlerindeki farkın ise stres hiperglisemisine, sepsise bağlı hiperglisemiye, yoğunbakım hastalarına verilen yüksek kalorili mamalara ve sıvılardan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. ALT değerlerindeki yüksekliğin ise yoğunbakımda yatmakta olan hastaların aldıkları antibiyoterapilere bağlı transaminaz yüksekliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Gönül ve arkadaşlarının ülkemizde bakteriyemi ve sepsis şüphesi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada PCT, WBC, CRP ve NLO arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır ve PCT ile WBC, CRP ve NLO arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır($r:0.2245$, $r:0,2332$, $r:0,2582$)($p<0,001$). Bu

çalışmayla paralel şekilde bizim çalışmamızda da CRP ve PCT arasında, NLO ve PCT arasında, CRP ve NLO arasında, ilk tanı anında pozitif korelasyon saptanmıştır($r:0,387$, $r:0,269$, $r:0,408$)($p<0,001$)[145].

Bakteriyel enfeksiyona fizyolojik bağışıklık yanıtı olarak, kan hücresi bileşenlerindeki değişiklikler genellikle nötrofillerde bir artış ve lenfositlerde bir azalma ile karakterizedir [145]. Ek bir enfeksiyon belirteci olarak NLO kullanımı önerilmiştir ve bakteriyemi tahmininde potansiyeli olan bir parametredir [17]. Sepsis tanısı için farklı NLO eşik değerleri yayınlanmıştır. Bununla birlikte, ideal eşik değerin ne olduğu halen tartışmalıdır. Yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, NLO değerinin 5'in üzerinde olması durumunda CRP'den daha uygun bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. On bir bakteriyel pnömoni ve viral pnömonili çocuk hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada, bakteriyel pnömoni tanısında 1.7'lik bir NLO eşik değerinin %74.2'lik bir duyarlılığa ve %76.2'lik bir özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur [18]. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde 1.7'lik NLO eşik değerinin % 84,2'lik duyarlılığa ve % 61,4'lük bir özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

Sepsisli hastalarda muhtemelen doku hipoksisi ya da sekonder miyokart depresyonuna bağlı olarak pro-BNP'nin yükseldiği bilinmektedir. Literatür incelendiğinde pro-BNP artışının sepsis veya septik şok tablosundaki hastalarda mortaliteyi öngörmede önemli bir belirteç olduğu kabul görmektedir [146, 147]. Brueckmann ve ark.nın 57 ağır sepsisli hastanın değerlendirildiği çalışmalarında pro-BNP değerinin 1400 pmol/L ve üzerinde olmasının mortalite riskini daha düşük seviyedeki pro-BNP düzeylerine göre 3.9 kat artırdığını saptamışlardır [148]. Benzer şekilde Chen ve ark. da septik şok tablosundaki 102 hastanın pro-BNP düzeylerine bakarak prognozu öngörmedeki başarısını araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda septik şok tablosundaki hastalarda pro-BNP düzeyinin mortalite için bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır [149]. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak ilk tanı anındaki grup ile tedavi sonrası grup arasında pro-BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Pro-BNP kitlerinin sayısının yetersizliği nedeniyle sadece 12 hastadan pro-BNP çalışılabilmiştir daha fazla hasta üstünde yapılacak çalışmalarda sonuçların değişebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda literatür bilgisine ve yapılan çalışmalara paralel olarak pro-BNP ile NLO arasında pozitif yönden korelasyon olduğu görüldü ($r= 0,627$) ($p=0.002$).

Sepsiste hemogramda absolü nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil oranı ve immatür nötrofil sayısı en sık değerlendirilen parametrelerdendir [150, 151, 152]. WBC sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve WBC sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir [151, 152, 153, 154, 155]. Periferik yaymada immatür nötrofillerin doğru olarak sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin bilgi ve tecrübesine bağlıdır [151, 152, 153, 154]. Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinden tam kan sayımının enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür [151]. Bu nedenle ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınmış bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir [151].

Çalışmalarda Immatür/Total nötrofil oranının lökosit sayısından daha güvenilir bir değişken olduğu, Immatür/Total nötrofil oranının $\geq 0,2$ 'den büyük olmasının neonatal sepsis tanısında sensitivitesinin %60–90, spesifitesinin %50 ve negatif prediktif indexinin %96–100 olduğu bildirilmiştir [152].

Çalışmamızda Tedavi öncesi hasta grubu ile Tedavi sonrası hasta grubunun periferik yayma değerlendirilmesinde hasta grubunun 21'inde (%30) olgunlaşmamış nötrofil sayısı (çomak) $> \%10$, 49'unda (% 70) olgunlaşmamış nötrofil sayısı (çomak) $< \%10$ olarak saptandı. Tedavi sonrası grubun tamamında olgunlaşmamış nötrofil sayısı $< \%10$ olarak saptandı. Toksik granülasyon açısından yapılan değerlendirilmede Hasta grubunun tamamında (% 100) toksik granülasyon pozitif saptanırken, kontrol grubundaki bireylerin 7'sinde (% 10) toksik granülasyon pozitif, %90'nında negatif saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

- 70 kişilik sepsis grubunun %51,4'ünün erkek, %48,6'sının kız olduğu görüldü. Kontrol grubunun %51,4'ünün erkek, %48,6'sının kız olduğu görüldü. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenemedi.
- Sepsis tanısıyla başvuran hastaların %4,3'ünün kırsal alanda, %95,7'si merkez de olduğu saptandı. Kontrol grubu bireylerin de 10'nunun (% 14,3) kırsal alandan, 60'ının (% 85,7) kent merkezlerinden geldiği saptandı.
- Sepsis grubunun yaş ortalamasının $37,500 \pm 37,967$ ay olduğu, minimum 3 ay ile maksimum 188 ay arasında hastanemize başvurdıkları görüldü. Kontrol grubunun yaş ortalamasının $41,00 \pm 34,990$ ay olduğu, minimum 3 ay ile maksimum 120 ay arasında hastanemize başvurdıkları görüldü. Her iki grubunun yaş açısından değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenemedi.
- Hasta grubunun 49'u (% 70) 0-5 yaş, 18'i (% 25,7) 5-10 yaş, 2'si (% 2,8) 10-15 yaş, 1'i (1,4) >15 yaş olarak saptandı. Kontrol grubunun 48'i (% 68,5) 0-5 yaş, 22'si (% 31,5) 5-10 yaş aralığındaydı
- 70 kişilik hasta grubunun 61'inde (% 87,1) hipertermi, 2'sinde (% 2,9) hipotermi, 25'inde (% 35,7) lökositoz, 1'inde (%1,4) lökopeni gözlemlendi. Takip edilen hastaların hiçbirinde sepsis kaynaklı taşikardi, bradikardi, takipne ve hipotansiyon gözlenmedi
- Hastalarda en sık enfeksiyon kaynağı 40 hastada (%57) Solunum sistemi, 14 hastada (%20) Üriner sistem, 9 hastada (%12,8) Dolaşım sistemi ve 9 hastada (%12,4) Gastrointestinal sistem olduğu görüldü.
- Yetmiş kişilik hasta grubunun 49'unda (%70) hastaneye yatış nedeni solunum yetmezliği, 9 hastada (%12,6) SMA, 6 hastada (%8,5) serebral palsy, 5 hastada (%7,1) HİE sekeli, 4 hastada (%5,6) Down sendromu, 4 hastada (%5,6) laringo/trakeo/bronkomalaziler ve geri kalan hastalarda nöro/metabolik hastalıklar, nöro/miyopatiler, travma, intrakranial kanama, bronşiolitis obliterans ve şant enfeksiyonlarıdır.

- Yoğun bakımda sepsis nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların 29'unda (%41.4) antibiyoterapide Amikasin, 21'inde (%30) Vankomisin, 21'inde (%30) Meropenem, 15'inde (%21.4) Sefotaksim, 15'inde (%21.4) Klaritromisin, 12'sinde (%17) Seftriakson, 10'unda (%14.2) Klindamisin, 10'unda (%14.2) Kolimisin, 10'unda (%14.2) Sulperezon, 9'unda (%12.8) Teikoplanin, 7'sinde (%10) Tazobaktam ve kalan hastalarda Linezolid, Seftazidim, Trimetoprim Sulfometaksazol, Gentamisin, Ampisilin Sulbaktam ve Ertapenem kullanılmıştır (Tablo 5). Antifungal olarak Flukonazol toplamda 6 hastada (%8.5), antifungal tedavi alan 8 hastanın 6'sında (%75) tercih edilmiştir.
- 70 sepsisli hasta grubunun %74,2'sinde kültür pozitifliği, %25,8'inde ise kültür negatifliği gözlemlendi.
- Hastaların %44,2'sinde Trakeal aspirat sıvısında, %27'sinde İdrarda, %17,3'ünde kanda, %17,3'ünde gaitada ve %2'si de diğer alanlarda olmak üzere kültür pozitifliği saptandı.
- Hastaların 9'unda (%17.3) Proteus, 8'inde (%15,3) Acinetobacter, 8'inde (%15,3) KRE, 7'sinde (%13,4) Pseudomonas, 6'sında (%11,5) MRSA, 4'ünde (%7,7) Klebsiella, 4'ünde (%7,7) E.coli, 4'ünde (%7,7) Candida, 2'sinde (%3.8) VRE ve 2 kişide (%3.8) diğer mikroorganizmalar üremiştir.
- 70 sepsis grubu hastanın 70'inde CRP, 46'sında Prokalsitonin çalışılmıştır. CRP çalışılan grubun 18'inde bakteriyemi saptanmamıştır. Bakteriyemi olmayan 18 hastanın 2'sinde (%2.8) CRP normal aralıkta saptanmıştır (<0.5), 16 hastada (%22.8) ise yüksek saptanmıştır (>0.5).
- 70 sepsis tanısıyla takipli hastanın 46'sında Prokalsitonin çalışılmıştır. Prokalsitonin çalışılan grupta Bakteriyemi olan ve olmayan hiçbir hastada Prokalsitonin değerleri normal aralıklarda bulunmamıştır (0-0.01). Bakteriyemisi olmayan 14 hastada (%30.5) yüksek saptanmıştır (>0.01), Bakteriyemisi olan 32 hastada (%69.5) yüksek saptanmıştır (>0.01).
- Toplamda 70 hastalık sepsis grubunun 20'sinde (%28.5) CRP normal aralıklarda, 50'sinde (%71.5) yüksek bulunmuştur. 70 hastalık sepsis grubunun Prokalsitonin çalışılan 46 hastanın tamamında Prokalsitonin yüksek saptanmıştır.

- WBC, nötrofil sayısı, NLO, PLO, hemoglobin, MCV, kreatinin, glukoz ve CRP değerleri açısından ilk tanı anı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,005$).
- WBC, hemoglobin, MCV, NLO, PLO, glukoz ve CRP değerleri açısından tedavi sonrası grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,005$).
- WBC, Nötrofil/Lenfosit oranı, kreatinin, glukoz, PCT ve CRP değerleri açısından ilk tanı anı ve tedavi sonrası grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,005$).
- İlk tanı anındaki grupta bakteriyemisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
- Tedavi sonrası grupta bakteriyemisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
- CRP ve PCT arasında ilk tanı anındaki grupta pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p: 0,01$) ($r: 0,387$).
- NLO ve PCT arasında ilk tanı anındaki grupta pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p: 0,024$) ($r: 0,269$).
- CRP ve NLO arasında ilk tanı anındaki grupta pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p: 0,000$) ($r: 0,408$).
- Pro-BNP çalışılan 12 kişilik grupta tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
- Bakteriyemisi olan grup ve bakteriyemisi olmayan grup hastanede yatış süreleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.
- Periferik yayma alınan hasta grubunun 21'inde (% 30) olgunlaşmamış nötrofil sayısı $> \%10$, 49'unda (% 70) $< \%10$ olarak saptandı.
- Periferik yayma alınan hasta grubunun tamamında toksik granülasyon pozitif, tedavi sonrası grubun 7'sinde (% 10) pozitif, 63'ünde (% 90) negatif olarak saptandı.

Bu çalışmamızda Çocuk Yoğun bakım Ünitelerimizde yatmakta olan hastalar Sepsis dönemi, tedavi sonrası dönem, bakteriyemisi olan grup, bakteriyemisi

olmayan grup ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri ve biyobelirteçler açısından kendi arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde daha önce yapılan çalışmalara paralel şekilde NLO, PLO, CRP, PCT ve pro-BNP'nin yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların erken tanı, takip, tedavi ve prognoz tayininde kullanılabilecek parametreler olduğunu iddia etmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6), 1644-1655.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine* 2003;29(4):530-538.
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171(5):461-468.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013;39(2):165-228.
5. Angus DC, Pires Pereira CA. and Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2006;6(2):207-212.
6. Tallur SS, Kasturi A, Nadgir SD. and Krishna B. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. *The Indian Journal of Pediatrics* 2000;67(3):169-174.
7. Aneja RK, Varughese-Aneja R, Vetterly CG. and Carcillo JA. Antibiotic therapy in neonatal and pediatric septic shock. *Current infectious disease reports* 2011;13(5):433-441.
8. Pierrakos C. and Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010;14(1):1.

9. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, et al. Mathers for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. 2010. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1-969-1987.
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J. and Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *CRITICAL CARE MEDICINE* BALTIMORE- 2001;29(7):1303-1310.
11. Mayr FB, Yende S. and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11.
12. Edmond K. and Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med* 2010;7(3):e1000213.
13. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM and Mhyre JM. (2013) Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: temporal trends and independent associations for severe sepsis. *Anesthesia & Analgesia* 2013;117(4):944-950.
14. Wier LM. and Andrews RM. The national hospital bill: the most expensive conditions by payer, 2008. 2011.
15. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *CHEST Journal* 2001;140(5):1223-1231.
16. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. and Moss M. (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* 2003;348(16):1546-1554.
17. Zimmerman JE, Kramer AA. and Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical Care*

2013;17(2):1.

18. Horn K. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Qjm* 1998;91(4):265-277.
19. Hansen JD, Vojtech LN and Laing KJ. Sensing disease and danger: a survey of vertebrate PRRs and their origins. *Developmental & Comparative Immunology* 2011;35(9):886-897.
20. Volk HD, Reinke P and Döcke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to immunoparalysis. In *CD14 in the Inflammatory Response*, Karger Publishers. 1999; pp. 162-177.
21. Germain RN. Maintaining system homeostasis: the third law of Newtonian immunology. *Nature immunology* 2012;13(10):902-906.
22. Levi M and Van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical care medicine* 2010;38: S26-S34.
23. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1699-1713.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E and Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2001;345(19):1368-1377.
25. Van der Poll T. and Opal S.M. Host–pathogen interactions in sepsis. *The Lancet infectious diseases* 2008;8(1):32-43.
26. Thijs L. and Hack C. (1995) Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive care medicine* 1995;21(2):S258-S263.
27. Rice TW and Bernard GR. Therapeutic Intervention and Targets for Sepsis*. *Annu. Rev. Med.* 2005;56:225-248.

28. Emonts M, et al. Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate 82 adrenal response, and early death in patients with severe sepsis. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44(10):1321-1328.
29. Denk S, Perl M and Huber-Lang M. Damage-and pathogen-associated molecular patterns and alarmins: keys to sepsis? *European Surgical Research* 2012;48(4):171-179.
30. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK and Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2005;129(10):1222-1225.
31. Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, et al. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *The Journal of Immunology* 2007;179(8):5399-5406.
32. Mlinar B and Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011;49(12):1925-1935.
33. Wang ZL and Yu JL. [Recent progress in the diagnosis of neonatal septicemia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013;15(3):236-241.
34. Tallur SS, Kasturi A, Nadgir SD and Krishna B. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. *The Indian Journal of Pediatrics* 2000;67(3):169-174.
35. Karthikeyan G and Premkumar K. Neonatal sepsis: *Staphylococcus aureus* as the predominant pathogen. *The Indian Journal of Pediatrics* 2001;68(8):715-717.

36. Acquah SE, Quaye L, Sagoe K, et al. Susceptibility of bacterial etiological agents to commonly-used antimicrobial agents in children with sepsis at the Tamale Teaching Hospital. *BMC infectious diseases* 2013;13(1):1.
37. Nielsen MV, Sarpong N, Krumkamp R, Dekker D, Loag W, Amemasor S, et al. Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana. *PloS one* 2012;7(9):e44063.
38. Akira S, Uematsu S and Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783-801.
39. Sandor F and Buc M. Toll-like receptors. I. Structure, function and their ligands. *Folia biologica* 2005;51(5):148.
40. Antonopoulou A and Giamarellos-Bourboulis EJ. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective. *Immunotherapy* 2001;3(1):117-128.
41. Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M. and Mollnes T. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scandinavian journal of immunology* 2009;69(6):479-491.
42. Nduka OO. and Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Critical care clinics* 2009;25(4):677-702.
43. Ward NS, Casserly B. and Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clinics in chest medicine* 2008;29(4):617- 625.
44. Miller AC, Rashid RM. and Elamin EM. The “T” in trauma: the helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2007;63(6):1407-1417.
45. Ygberg S. and Nilsson A. The developing immune system—from foetus to toddler. *Acta Paediatrica* 2012;101(2):120-127.

46. Filias A, Theodorou GL, Mouzopoulou S, Varvarigou AA, Mantagos S. and Karakantza M. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC pediatrics* 2011;11(1):1.
47. Sautois B, Fillet G. and Beguin Y. Comparative cytokine production by in vitro stimulated mononucleated cells from cord blood and adult blood. *Experimental hematology* 1997;25(2):103-108.
48. Köksal N, Harmanci R, Çetinkaya M. and Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *The Turkish journal of pediatrics* 2007;49(1):21.
49. Nelson GE, Mave V. and Gupta A. Biomarkers for sepsis: a review with special attention to India. *BioMed research international* 2014.
50. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ. and Cockerill FR. (2011) Optimized pathogen detection with 30-compared to 20-milliliter blood culture draws. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(12):4047-4051.
51. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F. and Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *The Pediatric infectious disease journal* 1995;14(7):557-560.
52. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186(1):65-71.
53. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M. and Baughman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *Journal of clinical microbiology* 2009;47(4):1021-24.
54. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R. and Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis.

Clinical microbiology reviews 2010;23(1):235-51.

55. Gullo A, Bianco N. and Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. Critical care clinics 2006;22(3):489-501.
56. Marshall JC. and Reinhart K. Biomarkers of sepsis. Critical care medicine 2009;37(7):2290-98.
57. Kaplan JM, et al. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Fed of Pediat Int and Cri Care Societies 2011;12(2):165.
58. Colburn W, DeGruttola V, DeMets D, Downing G, Hoth D, Oates J, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Biomarkers Definitions Working Group. Clinical Pharmacol & Therapeutics 2001;69:89-95.
59. Standage SW. and Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert review of anti-infective therapy 2001;9(1):71-79.
60. Schulte W, Bernhagen J. and Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. Mediators of inflammation 2013.
61. Raynor LL, Saucerman JJ, Akinola MO, Lake DE, Moorman JR. and Fairchild KD. Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia. Pediatric research 2012;71(3):261-266.
62. Ng PC. and Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. Clinics in perinatology 2010;37(3):599-610.
63. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clinica

chimica acta 2002;323(1):17-29.

64. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, Deigner H-P. and Reinhart K. Procalcitonin and CGRP-I mRNA expression in various human tissues. Shock 2001;16(2):109-112.
65. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH. and Schobersberger W. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. Critical care medicine 2002;30(5):1112-17.
66. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. and Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1994;79(6):1605-8.
67. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P. and Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases 2004;39(2):206-17.
68. Whicher J, Bienvenu J. and Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine 2001;38(5):483-493.
69. Brunkhorst F, Heinz U. and Forycki Z. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intensive care medicine 1998;24(8):888-9.
70. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE. and Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. American journal of clinical pathology 2011;135(2):182-189.
71. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, Langley RJ, Van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. The Journal of emergency medicine 2012;43(1):97-106.

72. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S. and Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. Iranian journal of basic medical sciences 2012;15(2):777-782.
73. Pepys MB. and Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J. Clin. Invest. 2003;111:1805-1812.
74. Thompson D, Pepys MB. and Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure 1999;7(2):169-177.
75. Faraj M. and Salem N. C-reactive protein: INTECH Open Access Publisher 2012.
76. Vigushin DM, Pepys MB. and Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. Journal of clinical investigation 1993;91(4):1351.
77. Naher H. and Khamael A. Neonatal sepsis; the bacterial causes and the risk factors. International Research Journal of Medical Sciences 2013;1(6):19-22.
78. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Meélot C. and Vincent J-L. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest 2003;123(6):2043-2049.
79. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K. and Brunkhorst F. (2008) Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? Critical care medicine 2008;36(7):2014-2022.
80. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, Shinozaki K. and Hirasawa H. (2010) Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. Critical Care 2010;14(2):1.

81. Sugitharini V, Prema A. and Thangam EB. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis. *Inflammation Research* 2013;62(12):1025-1034.
82. Kumar S. and Rizvi M. Serum tumor necrosis factor α and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2010;53(3):494.
83. Paul R, Sinha PK, Bhattacharya R, Banerjee AK, Raychaudhuri P. and Mondal J. Study of C reactive protein as a prognostic marker in malaria from Eastern India. *Advanced biomedical research* 2012;1(1):41.
84. Joshi VD, Kalvakolanu DV, Cross AS. Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis. *FEBS Lett.* 2003;555(2):180–4.
85. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):553–7.
86. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH. et al. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154(5):995–1002.
87. Ertas G, Sonmez O, Turfan M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2013;324(1):49–52.
88. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit care.* 2010;14(5):192.
89. Türkmen K, Erdur FM, Özçiçek F, Özçiçek A, Akbaş EM, Özbiçer A, Demirtaş

- L, Türk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than 38 neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 17: 391-396. 2013.
90. Houwen B. "The Differential Cell Count", *Laboratory Hematology*, 2001;7:89-100.
91. Houwen B. "Blood film preparation and staining procedures", *Clinics in Laboratory Medicine*, 2002;22(1):1-14.
92. Jordan JA, Durso MB, Butchko AR, Jones JG. and Brozanski BS. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16S rDNA polymerase chain reaction testing. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2006;8(3):357-63.
93. Rothman RE, et al. Detection of bacteremia in emergency department patients at risk for infective endocarditis using universal 16S rRNA primers in a decontaminated polymerase chain reaction assay. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186(11):1677-81.
94. Westh H, Lisby G, Breysse F, Böddinghaus B, Chomarat M, Gant V, et al. Multiplex real - time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(6):544-551.
95. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, et al. and Menichella D. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(6):2252-2258.
96. Bloos F, Hinder F, Becker K, Sachse S, Dessap AM, Straube E, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive care medicine* 2010;36(2):241-247.

97. Matsushima A, Tasaki O, Shimazu T, Asari S, Kimura K, Sakata T. and Sugimoto H. Potential Clinical Usefulness of the Polymerase Chain Reaction Test to Detect Pathogens Causing Sepsis. *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis* 2012.
98. Clarridge JE. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical microbiology reviews* 2004;17(4):840-862.
99. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiological reviews* 1987;51(2):221.
100. Maiwald M. Broad-range PCR for detection and identification of bacteria. *Molecular microbiology: diagnostic principles and practice*. 2nd ed. Washington DC: American Society of Microbiology 2004;379-390.
101. Relman DA. The search for unrecognized pathogens. *Science* 1999;284(5418):1308-1310.
102. Pfister P, Risch M, Brodersen D. and Böttger E. Role of 16S rRNA helix 44 in ribosomal resistance to hygromycin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47(5):1496-1502.
103. Polz MF. and Cavanaugh CM. (1998) Bias in template-to-product ratios in multitemplate PCR. *Applied and environmental Microbiology* 1998;64(10):3724-3730.
104. Handschur M, et al. Preanalytic removal of human DNA eliminates false signals in general 16S rDNA 83 PCR monitoring of bacterial pathogens in blood. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 2009;32(3):207-219.
105. Jaffe RI, Lane JD, Albury SV. and Niemeyer DM. Rapid extraction from and direct identification in clinical samples of methicillin-resistant *Staphylococci* using the PCR. *Journal of clinical microbiology* 2000;38(9):3407-3412.

106. Reier-Nilsen T, Farstad T, Nakstad B, Lauvrak V. and Steinbakk M. (2009) Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study. BMC pediatrics 2009;9(1):1.
107. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. New England Journal of Medicine 2011;364(26):2483- 2495.
108. Ali I, Ullah AR, Hussain A, Samad A, Shah STA, Yousef M. and Khan TM. A prospective observational study assessing the outcome of Sepsis in intensive care unit of a tertiary care hospital, Peshawar. 2016.
109. Chen YC, et al. Prospective cohort study comparing sequential organ failure assessment and acute physiology, age, chronic health evaluation III scoring systems for hospital mortality prediction in critically ill cirrhotic patients J Clin Pract 2006; 60:160.
110. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, et al. How can clinicians measure safety and quality in acute care? Lancet 2004; 363:1061-1067.
111. Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. Crit Care Clin 1996; 12:515-523.
112. Schroeder SA, Sandy LG. Specialty distribution of US physicians – the invisible driver of health care costs. N Engl J Med 1993; 328:961-963.
113. Szalados JE. Intensive care unit resource utilization by Medicare patients: margin and mission meet public policy and practice economics. Crit Care Med 2004; 32:2351-2352.54.
114. Ho YP, Chen YC, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. Journal of Intensive Care Medicine.2004; 19:105-110.53.

115. Teres D, Lemeshow S. Why severity models should be used with caution. *Crit Care Clin* 1994;10:93-110.
116. Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg.* 2003; 16(1): 21-4.
117. Kılınç O, Ece T, Arman D, et al. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşım raporu. *Türk Toraks Derg.* 2009; 10(Suppl. 6): 1-24.
118. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36(2): 144-8.
119. Magill SS, Dumyati G, Ray SM, Fridkin SK.. Evaluating Epidemiology and Improving Surveillance of Infections Associated with Health Care, United States. *Emerg Infect Dis.* 2015(21):1537–42.
120. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock - 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
121. Yunus L, Prihartono NA, Tobing DL. MSc Thesis. University of Indonesia Library; Depok, Indonesia: 2013. Primary bloodstream infection related to central venous catheter in patient with cancer at Dharmas National Cancer Center year 2011–2012.
122. Gaieski DF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38:1045–53.
123. Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: A retrospective study.

Interdiscip Perspect Infect Dis. 2012;2012:765205.

124. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237–48.
125. Katu S, Suwanto S, Pohan HT, Abdullah M. [Factors that influence the success of empirical antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock in the inpatient ward of the Hospital Cipto Mangunkusumo]. *Indones Int Med J*. 2015;2:96–106.
126. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998;338:436–45.
127. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*. 2000;28:458–61.
128. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515–8.
129. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:93–100.
130. Meng F, Su L, Tang Y, Wen Q, Liu Y, Liu Z. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical Biochemistry* 2009;42:1025-1031.
131. Nargis W, Ibrahim Md, Adamed BU.. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014(4):195–9.

132. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86(2): 209-12.
133. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49 Suppl 1: 57-61.
134. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005;351:17–29.
135. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941–52.
136. Chua AP, Lee KH. Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS) *J Infect*. 2004;48:303–6.
137. Cone JB. Inflammation. *Am J Surg*. 2001;182:558–62.
138. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4): R234-42.
139. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, and Sjursen H. “Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever,” *Infection*, 2017;45(3)299–307.
140. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, et al. “Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury,” *Critical Care*, 2017;21(1):238.
141. Oh GH, Chung SP, Park YS, et al. “Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis,” *Shock*, 2017;47(3):323–330.

142. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al., “The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3),” JAMA, 2016;315(8):801–810.
143. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel M, et al., “The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study,” Critical Care, 2015;19(1):13.
144. Terradas R, Grau S, Blanch J, et al., “Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study,” PLoS One, 2012;7(8):e42860.
145. Gurol G, Ciftci IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, and Koroglu M. “Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis?” Journal of Microbiology and Biotechnology, 2015;25(4):521–525.
146. Zhao HY, Liu F, Lu J, Liu D, An YZ. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock. [Article in Chinese] Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2011;23(8):467–70.
147. Liu J, Wang HX, Men K. The relationship between the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in patients with sepsis. [Article in Chinese] Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2012;24(11):662–4.
148. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. Circulation 2005;112(4):527–34.
149. Chen W, et al. The predictive value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the evaluation of prognosis and the severity of patients with septic shock induced myocardial suppression. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2013;25(1):4.

150. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545-61.
151. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005. p. 551-77.
152. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:939-59.
153. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279-87.
154. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
155. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125-31.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DICLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

200

KARAR

Dr. Öğr. Üyesi Kamil YILMAZ, Arş. Gör. Dr. Hamza CENGİZ, Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Yoğun Bakımda sepsis nedeniyle takip edilmekte olan hastalarda Prokalsitonin, C reaktif protein(CRP) , Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet/Lenfosit oran(PLO), Pro BNP ve Periferik yayma bulgularının değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Evaluation of Procalcitonin, C reactive protein (CRP), Neutrophil / Lymphocyte ratio (NLR), Platelet / Lymphocyte ratio (PLR), Pro BNP and Peripheral smear findings in patients with sepsis in intensive care" planned by Kamil YILMAZ, Hamza CENGİZ, Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) : Tarih (Date): 23.05.2019 Saat (Hour): 11:00-12:00

KURUL BAŞKANI (CHIEF) Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
7	Doç. Dr.	Zulfekar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	Katılmadı
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	il Dışında Görevli
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	