



T. C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HASTALARDA  
BAKTERİYAL-VİRAL  
ENFEKSİYONLARIN AYIRIMINDA  
AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN KATKISI**

**Dr. Hüseyin TANRIVERDİ  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Necdet KUYUCU**

**MERSİN - 2013**



T. C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HASTALARDA  
BAKTERİYAL-VİRAL  
ENFEKSİYONLARIN AYIRIMINDA  
AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN KATKISI**

Dr. Hüseyin TANRIVERDİ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Necdet KUYUCU

Bu tez, BAP-TF DTB (HT) 2012-2 TU kodlu proje olarak Mersin  
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir

MERSİN – 2013

| <b>İÇİNDEKİLER</b>   | <b>Sayfa No</b> |
|--|-----------------|
| 1. ÖZET  | 5               |
| 2. İNGİLİZCE ÖZET  | 6               |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ   | 7               |
| 4. GENEL BİLGİLER  | 9               |
| 4. A. Virüsler   | 9               |
| 4. A. 1. Virüslerin ortak özellikleri  | 9               |
| 4. A. 2. Virüsün Yapısı  | 10              |
| 4. A. 3. Virüslerin sınıflandırılması  | 11              |
| 4. A. 4. Viral Enfeksiyonlarda Konak Yanıtı  | 14              |
| 4. A. 5. Viral Enfeksiyona Bağlı İmmün Sistemin Baskılanması ve<br>Viral Savunma Mekanizmaları | 18              |
| 4. A. 6. Viral Enfeksiyonlarda İmmün Yanıtın Olumsuz Sonuçları                                 | 19              |
| 4. A. 7. Virüslerin Virülansında Önemli mekanizmalar   | 21              |
| 4.B. Bakteriler  | 22              |
| 4.B.1. Sınıflandırılması   | 22              |
| 4.B.2. Morfoloji   | 23              |
| 4.B.3. Yapı  | 23              |
| 4B.4. Virülans Faktörlerinin Düzenlenmesi  | 31              |
| 4.C. Enfeksiyonların Bulaş Yolları   | 35              |
| 4.D. Enfeksiyonlarda Akut Faz Yanıtı   | 38              |
| 4.D.1. Lökositler  | 43              |
| 4.D.2. Eritrost Sedimantasyon Hızı   | 45              |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 4.D.3. C-Reaktif Protein | 47  |
| 4.D.4. Prokalsitonin     | 49  |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM       | 65  |
| 6. BULGULAR              | 69  |
| 7. TARTIŞMA              | 83  |
| 8. SONUÇ VE ÖNRİLER      | 96  |
| 9. KAYNAKLAR             | 98  |
| 10. KISALTMALAR DİZİNİ   | 111 |
| 11. ŞEKİLLER DİZİNİ      | 113 |
| 12. TABLOLAR DİZİNİ      | 114 |

## 1.ÖZET

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayrımı, tıp bilimindeki ilerlemelere rağmen hala açıklığa kavuşturulamamış, klinisyeni zorda bırakan güncel bir sorundur. Bu çalışma bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımında akut faz proteinlerinin, özellikle prokalsitoninin (PCT) katkısını araştırmak amacıyla yapıldı.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya 25 Mart 2012 - 30 Ekim 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine ateş nedeni ile yatırılan 3 ay-12 yaşları arasında 94 hasta alındı. Hastalar tanımlanan kriterlere göre bakteriyel ve viral enfeksiyon grubu olarak ikiye ayrıldı. Hastalardan 1., 3. ve 7. günlerde tam kan sayımı, C-Reaktif Protein, ve Prokalsitonin çalışıldı.

Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan CRP ortanca değeri 75.06 mg/L, viral enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan CRP ortanca değeri 14.9 mg/L olarak saptandı. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan PCT ortanca değeri 2.45 ng/ml, viral enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.24 ng/mL olarak saptandı. İki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulundu. Bu parametrelerin bakteriyel enfeksiyonu düşündürmesi açısından ROC analizi yapıldığında BK  $>9950 \text{ mm}^3$ , CRP  $>22 \text{ mg/L}$  ve PCT  $>1.07 \text{ ng/mL}$  değerlerinin sırasıyla duyarlılığı %63.8, %44.7, %74.5 ve özgüllüğü %78.7, %68.1 ve %100 olarak bulundu. Bu parametrelerden CRP  $>22 \text{ mg/L}$  ve PCT  $>1.07 \text{ ng/mL}$  beraber değerlendirildiğinde duyarlılığı % 59.6 özgüllüğü ise %97.8 olarak saptandı. PCT  $>1.07 \text{ ng/mL}$ , CRP  $>22 \text{ mg/L}$  ve BK  $>9950 \text{ mm}^3$  üçü beraber değerlendirildiğinde duyarlılığı % 72.3, özgüllüğü ise %85.1 olarak saptandı. PCT' nin tek başına değerlendirilmesi ile 2'li veya 3' lü değerlendirilmesinin birbirine yakın sonuç verdiği saptandı.

Sonuç olarak, çocukluk çağı enfeksiyonlarında viral ve bakteriyel etyolojiyi ayırt etmede PCT önemli bir tanısal belirteçdir. PCT, CRP ve BK birlikte kullanılabileceği gibi PCT belirlenen cut-off da tek başına da kullanılabilecek bir parametredir.

## **2.ABSTRACT**

### **The Contribution of Acute Phase Proteins to Distinction Between Bacterial and Viral Infections in pediatric Patients**

Distinction between bacterial and viral infections is a current problem that still not clarified despite the advances in medical science, and leaving the clinician in trouble. This study was performed to investigate the contribution of acute-phase proteins in the differentiation of bacterial and viral infections, especially procalcitonin (PCT).

In this prospective study, between 25 March 2012 - 30 October 2012, 94 patients that hospitalized in Mersin University Medical Faculty Hospital, Pediatrics Clinic because of fever and between the ages of 3 to 12 months were evaluated. According to the described criteria, patients into two groups as bacterial and viral infections. At 1, 3 and 7 days, complete blood count, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin were studied from patients.

The median value of CRP in the first day is 75.06 mg/L for bacterial infection patients and 9.14 mg/L for viral infection patients. The median value of PCT in the first day is 2.45 ng/mL for bacterial infection patients and 0.24 ng/mL for viral infection patients. It was found significant difference between the two groups. When ROC analysis was performed in terms of these parameters suggesting bacterial infection, sensitivity values are 63.8%, 44.7%, 74.5% and specificity values are 78.7%, 68.1% and 100%; for white blood cell (WBC) $>9950 \text{ mm}^3$ , CRP  $>22 \text{ mg/L}$  ve PCT  $>1.07 \text{ ng/mL}$  respectively. Among these parameters; when CRP  $> 22 \text{ mg / L}$  and PCT  $> 1:07 \text{ ng / mL}$  taken together, sensitivity was found as 59.6% and specificity was 97.8%. When PCT  $>1.07 \text{ ng/mL}$ , CRP  $>22 \text{ mg/L}$  ve WBC $>9950 \text{ mm}^3$  taken together; sensitivity was found as 72.3% and specificity was 85.1%. Evaluation of PCT alone and with the other parameters (total 2 or 3 parameters) are found to be similar.

As a result, PCT is an important diagnostic marker in distinguishing between viral and bacterial etiology for infections in childhood. As PCT, CRP and WBC can be used together, PCT can be used by itself, with the cut-off value.

### 3.GİRİŞ ve AMAÇ

Ateş, çocuklarda ve yenidoğanlarda en sık doktora başvuru nedenidir. Ciddi bakteriyel enfeksiyon ile lokalize enfeksiyonları veya viral enfeksiyonları ayırt etmek, tanı koymak ve tedavi etmek çoğu kez deneyimli doktorlar için bile sorun olmaktadır <sup>1</sup>.

Bakteriyel enfeksiyonlar çocukluk yaş grubunda sık görülmekte ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Klinik bulguların özgül olmaması nedeni ile viral enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı hastalıklarla karışabilmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların kısa sürede ayırt edilmesine yardımcı olabilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti düşük bir laboratuvar göstergesi henüz bulunmamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların tanısı için altın kural kültürde etkenin üretilmesidir. Ancak günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca kültürün sonuçlanması için de zamana ihtiyaç vardır. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlarda erken tanı ve etkin tedavi yaşam kurtarıcı olmaktadır. Diğer taraftan ciddi bakteriyel enfeksiyon kuşkusuyla gereksiz antibiyotik kullanımı hastanede kalış süresinin uzamasına, toplumda dirençli bakterilerin giderek artmasına ve basit hastalıkların aile ve topluma olan maliyetinin artmasına neden olmaktadır.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda etkilenen homeostazın yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle (TNF, IL-1, IL-6) bu akut faz yanıtını başlatırlar<sup>2,3,4</sup>.

Günlük uygulamada akut faz yanıtları bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımı için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi klinikte en sık kullanılan akut faz yanıtlarıdır. Son yıllarda prokalsitonin (PCT) enfeksiyonların tanı ve takibinde kullanılmaya başlanan yeni bir akut faz proteindir. Bu akut faz proteinlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda

bakteriyel viral enfeksiyon ayrımında akut faz reaktanlarının, özellikle PCT'nin etkinliğini saptamaya çalıştık.



## 4.GENEL BİLGİLER

### 4.A.Virüsler

Virüsler; insan, hayvan, bitki, mantar ve bakteri dahil tüm canlıların önemli patojenleridir. Virüsler ve diğer bütün enfeksiyöz etkenler arasındaki temel farklılık çoğalma mekanizmalarıdır. Virüsler, hücresel organizasyona sahip etkenler gibi ikiye bölünerek çoğalmazlar; genomlarının ve proteinlerinin çok sayıda kopyalarını sentezlemek suretiyle replike olurlar ve konak hücre içinde bu yapılarını birleştirmek suretiyle virüs partiküllerini oluştururlar. Virüsler enerji üretmezler ve en fazla birkaç enzimleri vardır, dolayısıyla konak hücreye tamamen bağımlıdırlar. Virüslerin canlı olup olmadıkları sorusunun yanıtı; yaşamın nasıl tanımlandığına bağlıdır; bir virüs partikülü canlı değildir ancak uygun bir konak hücre içinde replike olabilir, mutasyona uğrayabilir ya da rekombinantlar oluşturabilir; yaşayan (canlı) nesnelere özelliklerini sergileyebilir. Virüsler en basit şekilleriyle hücreler arasında genetik materyal taşıyan araçlar olarak düşünülebilir. Virüsler enfeksiyon etkenleri arasında heterojen bir sınıf oluşturmaktadır. Bunlar diğer etkenlerden büyüklük ve morfoloji farklılıkları, değişik konak özgüllüğü göstermeleri ve konakta enfeksiyon oluşturma farklılıkları ile ayrılmaktadırlar. Virüsler heterojen bir sınıf olmalarına rağmen, bazı ortak özellikleriyle tanımlanmaktadırlar<sup>5</sup>.

#### 4.A.1. Virüslerin ortak özellikleri:

- 1) Bu etkenler RNA veya DNA içerirler. Nükleik asit koruyucu protein kılıfı ile çevrilidirler.
- 2) Yalnız canlı hücreler içinde çoğalabilirler. Tek başlarına enerji üretebilecek ve makro molekül sentez edebilecek yapıtları ile çoğalmaları için gerekli enzim sistemleri yoktur. Enfekte ettikleri hücrelerin sistemlerinden yararlanarak replike olurlar.
- 3) Replikasyon (kopya çıkarma olayı) yoluyla çoğalırlar. Bunun için ilk önce genomun protein kılıfından ayrılması gereklidir.
- 4) Antibiyotiklere duyarlı değildirler.
- 5) Antiviral etkiye sahip protein yapısındaki interferona duyarlıdırlar.

Virüsler küçük enfektif ajan olmaları nedeniyle ancak elektron mikroskopunda incelenmektedirler. Büyüklükleri 20 ile 300 nanometre (nm) arasında

değişmektedir. En küçük virüs 20 nm büyüklüğündeki parvovirus, en büyükleri ise 250×350 nm büyüklüğündeki pox (çiçek) virüsüdür. Virüsler değişik şekillerde görülebilmektedirler. Elektron mikroskopik incelemelerde yuvarlak (pikorna virus, herpes virus), tuğla biçiminde (pox virus), mermi şeklinde (kuduz virüsü) ve şekilsiz görünümde (paramyxovirüsler) görülebilirler<sup>6,7</sup>.

Virüslerin yapısı basit olarak genetik şifreyi taşıyan bir nükleik asit (RNA veya DNA ) ve onu çevreleyen bir protein kılıfından (kapsid) oluşmaktadır. Viral nükleik asit ve kapsidin birlikte oluşturdukları yapıya nükleokapsid denilmektedir. Bazı virüslerde ise kapsidi çevreleyen glikoprotein veya lipoprotein yapısında zarf bulunmaktadır<sup>7-10</sup>.

#### **4.A.2. Virüsün Yapısı**

**1) Viral nükleik asitler:** RNA veya DNA yapısındaki nükleik asitler virüslere göre değişmek üzere tek iplikli veya çift iplikli, linear veya çembersel yapı göstermektedirler. Bazı RNA içeren virüslerde ise nükleik asit parçacıklı (fragmentli), negatif veya pozitif polariteli olabilmektedir.

**2) Kapsid:** Nükleik asidi çevreleyen kısımdır. Kapsid polipeptidden oluşmaktadır. Kapsidi oluşturan her bir yapısal üniteye kapsomer adı verilmektedir. Elektron mikroskopta yapılan incelemelerde, virüslerdeki kapsid yapısının üç çeşit simetri düzeni gösterdiği saptanmıştır.

Viral kapsidin virüse kazandırdığı önemli işlevler şu şekilde özetlenebilir<sup>6,10</sup>.

a.Nükleik asidi nükleaz enzimlerinden ve diğer dış etkilere korur.

b.Virüs partikülüne yapı simetrisini verir ve biçimini oluşturur.

c.Virüse antijenik özellik verir.

d.Virüslerin konak hücrelere tutunmasında ve penetrasyonunda rol oynamaktadır.

**3) Zarf:** Bazı virüsler (örn: paramyxoviridae, herpetoviridae) nükleokapsidi saran zarfla çevrilidirler. Zarfla çevrili olan virüse zarflı virüsler, zarfı bulunmayanlara ise çıplak virüsler denilmektedir. Virüsün zarflı oluşu konak hücreden olgunlaşma şekline bağlıdır. Zarflı virüsler hücre membranından zarf alarak tomurcuklanma ile

olgunlaşmaktadırlar<sup>10</sup>. Zarf, lipid tabakası ve virüse özgül proteinlerden oluşmaktadır. Viral zarfta glikoproteinler (örn: influenza virüsünde hemagglutinin(HA) ve nöraminidaz(NM) ) ve matriks proteinleri olmak üzere iki grup protein mevcuttur<sup>7</sup>. Zarfta bulunan glikoprotein yapısındaki ünitelere peplomer adı verilmektedir. Lipoprotein yapısındaki bu tabaka, virüsün konak hücreye tutunma ve penetrasyonunda rol oynamaktadır. Örneğin zarflı bir virüs olan HIV (Human Immunodeficiency Virus) de konak hücrenin CD4 reseptörleri için özgül gp 120 tutunma yerleri bulunmaktadır. Ayrıca bu yapının antijenik özellik gösterdiği de belirlenmiştir. Özgül viral reseptörlere karşı meydana gelen antikorlar virüsün konak hücreye tutunmasını ve dolayısıyla enfeksiyonun oluşmasını önlemektedir<sup>6</sup>.

#### **4.A.3. Virüslerin sınıflandırılması**

Günümüzde virolojide yeni tekniklerin ortaya çıkması virüslerin yapısının ve viral genom replikasyonunun daha kapsamlı olarak incelenebilmesine ve yeni virüslerin tanımlanmasını olanak sağlamıştır. Virolojideki bu gelişmeler sistematik bir sınıflandırmanın gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Virüslerin sınıflandırılması, 1950'li yıllardan beri, morfolojik, fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre yapılırken, son yıllarda sınıflandırma virüslerin çeşitli özelliklerinden yararlanılarak yapılmaktadır<sup>10,11</sup>.

- 1) Morfoloji (büyüklük, şekil, nükleokapsid simetrisi ve kapsomerlerin sayısı)
- 2) Zarf varlığı
- 3) Viral nükleik asitin tipi, yapısı (DNA veya RNA; tek veya çift iplikli; linear veya çembersel; tek molekül veya parçacıklı) ve replikasyon stratejisi
- 4) Konak özgüllüğü (insan, hayvan, bitki, bakteri gibi)
- 5) İmmunolojik özellikleri
- 6) Gen sayısı ve genom haritası
- 7) Viral replikasyonun hücre içi lokalizasyonu
- 8) Oluşturduğu klinik özellikler ve buluşma yolları

Virüsler enfekte ettikleri hücrelerde üç temel sonuca neden olurlar<sup>5</sup>.

**a.Litik enfeksiyonda** virüs bir çok replikasyon döngüsü ile konak hücrenin ölümüne neden olur. Bu sırada oluşan viral partikül sayısı bazı virüsler için birkaç adet iken diğer bazı virüsler için binlerce olabilir. Bu tür viral enfeksiyonlara en tipik örnekleri polio ve influenza virüsüne bağlı enfeksiyonlar oluşturur.

**b.Latent enfeksiyonda** olay mutlak olarak virüs partikülü oluşturmak üzere sonlanmaz. Virüsün genetik materyali konak hücre genomuna yerleşir veya konak hücrede ekstra kromozomal bir yapı olarak yer alır, hücre çoğalması sırasında virüs genomu da replike olur; örneğin, Herpes virüsler uçuk ve zona gibi enfeksiyonlara (reaktivasyon) neden olmak üzere böyle bir yol izlerler.

**c.Persistan enfeksiyonda** ise litik ve latent enfeksiyondan farklı olarak akut enfeksiyon dönemi geçtikten sonra da viral partikül oluşumu yavaş hızlı da olsa devam eder ve klinik bir tablo ile kendini gösterebilir. Hepatit B virüsünün oluşturduğu enfeksiyonun kronik hepatit hatta karaciğer kanseri gibi tablolara neden olması persistan enfeksiyonun yansımalarıdır.

Konak hücre ve virüs ilişkisini etkileyen çok çeşitli faktörler vardır. Konağın özellikleri bu ilişkinin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir ve konağın yaşı bu özelliklerin başında yer alır. Örneğin; Herpes simplex virüsü doğum sırasında bulaşla yenidoğanda enfeksiyon oluşturursa çok ağır bir klinik tabloya neden olur; halbuki daha sonraki yaşlarda kişi immünolojik olarak yetersiz değilse aynı enfeksiyon herhangi bir ciddi sorun yaratmaz. Buna karşın rotavirüs enfeksiyonu yenidoğan döneminde genellikle asemptomatik seyrederken 6-18 aylık bebeklerdeki ishal etkenlerinin ilk sırasını oluşturur. Hepatit B virüsü tüm yaş gruplarında önemli bir enfeksiyon etkenidir, ancak perinatal dönemde enfekte olanların %90' ından fazlası persistan enfeksiyon geliştirerek kronik hasta haline gelir. Adenovirus, bebeklerde ciddi ve yaşamı tehdit edebilecek pnömoniye neden olur ama böyle bir klinik tablo immün yetersizlik söz konusu olmadığı sürece daha ileri yaş gruplarında çok nadirdir. Son olarak normal çocukluk çağı hastalıkları (kızamık, kabakulak, suçiçeği v.b.) çocuklarda adolesan ve erişkinlere kıyasla daha hafif seyredir. Değişik yaş gruplarının viral enfeksiyonlara değişen duyarlılıkları muhtemelen çeşitli faktörlerin birbirleriyle olan dengesine bağlıdır. Bu faktörler arasında hücrelerin viral replikasyonu destekleme yetenekleri (gençlerde görece olarak daha yüksek), hücre kaybına dayanabilme güçleri (yaşlılara kıyasla

gençlerde doku rejenerasyon kapasitesi daha fazla) ve etkin bir immün yanıt verebilme yetenekleri (bebeklere kıyasla çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde daha fazla) sayılabilir<sup>12</sup>.

Virale enfeksiyonların seyirini etkileyebilecek konak faktörlerinden bir diğeri önemlisi beslenmedir. Malnütrisyon; reseptör sayısında azalma, makromolekül sentezinde azalma, hücre rejenerasyonunda azalma ve uygun immün yanıt oluşturmada yetersizlik gibi sonuçları da beraberinde getirir. Örneğin; malnütrisyonlu çocuklarda kızamık enfeksiyonu oldukça ağır seyretmektedir<sup>12</sup>.

Virüslerin konağa girişi genellikle solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemin mukoz membranları aracılığı ile gerçekleşir. Virüs, vücudun bu bölgelerindeki çeşitli savunma mekanizmalarını aşmak suretiyle enfeksiyonu başlatabilir. Vücuda girişi başarabilen virüs karşılaştığı ilk duyarlı hücre popülasyonunu enfekte edip çoğalmaya başlar; ancak duyarlı hücrelerin iki önemli özelliği sergilemesi gerekir<sup>12</sup>.

1. O virüs için reseptörlerinin olması

2. Viral enfeksiyona izin vermesi, yani virüs replikasyonunu destekleyici nitelikte olması.

Belirli bir virüs için vücudun belirli ve az sayıda hücresi bu özellikleri taşır, bu da bütün viral enfeksiyonların neden jeneralize bir seyir izlemediğini açıklar<sup>12</sup>. Bazı virüsler primer giriş yerinde aşırı şekilde çoğalırlar, çünkü hedef organları hemen vücuda girdikleri yerdedir; buna en güzel örnekler solunum yolu (orthomyxovirüs, paramyxovirüs, coronavirüs v.b.) ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına (rotavirüs, enterik adenovirüsler v.b.) neden olan virüslerdir. Buna karşın birçok virüs, primer giriş yerinde minimal bir çoğalmadan sonra hedef organlarına gidip orada aşırı miktarda çoğalarak hastalık oluşturur; örneğin enterovirüsler önce nazofarenks epitelinde ve bölgesel lenf düğümlerinde çoğaldıktan sonra viremiye neden olup hedef organlarında (örneğin; santral sinir sisteminde) replike olarak hastalık oluştururlar. Sistemik hastalığa neden olan virüsler primer enfeksiyon yeri dışında da vücutta çeşitli yayılma yollarını kullanırlar; bazı virüsler hücre dışı ortamda (kan veya lenfatik yolla) vücuda yayılırlar, enterovirüsler bu yolları kullanırken serbest formda bulunurlar buna karşın rubella virüsü, sitomegalovirüs hücre içinde dolaşırlar. Bu özelliklerinin

doğal sonucu olarak hücre dışı ortamda serbest şekilde dolaşan virüsler immün sistemin humoral komponentlerine (antikorlar) maruz kalırlar. Hücre içinde dolaşan virüsler ise özellikle hücreyel immün sistemin komponentleri sayesinde enfekte hücrenin harabiyeti sonucu elimine olurlar. Bütün virüsler doku tropizmi sergilerler, yani bazı doku ve organları belirgin bir şekilde tercih ederler. Buralardaki duyarlı hücreler doğal olarak bu virüsler için reseptör taşımalıdır; örneğin HIV için majör reseptör olan CD4 glikoproteini esas olarak yardımcı T hücrelerinin yüzeyinde yer almanın yanı sıra astrosit ve mikroglia hücrelerinin yüzeyinde de vardır. Viral enfeksiyonunun gerçekteşmesi için bu reseptörlerin varlığı olmazsa olmaz koşul olmakla birlikte bu reseptörleri taşıyan bütün hücreler viral enfeksiyonunun gerçekteşmesine izin vermeyebilir. Böyle hücrelerde enfeksiyon abortif şekilde sonlanır; örneğin influenza virüsüne bağlı bir enfeksiyonun başlayabilmesi için virüsün yüzey glikoproteini olan hemaglutininin konak hücreye ait proteolitik enzimler tarafından parçalanması gerekir; virüse uygun reseptörü olan ancak proteaz enziminden yoksun olan hücrelere influenza virüsü adsorbe olur ancak viral replikasyon tamamlanamaz<sup>12</sup>.

#### **4.A.4. Viral Enfeksiyonlarda Konak Yanıtı**

Viral enfeksiyonların seyri çok değişkendir, hiç bir klinik bulgu olmaksızın seyredebileceği gibi orta şiddette veya çok ağır (hatta ölümcül) bir akut enfeksiyon şeklinde seyredebilir ya da kronik veya persistan bir seyir izleyebilir. Sonuç sadece viral faktörlere ve konak faktörlerine değil, aynı zamanda virüse karşı gelişen konak yanıtını etkinliğine ve virüsün bu yanıtta kaçabilme yeteneğine bağlıdır.

Viral enfeksiyonunun indüklediği konak yanıtı iki türlü olabilir<sup>13</sup>:

**a)**Antijene bağlı olmayan koruyucu yanıt; Virüsle enfekte hücrelerdeki değişim, hücre hasarı, stres gibi nedenlerle tetiklenir.

**b)**Antijene özgül immün yanıt; Esas olarak antikor üretimi ve sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu kapsar. Her iki yanıtta viral enfeksiyonunun önlenmesinde, enfeksiyon oluşmuşsa bunun yönlendirilmesinde çok önemlidir; bu yanıtın önemli olduğunun göstergesi bir çok viral patojenin, bu koruyucu yanıtı önlemek ya da başlamışsa durdurmak için, çeşitli mekanizmalar geliştiriyor olmalıdır<sup>13</sup>.

## **Antijene bağlı olmayan konak yanıtı**

Bu yanıt; interferon (İFN) yapımı, NK (doğal öldürücü) hücre aktivasyonu, makrofajların proinflamatuvar sitokinleri (IL-1, TNF-alfa gibi) üretmek üzere aktivasyonunu ve kompleman aktivasyonunu içerir. Viral enfeksiyona karşı oluşan en erken yanıt ve daha önce o virüse karşı en ufak bağışıklığı olmayan kişilerde antijene özgül immün yanıt gelişene kadar kullanılabilen tek ve en çabuk interferon, virüs primer enfeksiyon bölgesinde çoğalmaya başlar başlamaz sentezlenir; bunlar ilk yanıt olarak IFN-alfa ve IFN-beta olup virüs çoğalmasını inhibe ederler, bir süre sonra aktive T lenfositler IFN-gama sentezlemeye başlar ki bu IFN immün yanıtın ne tür olacağına güçlü bir belirteçdir<sup>13</sup>.

Normal hücreler genellikle IFN üretmezler; çok çeşitli uyarı IFN yapımını indükler, bu uyarıların başlıcaları viral enfeksiyon, çift iplikli RNA oluşumu ki virüsle enfekte hücrelerde genellikle oluşur, immün sistemin bir nedenle uyarılmasıdır<sup>13,14</sup>.

İnterferonun antiviral etkisi virüse özgü olmayıp birçok virüs IFN' nin indüklediği antiviral aktiviteye duyarlıdır. IFN'nin neden olduğu antiviral aktivitenin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak IFN indüksiyonu sonucu üretilen ve çift iplikli RNA varlığında viral protein sentezini inhibe eden iki hücre ürünü vardır. Bunlardan biri protein kinaz enzimi olup çift iplikli RNA ile aktivasyon sonucu viral protein sentezini başlatmadan sorumlu molekülü inhibe eder; diğeri ise sentetaz enzimi olup yine çift iplikli RNA ile aktivasyon sonucu 2,5 oliga A sentezini sağlar ki bu molekül de latent durumunda ki RNAz enzimini aktive ederek viral mRNA'nın parçalanmasına yol açar<sup>14,15</sup>.

İnterferon antiviral aktivitesinin yanısıra NK hücrelerinin de aktivitesini arttırmaktır. NK hücreleri, virüsle enfekte hücreler ve tümör hücreleri gibi anormal hedef hücreleri öldürme kapasitesi olan hücrelerdir. NK hücrelerinin bu hücreleri neden anormal olarak algıladıkları tam bilinmemektedir; Ancak yapılan çalışmalara göre MHC sınıf I antijeninin hücre yüzeyinde daha az ifade edilmesi halinde bu hücreler, NK hücrelerinin sitotoksik etkisine daha duyarlı hale gelmektedir. Birçok virüsün enfekte ettikleri hücre yüzeyinde MHC sınıf I ifadesini azaltabilmesi söz konusudur; bu durum, bu hücrelerin belki antijene özgül sitotoksit T hücreleri

tarafından öldürölmelerini zorlaştırmakta ama NK hücrelerine daha duyarlı hale gelmelerine yol açmaktadır<sup>16,17</sup>.

Monosit/makrofajlar da IFN ve muhtemelen enfekte hücrelerden salınan diğer bazı maddeler aracılığı ile viral enfeksiyonu sırasında aktive olurlar ve IL-1, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Bu sitokinler çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak çeşitli etkiler gösterirler; en önemli aktiviteleri nötrofiller için kemoatraktan etkileri, nötrofil aktivasyonu, hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun uyarılması ve böylece olay yerine lökositlerin hareketinin sağlanmasıdır. TNF-alfa ve IL-1'in antiviral aktiviteleri de vardır; IFN'ye benzer bir aktiviteyle ya da IFN ile sinerjiye girerek hücrelerde virüsün replike olmasına izin vermezler<sup>16</sup>.

Kompleman bir seri serum proteini olup aktive olduklarında anaflatoksin salınımı, fagositik hücreler için kemoatraktan etkilerle sonuçlanan proteolitik reaksiyonlar zincirine neden olurlar ve sonuçta membran atak kompleksi oluşturarak hücre lizisine veya virüs nötralizasyonuna yol açar. Kompleman aktivasyonu antijene bağımlı bir yol izleyerek (antijen-antikör kompleksi ile ) klasik yoldan ya da antijenden bağımsız bir yol ileyerek alternatif yoldan gerçekleşebilir<sup>18</sup>.

### **Antejine Özgöl İmmün Yanıt**

Çeşitli antikörlerin üretilmesi (humoral yanıt) ve enfekte hücreleri parçalamak üzere çeşitli mekanizmaların geliştirilmesi (hücreyel yanıt), bir çok viral enfeksiyonda geçerli olan genel savunma mekanizmalarıdır. Ancak hangi immün yanıtın gerçekten daha etkili olduğu virüse göre değişiklik gösterir. Örneğin; hücreyel immünitede yetersizliği olan kişilerde adenovirus ve rotavirüse bağlı gastrointestinal enfeksiyonlar normal kişilere göre çok daha uzun sürer, bu kişilerde su çiçeği ve kızamık enfeksiyonları da fatal seyredebilir ama sadece humoral yanıt yetersizliği olanlar suçiçeği, kızamık, influenza, RSV, herpes simpleks ve sitomegalovirus dahil bir çok virüs enfeksiyonunun üstesinden gelebilirler; halbuki poliovirüs ve diğer enterovirüslerin santral sinir sistemindeki replikasyonlarını sınırlayamamalarının asıl nedeni humoral immün yanıtta yetersizliktir<sup>18</sup>.

Antijene özgöl immün yanıtta antikör üretimi, sitotoksik T hücre aktivasyonu, geç tip aşırı duyarlılık gibi çeşitli mekanizmaların viral



enfeksiyonlarda da savunmanın başlıca komponentlerini oluşturduğunu ve bu yanıtın diğer antijenlere karşı olandan farklı olmadığını bir kez daha vurgulamak gerekir. Antikorlar, ya virüsün hücreye adsorbsiyonunu ya da hücreye penetrasyonunu bloke ederek viral enfektiviteyi nötralize ederler. Sitotoksik T hücreleri ve monosit/makrofajlar gibi diğer efektör hücreler virüsle enfekte hücreleri öldürürler, böylece yeni virüs oluşumunu ve enfeksiyonunun yayılımını sınırlarlar. Dolayısıyla antikorlar ve T hücreleri virüslere karşı antijene özgül immün yanıtın efektör yapılarıdır. Bağışık bir kişide mevcut antikorlar daha sonra aynı virüse maruz kalındığında enfekte hücre sayısını sınırlar ve böylece klinik belirti olmaksızın enfeksiyonun sonlanmasında anahtar rol oynarlar, ancak gerek primer enfeksiyonda gerekse klinik bulgu ile giden sekonder karşılaşmalarda antijene bağımlı olmayan yanıt ile antijene özgül hücrel immün yanıt virüs enfeksiyonunun sınırlamada antikorlar çok daha önemlidirler<sup>18</sup>.

Bir enfeksiyöz etkene primer yanıt sırasında çeşitli faktörler konağın sitokin yanıtını etkiler ki bu da antijene özgül yanıtın hücrel yanıtı mı (TH1) humoral yanıtı mı (TH2) yönleneceğini belirler. Bu sitokinler arasında monosit/makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve B hücrelerinin salgıladığı IL-12 anahtar moleküldür. IL-12, NK hücrelerini aktive edebilir ve yardımcı T hücrelerini uyararak TH1 (hücrel yanıt) yönünde gelişmesini sağlar, böyle bir yanıtta T hücreleri IFN-gama üretmek ve sitolitik aktivite gösterecek hücrelere yardım etmek üzere indüklenirler. Buna karşın diğer bir sitokin olan IL-4, yardımcı T hücrelerini TH2 yanıtına ya da antikor üretimine doğru yönlenebilir. Özellikle IL-12 aktivitesi (NK aktivasyonu, IFN-gama üretimi ve hücrel immün yanıtın indüklenmesi), viral enfeksiyonların çoğu için önem arz eder<sup>18</sup>.

Antijene özgül immün yanıt bir çok viral enfeksiyonda iki ucu keskin kılıç gibi davranabilir. Bazı özgül antikorlar enfeksiyonun bizzat yayılımından sorumlu olabilir; virüsün enfektivitesini nötralize etmeyen antikorlar nötralizan antikorların bağlanma bölgelerini bloke edebilirler, diğer yandan virüs antijenleri için reseptör taşımayan hücrelerde Fc reseptörleri aracılığı ile virüsün enfeksiyonu başlatmasını kolaylaştırırlar<sup>18</sup>.

#### 4.A.5. Viral Enfeksiyona Bağlı İmmün Sistemin Baskılanması ve Viral Savunma Mekanizmaları

Viral enfeksiyonun kendisi konağın çeşitli antijenlere immün yanıtını etkileyebilir. Buna en popüler örnek HIV 'dir. HIV için konak hücre reseptörü olan CD4 antijeni vücutta diğer bazı hücrelerin yüzeyinde bulunmakla birlikte esas olarak yardımcı T hücrelerinin yüzeyinde ifade edilir, dolayısıyla bu hücrelerin HIV'le enfeksiyonu yardımcı T hücre harabiyetine ve böylece tüm immün sistemin bloke olmasına neden olur. Diğer bazı virüsler de immün sistem hücrelerini enfekte edebilirler; örneğin, kızamık virüsünün virülansı immün sistemi ne kadar baskılayabildiğine bağlıdır. Virüs B, T lenfositleri ve monositleri enfekte eder, ancak sitolize neden olmaz. Enfeksiyonun önemli bir sonucu immünglobulin sentezlemek için gerekli olan T ve B lenfositleri arasındaki kooperasyon yetersizliğidir. Bunun nedeni virüsün enfekte ettiği B lenfositlerini aktivasyon ve proliferasyon basamağında olumsuz etkilenmesidir<sup>19</sup>.

Bazı virüsler enfeksiyon sırasında kendilerine karşı oluşturulan gerek antijene bağımlı olmayan ve gerekse antijene özgül konak yanıtlarını alt etmek üzere çeşitli stratejiler geliştirebilirler. Örneğin IFN' den korunmak için adenovirüsler ve EBV çok miktarda düşük molekül ağırlıklı RNA'lar üretirler, bu RNA'lar IFN'nin indüklediği protein kinaz aktivitesi ile interferense girerek bu enzimi viral protein sentezini bloke etme özelliğini engellerler. Poxvirüs ve retrovirüslerin genomunda IFN-alfa ve IFN-beta'nın antiviral aktivitelerini inhibe eden ürünleri kodlayan genler vardır. Poxvirüsler, ayrıca IFN-gama için reseptör görevi gören taklitçi moleküllerin salgılanmasına neden olurlar; böylece IFN-gama'nın konak hücre reseptörlerine bağlanmasını dolayısıyla da aktivitesini inhibe ederler.<sup>20</sup> Poxvirüsler, TNF-alfa ve IL-2 reseptörlerini de taklit eden moleküller üretilmesini sağlarlar, sitokinler bu taklitçi moleküllere bağlanınca konak hücre yüzeyindeki gerçek reseptörlerine bağlanamazlar ve aktivitelerini gösteremezler.<sup>21,22</sup> Bu virüsler ayrıca IL-1 prekürsörlerinin biyolojik olarak aktif forma dönüşmesini sağlayan proteazları inhibe eden moleküller de üretirler. Başta TNF-alfa olmak üzere belirli sitokinler virüsle enfekte hücrenin apoptozunu indüklerler. Enfekte olmamış hücreler TNF-alfa nın reseptöre bağlandığında harekete geçen bu apoptozis sinyaline karşı koyacak proteinler üretirler; buna

karşın virüsle enfekte hücreler bu koruyucu proteinleri üretemezler, çünkü protein sentez mekanizmaları konak hücre proteinlerini değil viral proteinleri üretmek üzere yönlendirilmiştir<sup>23</sup>.

Bazı virüsler özellikle adenovirüs, herpes virüs ve poxvirüs aileleri enfekte olmuş hücreleri (sanki normal hücre gibi ) apopitozdan koruyan bazı viral proteinler üretirler<sup>23,24</sup>. EBV, sitokinlerin aktivitesini farklı bir mekanizma ile etkiler; bu virüs IL-10 ile homolog yapı gösteren bir potein kodlar. İnsan IL-10' una benzer şekilde viral IL-10, makrofajların ve TH1 hücrelerinin TNF-alfa ve IFN-gama sentezini inhibe eder ve böylece immün yanıtın TH2 yönüne doğru kaymasına neden olur<sup>24-26</sup>.

Herpes virüsler ve poxvirüsler kompleman aktivasyonu ile interferens veren proteinler kodlarlar. HSV, enfekte hücre yüzeyinde C3b' ye bağlanan bir glikoprotein eksprese eder ve böylece C3b 'nin eliminasyonuna yol açarak komplemanın hem klasik hem de alternatif yoldan aktivasyonunu azaltır<sup>24</sup>.

Virüsler daha önce de bahsedildiği gibi MHC sınıf I ile antijen sunumunu interfere ederek enfekte hücrelerin sitotoksik T hücreleri tarafından öldürülmelerini önleyen mekanizmalar geliştirmişlerdir.

Adenovirüsler, MHC sınıf I ağır zincirini kodlayan genlerin transkripsiyonunu inhibe ederler. Sitomegalovirüs ise MHC sınıf I ağır zincirinin homoloğu bir molekül kodlar ve bu molekül ile  $\beta 2$  mikroglobulin ile etkileşim açısından yarışa girer ve böylece fonksiyonel antijen sunumunu inhibe eder.<sup>13</sup>

Virüslerin konak yanıtını alt edecek önemli savunma mekanizmalarından bir tanesi de antijenik değişime yol açan genetik varyasyonlardır; bunun iki tipik ve çok bilinen örneğini HIV ve influenza virüsü oluşturur.

#### **4.A.6. Viral Enfeksiyonlarda İmmün Yanıtın Olumsuz Sonuçları**

Viral enfeksiyonlara karşı korumada immün yanıt kesinlikle en önemli mekanizmadır, ancak bazen bu yanıt konak için olumsuz etkiler yaratabilir. Lenfositik koryomenenjit virüsü (LCMV) enfeksiyonu sırasında konağı korumak üzere gelişen hücresel immün yanıt konağın felaketiyle sonuçlanabilir; LCMV 'ye spesifik aktive olan sitotoksik T hücreleri, enfekte olan antijen sunan hücreler, makrofajlar ve kısmen CD4 Thücreleri hedef alıp ortadan kaldırmak suretiyle konağa çok ağır bir immün baskılanma süreci ile karşı karşıya bırakır<sup>27,28</sup>.

Konak için olumsuz sonuçlanabilen diğerk bir immün yanıt örneği immün kompleks oluşumudur. Normalde birçok enfeksiyon sırasında immün kompleks oluşumu söz konusudur, ancak miktarları azdır ve konak bunları bir şekilde temizler. Bazen bu komplekslerin miktarı o kadar çoktur ki konak bunlarla baş edemez durumda kalabilir; örneğin konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde dolaşan virüs-antikor kompleksleri böbrekte birikebilir. Benzer şekilde HBV enfeksiyonlarında da dolaşan immün kompleksler artrit ve glomerulonefrit gibi patolojilere neden olabilir<sup>27</sup>.

Viral enfeksiyonlar sırasında sorun yaratan bir diğerk immün yanıt, virüsle enfekte olmamış konak dokularına karşı otoantikorların oluşmasıdır. Örneğin reovirüs serotip 1 ile enfekte edilen yeni doğan farelerin pankreas, hipofiz ve mide mukozası ile reaksiyon veren antikorlar oluşturmak suretiyle poliendokrinopati geliştirdikleri gözlenmiş, antilenfosit serum ile immün baskılanma sağlandığında bu patolojinin gelişmediği saptanmıştır<sup>13</sup>.

Konak ve yapısal değişikliğe uğramış virüs partikülleri arasındaki etkileşim sonucunda da olumsuz etki yaratacak immün yanıt gelişebilir. Atipik kızamık enfeksiyonu buna güzel bir örnek oluşturabilir; bu sendrom inaktif kızamık virüsü ile aşılانیp aylar ya da yıllar sonra bu virüsle enfekte olan kişilerde gözlenir. Bu aşınım hazırlanışında inaktivasyon işlemin için kullanılan formalin, virüsün F proteininde değişikliğe neden olur; dolayısıyla bununla aşılanan kişilerde F proteinine karşı antikor gelişmez ama HN yüzey proteinine karşı antikor yapımı gerçekleşir. Böyle kişilerin aktif virüse maruz kalmaları halinde hem HN proteinine karşı anamnestik bir antikor yanıtı hem de diğerk proteinlere karşı hücreyel immün yanıt indüklenir, ancak F proteinine karşı önceden bir yanıt olmadığı için viral replikasyon ve hücreden hücreye virüs yayılımını önlenemez. Bu kişilerde kızamığın klinik bulguları olağanın dışında seyredip ağır pnömoni, artrit, karaciğerk fonksiyon bozukluğu ve atipik döküntüyle karakterizedir<sup>28</sup>.

Sonuç olarak virüs-konak etkileşimini çok çeşitli şekillerde gerçekleşebilir. Virüslerin yapısı ve genomlarının kodladığı fonksiyonlara, konağın immün yanıt mekanizmalarına ilişkin veriler arttıkça bu etkileşimin moleküler detayları daha iyi anlaşıldıkça viral enfeksiyonların gerek önlenmesinde gerekse tedavisinde yeni yaklaşımlar mümkün olabilecektir.

#### 4.A.7. Virüslerin Virülansında Önemli mekanizmalar

**1- Konakçı immün yanıtının viral inhibitörleri:** Virüsler, hücre ve konakçı immün yanıtlarından kaçmak için kompleks stratejiler yaratır. Viral proteinler, hedef hücrelere bağlanmak için ve hücre içine girmek için önemlidir. Duyarlı konakçıda bu proteinleri nötralize eden antikolar oluşturur. Bir çok virüs bu antikoların nötralize edici etkisinden kaçmak için proteinlerin immünojenik bölgelerini değiştirirler. Bu değişim antijenik değişim, antijenik varyasyon, viral protein ekspresyonunun aşağıya regülasyonu ve truva atı mekanizması ile olur<sup>29</sup>.

**Antijenik değişim,** daha çok seğmentli, genomlu virüsler tarafından kullanılır. Örneğin influenza virüs genomu 8 RNA segmentinden oluşur. Bir tek hücrenin iki virüsle ortak enfeksiyonu sırasında her iki enfekte eden virüste segmentler yeniden düzenlenebilir. Bu düzenlenme sonucu daha önce oluşmuş antikolar tarafından tanınmayan yeni bir suşun oluşmasını sağlar ve bu da influenza enfeksiyonu geçirmiş olan bireylerde yeni enfeksiyon oluşmasını sağlar. **Antijenik varyasyon** ise viral polimerazlarda küçük mutasyonların dereceli birikiminin yüksek mutasyon hızına ulaşmasıdır. Zar glikoproteinlerinde nokta mutasyonları, virüsü nötralize edici antikolardan korur. Bir virüsün intraselüler lokalizasyonu onun nötralize edici etkilerinden kaçır. Antikolar hücre yüzeyinde eksprese edilen viral antijenleri tanıyabilmelerine rağmen pek çok virüs hücre yüzeyindeki proteinleri bulmak için enfektif siklusun sonuna kadar bekler. Diğer viral proteinler yüzeysel olmayanla kıyasla yüzey glikoproteinlerinin ekspresyonunu aşağı doğru düzenler. Ayrıca virüslerin diğer kaçış mekanizmalarından biride **Truva atı** mekanizmasıdır. Bu mekanizma özellikle AIDS etkeninde yer aldığı *lentivirüs* grubu tarafından kullanılır. Bu virüs grubu immün sistem yanıtlarından enfekte ettiği monositlerin içine saklanarak yani monositleri taşıyıcı olarak kullanılır ve öteki dokulara böyle yayılırlar<sup>29</sup>.

**2- Programlanmış hücre ölümü (Apoptoz):** Bir organizma için, enfeksiyonun yayılmasını engellemek için bir kaç enfekte hücrenin kurban edilmesi etkili bir yoldur. Apoptoz, çeşitli uyarılara yanıt olarak enerjiye bağlı programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır. Hücrelerin büzülmesi, plazma membranında kabarcıkların oluşması, intranükleosomal ayrılma ve kromatin fragmanlarının yoğunlaşması, apoptotik oluşumların şekillenmesi ile karakterizedir ve oluşan bu

apoptotik oluşumlar makrofajlar gibi fagositik hücreler tarafından yutularak yangısal herhangi bir oluşuma neden olmadan virüsün yüksek miktarda nesil virion oluşturmasını engeller. Apoptoz olayı genel olarak duyarlı konakçının, virüs ile enfekte hücreleri elimine ederek projeni virüsün yayılmasını engellemeye çalıştığı bir mekanizma olmasından dolayı bir çok virüs yüksek projeni virüs üretmek için programlanmış hücre ölümünü yani apoptozu bastırmak için çeşitli mekanizmalar geliştirir. Küçük DNA tümör virüsleri, enfekte hücrelerde DNA sentezini aktive etme yeteneğindedir ve bu sentez basamağı daha sonra viral DNA replikasyonu için kullanılır. Fakat bu programsız DNA sentezi, p53 genini aktive eder, bunun sonucuda apoptoz olayı şekillenir. Bu olay “ p53 genine bağlı apoptoz ” olayı olarak tanımlanabilir. Bazı virüsler bu tür bir apoptozu engellemek için, çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Örneğin adenovirüs E1B proteini p53 geninin aktivasyon alanına bağlanarak p53 bloke ederler<sup>29</sup>.

**3-Hücrelerarası kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) dengesinin bozulması:** Viral protein sentezinin hücrelerarası Ca<sup>2+</sup> dengesinin bozması sitopatik etki oluşturarak ve hücre ölümüne neden olabilir<sup>29</sup>.

#### **4.B. Bakteriler**

Doğada yaygın olarak bulunan, insanlara direkt veya indirekt faydalarının yanında çeşitli enfeksiyonların başlıca etkenleri olabilen bakteriler, yapısal özellikleri en iyi bilinen mikroorganizma grubudur. Bununla beraber, her geçen gün yeni bakterilerin ortaya çıkması ve daha önce nadir görünen bakteriyel enfeksiyonların daha sık görülmeye başlaması bakteriler üzerindeki çalışmalara hız kazandırmıştır.

##### **4.B.1. Sınıflandırma**

Sınıflandırma oldukça karışık ve zaman gerektiren bir işlemdir. Bakterilerin cins ve tür düzeyinde tanımlanması her zaman mümkün olamamaktadır. Bununla birlikte, bakteriler büyüklük, morfoloji, boyanma özellikleri (gram boyası; asit faz boyası), hareket, oksijen toleransı, kapsül veya sporlu olmalarına göre sınıflandırılabilirler<sup>5,6,30</sup>.

#### 4.B.2. Morfoloji

Bakterilerin büyüklükleri türlerine göre farklılıklar göstermekle birlikte ortalama 0.5 mm x 100 mm arasında değişmektedir. En küçük 0.3 mm çap ile mikoplazma olup, en büyük virüs olan poxvirüsü ile aynı çaptadır. Son yıllarda nanobakteri (*Nannobacteria*) veya ultramikrobakteri adında çapı 0.14 – 0.2 mm olan bakteriler olduğu saptanmış, bunların bir kısmının kültürde üreyebildiği, fakat çoğunluğunun ancak mikroskop altında görülebildiği bildirilmiştir. Bazı bakterilerin örneğin spiroketlerin boyu 500 mm'a ulaşabilmektedir.<sup>30</sup> Bakteriler ışık veya elektron mikroskopunda incelendiklerinde yuvarlak (kok=coccus), çomak (bacillus) veya sarmal (spiral=spirillum) olmak üzere üç değişik şekilde görülmektedirler<sup>31</sup>. Bunun dışında armut şeklinde (örn:Pasteuria) veya disk şeklinde (örn:Caryophannon) görülen bakterilerde bulunmaktadır. Bazı bakteri türleri buldukları ortama göre şekil değişikliği gösterirler; bunlara pleomorfik bakteriler denilmektedir<sup>5,32</sup>.

#### 4.B.3. Yapı

Bakteriyel enfeksiyonların patogenezinin, antibakteriyel ajanların etki ve direnç mekanizmalarının belirlenmesinde bakteri hücre ince yapısının iyi bilinmesi gerekmektedir. Bakteri hücre yapısı çekirdek (nükleus), sitoplazma, hücre zarı (sitoplazmik membran), hücre duvarı, kapsül, kirpik (flajel), pili (fimbriya) ve spor gibi oluşumlardan meydana gelmektedir<sup>10,33</sup>.

##### a. Çekirdek

Çekirdek bakterinin ortasında, birbiri üzerine katlanmış tek kromozomdan oluşmuştur. Kromozom çift iplikli, çembersel DNA'dan ibarettir. Çekirdek zarı ve çekirdekçik yoktur<sup>6,34</sup>. DNA bölgesinde (nükleotid) DNA'dan başka bir miktar RNA, RNA polimeraz ve nötral aminler bulunduğu gösterilmiştir. Bazı bakterilerde kromozom dışında küçük, çembersel DNA parçacıkları (plazmid) bulunmaktadır.

##### b. Sitoplazma

Prokaryotik hücre sitoplazmasını diğer hücrelerde olduğu gibi %80'ini su, nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar, lipitler, inorganik iyonlar ve düşük molekül ağırlıklı bileşikler oluşturmaktadır. Sitoplazmada ökaryotiklerde bulunan mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği gibi organeller bulunmamaktadır. Bu hücrelerdeki ribozomlar ökaryotik hücreden farklı olarak 70S

(Svedberg ünitesi) (30 S ve 50 S alt ünitesi)dir. Ribozomların bir kısmı sitoplazmada serbest olarak bulunurken, protein sentezinde görev alan ribozomların ise sitoplazmik membranla ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca sitoplazmada besin ve enerji depo yeri olan ve çeşitli kimyasal maddelerin depositleri olarak bilinen sitoplazmik granüller (inklüzyonlar) (örn: *Corynebacterium diphtheriae*'da bulunan volutin granülleri) bulunmaktadır<sup>31,32</sup>.

### **c. Sitoplazmik membran**

Yaklaşık 7.5nm kalınlığında olan sitoplazmik membran, çift tabakalı fosfolipitten (%50-70) oluşmaktadır.<sup>10</sup> Prokaryotik sitoplazmik membran ökaryotik hücre membranından farklı olarak sterol içermemektedir. Ancak mikoplazmaların, sterollü ortamda üretildiklerinde, membranlarında sterol bulunmaktadır<sup>5,32</sup>.

Sitoplazmik membranın belli noktalarda bakteri hücresine doğru yaptığı uzantılara mezozom denilmektedir. Bu yapı hem gram pozitif ve hem de gram negatif bakterilerden bulunmasına rağmen, daha çok gram pozitif bakterilerde görülmektedir. Mezozomun gerçek fonksiyonu bilinmemektedir. Septal (santral) ve lateral (periferal) olmak üzere iki çeşit mezozom vardır. Septal mezozom nükleik asit ile ilişkili olduğundan DNA replikasyonunda ve hücre bölünmesinde görev alırken, lateral mezozom ise penisilinaz gibi çeşitli enzimlerin salınımında rol oynamaktadır<sup>5,10,32</sup>.

Sitoplazmik membran çeşitli metabolik ve iyonların geçişinde ozmotik bariyer (selektif geçirgenlik) işlevi görmektedir. Membrandaki madde alışverişi aktif transport ile gerçekleşmektedir. Elektron taşıma, oksidatif fosforilasyon (solunum işlevi), hidrolitik enzim salınımı ve biyosentez (replikasyon için gerekli tüm enzimler membrandadır) sitoplazmik membranın en önemli işlevleri arasındadır. Ayrıca membranda kemotaksis ve diğer duyuşsal olaylar için gerekli reseptörler de bulunmaktadır<sup>6,10</sup>.

### **d. Hücre Duvarı**

Hücre duvarı mikoplazmalar dışında tüm prokaryotik hücrelerde bulunan, sitoplazmik membranın etrafını saran sağlam ve koruyucu bir tabakadır. Fiziksel bariyer olarak işlev gören bu yapı bakteriyi kendi iç basıncına karşı korumaktadır. Bakteriye şekil vermek ve bakterinin ikiye bölünerek çoğalmasını sağlamak, hücre duvarının diğer işlevleri arasındadır. Hücre duvarı yapısı nedeniyle bakterinin gram



boyanma özelliğinden sorumludur; bu özellik bakterilerin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemlidir. Bakterilerin hücre duvar yapısı gerek kalınlıkları gerekse içerikleri yönünden birbirlerinden farklıdır. Gram negatif bakterilerde hücre duvar kalınlığı (10-15 nm), gram pozitif bakterilerinkilere (20-25 nm) oranla daha incedir. Her iki bakteri grubunda da duvarın sağlamlık ve direncini veren peptidoglikan (murein veya mukopeptid) tabakası bulunmaktadır. Bu tabaka N-asetilglukozamin (GlcNAc) ve N-asetilmuramik asit (MurNAc) moleküllerinin 1,4  $\beta$ -glukozid bağlarıyla birbiri ardı sıra birleşmesi sonucu tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşmaktadır. Her zincir birbirine L-alanin, D-glutamik asit, mezodiaminopimelik asit (gram negatif bakterilerde) veya lizin (gram pozitif bakterilerde) ve D-alanin peptid bağlarıyla bağlanmıştır<sup>6,10</sup>. Peptidoglikan tabakası biyolojik olarak mitojenik (lenfositlerin mitozunu uyarır) ve pirojenik (ateşe neden olur) aktiviteye sahiptir<sup>34</sup>.

### **Bakteri Hücre Duvarın Ana Bileşenlerinin Biosentezi ve Yapısı**

Hücre duvar bileşenleri polimer ve subünitlerden yapılmış büyük bir yapıdır. Bu yapı kendi sentezini de olanak sağlamaktadır. Astronotların bir uzay istasyonu inşa etmeleri gibi bakteriler de hücre duvar yapılarını bir araya getirme problemleri ile yüz yüzedir. Uygun olmayan bir ortamda peptidoglikan, lipopolissakarit (LPS), teikoik asit ve kapsül sentezi bakteri hücresinin dışında ve sitoplazmanın enerji kaynağı ve sentetik mekanizma gerektirmeden oluşmaktadır. Hem uzay istasyonu hem de bakteriler için, final yapının subünitleri ve önceden hazırlanmış parçalar fabrika benzeri bir yapıda hücre içinde toplanırlar, bir taşıyıcıya benzer yapı ile birbirine benzeyen yapılar bağlanır, yüzeye getirilirler ve önceden var olan yapıya katılırlar. Önceden hazırlanmış olan yapıların yüksek enerji bağları ile (örn: fosfatlar) aktive edilmeleri veya diğer alanı ile hücrenin dışında oluşan bağlanma reaksiyonu güçlerinin olması gerekmektedir. Gram-negatif bakterilerin dış membran bileşenleri yapışma bölgeleri boyunca taşımaktadırlar<sup>36</sup>.

#### **a. Peptidoglikan (Mukopeptid, Murein)**

Peptidoglikan peptitler ile çapraz bağlar yapmış halat benzeri doğrusal polisakkarit zincirleri tarafından yapılmış katı ağ şeklinde bir yapıdır. Polisakkarit tekrar eden **N-asetilglukozamin** ve **N-asetilmuramik asitin** tekrarlayan disakkaritlerinden oluşmuştur. Bir tetrapeptid MurNAc'a bağlanmıştır. Bu peptid

farklıdır, çünkü hem D hem de L amino asitleri (D aminoasit normalde doğada kullanılmamaktadır) içerir ve ribozomlardan ziyade enzimatik olarak üretilmektedir. MurNAc'a bağlanmış olan ilk iki aminoasit farklı organizmalar için değişik olabilmektedir. Üçüncü pozisyondaki diamino asitler peptidoglikan zincirinin çapraz bağları için temeldir. Diamino amino asitlere lizin, diaminopimelik asit ve diaminobütirik asit örnek olarak verilebilir. Peptid çapraz bağları diamino amino asit serbest amini ve diğer zincirin dördüncü pozisyonundaki D-alanin arasında oluşmaktadır. *S. aureus* ve diğer gram-pozitif bakteriler çapraz bağları uzatmak için aminoasitler arasında bir aminoasit köprüsü kullanır. Peptidlerin bu öncü formları çapraz bağlanma esnasında salınan fazladan bir D-alanine sahiptir<sup>36</sup>.

Gram-pozitif bakterilerdeki peptidoglikan çok katlı formdadır ve sıklıkla katı ve güçlü bir hücre duvarı sağlayan çapraz bağlar yapmış üç tabakadan oluşmaktadır. Bunun aksine gram-negatif hücre duvarındaki peptidoglikan yalnızca ince bir tabakadan oluşmaktadır. Peptidoglikan ağdaki çapraz bağların sayısı ve uzunluğu yapının rijiditesini sağlamaktadır<sup>36</sup>.

#### **b. Teikoik Asit**

**Teikoik** ve **lipoteikoik** asit fosfat ile bağlanmış kimyasal olarak modifiye riboz veya gliserol polimerleridir. Şeker, kolin veya D-alanin antijenik belirteçler sağlayan gliserol veya ribozun hidroksiline bağlanabilir. Bunlar antikolar tarafından ayırt edilebilir ve bakterilerin serotipleri tespit edilebilir. Lipoteikoik asit yağ asidine sahiptir ve membrana tutunmuştur. Teikoik asit peptidoglikana benzeri bir şekilde baktoprenol kullanarak yapılmış bloklardan sentez edilir. Teikoik asit ve bazı proteinler (örn. *S. aureus*'teki Protein A) hücrelerden salınır ve peptidoglikan peptidin N-ucuna enzimatik olarak yapışır<sup>36</sup>.

#### **c. Lipopolisakkarit**

**Endodoksin (LPS)** üç yapısal bölümden oluşur: Lipit A, kor polisakkarit (ham kor) ve O antijeninden oluşmaktadır. Lipit A LPS' nin ana bileşenidir ve bakteri yaşamı için esastır. Lipit A LPS'nin endotoksin aktivitesinden sorumludur. Lipit A her bir dış memebran yapısında yağ asiti bağlanması ile bir fosforillenmiş glukozamin disakkarit omurgaya sahiptir. Fosfatlar LPS'e kümelenmek için bağlanırlar. Bir karbonhidrat zincir her bir disakkarit omurgaya bağlanır ve bakteriden uzaklaşarak uzar. Kor polisakkarit 9-12 şekerlerde polisakkarit

dallanmaları yapar. Kor bölgesinin çoğu LPS yapısı ve bakteri yaşamı için esastır. Kor bölgesi seyrek bir şeker olan 2-keto-3-deoksi-oktanoat (KDO) içerir ve fosforilenmiştir. İki kor dış membranını güçlendirmiştir. O antijeni kor polisakkarite bağlanmıştır ve bakteriden uzaklaşarak uzama göstermektedir. Her birimde 5-7 şeker 50-100 tekrar eden sakkarit birimleri içeren uzun lineer bir polisakkarittir. *Neisseria* türlerinde bulunan lipooligosakkarit ve lipopolisakkaritin O-antijen olmayan bölümüdür ve bakteriden kolaylıkla yayılabilmektedir. Daha kısa olan O antijeni *Neisseria*'yı konağın kompleman kontrol sistemine karşı daha duyarlı hale getirmektedir.

Lipopolisakkarit yapısı bakterilerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Lipit A'nın temel yapısı birbiri ile ilişkili bakteriler arasında benzerlik göstermekte ve tüm gram-negatif *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde benzerlik göstermektedir. Kor bakterinin bir türü için benzerdir. O antijen bakteri türlerini serotiplerine (suş) ayırmada kullanılabilir. Örneğin O157/H7 serotip hemolitik üremik sendrom yapan *E.coli* suşu olarak tanımlanmaktadır.

Lipit A ve polisakkariti sitoplazmik membran yüzeyi içinde ardışık biçimde enzimatik olarak sentez edilir. O-antijeninin tekrar eden bölümleri bir baktoprenol molekülünde toplanır ve daha sonra çoğalan bir O-antijeni zincirine transfer edilir. LPS molekülü dış membranın dış yüzeyine adezyon bölgesi boyunca yer değiştirir<sup>36</sup>.

#### **d. Gram pozitif bakteri hücre duvarı**

Gram pozitif bakterilerdeki peptidoglikan tabakası 30-200 tabakadan oluşmakta ve yaklaşık tüm hücrenin kuru ağırlığının %40-80'inini meydana getirmektedir. Peptidoglikan tabakasından başka gram pozitif bakterilerde, yapısı gliserol veya ribitol fosfat polimerlerinden meydana gelmiş teikoik asit (hücre duvar asiti) tabakası bulunmaktadır<sup>10</sup>. Teikoik asit peptidoglikan veya sitoplazmik membrana bağlanmaktadır. Bu tabakanın virülansta rol oynadığı<sup>34</sup>, antijenik özelliğinin olduğu<sup>6</sup> ve burada faj reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca negatif yüklü olması nedeniyle pozitif iyonların geçişini de kolaylaştırdığı bildirilmektedir<sup>32</sup>. Bu tabakalardan başka bazı gram pozitif bakterilerin hücre duvarında fosfat yokluğunda sentez edilen teikuronik asit, polisakkarit

(örn: *Streptococcus* türlerindeki c karbonhidratı) ve protein (örn: *Streptococcus pyogenes*'in M proteini) tabakaları da bulunmaktadır<sup>6,10</sup>.

#### **e. Gram negatif bakteri hücre duvarı**

Gram negatif bakteri hücre duvarının yapısı daha karışıktır. Burada bulunan peptidoglikan tabakası daha ince (kalınlığı 10nm'den az) ve hücrenin kuru ağırlığının %5-10'unu kapsamaktadır. Gram negatif bakterilerde peptidoglikan tabakasının dışında dış membran, lipoprotein ve LPS tabakaları bulunmaktadır. Membran ile sitoplazmik membran arasındaki mesafeye periplazmik mesafe denilmektedir. Bu mesafede proteaz, fosfotaz, lipaz ve nükleazlar gibi çeşitli hidrolitik enzimler, bazı patojen bakterilerde virülans faktörü sayılan kollagenaz, hiyaluronidaz enzimleri ve bağlayıcı proteinler (örn: penisilin bağlayan proteinler) bulunmaktadır.

Dış membran çift fosfolipit tabakadan ve adacıklar halinde özgül proteinlerden (örn: porin, integral proteinler) meydana gelmiştir. Bu tabaka gram negatif bakterilerde hücre duvarına seçici özellik kazandırmaktadır. Çeşitli moleküllerin hücre içine girmesine ve bazı hidrolitik enzimlerin hücre dışına çıkmasını engellenmektedir<sup>10,34</sup>. Dış membran ile peptidoglikan tabakası arasında yer alan lipoprotein tabakası lipit ve proteinlerden meydana gelmiştir. Bu tabaka dış membranı stabilize etmektedir<sup>32</sup>.

Gram negatif bakteri hücre duvarının en dışında bulunan LPS tabakası hidrofobik lipit A, kor polisakkariti ve hidrofilik O-antijeninden (O-özgül polisakkarit) oluşmuştur. Doymuş yağ asitlerinden meydana gelen lipit A, gram negatif bakterilerde ateş, diyare ve şok gibi bulgulara neden olan endotoksin aktivitesine sahip olan tabakadır. Kor polisakkariti lipit A ile O –antijeni arasındadır. O-antijeni tekrarlayan karbonhidratlardan oluşmuştur. Polisakkarit tabakası hapten niteliğinde antijen özelliği göstermektedir. Bu tabakada ayrıca bakteriyofajlara özgül reseptör yerleri bulunmaktadır<sup>32,34</sup>.

Bakterilerin hücre duvarı lizozim veya penisilin gibi hücre duvarı sentez inhibitörlerinin etkisiyle parçalanmakta ve ortama osmotik basınca duyarlı, değişik şekillerde yapılar çıkmaktadır. Gram pozitif bakterilerin hücre duvar yapısını kaybetmiş şekline protoplast denilmektedir. Gram negatif bakterilerde ise dış membranın bazı kısımları kalmaktadır. Hücre duvarı kalmaktadır. Hücre duvarını

kaybetmiş bu yeni gram negatif bakteriye ise sferoplast adı verilmektedir. Bu şekiller hafif hipertonic ortamlarda yaşamlarını sürdürerek L-formlarına dönüşebilmektedirler<sup>5,10</sup>.

#### **e. Kapsül**

Bakteri kapsülü hücre duvarının dışında bazı bakterilerde bulunan, genişliği 0.2-10 mm arasında değişen, bakteriden kolaylıkla ayrılamayan, vizköz sudan zengin bir yapıdır. Bazı bakterilerde bu yapı hücre duvarına gevşek bağlanarak düzensiz kalınlık ve yoğunlukta bulunmaktadır. Hücre dışında bulunan bu yapıya "slime" tabakası denilmektedir<sup>32,34,37</sup>.

Bakteri kapsülü genel olarak polisakarit yapısında olmakla birlikte, *Bacillus anthracis*'te polipeptit (D-glutamik asit) yapısındadır<sup>10</sup>. Kapsülün en önemli işlevi bakteriyi fagositozdan korumaktır. Kapsül aynı zamanda antibiyotiklerin bakteri içine girmesini engelleyerek bariyer oluşturmaktadır. Örneğin kistik fibrozisli hastaların balgamlarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çoğu kapsüllüdür; bu nedenle hastalara verilen normal dozlardaki antibiyotik konsantrasyonları yetersiz kalmakta, tedavide daha yüksek antibiyotik dozlarına gereksinim duyulmaktadır. Bazı olgularda bakteri kapsülü adezin işlevi görerek konak hücrelerine veya diğer bakteri hücrelerine yapışmada rol oynamaktadır. Örneğin *Streptococcus mutans*'in dekstran ve levan kapsülü diş minelerine yapışarak plak oluşturmakta ve diş çürüklerine neden olmaktadır<sup>34</sup>. Bazı kapsüller (örn:pnömokok) immünojenik özellik göstererek bağışıklık sistemini uyarmaktadır. Kapsülün bu antijenik özelliği bakterilerin serolojik teşhisinde önem kazanmaktadır.

#### **f. Kirpikler (Flagella) (Tekil=Flagellum)**

Kirpik, bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilerde bulunan, 12-30 nm çap ve 2-20 mm uzunluğunda bakterinin hareket organelidir. Protein yapısında olup, flagellin adı verilen protein alt ünitelerinden oluşmuştur. Kirpik bu flagellinlerin ortası boş silindirik bir yapı oluşturacak şekilde birleşmesiyle meydana gelmiştir. Mekanik sarsıntılarla kirpik ortadan kaldırılacak olursa, yeni flagellin birimlerinin oluşumu ile yeni kirpikler sentezlenerek 3-6 dk içinde bakteri hareketi başlayabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kirpik, bazı bakterilerde virülans faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>10,37,38</sup>.

Kirpik bazal cisim, çengel ve filament olmak üzere üç kısımdan meydana gelmiştir. Bazal cisim gram negatif bakterilerde iki çift, gram pozitif bakterilerde bir çift disk şeklinde bulunmaktadır. İçte bulunan disk çifti sitoplazmik membrana bağlı olarak bulunurken, gram negatiflerdeki ikinci disk çifti hücre duvarına tutunmaktadır. Bakterilerde kirpik dirsek (çengel kısmı) şeklinde bir büküm yaptıktan sonra hücre dışına çıkmaktadır. Hücre dışında kalan kirpik kısmına filament denilmektedir<sup>10</sup>. Bakterilerde bulunan kirpik sayısı ve lokalizasyonu bakterilere göre değişiklik göstermekte ve farklı isimlerle adlandırılmaktadır.

#### **g. Pili (Fimbriae) (Tekil:pilus =fimbria)**

Daha çok gram negatif bakterilerin yüzeylerinde bulunan, protein alt ünitelerinden meydana gelen filamentöz uzantılardır. Gram negatif bakteriler dışında *Actinomyces viscosus* ve bazı *Corynebacterium* türlerinde de bulunmaktadır. Pilus kirpikle karşılaştırıldığında, pilusun daha ince ve daha kısa (3-8 nm çap, 15-20 nm boy), çok sayıda, kıvrımsız olduğu ve bakterinin her tarafında bulunduğu görülmüştür<sup>6,10,34</sup>. Pili ancak elektron mikroskopuyla görülebilmektedir<sup>10</sup>.

Bazı araştırmacılar genetik madde aktarımı ile ilgili olanlara pili, bakteri yüzeyindeki çubuk şeklindeki adhezinlere fimbriya terimini kullanmakla birlikte, bugün iki terim de birbirinin yerine kullanılmaktadır<sup>10</sup>. Yapılan çalışmalarda pilinin de kirpikler gibi bakteri sitoplazmasından, bazal cisimciklerden kaynak aldıkları gösterilmiştir.

Fimbriyanın en önemli işlevi bakterinin konak hücrelerine, diğer bakteri hücrelerine veya çeşitli yüzeylere yapışmasını sağlamaktır. Fimbria bu yüzeylerdeki glikoprotein veya glikolipit yapısındaki reseptörlere özgül olarak tutunarak enfeksiyon virülansında rol oynamaktadır<sup>10</sup>. Bazı patojen bakterilerin örneğin *E. coli*'nin fimbriaları üriner sistem epiteline tutunarak enfeksiyona neden olabilmektedir<sup>37</sup>. Fimbriyası olan *Neisseria gonore* suşları virülan kabul edilmekte ve bunlar genital sistem mukozasında bulunan reseptörlere tutunarak gonore hastalığının oluşumunda rol oynamaktadır<sup>37</sup>.

Seks pilusu veya F pilusu olarak adlandırılan diğer pilus çeşidi ise bakteri konjugasyonu esnasında verici hücreyle alıcı hücre arasında köprü oluşturarak, genetik materyalin aktarılmasını sağlamaktadır<sup>10</sup>.

## h. Spor

Spor bazı bakterilerin içerisinde (endospor) veya dışında özel koşullarda oluşan, ısıya, kuruluğa ve çeşitli kimyasal ajanlara dirençli bir yapıdır. Spor oluşumu daha çok aerob bakteri olan *Bacillus* türlerinde ve anaerob bakteri olan *Clostridium* türlerinde görülmektedir. Bakterilerin üreme ortamında özellikle azot ve karbon kaynakları azaldığında spor oluşmaktadır. Bu olaya sporolasyon denilmektedir. Sporolasyonda vejetatif (ana) hücrenin bazı genlerinin aktiviteleri kaybolurken, spor oluşmasında etkili genler aktivite kazanmaktadır. Bu olayda ilk olarak bakteri çekirdeği spor oluşacağı bölgeye gitmekte ve etrafını invajinasyon suretiyle katlanan sitoplazmik membran çevrelemektedir. Bundan sonra içte DNA, dışta bakteri kılıfından meydana gelmiş spor protoplastı oluşmaktadır. Bu yapıda sporun ısıya dirençli olmasını sağlayan dipikolinik asit ve bol kalsiyum bulunmaktadır. Spor protoplastının çevresinde peptidoglikandan meydana gelmiş spor duvarı oluşmaktadır. Spor duvarının dışında daha sonra içten dışa sırasıyla korteks (kabuk), manto ve egzosporyum tabakaları meydana gelmektedir. Bu tabakalarıyla spor dış ortamda senelerce kalabilmekte ve enzimatik bazı olaylarla metabolik aktivite gösterebilmektedir<sup>5,10</sup>. Spor ısı ve bazı amino asitler varlığında aktive olarak vejetatif bakteriye dönüşebilmektedir; bu olaya jermineasyon denilmektedir<sup>5,10</sup>.

Sporlar bakteri cinsine ve yerleştiği yer ve şekle göre bakterilere değişik görünüm kazandırmaktadırlar. Spor içinde olduğu bakterinin bir ucunda bulunursa (*Clostridium tetani*) terminal spor, ucuna yakın yerleşirse (*Clostridium perfringens*) subterminal spor, tam ortada meydana gelirse (*Bacillus anthracis*) santral spor adını almaktadır<sup>32</sup>.

### 4.B.4. Virülans Faktörlerinin Düzenlenmesi

Bakteri genetik yapısında değişiklik yaparak çevre şartlarına adapte olur. Böylece yaşamının ve soyunun devamını sağlar. Bir bakteriden diğerine virülans faktörünü taşıyan genlerin aktarımı, genellikle ekstra kromozomal genetik elementler olan plazmidler, transpozonlar ya da fajlarla sağlanır. Virülans faktörleri bir türün üyeleri arasında aktarılabilir gibi, türler arasında aktarılabilir. Virülans genler kromozomlara integre olarak zaman zaman salgınlara neden olan bakteri klonlarını yaratırlar. Bakterinin konağa adaptasyonunda metabolik ürünler ve besin

maddeleri gereksinimi rol oynar. Bakteri üzerindeki genler bakterinin bulunduğu konağın şartlarına adaptasyonunu sağlar (sıcaklık, ozmolarite, pH, iyonlar ve üreme faktörleri). Örneğin *Corynebacterium diphtheriae* demirin az olduğu ortamlarda toksin sentezleyebilir. *Bordetella pertussis* 37 C'de ürettiğinde, magnezyum sülfat ve nikotinic asit konsantrasyonunun düşük olduğu ortamlarda virülandır. *Vibrio cholera* ise pH 6.0'da daha fazla toksin üretirler<sup>32</sup>.

### **Bakteri Virülans Faktörleri**

Mikroorganizmanın virülans ve patojenitesini birçok faktör belirler.

#### **a. Aderans faktörleri**

Mikroorganizmanın konak organizmasına girmesi için yüzeydeki hücrelere yapışık olması gereklidir. Yapışık olarak yüzeylerdeki mukusun ve sıvıların uzaklaştırıcı etkisinden korunurlar. Enfeksiyon patogeneğinde ilk adım olan yapışmayı mikrokoloni oluşturması takip eder. Yapışma olayında konak hücre yüzeyinin hidrofob oluşu, yüzey yükleri etkilidir. Bakteri ve konak hücre yüzeyleri negatif yüke sahip oldukları için, bu itici güç özel etkileşimle aşılanır. Bakteri yüzeyindeki özgül moleküller, pililer ve fimbriyalar yapışmaya yardımcı olurlar. Örneğin *E.coli* lerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları ve diyarelerde pililer aracılığı ile olan yapışma önemli rol oynar. A grubu streptokoklar ve *Streptococcus pyogenes* yüzeyindeki fimbriyalarda mevcut lipoteikoik asit, streptokokların epitel hücre yüzeyindeki fibronektine bağlanmasını sağlar. Diğer taraftan konak hücre yüzeyindeki antikorlar bakterileri bağlayarak yapışmayı önlemede yardımcı olurlar<sup>39</sup>.

#### **b. Konak hücre ve dokularına invazyon**

İnvazyon terimi, bakterinin konak hücrelerine girişine ifade eder. Bu olayda mikroorganizma aktif rol oynar. İnvazyon bakterilerde değişik yollardan olur. Bazı bakteriler (*Salmonella* türleri, *Listeria*) hücre aralıklarından ve makrofajlar aracılığı ile dokulara invaze olurken, bazıları konak hücrelerinin oluşturduğu psödopotlar ile yutulur ve hücre içindeki vakuolde hapsedilir. Bir kısım bakteriler vakuol içinde çoğalabilirken (*Legionella*), bazıları buradan kurtulup sitoplazma içinde çoğalırlar (*Yersinia*), bir kısmı da lizozimlerin etkisi ile yok edilir.



## c. Toksinler

Bakteri toksinleri iki grupta toplanırlar; ekzotoksinler ve endotoksinler.

### 1. Ekzotoksinler

Genellikle gram pozitif bakteriler ve gram negatif bakterilerin bazıları önemli ekzotoksinler oluştururlar. Ekzotoksinlerin A ve B oluşan iki alt bölümü vardır. Bu bölümler birbirlerine disülfid bağları ile bağlanır. Toksin molekülleri, B bölümleri ile konak hücrelerine bağlanarak, A bölümünün konak hücreindeki toksik aktivitesini sağlarlar. Örneğin, toksin genine sahip ılımlı bakteriyofaj taşıyan *C.diphtheriae* suşları toksijenik olup, salgıladıkları toksinle difteri hastalığına neden olurlar. Polipeptid yapısında olan toksinin A bölümü, hücre içinde protein sentezini inhibe ederek hücrenin fizyolojik fonksiyonlarını bozar. Difteri toksini 0.1 mg/kg dozunda öldürücü etkilidir.

*C.tetani*, tetanus hastalığını tetanospazmin adı verilen toksini ile oluşturur. Tetanospazmin toksini iki peptid bölümünden oluşmuştur. B bölümü gangliyozidlere bağlanırken, A bölümü toksik aktivite göstererek motor nöron sinapslarında inhibitör mediyatörlerin salınımını bloke eder ve kas spazmlarına neden olur.

*C.botulinum* botulizm denilen besin zehirlenmesi hastalığı yapar. *C.botulinum* toksini bilinen en güçlü toksindir. Besinlerle alınan toksin, sindirim sisteminde emilerek motor sinirlere ulaşır ve nöromusküler bağlantılarda asetilkolin salınımını bloke ederek yumuşak paraliziler yapar.

Muköz membranlar üzerinde çoğalan bazı *S.aureus* suşları, toksik şok sendromu toksik -1 (TSST-1) salgılayarak toksik şok sendromuna neden olurlar. TSST-1 süperantijen özelliğindedir ve lenfositleri uyarır. Açığa çıkan mediyatörler sitokinlerin salınımına neden olur. TSST-1'in sistemik etkileri endotoksik etkiye benzemektedir<sup>39</sup>.

### 2. Endotoksinler

Gram negatif bakteri LPS'leri ölen bakterilerin hücre duvarından veya üremekte olan bakterilerden ortama dağılır. Termostabil yapılardır. Endotoksin ve LPS terimleri birbirinin yerine kullanılırsa da, endotoksin biyolojik aktiviteyi sağlayan bölüm, LPS ise molekülün kimyasal yapısını oluşturan antijenik bölümdür. LPS molekülü; lipid A, kor bölgesi ve polisakkarid olmak üzere üç

bölümden meydana gelmiştir. Endotoksik etkili olan bölüm lipid A'dır. Lipid A; makrofajlar, monositler ve retinoküloendotelial sistem hücrelerini uyararak sitokinleri salgılatır. Sitokinler, kompleman ve koagülasyon mekanizmalarını aktive ederek sistemik enflamatuvar cevaba neden olur. Bakterilerin cins ve türlerine bağlı bir şekilde LPS'lerin endotoksik etkisi de farklı olmaktadır. Fizyopatolojik etkileri; ateş, lökopeni, hipoglisemi, hipotansiyon, beyin, kalp ve böbreklerdeki perfüzyon yetersizliği nedeni ile şokla sonuçlanabilir<sup>39</sup>.

#### **d. Enzimler**

Bakteri enzimleri enfeksiyonun gelişmesinde önemli rol oynarlar.

#### **Doku yıkıcı enzimler**

Birçok bakteri doku yıkıcı enzim salgılar; örneğin *C.perfringens*, *S.aureus*, A grubu streptokoklar. Ayrıca lesitinaz, kollajenaz gibi enzimlerin de enfeksiyonun yayılmasında rolü vardır. *S.aureus*'un yaptığı koagülaz enzimi bakteri çevresinde fibrin birikmesini sağlayarak bakteriyi fagositozdan korur. Staphylokok, streptokok ve anaerob bakteriler tarafından salgılanan hyalüronidaz enzimi, bağ dokusunun yapısındaki hyalüronik asidi bozarak enfeksiyonun dokulara yayılmasını sağlar. Birçok hemolitik streptokok streptokinaz (fibrinolizin) enzimi salgılar. Bu enzimin koagüle plazmayı eritici etkisi vardır. Böylece streptokokların dokularda yayılmasına yardım eder. Streptokinaz enziminden, miyokard infarktüsünün tedavisinde fibrin pıhtılarını eritmek amacıyla yararlanılmaktadır. Bazı bakteriler sitolizinleri ile hücreleri eritirler (Hemolizin ,lökosidin)<sup>39</sup>.

#### **IgA1 proteazlar**

IgA1, mukozal yüzeylerden salgılanan bir antikordur. Bazı bakteriler salgıladıkları proteaz enzimleri ile IgA1'i parçalayarak etkisini yok ederler. IgA1 proteazlar, *Neisseria gonorrhoeae* ( *N. gonorrhoeae*), *Neisseria meningitidis* (*N.meningitidis*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) gibi mukozal yüzeylere invaze olan bakterilerin önemli virülans faktörüdür<sup>39</sup>.

#### **e. Antifagositik faktörler**

Birçok bakteri polimorf nüveli lökosit ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek yok edilirler. Fagositozdan ve lökositlerin mikrobisidal mekanizmasından

kaçabilen patojenler de vardır. Örneğin; *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve diğer birçok bakterinin polisakkarid kapsülü, *S.pyogenes*'in M proteini, *N.gonorrhoeae*'nin pilileri, *S.aureus*'un yüzey protein A'sı fagositozdan koruyucu faktörlerdir<sup>39</sup>.

#### **f. Antijenik farklılık**

Bakteri yüzey yapıları antijenik heterojenite gösterir. Antijenik yapı farkı bakterilerin serolojik sınıflandırılmasını sağlar. Bakteri antijenik tipi virülan klonları ayırmak için bir belirleyici olabilir. A grubu streptokokların M protein taşıyan tipleri, poststreptokokal glomerülofritlerde yüksek oranda saptanmıştır. *N.meningitidis* kapsüler polisakkarid A ve C tipleri epidemik menenjitlerde etkindir. Bazı bakteriler de yüzey antijenik yapılarını sürekli değiştirerek konak immün sistemi tarafından tanınmaktan korunurlar (*Borrelia recurrentis*, *N.gonorrhoeae*)<sup>38,40,41</sup>.

#### **4.C. Enfeksiyonların Bulaş Yolları**

Enfeksiyon hastalıklarının en temel özelliklerinden biri bulaşıcı olmalarıdır. Bulaşma çeşitli yollarla olabilmektedir. Enfeksiyon ajanının vücuda girdiği bölge esas alınarak yapılan sınıflandırmaya göre<sup>42</sup>:

**1. Solunum Yolu İle Bulaşma:** Solunum yolu ile bulaşma iki şekilde olmaktadır. Bunlar damlacık ve hava yoludur.

**a. Damlacık yolu:** Öksürük, aksırıkla havaya saçılan ve enfeksiyöz ajan içeren damlacıkların duyarlı kişilerin solunum yolu mukozalarına temas etmesi sonucunda bulaşma olur. Bu damlacıkların bir başka kişinin mukozalarına ulaşabilmesi için iki kişinin birbirine yakın olması ve aradaki mesafenin 1 m'yi aşmaması gerekir. Aksi halde damlacıklar karşıdaki kişinin mukozalarına ulaşamaz ve ağırlıkları nedeniyle çevredeki yüzeyler üzerine düşerler. Bu şekilde bulaşma gösteren enfeksiyonlar; soğuk algınlığı, influenza ve diğer üst ve alt solunum yolu viral enfeksiyonları, boğmaca, difteri, streptokoksik anjin ve kızıl, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, bakteriyel konjonktivit, epidemik hemorajik konjonktivit, mikoplazma ve pnömokok pnömonileri, meningokok ve *Haemophilus influenzae* menenjitleridir. Yukarıda sayılan enfeksiyonların hemen hepsi için damlacık yolu tek bulaşma yolu değildir. Damlacık dışında, hasta sekresyonlarının ellerle temas ve öpme suretiyle direkt olarak veya sekresyonların

bulaştığı mendil, oyuncak gibi eşyalar aracılığı ile indirekt olarak bulaştığı bilinmektedir. Örneğin, grup A streptokok esasen direkt temasla geçer.

**b. Hava Yolu:** Öksürük ve aksırıkla havaya çeşitli büyüklükte damlacıklar saçılır. Bunlardan büyük olanlar yukarda belirtildiği gibi yakın mesafedeki kişilerin mukozalarına ulaşır, çevredeki yüzeylere ve zemine düşerler. Küçük ve hafif olanlar ise havada asılı olarak kalırlar. Bunlara mikrobiyal aerosol denir. Mikrobiyal aerosoller, sıvı kısımlarının buharlaşması sonucu damlacık çekirdeği adı verilen partiküllere dönüşürler. Havada uzun süre bulunabilirler, bir kısmının içerdiği mikroorganizmalar enfektivite ve virülanslarını kaybederken bir kısmı bu özelliklerini korur. Bunlardan 1-5 mm çapında olanlar inhalasyon yoluyla alındıklarında alveollere kadar ulaşma şansına sahip olurlar. Akciğer tüberkülozu esas olarak damlacık çekirdeği inhalasyonu ile bulaşır.

Yukarıda damlacık yolu ile bulaştığı belirtilen solunum yolu patojenleri ile çocukluk çağı enfeksiyonlarının bir kısmı aynı zamanda mikrobiyal aerosollerin inhalasyonu ile bulaşır. Örneğin suçiçeği, influenza, kızamık gibi.

*Legionella pneumophila* havalandırma sistemleri, soğutma kuleleri, sulu hafriyatlar, nebülizör aletlerden bakteri ile kontamine suyun aerosolize olması sonucu meydana gelen damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile bulaşır.

**2.Sindirim yolu ile bulaşma (Fekal-Oral Yol):** Sindirim yolu ile pek çok mikroorganizma ile protozoon kisti ve helmint yumurtası vücudumuza girmektedir. Fekal oral bulaşma, feçesle kontamine ellerin ağıza götürülmesi ile doğrudan doğruya olabileceği gibi feçesle kontamine olmuş su ve besinlerin yenmesiyle de olabilmektedir. Örneğin *Giardia intestinalis* kistlerinin bulaşması doğrudan doğruya olabildiği gibi kontamine su ile de olabilmektedir. Fekal-oral yolla bulaşan mikroorganizmalar; hepatit A ve E virüsleri, poliomyelit ve diğer enterovirüsler, rotavirüs ve Norwalk virüsü gibi enteropatojen virüsler, salmonella, şigella, *Escherichia coli* (*E.coli*) serotipleri, *Campylobacter* türleri, *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* ve diğer intestinal protozoonlardır.

Enfekte hayvanların pastörize edilmemiş sütlerinin içilmesiyle *Brucella* türleri, *Mycobacterium bovis*, *Coxiella burnetii*, *Listeria monocytogenes*, mastitli hayvanların sütü ile *S. pyogenes*, *S. aureus* bulaşabilir. Süt ve sütlü gıdalar

*S.aureus* ve *S. pyogenes* ile enfekte insanlar tarafından da kontamine edilebilir. Sindirim yolu ile bulaşan enfeksiyonlardan korunmanın yolu genel olarak el hijyeni, su ve besin sanitasyonudur<sup>42</sup>.

**3. Deri ve mukozalardan temas yolu ile bulaşma:** Sağlam deri genel olarak mikroorganizmaların girişine engeldir. Derideki sıyrık ve çatlaklardan girebilen mikroorganizmalar *Bacillus anthracis* sporları, Brucella türleri, *S.aureus*, leptospiralar ve siğil virüsleridir.

Dermatofitler deri ve eklerine direkt veya indirekt temas ile vücuda girerler. Derideki sıyrık ve çatlaklar ile mukozalardan girebilen virüsler HBV ve HIVdir. Kuduz virüsü, kuduz hayvan ısırığı ile deriden ya da mukoza ve bütünlüğü bozulmuş deriye salya teması ile bulaşabilir. *C. tetani* sporları özellikle delici, batıcı yaralanmalar sonucu vücuda girer.

**4. Cinsel temas yolu ile bulaşma:** Heteroseksüel, biseksüel veya anal ilişki ile pek çok enfeksiyon ajanı bulaşır. *Treponema pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, genital herpes ve genital siğil virüsleri, HIV, HBV, *Trichomonas vaginalis* bu yolla bulaşır.

**5. Vertikal bulaşma:** Bu yolla enfekte anneden fetüse intrauterin bulaşma söz konusudur. Rubella, CMV, *Listeria monocytogenes*, grup B streptokok, HIV, bu yolla bulaşabilir.

**6. Kan transfüzyonu ile bulaşma:** *Treponema pallidum*, HIV, HBV, HCV, HDV, CMV ve sıtma plazmodiyumu kan transfüzyonu ile bulaşabilir.

**7. Vektörler aracılığı ile bulaşma:** Enfeksiyon ajanlarını nakleden artropodlara vektör adı verilmektedir. Artropodlar biyolojik ve mekanik olmak üzere iki şekilde vektörlük yaparlar. **Biyolojik vektörler** enfeksiyon ajanını enfekte kişiden (ya da hayvan) sokma sırasında alırlar. Daha sonra enfeksiyon ajanı artropod vücudunda bir çoğalma / gelişme dönemi geçirir. Bu dönem sonunda enfekte artropod sağlıklı bir kişiyi soktuğunda enfeksiyon ajanının vücuda girişi sağlanır. Dişi anofel Plasmodium türlerini, Trypanosoma türlerini, sivrisinekler arbovirusları ve *Wuchereria bancrofti*'yi, nakleder. **Mekanik vektörler** ise karasinek (evsineği), yeşil sinek, hamam böceği ve kalorifer böceği gibi artropodlardır. *Salmonella typhi*, şigella, parazit kist ve yumurtalarını bu şekilde bulaştırırlar. Karasinekler ayrıca trahomonun bulaşmasında rol oynar<sup>42</sup>.

#### 4.D. Enfeksiyonlarda Akut Faz Yanıtı

Organizmanın, bütünlüğüne yönelik gösterdiği bir savunma tepkisidir. Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu tepkimede, hasarı belirli bir bölgede tutarak, yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır<sup>43</sup>.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, travma, doku hasarı sonucu etkilenen homeostazı yeniden sağlamak için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik biyokimyasal değişiklikler genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir<sup>3</sup>.

Enflamatuar olay sırasında, özellikle de erken proinflamatuar fazda monosit ve makrofajlar tarafından üretilen ve olaya katılan sitokinler (TNF, IL-1, IL-6) bahsedilen değişiklikleri başlatır<sup>2,3</sup>.

Tümör nekroz faktör öncelikle mononükleer fagositik hücreler tarafından sentezlenir. Kan monositleri, pulmoner makrofajlar, Kupffer hücreleri, periton makrofajları, mast hücreleri ve NK hücreleri, beyindeki astrosit ve mikroglial hücreler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, PNL ve T lenfositleri TNF- $\alpha$  üretebilir<sup>44,45</sup>. Enflamasyon sırasında görülen bir çok fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörü olmasına rağmen, dolaşımda TNF'nin saptanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Birçok çalışmada hastalarda TNF'nin saptanma sıklığı % 30-70 arasında bulunmuştur. Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. TNF- $\alpha$  dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. Gönüllü kişilere yapılan endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika sonra TNF seviyeleri pik yapmış ve enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülemeyecek düzeylere indiği gözlenmiştir<sup>47</sup>. TNF- $\alpha$  lenfositleri ve diğer sitokinlerin sentezlenmesini uyarır, antijenik uyarının olduğu bölgeye diğer immün hücrelerin toplanmasına neden olur. IL-2, IL-2 reseptörü gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunu indükler, fosfolipaz A2'yi aktive ederek damar endotel hücrelerinden prostaglandin E2 (PG E2), PGI2 ve platelet aktive eden faktör (PAF) gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlar<sup>48</sup>.

İnterlökin-1 çeşitli dokulara yayılmış olan mononükleer hücrelerden salgılanır<sup>49,50</sup>. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki formu vardır. İn vitro olarak IL-1 yapımını uyaran en önemli faktör lipopolisakkarittir. Ancak başka antijenler de

IL-1 yapım ve algılanımını uyarmaktadır<sup>51</sup>. IL-1 sağlıklı insanlarda her hangi bir uyarı olmaksızın plazma, amniyotik sıvı ve idrarda bulunmaktadır. Serum ve idrar gibi biyolojik sıvılarda IL-1'in doğal inhibitörleri de bulunmaktadır. Bunlardan biri IL-1ra'dır. Bu antagonistlerin asıl görevi IL-1'in rol aldığı inflamatuvar olaylarda hastalığın ilerlemesini önlemektir<sup>52,53</sup>. IL-1 kemik iliğinde hemopoetik kök hücreleri üzerinde proliferatif etki gösterir. Ayrıca hastalık sırasında görülen hiperalejiden de sorumludur. IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın yapımını da uyarır<sup>54</sup>. IL-1, TNF salgılanmasından hemen sonra üretilir ve dolaşımda TNF'ye göre biraz daha uzun süre kalır<sup>3</sup>. Enfeksiyonlar, enflamatuvar olaylar ve immünolojik reaksiyonlar mononükleer hücrelerden IL-1 salgılanmasına neden olmaktadır. IL-1 periferik kan hücreleri dışında karaciğer, pankreas, kemikler, kaslar, fibroblastlar ve beyin dokusunu da etkilemektedir. Bu etkileşim sonucu konakta akut faz yanıtı adı verilen metabolik, endokrin, nörolojik ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkar<sup>51</sup>.

Akut faz reaksiyonunun ilk ortaya çıkan komponenti ateş yükselmesidir. IL-1, TNF-a ve IL-6 hipotalamusta PGE2 sentezini arttırarak ateşin yükselmesini sağlar. IL-1 sepsis sırasında da PGI2'yi salgılatıcı etkisi ile şok benzeri bir tablo oluşturur<sup>54</sup>.

İnterlökin -6 monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer birçok hücreler tarafından salgılanır. İnterferon beta-2 ve B lenfosit uyaran faktör olarak da bilini<sup>43</sup> IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlayan en etkili uyarıcıdır. Diğer fonksiyonları arasında B hücrelerinin farklılaşması ve immünglobülin sentezinin uyarılması, T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasının başlatılması, hemopoetik kök hücrelerinin G<sup>o</sup> fazından G1 fazına aktivasyonu sayılabilir<sup>55</sup>. IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1'den sonra salgılanır ve enflamasyonun başlamasından bir kaç saat sonra serumda saptanmaya başlayarak günlerce dolaşımda kalabilir<sup>3</sup>.

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF, IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve birçok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir<sup>4</sup>.

Sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlev olarak heterojen bir grup protein üretilir. Enflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında artan bu proteinlere pozitif akut faz proteinleri denir. Plazmadaki

düzeyleri düşen proteinler ise negatif akut faz proteini olarak adlandırılır (Tablo-1,2)<sup>4</sup>.

**Tablo 1.** İnsanda Bulunan Akut Faz Proteinleri Plazma Düzeyi Yükselenler<sup>56</sup>.

|  |   |
|--|---|
| <b>Kompleman sistem</b>                  | <b>Koagülasyon ve fibrinolitik sistem</b> |
| C3,C4, C9                                | fibrinojen                                |
| Faktör B                                 | plasminojen                               |
| C1 inhibitör                             | Doku pasminojen aktivatörü (TPA)          |
| C4b bağlayıcı protein                    | Ürokinaz                                  |
| Mannoz bağlayıcı lektin (MBL)            | Protein S                                 |
| Vitronektin                              |   |
| Plasminojen aktivatör inhibitörü 1       |   |
| <b>Antiproteazlar</b>                    | <b>Transport proteinleri</b>              |
| Alfa -1 proteaz inhibitörü               | Serüloplazmin(Cp)                         |
| Alfa -1 antikemotripsin                  | Haptoglobulin (Hp)                        |
| Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü  | Hemopeksin (Hx)                           |
| Alfa-1 tripsin inhibitörleri             |   |
| <b>İnflamatuvar yanıtta katılanlar</b>   | <b>Diğerleri</b>                          |
| Sekretuar fosfolipaz A2                  | C –reaktif protein                        |
| Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LPL) | Serum amiloid A                           |
| IL-1 reseptör antegonisti                | Alfa -1 asitglikoprotein                  |
| Granülosit koloni stimüle edici faktör   | Fibronektin                               |
|  | Ferritin                                  |
|  | Angiotensinojen                           |



**Tablo 2.** İnsanda Bulunan Akut Faz Proteinleri Plazma Düzeyi Düşenler<sup>56</sup>.

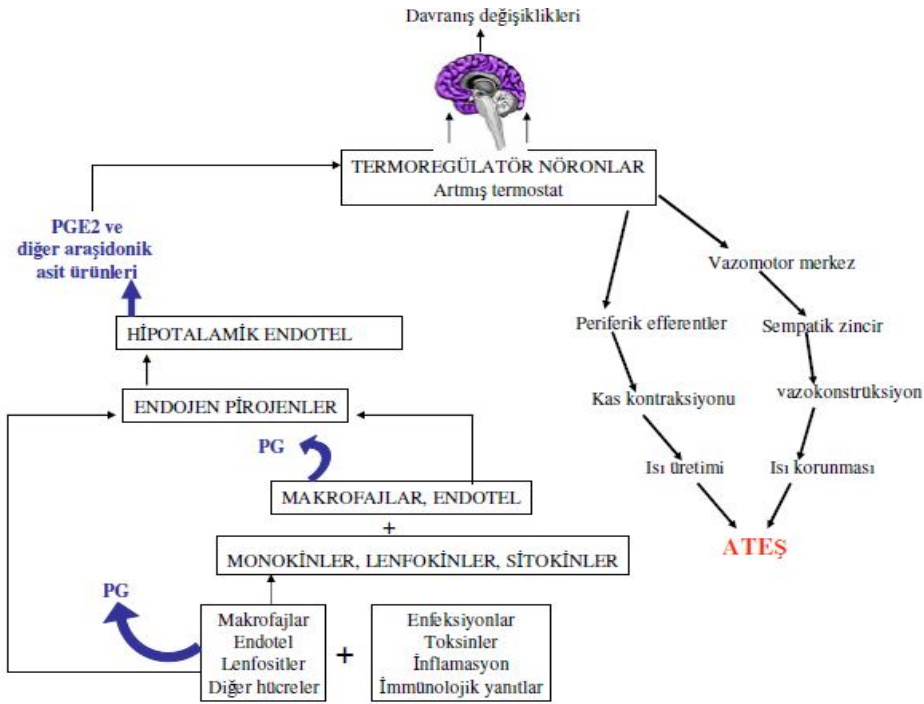
|  |
|--|
| Albümin                                  |
| Transferin                               |
| Transtiretrin (Prealbümin)               |
| $\alpha$ 2-HS glikoprotein               |
| $\alpha$ -fetoprotein                    |
| Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)        |
| İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) |
| Faktör XII                               |

### **Ateş**

Enflamasyonun en belirgin sistemik etkisi olan ateş, pirojen maddeler aracılığı ile vücut ısısının normal sınırlarının üzerine yükselmesidir. Vücut ısısı, anterior hipotalamus/preoptik (AH/PO) bölgedeki ısı düzenleyici merkez başta olmak üzere hipotalamustan beyin sapı ve medulla spinalise uzanan bir yapı tarafından düzenlenmektedir. Bu merkez, ısıya duyarlı nöronlar içerir ve vücut ısısını ayarlar. Bu merkez daha alt yapılarla efferent sinirler yoluyla bağlantı kurarken, vücuttaki tüm ısıya duyarlı reseptörlerden afferent sinirler ile sinyaller alır<sup>57</sup>.

Isı merkezi endojen pirojenler tarafından uyarılır. Endojen pirojenlerin açığa çıkmasına neden olan maddelere de ekzojen pirojenler adı verilir. Ekzojen pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar. Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile açığa çıkarlar. Isı merkezi endojen pirojenler tarafından uyarılır. Bu maddeler IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'dır. Ayrıca IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  da pirojenik aktivitede rol oynar. IL-1 bilinen en güçlü endojen pirojendir. TNF-  $\alpha$  da IL-1 ile benzer özelliklere sahiptir. TNF-  $\alpha$  ayrıca IL-1 üretimini indükleyerek ateşin devamına, 3-4 saat sonra ikinci ateş pikine neden olur<sup>58,59</sup>. Potansiyel olarak endojen pirojen olduğu düşünülen diğer maddeler IL-2, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, immün kompleksler, ürik asit kristalleri, kompleman 3a ve kompleman 5a'dır<sup>60</sup>. Açığa çıkan bu sitokinler tam olarak aydınlatılmamış yollarla

AH/PO bölgeye gelerek üçüncü ventrikülün anteroventral ucunda lokalize olan özelleşmiş damar ağına sahip “Organum Vasculosum Lamina Terminalis” bölgesindeki perivasküler fagositlere etki ederek PGE2 sentezini artırır<sup>61</sup>. PGE2'nin sentezi, ateş oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır<sup>62</sup>. Beyindeki endotel hücreleri PGE2'nin major kaynağıdır. Ayrıca ekzojen pirojenlere yanıt olarak başta karaciğerdeki kuppfer hücreleri olmak üzere tüm makrofajlardan da PGE2 sentezlenir. PGE2, ısı merkezine etki ederek ısı düzeyinin yeni sınırlara çekilmesine neden olur. Sonuç olarak, ısı üretimini ve periferik vasküler tonusu kontrol eden beyin merkezleri tetiklenir. Nöronal ileti ile bu bilgi periferik aktarılır ve ateş yükselmeye başlar. Efferent sinirler yoluyla periferik ısı birikimi veya kaybı (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon) veya ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak şekilde düzenlemeler yapılır. Üretimi artan ısının hipotalamus tarafından ayarlanmış yeni sınırlar içerisinde tutulması sağlanmış olur (Şekil 1). Isı düzenleyici yanıt ayrıca artmış veya azalmış terleme, ekstrasellüler sıvı volüm regülasyonu (arginin vazopressin yoluyla) ve davranış değişikliklerini içerir<sup>57</sup>.



Şekil-1: Ateşin patogenezi

#### 4.D.1. Lökositler

Beyaz kan hücreleri veya lökositler iki ana gruba ayrılır. Nötrofil, bazofil ve eozinofiller sitoplazmalarında bulunan granüllerden dolayı granüositler olarak isimlendirilirken, granül taşımayanlar da agranüositler olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte granüosit hücrelerin her biri çoklu lobu olan nükleusları nedeniyle polimorfonükleer lökositler (PNL) adını alır. Granüosite sahip olmayan lökositler ise lenfosit ve monositlerdir. Endokrin sistem kandaki lökosit miktarında önemli bir regülatör olarak rol oynar. Hormonlar kan yapan organların lökosit yapımında, depolanmasında, dolaşıma salınmasında ve onların parçalanmasında etkilidir. Lokal enflamasyonda lökositlerin motilizasyonunda kesin bir kimyasal etki yapar. Lökositlerin ömrü 13-20 gün arasında değişir, sonra lenfatik sistemde parçalanırlar. Lökositler enfeksiyon ve kapsülsüz yabancı organizmaların fagositozu ile vücut savunmasında rol alırlar. Aynı zamanda immün cevabın bir parçası olan antikorların sınıflanmasında, taşınmasında görev alırlar. Lökositlerin normal değerleri yaşa göre değişir<sup>63-65</sup>. ( 0-2 hafta 9-30x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 2-8 hafta 5-21x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 2 ay-6 yaş 5-19x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 6-18 yıl 4-8x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, erişkin kadın 4-10x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, erişkin erkek 5-10x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)

Bazı enfeksiyon hastalıklarında lökosit sayısında azalma saptanır; Bakteriyel olanlar ağır bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, miliyer tüberküloz, tifo, paratifo, bruselloz, tularemi; viral olanlar ise enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, influenza, kızamık, kızamıkçık, psittokozdur. Öte yandan sulfonamidler ve antibiyotik gibi anti-bakteriyeller ile analjezikler de lökosit sayısında azalmaya neden olabilir<sup>66</sup>. Lökosit sayısında artışa neden olan akut lökalize enfeksiyonlar pnömoni, menenjit, tonsillit, abse; akut yaygın enfeksiyonlar ise sepsis ve koleradır. Lökositoz yani lökosit artışı genellikle tek tip hücrede olur ve buna göre isim alır:

- a. Nötrofilik lökositoz veya nötrofil
- b. Lenfositik lenfositoz veya lenfositoz
- c. Eozinofilik lökositoz veya eozinofili
- d. Monositik lenfositoz veya monositoz
- e. Bazofilik lökositoz veya bazofili.

Dolaşan kanda lökositlerde artış çok nadir olarak bütün serileri içerir. Belli hastalıklarda (kızamık, boğmaca ve sepsis) lökosit artışı öyle büyüktür ki lösemiye andırır. Lösemide bu hal devamlıdır veya artış gösterir. Enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak akut enfeksiyonlarda lökosit artışı görülür. Hastaların direnci, yaşı, kemik iliği rezervi bu sayıyı da etkiler.

Polimorfonükleer lökositler (segmentli nötrofiller) (PNL); Normalde lökosit miktarının %50-60'ıdır. Toplam miktarı 3000-7000/mm<sup>3</sup>'tür. Bunların olgun hücrelerinde nükleus loblu olduğu halde genç şekillerinde band veya çomak şeklindedir ve % 0-3'ünü oluşturur. Nötrofiller vücudun enflamasyona karşı reaksiyonunda, mikrobiyal fagositozda rol oynayan en önemli beyaz hücrelerdir. Nötrofil sayısının arttığı durumlar; akut lokalize veya sistemik bakteriyel enfeksiyonlar, romatik ateş, akut gut gibi enflamasyonlar, metabolik (üremi vb), kimyasal veya ilaç zehirlenimleri gibi intoksikasyonlar, akut hemoraji, akut hemoliz, miyeloproliferatif hastalıklar, miyokart infarktı, karsinoma, tümör, yanık, gangren gibi doku nekrozlarıdır. Nötrofil sayısının azalışı (nötropeni) nedenleri ise kötü prognoz durumunda akut bakteriyel enfeksiyonlar, influenza, hepatit gibi viral enfeksiyonlar, riketsiyal ve bazı parazit enfeksiyonları (özellikle sıtma), ilaç, kimyasal toksik ajan ve radyasyona maruz kalma, kan hastalıkları, anafilaktik şok, hipersplenizm, karaciğer hastalıklarıdır.

Segment/band nötrofil oranında normalde band formu % 1-3'dür. Sayılarındaki değişiklik durumları<sup>63</sup>:

1. Dejeneratif sola kayma: Bazı enfeksiyonlarda lökositöz olmaksızın band formunda artış vardır (kötü prognoz).
2. Rejeneratif sola kayma: Bakteriyel enfeksiyonlarda lökosit artışı ile birlikte band formunda artış (iyi prognoz).
3. Sağa kayma: Artmış PNL'e rağmen band formu az olması karaciğer hastalıklarında, megaloblastik anemide, hemolizde, ilaçlara bağlı, kanserde veya allerjilerde görülebilir.
4. Band formu görülmezsizin hipersegmentasyon: megaloblastik anemi ve kronik morfin alımında görülür.

Stres, heyecan, egzersiz gibi fizyolojik durumlarda nötrofil artar. Stereoid tedavisinde 4-6 saatte nötrofiller pik yapar, 24 saatte normale döner. Yaş nötrofil

sayısı üzerine etkilidir. Enfeksiyon durumunda çocuklar erişkinlerden daha fazla nötrofil cevabı verirler. Bazı yaşlı hastalarda enfeksiyon ciddi olduğunda nötrofil cevabı zayıftır veya yoktur. Ayrıca bazı zayıf bireylerde nötrofil cevabı yetersizdir. Ciddi enfeksiyon varlığında hastaların direnci zayıftır ve ölüme yakın nötrofil sayısı belirgin olarak düşer<sup>63,65</sup>.

#### **4.D.2. Eritrosit Sedimentasyon hızı(ESH)**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan testlerden biridir<sup>67</sup>. ESH enflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve düzelmeye bir ay kadar sürebilir<sup>68</sup>.

Testin esas antikoagülan eklenmiş, iyi karıştırılmış venöz kan, özel tüpte dik pozisyonda tutulduğunda eritrositler plazmadan daha fazla özgül ağırlığa sahip olduklarından yer çekimi etkisi ile aşağı doğru çökmesidir. Eritrositlerin çökme hızı en çok fibrinojen düzeyinden, daha az olarak da diğer globülin düzeyinden etkilenir. Birçok durumdan etkilediğinden nonspesifik bir testtir<sup>69</sup>. ESH belirli zaman biriminde antikoagülanlı kandaki eritrositlerin yer çekimi etkisiyle çöktüğü mesafenin milimetre cinsinden değeridir. Plazma fibrinojeni alfa 2 makroglobulin ve Ig gibi proteinlerin artması ile eritrositlerin agregasyonu sağlanır<sup>66</sup>.

Eritrositlerdeki şekil değişiklikleri de ESH'yi etkiler. Bu nedenle ESH her zaman akut faz cevabını doğru olarak yansıtmayabilir. Polisitemia vera, sekonder polisitemiler, orak hücre hastalığı, herediter sferositoz, akantositoz, mikrositoz, kaşeksi, hipofibrinojemi, (dissemine intravasküler koagülasyon, masif hepatik nekroz) durumlarında ESH düşer. Anemi ve makrositoz ise ESH'nı yükseltir (Tablo 3).

Eritrosit sedimentasyon hızı için erkeklerde 15 mm/saat kadınlarda ise 20 mm/saat normal değerler olarak kabul edilmektedir. ESH yaşla artar. Erkeklerde yaş /2, kadınlarda yaş+10/2 formülü ESH'nı yaşa bağlı olarak değerlendiren ve genel kabul gören bir formüldür<sup>70</sup>.

**Tablo 3.** ESH artıran ve azaltan faktörler

| ESH artıran faktörler  | ESH azaltan faktörler               |
|--|-------------------------------------|
| Yüksek fibrinojen seviyesi   | Lökositoz                           |
| Enfeksiyonlar  | Polisitemi                          |
| İnflamasyonlar   | Sferositoz, Akantositoz,            |
| Maligniteler   | Protein anomalileri                 |
| Yaşlılık   | (hipofibrinojenemi,                 |
| Bayan cinsiyet   | Hipogammaglobulinemi)               |
| Hamilelik  | Yenidoğanlar                        |
| Anemi  | Konjestif kap yetmezlikleri         |
| Makrositoz   | ACTH, kortizol, etambutol, kinin ve |
| Teknik nedenler (dilüsyon problemi, numunenin ısınması, ESR tübünün dik olmaması...) | salisilat                           |

Plazma proteinlerinden albumin ESH'yi azaltıcı etki gösterirken fibrinojen ve globulinler hızlandırıcı etki gösterirler. Kolesterol seviyesinin artması da ESH'yi artırır. Gebelikte plazma proteinleri artışı ESH'de artışına neden olur. Yüksek kan şekeri, yeni doğanlarda azalmış fibrinojen seviyesi belli ilaçlar (steroidler yüksek doz aspirin) ESH hızının azalmasına neden olur. Enflamasyon sırasında fibrinojen düzeyi yavaş yükseldiği için ESH geç yükselir. Fibrinojen yarı ömrü uzun olduğu için enflamasyonun sonlanmasından sonra da bir süre daha yüksek kalmaya devam eder. Fibrinojen stabil olmadığı için saklanan kanda ESH bakılamaz. Ayrıca buzdolabında saklanan kanın ısı oda ısısına getirilmeden ölçüm yapılmaz<sup>65,66</sup>.

Enfeksiyon hastalıklarından tüberküloz, akut hepatit, akut pelvik enflamatuvar hastalık, bakteriyel enfeksiyonlarda ESH yükselir. Fakat enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen tifo, bacaklı ateş, sıtma atağı, enfeksiyöz mononükleoz, komplike olmayan viral hastalıklarda, akut apandisitte (ilk 24 saat) ESH hızında artış saptanmaz<sup>65</sup>.

Eritrosit sedimantasyon hızı duyarlı ve özgül değildir: >100 mm/h olduğu durumlarda % 35 bakteriyel enfeksiyon, % 25 kollejenozlar, % 15 lenfoma olma

olasılığı vardır. Buna rağmen bir hastalığın sürecinin takibinde önemli yeri vardır. Özellikle çocuk yaş gruplarında ESH'nin çok geniş spektrumlu hastalıklarla ilişkili olabileceği, ESH'nı yükselten nedenlerin görülme sıklığı açısından, yetişkinlerden farklı olarak birinci sırayı enfeksiyon hastalıklarının oluşturduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Enflamasyonun erken dönemlerinde (24 saat) hızlı yanıt veren CRP ölçümlerinin geç dönemlerinde ise ESH'nin yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Ne CRP, ne de ESH'nin normal olması enflamasyonu dışlamayacağı unutulmamalıdır. Başka bir önemli nokta da tek ölçümle karar verilmemesidir. CRP herhangi bir enflamatuvar veya nekroz olayında ESH'den önce yükselir, iyileşme ile ESH düşmeden önce kaybolur<sup>71</sup>.

Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz proteinlerini indirekt olarak belirlerken, büyük oranda plazma fibrinojen düzeylerini yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı, boyutu ve şeklinden, ayrıca immünglobülinlerden önemli derecede etkilenen ESH yaşa bağlı olarak yükselirken, CRP düzeyleri, hastadaki değişiklikleri hızla yansıtmakta ve yaşa bağlı değişim göstermemektedir<sup>72,73</sup>.

#### **4.D.3. C-reaktif Protein (CRP)**

C-reaktif protein, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*' nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteindir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*' nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir<sup>74</sup>.

C-reaktif protein sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır<sup>75</sup>.

C-reaktif protein karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir<sup>76</sup>. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidir<sup>77</sup>.

C-reaktif protein sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur. (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez<sup>78</sup>.

Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi enflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır<sup>4</sup>. Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi enflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden enflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir<sup>75</sup>.

Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır<sup>75,76</sup>. Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de ESH'ya göre çok daha az faktörden etkilenmektedir<sup>76</sup>.

C-reaktif protein bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, enflamatuar tepkimenin yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir<sup>45,47,79</sup>.

İn vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, NK hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir<sup>48</sup>.

C-reaktif protein düzeyleri akut MI, stres, travma, enfeksiyon, enflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak,



romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır.

### **C-Reaktif Proteinin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı**

C-reaktif protein klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir<sup>75,76</sup>.

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır<sup>4,43</sup>. Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir<sup>75</sup>.

Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır<sup>80</sup>.

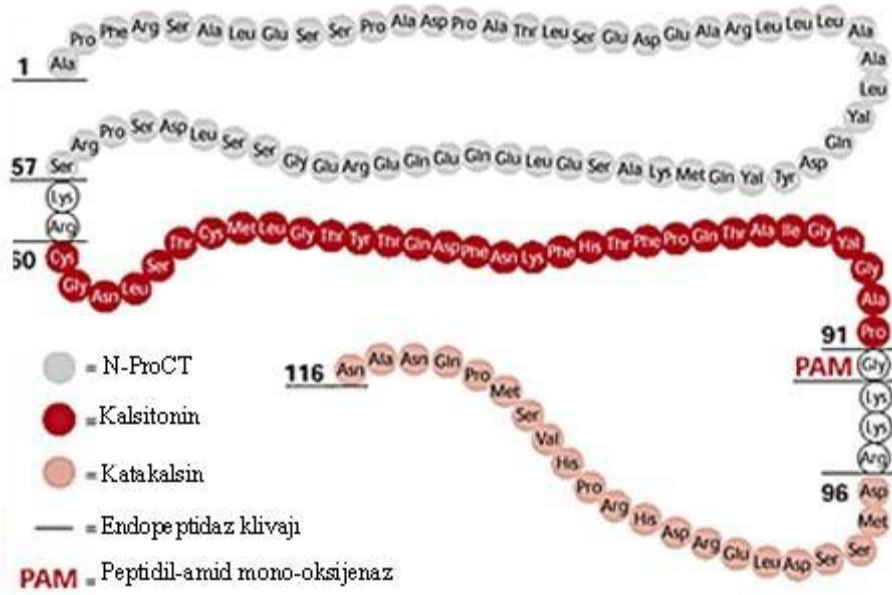
C-reaktif protein bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir<sup>81,82</sup>.

Ağır bakteriyel durumlarında CRP > 150 mg/L üzerinde saptanırken viral enfeksiyonlarda genellikle <40 mg/l altında olduğu belirtilmektedir<sup>83</sup>.

Bakteriyel ve viral menenjit ayrımı yapılan bir çalışmada viral menenjitlerde CRP değeri genellikle <50 mg/L saptanırken, bu değer bakteriyel menenjitli olgularda > 100 mg/L üzerinde olduğunu saptamışlar<sup>84</sup>.

#### **4.D.4. Prokalsitonin**

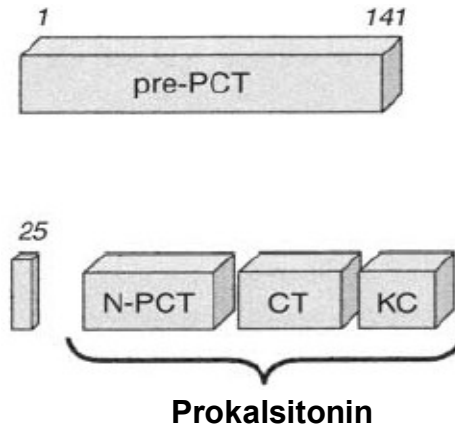
Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun bir prohormonudur. Kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanarak kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır. Prokalsitonin de tiroid C hücrelerinden salgılanır. 116 aminoasit içerir ve 13 kilodalton (kD) molekül ağırlığına sahiptir (Şekil 2)<sup>85,86</sup>.



**Şekil 2.** Prokalsitonin molekülünün yapısı<sup>86</sup>.

### Prokalsitonin molekülünün yapısı ve sentezi

Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (Şekil 3).



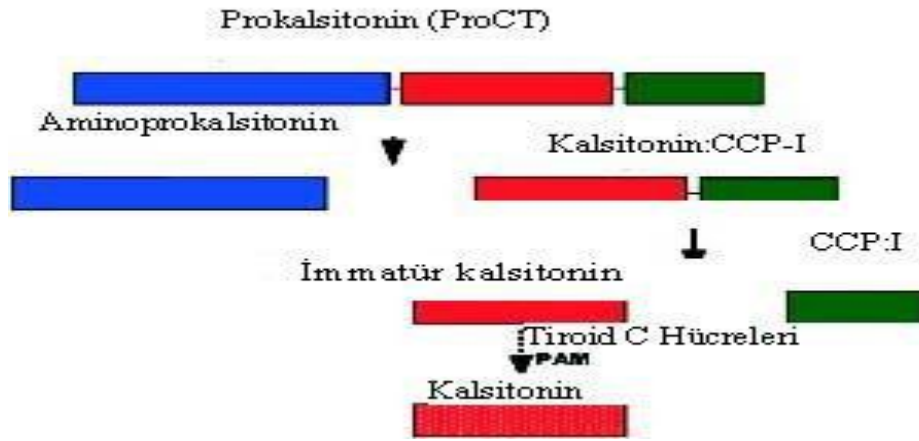
Pre-PCT= Preprokalsitonin, N -PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin ,  
KC= Katakalsin.

**Şekil 3.** Prokalsitonini oluşturan yapılar<sup>85</sup>.

Bu işlem bir takım basamaklardan oluşur. Öncelikle PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin

(Kalsitoninkarboksipeptit-I=CT:CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatür CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla matür kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 4). Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın, prokalsitoninin serumda 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.

Enfeksiyon esnasında dolaşımda kalsitonin düzeyinde yükselme görülmezken, PCT dolaşıma salınır<sup>87</sup>.



**Şekil 4.** İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü<sup>88</sup>.

Prokalsitonin seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0.1ng/ml)<sup>89,90</sup>. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCT sentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda da ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>91,92</sup>.

Nijsten ve Olinga<sup>93</sup> tarafından maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan mRNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu mRNA bulunmaktadır ve in vivo çalışmalarda

gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn vitro bakteri LPS'leri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz<sup>87,91</sup>.

Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılammıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikoru kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir<sup>94</sup>. Bazıları da muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler<sup>95</sup>.

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır<sup>96</sup>.

Prokalsitoninin seviyeleri malarya<sup>97,98</sup> ve fungal enfeksiyonlarda<sup>99</sup> da artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırımı göstermede ve ciddi bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış olsa bile, PCT üzerine belirgin bir etki yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, enflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir<sup>86</sup>.

Prokalsitoninin serumdan kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'in birikmediği ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. PCT'in muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir.

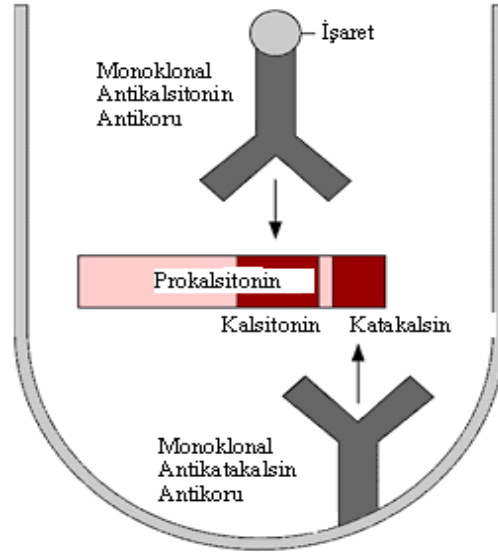
Prokalsitoninin nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar esnasında artmış olan PCT seviyesi ile birlikte kalsitonin seviyesinde veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca kalsiyum seviyeleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır<sup>100</sup>.

### **Prokalsitonin ölçüm yöntemleri**

#### **a)ILMA (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany)**

Prokalsitonin ölçüm yöntemlerinden biri ILMA'dır (immunoluminometrik assey, B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany). Bu yöntemde PCT,

molekülünün iki bölgesine (kalsitonin ve katakalsin) bağlanan iki antikor kullanılarak ölçülür. Bu yüzden çapraz reaksiyon (cross-reaktivite) görülmez. Bu antikorlardan biri lüminasens işaret taşıırken, diğeri test tüpünün duvar iç yüzeyine yapışır. İnkübasyon sırasında her iki antikor prokalsitonin molekülü ile reaksiyona girerek sandviç molekül olarak tarif edilen kompleksi oluştururlar. Lüminasens işaretli antikor tüp yüzeyinde kalır. Reaksiyon tamamlandığında fazla miktardaki kalıntılar dikkatli bir yıkama ile ayrıştırılır. Test tüpü duvarına bağlı kalan miktarın lüminasens sinyali lüminometre ile ölçülür. Lüminasens sinyalin yoğunluğu bize örnekteki PCT konsantrasyonunu verir. Bu yöntemle PCT’i değerlendirme sınırı 0.1 ng/ml’dir ve sağlıklı bireylerde PCT seviyesi bu değerin altındadır. Bu yöntem PCT için spesifiktir. Ölçüm için 20 µgr plazma gerekir. Kan hemen kullanılmayacaksa, 4 saat içerisinde serumuna ayrıştırıldıktan sonra -20°C’de güvenle saklanabilir. PCT stabil bir protein olduğundan oda ısısında 24 saat, +4°C’de ise bir hafta bekleyebilir(Şekil 5) <sup>85,86</sup>.



**Şekil 5.** ILMA ile prokalsitonin ölçüm yöntemi<sup>86</sup>.

**b)KRYPTOR (Time resolved cryptate emission technology)**

**(B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany)**

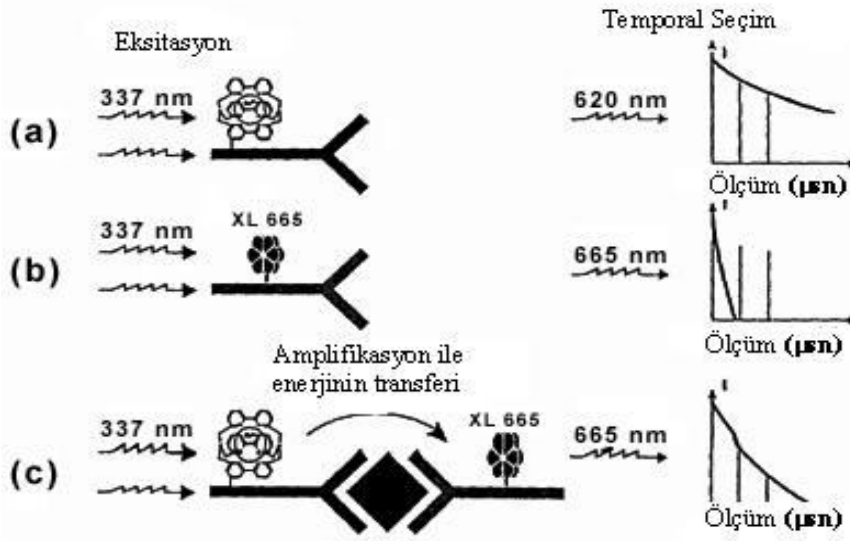
Bu teknik enerjinin ışınal olmayan transferini baz alır. Bu transfer iki floresan madde arasında olur. Bunlardan biri (europium cryptate) donör, diğeri (XL665) alıcıdır. İmmünometrik analiz esnasında bu maddeler prokalsitonin

molekölüne bağlanırlar. Eksitasyondan sonra cryptate 620 nm dalga boyunda uzun ömürlü floresan sinyal yaymaya başlar. XL665 ise cryptate'dan enerjinin transfer edilmesi dışında, 665 nm dalga boyunda sinyal yayar. Bu sinyalin ömrü daha kısadır. Bu enerjinin immünolojik kompleks içindeki transferi, donörün yayma spektrumuna ve alıcının absorpsiyon spektrumuna bağlı olduğu kadar, donör-alıcı yakınlığına da bağlıdır. Antijen antikor kompleksinin oluşumu esnasında ölçülen sinyale amplifikasyon eşlik eder. Antijen konsantrasyonu ile orantılı spesifik floresan, ikili seçim yoluyla elde edilir.

1- Spektral seçim (Separation depending on wave-length)

2- Temporal seçim (Time resolved measurement)

İkili seçim immünolojik kompleks tarafından yayılan sinyallerin doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Bu seçim içerisinde, iki dalga boyu arasındaki oranın gerçek zamanlı değerlendirilmesi ile optik transmisyondaki ortalama sapan değişimlerin saptanması mümkün olur. Böylece immünolojik kompleks tarafından yayılan sinyallerin okunarak sayısal değerlere dönüştürülmesi sağlanır. Kryptor, immünolojik kompleksi ayırmadan analiz eder. Böylece immünolojik reaksiyonu kesmeden ve immünolojik reaksiyon devam ederken veri elde etmek mümkün olur. Yüksek konsantrasyonlu örnekler inkübasyonun ilk birkaç saniyesi içerisinde saptanır. Bu örnekler uygun dilüsyon faktörü ile dilüe edilerek, otomatik olarak tekrar analiz edilir. Analiz örnekleri içerisindeki PCT molekülleri antikor içerisinde sandviç gibi sıkıştırılmıştır. Sinyalin yoğunluğu PCT miktarı ile orantılıdır. Bu metotla 0.02 ve 5000 ng/ml arasındaki PCT konsantrasyonları ölçülebilir (Şekil 6)<sup>86</sup>.



**Şekil 6.** KRYPTOR ile prokalsitonin ölçüm yöntemi<sup>86</sup>.

İki yöntem arasındaki farklara baktığımızda ILMA ile en düşük 0.1 ng/ ml saptanırken KRYPTOR da ise hem çok düşük konsantrasyonlar (0.02 ng/ml ) hemde çok yüksek konsantrasyonlar (5000 ng/ml) saptanabilir. KRYPTOR daha çabuk sonuç verir, yüksek konsantrasyonlarda işlem esnasında değer verebilmektedir. ILMA ise çapraz reaksiyonların görülmemesi nedeni ile daha spesifiktir.

### Prokalsitonin üzerine ortam koşullarının etkisi

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma PCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki %4.1'lik bir fark göz ardı edilmektedir. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki PCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama %8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4°C'de depolamaya göre +25°C'de depolamada oluşan PCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra PCT konsantrasyonunda %12.4 kayıp olurken, +4°C'deki depolamada %6.3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu

kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp %2.13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına %0.21'e inmektedir<sup>85,86</sup>.

Prokalsitonin depolanmasında ısı ve zamanlamada oluşan küçük farklar ile arter ve ven kanları arasındaki ve kullanılan farklı antikoagulanlar yüzünden oluşan farkların hepsi bir hastada oluştuğunda sinerjik etki olabilmekte ve bu plazma PCT konsantrasyonunda belirgin bozulma yapabilmektedir<sup>86,101</sup>.

Bu sebeple PCT ölçümünde bir standardizasyona gidilmelidir. Sonuç olarak; PCT'nin sitokin gibi diğer enflamatuar medyatörlerle karşılaştırıldığında, farklı depolama koşullarında, oldukça iyi bir stabiliteye sahip olma avantajı vardır.

### **Prokalsitoninin fonksiyonları**

Ağır bakteri enfeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT'nin immün savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. Meisner ve ark<sup>102</sup> in vitro insan lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCT'nin lenfositlerde araşidonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan (TX) yapımını engellediklerini gözlemlemişlerdir. Bu engellemenin nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzediği, yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Eikozanoid sentezinin inhibisyonu belli bir PCT konsantrasyonunda oluşmakta, bu konsantrasyona ağır bakteri enfeksiyonları ve sepsiste rahatlıkla ulaşılabilen hatta aşılabilir. Meisner ve ark.nın<sup>102</sup> yaptığı çalışmada TXB<sub>2</sub>'nin inhibe olduğu ortalama PCT konsantrasyonu 17 ng/ml'dir. Böylece PCT bu hastalıklarda prostoglandin ve TX sentezini inhibe ederek immün modülatör etki gösterebilmektedir.

### **Farklı Klinik Patolojilerde Prokalsitonin**

#### **a) Üriner sistem enfeksiyonları**

Üriner sistem enfeksiyonları hayatın her döneminde çok sık karşılaşılan ve etkin tedavisi yapılmadığında ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir patolojidir. Bu hastalığın tanısında genellikle ateş veya yan ağrısı gibi klinik parametreler ile serum lökosit sayısı ve CRP değerleri gibi laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Fakat bu klinik ve laboratuvar bulguları ile üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu ayırım tanı ve klinik izlem açısından çok önemlidir. Çünkü üst üriner sistem enfeksiyonlarından piyelonefritte görülen renal parankim hasarı, alt üriner sistem enfeksiyonlarından



daha kapsamlı bir inceleme ve tedavi gerektirir. Yapılan bir çalışmada <sup>103</sup> üst üriner sistem enfeksiyonlu (piyelonefritli) hastalardaki ortalama PCT değeri  $5.37 \pm 1.9$  ng/ml saptanırken, alt üriner sistemde bu değer  $0.38 \pm 0.19$  ng/ml olarak saptanmış. Pyelonefritli hastalarda PCT değerinin daha yüksek olduğu, ayrıca bu hastalardaki lökosit sayıları ve CRP değerlerinin de PCT gibi yüksek olduğu gözlenmiştir.

### **b) Transplantasyon**

Enflamasyon özellikle rejeksiyon fazındaki transplant hastalarında görülen immünolojik olaylarda yaygındır. Herhangi bir durumda akut rejeksiyon CRP ve lökosit artışına neden olurken, PCT düzeyi düşük kalmaktadır. Yaygın bakteri ve mantar enfeksiyonları PCT düzeyinin 1 ng/ml'nin üstüne çıkmasına neden olurlar. Lokalize enfeksiyonlarda PCT'deki artış açıktır, ancak konsantrasyonu nadiren 1 ng/ml'yi aşar. Yüksek PCT düzeyleri enfeksiyon başlangıcından sonra bir kaç saat içinde sistemik bir enfeksiyonu gösterir. Prokalsitoninin 10 ng/ml üzerindeki değerleri genellikle ciddi bakteri enfeksiyonları ve sepsiste gözlenmektedir. Bu nedenlerden dolayı PCT saptanması, transplantasyondan sonra enfeksiyon mu, rejeksiyon mu ayırımında kullanılabilen anlamlı bir tanısal testtir. Nitekim çeşitli çalışmalarda, karaciğer naklinden sonra sebebi bilinmeyen ateşi olan hastalarda PCT'nin enfeksiyon ve rejeksiyonu ayırt etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>86,105</sup>.

### **c) Çocuklardaki virüs ve bakteri menenjitleri**

Viral patojenlerden kaynaklanan hastalıklarda organizma çok az PCT artışı ile reaksiyon verir. Bu nedenle PCT, sistemik enflamasyonun eşlik ettiği bakteri enfeksiyonlarının viral enfeksiyonlarla ayırıcı tanısında kullanılabilir<sup>86</sup>.

Menenjit olgularında, BOS bulgularına göre viral–bakteriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmada bakteriyel menenjit tanısı koymada serum PCT düzeyinin  $> 5$  ng/ml 'de duyarlılığının %94, özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada PCT'in BOS'da hiç belirmediğine dikkat çekilmiştir. Çalışmanın devamında, bakteriyel-viral menenjit ayırımında serum PCT düzeyinin CRP ve IL-6 düzeyine göre daha anlamlı olduğu bildirilmiştir<sup>106</sup>.

#### **d) Peritonit**

Genellikle peritonitli hastalarda çok yüksek PCT değerleri gösterilmiştir. Bu durum, peritonun çok aktif bir immün yanıtı sahip olduğunu ve peritonitin sistemik enflamasyon semptomları eşlik ettiğinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir<sup>86</sup>.

#### **e) Malarya**

Sıtmada PCT konsantrasyonu tanıda yararlı olacak ölçüde ve çoğunlukla yüksek bulunmuştur. Hastanede tedavi altına alınan bir çok sıtmalılı çocuk olguda gerek tanı, gerekse tedavinin izlenmesinde PCT IL-6'dan daha yol gösterici bulunmuştur. PCT artışı hastalığın ilk aşamasında parazitemi ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda inisyel parazit sayısı ile PCT düzeyleri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır<sup>107</sup>.

#### **f) Yenidoğan Enfeksiyonları**

Postnatal septisemi veya menenjit tablolarında, yenidoğanın bakteri enfeksiyonlarında PCT diğer enfeksiyon markırlarına göre (CRP, IL-6) daha çok yükselir ve daha etkin bir gösterge olur<sup>87</sup>.

Buradaki temel sorun, PCT'in yenidoğanlarda yaşamın ilk saatlerinde değişik değerlerde gözlenebiliyor olmasıdır. İlk 24.-36. saatlerde PCT düzeyleri 10 ng/ml'nin üzerinde saptanmakta, 5. güne doğru 1ng/ml düzeylerine inmektedir. Bu fizyolojik yükselmenin nedenleri henüz açıklanmamış olmakla birlikte, yaşamın ilk günlerinde gastrointestinal sistemde hızla artan bakterilerin endotoksinlerinden olduğu sanılmaktadır<sup>91</sup>. Aygün ve ark.nın<sup>108</sup> 44 hastada yaptığı bir çalışmada, PCT düzeyleriyle bebeklerin doğum ağırlıkları, gebelik haftaları ve doğum şekilleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

#### **g) Cerrahi Travma**

Prokalsitonin enfeksiyonun bakteriyel ve nonbakteriyel orijini ayırt etmede enfeksiyon riskli hastalarda diyagnostik bir parametredir<sup>109</sup>.

Cerrahi sonrası, özellikle major operasyonlar sonrasında ve immün sistemi baskılanmış hastalarda, enfeksiyon gelişme riski daha fazladır. Bu yüzden bu grup hastalarda eğer cerrahi travma prokalsitonin değerlerini önemli derecede etkilemiyorsa, enfeksiyonun orijini ayırt etmede prokalsitonin değerleri önemli olabilir. Yapılan çalışmalar prokalsitonin değerlerini en çok etkileyen faktörün bakteriyel endotoksin olduğunu göstermiştir<sup>110</sup>.

Bunun yanı sıra cerrahi travma da prokalsitonin değerlerini enfeksiyon kadar olmasa da etkileyebilir. Cerrahi travma sonrasında prokalsitonin değerini yükselten bir nedende yara iyileşmesi sırasında açığa çıkan sitokinler olabilir<sup>109</sup>.

Cerrahi sonrasında prokalsitonin kinetiği üzerine fazla çalışma yoktur. En önemli çalışmalardan biri Meisner ve ark.'nın<sup>109</sup> farklı cerrahi türleri sonrasındaki prokalsitonin kinetiğini inceleyen çalışmasıdır. Bu çalışmada farklı cerrahi prosedürler uygulanan 130 hastadaki PCT kinetikleri araştırılmıştır. Minör ve aseptik cerrahinin PCT üzerine etkisinin olmadığı, buna karşın abdominotorasik ve major cerrahiler sonrasında yüksek PCT değerlerinin geliştiği görülmüştür. PCT minör ve aseptik cerrahiler sonrasında kendiliğinden 1 ng/ml, kardiyak cerrahi sonrasında 2 ng/ml değerlerine ulaşabilir. Bununla birlikte komplike olmayan cerrahiler sonrasında 10 ng/ml değerlerine ulaşan PCT konsantrasyonları elde edilen hastalar enfeksiyon yönünden dikkatlice araştırılmalıdır<sup>85,86,109</sup>.

Kardiyopulmoner bypass cerrahisinin prokalsitonin değerleri üzerine etkisini araştıran Aoufi ve ark.<sup>111</sup> yaptıkları çalışmada 36 hastayı 3 ayrı gruba ayırarak incelemişlerdir. Birinci grupta koroner artere bypass greft ve kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalar, 2. grupta yalnızca koroner artere bypass greft uygulananlar, 3.grupta kapak cerrahisi uygulanan hastalar bulunmaktadır. Bu 3 grup hastada prokalsitonin değerleri preoperatif ve postoperatif 5 gün boyunca incelenmiştir. Her 3 grupta da prokalsitonin değerlerinde artış gözlenmekte, 5 ng/ml'yi geçmemekte ve pik değerine postoperatif 1. günde ulaşmaktadır. PCT değerlerinin postoperatif 5.günde normal değerlerine geri döndüğü gözlenmiştir. Postoperatif komplikasyon gelişen 10 hastada (7 dolaşım yetmezliği, 2 aktif endokardit, 1 septik şok) ciddi yüksek PCT değerleri elde edilmiştir. Bu hastalarda serum PCT değerleri 6.2-230 ng/ml aralığında değişmektedir. Bu çalışmanın sonucunda, postoperatif 5 ng/ml'nin üzerindeki PCT konsantrasyonlarında postoperatif komplikasyondan şüphelenilmesi gerektiği ve PCT'nin postoperatif komplikasyonları takip etmede CRP'den daha üstün bir markır olduğu belirtilmiştir.

#### **h) Nötropenik ateş**

Prokalsitoninin ilk olarak Assicot tarafından bakteriyel enfeksiyonlarda gösterilmesinden sonra, özellikle immün sistemleri baskılanmış olan yetişkinlerde

ağır enfeksiyonlarda ve mantar enfeksiyonlarında yüksek prokalsitoninin saptanmasıyla ntopenik ateşli vakalarda enfeksiyon parametresi olarak umut verici olmuştur<sup>92,112,113</sup>.

Prokalsitoninin ntopenik ateşlerdeki esas üstünlüğü altta yatan hastalıktan ve ntopeninin derinliğinden etkilenmemesidir<sup>114</sup>.

Literatürde, özellikle kemoterapi sonrası gelişen ntopenik hastalarda PCT düzeyinin değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır ve sonuçları birbirlerinden farklılık göstermektedir<sup>112,114</sup>.

Lokal enfeksiyon bulgusu olmayan gram-negatif bakteremisi olan ntopenik hastalarda tanıda CRP'ye göre prokalsitoninin daha yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur<sup>115</sup>. Kemik iliği transplantasyonu yapılan immün sistemi baskılanmış hastalarda ise sepsisin şiddetini ve yüksek mortalite riskini belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>112,116</sup>.

Parankimal dokulara göre, lökositlerdeki PCT'nin mRNA indüksiyonunun ve PCT peptid salınımının daha az olması ve PCT salınımının lkosite dayalı değil, dokuya dayalı olması ntopenik ateşli hastalarda PCT'nin nemiini artırmaktadır. Ntopenik ateşli vakalarda yapılan son çalışmalar sadece gram-negatif bakteremilerde (yüksek risk) değil aynı zamanda düşük riskli hastaların ayırımında da yararlı olabilecek bir enflamatuvar parametre olduğunu desteklemektedir<sup>114,116,117</sup>.

Ancak bu parametrenin diğer laboratuvar ve klinik parametreler ile beraber prognoza ve antimikrobiyal tedavi üzerine etkisini belirlemek için geniş çapta prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

### **Enflamatuvar Hastalıklar ve Prokalsitonin**

Prokalsitonin, CRP ve ESH'nin aksine lupus, kollajen doku hastalıkları, enflamatuvar romatizmal ve enflamatuvar bağırsak hastalığında düşük bulunmuştur<sup>75,92,118</sup>. Ayrıca, vaskülitlerde yapılan çalışmalarda hastalığın aktivasyonu sırasında prokalsitonin düzeyi artmazken, süper enfeksiyonlarında belirgin artış görülmüştür<sup>119</sup>.

Prokalsitonin özellikle otoimmün hastalıklarda alevlenmelerle seyreden ateşli atakların enfeksiyonlardan ayırımında yardımcı olmaktadır.

## **Enfeksiyon Esnasında Prokalsitonin**

Sistemik belirtilerle birlikte olan ciddi, jeneralize bakteriyel, parazitik ya da fungal enfeksiyonlar PCT artışları ile birlikte. Bunun aksine, ciddi viral enfeksiyonlarda ya da nonenfeksiyöz orijinli enflamatuar reaksiyonlarda PCT seviyeleri ya hiç artmaz ya da çok az artar. Ciddi enfeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte PCT seviyelerinde de azalma meydana getirir. Sistemik belirti vermeyen lokal bakteriyel enfeksiyonlarda ve viral enfeksiyonlarda çok az bir PCT düzeyi artışı (0.3-1.5 ng/ml) görülür. Kalsitonin ise, yüksek PCT düzeylerine rağmen ölçülemeyecek düzeydedir.

## **Ciddi Sistemik Enflamasyonun Enfeksiyöz ve Nonenfeksiyöz Nedenleri ve Prokalsitonin**

Ciddi sistemik enflamasyonun enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerini ayırt etmede PCT kullanılmaktadır. Örneğin, enfeksiyöz pankreatiti (safra yolları tıkanıklılığına bağlı-kolanjitik) nonenfeksiyöz pankreatitten (alkolik) ayırt etmede PCT önemli bir kriter haline gelmiştir<sup>120</sup>. Ayrıca akut respiratuar distress sendromunun enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz nedenlerini, organ transplantasyonundan sonra greft rejeksiyonu ile sistemik fungal ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede PCT kullanılmaktadır<sup>86</sup>.

Ancak küçük hasta popülasyonları ve yetersiz istatistiksel veriler, PCT ile yapılan çalışmalarda sonuçları değerlendirmede zorluklara neden olmaktadır. Yine de PCT'nin sistemik enflamasyonun bir nedeni olarak viral olmayan enfeksiyonları tanımlamada yardımcı olduğu söylenebilir.

## **Septik ve Kardiyojenik Şokta Prokalsitonin**

Prokalsitonin değerleri septik şoktaki oldukça büyük artışlara (ort: 72-135 ng/ml) karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış (ort: 1.4 ng/ml) göstermektedir. Bu bulgulardan septik şoktaki PCT artışının nedeninin kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan enflamatuar reaksiyon olduğu anlaşılmaktadır<sup>86</sup>.

## Sitokinler ve Prokalsitonin

Sitokinler, ağır enfeksiyonların ve sepsisin patogeneğinde önemli görevler alan maddelerdir. PCT'nin yanı sıra TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin plazma değerlerinde de ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste artış olmaktadır<sup>121</sup>.

*Escherichia coli* endotoksini verilen sağlıklı hastalarda 1-3 saat içerisinde ateş, titreme, miyalji gibi enfeksiyonun sistemik semptomları oluşmaktadır. PCT seviyeleri başlangıçta ölçülemeyecek seviyede iken, endotoksin verildikten sonra 4 saat içerisinde artmaya başlar ve 8-24 saat içerisinde 8 ng/ml'de plato yapar. TNF ve IL-6 seviyeleri de endotoksin verildikten sonra 2-3 saat içerisinde artış gösterir ve 24 saat sonra plazma değerleri ölçülemez seviyeye iner<sup>122</sup>.

Aynı kinetik durumların septik şokta da meydana geldiği düşünülmektedir. *Acinetobacter baumannii* ile kontamine olmuş kan hemodializati verilen 76 yaşındaki bir hastada, saatler içerisinde septik şok gelişmiştir. TNF'nin 1.5 saat içerisinde plazma değerleri ölçülebilir hale gelmiş, 3 saatte pik değerine ulaşmış ve sonrasında düşmeye başlamıştır. PCT, 3 saatte ölçülebilir plazma seviyelerine ulaşmış ve enjeksiyondan sonra 14 saatte pik (300 ng/ml) yapmıştır. 24 saatten daha fazla bir süre plazma seviyeleri pik seviyesinde kalmıştır. Buradan endotoksine ya da canlı bakteriye olan cevapta, PCT seviyelerinin TNF plazma seviyelerindeki artıştan kısa süre sonra artmakta olduğu anlaşılmaktadır. PCT ve sitokinlerin yarılanma ömürleri arasındaki farklar, neden PCT'in daha uzun süre ölçülebilir değerlerde kaldığını açıklayabilir<sup>85</sup>.

Ancak endotoksin verilmesinden sonra salınan sitokinlerin PCT üretimini arttırdığı da düşünülmektedir. Yapılan in vitro bir çalışmada mononükleer kan hücrelerinde TNF ve diğer sitokinlerin PCT mRNA'sının sentezlenmesine yol açtığı gösterilmiştir<sup>87,91</sup>.

Sitokinlerin yarılanma ömürleri kısa olduğundan, ciddi enfeksiyonlar esnasında artan sitokin plazma seviyelerini ölçmede çeşitli zorluklar olmaktadır. Buna karşın, PCT plazmada daha uzun süre kalır ve böylece hastaların klinik durumları ile daha iyi korelasyon kurulabilir. TNF ve IL-6 ile karşılaştırıldığında, PCT enfeksiyona olan enflamatuar cevabın ciddiyetini daha iyi göstermektedir. Ayrıca hem TNF, hem de IL-6'nın plazma değerleri septik tablo ciddiyetini koruduğu ve hatta arttırdığı halde düşme göstermektedir. Ancak bu durumda PCT

değerleri yüksek kalmakta veya artmaktadır. Aynı sitokinler, PCT'nin ölçülemez düzeylerde kaldığı romatoid artrit, lupus eritematozis gibi enflamatuvar otoimmün hastalıklarda da sıklıkla artış gösterir<sup>86</sup>.

Sitokinlerdeki artışlar intravasküler boşluklarla sınırlı değildir. Enfeksiyonlar esnasında, vücut kompartmanlarındaki (plevral sıvı, bronkoalveoler sıvı, serebrospinal sıvı, asitler) sitokinlerin seviyeleri sıklıkla intravasküler boşluktaki sitokinlerin seviyelerini aşar. Ancak bunun aksine, artmış PCT seviyeleri intravasküler boşlukla sınırlıdır ve diğer vücut kompartmanlarında ya ölçülemeyecek ya da oldukça düşük seviyelerde görülür<sup>123</sup>.

### **C-reaktif protein ve Prokalsitonin**

Sistemik enflamatuvar cevap sendromunun bir komponenti de serumda akut faz proteinlerinin artmasıdır. Bununla birlikte, sekretuar proteinler olarak da adlandırılan negatif akut faz reaktanlarında da azalma görülür. Bunlar albumin, transferrin, prealbumin ve retinol bağlayıcı proteinlerdir. Akut faz proteinleri karaciğerde sentezlenirler ve esas fonksiyonları sistemik enflamasyon oluşumunda görev almalarıdır. Sistemik enflamasyonda homeostazis (fibrinojen), bakteriyel fagositoz ve öldürme (komplementler, CRP), anti-trombozis (alfa-1 asid glikoprotein), antiproteoliz (alfa-1 antitripsin, alfa-1 kimotripsin) ve antioksidan (seruloplazmin, glutatyon) olarak görev alırlar.

Akut faz proteinlerinin en çok bilineni CRP'dir. CRP prokalsitoninle karşılaştırıldığında:

- PCT enfeksiyon sırasında CRP'den daha hızlı artar ve daha hızlı azalır<sup>86</sup>.
- Buna karşın, sistemik belirtileri olmayan enfeksiyonlarda prokalsitonin artmazken CRP yüksektir<sup>85</sup>.
- PCT genel olarak CRP'ye göre enfeksiyon tanısında daha sensitif ve spesifiktir. Bu yüzden PCT CRP'ye göre enfeksiyonda daha prognostik bir faktördür<sup>85</sup>.
- PCT'in CRP'den daha kısa yarı ömrü vardır. Bu da enfeksiyon sırasında antibiyotiğe olan cevabın daha iyi takibini sağlar<sup>85</sup>.
- PCT viral ve otoimmün rahatsızlıklarda yükselmezken CRP'de artış görülür<sup>85</sup>.

- CRP cerrahi sonrası enfeksiyondan bağımsız olarak 48 saatte pik yapar, bifazik bir azalma gösterir ve 12 günde normal değerine iner. Buna karşın PCT postoperatif 12-24 saatte pik değerine ulaşır ve hızlı bir şekilde düşerek 5.günde normal seviyelerine geriler<sup>86</sup>.



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 25 Mart 2012 - 30 Ekim 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon, Çocuk Yoğun Bakım ve Çocuk Servisine ateş nedeni ile yatırılan 3 ay-12 yaşları arasında 94 hasta alındı. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

### **Çalışmaya alınma kriterleri:**

- 1) 3 ay-12 yaş arasında olma
- 2) Başvuru anında ateş (38 °C üstü) mevcudiyeti
- 3) Hastaneye yatmadan önce bir hafta süredir herhangi bir tedavi almamış olma
- 4) Eşlik eden başka kronik hastalığı olmama (KBY, otoimmün hastalık, malignensi gibi)
- 5) Diğer enfeksiyon dışı ateş nedenlerinin dışlanması (kollajen doku hastalıkları gibi)

Bu kriterleri sağlayıp çalışmaya alınması planlanan tüm hastaların kendilerinden ve kendilerine bakmakla yükümlü olan kişilerden çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki kriterlere göre; bakteriyel ve viral enfeksiyonlu hasta olarak 2 gruba ayrıldı.

### **Bakteriyel gruba alma kriterleri**

- 1) Ateşin > 39 °C olması\*
- 2) Beyaz küre sayısının >15 000/µL olması ve periferik yaymada nötrofil hakimiyeti (çomak varlığı)\*
- 3) CRP 20 mg/L üzerinde olması\*
- 4) Akciğer grafisinde bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu düşündürülen bulgular (plevral efüzyon, konsolidasyon, lobar tutulum gibi)
- 5) Kan kültüründe kontaminasyon düşünülmeyen üremenin varlığı
- 6) Diğer kültür pozitiflikleri
- 7) Septifast PCR pozitifliği
- 8) Genel durumunun bozuk olması (peteş, bilinç bulanıklığı, dolaşım bozukluğu...)

\* Bu bulgulardan en az ikisinin bir arada olması

### **Viral gruba alma kriterleri**

- 1)Ateşin < 39 °C olması
- 2)Beyaz küre sayısının < 15 000 /µL olması ve periferik yaymada lenfosit hakimiyeti
- 3)CRP'nin 20 mg/L üzerinde olmaması
- 4)Akciğer grafisinin normal olması veya viral alt solunum yolu enfeksiyonu düşündürecek bulguların varlığı
- 5)Kan kültüründe üreme olmaması veya kontaminasyon düşünülmesi
- 6)Diğer kültür negatiflikleri
- 7)Septifast PCR negatifliği
- 8)Genel durumunun iyi olması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru anındaki ateş, solunum sayısı, nabız sayısı, oksijen saturasyonları kaydedildi. Yatışlarının 1. gününde tam kan sayımı, CRP, PCT, kan kültürü alındı. Her hastadan 2 ml kan EDTA'lı tüpe alınarak Septifast PCR çalışılmak üzere -80 °C de saklandı. Hastaneye başvuru anında tüm hastalara posteroanterior akciğer grafisi çekildi. Grafiler hastaların klinik özelliklerini bilmeyen deneyimli bir radyolog tarafından yorumlandı. Radyolojik bulgular konsolidasyon, intertisyel infiltrasyon, peribronşial infiltrasyon, plevral effüzyon, hava bronkogramı, pnömosel olarak değerlendirilmesi yapıldı. Bu bulguların sonuçları bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu lehine olarak gruplandı.

Hastaların servise yatışlarının 3. ve 7.günlerinde tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla tam kan sayımı, CRP ve PCT tetkikleri tekrar çalışıldı. Hastalığın durumuna göre gerekli hallerde boğaz, idrar, bos, plevral sıvı, eklem sıvısı kültürleri alındı. Septifast PCR dışındaki tüm kan örnekleri M.Ü.T.F Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Alınan kültürler M.Ü.T.F Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümünde çalışıldı.

Tam kan sayımı mor kapaklı %7.5 EDTA'lı hemogram tüpüne alınan 0.5- 2 ml tam kan Sysmex XT2000i hemogram cihazında (Sysmex Asia Pacific Pte Ltd and Sysmex Corporation of Japan), tam kanda "direct current " metodu ile ölçüldü. Sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve aynı gün CRP plazmadan, parçacıkla

güçlendirilmiş immünotürbidimetrik yöntem ile Integra 800 biyokimya otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) çalışıldı. PCT plazmadan, ADVIA Centaur XP otoanalizöründe (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, 10591-5097, USA) sandviç immunometrik kemilüminesans yöntem ile çalışıldı.

Bakteriyel-viral enfeksiyon ayrımı yukarıdaki kriterlere göre yapılamayan 50 hastadan ayırım yapabilmek amacıyla kandan septifast PCR testi çalışıldı.

### **Septifast Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

Hastanede yatan pediatrik yaş grubundaki (3 ay-12 yaş) 50 hastadan 2 ml tam kan (EDTA'lı tüpe) örneği alındı.

**DNA Ekstraksiyonu:** Hastalardan alınan tam kan örneğindeki mikroorganizmaların DNA'ları ekstraksiyon kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche) kullanılarak elde edildi

**Moleküler Analiz:** Bakteriyemi/Fungemiye neden olan mikroorganizmaların kandan hızlı tespiti için LightCycler® SeptiFast Test MGRADE kiti üretici firmanın öngördüğü şekilde çalışıldı. Aşağıdaki mikroorganizmalar bu yöntemle tespit edilmeye çalışıldı:

### **Gram (-) bakteriler**

*Escherichia coli*

*Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)*

*Serratia marcescens*

*Enterobacter (cloacae/aerogenes)*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Acinetobacter baumannii*

*Stenotrophomonas maltophilia*

### **Gram (+) bakteriler**

*Staphylococcus aureus*

*KNS (Koagülaz negatif Staphylococci, S. epidermidis, S. haemolyticus)*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus spp. (S. pyogenes, S. agalactiae, S. mitis)*

*Enterococcus faecium*

*Enterococcus faecalis*

Mantarlar

*Candida albicans*

*Candida tropicalis*

*Candida parapsilosis*

*Candida krusei*

*Candida glabrata*

Kan kültürü için 2 ml kan BACTEC kan kültürü şişelerine alındı. BACTEC (9240 Becton- Dickinson, USA) otomatize kan kültür sistemine yerleştirildi. Üreme saptandığında cihaz sinyal verdi.ve besiyerlerine ekim yapıldı. 24 saat etüvde bekletildi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyet testleri Kirby Bauer disk difüzyon testi ile yapıldı.

### **İstatistik Analiz**

Bakteriyel ve viral tipi gruplarında parametrelerinin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılıma uyan gruplarda sürekli yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan gruplarda ise medyan ve yüzdeler değeri verildi. Kategorik yapıdaki parametreler için sayı ve yüzde değeri verildi. İki grup arasında ortalama farklılıkların testinde dağılımın şekline bağlı olarak Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin viral ve bakteriyel enfeksiyon hastalarını ayırt etme gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile bakıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik analizlerde SPSS 11.5 ve MedCalc®v11.0.1 paket programları kullanıldı.

## 6.BULGULAR

### Hasta özellikleri:

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerine ateş ile başvuran çalışma kriterlerini tamamlayan 94 hasta alındı. Çalışmaya alınan 94 hastanın yaş ortalaması 47,65±40,238 (3-144) ay olarak saptandı. Hastaların 61 tanesi erkek (%64.9), 33 tanesi kız (%35.1) hastaydı.

Hastalar tanımlanan kriterlere göre (klinik, laboratuvar, radyoloji ve mikrobiyolojik veriler ) bakteriyel ve viral enfeksiyon geçiren olarak 2 gruba ayrıldı. Bakteriyel gruptaki 47 hastanın 28 tanesi erkek (%59,6), 19 tanesi kız (%40,4) hastaydı. Viral gruptaki 47 hastanın 33 'ü erkek (%70,2), 14 tanesi kız (%29,8) hastaydı. Bakteriyel grubun yaş ortalaması 49.87 ±44.13 (3-144) ay, viral grubun 45.43±36.28 (6-136 ) ay idi. Gruplar arasında yaşların ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.595)(Tablo 4).

**Tablo 4 . Hastaların yaş ve cinsiyet tablosu**

|          |                          | Bakteriyel n (%)       | Viral n (%)            | Tüm Hastalar n(%)       |
|----------|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Cinsiyet | Kız                      | 19 (41,4)              | 14 (29,8)              | 33 (35,1)               |
|          | Erkek                    | 28 (59,6)              | 33 (70,2)              | 61 (64,9)               |
| Yaş (ay) | Ortalama±SD<br>(min-max) | 49.87±44.13<br>(3-144) | 45.43±36.28<br>(6-136) | 47,65±40,238<br>(3-144) |

Hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde bakteriyel enfeksiyon grubunda ortalama ateş değeri 39.11°C (39-39.4) viral enfeksiyon grubunda 38.8°C (38.4-38.9) bulundu. Gruplar arasında ateş ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p< 0.001). Solunum sayısı bakteriyel enfeksiyon grubunda 30 /dk (24-38), viral enfeksiyon grubunda 28 /dk (24-38) bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kalp tepe atım sayısı bakteriyel enfeksiyon grubunda ortalama 119.02±21.8/dk viral enfeksiyon grubunda 121.43±17.84 /dk olarak bulundu. Sistolik tansiyon ortalaması bakteriyel enfeksiyon grubunda 100 (90-100) mmHg, viral enfeksiyon grubunda 100 (90-100) mmHg olarak bulundu. Diastolik tansiyon ortalaması bakteriyel enfeksiyon grubunda 60 (50-61) mmHg olarak bulundu. Bakteriyel ve

viral enfeksiyon geçiren gruplar arasında, solunum sayısı, kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı fark saptanmadı(Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların Klinik bulgular açısından karşılaştırılması

|                    | Bakteriyel      | Viral            |        |
|--------------------|-----------------|------------------|--------|
| Parametre          | Median[Q1-Q3]   | Median[Q1-Q3]    | P      |
| Ateş               | 39.11[39-39.40] | 38.80[38.4-38.9] | <0.001 |
| Solunum sayısı     | 30[24-38]       | 28[24-38]        | 0.961  |
| Saturasyon         | 97{94-99]       | 97(95-98)        | 0.511  |
| Sistolik tansiyon  | 100[90-100]     | 100[90-100]      | 0.528  |
| Diastolik tansiyon | 60[50-61]       | 50[50-61]        | 0.039  |

Bakteriyel enfeksiyon grubunun sırasıyla 1., 3. ve 7. günlerde bakılan ortalama beyaz küre sayıları sırasıyla 13234±7042 mm<sup>3</sup> (1750-32000), 10054±5437 mm<sup>3</sup> (2800-31520), 10336±4607 mm<sup>3</sup> (3790-24880), viral enfeksiyon grubunun 1., 3. ve 7. günlerde bakılan ortalama beyaz küre sayıları sırayla 12621±5962 mm<sup>3</sup> (1930-30700), 9113 ±3795 mm<sup>3</sup> (2760-21730), 9970±4154 mm<sup>3</sup> (3750-19270) idi. Gruplar arasında 1., 3. ve 7. günlerde bakılan beyaz küre sayı ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi(Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların beyaz küre ortalamaları

|     | Bakteriyel |      |       | Viral |      |       | P    |
|-----|------------|------|-------|-------|------|-------|------|
|     | Ort.       | Min. | Maks. | Ort.  | Min. | Maks. |      |
| BK1 | 13234      | 1750 | 32000 | 12621 | 1930 | 30700 | 0.65 |
| BK3 | 10054      | 2800 | 31520 | 9113  | 2760 | 21730 | 0.33 |
| BK7 | 10336      | 3790 | 24880 | 9970  | 3750 | 19270 | 0.69 |

Bakteriyel enfeksiyonu geçiren hastaların tanıları incelendiğinde; 4 hasta (%8.5) üst solunum yolu enfeksiyonu, 26 hasta (%55.3) alt solunum yolu enfeksiyonu, 2 hasta (%4.3) lenfadenopati, 1 hasta (%2.1) enfektif endokardit, 2 hasta (%4.3) septik artrit, 5 hasta (%10.6) sepsis, 2 hasta (%4.3) brusella, 3 hasta (%6.4) menenjit, İki hastanın (%4.3) ise ateş odağı bulunmadı. Ancak bakteriyel enfeksiyon kriterlerini taşıyorlardı. Viral enfeksiyon grubundaki hastaların tanıları; 16 hasta (%34) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 27 hasta (%57.4) alt

solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), 1 hasta (%2.1) lenfadenit, 3 hasta (%6.4) menenjit (hastaların BOS sıvısında üreme olmaması ve BOS sıvısında lökosit saptanmaması nedeni ile viral kabul edildi) olarak belirlendi(Tablo 7) .

**Tablo 7.** Gruplar arasındaki tanı dağılımı

| Tanılar       | Bakteriyel   |      | Viral        |      |
|---------------|--------------|------|--------------|------|
|               | Hasta sayısı | %    | Hasta sayısı | %    |
| ÜSYE          | 4            | 8.5  | 16           | 34   |
| ASYE          | 26           | 55.3 | 27           | 57.4 |
| Menenjit      | 3            | 6.4  | 3            | 6.4  |
| Endokardit    | 1            | 2.1  | -            | -    |
| Septik artrit | 2            | 4.3  | -            | -    |
| Sepsis        | 5            | 10.6 | -            | -    |
| Brusella      | 2            | 4.3  | -            | 2.1  |
| Lenfadenit    | 2            | 4.3  | 1            | -    |
| Diğer         | 2            | 4.3  | -            | -    |

Bakteriyel enfeksiyon grubunda 34 (%72.3) hastanın kan kültüründe üreme saptanmadı. Kan kültüründe üreme saptanan hastalardan 1'inde (%2.1) *Klebsiella Pneumoniae*, 1 hastada (%2.1) *Enterococcus cloacae*, 2 hastada *Streptococcus spp.* (%4.3), 7 hastada (%14.9) KNS, 1 hastada (%2.1) *Haemaphilus influenza* (tiplendirelemiyen), 1 hastada (%2.1) *Brucella melitensis* üredi. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki 3 hastaya menenjit şüphesi ile lomber ponksiyon yapıldı. Bu hastalardan 2'sinin BOS'da üreme olmadı. Bir hastada ise *Haemaphilus influenza* üredi.

Bakteriyel enfeksiyon grubundaki 1 hastanın yumuşak doku kültüründe(lenf doku biopsisinde) KNS, sepsis tanısı olan 1 hastanın periton sıvısı kültüründe *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia coli* üredi. Bir hastanın eklem sıvısında *Streptococcus spp.* üremesi oldu(Tablo8) .

Bakteriyel enfeksiyon grubunda kan kültüründe üreme saptanmayan 34 hastadan periferik kandan septifast PCR çalışıldı. Hastaların 22'sinde septifast PCR da herhangi bir etken saptanmadı. Bir hastada KNS, 2 hastada *Enterococcus cloacae*, 1 hastada *Pseudomonas aeruginosa* , 2 hastada *Staphylococcus aureus*, 2 hastada KNS, 1 hastada *Acinetobacter baumannii*, 2 hastada *Klebsiella Pneumoniae* ve *Enterococcus cloacae*, 1 hastada *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* saptandı.

**Tablo 8.** Bakteriyel enfeksiyon grubunda üreyen mikroorganizmalar

| Üreyen bakteri   | Tanısı              | Ürediği kültür     |
|--|---------------------|--------------------|
| KNS  | ASYE                | Kan                |
| <i>Streptococcus spp.</i>                                | ASYE                | Kan                |
| <i>Haemophilus influenza</i>                             | Menenjit            | kan+ BOS           |
| <i>Klebsiella Pneumoniae</i>                             | Enfektif Endokardit | Kan                |
| KNS  | ASYE                | Kan                |
| KNS  | ASYE                | Kan                |
| KNS  | Lenfadenit          | Lenf doku biopsisi |
| KNS  | ÜSYE                | Kan                |
| KNS  | ASYE                | Kan                |
| <i>Enterococcus cloacae</i>                              | ASYE                | Kan                |
| <i>Escherichia coli+</i><br><i>Klebsiella Pneumoniae</i> | Sepsis              | Periton sıvısı     |
| KNS  | ASYE                | Kan                |
| <i>Brucella melitensis</i>                               | Brucella            | Kan                |
| KNS  | ASYE                | Kan                |
| <i>Streptococcus spp</i>                                 | ASYE                | Kan                |
| <i>Streptococcus spp</i>                                 | Septik artrit       | Eklem sıvısı       |

Viral enfeksiyon grubundaki hastaların 41 tanesinde (%87.2) kan kültüründe üreme olmadı. Hastaların 6'sında (%12.8) KNS üremesi oldu fakat kontaminasyon olarak değerlendirildi. Viral enfeksiyon grubundaki 2 hastanın BOS kültüründe üreme olmadı. Viral enfeksiyon grubundaki CRP ve BK değerleri yüksek olan ve dirençli ateşi olan 16 hastaya periferik kandan septifast PCR çalışıldı. Bir hastada KNS saptandı ve kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan CRP ortanca değeri 75.06 mg/L (16.4-173.25) viral enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan CRP ortanca değeri 14.9 mg/L (2.9-21.58) olarak saptandı. İki grup arasında ortanca değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.001$ ).

Akut Faz Proteinlerinin seyrini görmek için bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan CRP ortanca değeri 41.14 mg/L (11.51-84.43), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan CRP ortanca değeri 6.1 mg/L (1.3-18.64) ortanca değerler istatistiksel olarak farklı idi ( $p<0.001$ ). Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan CRP ortanca değeri 6.33 mg/L (2.51-22.82), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan CRP ortanca

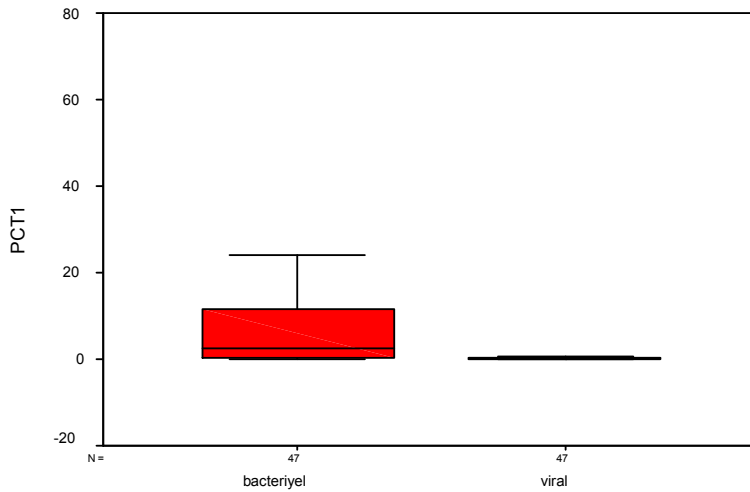


değeri 2.5 mg/L (0.33-6.43) ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı( $p<0.002$ ).

Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan PCT ortanca değeri 2.45 ng/mL (0.36-11.82), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.24 ng/mL (0.12-0.36) ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan PCT ortanca değeri 1.6 ng/mL (0.44-3.96), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.18 ng/mL (0.11-0.31) ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.17 ng/mL (0.1-0.45), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.11ng/mL(0.1-0.15) fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.002$ )(Tablo 9,Şekil 7).

**Tablo 9.** Grupların CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

| Parametreler | Bakteriyel         | Viral           | P      |
|--------------|--------------------|-----------------|--------|
|              | Medyan[%25-75]     | Medyan [%25-75] |        |
| CRP1         | 75.06[16.4-173.25] | 14.9[2.9-21.58] | <0.001 |
| CRP3         | 41.14[11.51-84.43] | 6.1[1.3-18.64]  | <0.001 |
| CRP7         | 6.33[2.51-22.82]   | 2.5[0.33-6.43]  | <0.002 |
| PCT1         | 2.45[0.36-11.82]   | 0.24[0.12-0.36] | <0.001 |
| PCT3         | 1.6[0.44-3.96]     | 0.18[0.11-0.31] | <0.001 |
| PCT7         | 0.17[0.1-0.45]     | 0.11[0.1-0.15]  | <0.002 |



**Şekil 7.** Bakteriyel ve viral gruptaki hastaların PCT ortalaması

Bakteriyel gruptaki hastaların 12 (%25,5) sinde 1.günde PCT < 0.5 ng/dl saptandı. Cut-off değeri PCT için < 0.5 ng/dl alındığında yanlış negatiflik %25.5 olarak saptandı. Hastaların 8 (%17)' inde PCT < 0.25 ng/dl saptandı. Cut-off değeri < 0.25 ng/dl olarak alındığında yanlış negatiflik %17 olarak hesaplandı.

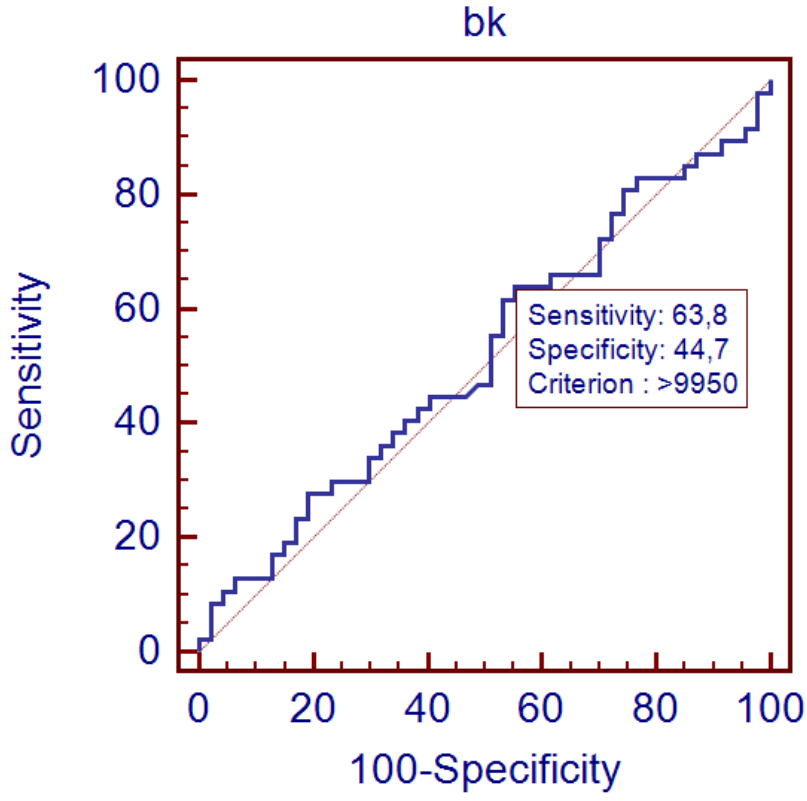
Viral enfeksiyon grubundaki 47 hastanın 8 (%17 )' inde 1. günde PCT >0.5 ng/dl olarak saptandı. Cut-off PCT için >0.5 ng/dl olarak alındığında yanlış pozitiflik oranı %17 olarak saptandı. Hastaların 21 (%44,6)' inde 1. günde PCT > 0.25 ng/dl olarak saptandı. Cut-off PCT için >0.25 ng/dl olduğunda yanlış pozitiflik oranı %44,6 olarak saptandı.

Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastalar invaziv (sepsis, menenjit, enfektif endokardit) ve lokalize (üsyne, pnomoni, lenfadenit, septik artrit) enfeksiyon olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında CRP, BK, absolü nötrofil sayısı (ANS) ve PCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bakteriyel ve viral enfeksiyon gruplarındaki ANS ilişkisini incelediğimizde bakteriyel enfeksiyon grubundaki ortalama ANS değeri 10418±13542,6, viral enfeksiyon grubundaki ortalama ANS değeri 6954±4466 olarak saptandı. İki grup arasında ANS ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,036).

Bakteriyel grubu kendi arasında kültür pozitif veya septifast PCR pozitif olanlar, kültür negatif ve septifast PCR negatif olarak iki grupta inceledik. İki grup arasındaki BK, PCT, CRP ve ANS karşılaştırdığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı(Tablo 10).

Beyaz kürenin viral ve bakteriyel enfeksiyonları ayırma gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile bakıldı. Parametrenin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.066, AUC=0.519). ROC analizine göre BK değerinin 9950 mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olmasının %63.8 (48.5-77.3) duyarlılık ve %44.7(30.2-59.9) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı(PPD:%53.6 (39.7-67), NPD:%55.3(38.3-71.4))(Şekil 8).

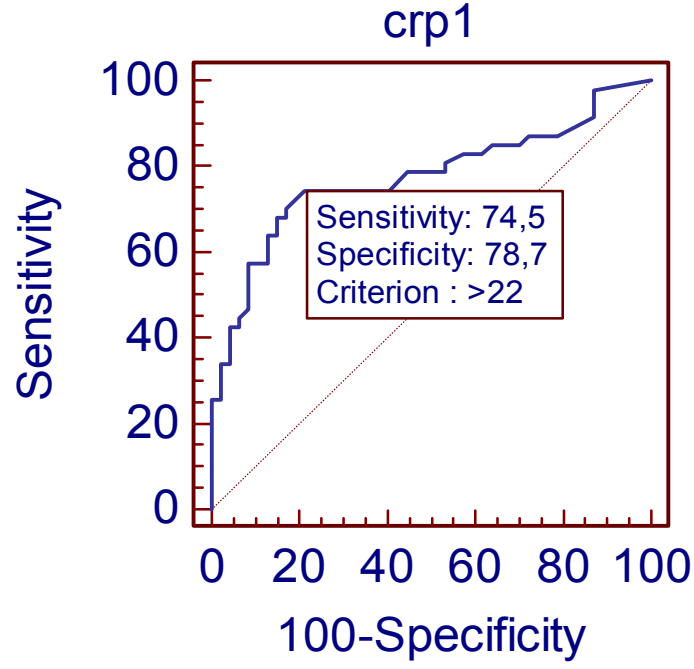


**Şekil 8.** Beyaz kürenin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi

C-reaktif protein parametresinin viral ve bakteriyel enfeksiyonları ayırma gücüne ROC analizi ile bakıldı. Parametrenin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ( $p < 0.001$ ), ( $AUC = 0.764$ ). ROC analizine göre CRP değerinin 22 mg/L'inin üzerinde olması %74,5 (59.7-86.1) duyarlılık ve %78.7 (64.3-89.3) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı (PPD: %77.8 (62.7-88.9), NPV: %75.5 (61.1-86.7)) (Şekil 9).

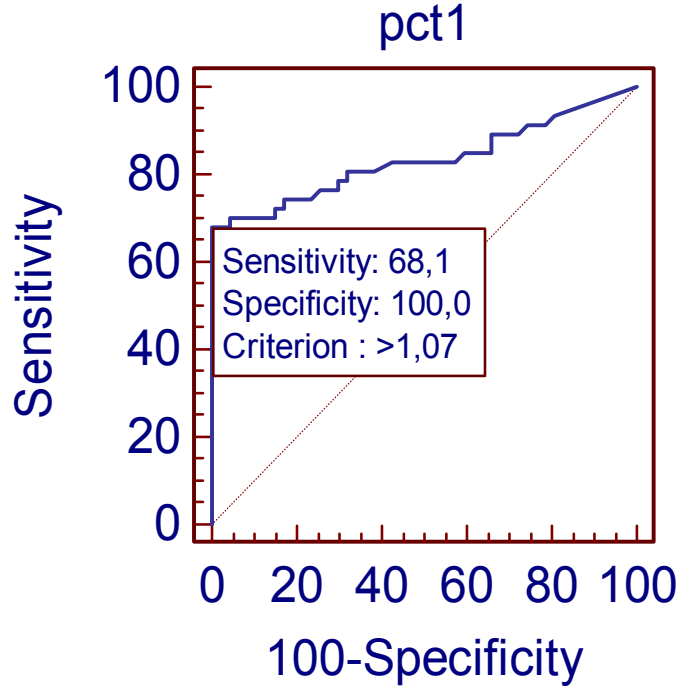
**Tablo 10.** Kültür veya PCR pozitif ile Kültür ve PCR negatif grup arasındaki BK, CRP, PCT ve ANS değerlerinin karşılaştırılması

| Değişken |                         | Hasta sayısı | Ortalama   | Standart sapma | p değeri |
|----------|-------------------------|--------------|------------|----------------|----------|
| BK1      | kültür ve PCR negatif   | 23           | 13860,87   | 8213,544       | 0,983    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 12634,17   | 5822,096       |          |
| BK3      | kültür ve PCR negatif   | 23           | 9816,96    | 5979,702       | 0,456    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 10281,67   | 4981,274       |          |
| BK7      | kültür ve PCR negatif   | 23           | 9433,91    | 4922,181       | 0,031    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 11201,25   | 4205,768       |          |
| CRP1     | kültür ve PCR negatif   | 23           | 112,78     | 113,754        | 1,000    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 111,10     | 106,222        |          |
| CRP 3    | kültür ve PCR negatif   | 23           | 56,81      | 61,239         | 0,718    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 96,77      | 135,698        |          |
| CRP 7    | Kültür ve PCR negatif   | 23           | 17,2583    | 30,24136       | 0,915    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 23,9296    | 37,27818       |          |
| PCT1     | kültür ve PCR negatif   | 23           | 8,3813     | 11,30471       | 0,093    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 7,0912     | 15,71332       |          |
| PCT 3    | kültür ve PCR negatif   | 23           | 4,9496     | 11,62793       | 0,873    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 6,1687     | 11,33155       |          |
| PCT 7    | kültür ve PCR negatif   | 23           | 2,8543     | 10,73400       | 0,838    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | ,7508      | 2,07939        |          |
| ANS      | kültür ve PCR negatif   | 23           | 9571,7391  | 4870,15088     | 0,246    |
|          | kültür veya PCR pozitif | 24           | 11229,1667 | 18512,54520    |          |



**Şekil 9** . CRP' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi

Prokalsitonin'in viral ve bakteriyel türünü ayırma gücüne ROC analizi ile bakıldı. Parametrenin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ) (AUC= 0.835). ROC analizine göre PCT değerinin 1.07 ng/mL'nin üzerinde olması %68,1 (52.9-80.9) duyarlılık ve %100 (92.5-100) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı (PPD:%100(89.1-100),NPD:%75.8(63.3-85.8)) (Şekil 10).



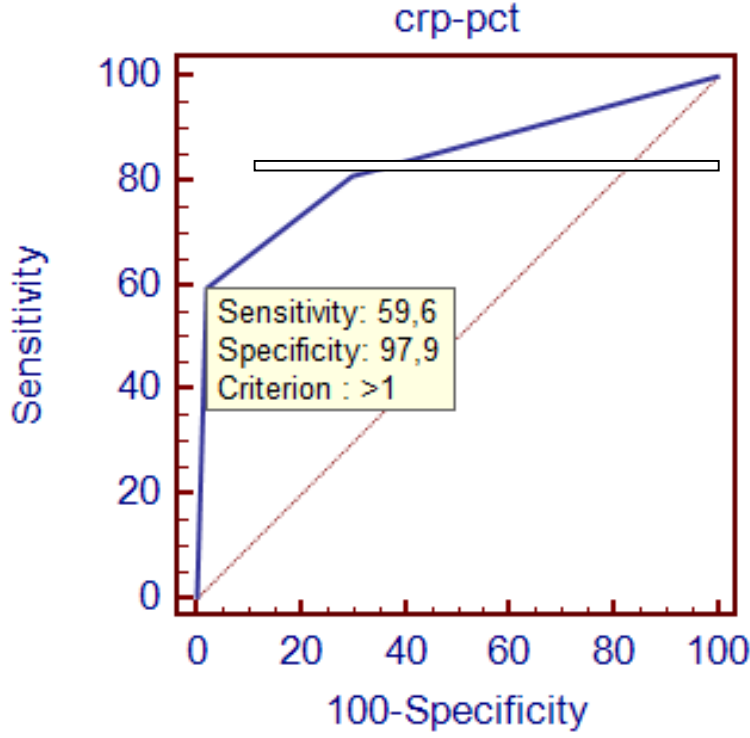
**Şekil 10** .PCT' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi

**Tablo 11** . CRP,PCT ve BK 'nin Cut-off değerleri

| Akut faz reaktanı | Cut off | AUC (%95 CI) | Duyarlılık | Spesivite | P             |
|-------------------|---------|--------------|------------|-----------|---------------|
| CRP               | >22     | 0.776        | 74.5       | 44.7      | <b>0.0001</b> |
| PCT               | >1.07   | 0.835        | 68.09      | 100       | <b>0.0001</b> |
| BK                | >9950   | 0.519        | 78.72      | 87.23     | <b>0.066</b>  |

Hastaların belirlenen cut –off değerlerini kullanarak bir puanlama sistemi yaptık. CRP değerinin > 22 mg/L'nin üzerinde olması 1 puan altı 0 puan, PCT değerinin > 1.07 ng/mL üzerinde olması 1 puan altı 0 puan, BK değerinin > 9950 mm<sup>3</sup> olması 1 puan altı 0 puan olarak alındı. PCT ve CRP parametreleri beraber değerlendirildi. Parametrelerin birlikteliğinin viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırma gücüne ROC analizi ile bakıldı. Parametlerin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu (p<0.0.0001) ( AUC= 0.835). ROC analizine göre PCT ve CRP değerinin skor toplamı >1 puan üstü olması % 59.6 (44.3-73.6) duyarlılık ve %97.8 (88,7- 99,9) özgülük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı(PPD:%96.6, NPD:%70.8(58.7-81,7) ). PCT ve CRP değerinin skor toplamı >2 puan üstü olması % 0 (0,0 - 7,5) duyarlılık

ve %100 (92,5 - 100,0) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı(Şekil 11).

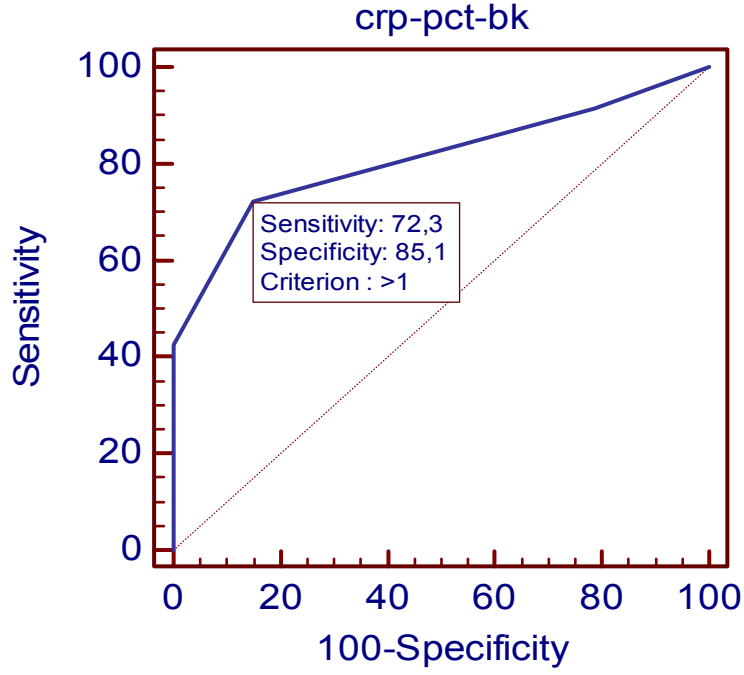


**Şekil11.** PCT ve CRP' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi

Prokalsitonin, CRP ve BK parametreleri beraber değerlendirildi. Parametrelerin birlikteliğinin viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırma gücüne ROC analizi ile bakıldı. Parametlerin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.0.001$ ) ( AUC= 0.812). ROC analizine göre PCT-CRP-BK değerinin skor toplamı >1 puan üstü olması % 72.3 (57,4 - 84,4) duyarlılık ve %85.1 (71,7 - 93,8) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı(PPD:%82.9,NPD:%75.5).

Hastaların skor toplamının > 2 puan üzerinde olması durumunda % 42,55 (28,3 - 57,8) duyarlılık ve %100 (92.5-100) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı.

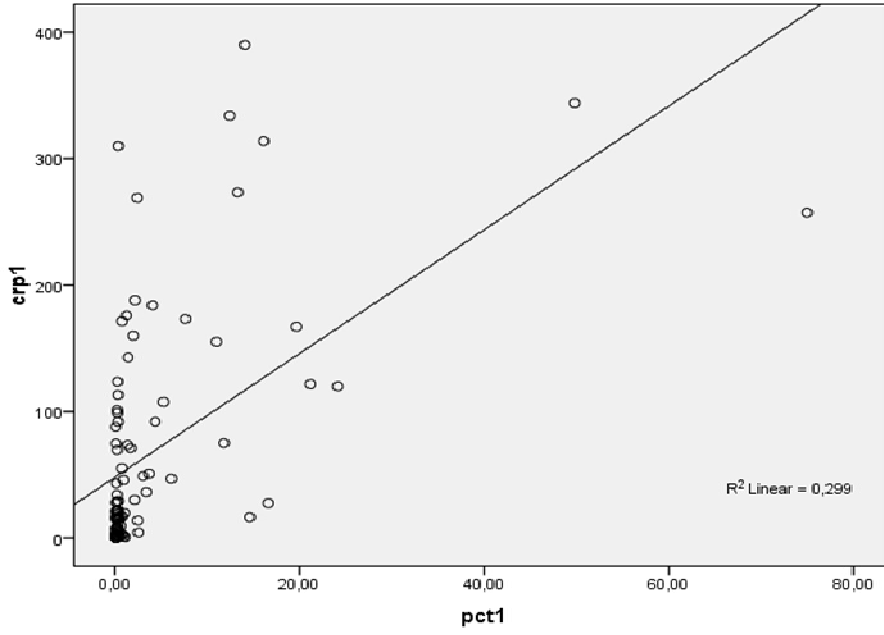
Hastaların skor toplamının > 3 puan üzerinde olması durumunda % 0 (0-7.5) duyarlılık ve %100 (92.5-100) özgüllük ile bakteriyel enfeksiyonluları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği saptandı (Şekil 12).



**Şekil 12.** PCT, BK ve CRP' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi

C-reaktif protein, PCT ve BK arasındaki korelasyonu incelediğimizde hastaların 1.gün CRP değeri ile 1. gün PCT arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0.001$  R katsayısı=0.547) (Şekil 13).





**Şekil 13.** Birinci gün CRP-PCT arasındaki korelasyon

Birinci gün CRP değeri ile 1. gün beyaz küre sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0.258$  R katsayısı=0.118). Birinci gün PCT değeri ile 1. gün beyaz küre sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0.084$  R katsayısı=0.179)(Tablo 12).

**Tablo 12.** CRP-PCT-WBC arasındaki korelasyon

|       | Değişkenler | Korelasyon katsayısı ( r ) | P      |
|-------|-------------|----------------------------|--------|
| 1.Gün | CRP-PCT     | 0.547                      | <0.001 |
|       | CRP-BK      | 0.118                      | 0.258  |
|       | PCT-BK      | 0.179                      | 0.084  |

Viral ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt edici önemli parametreleri belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yaptık. PCT parametresi anlamlı bulundu. PCT' nin 1 ng/mL artışı, bakteriyel olmayı 6.6 kat arttırmaktadır(Tablo 13).

**Tablo 13.** BK, CRP, ANS ve PCT arasındaki regresyon

| Değişken   | Çok değişkenli analizde Odds oranı | Çokdeğişkenli analizde P değeri | %95 güven aralığı |               |
|------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------|
|            |                                    |                                 | Alt               | Üst           |
| BK         | 1.000                              | .103                            | 1.000             | 1.000         |
| CRP        | 1.011                              | .106                            | .998              | 1.024         |
| <b>PCT</b> | <b>6.646</b>                       | <b>.005</b>                     | <b>1.794</b>      | <b>24.621</b> |
| ANS        | 1.000                              | .254                            | 1.000             | 1.001         |

C-reaktif protein ve PCT nin seyrine baktığımızda PCT ve CRP nin 3. ve 7. günlerdeki düşüşleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ( $p < 0.001$ )(Tablo14)

**Tablo14.** Bakteriyel enfeksiyon PCT ve CRP günlere göre seyri

|     | 1.gün              | 3.gün              | 7.gün            | p      |
|-----|--------------------|--------------------|------------------|--------|
| CRP | 75.06[16.4-173.25] | 41.14[11.51-84.43] | 6.33[2.51-22.82] | <0.001 |
| PCT | 2.45[0.36-11.82]   | 1.6[0.44-3.96]     | 0.17[0.10-0.45]  | <0.001 |

## 7. TARTIŞMA

Enfeksiyonların erken tanınması günümüzde klinisyenler için hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. Enfeksiyonların büyük kısmından bakteriler ve virüsler sorumludur. Bakteriler çoğu zaman tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit edici tablolara yol açarken, viral enfeksiyonlar çoğu zaman kendiliğini sınırlar. Farklı yaklaşım gerektiren bu iki tablonun çoğu zaman birbirinden ayrımı klinisyeni çok zorlamaktadır. Hastaların klinisyene başvuru şikayetleri iki grupta da benzer olması nedeni ile klinik olarak tanı konması her zaman mümkün olmaya bilir. Enfeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısı denildiğinde doğal olarak ilk akla gelen işlem, söz konusu etkeni kültür ortamında üretmeye çalışmaktır. Ancak bazı tür bakterilerin üreme süresinin uzun olması, genel olarak virüslerin üretilmesi için gerekli olan doku kültürü işleminin pahalı, karmaşık ve özel donanımlı laboratuvar gerektirmesi; bazı mikroorganizmaların üretiminin mümkün olmaması, kültür örneğinin antibiyotik başladıktan sonra alınması ya da örneklerin uygun olmayan koşullarda laboratuvara gönderilmesi gibi durumlarda kültür tekniklerinin yetersiz kaldığı bilinmektedir<sup>124</sup>. Diğer laboratuvar belirteçlerinin de duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olmaması nedeni ile tanı koymak karmaşık bir hal almaktadır. Ayrımı yapılamayan bu iki tablodan bakteriyel enfeksiyonlarda tedavi geç başlanması durumunda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmekte iken; viral enfeksiyonlarda ise gereksiz antibiyotik kullanımı ile ilişkili olarak bakteriyel direnç sorunu ortaya çıkabilmekte ve antibiyotik direnci küresel bir sorun haline gelmektedir. Gereksiz hastanede yatış ve antibiyotik kullanılması nedeniyle ülke ekonomisine büyük bir yük getirmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, antibiyotik kullanımını daha objektif ve kanıta dayalı hale getirmek amaçlı bakteriyel ve viral enfeksiyonların kısa sürede ayrımına yardımcı olabilecek duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ve maliyeti düşük laboratuvar belirteç kullanım stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır<sup>125</sup>.

Günümüzde bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımında kültür dışı kullanılan çok sayıda belirteç olmakla beraber en önemlileri beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, ESH, CRP, ve PCT'dir.

Bu belirteçlerden sıkça kullanılan beyaz küre sayısı vücudun enflamasyona karşı reaksiyonunda mikrobiyal fagositozda rol oynayan önemli hücrelerdir. Ancak

sadece enfeksiyon varlığında değil enflamatuvar süreçlerde, metabolik durumlarda, intoksikasyonlarda, akut hemoraji ve hemolizde, malignensilerde, stres, egzersiz, steroid tedavisi, yanık, gangren gibi doku nekrozlarında da artış gösterebilir<sup>63,65</sup>.

Poyrazoğlu ve ark.<sup>126</sup>'nın yaptığı çalışmada bakteriyel ve viral pnömoni ayırımında BK >15.000 mm<sup>3</sup> olduğunda bakteriyel pnömoniyi göstermede duyarlılığı % 90, özgüllüğü %100 olarak saptanmış. Ayata ve ark.<sup>127</sup>'nin yaptığı başka bir çalışmada ise bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında BK >15000 mm<sup>3</sup> olduğunda duyarlılığı %62, özgüllüğü ise % 72 olarak saptamışlar. Moulin ve ark.<sup>128</sup>'nin yaptığı çalışmada ise viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında BK > 15000 mm<sup>3</sup> olduğunda duyarlılığı %65, özgüllüğü ise %79.3 bulmuşlardır. Çalışmamızda ise BK > 15000 mm<sup>3</sup> olduğunda duyarlılığı % 40 özgüllüğü ise % 51 olarak saptadık. Literatüre göre bakıldığında çalışmamızda beyaz kürenin duyarlılığının ve özgüllüğün düşük olması çalışmalardaki bakteriyel enfeksiyon farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Bu sonuçlar bize bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında beyaz küre sayısının her tür enfeksiyonda tek başına kullanımının yeterli olmadığını göstermektedir.

C-reaktif protein akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard infarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi düzeyi artmaktadır. CRP düzeyinin bakteriyel karşılaşmadan 12-18 saat sonra yükselmesi bazı hastalarda erken dönemde alınmış kan örneklerinde CRP düzeylerinin düşük düzeyde bulunmasına ve yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir<sup>126</sup>.

Literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de ESH'ya göre çok daha az faktörden etkilenmektedir<sup>76</sup>. CRP düzeyi enflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır<sup>75</sup>.

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır<sup>4,43</sup>. Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirüs, sitomegalovirüs, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir<sup>75</sup>.

Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP

değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır<sup>80</sup>.

CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir<sup>81,82</sup>.

Tayyil ve ark.<sup>129</sup>'nin yaptığı bir çalışmada bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede CRP >50 mg/L olduğunda %75 duyarlılık ve % 68,7 özgüllük saptanmıştır.

Margaret ve ark.<sup>130</sup>'nin 267 hastada yaptığı bir çalışmada CRP > 10 mg/l olduğunda duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %55 saptanırken, CRP > 20 mg/L olduğunda duyarlılığı %87, özgüllüğü ise % 62 olarak saptarken Yo ve ark.<sup>148</sup>'nin yaptığı 1265 hastadan oluşan çalışmada ise CRP > 9.83 iken ağır bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmedeki duyarlılığı % 74 özgüllüğü % 76 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda CRP > 22 mg/L olduğunda duyarlılığı %74, özgüllüğü ise % 78 olarak saptadık. Çalışmalarda görüldüğü gibi farklı değerlerde duyarlılığın ve özgüllüğün değişken olduğu; bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında belli bir değer verilmesinin zor olduğu düşünülmektedir.

Sağlıklı bireylerde az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonu PCT yapımını uyarır. Prokalsitonin düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek düzeye erişir, iki gün içerisinde normal düzeye iner. Prokalsitonin yarılanma ömrü yaklaşık 20-24 saat kadardır. Prokalsitoninin CRP' den daha önce yükseldiği ve erken dönemde enfeksiyonları belirlemede daha yararlı bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinler de erken dönemde artmaktadır. Fakat yarılanma ömürleri PCT' ye göre oldukça kısa olması nedeniyle enfeksiyonları belirlemede PCT, bu sitokinlere göre üstünlük kazanmaktadır. Prokalsitonin sistemik enfeksiyon tanısının yanı sıra, hastalığın gidişinin ve tedavi yanıtının izleminde, enflamatuvar hastalıkların ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında, travma geçiren, organ transplantasyonu yapılan, uzun süre yoğun bakımda kalan hastaların bakteriyel enfeksiyonlar açısından izlenmesinde kullanılmaktadır<sup>132</sup>.

Toikka ve ark.<sup>133</sup>'nin 126 toplum kökenli pnömonili çocukta yaptıkları çalışmada, bakteriyel pnömonili grupta ortalama PCT değeri 2.09 ng/ml saptanırken viral pnömonili grupta 0.56 ng/ml olarak saptanmıştır. Bakteriyel

pnönonili grupta viral pnömonili gruba göre PCT değeri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Lopez ve ark.<sup>134</sup> 'nın viral veya bakteriyel enfeksiyonu olan 445 hastada yaptığı prospektif bir çalışmada viral enfeksiyon grubunun PCT ve CRP ortalaması sırasıyla  $0.26 \pm 0.17$  ng/ml,  $15.6 \pm 19.8$  mg/L bulunurken, bakteriyel grubun PCT ve CRP ortalaması sırasıyla  $15.9 \pm 47.7$  ng/ml,  $75.2 \pm 76.9$  mg/L olup iki grup arasındaki PCT ve CRP değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmıştır.

Gendrel ve ark.<sup>135</sup> 'nın 74 menenjitli hastada yaptığı bir çalışmada bakteriyel menenjit hastalarının PCT ve CRP ortalamaları sırasıyla 60.9 ng/ml, 143.3 mg/l saptanırken viral menenjitli hastaların PCT ve CRP ortalamaları sırasıyla 0.32 ng/ml, 13.9 mg/L olup iki grup arasında serum PCT ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Ayata ve ark.<sup>127</sup> 'nın 44 hasta (bakteriyel veya viral enfeksiyon) ve 35 sağlam çocukta yaptığı çalışmada 26 hasta bakteriyel enfeksiyon grubu, 18 hasta ise viral enfeksiyon grubunda değerlendirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki PCT ortalaması 15.09 ng/ml, viral enfeksiyon grubundaki PCT ortalaması 0.81 ng/ml kontrol grubunda ise PCT ortalaması 0.5 ng/ml olarak saptanmıştır. Grupların CRP ortalamaları sırasıyla 94.6 mg/L, 13.6 mg/L, < 3.5 mg/L olarak saptanmıştır. CRP'nin özgüllüğünün olmamasına rağmen duyarlılığının yüksek saptaması nedeniyle tanısal değerinin olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda bakteriyel enfeksiyon grubunda 1. gün bakılan CRP ortanca değeri 75.06 mg/L, viral enfeksiyon grubunun ise 14.9 mg/L olup iki grup arasında serum CRP ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bakteriyel enfeksiyon grubunun 1. gün bakılan PCT ortanca değeri 2.45 ng/mL, viral enfeksiyon grubunun ise 0.24 ng/mL olup iki grup arasında serum PCT ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Literatürdekini benzer şekilde bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımında bakteriyel enfeksiyon grubunda viral enfeksiyon grubuna göre CRP ve PCT ortanca değerleri yüksek saptandı. Buna karşın literatüre göre bakteriyel enfeksiyon grubunda ortanca PCT değerini daha düşük olarak saptadık. Bunun hastalarımızdaki şiddetli bakteriyel enfeksiyon sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde PCT' nin rolünü araştıran bir çalışmada, kültür pozitif olan ve olmayan bakteriyel enfeksiyonlu hastaların PCT, neopterin ve CRP değerleri karşılaştırılmış ve parametreler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür<sup>127</sup>.

Venkatesh ve ark.<sup>136</sup> 'nın ağır pnomoli hastalarda yaptığı prospektif bir çalışmada kültür negatif gruba göre kültür pozitif grupta serum PCT düzeyleri ortalaması anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışma süreci boyunca serum PCT ve CRP düzeylerinde düşme kaydedilirken kültür pozitif grupta serum PCT düzeyi anlamlı olarak yüksek kalmaya devam etmiştir.

Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde etken saptanan bakteriyel enfeksiyon grubu ile saptanmayan enfeksiyon grubu arasında PCT, CRP ve BK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gendrel ve ark.<sup>137</sup> 'nin ateşi olan, bakteriyel veya viral enfeksiyon düşünülen 360 çocukta yaptığı çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1: invaziv bakteriyel enfeksiyon (n:46), grup 2: lokalize bakteriyel enfeksiyon (n=78), grup 3: viral enfeksiyonu olan çocuklar (n=236). Grup 1'de PCT ortalaması: 45.9 ng/ml, CRP ortalaması:148.4 mg/L, grup 2'de PCT ortalaması: 4.2 ng/ml, CRP ortalaması: 82.8 mg/L, grup 3 de PCT ortalaması: 0.4 ng/ml, CRP ortalaması: 19.5 mg/L olarak saptanmıştır. İnvaziv bakteriyel grubundaki 46 hastanın 44'ünde PCT değeri 2'nin üzerinde saptanmıştır. Lokalize bakteriyel enfeksiyon grubundaki 59 hastanın PCT düzeyi >1 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Viral enfeksiyon grubunda ise 236 hastanın ise sadece 13 tanesinde PCT >1 ng/ml'nin üzerinde tesbit edilmiştir.

Lorrot ve ark.<sup>138</sup> 'nin 436 hastada yaptıkları çalışmada hastaları 3 grupta incelemiştir. Grup 1: invaziv bakteriyel enfeksiyon (sepsis, menenjit), grup 2: kültür negatif lokalize bakteriyel enfeksiyonlar, grup 3: viral enfeksiyonu olan hastalar. Grupların PCT ortalamaları sırasıyla 41.3±77.4 ng/ml, 3.9±5.9 ng/ml, 0.39±0.57 ng/ml olarak saptandı. İnvaziv veya lokal bakteriyel enfeksiyon grubundaki 126 hastada PCT >1 ng/ml olarak saptanmıştır (duyarlılığı %78). Viral enfeksiyon grubundaki 258 hastada ise PCT<1ng/ml olarak saptanmıştır (özgüllüğü %94).

Çalışmamızda invaziv bakteriyel enfeksiyon grubunun PCT ortalaması  $14.24 \pm 21.71$  ng/ml, lokal bakteriyel enfeksiyon grubunun PCT ortalaması  $5.72 \pm 9.53$  ng/ml bulunmuştur. İnvaziv enfeksiyon grubunun CRP ortalaması  $108,9 \pm 99.87$  mg/L iken lokal enfeksiyon grubunun CRP ortalaması  $112,84 \pm 112.67$  mg/L bulunmuştur. PCT değerinin sistemik enfeksiyonlarda, lokal enfeksiyonlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum literatür verilerini doğrulamakta ve PCT' nin sistemik enfeksiyonlarda daha yararlı bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Ancak CRP değerleri açısından literatürden farklı olarak sistemik enfeksiyon ile lokal enfeksiyon grupları arasında bir fark saptanmamıştır. Bu durum sistemik enfeksiyonları saptamada PCT'nin CRP ye göre daha iyi bir parametre olduğunu düşündürmüştür.

Otuz sekiz menenjitli çocukta serum PCT'nin tanısal değerinin araştırıldığı bir çalışmada, non-bakteriyel gruba göre özellikle bakteriyel menenjitli grupta serum PCT, CRP ve BK'nin anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Tedavinin 3. ve 6. gününde bakılan PCT değerlerinin başvurudaki değerlere göre anlamlı düşüş kaydettiği saptanmıştır<sup>139</sup>.

Sepsisli hastalarda tanısal belirteç olarak PCT ve prognostik belirteç olarak IL-6'nın değerlendirildiği bir çalışmada, PCT bakteriyel enfeksiyon tanısını desteklemede en iyi tanısal performansı göstermiştir. (duyarlılık %74.4 ve özgüllük %86.7). 0, 12, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde değerlendirildiğinde, hayatta kalanlarda IL-6 düzeylerinde kaybedilenlere göre hızlı bir düşüş gösterdiği izlenmiştir. Ayrıca IL-6'nın antibiyotik tedavisinin etkinliğini izlemede en iyi kinetik profili çizdiği gözlenmiştir<sup>140</sup>.

Bakteriyel ve viral menenjitli hastalarda serum PCT düzeylerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, serum PCT, CRP ve BK düzeyleri viral menenjitli gruba göre bakteriyel grupta anlamlı olarak yüksek saptanmış ve tedavinin 3. gününde viral menenjitli gruba göre anlamlı olarak yüksek kalmaya devam etmiştir. Tedavinin 72. saatinde bakteriyel menenjitli grupta serum PCT, CRP ve BK değerlerinin başlangıca göre anlamlı düşüş kaydettiği de saptanmıştır<sup>141</sup>.



Çalışmamızda literatüre benzer şekilde bakteriyel ve viral enfeksiyon grubunda 1. 3. ve 7. günlerde bakılan PCT ve CRP değerlerinin seyri izlendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş kaydedilmiştir. Ancak literatürde PCT düzeyinin 2. gün sonunda normal düzeye geldiği belirtilmesine rağmen çalışmamızda 3.gün PCT ortanca değerinin yüksekliğinin devam ettiği gözlemlendi. Bu sonuç bize hastalığın takibinde PCT değerlerinin normal düzeye dönmesinin daha uzun sürede olabileceğini düşündürmüştür.

Jeong ve ark.<sup>142</sup>'nin, Toikka ve ark.<sup>133</sup>'nin, Pratt ve ark.<sup>143</sup>'nin yaptığı çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon hastalığının takibinde kullanılan PCT ve CRP nin anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç bize iki parametrenin birlikte yükselmemesi durumunda (CRP'nin yükselip PCT'nin normal olduğu gibi ) enfeksiyon dışı nedenlerin olabileceği akılda tutulması gerektiğini düşündürmüştür.

Bakteriyemi tanısında serum PCT düzeyinin kullanımının yararını araştıran 200 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada çok değişkenli analizde, PCT, CRP, BK düzeyleri, başvurudan kan kültürü alınmasına kadar geçen süre, klinik olarak tanımlanan primer enfeksiyon odağının varlığı bakteriyemi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Serum PCT değerinin her 1 ng/mL'lik artışının bakteriyemi riskini 1,21 kat arttırdığı saptanmıştır<sup>144</sup>.

Toplum kaynaklı pnömönide PCT'nin tanısal ve prognostik değerini araştıran bir çalışmada, çok değişkenli analize pnömöni ağırlık skorlaması, akciğer grafisinde infiltrasyonun yaygınlığı ve log PCT dahil edildiğinde sadece logaritmik (log) PCT değeri anlamlı bulunmuştur. Log PCT'nin her bir birimlik artışının pnömokokal pnömöni riskini 1.68 kat arttırdığı saptanmıştır. Yüksek PCT düzeylerinin pnömokokal pnömöniyle ve pnömöninin ağırlığı ile ilişkili olduğunu ve PCT ölçümlerinin toplum kaynaklı pnömönide önemli tanısal ve prognostik değere sahip olduğunu vurgulamışlardır<sup>145</sup>.

Acil servise başvuran hastalarda bakteriyel enfeksiyonu tanımlamada PCT, CRP ve BK'nin belirteç olarak kullanımının tanısal değerini araştıran diğer bir çalışmada, PCT değerlerinin CRP düzeylerinden farklı olarak bakteriyemik

hastalarda anlamlı olarak arttığı ve PCT>2.6 ng/mL olmasının septik şok gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>146</sup>.

Çocuklarda ağır bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında prokalsitoninin önemini araştıran prospektif bir çalışmaya yaşları 1-36 ay arasında olan 72 hasta alınmıştır. 8 hasta ağır bakteriyel enfeksiyon, 19 hasta olası bakteriyel enfeksiyon ve 45 hasta olası viral enfeksiyon tanısı almıştır. Ağır bakteriyel enfeksiyon grubunun ortalama PCT değeri 3,09 ng/mL, olası bakteriyel enfeksiyon grubunun PCT ortalaması 0,64 ng/mL ve olası viral enfeksiyon grubunun ortalaması ise 0,43 ng/mL olup ağır bakteriyel enfeksiyon grubunun PCT ortalaması diğer grupların PCT ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ağır bakteriyel enfeksiyon ve viral enfeksiyon grubu arasındaki ortalama CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PCT >2 ng/mL, CRP>50 mg/L ve WBC>15.000 mm<sup>3</sup> olmanın duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %50/85.9, %75/68.7, %87.5/67.2 olarak saptanmıştır. PCT, CRP ve BK'nin birlikte kombinasyonu halinde duyarlılık ve özgüllük %50/95.3 olarak bulunmuştur. Bu üç parametrenin kombinasyonunun ağır bakteriyel enfeksiyonu tahmin etmede daha yararlı olacağı görüşüyle birlikte tek başına PCT bakılmasının bu kombinasyona yakın duyarlılık ve özgüllük gösterdiği gözlenmiştir<sup>129</sup>.

Alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran hastalarda bakteriyel ve viral etyolojiyi ayırt etmede CRP, neopterin ve PCT kullanımının tanıdaki önemini araştıran bir çalışmada 139 bakteriyel, 128 viral enfeksiyonu olan hasta değerlendirilmiştir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etme performansı CRP için AUC:0,838, PCT için AUC:0.770, neopterin için AUC:0.832, bu belirteçlerin kombine şekilde kullanılması ile CRP ve neopterin için AUC:0.857, PCT, CRP, neopterin birlikteliğinde AUC:0.856 olarak saptanmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonunda bakteriyel ve viral etyolojiyi ayırt etmede bu belirteçlerin 2'li veya 3'lü kombinasyonu şeklinde kullanımının daha güçlü bir ayırım sağladığı vurgulanmıştır<sup>130</sup>.

Kim ve ark.<sup>147</sup>'nin yaptığı çalışmada, akut ateş ile başvuran 300 hastada bakteriyeminin erken tanısal belirteci olarak prokalsitoninin kullanımı araştırılmıştır. Hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1; 58 bakteriyemili hasta, Grup 2; 137 lokal enfeksiyonlu hasta, Grup 3; diğer hastalıkların olduğu 90 hasta ve Grup 4; 15

odağı bilinmeyen ateşi olan hasta. Bakteriyemi grubunun PCT değerleri bakteriyel olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $11.9 \pm 25.1$  ng/mL ve  $2.5 \pm 14.7$  ng/mL,  $p < 0.001$ ). PCT'nin 0.5 ng/mL cut-off değerinde duyarlılık ve özgüllük %74.2/70.1 olarak tesbit edilmiştir ve PCT'nin  $< 0.4$  ng/mL olmasının bakteriyemi doğru olarak ekarte edebildiğini saptamışlardır. Böylece PCT kullanımı ile klinisyenlerin gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği vurgulanmıştır.

Odağı bilinmeyen ateşi olan ve yaşları 7 gün-36 ay arası çocuklarda, ağır bakteriyel enfeksiyonu tanımlamada PCT'nin CRP ve BK ile karşılaştırıldığı meta-analize 8 tane PCT çalışması (1883 hasta), 6 tane CRP çalışması (1265 hasta) ve 7 tane BK çalışması (1649 hasta) dahil edilmiştir. Ağır bakteriyel enfeksiyonu öngörmede risk oranı PCT için 10.6, CRP için 9.83 ve lökosit için 4,26 olarak saptanmıştır. PCT, CRP ve BK için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla 0.83/0.69, 0.74/0.76 ve 0.58/0.73 olarak bulunmuştur. PCT'nin lökosit sayısı ve CRP değerine göre odağı bilinmeyen ateşli hastalarda ağır bakteriyel enfeksiyonu tesbit etmede daha duyarlı bir tanısal parametre olduğunun altını çizmişlerdir<sup>148</sup>.

Andreola ve ark.<sup>149</sup> 'nın 408 hastada yaptığı çalışmada, acil servise başvuran ateşli infant ve çocuklarda ağır bakteriyel enfeksiyonu tanımlamada PCT ve CRP'nin tanısal belirteç olarak kullanımı araştırılmıştır. 94 hastada ağır bakteriyel enfeksiyon tanımlanmış ve bu grubun PCT, CRP, BK ve ANS'ları ağır bakteriyel enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde, odağı bilinmeyen ateşli çocuklarda PCT ve CRP'nin ağır bakteriyel enfeksiyonunu öngörmede BK ve ANS'ndan daha değerli parametreler olduğunu tesbit etmişlerdir. Ağır bakteriyel enfeksiyonlu hastalar kendi içinde sınıflandırıldığında sadece PCT'nin değişik organ tutulumlarında anlamlı olarak değişiklik gösterdiğini ve sepsis-menenjitte en yüksek değerlere ulaştığını tesbit etmişlerdir. Enfeksiyonun başlangıcında PCT'nin daha güvenilir olduğu fakat genel olarak daha duyarlı olmasının da etkisiyle CRP'nin daha kullanışlı bir test olduğu vurgulanmıştır.

Luzzani ve ark.<sup>150</sup> 'nın yoğun bakımda yatan hastalarda yaptığı çalışmada, enfeksiyonu ve sepsisi tesbit etmede CRP ve PCT karşılaştırılmıştır. Her hasta günlük enfeksiyon semptom ve bulguları açısından değerlendirilmiş ve 4

kategoriden birine konulmuştur; negatif, SIRS, lokalize enfeksiyon ve sepsis grubu. Sepsiste PCT'nin CRP'ye göre daha iyi bir belirteç olduğunu ve PCT seyrinin CRP'ye göre enfeksiyon ağırlığı ve organ disfonksiyonu ile daha iyi korelasyon gösterdiğini tesbit etmişlerdir.

Acil servise başvuran ateşli infantlarda invaziv bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında prokalsitoninin performansını araştıran çok merkezli prospektif bir çalışmada 445 çocuk değerlendirilmiştir. PCT ve CRP değerlerinin invaziv enfeksiyonlu hastalarda invaziv olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ateşli çocuklarda viral ve bakteriyel etyolojiyi ayırt etmede CRP PCT ile benzer duyarlılık gösterirken PCT'nin CRP'den daha iyi özgüllük gösterdiği saptanmıştır. İnvaziv ve non-invaziv enfeksiyon ayırımında PCT'nin CRP'den daha iyi duyarlılık ve özgüllük gösterdiği tesbit edilmiştir. Ateşin başlangıcından itibaren 12 saat içinde hastanın değerlendirilmesi durumunda acil serviste invaziv enfeksiyonları tanımlamada PCT'nin çok iyi bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır<sup>134</sup>.

Jeong ve ark.<sup>142</sup> 'nın yaptığı çalışmada kan kültürü ile tanımlanan bakteriyemiye öngörmede PCT ve CRP'nin tanısal kullanımı araştırılmış, 3343 hastada PCT, CRP ve kan kültürü çalışılmıştır. Bakteriyemi grubunda PCT değerleri bakteriyemi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. CRP ve PCT'nin bakteriyemiye, non-bakteriyel gruptan ayırt edici performansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (PCT için AUC: 0.76 ve CRP için AUC:0.64). CRP ve PCT'nin gerçek bakteriyemiye kontaminasyondan ayırt edici performansı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (PCT için AUC: 0.86 ve CRP için AUC:0.65). Sonuç olarak, PCT'nin kan kültürü kontaminasyonunu ekarte etmede daha iyi bir tanısal güce sahip olduğunu böylece gerçek bakteriyemi öngörmede PCT'nin CRP'ye göre daha yararlı bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır.

Ateşli çocuklarda ağır enfeksiyonları tanımlamada laboratuvar testlerinin tanısal değerlerini araştıran 14 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında değişen ve başvuru şikayeti ateş olan çocuklar değerlendirilmiştir. Ağır enfeksiyonu ekarte etmede PCT için cut-off değeri 2 ng/mL ve CRP için cut-off değeri 80 mg/L olarak saptanmıştır. Ağır enfeksiyonu ekarte

etmede gerekli en düşük cut-off değerlerinin, PCT için 0.5 ng/mL ve CRP için 20 mg/L olduğunu tesbit etmişlerdir. Belirteç olarak BK kullanımının ağır enfeksiyonları ekarte etmede diğer inflamatuvar belirteçlerden daha az değerli olduğu saptanmıştır. CRP, PCT ve idrar analizinin kombine çalışılması ile klinik kararın verilmesinde en iyi performansın sergilendiği gözlenmiştir<sup>151</sup>.

Acil servise ateş ile başvuran toksik görünümü olmayan ve ateş odağı bulunamayan infantlarda invaziv bakteriyel enfeksiyonu tanımlamada prokalsitoninin önemini araştıran bir çalışmada, 36 ayından küçük 868 hasta değerlendirilmiştir. 15 tanesinde invaziv bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. PCT'nin invaziv bakteriyel enfeksiyonu ayırmadaki ayırt edici performansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (PCT için optimum cut-off 0.9 ng/mL duyarlılık %86 ve özgüllük %90.5 AUC: 0.87). CRP için invaziv bakteriyel enfeksiyonu ayırt edici performansta optimum cut-off 91 mg/L, duyarlılık %33.3, özgüllük %95.9 ve AUC:0.79 olarak bulunmuştur. 8 saatten kısa ateş öyküsü olan infantlarda PCT için invaziv bakteriyel enfeksiyonu ayırt edici performansta AUC: 0.97 ve CRP için AUC: 0.76 olarak tesbit edilmiştir. Sonuç olarak PCT, odağı bilinmeyen ateşi olan ve toksik görünmeyen infantlarda invaziv bakteriyel enfeksiyonu öngörmeye özellikle 8 saatten kısa ateş öyküsü olanlarda yararlı bir belirteç olarak vurgulanmıştır<sup>152</sup>.

Odağı bilinmeyen ateş ile başvuran 3 ayın altındaki infantlarda ağır bakteriyel enfeksiyonu öngörmeye kullanılan belirteçleri karşılaştıran diğer bir çalışmada, 347 hastanın %23.63'ünde ağır bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Ortalama CRP, PCT, BK ve nötrofil sayıları ağır bakteriyel enfeksiyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. PCT için ağır bakteriyel enfeksiyonu ayırt edici performansta AUC: 0.77 ve CRP için AUC değeri: 0.79 olarak bulunmuş ve her ikisi de BK'den (BK için AUC: 0.67) daha güçlü bir belirteç olarak saptanmıştır. Ağır bakteriyel enfeksiyonda ve kısa süreli ateş öyküsü olan infantlarda PCT'nin tanısal değeri CRP'den daha yüksek tesbit edilmiştir<sup>153</sup>.

Çalışmamızda bakteriyel gruptaki hastaların 12 (%25,5) sinde 1. günde PCT < 0.5 ng/ml saptandı. PCT için cut-off değeri < 0.5 ng/ml alındığında yanlış negatiflik %25.5 olarak saptandı. Hastaların 8'inde (%17) 1. günde PCT < 0.25 ng/ml tesbit edildi. PCT için cut-off değeri < 0.25 ng/ml olarak alındığında yanlış

negatiflik %17 olarak hesaplandı. Viral enfeksiyon grubumuzdaki 47 hastanın 8'inde (%17 ) 1. günde PCT >0.5 ng/ml olarak saptandı. PCT için cut-off değeri >0.5 ng/ml olarak alındığında yanlış pozitiflik oranı %17 olarak tesbit edildi. Hastaların 21'inde (%44,6) 1. günde PCT > 0.25 ng/ml olarak bulundu. PCT için cut-off değeri > 0.25 ng/ml olarak alındığında yanlış pozitiflik oranı %44,6 olarak saptandı. Bundan dolayı günümüzde kullanılan > 0.5 ng/ml PCT değerinden daha yüksek cut-off değerlerinin kullanılmasının bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında daha yararlı olacağını düşünüyoruz.

Liaudat ve ark.<sup>154</sup>'nin bakteriyemi tanısında serum PCT düzeyinin kullanımının yararını araştıran çalışmasında, serum PCT, CRP, BK düzeyleri, başvurudan kan kültürü alınmasına kadar geçen süre, klinik olarak tanımlanan primer enfeksiyon odağının varlığı bakteriyemi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Fakat PCT için 0.5 ng/mL cut-off değerinin bakteriyemi tesbit etmede yeteri kadar duyarlı olmadığını belirtmişlerdir. Sadece PCT değerinin tanıda kullanılması halinde bakteriyemik hastaların %44'ünde yanlış negatiflik saptanmış ve bunun da hastaların yetersiz tedavi alımına neden olabileceğini vurgulamışlardır.

Viallon ve ark.<sup>155</sup> 'nin bakteriyel ve viral menenjitli hastalarda yaptığı çalışmasında, PCT için 0.2 ng/mL cut-off değerinin kullanılmasının duyarlılığı arttırdığını fakat aynı zamanda yanlış pozitif sonuçların da %43 gibi değerlere ulaşabildiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda PCT >1.07 ng/mL değeri için viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük %68.09/100 olarak tesbit edilmiştir. CRP >22 mg/L değeri için duyarlılık ve özgüllük %74.5/44.7 ve BK >9950 mm<sup>3</sup> değeri için duyarlılık ve özgüllük %78.72/87.23 olarak saptanmıştır. PCT ve CRP'nin kombinasyonu halinde (skor toplamının 1'nin üzerinde olması halinde) viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük %59.6/97.8 olarak saptanmış ve bu kombinasyonun sadece PCT ile viral/bakteriyel ayırımı öngörmede ekstra bir üstünlük katmadığı gözlenmiştir. Skor toplamı 2'nin üzerinde olması durumunda ise duyarlılık ve özgüllük %0/100 olarak saptandı. Buda iki parametrenin pozitif olması durumunda özgüllüğünün çok yüksek olmasına karşın duyarlılığının 0 olmasından dolayı kullanışlı olmadığını düşündük. PCT >1.07 ng/mL, CRP >22 mg/L ve BK >9950 mm<sup>3</sup> olacak şekilde üçlü kombinasyon

yapıldığında (skor toplamı 1'nin üzerinde olması halinde) viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük %72.3/85.1 olarak saptanmıştır. Skor toplamının 2'nin üzerinde olması halinde duyarlılık ve özgüllük %42.5/100 olarak saptanmıştır. Bu iki skor toplamında dahi duyarlılık ve özgüllüğün PCT'nin tek başına kullanımına ek katkı sağlamadığı hatta daha düşük duyarlılık oranları ortaya çıktığını saptadık. Bu ikili ve üçlü kombinasyonların PCT'nin tek başına kullanımına katkı sağlamadığını düşünüyoruz

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayımızın az olması, viral enfeksiyon grubundaki hastalarda viral etyolojiyi kanıtlamada viral PCR çalışması ile desteklenememiş olması, PCT'nin viral bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede ve antibiyotik tedavisine yanıtı izlemede çeşitli sitokinlerle kıyaslanamamış olmasıdır.

Çalışmamızın katkıları; viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede PCT, CRP ve BK'nin 3'lü kombinasyonunun yapılarak uygun cut-off'un saptanması, ayrıca PCT'nin (cut-off: 1.07 ng/mL) tek başına diğer parametrelerin kombine çalışılması sonucuna göre daha yüksek duyarlılık ve benzer özgüllükte viral-bakteriyel enfeksiyonu saptama gücüne sahip olduğunun gösterilmesiyle literatüre ek katkıda bulunmasıdır.

Prokalsitonin > 1.07 ng/ml olduğu durumlarda bakteriyel enfeksiyonu göstermede daha anlamlı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çocukluk çağı enfeksiyonlarında viral ve bakteriyel etyolojiyi ayırt etmede ve bakteriyel enfeksiyonda antibiyotik tedavisine yanıtı izlemede PCT önemli bir tanısal ve prognostik belirteçtir.

## 8.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmaya çalışma kriterlerini tamamlayan 94 hasta alındı. Alınan 94 hastanın yaş ortalaması  $47,65 \pm 40,238$  (3-144) ay olarak saptandı. Hastaların 61 tanesi erkek (%64.9), 33 tanesi kız (%35.1) hastaydı.

1. Gruplar arasında yaşların ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu

2. Hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde bakteriyel enfeksiyon grubunda ortalama ateş değeri  $39.11^{\circ}\text{C}$  (39-39.4) viral enfeksiyon grubunda  $38.8^{\circ}\text{C}$  (38.4-38.9) bulundu.Gruplar arasında ateş ortalam değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

3.Gruplar arasında solunum, kalp tepe atımı, tansiyon değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

4. Bir ,üç ve yedinci günlerde bakılan beyaz küre sayı ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

5. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan CRP ortanca değeri  $75.06 \text{ mg/L}$  (16.4-173.25) viral enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan CRP ortanca değeri  $14.9 \text{ mg/L}$  (2.9-21.58) olarak saptandı. İki grup arasında ortanca değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

6. Üçüncü gün bakılan CRP ortanca değeri  $41.14 \text{ mg/L}$  (11.51-84.43), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan CRP ortanca değeri  $6.1 \text{ mg/L}$  (1.3-18.64) ortanca değerler istatistiksel olarak farklı idi.

7. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan CRP ortanca değeri  $6.33 \text{ mg/L}$  (2.51-22.82), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan CRP ortanca değeri  $2.5 \text{ mg/L}$  (0.33-6.43) ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

8.Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan PCT ortanca değeri  $2.45 \text{ ng/mL}$  (0.36-11.82), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 1. gün bakılan PCT ortanca değeri  $0.24 \text{ ng/mL}$  (0.12-0.36) ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

9. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan PCT ortanca değeri  $1.6 \text{ ng/mL}$  (0.44-3.96), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 3. gün bakılan PCT



ortanca değeri 0.18 ng/mL (0.11-0.31) ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

10. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.17 ng/mL (0.1-0.45), viral enfeksiyon grubundaki hastaların 7. gün bakılan PCT ortanca değeri 0.11ng/mL(0.1-0.15) fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

11. Bakteriyel enfeksiyon grubundaki hastalar invaziv (sepsis, menenjit, enfektif endokardit) ve lokalize (üsye, pnomoni, lenfadenit, septik artrit) enfeksiyon olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında CRP, BK, absolü nütrofil sayısı (ANS) ve PCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

12. Bakteriyel ve viral enfeksiyon gruplarındaki ANS ilişkisini incelediğimizde bakteriyel enfeksiyon grubundaki ortalama ANS değeri 10418±13542,6, viral enfeksiyon grubundaki ortalama ANS değeri 6954±4466 olarak saptandı. İki grup arasında ANS ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı.

13. Bakteriyel grubu kendi arasında kültür pozitif veya septifast PCR pozitif olanlar, kültür negatif ve septifast PCR negatif olarak iki grupta inceledik. İki grup arasındaki BK, PCT, CRP ve ANS karşılaştırdığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

14. Prokalsitoninin ROC analizine göre 1.07 ng/mL'nin üzerinde olması %68.1 duyarlılık ve %100 özgüllükle bakteriyel enfeksiyonu viral enfeksiyondan ayırdığı saptanırken CRP'nin 22 mg/L üzerinde olması %74.5 duyarlılık ve %78.7 özgüllükle bakteriyel enfeksiyonu viral enfeksiyondan ayırdığı saptandı.

15. Etken saptanan bakteriyel ve viral enfeksiyonların kullanıldığı ve daha geniş hasta serilerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

16. Maliyeti düşürmek amacıyla çoklu biyokimyasal parametre yerine sadece PCT bakılabilir.

## 9. KAYNAKLAR

1-Rossum van AMC, Wulkan RW, Qudesluys Murphy AM et al. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *The Lancet Infect Dis* 2004; 4:620-630.

2-Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15: 74-80.

3.Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-87.

4-Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15 :81-88.

5-Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM(eds).Zinsser *Microbiology* 19th ed. Connecticut: Prentice-Hall International:1988:879-950.

6-Stratton CW, Rinaldi MG. Attributes of infectious agents.In: Hoeprich PD,Jordan MC, Ronald AR(eds).*Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott;1994:2-3.

7-Dermody TS, Tyler KL. Introduction to viruses and viral diseases.In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2000:1536-1537.

8-Strauss EG, Strauss JH, Levine AJ. Virus evaluation. In: Fields BN, Knipe DM (eds). *Fundamental Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press;1991:167-168.

9-Ustaçelebi Ő (ed). *Genel Viroloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Yayıncılık;1992:1-2.

10-Prescott LM, Harley JP, Klein DA (eds), *Microbiology* 4th ed. Boston: WBC McGraw-Hill;1999:335-336.

11. Salyers A, Whitt DD(eds), *Microbiology: Diversity, Disease, and the Environment* 1 st ed.Bethesda, Maryland: Fitzgerald Science Press;2001:197-198.

12. Wilfert CM, Joklik WK. Pathogenesis of Viran Infections. In: Joklik WK, Willet CM, Amos DB, Wilfert CM, eds. Zinsser Microbiology, 20th ed Connecticut:Appleton and Lange;1992;933-934.
13. Herold BC, Spear PG. Virus-Host Interactions. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR, eds. The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997;47-48.
14. Sen GC. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol 2001;55:255-256.
15. Levy DE, Garcia-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. Cytokine Growth Factor Rev.2001;12(2-3):143-145.
16. Swann SA, Williams M, Story CM et al. HIV-1 Nef blocks transport of MHC class I molecules to the cell surface via a PI-3 kinase –dependent pathway. Virology. 2001; 282:267-268.
17. Cohen GB Gandhi RT, Davis DM, et al. The selective downregulation of class 1 major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV –infected cells from NK cells. Immunity.1999;10:661-663.
18. Söyletir G. Viral enfeksiyonların Genel Özellikleri. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002;1165-1166.
19. Schneider SS, Niewisk S, Schneider SJ, et al. V. Measles virus induced immunosuppression:targets and effector mechanisms. Curr Mol Med 2001:163-165.
20. Pickup DJ. Poxviral modifiers of cytokine responses to infection. Infect Agent Dis.1994;3:116-117.
21. Cunnion KM. Tumor necrosis factor receptors encoded by poxviruses. Mol Genet Metab. 1999;67:278-280.
22. Saraiva M, Alcami A, Crm E. A novel soluble tumor necrosis factor receptor encoded by poxviruses. J Virol.2001;75:266-267.
23. Wold WS. Adenovirus genes that modulate the sensitivity of virus-infected cells to lysis by TNF. J Cell Biochem.1993;53:329-330.

24. Krajcsi P, Dimitrov T, Hermiston TW, et al. The adenovirus E3-14.7K protein and the E3-10.4K/14.5K complex of proteins which independently inhibit tumor necrosis factor(TNF)- induced apoptosis, also independently inhibit TNF-induced release of arachidonic acid. *J Virol.*1996;70:4904-4905.
25. Seow HF. Pathogen interactions with cytokines and host defense: an overview. *Vet Immunol Immunopathol.*1998; 63:139-140.
26. Liu Y, Waal Malefyt R, Briere F, et al. The EBV IL-10 homologue is a selective agonist with impaired binding to the IL-10 receptor. *J Immunol.* 1997;158:604-605.
27. Zinkernagel R. Virus induced immune deficiency disease AIDS: direct pathogenic effect of the virus or immunopathology. *Verh Disch Ges Pathol* 1994;78:166-168.
28. Zinkernagel RM, Planz O, Ehl S et al. General and specific immunosuppression caused by antiviral T cell responses *Immunol Rev*,1999;168:305-306
29. Gümüşova S, Yazıcı Z. *Viroloji Ders Notları.* Samsun 2009;90-93.
30. Gold HS, Eisenstein BI. Bacterial diseases. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 2065 -2067.
31. Manuselis G, Mahon CR. Bacterial cell structure, physiology, metabolism, and genetics. In: Mahon CR, Manuselis G(eds). *Textbook of Diagnostic Microbiology* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company;2000:2-3.
32. Pelczar MJ, Chan ECS, Krieg NR(eds). *Microbiology Concepts and Applications.* International ed. New York: McGraw-Hill;1993 :12-14.
33. McClane BA, Mietzner TA, Dowling JN, Phillips BA(eds). *Microbial Pathogenesis* 1st ed. Connecticut: Fence Creek Publishing;1999:7-8.
34. Murray PR, Kobayashi GS, Phaller MA, Rosenthal KS(eds). *Medical Microbiology*, 2nd ed. London: Wolfe;1994;1-2.
35. Manuselis G, Mahon CR. Bacterial cell structure, physiology, metabolism, and genetics. In: Mahon CR, Manuselis G(eds). *Textbook of Diagnostic Microbiology* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company;2000:2-3.
36. Kılıç A. Bakteriyel sınıflandırma, yapı ve çoğalma. Başustaoğlu A. *Tıbbi Mikrobiyoloji.* Altıncı baskı. Atlas Kitapçılık. Ankara 2010;16-21.

37. Bannister BA, Begg NT, Gillespie(eds). Infectious Disease 2nd ed. London: Blackwell Science; 2000:23-24.
38. Salyers AA, Whitt DD(eds). Bacterial pathogenesis. A molecular approach. Washington: American Society for Microbiology; 1994:30-31.
39. Baysal B. Bakteriyel enfeksiyonların Patogenezi. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi 1999;110-112.
40. Küçüker Anğ M. Bakterilerin patojenite mekanizmaları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 1988;18:71-86.
41. Old DC. Virulence Mechanisms. Mc Gee, Isaacson, Wright(eds). Oxford Textbook of Pathology .Oxford University Press, New York 1992: 417-418.
42. Koçoğlu F. Enfeksiyon Hastalıklarının Epidemiyolojisi. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002;33-35.
43. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M. Clinical Critical Care Medicine , Akpir K., Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım, 2009:3-5
44. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987;317: 379-385.
45. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. Immunol Today 1995; 16: 21-26.
46. Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. Clin Immunol Immunopathol 1990 May; 55: 157-170.
47. Michie HR, Manogue KR, et all. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988 Jun 9; 318: 1481-1486.
48. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). Science 1985 Nov 8; 230 (4726): 630-632.
49. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival, in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. Crit Care. 2007;11:55-56.
50. Kılıç YA. Yoğun Bakım Skorum Sistemi: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz? Yoğun Bakım Dergisi 2002; 2:26-31.
51. Dinarello CA. Interleukin-1. Rev Infect Dis 1984; 6: 51-95.
52. Dinarello CA, Thomson RC. Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. Immunol Today 1991 Nov; 12 : 404-495.

53. Dinarello CA. Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998; 16 : 457-499.
54. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991 Jun; 163 : 1177-1184
55. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-14.
56. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337 : 1-9.
57. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Powell KR, editor. Infectious disease. 16 th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company; 2000:736-738.
58. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999; 179: 294-304.
59. Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J Exp Med.* 1986;163: 1433-1450.
60. Netea MG, Kullberg BJ. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 178-184
61. Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis.* 1998; 10: 168-189.
62. Stitt JT. Prostaglandin E as the neuronal mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med.* 1986; 59: 137-149.
63. Ganrtner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology Saunders Co. Philadelphia 1997:3-4.
64. Philip AG. White blood cells and acute phase reactants in neonatal sepsis, *Pediatrics* 1984;39:371-383.
65. Pincus MR, Abraham NZ. Interpreting laboratory results, "Henry JB: Clinical, Laboratory Diagnosis and Management by Laboratory Methods" kitabında, Saunders Co. Philadelphia 2001;92-107.
66. Özgüner MF: Kan fizyolojisi ders notları, Isparta 2002:3-4
67. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998; 3:220-225.

68. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-516.
69. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: still a helpfulest when used judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257-274.
70. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005; 43:155-165.
71. Katz PR, Gutman SI, Richman G, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein compared in the elderly, *Br J Clin Pract* 1989;43:252-254.
72. Munno I, Marinaro M, Bassi A et al. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 2001; 41: 764-767.
73. Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell migration and inflammation. *immunology*. Mosby.London. 1996; 14: 1-9.
74. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805–1812.
75. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
76. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-16.
77. Pova P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:235-243
78. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.
79. Calandra T, Baumgartner JD. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990 May; 161 : 982-987.
80. Kono T, Otsuka M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-499.
81. Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 1984;12: 328-330.

- 82.Thomas NG. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *British Journal of Hospital Medicine* 1997; 58: 521-523.
- 83.Hatipoğlu H,Erkal S,Türkmen S ve ark. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. *JOPP Derg* 2011 : 5-11.
- 84.Yılmaz A, Arıbaş ET. Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein. *Genel Tıp Derg* 2001:11 ; 99-103.
- 85.Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.
- 86.Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: MichaelMeisner (ed). *Biochemical and clinical aspects*. 23 tables, 3rd rev and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000:1-96.
- 87.Altındış M, Ozdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 251-257.
- 88.Müller B,Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
- 89.Blijlevens NMA, Donnelly JP. Procalcitonin does not discriminateinfection from inflammation after allogenic bone marrow transplantation. *Clin Diag Lab Immunology* 2000; 7: 889-892.
- 90.Boeken U, Feindt P. The influence of extracorporeal circulation and inflammatory responses such as SIRS and sepsis on secretion of procalcitonin. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 225-226.
- 91.Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-688.
- 92.Assicot M, Genderel D, Carasin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
- 93.Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-588.
- 94.Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, et al. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* 1997; 487-488.
- 95.Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1986; 46: 812-818.



96. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, et al. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* 1978 Jan 7; 1 : 16-18.
97. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, et al. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with plasmodium falciparum malaria. *J Infect Dis* 2001; 183: 1161-1164.
98. Hollenstein U, Looareesuwan S, et al. Serum procalcitonin levels in severe plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 860-863.
99. Gerard Y, Hober D, Petitjen J, et al. High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). *Infection* 1995; 23: 310-311.
100. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic Syndromes. *Critical Care Clinics* 2001; 17: 1-57.
101. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, et al. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
102. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiessl CH, et al. Procalcitonin—A marker or modulator of the acute immune response. *Intens Care Med* 1996; 22 : 14-15.
103. Benador N, Siegrist CA . Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-1425.
104. Girardin E, Gueran T, Galetto–Lacour A, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid test for the management urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 507-511.
105. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, et al. Procalcitonin differentiates infection and rejection after solid organ transplantation. *Intens Care Med* 1997; 23: 513-514.
106. Gendrel D, Raymond J. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242.
107. Harbarth S, Holeckova K. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.

108. Aygun C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 83-89.
109. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intens Care Med* 1998; 24: 680-684.
110. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med* 1998; 24: 185-188.
111. Aouifi A, Piriou V. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesthesia* 1999;83: 602-607.
112. Bernard L, Ferriere E, Casassus P, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27:14-15.
113. Engel A, Mack E, Kern P, et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998;26: 213-214.
114. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000; 111:1093-1102.
115. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, et al. Procalcitonin- a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26: 202-211
116. Ruukonen E, Nousiainen T, Pulkki K, et al. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 283-285
117. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, et al. C-reactive protein and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:1137-1142.
118. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26:274-276.

119. Moosing F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1998; 25:1531-1533.
120. Brunkhorst FM, Forcyki ZF, Wagner J. Frühe identifizierung der biliaren akuten pankreatitis durch procalcitonin-immunreaktivitat-vorläufige ergebnisse *Chir Gastroenterol* 1995; 11: 42-46.
121. Lesser HG, Gross V. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-785.
122. Dandona, Nix D. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
123. Bronkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Identification of immune activation of infectious origin by procalcitonin-immunoreactivity in different body fluids. *Clin Intensive Care* 1996; 7: 41-42.
124. Badur S. Enfeksiyon Hastalıklarında yeni tanı yöntemleri. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; 131-132.*
125. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39: 206-207.
126. Poyrazoğlu MH, Per H, Öztürk M ve ark.. Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 2002; 46:169-176.
127. Ayata A, Genç H, Sütçü R. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve C-reaktif protein rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2;11-17.
128. Moulin F, Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001,84:332-335
129. Tayyil S, Shenoy M, Hamaluba M et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children?. *Acta paediatr* 2005 ;155-158
130. Margaret Ip, Rainer TH, Lee N et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2007 131–136.

- 132.Çelebi Gönen, Taştan Yücel. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge: Prokalsitonin. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37: 186-193.
133. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: 598-602.
- 134.Lopez AF, Cubels CL, Garcia JJ et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22: 895–903.
- 135.Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections.*Intensive care Med* 2000;26;178-181
- 136.Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 20-26
- 137.Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatric infectious J* 1999; 18;875-881.
- 138.Lorrot M, Moulin F, Coste J et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein,interleukin-6 and interferon alpha in the differetiation between bacterial and viral infections. *Presse Med.* 2000;29;128-134.
- 139.İbrahim KA, Abdel-Wahab AA, İbrahim A. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein.*J Pak Med Doc* 2011;61;346-351.
- 140.Jekarl DW, Lee SY, Lee J. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis.*Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75;342-347.
- 141.Alkholi UM, Abd Al-Monem N,Abd El-Azim AA et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial menengitis.*J Glob Infect Dis* 2011;14-18.

142. Jeong S, Park Y, Cho Y et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clinica Chimica Acta* 2012: 1731–1736.
143. Aslan A, Demir Ö, Atay A, et al. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2011; 9: 61-66.
144. Liaudat S, Dayer E, Praz G et al. Usefulness of Procalcitonin Serum Level for the Diagnosis of Bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2001) 20: 524–527
145. Horie M, Ugajin M, Suzuki M et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012 Jan;343:30-35.
146. Chan YL, Tsenq CP, Tsay PK et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;12-20.
147. Kim M, Lim G, Kang Y et al. Utility of Procalcitonin as an Early Diagnostic Marker of Bacteremia in Patients with Acute Fever. *Yonsei Med J* 2011;52:276-281.
148. Yo C, Hsieh P, Lee S et al. Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60: 591-600.
149. Andreola B, Bressan S, Callegaro S et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Diagnostic Markers of Severe Bacterial Infections in Febrile Infants and Children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 672–677.
150. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of Sepsis. *Crit Care Med* 2003;31: 1737–1741
151. Van den Bruel A, Thompson M, Stevens R et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. Cite this as: *BMJ* 2011;342:3082-3083.
152. Luces C, Mintegi S, Garcia J et al. Procalcitonin to detect Invasive Bacterial Infection in non-Toxic-Appearing Infants with Fever without Apparent Source in the Emergency department. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;6;645-647.

- 153.Olaciregui I,Hernandaz U,Munoz J et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. Arch Dis Child 2009;94: 501–505
- 154.Liaudat S,Dayer E,Praz G et al. Usefulness of Procalcitonin Serum Level for the Diagnosis of Bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 524–527.
- 155.Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. Clin Infect Dis.1999 Jun;28:1313-1316

## 10. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| IL:              | İnterlökin                      |
| PCT:             | Prokalsitonin                   |
| TNF:             | Tümör nekroz faktör             |
| CRP:             | C-reaktif protein               |
| ESH:             | Eritrosit sedimantasyon hızı    |
| nm:              | Nanometre                       |
| HIV:             | Human Immunodeficiency Virus    |
| INF:             | İnterferon                      |
| NK:              | Natural kiler                   |
| LCMV:            | Lenfositik Koryomenenjit Virüsü |
| LPS:             | Lipopolissakkarit               |
| GlcNAc:          | N-asetilglikozamin              |
| MurNAc:          | N-asetilmuramik asit            |
| KDO:             | 2-keto-3-deoksi-oktanoat        |
| TSST-1:          | Toksik şok sendromu toksik -1   |
| Ig:              | İmmunoglobulin                  |
| N.gonorrhoeae:   | Neisseria gonorrhoeae           |
| N. meningitidis: | Neisseria meningitidis          |
| H. influenzae:   | Haemophilus influenzae          |
| S. pneumoniae:   | Streptococcus pneumoniae        |
| S.pyogenes:      | Streptococcus pyogenes          |
| S.aureus:        | Staphylococcus aureus           |
| E. coli:         | Escherichia coli                |
| PG:              | Prostaglandin                   |
| PAF:             | Platelet aktive eden faktör     |
| Min:             | Minumum                         |
| Maks:            | Maksimum                        |
| Ort:             | Ortalama                        |
| AH/PO:           | Anterior hipotalamus/preoptik   |
| PNL:             | Polimorfonükleer lökositler     |
| kD:              | Kilodalton                      |

TX: Tromboksan  
ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu  
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu



| <b>11. ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ</b>   | <b>Sayfa No</b> |
|--|-----------------|
| Şekil-1. Ateşin patogenezi   | 42              |
| Şekil 2. Prokalsitonin molekülünün yapısı  | 50              |
| Şekil 3. Prokalsitonini oluşturan yapılar  | 50              |
| Şekil 4. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü                    | 51              |
| Şekil 5 ILMA ile prokalsitonin ölçüm yöntemi   | 53              |
| Şekil 6. KRYPTOR ile prokalsitonin ölçüm yöntemi                                       | 55              |
| Şekil 7: Bakteriyel ve viral gruptaki hastaların PCT ortalaması                        | 73              |
| Şekil 8: Beyaz kürenin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi       | 75              |
| Şekil 9 :CRP' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi            | 77              |
| Şekil 10 :PCT' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi           | 78              |
| Şekil11: PCT ve CRP' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi     | 79              |
| Şekil 12:PCT, BK ve CRP' nin bakteriyel ve viral enfeksiyonu ayırt etmedeki ROC eğrisi | 80              |
| Şekil 13. Birinci gün CRP-PCT arasındaki korelasyon                                    | 81              |

## 12. TABLOLAR DİZİNİ

## Sayfa No

|   |    |
|---|----|
| Tablo 1: İnsanda Bulunan Akut Faz Proteinleri Plazma Düzeyi Yükselenler   | 40 |
| Tablo 2: İnsanda Bulunan Akut Faz Proteinleri Plazma Düzeyi Düşenler  | 41 |
| Tablo 3: ESH artıran ve azaltan faktörler   | 46 |
| Tablo 4 : Hastaların yaş ve cinsiyet tablosu  | 69 |
| Tablo 5: Grupların Klinik bulgular açısından karşılaştırılması  | 70 |
| Tablo 6:Grupların beyaz küre ortalamaları   | 70 |
| Tablo 7:Gruplar arasındaki tanı dağılımı  | 71 |
| Tablo 8:Bakteriyel enfeksiyon grubunda üreyen mikroorganizmalar   | 72 |
| Tablo 9: Grupların CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması  | 73 |
| Tablo 10:Kültür veya PCR pozitif ile Kültür ve PCR negatif grup arasındaki BK, CRP, PCT ve ANS değerlerinin karşılaştırılması | 76 |
| Tablo 11 :CRP,PCT ve BK 'nin Cut-off değerleri  | 78 |
| Tablo 12: CRP-PCT-WBC arasındaki korelasyon   | 81 |
| Tablo 13: BK, CRP, ANS ve PCT arasındaki regresyon  | 82 |
| Tablo14: Bakteriyel enfeksiyon PCT ve CRP günlere göre seyri  | 82 |

