

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS VE SIRS TANILI
HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE DİĞER
ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN BAKTERİYEMİYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Eğitim Görevlisi Uz. Dr. İlknur VARDAR

İZMİR

2016

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS VE SIRS TANILI
HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE DİĞER
ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN BAKTERİYEMİYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Eğitim Görevlisi Uz. Dr. İlknur VARDAR

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

İZMİR

2016



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enf.Hast.ve Klinik Mikr. Kliniği
TEZ SINAV TUTANAĞI



I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı :	Dr.Pınar ŞEN	Tarih	05 / 01 / 2016
Anabilim / Bilim Dalı :	Enfeksiyon Hast.ve Klinik Mikrobiyoloji		
Tez Danışmanı :	Uzm.Dr.İlknur VARDAR		

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

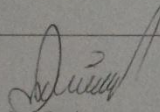
Tezin Başlığı:	"Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis ve SIRS Tanılı Hastalarda Nötrofil/lenfosit oranı ve diğer enfeksiyon Belirteçlerinin Bakteriyemiye Öngörmedeki Rolü"		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı :	135		
2- Tablo Sayısı :	33		
3- Şekil Sayısı :	4		
4- İstatistik Sayısı :	6		
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu :	208- yeterli		
6- Yazı Tertibi :	Düzenli		
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet :	Yeterli		
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu :	Yeterli		
9- Orijinal Olup Olmadığı :	Orijinal		

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne
<input type="checkbox"/> Reddine
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız


Jüri Başkanı
Prof.Dr.Tuna DEMIRDAL
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğit.Araş.Hast.
Enf.Hast.Kln.Mikr.ABD
Öğrt.Üyesi ve Eğt.Srm.

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Üyesi
Uz.Dr.İlknur VARDAR
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğt.ve Ars.Hast.
Enf.Hast.Kln.Mikr.Eğt Gör.

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Oğuz Resat SİPAHLI
Ege Üniv. Enf.Hast.ve
Klinik Mikr. Üyesi
Dip. Tes. No: 646705/06214



ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle daima yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a,
Tez danışmanım Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. İlknur VARDAR'a,
Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Serap URAL'a,
Birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan doktorlara, hemşire ve personel arkadaşlarıma,
Hayatımın her döneminde sonsuz destek ve sevgileriyle yanımda olan, bugünlere ulaşmamı sağlayan annem Necmiye ÖZDEMİR'e, babam İrfan ÖZDEMİR'e ve kardeşim Adnan ÖZDEMİR'e,
Desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Dr. Volkan ŞEN'e
Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

ŞEKİL DİZİNİ

TABLO DİZİNİ

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

2.1.1. TANIMLAR

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.1.3. ETYOLOJİ

2.1.4. PATOFİZYOLOJİ

2.1.5. KLİNİK

2.1.6. TANI

CRP

Prokalsitonin

Neopterin

Proadrenomedüllin

Nötrofil/lenfosit oranı

2.2. YOĞUN BAKIM SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.2.1. APACHE II SKORU

2.2.2. SOFA SKORU

2.2.3. CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ

3. GEREÇ VE YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

7. TÜRKÇE ÖZET

8. İNGİLİZCE ÖZET

9. KAYNAKLAR

10. EKLER

KISALTMALAR

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı

CRP: C-reaktif protein

PCT: Prokalsitonin

NPT: Neopterin

Pro-ADM: Pro-adrenomedüllin

ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (American College of Chest Physicians)

SCCM: Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine)

SIRS: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

INR: İnternasyonel normalizasyon oranı

GKS: Glasgow Koma Skoru

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülopati

ALI: Akut akciğer hasarı

MODS: Çoklu organ yetersizliği sendromu-Multiple organ disfonksiyonu sendromu

PEEP: Pozitif end ekspiratuvar basınç

LDH: Laktat dehidrogenaz

ALP: Alkalen fosfataz

PT: protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AIDS: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

TLR: Toll benzeri reseptör

LPS: Lipopolisakkarit

TNF: Tümör nekroz faktör

IL: İnterlökün

MIP: Makrofaj enflamatuvar protein

MBL: MannoZ bağlayan lektin

Ig: İmmunglobulin

BPI: Bakteriyel permeabilite artırıcı protein

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu

SİA: Sepsis-ilişkili ansefalopati

SSS: Santral sinir sistemi

NK: Natural killer

HSV: Herpes simplex virüs

CMV: Sitomegalovirüs

kD: Kilodalton

NO: Nitrik oksid

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromotografi

RIA: Radyoimmunassay

ELISA: Enzim Linked İmmüno Assay

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

EBV: Ebstein-Barr virüs

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment

SOFA: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi-Sepsis related Organ Failure Assessment

EMB: Eosin Methylene Blue

STREM-1: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

PMN CD64: Polymorphonuclear CD64 index

BUN: Kan üre nitrojeni-Blood urea nitrogen

HMGB1: High-mobility group box protein 1

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. NLO, NPT ve pro-ADM düzeylerinin bakteriyemi tahmin gücü için çizilen ROC eğrisi

Şekil 2. Hastalarda bakteriyemi varlığına göre yaşam süreleri için çizilen Kaplan Meier yaşam grafiği

Şekil 3. Hastaların medikal/cerrahi durumuna göre yaşam süreleri için çizilen Kaplan Meier yaşam grafiği

Şekil 4. Hastaların NLO gruplamasına göre yaşam süreleri için çizilen Kaplan Meier yaşam grafiği

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Sepsis Tanımları

Tablo 2. Bakteriyemik ve kontrol grubu ile tüm olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Tablo 3. Bakteriyemik hastalar ve mortal olguların göre sigara alışkanlıkları ilişkisi

Tablo 4. Bakteriyemik hastalar ve mortal olguların göre alkol alışkanlıkları ilişkisi

Tablo 5. Hastaların bakteriyemi varlığına göre yatış süreleri ortalama dağılımı

Tablo 6. Hastaların bakteriyemi varlığına göre SIRS, Sepsis ve septik şok oranları dağılımı

Tablo 7. Sepsis ve septik şok gelişen hastaların bakteriyemi varlığına göre yatış süreleri ortalama dağılımı

Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarında ilk 28 günde ölümlerin SIRS, sepsis ve septik şoklu hastalara göre dağılımları

Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarında ölümlerin SIRS, sepsis ve septik şoklu hastalara göre dağılımları

Tablo 10. Ölen ve sağ kalan hastaların yaş ortalama dağılımı

Tablo 11. Hastaların gruplara göre komorbid hastalık oranları dağılımı

Tablo 12. Hastaların gruplara göre medikal/cerrahi oranları dağılımı

Tablo 13. Hastaların gruplara göre entübasyon ve vazopressör kullanım oranları dağılımı

Tablo 14. Tüm hastalarda enfeksiyon kaynakları dağılımı

Tablo 15. Bakteriyemik olan hastalarda üremelerin yüzdeleri

Tablo 16. Hastaların gruplara göre vital bulguları düşük/yüksekliği dağılımı

Tablo 17. Her iki gruptaki hastaların laboratuvar değerlerinin düşük/yükseklik durumuna göre dağılımı

Tablo 18. Hastaların gruplara göre vital bulguları ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

Tablo 19. Hastaların mortalitelerine göre vital bulguları ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

Tablo 20. Çalışma ve kontrol gruplarında enfeksiyon kaynağı batın olan hastaların PCT değerleri ortalama dağılımı

Tablo 21. Bakteriyemik hastalarda bakteriyemi ajanı gram pozitif ve gram negatif olan hastaların PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 22. Bakteriyemik hastalarda bakteriyemi ajanı gram pozitif ve gram negatif olan hastaların CRP düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 23. SIRS tanısı alan hastalarda Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 24. Sepsis tanısı alan hastalarda Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 25. Septik şok tanısı alan hastalarda Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 26. Bakteriyemik hastalarda bakteriyemi etkenine göre Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 27. Hastaların medikal /cerrahi durumlarına göre Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Tablo 28. Charlson indeksi, APACHE II Skoru ve SOFA Skoru ile NLO, PCT, CRP, NPT ve pro-ADM düzeyleri korelasyonu

Tablo 29. NLO, NPT ve pro-ADM düzeylerinin bakteriyemi tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları

Tablo 30. NLO, NPT ve pro-ADM' nin ROC analizinde bakteriyemi varlığı için bulunan kesme değerlerine göre SIRS oranları dağılımı

Tablo 31. NLO, NPT ve pro-ADM' nin ROC analizinde bakteriyemi varlığı için bulunan kesme değerlerine göre sepsis oranları dağılımı

Tablo 32. NLO, Neopterin ve Proadrenomedüllinin ROC analizinde bakteriyemi varlığı için bulunan kesme değerlerine göre septik şok oranları dağılımı

Tablo 33. Bakteriyemi, medikal/cerrahi durumu ve NLO gruplarına göre yaşam süreleri için yapılan Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları

1.GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen, sistemik, ciddi sepsis (şüpheli ya da dökümanente edilmiş enfeksiyona bağlı akut organ disfonksiyonu) ve septik şoka (ciddi sepsise ilaveten sıvı resüsitasyonu ile düzelmeyen hipotansiyon gelişimi) ilerleyen konak yanıtıdır. Ciddi sepsis ve septik şok, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, yaklaşık dörtte birinin ölümüne neden olan ve insidansı gittikçe artan önemli bir sağlık problemidir (1). Sepsis, koroner yoğun bakımlar hariç tüm yoğun bakımlarda ölümün en sık nedenidir (2). Her yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1,000,000 kişi sepsis tanısı almakta; mortalite oranları pediatrik yaş grubunda %4-10, yetişkin yaş grubunda ise %28-50 arasında seyretmektedir (3-5). Ülkemizle ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte özellikle yoğun bakım ünitelerinde sepsis önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda artan invaziv girişimler ve yoğun tedavi uygulamaları nedeniyle sepsis insidansı ve mortalite oranlarında artış görülmektedir (5).

Sepsisin tanısında altın standart, enfeksiyon tablosu varlığı ve kan kültüründe mikroorganizmanın izolasyonudur. Travma, akut miyokard enfarktüsü ya da inmede olduğu gibi ciddi sepsiste de erken tanı, hızlı ve uygun tedavi, hastalığın gidişini etkileyen en önemli faktörlerdir. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır ancak kan kültürlerinde mikroorganizma en erken ortalama 48-72 saatte ve yaklaşık %30 sıklıkla tespit edilebilmektedir (6). Biyokimyasal belirteç olarak sepsiste erken tanı koydurucu ve prognozu belirleyici altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Sepsis tanısında kullanılacak belirteçler ucuz, kolay çalışılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalıdır (2,3,6).

Bakteriyemi, tıptaki gelişmelere rağmen %30 civarındaki mortalite oranı ile ciddi bir klinik tablo olarak seyretmeye devam etmektedir (7). Akut miyokard infarktüsünde, sirozda, apandisit ve kolorektal, pankreas, akciğer gibi kanserlerde prognozu öngörmede katkısı olduğu saptanan nötrofil/lenfosit oranının (NLO) son dönemlerde sepsis tanısı ile tedavi gören hastalarda da bakteriyemi tahmin etmedeki rolü üzerinde durulmaya başlanmıştır (8-13).

Bu alışmada İzmir Katip elebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım nitesi'nde takip edilen, sepsis tanısı alan hastalarda NLO'nun bakteriyemiği tahmin etmedeki değerinin araştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak, sepsis tanılı hastalarda bakteriyemiği öngörmede C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), neopterin (NPT) ve pro-adrenomedüllin (pro-ADM) düzeylerinin tanısal ve prognostik değerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

Sepsis, tıp tarihinde ilk yazılı kaynaklarda dahi tanımlanan, günümüz koşullarında tanı ve tedavisinde halen zorluklar yaşanan bir sendromdur. Sepsis, çürüme anlamına gelen Yunan kökenli ‘sepo’ kelimesinden türetilmiştir. Hipokrat, sepsisi ‘eti çürüten, pis kokular ve irinli yaralar süreci’ olarak tanımlarken; Galen ‘yara iyileşmesi için gerekli, övgüye değer bir olay’, Pasteur ise ‘kan zehirlenmesi ve patojenik mikroorganizmaların kana yayılması’ olarak tanımlamıştır (14).

Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle birlikte sepsis patogenezini açıklamakta tek başına mikroorganizmalar yetersiz kalmıştır. Sepsis tek başına hastalıktan ziyade ilerleyici özellikte bir sendromdur. Enfeksiyon alanı dışında kalan uzak organları da etkileyen, enfeksiyona karşı vücudun kontrolü dışında, yaygın, endojen mediyatörlere yani konak savunmasına bağlı gelişen enflamatuvar yanıtıdır (14). Başlangıçta basit bir enfeksiyon tablosunda iken kontrol altına alınmazsa ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine neden olarak ölüme neden olabilmektedir.

Sepsiste erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Erken tanı ile enfeksiyon odağının gerek cerrahi gerek antibiyoterapiyle kontrol altına alınmasıyla ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişimi büyük oranda engellenebilecektir. Sepsiste tanı koymayı kolaylaştırma, bu sayede enfeksiyon kaynağının erken kontrolü ve mortaliteyi azaltmayı sağlama amaçlı çeşitli sınıflama kriterleri, testler ve yakın zamanda hazırlanmış ortak rehberler oluşturulmuştur. Son iki dekada sepsisle ilgili çalışmalar ve tanımlar sınıflanarak, mortalitesi yüksek olan bu klinik tablonun tanımlanmasında söz birliği sağlamada, organ yetmezliğini erken tanımada, tedaviye yaklaşımda, mortaliteyi azaltmada daha net çözümler sunmak amaçlanmıştır.

Bu amaçla 1991-1992 yıllarında Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) ortak düzenledikleri uzlaş

konferansında sepsis tanısı, izlemi ve tedavisi ile ilgili bir takım standartlar oluşturmuşlardır (15).

2.1.1. Tanımlar

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)

SIRS (Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu-Systemic Inflammatory Response Syndrome) teriminin tıp literatürüne ilk girişi ACCP ve SCCM'nin biraraya geldiği bu toplantılar ile olmuştur. Organizmanın vücuttaki enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz etkenlere gösterdiği abartılı yanıtıdır (15). Adından da anlaşılacağı gibi bu sendrom organizmanın tehditlere karşı verdiği sistemik nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler bir cevaptır. SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı şart değildir. Pankreatit, yanık, iskemi, hemorajik şok ve travma gibi nonenfeksiyöz enflamasyonda da görülebilir. Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Konferansı'nda yapılan tanımlamaya göre hastalarda aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunması SIRS tanısının konulmasını sağlar (16).

- Ateş (vücut ısısı >38.0 °C) veya hipotermi (vücut ısısı <36.0 °C),
- Taşikardi (kalp hızı >90 /dakika),
- Takipne (solunum sayısı >20 /dakika) veya hipokarbi ($pCO_2 <32$ mm/Hg),
- Lökositoz (lökosit sayısı $>12,000/mm^3$) veya lökopeni (lökosit sayısı $<4,000/mm^3$) veya lökosit formülünde genç formların %10'un üzerinde olması.

Enfeksiyon

Normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmaktadır (15).

Bakteriyemi

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunması bakteriyemi olarak tanımlanmaktadır. Tanısı kan kültüründe üreme ile konur.

Sepsis

Enfeksiyonun sistematik belirtileri ile birlikte olası ya da belgelenmiş enfeksiyon varlığı sepsis olarak tanımlanmaktadır (1). Sepsis tanısında aşağıda belirtilen tanı kriterleri kabul edilmektedir (1,16).

- Genel kriterler

Ateş (>38.3 °C)

Hipotermi (<36 °C)

Kalp hızı >90 /dk veya >2 Standart Deviasyon (SD) (yaşa göre)

Takipne

Bilinç değişiklikleri

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

Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glukoz düzeyi >140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

Enflamasyon belirteçleri

Lökositoz (beyaz küre sayımı $>12,000$ /mm)

Lökopeni (beyaz küre sayımı $<4,000$ /mm)

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

Plazma CRP >2 SD (CRP normal değerine göre)

Plazma PCT >2 SD (PCT normal değerine göre)

- Hemodinamik belirteçler

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

- Organ yetersizliği parametreleri

Arteriyel hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 <300$)

Akut oligüri (yeterli sıvı desteğine rağmen en az 2 saatlik idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat)

Kreatinin artışı >0.5 mg/dL ya da 44.2 μ mol/L

Koagülasyon bozuklukları (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aPTT >60 sn)

İleus (barsak seslerinin yokluğu)

Trombositopeni (trombosit sayısı $<100,000/\text{mm}^3$)

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)

- Doku perfüzyonu parametreleri

Hiperlaktatemi ($>1 \text{ mmol/L}$)

Kapiller geri dolumda azalma veya deride renk değişikliği

Sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi önceden şart koşularken günümüzde sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıtın gerekli olmadığı görüşü hakimdir (17). Mikrobiyolojik bulguların ortaya çıkışı her zaman klinik bulgularla birlikte olmamakta, bu nedenle tedaviye başlamada gecikmelere neden olabilmektedir. Yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı önem taşımaktadır ve tedaviyi yönlendirmede vazgeçilmezdir.

Ağır Sepsis

Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu ile seyreden sepsis olarak tanımlanmaktadır (1). Hipoperfüzyon durumunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir.

*Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altında olması ya da başka bir neden yokken bilinen sistolik kan basıncında 40 mmHg veya daha fazla düşme görülmesi,

*Hipoksemi: PaO_2 nin 75 mmHg 'nin altında olması,

*Oligüri: İdrar çıkışının 30 ml/saat in altında olması,

*Laktik asidoz: Serum laktat düzeyinin 2 mmol/L nin üzerinde olması,

*Mental durumda bozulma: Glasgow Koma Skorunun (GKS) 3'ün üzerinde olması

(hasta sedatize edilmiş olmamalı) olarak tanımlanmıştır.

Ağır sepsis tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birinin enfeksiyon nedeniyle olduğunu düşünmek yeterlidir (1).

- Sepsise bağlı hipotansiyon

- Laktat düzeyinin üst sınırın üzerinde olması
- Yeterli sıvı desteğine rağmen en az 2 saatlik idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat
- Pnömoni gibi bir enfeksiyon odağı yokluğunda akut akciğer hasarı
 $PaO_2/FiO_2 <250$
- Pnömoni gibi bir enfeksiyon odağı varlığında akut akciğer hasarı
 $PaO_2/FiO_2 <200$
- Kreatinin >20 mg/dL (176.8 μ mol/L)
- Bilirubin >2 mg/dL (34.2 μ mol/L)
- Trombosit $<100,000$ μ L
- Koagülopati (INR >1.5)

Septik Şok

Ağır sepsiste sıvı tedavisi ile hipotansiyon düzeltilemiyorsa septik şok, normotansiyonu sağlamak için bir saatten uzun süre vazopressör tedavi gereksinimi varsa refrakter septik şok tanımı kullanılmaktadır (Tablo 1). Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör tedavi alanlarda hipotansiyon görülmeyebilir. Bu hastaların da septik şok tablosunda olduğu kabul edilmelidir.

Tablo 1. Sepsis Tanımları

Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	Aşağıdaki kriterlerden en az 2' sinin olması: 1. Ateş >38 °C ya da <36 °C 2. Solunum sayısı >20/dk ya da hipokarbi (pCO ₂ <32 mm/Hg) 3. Taşikardi (Kalp atımı >90/dk) 4. Lökositoz (lökosit sayısı >12,000/mm ³) veya lökopeni (lökosit sayısı <4,000/mm ³) veya lökosit formülünde genç formlar >%10
Sepsis	Enfeksiyonun sistematik belirtileri ile birlikte olası ya da belgelenmiş enfeksiyon varlığı
Ağır sepsis	Sepsise ilave olarak aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması: 1. Sepsise bağlı hipotansiyon 2. Laktat düzeyinin üst sınırın üzerinde olması 3. Yeterli sıvı desteğine rağmen en az 2 saatlik idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat 4. Pnömoni gibi bir enfeksiyon odağı yokluğunda akut akciğer hasarı PaO ₂ /FiO ₂ <250 5. Pnömoni gibi bir enfeksiyon odağı varlığında akut akciğer hasarı PaO ₂ /FiO ₂ <200 6. Kreatinin >20 mg/dL (176.8 µmol/L) 7. Bilirubin >2 mg/dL (34.2 µmol/L) 8. Trombosit <100,000 µL 9. Koagülopati (INR >1.5)
Septik Şok	Ağır sepsise ilave olarak: 1. OAB <60 mmHg (20-30 ml/kg kolloid sıvıya ya da 40-60 ml/kg kristalloid'e rağmen ya da ölçülen pulmoner kapiller kama basıncı 12- 20 mmHg iken) 2. Hipertansif hastalarda OAB <80 mmHg ya da bilinen sistolik tansiyon değerinde 40 mmHg düşüş olması 3. Tansiyonu sağlamak için dopamin >5 µg/kg/dk ya da norepinefrin <0.25 µg/kg/dk ihtiyacı
Refrakter Septik Şok	OAB >60 mmHg (hipertansiflerde >80 mmHg) sağlamak için dopamin >15 µg/kg/dk ya da norepinefrin >0.25 µg/kg/dk olması

Çoklu organ yetersizliği sendromu (Multiple organ disfonksiyonu sendromu-MODS)

Akut hastalık halinde bulunan hastada organ fonksiyonunda değişiklikler bulunmasıdır. MODS, primer ve sekonder olmak üzere iki klinik tabloya ayrılır. Primer MODS'da organ hasarı akut dönemde organın kendinde meydana gelir. Sekonder MODS ise organın kendinde gelişen hasardan ziyade, hastalığın ileri dönemlerinde ve sıklıkla şok ve sepsisle ilişkili, aşırı enflamatuvar cevaba bağlı gelişen organ yetersizliğidir. MODS tablosundaki hastada tedavi edilmeden hemostaz sağlanamaz. SIRS tablosu içinde tanımlanan organ yetmezliği sekonder MODS'dur. MODS ile ilgili olarak organ yetersizlikleri tanımları aşağıda belirtilmiştir:

- **Respiratuar yetmezlik:** PaO_2/FiO_2 oranında düşüş veya oksijen ihtiyacında artış; oksijenizasyonda değişiklik, pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) düzeyi ve/veya mekanik ventilatör ihtiyacı, 72 saatten fazla ventilatör desteği gereksinimi şeklinde tanımlanmaktadır.
- **Renal disfonksiyon:** İdrar çıkışında azalma (oligüri, anüri), renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması veya serum kreatinin düzeylerinde artış (2 mg/dL veya daha yüksek olması) olarak tanımlanmaktadır.
- **Hepatik disfonksiyon:** Sarılık veya hiperbilirubinemi (2 mg/dL'nin üzerinde olması), serum transaminaz, laktat dehidrogenaz (LDH) veya alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinde artış hepatik disfonksiyonu gösterir.
- **Kardiyovasküler disfonksiyon:** Yüksek dolum basıncına rağmen hipofüzyon, hipotansiyon, aritmilerin varlığı, inotropik ajan veya vazopressör tedavi ihtiyacı, santral venöz basınçta veya pulmoner kapiller wedge basıncında artış kardiyovasküler disfonksiyonu gösterebilir.
- **Hematolojik disfonksiyon:** Trombositopeni, lökositoz veya lökopeni ve protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrin yıkım ürünlerinde artış veya yaygın damar içi pıhtılaşmanın diğer bulguları ile birlikte koagülopatinin olması hematolojik disfonksiyonu gösterir.
- **Gastrointestinal disfonksiyon:** Gastrointestinal kanama, akalküloz kolesistit, pankreatit, ileus, enteral beslenmenin tolere edilmemesi,

intestinal iskemi ve gastrointestinal perforasyon gastrointestinal disfonksiyonu gösterir.

- **Nörolojik disfonksiyon:** Şuur düzeyi ve serebral fonksiyonlarda değişiklik nörolojik disfonksiyonu gösterir. GKS'nin 6 ya da daha az olması; koma, konfüzyon, psikoz, santral sinir sistemi fonksiyon değişikliğini yansıtır.
- **Endokrin disfonksiyon:** İnsülin direncine bağlı hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi, kilo kaybı, renal yetmezlik ve hiperkatabolizma endokrin disfonksiyonunu gösterir.
- **İmmün sistem disfonksiyonu:** Hastane enfeksiyonlarının gelişimi, pireksi, lökositozda artış, immün aktivitede değişiklikler immün sistem disfonksiyonunu gösterir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını belirlemek zordur. Bu duruma, klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında, yoğun bakım hastalarındaki ek hastalıkların tanıyı koymayı zorlaştırması ve hastalığın bildiriminin zorunlu olmaması da neden olmaktadır.

Ağır sepsis insidansı, altta yatan enfeksiyona atfedilen akut organ yetersizliğinin tanımlanmasına bağlıdır. Organ yetersizliği ise mekanik ventilasyon gibi destekleyici tedavi gerekliliğinde tanımlanır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalar gerçek insidanstan ziyade tedavi insidansını göstermektedir (14).

Sepsis, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. ABD'de Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre, koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde sepsis mortalitenin en sık nedeni olarak bulunmuştur (2). Ciddi sepsis ve septik şok enfeksiyonlarının özellikle son dekada ciddi artış göstermesinin nedeni kronik hastalıkların artması (edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kanserler gibi), invaziv girişimler ve immünsüpresif ajan kullanımlarının artmış olmasına bağlanmaktadır (14).

Ciddi sepsis insidansının yaş, cinsiyet, ırk ya da etnik gruptan da etkilenebileceği belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada infant ve yaşlı kişilerde diğer yaş gruplarına göre, erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre ciddi sepsise ilerleme oranı daha yüksek bulunmuştur (18).

ABD’de sepsisten etkilenen hasta sayısı yılda yaklaşık 750,000’ e ulaşarak, son 10 yılda iki katına çıkmıştır (18,19). Hastaneye kabul edilen hastaların %2’sine ciddi sepsis tanısı konduğu, bu hastaların yarısının yoğun bakım ünitesinde izlendiği ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm hastaların %10’unu oluşturduğu bildirilmiştir (14). Son dekadda gelişmiş sağlık bakımı hizmetlerine rağmen sepsis mortalitesi %30-50 arasında seyretmektedir (20). ABD’de 1998 ile 2009 yılları arasında acil servise başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada toplum kaynaklı sepsis ve septik şok insidansı 100,000’de 13’ten 87’ye yükseldiği saptanmıştır (21).

Sepsis hastalarının büyük kısmı yoğun bakımda takip edilen hastalardan oluşmaktadır. İngiltere’de yoğun bakımda takip edilen hastaların yarısına sepsis tanısı konulduğu, %27’sine ise ağır sepsis tanısı konulduğu belirtilmektedir (20).

Avrupa’ da 24 ülkede, 198 yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada; yoğun bakıma kabul edilen 3,147 hastada sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur (22).

Madrid’de yapılan prospektif bir çalışmada, 4 aylık süre içinde hastaneye yatırılan 15,852 hastanın 702 (%4.4)’sine sepsis tanısı konmuştur. Bu çalışmayla, sepsis insidansı 100,000’de 367, ağır sepsis insidansı 100,000’de 104, septik şok insidansı 100,000’de 31 hasta olarak bulunmuştur (23).

Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hacettepe Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında, hastanede yatan hastalar arasında gram negatif sepsis insidansı 1,000’de 4.2 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (24).

2.1.3. Etyoloji

ABD ve Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, son iki dekatta yoğun bakım ünitelerinde ciddi sepsis tanısı alan hastaların %70-80'inin hastaneye farklı sebeplerle yatışı yapılan hastalar olduğu anlaşılmıştır (22,25). Bu vakaların %30-50'sinde mikrobiyal etken saptanamamıştır (25,26). Enfeksiyon odağından alınan kültürlerde de, kan kültürlerinde de üreyen mikroorganizmaların çoğu hastalık etkeni değildir. Bu etkenler çoğu hastanın kendi florası ya da hastanede yatış sırasında edinilmiş etkenlerdir. Hastaların beşte birinde birden fazla mikroorganizma izole edilmiştir (26).

Ağır sepsis en sık solunum sistemi enfeksiyonlarına bağlı gelişir ve gerek toplum kökenli gerekse hastane kökenli enfeksiyonların yarısına yakınından sorumludur (14). Bunu abdomen ve üriner sistem enfeksiyonları izler (27,28). Sepsis genellikle *Neisseria meningitidis* ya da *Streptococcus pyogenes* gibi klasik bakteriyel patojenlere bağlı gelişir. Daha az sıklıkla epitel bariyerin bozulması, yaralanma ya da kronik hastalıklar gibi vücudun doğal antimikrobiyal defansının bozulduğu durumlarda kommensal mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (15).

Uzun yıllardır sepsis tanılı kültür pozitif hastalardan gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli*, klebsiella türleri, *Pseudomonas aeruginosa*) izole edilse de, son yıllarda *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilocok ve enterokok gibi gram-pozitif mikroorganizmalar izole edilen tüm etkenlerin %30-50'sini oluşturmaktadır (28-30). Hastane kaynaklı sepsislerde hastanın bulunduğu yoğun bakım ünitesinde görülen mikroorganizma sıklığı, etken mikroorganizma açısından belirleyicidir (31).

ABD'de 9 merkezden 2003-2006 yılları arasındaki 1,470 bakteriyemik hasta retrospektif olarak incelenmiş, hastaların %29'u toplum kökenli, %56'sı toplum başlangıçlı-sağlık hizmeti ilişkili, %15'i ise hastane başlangıçlı-sağlık hizmeti ilişkili olarak gruplandırılmıştır. İzole edilen 1,574 mikroorganizmanın çoğunun gram pozitif etken olduğu bulunmuştur. Bunlardan %28'i *S.aureus* (%13 metisilin direnci), %24'ü *E.coli*, %10'u ise koagülaz negatif stafilocok olarak tanımlanmıştır (31).

Yunanistan'da 2006-2013 yılları arasında çok merkezli prospektif yapılmış olan bir çalışmada 31 hastanede dahili ve cerrahi kliniklerde izlenen, sepsis tanısı konulan 3,147 hastadan etken izole edilen 754'ü çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma, epidemiyolojik değişimin incelenmesi amaçlı olarak 2006-2009 ve 2010-2013 şeklinde iki döneme ayrılmış; son yıllarda gram negatif etkenlerde artış, karbapenem ve sefalosporinlere dirençte anlamlı artış saptanmıştır. Gram pozitif mikroorganizmalarda ise ikinci dönemde azalma olduğu saptanmıştır (32).

Ülkemizde 1989-2005 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan, 125 toplum kökenli sepsis olgusunun retrospektif incelendiği çalışmada; hastaların %14'ünde etken tespit edilebilmiştir. Gram pozitif etkenler %64, gram negatif etkenler ise %36 sıklıkta saptanmıştır (33).

2.1.4. Patofizyoloji

Sepsis patogenezi ile bilinen tüm veriler hayvan modelleri kullanılarak sağlanmıştır. Bu modellerin hiçbiri insan vücudunun enfeksiyona yanıtını tam olarak yansıtmamaktadır (34). Endotoksin, travma, yanık gibi stres faktörlerine karşı sistemik yanıtın fare modellerinde insanlara göre farklılık olduğu gösterilmiştir (35). Bu farklılıkları bilmek, hayvan modellerinden elde edilen sonuçları klinik araştırma ve pratiğe çevirmek için gereklidir.

Sepsis patogenezi oldukça karmaşıktır. Bakterinin konağa yerleşimi, konak savunmasına neden olarak hastalık tablosuna neden olur. Hastalığın şiddetini ise konağın bağışıklığı ve mikroorganizmanın patojenitesi belirler (36).

- **Enfeksiyona erken konak yanıtı**

Mikroorganizma epitel bariyerini aşarak alt tabakalara indiğinde dokuda yerleşik makrofaj, mast hücreleri ve dendritik hücrelerle karşılaşır. Bu hücreler yabancı olan mikroorganizmayı işgalci olarak algılayarak lokal enflamatuvar mediyatörleri salgırlar. Mikrobiyal moleküllere, yüksek oranda duyarlı olan protein reseptörler aracılığıyla bağlanırlar. Bu protein reseptörler toll benzeri reseptör (toll like receptor-TLR) sistemi olarak adlandırılmıştır. TLR, en sık gram negatif bakterilerce üretilen lipopolisakkarit (LPS) olmak üzere bakteriyel peptidoglikan, DNA, lipopeptid, flajella, viral çift sarmallı RNA gibi mikrobiyal

molekülleri tanır (36,37). LPS'e bağlanan TLR-4, hücre içine LPS tanıma sinyalini iletir; böylece hücrede gen transkripsiyonu başlayarak enflamatuvar yanıtı başlatan çok sayıda medyatör üretilir. Bu mediyatörlerden bazıları; sitokinler (tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL-12), kemokinler (IL-8, makrofaj enflamatuvar protein (MIP)-1 α), lipid medyatörler (prostoglandinler, lökotrienler) olup lokal enflamasyondan sorumludurlar. Lokal enflamasyonun klinik sonucu; kapiller geçirgenlikte ve kan akımında artış, nötrofil infiltrasyonu ve ağrı hissidir. Buna ek olarak enfekte dokuda fibrin birikimi, aktive makrofajlar ve endotelial hücrelerden salınan doku faktörünün ekspresyonu, vazokonstrüksiyon gelişimi mikroorganizmanın kan dolaşımına geçişine engel olur.

Nötrofiller kan dolaşımında bulunsa da, dokuda fagositoz ve kemotaksisi de yönlendirirler. Fagositler, lizozomlarında reaktif oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit) taşırlar. Dokuda mikroorganizma varlığında bu maddeler salınırken kan dolaşımında salınımı kısıtlanır. Bu nedenle kan dolaşımındaki mikroorganizmaların temizlenmesi için mannoz bağlayan lektin (MBL) ve CRP gibi farklı moleküller devreye girer. Bu iki molekül, kan dolaşımında mikroorganizma varlığında alternatif kompleman yolunu aktive ederek antibakteriyel proteinlerin (doğal immunglobulin-IgM, bakteriyel permeabilite artırıcı protein-BPI) salınımını sağlar. Kapiller geçirgenliğin artışıyla bu büyük moleküller lokal enflamasyon alanına geçebilmektedir.

Konağın bağışıklık yanıtının yeterli olması durumunda, mikroorganizmalar fagosit, kompleman, antimikrobiyal peptidler, doğal antikorlarla dokudan temizlenir. Bu yabancı moleküle gelişen hızlı konak yanıtı, konağın genomunda kayıtlıdır. Bu immün mekanizmaya 'doğal immün yanıt' adı verilmektedir. Daha sonra da aynı mikroorganizmayla karşılaşma durumunda bu mikroorganizmaya özgül bağışık yanıtın gelişmesi 'edinilmiş immün yanıt' olup gen düzenlenmeleri gerektiğinden daha yavaş gelişmektedir (38).

- **Enfeksiyona aşırı yanıt gelişimi: Ciddi sepsis ve septik şok**

Konağın yaşının ilerlemesiyle edinilmiş immün sistem, enfeksiyon kontrolü için çoğunlukla yeterli olup doğal bağışıklık gereksiz hale gelmektedir (39). Bununla birlikte, enflamasyon durumunda aktive olan doğal bağışıklık hücreleri,

sepsis patogenezinden sorumlu hale gelmektedir. Yapılmış olan bir çalışmada, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) bulunan hastalarda serumda yüksek oranda IL-18 bulunduğu ve bu hastaların yoğun bakımda yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (40).

Konakta sepsis gelişimi ile sonuçlanan süreç için kabul edilen iki farklı görüş hakimdir: Bunlardan eskisi ve daha çok kabul göreni; sitokin gibi medyatörler enflamasyon durumunda lokal ve sistemik olarak üretilir, kan yoluyla sistemik dolaşıma katılır, vasküler endotelde ve mikrosirkülasyonla diğer organlarda hasarı indükler. İkinci ve daha yeni olan görüşte ise; enflamatuvar uyarı çok güçlü ya da uzun sürerse kritik öneme sahip organlarda ATP tükenir, bu strese bağlı olarak nöroendokrin yanıt gelişir. İki görüşte de mikrovasküler dengesizliğin ve mitokondriyal disfonksiyonun ana rolü oynadığı düşünülmektedir (41).

Major proenflamatuvar sitokinlerin (TNF ve IL-1 β) bulunmasıyla birlikte, deney hayvan modellerinde bu proteinlerin ciddi sepsis ve septik şoku tetikledikleri bulunmuştur (42). Ayrıca bu sitokinlerin septik hastaların kanında yüksek düzeyde buldukları ve artmış mortalite oranıyla birlikte olduğu gösterilmiştir (43). Proenflamatuvar mediyatörler enfeksiyonun olduğu bölgeden lokal olarak sentezlenerek sistemik dolaşıma katılır ve sistemik anti-enflamatuvar yanıtı başlatır. ‘İmmün uyumsuzluk’ olarak adlandırılan, mediyatörler arasındaki bu dengesizliğin sepsise neden olduğu düşünülmektedir (44). Ayrıca anti-enflamatuvar moleküller olan IL-4, IL-10, IL-1Ra, solubl TNF- α reseptörü septik hastalarda yükselir, hastalarda erken dönemde anti-enflamatuvar sistemik yanıt gelişmesi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (45,46).

Kan dolaşımında bulunan bazı moleküller vasküler endotel hasarına neden olarak enflamasyonu tetikler; böylece sepsis gelişimini tetikler. Bu maddeler daha önce belirtildiği gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, trombositlerden salınan mikropartiküller, mitokondriyal DNA, nötrofil ve monosit kaynaklı sitoplazmik proteinler, mitokondri kaynaklı formil peptidler de olabilmektedir (47-50). Bu moleküller sepsisli deneklerin kan dolaşımlarında yüksek oranda bulunmuş ve organ disfonksiyonu yaptıkları gözlenmiştir. Ancak insanlardaki etkileri kesinlik kazanmamıştır (49).

Enfeksiyona neden olan bakteriyi temizlemek için klasik (antijen-antikor kompleksi ya da CRP) veya alternatif yolla (MBL yolu ya da LPS) aktive olabilen kompleman sisteminin sepsiste iki mekanizmayla da aktive olduğu gösterilmiştir (51). Komplemanın iki yolu da, sepsisli hastalarda proteolitik inaktivasyona uğrayan bir akut faz proteini olan C1-esteraz inhibitörü tarafından düzenlenir (52). C1-esteraz inhibitörünün hayvan modellerinde infüzyonla uygulanmasının sepsiste sağkalımı artırdığını belirten yayınlar mevcuttur (52-54).

Sepsisli hastalarda koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile antikoagülasyon ve fibrinolizin inhibisyonu görülür (55). Çoğu hastada bu değişimler normal akut faz reaksiyonunun bir uzantısıdır; ancak bazı hastalarda vasküler endotel hasarı ya da disfonksiyonuyla tetiklenerek daha yaygın hale gelebilir. Hasarlı endotel, von Willebrand faktör ve aktive trombositlerle etkileşime geçerek pıhtılaşmayı başlatır. Mutunga ve arkadaşları, sepsis ve septik şoklu hastaların plazmalarında von Willebrand faktör-pozitif endotelial hücrelerin sağlıklı kontrol gruba göre daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstererek sepsiste endotel hasarı geliştiğini saptamışlardır (56). Önemli antikoagülan moleküller (antitrombin, protein C, doku faktörü yolu inhibitörü) endotelial yüzeyle temasa geçerek enflamatuvar mediyatörlerle koagülasyon aktivasyonunu engeller (57). Buna ek olarak; hücre fragmanları, aktive hücreler ya da apoptotik hücrelerden kaynaklanan mikropartiküller de prokoagülan duruma katkıda bulunabilir (47,55). Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimi, sepsis ve septik şok tablosundaki hastalar için mortaliteyi gösteren güçlü bir göstergedir (58). DİK gelişen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında mikrotrombüsler olduğu gösterilmiş, ancak bu fibrin depozitlerinin organ yetmezliğine katkısının olduğu gösterilememiştir (59). Sepsise bağlı organ disfonksiyonunda koagülopatinin primer öneme sahip olmadığı en güçlü kanıtı; ciddi sepsisli hastalara antikoagülan ilaç uygulanmasına rağmen organ fonksiyonlarında düzelme ya da mortalitede azalma sağlanamadığının gösterilmesi olmuştur (60).

Organ fonksiyonlarındaki enfeksiyonla ilişkili anormallikler çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Hayvan çalışmalarında sepsis nedeniyle ölüme dahi dokuların mikroskopik incelemelerinde çoğunlukla hücre ölümü gözlenmemiştir (61). Dalak

ve barsaklarda apoptotik hücreler, iskelet kasında miyopatik değişiklikler ve kan damarlarında morfolojik değişimler görülmekte, ancak major organlarda nekroz görülmemektedir (62). Diğer yandan sepsis sırasında görülen mikrodolaşım bozukluğu ve anormal oksijen kullanımı, uzun vadede sekellerin görülmesine neden olan biyokimyasal bozukluğun gelişmesine neden olmaktadır. Sepsisli hastalarda makrodolaşım fonksiyonlardan ziyade OAB, kardiyak output, mikst venöz oksijen saturasyonu; dokulardaki mikrodolaşım (arteriyol, kapiller yatak, venül) organ fonksiyonunun ciddiyetiyle paralel bulunmuştur (63). Mikrodolaşımdaki değişiklikler, eritrositlerin deforme olma yeteneğinde azalma, aktive nötrofil, nötrofil kümeleri ve mikrotromboz ile açıklanır (64).

Klinik çalışmalarda kaslarda ve periferik kan monositlerindeki mitokondriyal disfonksiyon oranı sepsisin ciddiyeti ile, mitokondriyal biyogenezin erken aktivasyonu ve mitokondriyal korunmayı gösteren doku ATP konsantrasyonu, sağkalımla ilişkili bulunmuştur (65). Ancak Jeger ve arkadaşları, yaptıkları çalışmayla, mevcut güncel çalışmaların genç ve sağlıklı hayvan modellerine dayandığını, mitokondriyal disfonksiyon sonuçlarının çoklu organ yetmezliği olan septik hasta grubuna genellenemeyeceğini belirtmişlerdir (66).

Septik şok iki fazda incelenebilir. Vazokonstrüktif (soğuk) şok; hipovolemik hastalarda azalmış kardiyak output ve artmış periferik dirençle karakterizedir. Azalmış intravasküler hacme katkıda bulunan faktörler; venöz göllenme, artmış kapiller geçirgenlik, sıvı replasmanı yetersizliği, artmış ölçülemeyen sıvı kayıplarıdır. Bu fazda kan basıncı periferik vazokonstrüksiyonla sağlanır. Yeterli intravasküler hacmin sağlanmasını vazodilatasyon izler. Vazodilatasyon akut hemorajik şok ve kardiyojenik şokta sık görülen bir bulgu değildir. Vazodilatasyonun ayırt edici özellikleri azalmış sistemik vasküler direnç ve yüksek kardiyak outputtur. Enflamasyon kaynaklı vazodilatasyonda birçok vazokonstrüktör hormonun (norepinefrin, epinefrin, endotelin-1, anjiyotensin II) kan seviyeleri oldukça yüksektir. Bu patogenezin bilinmesinin en önemli yararı; tedavide katekolaminlerin vazopressör etkilerini arttırmak için hidrokortizon ve vazopressin kullanımının faydasının anlaşılması olmuştur (14).

Sepsisli hasta popülasyonu incelendiğinde oldukça heterojen bulgular elde edilmiş olması nedeniyle patogenezi netleştirmek oldukça zordur. Hastaların farklı yaşlarda olmaları, cinsiyet, etnik grup, altta yatan hastalıklar, almakta oldukları tedaviler ve daha birçok etken bu heterojeniteye neden olmaktadır. Genetik epidemiyolojik çalışmalar, genetik varyasyonun bulaşıcı hastalıklarda duyarlılık ve prognozu etkilediğini göstermektedir (67). Farklı enflamatuvar moleküllerin polimorfizmlerinin incelendiği bir meta-analizde bu mediyatörlerin sepsis gelişiminde sağkalımla ilgili olarak aralarında bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (68,69).

Ciddi sepsiste en sık enfeksiyon kaynağı akciğer ve abdomen olarak saptanmıştır. Hastaların yarısı ile üçte biri arasında değişen oranlarda enfeksiyon kaynağı bulunamamaktadır (70). Kültür negatif ve pozitif hastaların morbidite ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (71). Gram pozitif (lipoprotein, lipoteikoik asit) ve gram negatif (LPS) bakteriler, lökositler üzerindeki farklı moleküllerle tanınırlar, bu nedenle bu iki farklı grup bakterice oluşturulan sepsiste farklı sitokin yanıtları oluşur. Gram pozitif bakterilerce oluşturulan sepsiste IL-1 β , IL-6 ve IL-18 konsantrasyonları artmışken, gram negatif bakterilerce oluşturulan sepsiste TNF ve IL-6 plazma düzeylerinde yükseklik gösterilmiştir (72). Konağın verdiği bu değişik yanıtlara rağmen, farklı mikroorganizmalara karşı gelişen sepsiste klinik yanıt oldukça benzerdir. Patogeneizde yeni moleküler farklılıkların bulunması tanı ve tedaviyi yönlendirmede yarar sağlayacaktır.

Önceden bilinen hastalığı olan hastalarda gelişen sepsiste etken mikroorganizma çoğunlukla hastanın kendi florasından kaynaklanmaktadır (73). Bu kommensal mikroorganizmalar (enterik gram negatif basiller, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, kandidalar) immunitesi sağlam bireylerde enfeksiyona yol açmazlar (15). Bu kommensal mikroorganizmalarla gelişen ciddi enfeksiyonlara genellikle epitel bariyerin bozulması (kataterizasyon, böcek ısırıkları, kesikler), drenaj kanallarında tıkanıklık ya da immünsüpresyon gibi durumlar yol açar (73,74). Bu bakterilerde kan dolaşımı invazyonu yapmalarına neden olan virülans faktörlerini tanımlamak zordur.

Ciddi sepsisi olan ve enfeksiyonu dökümanente edilmiş hastalarda mortalite yüksek seyretmekte, kan kültürü pozitifliği septik şokta sepsisli hastalara oranla daha yüksek oranda saptanmaktadır (22,70). Dolaşımda bulunan kommensal mikroorganizmalar sepsisi direk olarak tetiklemezler (71). Bakteriyemi genellikle düşük derecede ve kısa sürelidir, konağın doğal bağışık sistemi bu mikroorganizmaları hızlı ve etkili biçimde temizler. Bazı bakteriler hariç (*S.aureus* bakteriyemisi, meningokosemi gibi), sepsis gelişimi dolaşımdaki mikroorganizma yoğunluğuyla orantılı değildir. Dokudaki etken mikroorganizmacı üretilen endotoksin, genellikle kan dolaşımına katılmadan çeşitli enzimlerle inaktive edilir, hastaların plazmalarında endotoksini temizleyici enzim aktivitelerinde artış mevcuttur (75). Dolaşımdaki endotoksin, kan monositlerinde değişime neden olarak daha az TNF salgılamalarına neden olur. Bunların sonucu olarak, endotoksemi, bakteriyemi ve sepsis gelişimi arasındaki bağlantı doğru orantılı olmamaktadır (76).

Bahsedilen bulgular doğrultusunda sepsis, ana rolü mikrodolaşım bozukluğunun oynadığı heterojen doku metabolizması bozukluğu olarak tanımlanabilir. Sağlıklı konakta doku metabolizması ve mikrodolaşım, periferik sinirler ve dolaşımdaki hormonlar aracılığıyla düzenlenirken; sepsiste organ disfonksiyonu ve şoktan bu nöroendokrin bozukluk sorumlu gibi görünmektedir. Ancak sepsis patogenezi ile ilgili yukarıda bahsedilmiş olan koagülopati, mediyatör aktivasyonu, endotel hasarı, mikrodolaşım bozukluğu gibi süreçler arasındaki ilişki; bu sendromu tariflemek için yetersizdir. Yine de bazı mikrobik tetikleyiciler ve konak arasındaki etkileşimleri anlamak açısından geçici sonuçlarla ulaşmak, böylece tedaviyi belirlemek mümkündür.

2.1.5. Klinik

Sepsis sendromunda klinik bulgular enfeksiyon odağına, etkene, kişisel faktörlere bağlı olarak yavaş seyirli ya da oldukça gürültülü olabilir. Sepsise neden olan başlıca enfeksiyonlar pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, menenjit, deri yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Sepsiste görülen klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir:

- Ateş veya hipotermi
- Üşüme, titreme

- Hiperventilasyon
- Taşikardi
- Deri lezyonları
- Bilinç değişikliği

Sepsis belirti ve bulgularına sahip hastalardan önce kan kültürleri ve enfeksiyon bölgesine göre uygun kültürler alınmalı, en hızlı şekilde antibiyoterapi başlanmalıdır. Sepsisli hastaların çoğunda ateş görülse de normal ya da düşük seyredebilir. Hipotermi özellikle uç yaşlarda (çocuk ve yaşlılar), alkolizmde, nötropenide, immünsüpresyonda, altta yatan kronik hastalığı olanlarda görülür ve genellikle kötü prognozla birlikte.

Sepsiste tüm organlarda fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir;

- **Sinir sistemi ve nöroendokrin sistem**

Santral siniri sistemi tutulumu olmadan mental değişikliklerin görülmesi sepsiste ansefalopatinin önemli bir bulgusudur. Sepsis-ilişkili ansefalopati (SİA); santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, yapısal anormallikler ya da diğer tür ansefalopatinin dışlandığı yaygın serebral disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır (77). Deliryum en sık görülen klinik bulgu olup, sepsisli hastaların %30 ile %50'sinde görülmektedir. SİA tanısı koyduracak herhangi bir tanı yöntemi yoktur ve genellikle sepsisin ciddiyetiyle orantılı klinik yaratmaktadır.

Büyüme hormonu, ACTH, prolaktin, kortizol, leptin gibi hipofizer hormonların pulsatil salgısı septik hastalarda bozulmuştur. Septik şok gelişen hastalarda vazopressinin plazma konsantrasyonu önce yükselir sonrasında görece düşüş gözlenir. Bu düşüşte barorefleks mekanizmalar aracılığıyla posterior hipofiz bezinin baskılanması sonucu vazopressin seviyelerinde düşüş sorumlu tutulmaktadır (78).

- **Adrenal yetmezlik**

Ciddi stres altında hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu hayat kurtarıcıdır. Septik hastalarda gelişen hipoadrenalizme katkıda bulunan faktörler;

hipoperfüzyon, sitokin kaynaklı disfonksiyon, ilaç kullanımına bağlı (rifampin, fenitoin) hipermetabolizma ya da steroidogenezin inhibisyonu (ketokonazol, etomidat) ve glukokortikoidlere hücresele düzeyde duyarsızlaşmadır. Septik şoktan kurtulan hastalarda ACTH infüzyonuna adrenal yanıtızsızlık ortadan kalkar (79).

Adrenal yetmezlik bulguları olan hiponatremi, hipotermi, eozinofili, hiperpigmentasyon, bulantı, kusma septik hastalarda sık görülen bulgular değildir. Hipotansiyon ve hipoglisemi daha sık karşılan adrenal yetmezlik bulgularıdır (41).

- **Periferik sinirler ve kaslar**

Yoğun bakım ünitesinde bir haftadan uzun süre takip edilen septik hastalarda polinöropati ve miyopati gelişebilir. Klinik bulguları ventilatörden ayırmada zorluk, ekstremitelerde yaygın erime ve halsizliktir. Tanı genellikle elektromiyografik incelemeyle konulur. Yoğun bakımda sık kullanılan ilaçlar (sedatifler, glukokortikoidler ve nöromusküler blokerler) klinik tabloyu karıştırabilir (80).

- **Kan dolaşımı**

Sepsisli hastalarda erken dönemde miyokardiyal disfonksiyon, ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, ventrikül end-diastolik volümlerinde artma, kalp hızında ve kardiyak outputta artış gözlenir. Hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon olup perfüzyon çoğu zaman bozulmaz, arteryel kan basıncı düşer. Bu dönemi şok izler. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi, taşikardi, takipne gelişmesi septik şok olarak kabul edilmektedir. Şokun ilk dönemlerinde deri sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişir, deri soğuk ve soluk hal alır (soğuk şok). Organlarda perfüzyon bozukluğu belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir. Tedavi edilmeyen ya da tedaviye cevapsız hastalarda organ yetmezliği ve ölüm gelişir (64).

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda nötrofilik lökositoz görülmesi beklenir. Bu nötrofiller enflamasyon durumunda kemik iliğinden üretilerek salınır. Nötrofilik lökositozun görülmemesi kötü prognozla ilişkilidir. Nötrofil yanıtı ayırıcı tanıdan ziyade tedavi takibinde faydalıdır. Lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin başlıca mediyatörü olan TNF- α 'yı bağlayabilen çok sayıda reseptör

olduğu, bu reseptörlere TNF- α bağlanmasının lenfositlerde apoptoza neden olduğu; bu nedenle lenfopeninin, nötrofili gibi bakteriyemi belirteci olabileceği belirtilmektedir (81).

Sepsisin başlangıcında periferik kanda T, B ve natural killer (NK) hücrelerin azalmasına bağlı olarak lenfopeni görülür (82). Dolaşımdaki CD4+ T hücrelerin apoptoza uğraması, lenfosit sayısının azalma nedeni olabilir (82). Apoptotik hücre ölümüne karşın, dolaşımdaki B lenfosit sayısı artış gösterebilir (83). Sepsisin başlangıcında IL-17 üreten T-helper lenfositlerin yüzdesi artarken interferon (IFN)- γ üreten T-helper sayısı düşer. Böylece NK hücre (CD3+, CD56+) mutlak sayısı düşerek IFN- γ üretimi azalır (84).

Monosit sayısı sepsiste değişim göstermez, ancak hücresel fonksiyonları değişir. Azalmış sitokin yanıtı ve HLA-DR'nin hücre yüzeyinde ekspresyonu beklenen bulgulardır ve septik hastalarda immünsüpresyonun göstergesi olarak kullanılabilir (85).

Trombositopeni sepsisli olgularda sık görülen bir bulgudur. Trombositopeni genellikle DIK ile birlikte görülür ancak tek başına da görülebilir. Ayrıca, düşük düzey DIK görülen hastaların çoğunda trombositopeni görülmemektedir. Septik hastalarda izole trombositopeni; periferik nonimmün yıkım, hemofagositik histiyositoz ve kemik iliği baskılanması gibi etkenlere bağlı olarak muhtemelen multifaktöryel etkenlere bağlı gelişmektedir.

- **Glukoz**

Hipoglisemi sepsiste sık beklenen bir bulgu değildir. Septik hastalarda hipoglisemi gelişmesini açıklayacak başka bir neden olmadığında hepatik-renal yetersizlik, malnutrisyon hipoglisemi nedeni olarak açıklanmaktadır. Hipoglisemi patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak adrenal yetmezliğin neden olabileceği belirtilmektedir. Yoğun tedaviye rağmen devam eden derin hipoglisemi mortalite riskinde artış ile birlikte (86).

Konağın enfeksiyona akut metabolik cevabı glukoneogenez, glikojenoliz ve insülin direnciyle kan şekeri düzeyini korumaktır. Hiperglisemi, diyabetiklerde ya da glukoz içeren sıvı replasmanı yapılan hastalarda görülebilmektedir (41,86).

- **Laktat**

Sepsisli hastalarda, şok görülme dahi kan laktat düzeyi ve laktatın pirüvata oranında sıklıkla artış gözlenir. Kanda laktat ve pirüvatin artışı yalnızca doku oksijenasyonunun azalmasına bağlı gelişmemektedir. Aksine kaslarda, fagositlerde ve diğer bazı hücrelerde sitokinle uyarılan glukoz alımı ve/veya katekolaminle uyarılmış Na-K pompa aktivitesiyle gelişen aerobik glikoliz sonucu da artmaktadır. Glikolizdeki artış sonucu pirüvat üretiminin artması, karaciğerde laktat klirensindeki bozulma, solunumsal alkaloz ve mitokondriyal disfonksiyon laktatın hücrelere alımını azaltarak bu artışa katkıda bulunmaktadır (87).

- **Pıhtılaşma faktörleri**

Sepsiste DİK görülme sıklığı, enflamatuvar cevabın artmasıyla yükselmekte olup prevalansı %30-50'lere ulaşmaktadır (41,57). Enfeksiyon, solid kanserler, hematolojik maligniteler, obstetrik hastalıklar, travma, karaciğer hastalıkları DİK gelişimine zemin hazırlayan durumlardır. DİK tanısında kullanılan parametreler;

- Trombosit sayısında düşme ($<100,000/\text{mm}^3$)
- D-dimer, plazmada çözünebilir fibrin, fibrin yıkım ürünleri gibi fibrin ilişkili belirteçlerin varlığı
- PT ya da aPTT uzaması (normalin 1.2 kat üzerine çıkması)
- Antitrombin III ve protein C gibi endojen antikoagülanların plazma düzeylerinin düşmesi

DİK gelişmesi durumunda mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz, gangren görülebilir. Yara yerinden kanama, enjeksiyon ve kateter yerlerinden sızıntı, gastrointestinal kanamalar, deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür (55,60).

- **Akut akciğer hasarı**

Sepsisin erken döneminde hiperventilasyona eşlik eden respiratuvar alkaloz en erken bulgu olabilir. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve

respiratuvar alkaloz gelişmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir. Sepsis pnömoniye takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da yaygın pnömoni gelişebilir (1,15).

ARDS'nin dört bileşeni vardır;

- Bir haftalık klinikten sonra akciğer hasarı oluşumu
- Akciğerde görüntüleme yöntemleriyle bilateral opasitelerin geliştiğinin gösterilmesi
- Kalp yetmezliği ya da sıvı yüklenmesinin olmaması
- Hipoksemi

Alta yatan patoloji, yaygın alveoler epitel hasarını takiben gelişen bariyer geçirgenliğinin artması; böylece interstisyel ve hava boşluğu bölgelerine proteinden zengin sıvının geçişini içermektedir (88). Akciğerin su hacmi artar, kompliyansı azalarak solunum işi artar. Klinik tablo hipoksi, sağ sol şant ve yaygın akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. ARDS tablosu düzelen hastalarda iyileşme sonrası önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik (restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma) gelişir (41).

- **Renal yetersizlik**

Sepsiste sıklıkla azotemi ve oligüri izlenir. Renal anormallikler mikroskobik proteinüriden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişir. Patolojik olarak fokal akut tübüler hasar ve minimal glomerüler hasar gözlenir. Patogenezde hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol alır (89). Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Sepsise bağlı böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür; ancak ilerleyen böbrek yetmezliği artmış mortaliteye ya da taburculuk sonrasında kalıcı diyalize varan ciddi sonuçlarla neden olabilmektedir (15,59).

- **Gastrointestinal hasar**

Periferik vazodilatasyon ile kardiyak output değişim göstererek iç organlarda hipoperfüzyon gelişir. Septik şokta morbidite ve mortalite, doku hipoperfüzyonunun derecesi ile doğru orantılıdır. Sepsiste bağırsak

fonksiyonlarındaki bozulmayı açıklamaya yönelik öne sürülen mekanizmalar; sağlam intestinal epitelin yıkılması, reperfüzyon hasarı, bakterinin mezenterik lenf nodlarından kan dolaşımına geçmesi, bakteriyel ürünler ve enflamatuvar mediyatörlerin toksik etkileridir. Gastrik ve duodonal mukozada küçük erozyonlar üst gastrointestinal sistemde kanamalara neden olabilir. Septik şoktaki hastalarda izlenen ileus, şok düzeldikten sonra bir veya iki gün devam edebilir (41).

- **Hepatik yetersizlik**

Sepsisle ilgili en önemli anormallik kolestatik sarılık olup direk ve indirek bilirubinde artış (<10 mg/dL) ile karakterizedir. Ağır sepsisteki hastalarda alkalen fosfataz, bilirubin ve aminotransferazlarda artış siktir ancak ağır karaciğer yetmezliği çok nadirdir. Septik şokun uzadığı durumlarda serum transaminazlarında bariz yükselme görülür; bunu sentrilobüler karaciğer hücrelerinde hipoksik nekroz izler. Hipoksik hepatit kötü prognozla birlikte (90).

- **İmmün yetersizlik**

Sepsisli hastalarda immün bozulma sonucu latent herpes simplex virüs (HSV) ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının reaktivasyonu yaklaşık %35 oranında görülmektedir. Ciddi sepsis kliniğindeki hastalarda sekonder enfeksiyonların görülme oranlarında artış mevcuttur. Bu hastaların mortalite oranlarında da artış görülmektedir (91).

- **Kutanöz değişimler**

Sepsiste çeşitli deri lezyonları görülebilmektedir. Bu lezyonlar; bölgesel enfeksiyon yerinde kutanöz reaksiyonu (püstül, eskar), hematojen beslenme bölgesi ya da yumuşak dokuya uzanımı (peteşi, püstül, ektima gangrenozum, sellülit) ve kan kaynaklı toksinlerin yaygın sistemik tutulumunu (toksik şok sendromu toksine bağlı hemorajik ya da nekrotik lezyonlar) içerir. Sepsis ve DİK; hastalarda el ve ayak parmaklarında, kulak ve burun uçlarında nekroza kadar giden akrosiyanoza yol açabilir. İskemik değişiklikler (koyu ya da soluk renk, soğukluk, nabzın kaybı) küçük ölçekli orta boy arterlerin bulunduğu el ve ayaklarda tromboz gelişmesi sonucu görülmektedir. Patogenezde enflamasyon kaynaklı koagülopati ve vazokonstriksiyon birlikte rol oynamaktadır (41).

2.1.6. Tanı

Hastalardan ayrıntılı anamnez alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, sepsise zemin hazırlayan altta yatan hastalıkların ve predispozan faktörlerin belirlenmesi sepsisin erken tanısını koymaya yardımcı olur. SIRS tanı kriterlerinin (taşikardi, takipne, lökositoz ya da lökopeni, ateş ya da hipotermi) yanı sıra bilinç değişikliği, açıklanamayan hiperbilirubinemi, laktatemi, metabolik asidoz ya da respiratuvar alkaloz ve trombositopeni sepsis tanısında ipucu sağlayabilir. Bunun yanında deri ve mukozalarda yeni gelişen deri lezyonları da tanıda yardımcı olabilir (14).

Ateş genellikle enfeksiyonda beklenen olağan bir süreçtir ve genellikle 38,0°C ya da 38,3°C üstünde olmasıyla tanımlanır. Yaşlı hastalar, antipiretik ya da anti-enflamatuvar ilaç kullanmış olanlar, açık yarası ve geniş yanıkları olan septik hastalar ötermik ya da hipotermik seyredebilir (41).

İmmünoşüpressif, nütropenik ve komorbid hastalığı olan hastalarda enflamatuvar cevap zayıf olup atipik klinikle seyredebilir. Ateş, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksüdasyon, menenjitte meningeal irritasyon belirtileri, lökositoz, taşikardi gibi enflamatuvar tepkiler gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer enfeksiyon odağı ve sepsis tanısı oldukça zordur (16,25).

Hastaların fizik muayeneleri ayrıntılı yapılmalıdır. Klinik tanı laboratuvar bulgularıyla desteklenmelidir. Sepsiste klinik evrelere göre farklı laboratuvar bulguları gözlenir (15,17).

- **Tam kan sayımı**

Enfeksiyona doğal yanıtta periferik kanda nötrofilik lökositoz olması beklenir. Lökosit sayısı 12,000/mm³'ün üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı 50,000-100,000/mm³'e kadar çıkabilir. Periferik yayma incelemesinde beyaz küre sayısı normal olsa da nötrofillerin toksik granülasyonu bakteriyel enfeksiyonu düşündürülebilir. Lökosit sayısı 4,000/mm³ altına inerse lökopeniden söz edilir. Lökopeninin daha sık görüldüğü durumlar; tifoid ateş,

brusella, ciddi sepsis, yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde enfeksiyon gelişmesidir (92).

- **Biyokimyasal testler**

Renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Sepsisli hastalarda bilirubin, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyeleri normalin üç katına kadar yükselebilir. Daha yüksek karaciğer fonksiyon testleri altta yatan hepatik veya biliyer kanal enfeksiyonunu gösterebilir. Giderek kötüleşen karaciğer fonksiyonları ise şiddetli sepsis komplikasyonu olan akalküloz kolesistit ve hepatosellüler hasarın göstergesi olabilir ve mortalitede artış ile birlikte (93). Ciddi sepsiste hipoglisemi ya da hiperglisemi görülebilir. Doku hipoksisinin şiddetiyle orantılı olarak plazma laktat seviyesi, üç ile beş kata kadar yükselebilir (87). Sepsisli hastalarda endotel hasarı ve kapiller protein sızması sonucu 24 saat içinde plazma albümin düzeyi 1.5-2.0 g/dl düzeyine kadar düşebilir (55).

- **Koagülasyon parametreleri**

DİK'te PT, aPTT uzar. Fibrinoliz görülür ve fibrinojen azalır. Trombosit sayısındaki hızlı düşüş veya $100,000/mm^3$ ' ün altında olması, koagülasyon inhibitörlerinin (antitombin III ve protein C) plazma seviyelerinin düştüğünün gösterilmesi ile DİK tanısı konur (55,57).

- **Endotoksin seviyesi**

Dolaşımdaki endotoksin seviyesi ile sepsis arasında ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır ancak günümüzde günlük uygulamada kullanılabilecek pratik testler mevcut değildir (94).

- **Sitokinler**

Endotoksin birçok sitokinin salgılanmasını uyarır. Sepsiste enfeksiyona karşı konakta enflamatuvar yanıtın artışı söz konusudur ve bu artışa genellikle sitokinler aracılık etmektedir (40,42,76).

- **Mikrobiyolojik testler**

Sepsiste, enfeksiyon odağının tanısı, sorumlu patojenlerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçları; uygun antibiyotik rejiminin belirlenmesine ve

kaynak kontrolünün sağlanmasına olanak sağlamaktadır. Sepsisin etiyolojik tanısı kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürler ile konur. Kan kültürleri aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, iki ya da üç farklı değişik venden alınarak aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir. Kan kültürleri farklı yerlerden alınmıyorsa, aynı zamanda alınması uygun bir yaklaşımdır. Her iki kültürde aynı organizma saptanırsa, bu organizmanın sepsise yol açma olasılığı artmaktadır (95).

Bakteriyemi; geçici, aralıklı ve sürekli olmak üzere sınıflandırılabilir (96). Geçici bakteriyemi muhtemelen kolonize bakterilerce oluşturulur, dakikalarla saatler arasında dolaşımdan temizlenir. Abse gibi kapalı alan enfeksiyonları, pnömoni gibi fokal enfeksiyonlar aralıklı bakteriyemi nedeni olabilmektedir. Sürekli-düşük düzey bakteriyemiden ise endokardit ya da vasküler greft enfeksiyonları gibi intravasküler enfeksiyon odağı sorumludur. Sürekli bakteriyemide alınan kan kültüründe etken üretme şansı, diğer bakteriyemi türlerine göre daha yüksektir. Bu nedenle sepsis tanısı konulan hastaların en fazla %50-60'ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (97). Pozitif kültür sonucu olmadan bazı hastalarda sepsis tanısı koymak zor olabilir. Akut pankreatit, adrenal yetmezlik, vaskülitler, travma, yanık, akut DİK nedenleri, akciğer embolisi, miyokard enfarktüsü, diyabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritematozus, aşırı kanama ve hipovolemi, masif aspirasyon ve atelektazi gibi SIRS oluşturan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (15,25).

Solunum yolu sekresyonları, idrar, serebrospinal sıvı, pürülan yara akıntısı ve enfeksiyon odağı olabilecek vücut sıvıları gibi farklı bölgelerden alınacak kültürler tanı ve tedaviyi yönlendirmede fayda sağlamaktadır (61).

- **Moleküler yöntemler**

Kültür bağımlı olmayan diagnostik yöntemlerin (polimeraz zincir reaksiyonu, kütle spektrometri, mikrodizi analizi) kullanımı tartışmalıdır. Bu yöntemlerin, kültürü zor patojenlerde veya kültür örnekleri alınmadan ampirik antimikrobiyal uygulandığı klinik durumlarda yararlı olabileceği ifade edilmektedir. Klinik deneyim sınırlı kaldığından, moleküler yöntemlerin kan kültürünün yerini alması

önerilmeden önce, daha çok klinik çalışma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (98).

- **Radyoloji**

Rutinde önerilen akciğer ve abdominal direk grafi, enfeksiyon kaynağının tanımlanmakta zorluk yaşandığı sinüsler, akciğerler, karaciğer ve abdomenin taranmasında önemli tanı araçlarıdır. Tomografi, bu görüntüleme yöntemlerinin önemli tamamlayıcısı konumundadır. Ultrasonografi de önerilen görüntüleme yöntemlerindedir (41).

- **Tanı ve prognozda yardımcı diğer tanı yöntemleri**

- **C-reaktif protein (CRP):**

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakaridi ile presipitasyon veren bir akut faz reaktandır. Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kd olan, pentraksin ailesine üye bir glikoproteindir. Hepatositler tarafından salınır (99).

CRP, sitokin uyarımıyla (major uyarıcı IL-6 olmak üzere IL-1 ve TNF- α) üretilmeye başlar. Dolaşıma katılarak zedelenmiş hücre duvarı ile CRP-ligand komplekslerini oluşturur. Bu kompleks, kompleman aktivasyonu yapar ve fagositik hücrelere bağlanır, böylece immün yanıt kuvvetlenir (99).

CRP düzeyleri klinik olarak hastalığın başlamasından 4-6 saat sonra yükselerek 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal düzeyinin 100 ile 2000 katına kadar yükselebilmektedir. CRP düzeyi enflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalmaktadır. Yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden enflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale dönmektedir (100).

Sepsisin klinik pratiğinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen yapılan çalışmalarda enfeksiyöz olan ve olmayan durumlarda ayırt ediciliğinin düşük olduğu görülmektedir. Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı yüksek özgülüğü düşüktür. En başta bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere viral enfeksiyonlar, travma, cerrahi, malignite, otoimmün hastalıklar

ve doku nekrozu gibi enflamatuvar durumlarda yükselmektedir (101,102). Yapılan bir çalışmada sepsisli kanser hastalarında CRP ve nötrofil sayısı arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (103).

CRP, benzer klinik bulgulara sahip viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında, bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmede, prognozu ve komplikasyonları belirlemede kullanılmaktadır. Tek bir değerden ziyade seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında fikir vermektedir (104,105).

- **Prokalsitonin (PCT):**

Enflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve mevcut immün cevabı belirleyen laboratuvar parametrelerin (ateş, lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP) çoğu değişik güvenilirlikte ve nonspesifiktir (101,105). PCT, enflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan yeni bir tanısal parametredir (106,107).

PCT, hiperkalsemiye karşı tiroid bezindeki C hücrelerinden salınan kalsitoninin prehormonu olarak salgılanan ve normalde serum konsantrasyonu önemsenmeyecek kadar düşük olan bir moleküldür (106). PCT, 116 aminoasitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kilodalton (kD) olan bir proteindir. PCT'nin aminoasit dizilimi kalsitonin prohormonu ile eşdeğerdir. Enflamasyon sonrası PCT; tiroid C hücresi, akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda PCT sekresyonunun, karaciğer ve periferal kan mononükleer hücreleri tarafından LPS ve sepsis ilişkili sitokinlerle başladığı düşünülmektedir (107). Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında PCT'nin parçalanarak kalsitonine dönüşümüne neden olan proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları kana salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.01 ng/mL'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın, PCT serumda 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır (107,108).

Yanıklı hastalarda, septik komplikasyonu olan hastaların kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir (108). Yapılan araştırmalarda, PCT düzeylerinin özellikle bakteriyel enflamasyonda, sepsis ve organ yetmezliğinde uyarıldığı bulunmuştur (109). Buna karşın viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik enflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışı anlamlı değildir. Bu nedenle PCT bakteriyel ve non-bakteriyel enflamasyonun ayırıcı tanısında kullanılır (105,108).

PCT stabil bir protein olup, yarılanma süresi yaklaşık 25-30 saattir. Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Dięer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalandığı düşünölmektedir. Böbrek yetmezliğinde plazma seviyesi değişmemektedir. Sağlıklı kişilerde PCT düzeyi 0.01 ng/ml'den daha dūřüktür. 0.5 ng/ml'nin üzerindeki tüm değerler anormal durumları akla getirmelidir. 0.5-2 ng/ml arasındaki değerler genellikle hafif yükselme, 2-5 ng/ml arası orta derecede artış, 5 ng/ml'i geğen değerler çok yüksek PCT seviyeleri olarak kabul edilir (110). 10 ng/ml'nin üzeri ağır sepsisi ve septik řoku dūřündürür. Viral enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda serum PCT düzeyi 1 ng/ml'yi geğmez. Sepsis sırasında 2 ng/ml'nin üzerinde seyreden bu değerin 1,000 ng/ml'e yükselbildiği görölmüştür (110,111).

Yoęun bakım hastalarında uygulanan antibiyotik tedavilerinin süresini belirlemede PCT belirteç olarak kullanılmaktadır. PCT değerlerinin belli seviyenin altına dūřmüş olması, özellikle yoğun bakımda uzun süredir antibiyotik tedavisi alan ve SIRS kriterleri devam eden hastalarda antibiyotiklerin kesilmesi ve azaltılmasında kullanılmaktadır. Bu alanda yapılmış önemli çalışmalardan birisi PRORATA çalışmasıdır. Bu çalışmada antibiyotik kullanımını yönetmekte faydalı bulunmuştur (112). Yapılmış olan başka bir çalışmada ise bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başlandıktan 24 saat sonra PCT düzeyinde %30'dan fazla dūřme olmasının uygun antibiyotiğin başlanmış olduğunu ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu; PCT değerinde yükselme olması ise antibiyotik değişikliğine gidilmesi gerektirdiğini gösterdiği belirtilmiştir (113).

Septik şokta klinik parametreler tanımlandığında PCT tanıda çok yardımcı değilken APACHE II skoru septik şokta prognostik değere sahip bulunmuştur. Septik hastalarda bu iki değer birlikte değerlendirilmesiyle prognostik olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (114).

PCT'nin maksimum seviyesinde olması ve 1 ng/ml'den yüksek seviyelerde olması 90 günlük mortalite açısından anlamlı olarak gözükmemekte iken aynı çalışmada CRP ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada PCT mortalite öngörücü özellikte bulunmazken CRP mortaliteyi tahmin etmede daha belirleyici bulunmuştur (115).

PCT, TNF- α ve interlökinlerin uyarısı ile enflamasyonun erken dönemlerinde saptanabilir; ancak organ yetmezliği, doku travmaları, majör cerrahi, kardiyojenik şok, travma, pankreatit, yanıklarda ve sistemik enflamasyon durumlarında da etkilenmekte olup sepsisi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (115). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde postoperatif PCT değeri bildirilmemiş olsa da ortalama 8 ng/ml'nin üstünde olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada PCT değerlerinin SIRS varlığında ve yokluğunda anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur (116).

Mikrobiyolojik kültürler enfeksiyöz ve noenfeksiyöz durumların ayırımında sıklıkla kullanılmaktadır. Buna rağmen mikroorganizmaların varlığında bile kültürlerin duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunabilir. PCT seviyeleri 0,5 ng/ml'den düşük septik hastaların kan kültürlerinde %25'ten fazla pozitif üreme saptanmasından dolayı bu hastaların PCT seviyeleri yanlış yorumlanabilir (117). Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların sınıflandırması ile PCT değerleri karşılaştırıldığında; gram negatif bakteriyemide gram pozitif bakteriyemiye göre anlamlı oranda yüksek PCT değerleri bulunmuştur (118).

PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi klinik yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken pozitifleşen tanıda yardımcı bir belirteçtir. Ayrıca PCT, prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde, tedavinin etkinliğini değerlendirmede de kullanılabilir (119).

- **CRP-PCT ilişkisi**

Sepsiste PCT ve CRP, bakteriyel enfeksiyon tanısını tahmin etmede en çok çalışılan belirteçlerdir. CRP, PCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmektedir. Ancak PCT'den farklı olarak hafif enfeksiyonlarda da CRP değeri artabilmektedir. Bu iki belirteçle ilgili yapılmış bir meta-analizde; enfeksiyöz olmayan durumla bakteriyel enfeksiyon ayırımında PCT için duyarlılık değeri %88 iken CRP'de %75; özgüllük değerleri PCT'de %81, CRP'de %67 olarak bulunmuştur (120). Bu iki değer arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmede PCT duyarlılığı %92 iken CRP duyarlılığı %86, PCT özgüllüğü %73 iken CRP özgüllüğü %70 bulunmuş; bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında PCT ve CRP'nin özgüllüklerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür. Bu çalışma PCT düzeylerinin CRP değerlerinden enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumları ayırmada daha özgül olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılmış olan diğer çalışmaların sonucuna göre; sepsisin ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmede PCT'nin CRP'den üstün olduğu, sepsis seyri sırasında sitokin salınımına bağlı olarak PCT seviyeleri yükselmeye devam ederken CRP'nin belli bir tavan düzeyde kalma eğiliminde olduğu bulunmuştur (121).

- **Neopterin (NPT):**

NPT ilk kez 1963 yılında arılarda bulunarak kimyasal yapısının tanımlandığı bazı makalelerde tanımlanmıştır. Pteridin grubuna ait yeni bir molekül olması nedeniyle de 'neopterin' olarak isimlendirilmiştir. NPT üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkili olduğu, bu nedenle NPT düzeyiyle enflamasyon şiddeti ve hastalık progresyonu arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (122).

NPT, aktive olmuş monosit ve makrofajların IFN- γ ile uyarılması sonucu salınan, GTP'den elde edilen bir pteridin türevidir. Pteridin, pirazin ile pirimidin halkasının birleşmesinden oluşmuştur. GTP'den üretimin hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmekte ve endotoksin gibi bakteriyel ürünler ve interferonlar tarafından etkilenmektedir (123).

Hücrel immün yanıt sırasında aktive olan T lenfositlerce salınan IFN- γ , TNF- α ve endotoksin salınımıyla uyarılmaktadır. NPT konsantrasyonunun IFN- γ

aktivitesini yansıttığı için sistemik immün aktivasyonun göstergesi olduğu, dolayısıyla da IFN- γ 'ı oluşturan T lenfositleri ve NK hücrelerin aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir (122). Endotel hücreler, B-lenfositler veya böbrek hücreleri gibi hücre tiplerinde de NPT oluşumu gösterilmiştir; ancak monosit ve makrofajlara oranla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (124).

INF- γ gibi sitokinler bölgesel olarak üretilerek hedef hücreye hemen bağlanır. Bu nedenle kan düzeyleri düşük olabilmektedir. NPT sistemik dolaşıma geçtiğinden bu problem yaşanmamakta, dolayısıyla tek başına bir sitokin ölçümünün aksine tüm immün sistemin aktivitesi ve hücreler arası ilişki ile ilgili bilgi vermektedir. Artmış NPT konsantrasyonları yoğun monosit/makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda izlenmektedir. NPT seviyesi PCT ve CRP'de olduğu gibi enfeksiyonlarda, ayrıca enfeksiyöz olmayan durumlarda da (malignitelerde, otoimmün hastalıklarda, allojenik nakil yapılanlarda, nefropatilerde) yükselmektedir (125-127).

NPT'nin enflamasyonda oynadığı rol tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber nitrik oksid (NO) senteziyle ilişkili olduğu bilinmektedir. NO, septik şokun başlangıç aşamasında görev almakta olup, bu nedenle NPT salınımının sepsiste organ disfonksiyonuna neden olan hücrel apoptozu tetiklediği ve doku hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (121,125).

NPT, sadece hücrel immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarında da etkili bir sitokindir. Oksidatif stresin NPT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). NPT, patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada önemli rol oynamaktadır. Böylece NPT, IFN- γ 'nın uyardığı monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerin ekstrasellüler sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçasıdır. NPT düzeylerinin artışı ile enflamasyon, enfeksiyon ve malignitenin şiddetinin artması, NPT'nin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (123-125).

NPT sağlıklı erişkinlerde yaklaşık 2.6-8.7 nmol/L düzeyinde bulunmaktadır. Serum NPT düzeylerinin üst sınırı sağlıklı kişilerde 10 nmol/L olarak kabul

edilmektedir. NPT, 24 saatlik süre içinde idrarla sabit oranda atılmaktadır. Ayrıca herhangi bir hücrel immünite aktivasyonu söz konusu değilse NPT seviyesinin yıl boyunca normal sınırlarda kaldığı saptanmıştır (121).

NPT, moleküler yapısı nedeniyle stabil bir maddedir ve dolaşıma salınımının ardından böbreklerden değişmeden atılır. İdrar gibi vücut sıvılarında NPT ölçümü, hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi vermekte ve hastalık progresyonunu tahmin etmeye yardımcı olmaktadır (128). Yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC), radyoimmünassay (RIA) ve ELISA (Enzim Linked Immüno Assay) gibi yöntemlerle vücut sıvılarında NPT ölçülebilmektedir. İdrarda NPT ölçümü genellikle HPCL yöntemi ile yapılırken diğer örneklerde ELISA veya RIA kullanılmaktadır (128,129).

Bakteriyel enfeksiyonlarda serum NPT düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Septik komplikasyonlarda NPT seviyeleri oldukça yükselmektedir. Gram negatif bakterilere bağlı sepsiste, septik şokta ve septik ARDS'de serum düzeyi artış gösterir (121). Sepsisli hastalarda NPT düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Ancak serum NPT düzeyleri, enflamasyon ile enfeksiyon ayırımında yetersiz kalabilmektedir (121,130).

Hücre içi bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda IFN- γ savunmadan sorumlu olduğundan, bu tür enfeksiyonlarda özellikle NPT düzeyleri yükselmektedir. Bu nedenle viral ve hücre içi bakteriyel patojenlere bağlı enfeksiyonlarda PCT ve CRP'ye göre daha anlamlı yükseliş göstermektedir (130). Bu özelliği sayesinde NPT'nin kan donörlerinde henüz klinik belirtileri ortaya çıkmamış viral enfeksiyonları (Human Immunodeficiency Virus (HIV), CMV, Ebstein-Barr virüs (EBV), kızamık, kabakulak, kızamıkçık, influenza, hepatit B ve hepatit C gibi) saptamada faydalı olacağı; bu nedenle kan donörlerine tarama testi olarak NPT taraması yapılması, yüksek çıkan kişilerin donör olarak kabul edilmemesini öneren yayınlar mevcuttur (131).

Asemptomatik HIV pozitif hastalarda, serum ve idrarda NPT düzeyi artışı saptanmış; hastaların izlemlerinde AIDS gelişen hastalarda NPT düzeylerinin daha da yükseldiği görülmektedir. Bu nedenle NPT'nin HIV enfeksiyonu olan

hastaların takibinde, hastalığın progresyonunu göstermede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı bir belirteç olduğu belirtilmektedir (132).

Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu enfeksiyonlarda hücrel immünite ana rol oynamaktadır. Bu nedenle akciğer ve plevra tüberkülozunda da NPT'nin ayırıcı tanıda yararlı olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda NPT düzeylerinin, hastaların klinik değişimini radyolojik incelemelerden daha hızlı yansıttığı bildirilmektedir. Dolayısıyla akciğer tüberkülozunda hastalık reaktivasyonu ve tedaviye direnç gelişimiyle serum NPT üretiminde artış saptanmakta ve bu durum klinisyene hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede fayda sağlayabilmektedir (133).

Hepatit B virüs enfeksiyonunda ortaya çıkan klinik tablodan T hücre ve makrofajların rol aldığı immun yanıt sorumludur ve bu immun yanıt sırasında aktive olmuş makrofajlardan NPT salınımı gerçekleşmektedir. NPT düzeylerinin hepatit B enfeksiyonunda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (134).

- **Proadrenomedüllin (pro-ADM):**

Adrenomedüllin (ADM), metabolik, immün düzenleyici ve vazodilatör aktiviteleri olan 52 aminoasitten oluşan bir peptittir (135). İlk kez 20 yıl kadar önce feokromasitomada sekrete edilen bir ürün olarak bulunmuştur (136). Bu ürün 185 aminoasitlik pre-propeptid olarak sentezlenmekte, posttranskripsiyonel modifikasyona uğrayarak aktif molekül olan ADM'ye dönüşmektedir. ADM, kalsitonin-gen ilişkili peptidlerle benzerlik göstermektedir. Tüm dokularda özellikle de endotelde yaygın olarak üretilmekte, plazma ve idrarda saptanabilmektedir (135).

ADM'nin prohormon fragmanları (pro-ADM), ADM'ye göre daha stabil kimyasal yapıya sahip olduğundan ve vücut sıvılarında otomatize yöntemlerle saptanabildiğinden klinik kullanımda bakılması önerilen formudur (135). Pro-ADM'nin orta bölge kesimi (MR-pro-ADM), 45-92. aminoasitlerin bulunduğu bölgeyi içerir. Bu bölge ADM'nin en stabil bölgesi olup aktif peptid yıkım ürünü olarak septik şoktaki hastaların plazmalarında yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (137).

ADM, arteriyel basınç dengesini sağlamada fizyolojik role sahip potent bir vazodilatördür (136). Bu polipeptidin tanımlanmış olan diğer fizyolojik etkileri arasında tümör büyümesi, neovaskülarizasyon, endotel korunması, bronkodilatasyon, fertilité ve immünite yer almaktadır (138). ADM'nin plazma seviyesi kalp yetersizliğinde, arteriyel hipertansiyonda, böbrek yetersizliğinde, diyabette, malignitede ve sepsiste yükselmektedir. ADM bakterisidal aktiviteye sahip olduğundan sepsis tanısı, prognozu ve izleminde faydalı bir belirteç olabileceği öngörülmektedir (136,139).

Pro-ADM, yoğun bakımda izlenen septik ya da ciddi pnömonisi olan hastalarda kullanılması önerilen prognostik değeri olan bir belirteçtir (136,140). Özellikle vazoaktif bir medyatör olan pro-ADM'nin, septik şokla izlenen hastalarda uzun dönemde mortaliteyi öngörmeye prognostik değeri olduğu belirtilmektedir. İspanya'da yoğun bakımda izlenen 137 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada pro-ADM seviyelerinin yüksekliği CRP ve PCT ile kıyaslandığında hastane mortalitesini öngörmeye anlamlı olduğu bulunmuştur (141).

İtalya'da yapılan, PCT ve MR-pro-ADM'nin karşılaştırıldığı, 200 sepsis, 90 SIRS tanılı hastanın ve 30 sağlıklı kişinin değerlendirildiği bir çalışmada MR-pro-ADM düzeylerinin PCT'ye göre septik hasta grubunda belirgin düzeyde yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Ancak bu iki belirtecin birlikte kullanılmasıyla sepsisin erken tanısında daha faydalı olacakları belirtilmektedir (142).

Sepsis ve bakteriyemide normal konakta görülmesi beklenen bir bulgu olan ateş; malignite, otoimmün hastalıklar gibi immünsüpresyon yapan durumlarda görülmeyebilir (16,25). Bu hastalarda tanı ve tedavi gecikerek mortalite artışına neden olmaktadır. Malignitesi olup enfeksiyonu bulunan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarını tanımada, prognozu belirlemede ve antimikrobiyal tedaviye yanıtı değerlendirmede PCT ve pro-ADM, CRP ile kıyaslandığında daha duyarlı belirteçlerdir. Ancak pro-ADM, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda CRP ve PCT'nin aksine seviyesi yükselen tek belirteç olarak bulunmuştur (143).

- **Nötrofil/lenfosit oranı (NLO):**

Enflamasyonda dolaşımdaki lökositlerin oranında değişiklikler olmaktadır. Enflamatuvar reaksiyonlarda dolaşımdaki lökositlerin verdikleri fizyolojik yanıt, nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalmadır. Yoğun bakım hastalarında nötrofil/lenfosit oranının (NLO) enflamasyonun şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (144). APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla karşılaştırıldığında bu oran, hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur (7).

Sepsis tanısında kullanılacak belirteçler ucuz, kolay çalışılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalıdır (2,3,6). Günümüzde mevcut laboratuvar testlerinden hiçbiri sepsisin kesin tanısını koydurmaz. Sepsis tanısını destekleyen en önemli kriter olan kan kültür pozitifliği ancak belli bir süre geçtikten sonra tespit edilebilmektedir. Sepsis tanısı konulan hastaların da en fazla %50-60'ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (97). Sepsis prognozunda bakteriyemi, negatif prognostik faktör olmakla birlikte antibiyotik tedavisinin seçiminde önemli bir yere sahiptir. Kontaminasyon gibi durumlarda yanlış pozitif, önceden antibiyotik kullanımı gibi faktörler nedeniyle de yanlış negatif sonuçlar elde edilmekte; gereksiz antibiyotik tedavisi, uzun süre hastanede kalış ve antibiyotiklere direnç gibi sorunları beraberinde getirebilmektedir. Rutin kullanımda olan lökosit, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı bakteriyel enfeksiyonu olan hastaları bakteriyel olmayanlarla ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (7,145). Bu nedenle tanı koymayı kolaylaştıracak, maliyeti düşük, kolay uygulanabilir farklı testlere ve metodlara gereksinim vardır. Akut miyokard enfarktüsünde, sirozda, apandisit ve kolorektal, pankreas, akciğer gibi kanserlerde prognozu öngörmede katkısı olduğu saptanan NLO'nun son dönemlerde sepsis tanısı ile tedavi gören hastalarda da bakteriyemi tahmin etmedeki rolü üzerinde durulmaya başlanmıştır (7-13,146).

NLO, değişik hasta gruplarında prognozu öngörmede ya da mortaliteyi tahmin etmede kullanımı önerilmektedir. Akciğer kanserinde mortalite belirteci, kolon kanserinde evreyi öngörmeyi dolayısıyla prognozu belirleyici, ayrıca bu hastalarda komplikasyonları öngörücü, karaciğer kanserinde kötü prognoz belirteci olarak kullanımı değerli bulunmuştur. Bu nedenle NLO için hastalıklara

göre farklı kesme değerleri alınması önerilmektedir (7-11). Sepsiste bakteriyemiye öngörmede belirlenmiş net bir NLO bulunmasa da bu oranın 7 ya da 10 olması durumunda duyarlılığın artığını belirten yayınlar ağırlıktadır (146-148).

2.2. YOğUN BAKIM SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun bakımda izlenen hastalar farklı tanılarla izlendiğinden bu hastaların morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi kolay olmamaktadır. Bu nedenle çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerde hastalığın süresi, tipi, tedaviye yanıtı, tedavinin tipi gibi etkenler gözönüne alınarak hasta değerlendirilir (149).

2.2.1. APACHE II SKORU

Yoğun bakımlarda hastalığın ciddiyetini göstermek için kullanılan sistemlerden en yaygını ‘Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation’ (APACHE) denilen skorlama sistemidir. APACHE skorlama sistemi, ilk geliştirilen prognostik skorlama sistemi olup 1981 yılında yoğun bakımda izlenmiş 1,800 hastanın verilerine dayanarak üretilmiştir. APACHE aynı zamanda yoğun bakım ünitelerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde ve farklı tedavi yöntemlerinin başarısının karşılaştırılmasında da faydalı bulunmuştur (150).

APACHE skoru geliştirilerek APACHE II ve APACHE III oluşturulmuştur. APACHE II 1985 yılında ilk skorlamanın basitleştirilmesiyle oluşturulmuş olup fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu etkilemeyecek şekilde 34’ten 12’ye indirilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Fizyolojik parametreler, yaş ve tıbbi özgeçmişe dayanmaktadır. Skor hesabı için, hastanın yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değeri alınır. APACHE II’de en yüksek puan 71’dir. Puan arttıkça mortalite oranlarında artış görölmektedir (150). Bu nedenle APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır (149,150).

APACHE III, APACHE II sisteminin geliştirilmesi amacıyla 1991 yılında 40 hastaneden 17,440 hastanın verilerine dayanarak üretilip kullanılmaya başlanmış bir sistemdir. Özellikle cerrahi hastalarda mortaliteyi öngörmede APACHE II'ye göre daha başarılı olduğu düşünülmektedir (149). Performans göstergesi olarak diğerlerine göre daha güçlü olan bu skora sisteminin kullanılabilmesi için bir yazılım programı geliştirilmiştir. Diğer sistemlerden çok daha ayrıntılı değerlendirme yapabilmesine rağmen, bu nedenle APACHE III sisteminin kullanımı önemli ölçüde kısıtlanmıştır (150).

2.2.2. SOFA SKORU

Avrupa Yoğun Bakım Derneği 1994 yılında organ yetersizliğinin derecesini objektif olarak tanımlamak amacıyla bir skora sistemi 'Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi' (Sequential Organ Failure Assessment-SOFA) önermiştir (151). Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, septik olmayan hastalara da uygulanabileceğinden 'ardışık organ yetersizliği değerlendirme' olarak yeniden adlandırılmıştır. Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar. SOFA; solunum sistemi, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renal sistem olmak üzere altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 puan verilir. Hastanın yoğun bakımda ilk 24 saat içindeki en kötü değeri kaydedilerek hesaplanır. En yüksek SOFA skoru 24'tür. SOFA skorunun ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır. SOFA skoru organ disfonksiyonu derecesine göre çeşitli hastalıkların ciddiyetini ve prognozunu da belirlemektedir. Skor arttıkça mortalite oranı da artmaktadır (152).

2.2.3. CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ

Charlson komorbidite indeksi, prognostik komorbid hastalıkların sınıflandırılarak yaşam beklentisi üzerindeki etkilerini anlamak için 1987 yılında oluşturulan bir sınıflama sistemidir (153). Hastaların fonksiyonel yeterlilikleri ve 5 yıllık yaşamları boyunca prognozunu nasıl olacağı öngörülme çalışılır. Bu hesaplama sisteminde 19 medikal durum için belirlenmiş ağırlıklı puanlama ile

hesaplama yapılır. Yüksek puanlar kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Yaş faktörünün, genel sağkalım ile ilişkili olması nedeniyle 1994 yılında bu skorlama sistemi Charlson ve arkadaşları tarafından tekrar düzenlenerek yaş bağımlı Charlson komorbidite indeksi oluşturulmuştur (154). Charlson komorbidite indeksinden yola çıkarak ayrıntılı komorbidite bilgilerinin kullanımının, kritik hastalarda kullanılan APACHE II' nin ve diğer birçok skorlama sisteminin prediktif doğruluğunun artırılmasında önemli olduğu belirtilmektedir (151,153,154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınarak, Aralık 2014 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde SIRS, sepsis ve septik şok tanılarıyla takip edilen hastalarda yapılan çalışmamız prospektif kohort tipinde gerçekleştirildi. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda sık karşılaşılan, SIRS'tan septik şoka ilerleyen bu dinamik enflamatuvar süreçte bakteriyemiye erken tanımlayabilecek ucuz, kolay ulaşılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç bulabilme amacıyla için bu çalışma planlandı.

Çalışmamıza 18 yaş üstü, birinci derece akrabalarından aydınlatılmış onam alınmış, sepsis ve septik şok tanısı alan toplam 156 hasta dahil edildi. Etik kurul onay yazısı ve bilgilendirme formu EK 1 ve 2'de sunuldu. Aşağıda belirtilen bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı;

- 18 yaşından küçük olması,
- Kan kültüründe kontaminasyon (eş zamanlı alınan 2 kan kültüründe cilt florasından olan bakterilerin (koagülaz negatif stafilokok, Bacillus spp., Propionibacterium acnes, Corynebacterium) tek kültürde ya da farklı duyarlılıkla üremiş olması (eş zamanlı alınan 2 kan kültüründe cilt florası olmayan farklı bakteri üreyen hastalar çalışmaya dahil edildi),
- Hematolojik malignite bulunması,
- Kemoterapi tedavisi alıyor olması,
- Glukokortikoid kullanıyor olması,
- Fungemi,
- HIV enfeksiyonu bulunması,
- Eozinofil değerini anormal arttıran parazitik enfeksiyon bulunması olarak belirlendi.

Sepsis tanısında 2012 ESICM uzlaşısı toplantısında oluşturulmuş olan kriterler kullanıldı (1). Hastaların demografik verileri, hastaneye yatış nedeni, yoğun bakımda yatış süresi, eşlik eden komorbid hastalıkları, önceden antibiyotik kullanımı, vital bulguları, hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edildiği güne ait APACHE II, SOFA, yaş bağımlı Charlson komorbidite indeksi, mekanik

ventilatöre bağı olup olmadığı, enfeksiyon odağı, yoğun bakımda yatışı sırasında hayatını kaybedip kaybetmediği hastaya ait forma kayıt edildi. Tüm hastalardan yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri ilk 24 saat içinde iki adet eş zamalı kan kültürü alındı. Alınan kan kültüründe etken üreme saptanan 64 hasta çalışma grubu, üreme olmayan 92 hasta ise kontrol grubu olarak ayrıldı. Kan kültürlerinin alındığı güne ait CRP, PCT, sedimentasyon değerleri, lökosit, nötrofil, lenfosit, NLO, trombosit, kreatinin gibi laboratuvar değerleri kaydedildi. Hemogram verilerinden NLO hesaplandı. Bakteriyemik olan ve olmayan hastalardan oluşan iki ayrı grupta NLO ve diğer enfeksiyon belirteçleri arasındaki ilişkinin bakteriyemiyi öngörmedeki değerlerini belirlemek için istatistiki değerlendirme yapıldı.

Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize BACTEC FX tam otomatik kan kültür sistemi ile çalışıldı. Aerobik kan kültürü şişeleri 7 gün süre ile cihazda takip edildi. Üreme sinyali veren kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreme olması durumunda suşun identifikasyonu BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi ile tür düzeyinde tanımlanarak doğrulandı. Antimikrobiyal duyarlılıkları EUCAST kriterleri doğrultusunda BD Phoenix otomatize sistemi ile belirlendi.

NPT ve pro-ADM düzeylerinin belirlenmesi için kan kültürleriyle eş zamanlı alınan 8-10 ml venöz kan örnekleri steril koşullarda düz-jelli biyokimya tüplerine alınarak 3000 devirde (rpm), 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri derin dondurucuda -80°C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerde ölçüm gününe kadar saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların örnekleri çalışılacağı gün derin dondurucudan alınarak çözdürüldü.

NPT antikoru ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetle dağıtıldı. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek, bir saat boyunca 37 °C'de inkübe edildikten sonra, 5 kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra, 37 °C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı.

ELISA plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) yarı otomatik ELISA cihazında NPT ELISA kiti (YH-biosearch, shangai, China, referans no: YHB20150518449, YHB20150706516; lot no: 20150518, 20150706) kullanıldı.

Pro-ADM antikoru ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetle dağıtıldı. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek, bir saat boyunca 37 °C'de inkübe edildikten sonra, 5 kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37 °C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) yarı otomatik ELISA cihazında pro-ADM ELISA kiti (YH-biosearch, shangai, China, referans no: YHB20150518448, YHB20150706515; lot no: 20150518, 20150706) kullanıldı.

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

4. BULGULAR

Çalışmamızda anestezi yoğun bakım ünitesinde izlenen SIRS, sepsis, septik şok tanılılarıyla yatan 18 yaş üstü, toplam 226 hasta prospektif olarak incelendi. Hastaların 2 (%0.8)'si fungemi, 34 (%15.0)'ü ise kan kültüründe kontamine üreme saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bakteriyemi saptanan 64 (%28.3) hasta çalışma grubu olarak alındı. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar açısından benzer özellikte olan, ancak bakteriyemisi olmayan 92 (%40.7) hasta ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya alınan 156 hastanın 57 (%36.5)'si kadın, 99 (%63.5)'u erkekti. Yaş ortalaması çalışma grubunda 59.8 ± 17.6 , kontrol grubunda 61.0 ± 16.1 idi. Bakteriyemik grupta kadın yaş ortalaması erkek yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.023$). Bakteriyemik olmayan grupta, cinsiyete göre yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.855$). Bakteriyemik olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları incelendiğinde, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.210$, $p=0.188$). Grupların cinsiyet ve yaş ortalamalarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Tüm hastaların bakteriyemi varlığı ve cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

BAKTERİYEMİ	CİNSİYET	n	%	YAŞ		P
				Ort.±SS	Min.-Max.	
Yok	Kadın	34	21,8	60,29±18,16	21-92	0,855
	Erkek	58	37,2	61,43±14,99	20-85	
	Total	92	59,0	61,01±16,14	20-92	
Var	Kadın	23	14,7	64,96±18,74	23-91	0,023
	Erkek	41	26,3	56,98±16,43	19-80	
	Total	64	41,0	59,84±17,58	19-91	
Total	Kadın	57	36,5	62,18±18,37	21-92	0,175
	Erkek	99	63,5	59,59±15,68	19-85	
	Total	156	100,0	60,53±16,7	19-92	

Mann Whitney U analizi

Bakteriyemik hastalar ve mortal olguların sigara alışkanlıkları ilişkisi incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırayla $p=0.547$, $p=0.423$) (Tablo 3).

Tablo 3: Bakteriyemik hastalar ve mortal olguların sigara alışkanlıkları dağılımı

		SİGARA				Total		p
		Yok		Var				
		N	%	n	%	n	%	
BAKTERİYEMİ	Yok	68	57,6	24	63,2	92	59	0,547
	Var	50	42,4	14	36,8	64	41	
MORTALİTE	Sağ	49	41,5	13	34,2	62	39,7	0,423
	Ex	69	58,5	25	65,8	94	60,3	
Total		118	75,6	38	24,4	156	100	

Ki-kare testi

Bakteriyemik hastalar ve mortal olguların alkol alışkanlıkları ilişkisi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırayla $p=1.000$, $p=0.714$) (Tablo 4).

Tablo 4: Bakteriyemik hastalar ve mortal olguların alkol alışkanlıkları dağılımı

		ALKOL				Total		p
		Yok		Var				
		N	%	n	%	n	%	
BAKTERİYEMİ	Yok	87	58,8	5	62,5	92	59	1,000
	Var	61	41,2	3	37,5	64	41	
MORTALİTE	Sağ	58	39,2	4	50	62	39,7	0,714
	Ex	90	60,8	4	50	94	60,3	
Total		148	94,9	8	5,1	156	100	

Fisher'in kesin ki-kare testi

Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süreleri bakteriyemik hasta grubunda 39.8±54.7 gün, kontrol grubunda 17.4±34.6 gündü. Bakteriyemi varlığına göre yatış süreleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.015) (Tablo 5). Bakteriyemik hastaların hastanede yatış süresi bakteriyemik olmayanlara göre daha uzun olarak bulundu.

Tablo 5: Hastaların bakteriyemi varlığına göre yatış süreleri ortalama dağılımı

BAKTERİYEMİ	YATIŞ SÜRESİ (gün)		P
	Ort.±SS	Min.-Max.	
Yok	17,47±34,64	1-300	0,015
Var	39,8±54,75	1-240	
Total	26,63±45,21	1-300	

Mann Whitney U analizi

Bakteriyemik hastaların 35 (%54.7)'i sepsis, 29 (%45.3)'u septik şok kliniğinde iken; bakteriyemik olmayan kontrol grubunun 17 (%18.5)'si SIRS, 34 (%37.0)'ü sepsis, 41 (%44.6)'i septik şok tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların bakteriyemi varlığına göre sepsis ve septik şok oranlarının dağılımı incelendiğinde; sepsisli hastalarda bakteriyemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (p=0.028), septik şok tanılı hastalarda bakteriyemi varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.926) (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların bakteriyemi varlığına göre sepsis ve septik şok oranları dağılımı

	BAKTERİYEMİ	BAKTERİYEMİ				Total		p
		Yok		Var				
		N	%	n	%	n	%	
Sepsis	Yok	58	63,0	29	45,3	87	55,8	0,028
	Var	34	37,0	35	54,7	69	44,2	
Septik şok	Yok	51	55,4	35	54,7	86	55,1	0,926
	Var	41	44,6	29	45,3	70	44,9	
Total		92	59,0	64	41,0	156	100	

Ki-kare testi

Yoğun bakımda izlenen bu hastalardan sepsis tanılı olanların yoğun bakımda izlenme süresi 36.1 ± 51.7 gün, septik şok tanılı hastalarda ise 14.2 ± 22.3 gün olarak bulunmuştur. Sepsis gelişen bakteriyemik hastaların yatış süreleri kontrol grubundaki hastaların yatış sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$). Septik şok gelişen hastalarda bakteriyemi varlığına göre yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.924$) (Tablo 7).

Tablo 7: Sepsis ve septik şok gelişen hastaların bakteriyemi varlığına göre yatış süreleri ortalama dağılımı

BAKTERİYEMİ	YATIŞ SÜRESİ (gün)		P
	Ort.±SS	Min.-Max.	
Sepsis			
Yok	15,44±19,13	1-91	0,001
Var	56,26±64,4	1-240	
Total	36,14±51,71	1-240	
Septik şok			
Yok	10,15±12,07	1-60	0,924
Var	19,93±31,02	1-120	
Total	14,2±22,33	1-120	

Mann Whitney U analizi

Çalışma ve kontrol gruplarında ilk 28 günde ölümlerin SIRS, sepsis ve septik şoklu hastalara göre dağılımları incelendiğinde; kontrol grubundaki SIRS tanılı hastalarda ilk 28 günde ölüm oranları açısından diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.043$). Çalışma ve kontrol gruplarında hastaların ilk 28 günde ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.002$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1.000$, $p=0.059$, $p=0.263$, $p=0.059$) (Tablo 8). SIRS tanılı hastaların ilk 28 günde mortalite oranları sepsis ve septik şok tanılı hastalardan daha yüksek olarak bulundu. Bakteriyemik hastaların ilk 28 günde mortalite oranları bakteriyemik olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Tablo 8: Çalışma ve kontrol gruplarında ilk 28 günde ölümlerin SIRS, sepsis ve septik şoklu hastalara göre dağılımları

	İlk 28 günde mortalite				Total		p
	Yok		Var		n	%	
BAKTERİYEMİ	n	%	n	%	n	%	
Yok	2	66,7	5	10,0	7	13,2	0,043
Var							
Yok	0	0,0	11	22,0	11	20,8	1,000
Var							
Yok	1	33,3	34	68,0	35	66,0	0,263
Var							
Yok	3	20,0	50	63,3	53	56,4	0,002
Var	12	80,0	29	36,7	41	43,6	
Total	15	16,0	79	84,0	94	100,0	

Ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi

Çalışma ve kontrol gruplarında ölümlerin SIRS, sepsis ve septik şoklu hastalara göre dağılımları incelendiğinde; sepsisli ve septik şoklu hastalarda bakteriyemi varlığına mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırayla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.021$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.129$) (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarında ölümlerin SIRS, sepsis ve septik şoklu hastalara göre dağılımları

		MORTALİTE				Total		p
		Sağ		Mortal		n	%	
BAKTERİYEMİ		n	%	n	%	n	%	
Yok	SIRS	10	25,6	7	13,2	17	18,5	0,129
Var		-	-	-	-	-	-	-
Yok	Sepsis	23	59,0	11	20,8	34	37,0	0,001
Var		17	73,9	18	43,9	35	54,7	0,001
Yok	Septik şok	6	15,4	35	66,0	41	44,6	0,001
Var		6	26,1	23	56,1	29	45,3	0,021
Yok		39	62,9	53	56,4	92	59,0	0,418
Var		23	37,1	41	43,6	64	41,0	
Total		62	39,7	94	60,3	156	100,0	

Ki-kare testi

Ölen hastaların yaşları sağ kalan hastaların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$). İlk 28 günde mortalite açısından hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.262$) (Tablo 10).

Tablo 10: Ölen ve sağkalan hastaların yaş ortalama dağılımı

		YAŞ		p
		Ort.±SS	Min.-Max.	
Mortalite	Sağ	54,39±18,77	19-85	0,001
	Ex	64,59±13,86	22-92	
İlk 28 günde ölüm	Yok	59,73±16,15	22-77	0,262
	Var	65,51±13,3	29-92	

Mann Whitney U analiz

Hastaların gruplara göre komorbid hastalık oranları dağılımı incelendiğinde; kronik akciğer hastalığı ve kardiyak aritmi oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırayla p=0.009, p=0.049). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.317, p=0.844, p=0.410, p=0.549, p=0.509, p=1.000, p=0.441, p=0.621, p=0.481, p=0.568, p=1.000, p=1.000, p=1.000, p=1.000) (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların gruplara göre komorbid hastalık oranları dağılımı

<i>Komorbidite</i>	BAKTERİYEMİ				Total		p
	Yok		Var		n	%	
	n	%	n	%			
MI (KAH)	17	18,5	8	12,5	25	16,0	0,317
Malignite	8	8,7	5	7,8	13	8,3	0,844
Kronik Akciğer Hastalığı (Astm, KOAH)	22	23,9	5	7,8	27	17,3	0,009
Aort Anevrizması	0	0,0	1	1,6	1	0,6	0,410
Hipertansiyon	33	35,9	20	31,3	53	34,0	0,549
Kardiyak Aritmi	11	12,0	2	3,1	13	8,3	0,049
Kronik Böbrek Yetmezliği	11	12,0	10	15,6	21	13,5	0,509
Periferik Arter Hastalığı	6	6,5	4	6,3	10	6,4	1,000
SVO	8	8,7	8	12,5	16	10,3	0,441
DM	24	26,1	19	29,7	43	27,6	0,621
KKY	12	13,0	6	9,4	18	11,5	0,481
Kronik Karaciğer Hastalığı (Siroz)	1	1,1	2	3,1	3	1,9	0,568
Feokromasitoma	-	-	-	-	-	-	-
Epilepsi	1	1,1	0	0,0	1	0,6	1,000
Doğumsal Anomali	1	1,1	0	0,0	1	0,6	1,000
Diğer Sss Hastalığı (Transvers Miyelit, Parkinson, Alzheimer, Şizofreni)	1	1,1	1	1,6	2	1,3	1,000
Kronik Barsak Hastalığı (Crohn, ÜK)	-	-	-	-	-	-	-
Bağ Doku Hastalığı	1	1,1	1	1,6	2	1,3	1,000

Ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi

Hastaların gruplara göre medikal/cerrahi oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.768$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların gruplara göre medikal/cerrahi oranları dağılımı

MED/CERRAHİ HASTA	BAKTERİYEMİ				Total		p
	Yok		Var		n	%	
	n	%	n	%			
Medikal hasta	51	55,4	37	57,8	88	56,4	0,768
Cerrahi hasta	41	44,6	27	42,2	68	43,6	
Total	92	59,0	64	41,0	156	100,0	

Ki-kare testi

Hastaların gruplara göre entübasyon ve vazopressör kullanım oranlarının dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırayla $p=0.247$, $p=0.926$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların gruplara göre entübasyon ve vazopressör kullanım oranları dağılımı

ENTÜBASYON	Maske ile O ₂	BAKTERİYEMİ				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
ENTÜBASYON	Entübe	16	17,4	16	25,0	32	20,5	0,247
		76	82,6	48	75,0	124	79,5	
VAZOPRESSÖR KULLANIMI	Yok	51	55,4	35	54,7	86	55,1	0,926
	Var	41	44,6	29	45,3	70	44,9	
Total		92	59,0	64	41,0	156	100,0	

Ki-kare testi

Çalışmaya aldığımız hastaların enfeksiyon kaynakları oranları incelendiğinde 94 hasta (%60.3) ile ilk sırada akciğer yer almaktayken, bunu sırasıyla 43 hasta ile (%27.6) batın, 17 hasta ile (%10.9) idrar yolu enfeksiyonları izlemiştir. Eklem, kateter, SSS enfeksiyonları ise daha nadir enfeksiyon odağı olarak saptanmıştır. Hastaların 22 (%14.1)'sinde ise iki veya daha fazla enfeksiyon odağı mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 14: Tüm hastalarda enfeksiyon kaynakları dağılımı

ENF. KAYNAĞI	n*	%
Akciğer	94	60,3
Batın	43	27,6
İdrar	17	10,9
Cilt	16	10,3
Dolaşım	3	1,9
Katater	2	1,3
SSS	2	1,3
Eklem	1	0,6

* Hastaların 22 (%14.1)'sinde iki veya daha çok enfeksiyon odağı mevcuttu.

Çalışmamızda kan kültüründe üreme saptanan 64 hastanın 31 (%48.4)'inde gram pozitif, 37 (%57.8)'sinde gram negatif bakteri üremesi saptanmıştır. Hastaların 5 (%7.8)'inde kan kültüründe birden fazla üreme saptanmıştır. Kan kültüründen izole edilen gram pozitif bakteriler ve görülme sıklığı sırasıyla MRKNS (%17.2), MSSA (%12.5) ve *Enterococcus faecalis* (%4.7) iken gram negatif bakteriler sırayla *E.coli* (%20.3), *A.baumannii* (%17.2) ve *Klebsiella spp* (%6.3) olarak bulunmuştur. Tablo 15'te bakteriyemi saptanan hastaların kan kültürlerinde üreyen bakteriler ve oranları belirtilmiştir.

Tablo 15: Bakteriyemik olan hastalarda üremelerin yüzdeleri

	n*	%
<i>Escherichia coli</i>	13	20,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	17,2
MRKNS	11	17,2
MSSA	8	12,5
<i>Klebsiella spp</i>	4	6,3
<i>Stenotrophomonas spp</i>	3	4,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4,7
<i>Gemella spp</i>	2	3,1
<i>Enterococcus faecium</i>	2	3,1
<i>Enterobacter spp</i>	1	1,6
MSKNS	1	1,6
MRSA	1	1,6
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1,6
<i>Corynebacterium spp</i>	1	1,6
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1,6
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	1,6
<i>Pasteurella aerogenes</i>	1	1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1,6
<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>	1	1,6
<i>Brevibacillus brevis</i>	1	1,6

* Hastaların 5 (%7.8)'inde kan kültüründe birden fazla üreme saptanmıştır.

Hastaların gruplara göre vital bulguları (ateş, solunum sayısı, nabız) ve PaCO₂ dağılımları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırayla p=0.669, p=0.236, p=0.729, p=0.697) (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların gruplara göre vital bulguları ve PaCO₂ dağılımı

		BAKTERİYEMİ				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%	n	%	
Ateş	Düşük (<36,5)	16	69,6	6	54,5	22	64,7	0,669
	Normal (36,5-37,2)	4	17,4	4	36,4	8	23,5	
	Yüksek (>37,2)	3	13	1	9,1	4	11,8	
Solunum sayısı	Düşük (<12/dk)	3	3,3	0	0	3	1,9	0,236
	Normal (12-20/dk)	38	41,3	24	37,5	62	39,7	
	Yüksek (>20/dk)	51	55,4	40	62,5	91	58,3	
PaCO ₂	Düşük (<37,9 mmHg)	47	51,1	34	53,1	81	51,9	0,697
	Normal (37,9-43,9 mmHg)	25	27,2	18	28,1	43	27,6	
	Yüksek (>43,9 mmHg)	20	21,7	12	18,8	32	20,5	
Nabız	Normal (60-100/dk)	32	34,8	24	37,5	56	35,9	0,729
	Yüksek (>100/dk)	60	65,2	40	62,5	100	64,1	

Ki-Kare trend analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren laboratuvar değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.110, p=0.485, p=0.195, p=0.125, p=0.746, p=0.063, p=0.119, p=0.318, p=0.704, p=0.785, p=0.382) (Tablo 17).

Tablo 17: Her iki gruptaki hastaların laboratuvar değerlerinin düşüklük/yükseklik durumuna göre dağılımı

		BAKTERİYEMİ				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
Hemoglobin	Normal (>11 gr/dl)	31	33,7	14	21,9	45	28,8	0,110
	Düşük (<11 gr/dl)	61	66,3	50	78,1	111	71,2	
Lökosit	Düşük (<4,0 K/uL)	4	4,3	5	7,8	9	5,8	0,485
	Normal (4,0-10,00 K/uL)	26	28,3	18	28,1	44	28,2	
Nötrofil	Yüksek (>10,00 K/uL)	62	67,4	41	64,1	103	66	0,195
	Düşük (<2 K/uL)	1	1,1	1	1,6	2	1,3	
Lenfosit	Normal (2-7 K/uL)	19	20,7	19	29,7	38	24,4	0,125
	Yüksek (>7 K/uL)	72	78,3	44	68,8	116	74,4	
Eozinofil (<40)	Düşük (<0,8 K/uL)	36	39,1	33	51,6	69	44,2	0,746
	Normal (0,8-4 K/uL)	56	60,9	31	48,4	87	55,8	
Eozinofil	Normal (>40)	35	38	26	40,6	61	39,1	0,063
	Düşük (<40)	57	62	38	59,4	95	60,9	
Trombosit	Düşük (<0,02 K/uL)	48	52,2	26	40,6	74	47,4	0,119
	Normal (0,02-0,5 K/uL)	44	47,8	35	54,7	79	50,6	
Trombosit	Yüksek (>0,5 K/uL)	0	0	3	4,7	3	1,9	0,318
	Normal (>150.000)	67	72,8	39	60,9	106	67,9	
Trombosit	Düşük (<150.000)	25	27,2	25	39,1	50	32,1	0,704
	Düşük (<100 K/uL)	14	15,2	16	25	30	19,2	
Sedimantasyon	Normal (100-300 K/uL)	54	58,7	32	50	86	55,1	0,785
	Yüksek (>300 K/uL)	24	26,1	16	25	40	25,6	
CRP	Normal (0-20 mm)	15	16,3	9	14,1	24	15,4	0,382
	Yüksek (>20 mm)	77	83,7	55	85,9	132	84,6	
Prokalsitonin	Normal (<0,82 mg/dl)	2	2,2	1	1,6	3	1,9	0,382
	Yüksek (>0,82 mg/dl)	90	97,8	63	98,4	153	98,1	
Prokalsitonin	Normal (<0,1 ng/dl)	2	2,2	3	4,7	5	3,2	0,382
	Yüksek (>0,1 ng/dl)	90	97,8	61	95,3	151	96,8	

Ki-Kare trend analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren laboratuvar değerleri, vital bulguları ve bu değerlerle hesaplanan skrolama sistemi puanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların gruplara göre vital bulguları ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	BAKTERİYEMİ				p
	Yok		Var		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
ATEŞ	35,91±1,12	35-38	36,18±1,08	35-38	0,455
SOLUNUM SAYISI	22,67±6,8	10-40	23,27±7,11	12-46	0,709
PACO2	38,5±10,09	17-68,9	37,34±9,78	13,12-63,6	0,472
NABİZ	108,07±23,69	60-157	113,45±24,41	61-182	0,294
HB	10,43±2,09	5,2-17	10,04±1,67	6,6-14,9	0,157
LÖKOSİT	15404,78±9105,48	2030-45530	13169,38±7427,02	890-36710	0,133
NÖTROFİL	13364,78±8349,45	1410-43530	11330,47±6904,49	320-32380	0,118
LENFOSİT	1127,72±735,16	130-3850	1111,09±739,28	130-3380	0,711
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	16,63±15,03	1,66-86,4	14,99±15,16	0,59-90,47	0,337
EOZİNOFİL	72,93±110,59	0-500	118,13±201,86	0-1010	0,181
TROMBOSİT	241608,7±143198,31	20000-787000	206578,13±135123,55	8000-582000	0,141
SEDİM	57,09±33,51	1-127	59,97±31,06	5-121	0,551
CRP	17,49±10,15	0,06-40,64	18,63±8,97	0,68-45,06	0,343
PROKALSİTONİN	5,88±11,48	0,06-94,03	11,96±21,47	0,01-135,12	0,168
NEOPTERİN	12,09±13,9	2,7-90,61	20,97±36,18	2,82-160	0,167
PROADRENOMEDÜLLİN	438,23±393,13	51,29-3068	632,01±721,01	61,22-4168	0,172
CHARLSON İNDEKİ	5,4±3,56	0-15	5,44±3,51	0-12	0,830
APACHE 2 SKORU	24,52±8,87	4-42	24,47±8,91	4-40	0,891
SOFA SKORU	9,14±4,26	0-21	9,38±4,06	0-17	0,804

Mann Whitney U analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren vital bulguları, laboratuvar değerleri ve bu değerlerle hesaplanan skorlama sistemi puanları ile mortaliteleri arasındaki ilişki incelendiğinde; ölen hastaların nabız, prokalsitonin, Charlson indeksi, APACHE II skoru ve Sofa skoru değerleri sağ kalan hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırayla $p=0.004$, $p=0.000$, $p=0.006$, $p=0.000$, $p=0.000$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 19). Ölen hastaların nabız sayıları, prokalsitonin değerleri, skorlama sistemi puanlarının tümü sağ kalan hastalara göre daha yüksek olarak bulundu.

Tablo 19: Hastaların mortalitelerine göre vital bulguları, laboratuvar değerleri ve skorlama puanları ortalama dağılımı

	MORTALİTE				p
	Sağ	Ex	Ex	Ex	
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
ATEŞ	36±1	35-37	36±1,14	35-38	0,927
SOLUNUM SAYISI	22,92±7,39	10-46	22,91±6,61	10-39	0,880
PACO2	36,84±7,99	22-56,9	38,81±11,02	13,12-68,9	0,331
NABIZ	103,02±21,62	60-146	115,06±24,48	60-182	0,004
HEMOGLOBİN	10,51±1,87	6,3-15,8	10,11±1,97	5,2-17	0,142
LÖKOSİT	13206,45±5759,25	2950-27490	15332,77±9846,29	890-45530	0,486
NÖTROFİL	11374,03±5394,02	2530-23630	13292,77±9034,63	320-43530	0,531
LENFOSİT	1045,81±595,3	130-2490	1170,43±812,71	130-3850	0,783
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	15,3±14,67	2,43-90,47	16,4±15,36	0,59-86,4	0,891
EOZİNOFİL	99,84±131,59	0-500	85,96±170,18	0-1010	0,186
TROMBOSİT	248112,9±135482,76	41000-758000	213468,09±142861,97	8000-787000	0,089
SEDİM	61,27±26,99	7-121	56,29±35,61	1-127	0,340
CRP	17,01±9,12	0,4-32	18,58±10,01	0,06-45,06	0,361
PROKALSİTONİN	5,68±13,71	0,01-94,03	10,15±18,02	0,04-135,12	0,000
NEOPTERİN	16,56±24,94	4,49-160	15,19±26,44	2,7-160	0,186
PROADRENOMEDÜLLİN	548,57±505,15	100,45-3068	497,38±591,78	51,29-4168	0,183
ÜREYEN BAKTERİ	7,34±6,54	1-21,21	5,96±5,76	1-22	0,628
CHARLSON İNDEKSİ	4,53±3,99	0-15	6±3,08	0-13	0,006
APACHE 2 SKORU	19,29±8,15	4-35	27,94±7,56	9-42	0,000
SOFA SKORU	7,18±4,18	0-18	10,6±3,58	0-21	0,000

Mann Whitney U analizi

Çalışma ve kontrol gruplarında enfeksiyon kaynağı batın olan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren PCT değerleri incelendiğinde; kontrol grubunda enfeksiyon kaynağı batın olan ve olmayan hastaların prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.061$). Çalışma grubu ve tüm hastalar incelendiğinde ise enfeksiyon kaynağı batın olan hastaların PCT değerleri enfeksiyon kaynağı batın olmayan hastaların PCT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.013$, $p=0.008$) (Tablo 20). Bakteriyemik olan hastalarda ve tüm hasta gruplarında enfeksiyon kaynağı batın olan hastaların PCT düzeyleri, enfeksiyon kaynağı farklı bölgeler olan hastalara göre daha yüksek olarak bulundu.

Tablo 20: Çalışma ve kontrol gruplarında enfeksiyon kaynağı batın (intraabdominal enfeksiyon) olan hastaların PCT değerleri ortalama dağılımı

BAKTERİYEMİ	İNTRAABDOMİNAL ENFEKSİYON	PROKALSİTONİN		p
		Ort.±SS	Min.-Max.	
Yok	Var	7,83±9,45	0,15-28,74	0,061
	Yok	4,88±12,34	0,06-94,03	
Var	Var	32,31±39,93	0,28-135,12	0,013
	Yok	7,27±10,28	0,01-37,13	
Total	Var	14,66±24,59	0,15-135,12	0,008
	Yok	5,98±11,45	0,01-94,03	

Mann Whitney U analizi

Bakteriyemik hastalarda, bakteri türüne göre gram pozitif ve gram negatif olan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren PCT düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.145$) (Tablo 21).

Tablo 21: Bakteriyemik hastalarda bakteri türüne göre gram pozitif ve gram negatif olan hastaların PCT düzeyleri ortalama dağılımı

Bakteriyemi etkeni	PROKALSİTONİN		p
	Ort.±SS	Min.-Max.	
Gram negatif bakteri	16,34±27,56	0,36-135,12	0,145
Gram pozitif bakteri	7,31±10,68	0,01-41,91	

Mann Whitney U analizi

Bakteriyemik hastalarda, bakteri türüne göre gram pozitif ve gram negatif olan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren CRP düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.662$) (Tablo 22).

Tablo 22: Bakteriyemik hastalarda bakteri türüne göre gram pozitif ve gram negatif olan hastaların CRP düzeyleri ortalama dağılımı

Bakteriyemi etkeni	CRP		p
	Ort.±SS	Min.-Max.	
Gram negatif bakteri	18,81±8,43	1,22-32	0,662
Gram pozitif bakteri	18,44±9,65	0,68-45,06	

Mann Whitney U

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren değerleriyle hesaplanan Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin, SIRS tanısı alan hastalarda dağılımı incelendiğinde; SIRS tanılı hastaların APACHE II Skoru, CRP ve PCT değerleri; sepsis ve septik şok tanılı hastaların APACHE II Skoru, CRP ve PCT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırayla p=0.031, p=0.022, p=0.000). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.139, p=0.115, p=0.997, p=0.233) (Tablo 23). Sepsis ve septik şok tanılı hastalarda APACHE II skoru, CRP ve PCT düzeyleri SIRS tanılı hastaların değerlerinden daha yüksek olarak bulundu.

Tablo 23: SIRS tanısı alan hastalarda Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

	SIRS (-)		SIRS (+)		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
CHARLSON İNDEKSİ	5,57±3,56	0-15	4,18±3,11	0-10	0,139
APACHE II SKORU	25,01±8,83	4-42	20,29±8,11	4-34	0,031
SOFA SKORU	9,45±4,14	0-21	7,47±4,17	0-13	0,115
NEOPTERİN	16,51±27,19	2,7-160	9,39±3,61	4,63-16,53	0,977
PROADRENOMEDÜLLİN	537,66±583,31	51,29-4168	354,75±219,49	130,68-1018,78	0,233
CRP	18,53±9,47	0,06-45,06	13,3±10,27	0,4-32,95	0,022
PROKALSİTONİN	9,28±17,31	0,01-135,12	0,95±0,82	0,11-2,59	0,000

Mann Whitney U analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren değerleriyle hesaplanan Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin, sepsis tanısı alan hastalarda dağılımı incelendiğinde; sepsis tanılı hastaların APACHE II Skoru, SOFA Skoru ve PCT değerleri SIRS ve septik şok tanılı hastaların APACHE II Skoru, SOFA Skoru ve PCT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırayla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.001$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.197$, $p=0.231$, $p=0.136$, $p=0.879$) (Tablo 24). SIRS ve septik şok tanılı hastaların APACHE II skoru, SOFA skoru ve PCT düzeyleri, sepsis tanılı hastaların değerlerinden daha yüksek olarak bulundu.

Tablo 24: Sepsis tanısı alan hastalarda Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

	Sepsis (-)		Sepsis (+)		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
CHARLSON İNDEKSİ	5,72±3,48	0-15	5,03±3,58	0-12	0,197
APACHE II SKORU	27,7±7,72	4-42	20,46±8,59	4-36	0,000
SOFA SKORU	10,63±3,74	0-21	7,48±4,05	0-16	0,000
NEOPTERİN	12,58±18,24	2,7-160	19,71±32,64	4,12-160	0,231
PROADRENOMEDÜLLİN	453,63±423,2	51,29-2895,42	598,54±686,23	61,22-4168	0,136
CRP	18,06±9,88	0,06-45,06	17,83±9,47	0,68-40,64	0,879
PROKALSİTONİN	11,69±20,73	0,11-135,12	4,2±6,99	0,01-30,38	0,001

Mann Whitney U analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren değerleriyle hesaplanan Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin septik şok tanısı alan hastalarda dağılımı incelendiğinde; septik şok tanılı hastaların Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, ve PCT düzeyleri SIRS ve sepsis tanılı hastaların Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, ve PCT düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırayla $p=0.027$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.225$, $p=0.459$, $p=0.112$) (Tablo 25). Septik şok tanılı hastaların Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, ve PCT düzeyleri SIRS ve sepsis tanılı hastaların değerlerinden daha yüksek olarak bulundu.

Tablo 25: Septik şok tanısı alan hastalarda Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

	Septik Şok (-)		Septik Şok (+)		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
CHARLSON İNDEKSİ	4,86±3,5	0-12	6,1±3,48	0-15	0,027
APACHE II SKORU	20,43±8,45	4-36	29,5±6,5	15-42	0,000
SOFA SKORU	7,48±4,05	0-16	11,4±3,21	4-21	0,000
NEOPTERİN	17,67±29,53	4,12-160	13,36±20,21	2,7-160	0,225
PROADRENOMEDÜLLİN	550,35±628,75	61,22-4168	477,65±457,23	51,29-2895,42	0,459
CRP	16,94±9,74	0,4-40,64	19,21±9,5	0,06-45,06	0,112
PROKALSİTONİN	3,55±6,39	0,01-30,38	14,29±22,36	0,12-135,12	0,000

Mann Whitney U analizi

Bakteriyemik hastalarda bakteriyemi etkenine göre Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.866, p=0.840, p=0.438, p=0.409 p=638, p=0.662, p=0.145) (Tablo 26).

Tablo 26: Bakteriyemik hastalarda bakteriyemi etkenine göre Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

	Gram (-) etken		Gram (-) etken		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
CHARLSON İNDEKSİ	5,33±3,57	0-11	5,55±3,5	0-12	0,866
APACHE II SKORU	24,24±9,24	4-39	24,71±8,68	7-40	0,840
SOFA SKORU	9,7±4,46	0-17	9,03±3,64	1-17	0,438
NEOPTERİN	18,6±28,23	3,48-160	23,5±43,43	2,82-160	0,409
PROADRENOMEDÜLLİN	548,11±486,35	109,45-1792,74	721,33±907,42	61,22-4168	0,638
CRP	18,81±8,43	1,22-32	18,44±9,65	0,68-45,06	0,662
PROKALSİTONİN	16,34±27,56	0,36-135,12	7,31±10,68	0,01-41,91	0,145

Mann Whitney U analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren değerleriyle hesaplanan Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin, medikal/cerrahi durumlarına göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.518, p=0.939, p=0.817, p=0.752 p=0.551, p=0.151, p=0.371) (Tablo 27).

Tablo 27: Hastaların medikal /cerrahi durumlarına göre Charlson indeksi, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, NPT, pro-ADM, CRP ve PCT düzeyleri ortalama dağılımı

	Medikal hasta		Cerrahi hasta		
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.	
CHARLSON İNDEKSİ	5,58±3,53	0-15	5,21±3,55	0-12	0,518
APACHE II SKORU	24,53±9,03	4-42	24,46±8,69	4-40	0,939
SOFA SKORU	9,25±4,3	0-21	9,22±4,03	0-18	0,817
NEOPTERİN	14,48±21,44	2,7-160	17,36±30,59	2,82-160	0,752
PROADRENOMEDÜLLİN	513,08±567,35	51,29-4168	523,74±549,41	61,22-2895,42	0,551
CRP	16,95±9,44	0,06-40,64	19,26±9,87	0,4-45,06	0,151
PROKALSİTONİN	5,98±8,6	0,01-37,13	11,47±22,8	0,06-135,12	0,371

Mann Whitney U analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren değerleriyle hesaplanan Charlson indeksi ile NLO arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.015$). APACHE II Skoru ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde, NPT düzeyleri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (sırayla $p=0.004$, $p=0.047$). SOFA Skoru ile PCT ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönde, NPT ve pro-ADM düzeyleri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (sırayla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.028$, $p=0.012$) (Tablo 28).

Tablo 28: Charlson indeksi, APACHE II Skoru ve SOFA Skoru ile NLO, PCT, CRP, NPT ve pro-ADM düzeyleri korelasyonu

	CHARLSON İNDEKSİ		APACHE II SKORU		SOFA SKORU	
	r	p	r	p	r	p
NLO	0,195	0,015	0,099	0,221	0,011	0,893
PROKALSİTONİN	-0,028	0,730	0,157	0,050	0,286	0,000
CRP	0,116	0,148	0,230	0,004	0,306	0,000
NEOPTERİN	-0,041	0,612	-0,159	0,047	-0,176	0,028
PROADRENOMEDÜLLİN	-0,033	0,679	-0,122	0,128	-0,201	0,012

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde normal değerden en çok sapma gösteren değerleriyle hesaplanan NLO, ilk yatışlarında alınan serumlarda bakılan NPT ve pro-ADM düzeylerinin bakteriyemi tahmin etmedeki gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.455$, $p=0.565$, $p=0.564$) (Tablo 29) (Grafik 1).

Tablo 29: NLO, NPT ve pro-ADM düzeylerinin bakteriyemi tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları

	(Area)	(p)	(95% CI)		Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
NLO	0,455	0,337	0,362	0,547	39,41	9,4	93,5
NEOPTERİN	0,565	0,167	0,473	0,657	7,22	71,9	41,3
PROADRENOMEDÜLLİN	0,564	0,172	0,472	0,657	367,60	62,5	50,0

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde alınan serumlarda bakılan değerler ile hesaplanan NLO, NPT ve pro-ADM' nin, ROC analizinde bakteriyemi varlığında bulunan kesme değerlerine göre SIRS oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.622, p=0.631, p=0.220) (Tablo 30).

Tablo 30: NLO, NPT ve pro-ADM'nin ROC analizinde bakteriyemi varlığı için bulunan kesme değerlerine göre SIRS oranları dağılımı

		SIRS (-)		SIRS (+)		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
NLO	<39	129	92,8	15	88,2	144	92,3	0,622
	>39	10	7,2	2	11,8	12	7,7	
NEOPTERİN	<7,22	49	35,3	7	41,2	56	35,9	0,631
	>7,22	90	64,7	10	58,8	100	64,1	
PROADRENOMEDÜLLİN	<367,6	60	43,2	10	58,8	70	44,9	0,220
	>367,6	79	56,8	7	41,2	86	55,1	
Total		139	89,1	17	10,9	156	100,0	

Ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde alınan serumlarda bakılan değerler ile hesaplanan NLO, NPT ve pro-ADM' nin ROC analizinde bakteriyemi varlığında bulunan kesme değerlerine göre sepsis oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.429, p=0.109, p=0.337) (Tablo 31)

Tablo 31: NLO, NPT ve pro-ADM' nin ROC analizinde bakteriyemi varlığı için bulunan kesme değerlerine göre sepsis oranları dağılımı

		Sepsis (-)		Sepsis (+)		Total		P
		n	%	n	%	n	%	
NLO	<39	79	90,8	65	94,2	144	92,3	0,429
	>39	8	9,2	4	5,8	12	7,7	
NEOPTERİN	<7,22	36	41,4	20	29,0	56	35,9	0,109
	>7,22	51	58,6	49	71,0	100	64,1	
PROADRENOMEDÜLLİN	<367,6	42	48,3	28	40,6	70	44,9	0,337
	>367,6	45	51,7	41	59,4	86	55,1	
Total		87	55,8	69	44,2	156	100,0	

Ki-kare testi

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk 24 saatinde alınan serumlarda bakılan değerler ile hesaplanan NLO, NPT ve pro-ADM' nin ROC analizinde bakteriyemi varlığında bulunan kesme değerlerine göre sepsis oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.710, p=0.194, p=0.849) (Tablo 32).

Tablo 32: NLO, Neopterin ve Proadrenomedüllinin ROC analizinde bakteriyemi varlığı için bulunan kesme değerlerine göre sepsis oranları dağılımı

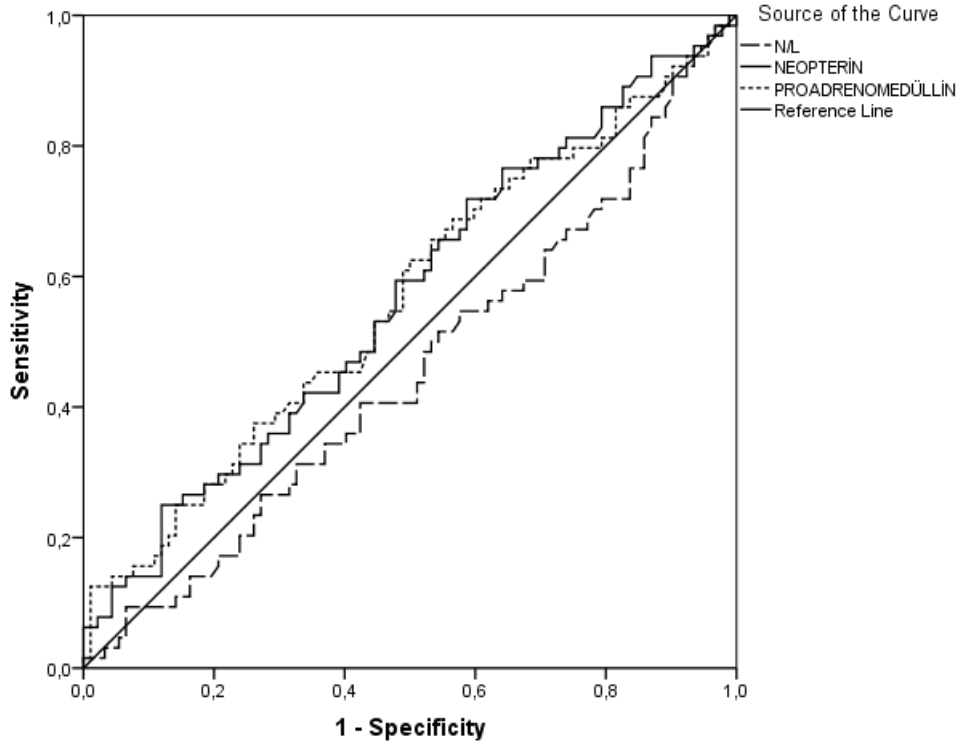
		Septik Şok (-)		Septik Şok (+)		Total		P
		n	%	n	%	n	%	
NLO	<39	80	93,0	64	91,4	144	92,3	0,710
	>39	6	7,0	6	8,6	12	7,7	
NEOPTERİN	<7,22	27	31,4	29	41,4	56	35,9	0,194
	>7,22	59	68,6	41	58,6	100	64,1	
PROADRENOMEDÜLLİN	<367,6	38	44,2	32	45,7	70	44,9	0,849
	>367,6	48	55,8	38	54,3	86	55,1	
Total		86	55,1	70	44,9	156	100,0	

Ki-kare testi

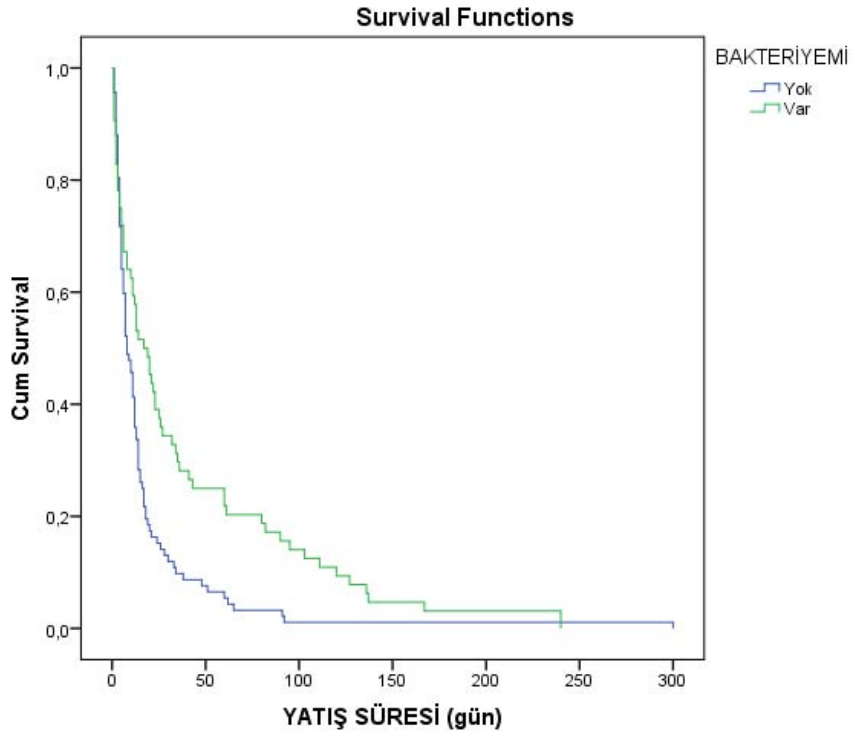
Hastaların yaşam süreleri incelendiğinde; tüm hastaların ortalama yaşam süreleri 11 gün, bakteriyemik hastaların 17 gün, medikal hastaların 14 gün, cerrahi hastaların 6 gün ve NLO değeri <39 olan hastaların 11 gün olarak bulundu. Bakteriyemik olan hastaların yaşam süreleri bakteriyemik olmayan hastaların yaşam sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.001). Medikal hastaların ortalama yaşam süreleri cerrahi hastaların ortalama yaşam sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<=0.005). NLO gruplamaları açısından ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.389) (Tablo 33) (Grafik 2,3,4).

Tablo 33: Bakteriyemi, medikal/cerrahi durumu ve NLO gruplarına göre yaşam süreleri için yapılan Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları

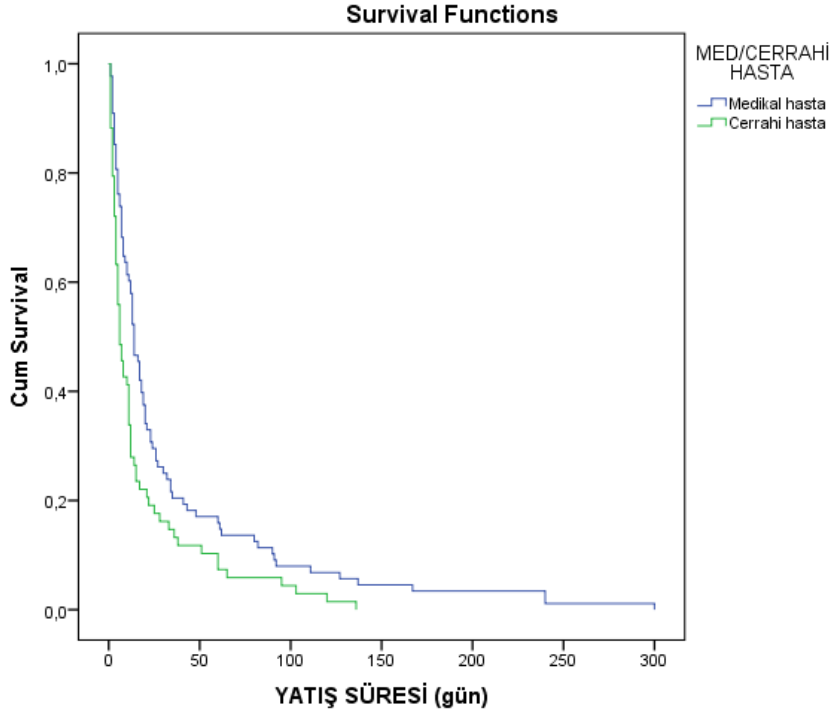
	Median				Log Rank	
	Estimate	Std. Error	95% CI		Chi-Square	p
<i>BAKTERİYEMİ</i>						
Yok	8,000	1,410	5,236	10,764	10,670	<i>0,001</i>
Var	17,000	4,000	9,160	24,840		
<i>MED/CERRAHİ HASTA</i>						
Medikal hasta	14,000	1,671	10,724	17,276	8,005	<i>0,005</i>
Cerrahi hasta	6,000	1,374	3,307	8,693		
<i>NLO</i>						
<39	11,000	1,425	8,207	13,793	0,743	0,389
>39	14,000	1,732	10,605	17,395		
Overall	11,000	1,561	7,941	14,059		



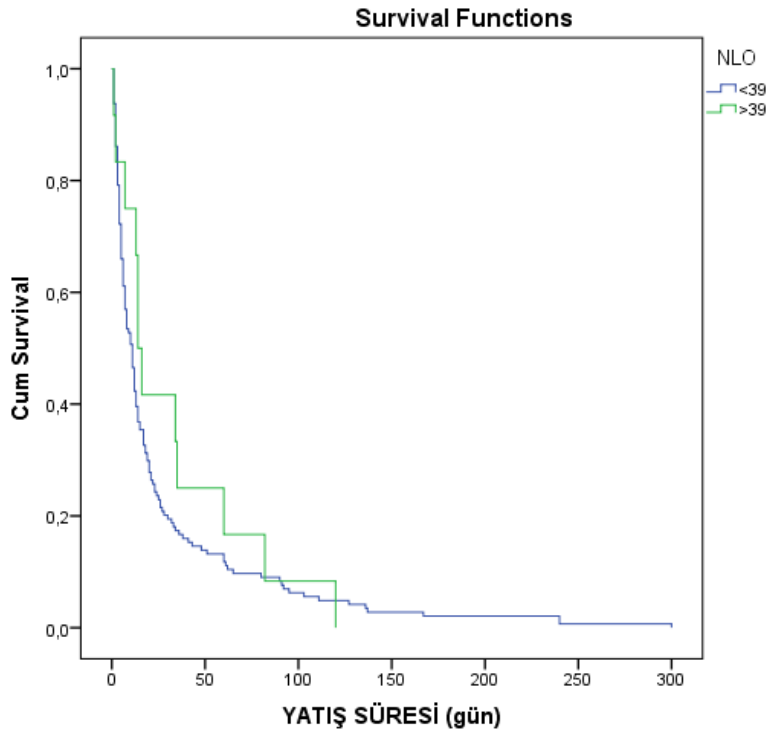
Şekil 1: NLO, NPT ve pro-ADM düzeylerinin bakteriyemi tahmin gücü için çizilen ROC eğrisi



Şekil 2: Hastalarda bakteriyemi varlığına göre yaşam süreleri için çizilen Kaplan Meier yaşam grafiği



Şekil 3: Hastaların medikal/cerrahi durumuna göre yaşam süreleri için çizilen Kaplan Meier yaşam grafiği



Şekil 4: Hastaların NLO gruplamasına göre yaşam süreleri için çizilen Kaplan Meier yaşam graf

5. TARTIŞMA

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı verdiği sistemik enflamatuvar yanıttır (14). Tanı yöntemleri ve tedavideki gelişmelere rağmen özellikle şok ve organ yetmezliği ile komplike olduğunda yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir klinik tablo olmaya devam etmektedir (7). Destek tedavinin yanında, antimikrobiyal tedaviye de hızlı ve doğru bir şekilde zaman kaybetmeden başlamak hayati önem taşımaktadır. Sistemik enflamatuvar yanıtta enfeksiyon dışında travma, yanık, cerrahi gibi enfeksiyöz olmayan durumlar da yol açabilmektedir. Klinikleri oldukça benzer bu durumları birbirinden ayırt edebilecek altın standart bir tanı yöntemi henüz bulunmamaktadır. Enfeksiyon tanısı için en kesin yöntem kan kültürü pozitifliğidir. Kültür pozitifliği ise en erken ortalama 48-72 saat sonra elde edilebilmektedir (6). Erken antibiyoterapinin mortaliteyi azalttığı bilindiğinden antibiyotik kullanımına yönelik öngörücü belirteçler olarak CRP, PCT, lökosit gibi laboratuvar tetkikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. NPT ve pro-ADM, sepsis tanısında rutin kullanımda olmayan ancak kullanımı önerilen güncel enfeksiyon belirteçleri olarak göze çarpmaktadır (130,137).

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ırk ya da etnik grubu sepsis insidansını etkileyen faktörler arasındadır (14). Erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre, yaşlılarda ve infantlarda diğer yaş gruplarına göre sepsis insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (14,18). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda sepsis açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hastaların bakteriyemi varlığına göre yaş ortalamaları incelendiğinde, çalışma grubunda 59.8 ± 17.6 , kontrol grubunda 61.0 ± 16.1 olarak saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bakteriyemik grupta kadınların yaşları erkeklerin yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.023$). Hastalarımızda ırk ya da etnik grupla ilgili farklılık bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. İzleminde mortal seyreden hastaların yaşları (64.6 ± 13.9) sağ kalan hastaların yaşlarından (54.4 ± 18.8) literatürle uyumlu olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Çalışmamızda kısıtlı sayıda hasta grubu incelendiğinden

sepsis insidansını belirleyen faktörlerin belirlenmesi açısından daha büyük hasta gruplarının incelendiği çalışmaların yapılması daha faydalı olacaktır.

Sepsis tedavisindeki ilerlemelere rağmen bildirilen mortalite oranları halen yüksektir. Bir çalışmada yoğun bakımda bildirilen genel mortalite yüzdesi %53 olup, sepsiste %33.3, ağır sepsiste %55.7 ve septik şokta %65.7 oranında olduğu ve mortalite oranının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (155). Sepsiste mortalitenin yıllara göre değişimini inceleyen başka bir çalışmada 1996-2005 yıllarında üç yıllık mortalite oranlarının %73.5'ten %71.3'e gerilediği ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada kısa dönem sonuçlar incelendiğinde sepsis tanısıyla yatan hastalarda genel mortalite oranı 1996 yılında %28.5 iken 2008 yılında %15.8; 30 günlük mortalite oranı aynı yıllarda sırayla %32.2 ve %24.9 olarak bulunmuş olup mortalite oranlarındaki düşüşün anlamlı olduğu saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada yoğun bakımlarda septik şok tanılı hastalarda mortalite oranının 30 yıl önce %80 civarında olduğu, günümüzde %20-30'lara gerilediği belirtilmiştir (14). Ancak bu çalışmada belirtilen yoğun bakım ünitelerinin kaçınıcı basamak yoğun bakım olarak hizmet verdiği belirtilmemiştir. Çalışmamızda toplam mortalite oranı %60.3, ilk 28 günde mortalite oranı %84.0 olarak bulunmuş olup literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım ünitemizde genel ve 28 günlük mortalite oranlarımızdaki yüksekliğin, hastalarımızın üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde izlenen genel durumu kötü hastalar olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatür incelendiğinde sepsis gelişen hastaların yoğun bakım ünitelerinde kalış süresinin uzadığı gösterilmiştir (5,19). Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süreleri bakteriyemik hasta grubunda 39.8 ± 54.7 gün, kontrol grubunda 17.5 ± 34.6 gündü. Yoğun bakımda izlenen bu hastalardan sepsis tanılı olanların yoğun bakımda izlenme süresi (36.1 ± 57.7 gün), septik şok tanılı hastalardan (14.2 ± 22.3 gün) daha kısa olarak bulunmuştur. Septik şok tanılı hastaların ortalama yatış sürelerinin SIRS ve sepsis kliniğindeki hastalara göre daha kısa oluşu, bu hasta grubunda erken dönemde mortalitenin daha fazla oluşuna bağlandı.

Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler arasında altta yatan kronik hastalıklar (DM, kalp yetmezliği, KBY, KOAH), AIDS, sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumlar yer almaktadır. Alberti ve arkadaşlarının Avrupa’ da 8 ülkede 28 merkezde yaptıkları bir çalışmada 2,996 sepsisli hasta incelenmiş; en sık altta yatan hastalıklar olarak AIDS (%78.6), solid organ tümörü (%60.5), KBY (%46.1), KOAH (%42.0), KKY (%36.3) ve DM (%34.8) saptanmıştır (156). Çin’de 2010 yılında yapılan SIRS tanılı 262 yaşlı hastanın incelendiği bir çalışmada ise DM ve malignite en sık komorbid hastalık olarak bulunmuş, bunu KBY ve karaciğer sirozu izlemiştir. Ancak sepsis olan ve olmayan iki grupta altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (157). Bizim çalışmamızda hastaların %34.0’ünde HT, %27.6’sında DM, %17.3’ünde kronik akciğer hastalığı, %16.0’sında koroner arter hastalığı, %13.5’inde KBY, %11.5’inde KKY, %8.3’ünde malignite mevcuttu. Çalışmamıza aldığımız hastalarda en sık saptanan komorbid hastalıklar, ülkemizde en sık görülen komorbid hastalıklar ve literatür ile uyumlu olduğu tespit edildi. Ancak bazı çalışmalarda sık görüldüğü belirtilen AIDS tanılı hastalar çalışmamıza alınmadığından, yoğun bakımda izlenen sepsisli hastalarda görülme sıklığı hakkında bir yorum yapılamamıştır.

Sepsiste enfeksiyon kaynağı ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde solunum sistemi başta olmak üzere abdomen ve üriner sistem enfeksiyonları başlıca enfeksiyon odağı olarak tespit edilmiştir (14,27,28). Literatüre bakıldığında yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda en sık enfeksiyon kaynağının ise sırasıyla akciğerler, cerrahi ya da yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyonlar olduğu belirtilmektedir (22,91). Yoğun bakımda izlenmiş olan hastalarımızın enfeksiyon kaynakları incelendiğinde 94 hasta (%60.3) ile ilk sırada akciğer yer almaktayken, bunu sırasıyla 43 hasta ile (%27.6) batın, 17 hasta ile (%10.9) üriner sistem, 16 hasta (%10.3) ile cilt-yumuşak doku enfeksiyonları izlemektedir. Kateter, eklem, SSS enfeksiyonları ise daha nadir enfeksiyon odakları olarak saptanmıştır. Çalışmamıza aldığımız hastaların hastaların 20 (%12.8)’sinde ise iki veya daha fazla enfeksiyon odağı mevcuttu. Anestezi Yoğun Bakım Ünitemizde kateter enfeksiyonlarının görece daha az görülmesini, etkin uygulanan enfeksiyon kontrol ve önleme programlarımızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Septik hastalarda tedavi başarısı için etyolojiyi belirlemek önem taşımaktadır. Ancak her bakteriyemisi olan septik hastada etken üretilmemektedir. Yapılan çalışmalarda sepsis tanısı konan hastaların ancak %50-60'ında kan kültürü pozitifliği elde edilebilmiştir (70,97). Bizim çalışmamızda incelenen tüm hastaların kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde toplam 226 hastanın 64'ünde (%28.3) kan kültüründe üreme olduğu, 162 (%71.7)'sinde üreme olmadığı görülmüştür. Çalışmaya aldığımız hastaların 58 (%37.2)'inde son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bu veriler ışığında kan kültürlerinden izolasyon oranımızın literatürde bildirilen oranlara göre daha düşük saptanmasının nedeninin hastaların önceden antibiyotik kullanım öykülerine bağlı olabileceği düşünüldü.

Sepsis genellikle klasik bakteriyel patojenlere bağlı gelişse de özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda vücudun doğal savunma mekanizmalarını bozan kronik hastalıklar, invaziv girişimler, genel durum bozuklukları, yoğun bakıma yatışları süresince geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılması, hastanede uzun yatış gibi durumlar nedeniyle kommensal ya da dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (91). Literatürde 80'li yıllarda gram negatif enterik basillerin sepsis etkeni olarak daha sık saptandığı, ancak son 10 yılda yapılan çalışmalarda ise gram pozitif bakterilerin izole edilme oranlarında artış olduğu bildirilmektedir (28,31). Bu konuda yapılmış çalışmalar incelendiğinde en sık bakteriyemi nedeni olan gram pozitif etkenler *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar iken gram negatif etkenler *A.baumannii*, *E.coli*, klebsiella türleri, *P.aeruginosa* olarak belirtilmiştir (28-30). Son yıllarda sepsisli bakteriyemik hastalarda gram pozitif bakteriler, tüm etkenlerin %30-50'sini oluşturmaktadır (28). ABD'de 2003-2006 yılları arasındaki 1,470 bakteriyemik hasta incelenmiş, izole edilen mikroorganizmaların çoğunun gram pozitif etken olduğu bulunmuştur. Bunlardan %28'i *S.aureus* (%13 metisilin direnci), %24'ü *E.coli*, %10'u ise koagülaz negatif stafilokok olarak tanımlanmıştır (31). Yunanistan'da 2006-2013 yılları arasında çok merkezli prospektif yapılmış olan bir çalışmada ise bu bulguların aksine son yıllarda gram negatif etkenlerde artış olduğu gösterilmiştir (32). Çalışmamızda kan kültüründe üreme saptanan 64 hastanın 31'inde (%48.4) gram pozitif, 37'sinde (%57.8) gram

negatif bakteri üremesi saptanmıştır. Hastaların 5 (%7.8)'inde kan kültüründe birden fazla üreme saptanmıştır. Hastalarımızın kan kültüründen izole edilen gram pozitif bakteriler ve görülme sıklığı sırasıyla MRKNS (%17.2), MSSA (%12.5) ve *E.faecalis* (%4.7) iken gram negatif bakteriler sırayla *E.coli* (%20.3), *A.baumannii* (%17.2) ve *Klebsiella spp* (%6.3) olarak bulunmuştur. Bu veriler ışığında hastanemiz Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde gram negatif bakteriyemi oranlarının yüksek olduğu, gram pozitif etken üreme oranlarının literatürle uyumlu olarak arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Gram pozitif bakterilerin sepsis etkeni olarak saptanma sıklığındaki artışın son yıllarda gram negatif bakterilere yönelik etkili antibiyotik tedavilerinin yoğun kullanılması, uzun süreli kalıcı intravasküler kateter ve değişik vücut içi protez kullanım sıklığının artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu son veriler doğrultusunda yoğun bakımımızdaki hastaların kan kültürlerinden gram pozitif mikroorganizmaların izole edilme sıklığının artması beklenen bir bulgudur.

Tam kan sayımında görülen lenfopeni ve NLO'nun bakteriyemi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7,81). Lenfopeni ve bakteriyemi arasındaki ilişki lenfosit yüzeyinde çok sayıda TNF- α bağlayabilen reseptörlerin varlığı ve bu reseptörlerin uyarımı sonucu lenfositlerin apoptoza sürüklendiği bilgisine dayanmaktadır (81). Lenfopeninin yoğun bakım ünitelerindeki septik hastalarda sepsisin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ilk kez Zahorec'in 2001 yılında yaptığı çalışmada ifade edilmiştir (144). Bu çalışmada yoğun bakımda izlenen major cerrahi geçirmiş hastalar ve sepsisli hastalar incelenmiştir. Sepsisli hasta grubunda NLO değerinin daha yüksek bulunduğu, hastalık ciddiyetini gösteren APACHE II ve SOFA skorlarıyla NLO değerlerinin paralellik gösterdiği belirtilmiştir. Sonrasında Wyllie ve arkadaşları bakteriyemiye öngörmede lenfopeninin tanısal değeri olabileceğini belirten bir çalışma yapmışlar, ardından yaptıkları diğer çalışmada ise NLO değerinin tek başına lenfopeniden ya da CRP düzeyinden daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir (81,145). Bizim çalışmamızda APACHE II, SOFA ve Charlson komorbidite indeksi açısından NLO değerlendirildiğinde; Charlson indeksi ile NLO arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.015$). Diğer skorlama sistemleri ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuca dayanarak, yoğun bakım ünitemizde izlenen hastalarda

hastalık ciddiyetini belirlemede skorlama sistemlerinin NLO'dan daha güvenilir bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sepsis ve bakteriyemiye öngörmeye ideal NLO değeri için çeşitli çalışmalar yapılmış; ancak sepsis ve bakteriyemi için farklı NLO değerlerine ulaşılmıştır. Cornelis PC de Jager ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO açısından bakteriyemik olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (20.9±13.3 ve 13.2±14.1; p<0.0001). Bu çalışmada NLO için kesme değeri 10.0 olarak hesaplanmış olup, bu kesme değeriyle bakteriyemiye öngörmeye duyarlılık %77.2, özgüllük %63.0 (p=0.001) olarak bulunmuştur (7). Loonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bakteriyemiye öngörmeye NLO kesme değeri 10 ve üstü alındığında duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olduğunu; 12 gibi daha yüksek bir kesme değeri alındığında duyarlılığın azaldığı ancak özgüllüğün arttığı belirtilmiştir (158). Terradas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyemik hastalarda NLO median değeri 11.10 olarak bulunmuştur (147). Gürol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO değerinin travma, cerrahi, pankreatit ve romatizmal hastalıklardan etkilenebileceğini; bu nedenle enfeksiyöz durumları ve sepsisi tanımda ideal NLO değerinin 5 ve üstünde olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada NLO değeri kesme değeri 5 olarak alındığında orta derecede duyarlılık (%57.8) ve yüksek derecede özgüllük (%83.9) saptandığı belirtilmiştir (146). Bizim çalışmamızda NLO kesme değeri 39.4 (duyarlılık %9.4, özgüllük %93.5) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda NLO ortalamasının bakteriyemiye öngörme açısından değeri incelendiğinde bakteriyemik olan grupta ortalama NLO 15.0±15.2 (min 0.6-max 90.5) iken bakteriyemik olmayan kontrol grubunda 16.6±15.0 (min 1.7-max 86.4) olarak hesaplanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.337). Çalışmamızda bulduğumuz kesme değerinin literatürdeki çalışmalardan yüksek oluşu, hastalarımızın üçüncü basamak yoğun bakımda izlenmesinden kaynaklanmış olabilir. Elde ettiğimiz bulgular dahilinde benzer hasta takibi yapmakta olan üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemiye öngörmeye NLO oranının bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Yoğun bakımda izlenen hastalarda mortaliteyi öngörmeye yeni, düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir belirteçlerin bulunması amaçlanmaktadır. Septik

hastalarda mortalite ile NLO arasındaki ilişkiyi inceleyen Saliccioli ve arkadaşları yoğun bakımda izlenen 5,056 sepsis tanılı hastayı değerlendirmişler; 28 günlük mortalite oranı ile NLO'nun istatistiksel olarak ilişkili olmadığını göstermişlerdir (159). Terradas ve arkadaşlarının yaptığı 2,311 hastanın incelendiği çalışmada ise NLO >7 alındığında mortaliteyi göstermede prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ölen hastalarda ortalama NLO değeri 16.4 ± 15.4 iken yaşayanlarda 15.3 ± 14.7 olarak bulunmuş, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.891$). Mevcut bulgular nedeniyle üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerinde mortaliteyi öngörmeye de, bakteriyemiye öngörmeye olduğu gibi NLO'nun prognostik değeri olmadığı düşüncesindeyiz.

Literatür incelendiğinde bakteriyemiye öngörmeye NLO dışında eozinofil düzeyinin de anlamlı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (147,160). Özellikle eozinopeniye ($<40/\text{mm}^3$) eşlik eden nötrofilinin ($>10,000/\text{mm}^3$) piyojenik enfeksiyon ve bakteriyemiye göstermede anlamlı olduğu belirtilmektedir (147,161). Terradas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyemi öngörmeye NLO gibi eozinofil düzeyindeki değişimin de prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 2004-2009 yılında toplum kökenli ve hastane kökenli enfeksiyona bağlı bakteriyemi saptanan 2,311 hasta değerlendirilmiş; yaşayan ve ölen hasta gruplarında NLO ve eozinofil düzeyi değerleri incelenmiştir. Mortalite için bağımsız risk faktörü olarak eozinopeni ($<0.0454 \times 10^3$) ve NLO (>7) anlamlı iken bakteriyemik hastalarda NLO median değeri 11.10 olarak bulunmuştur (147). Wibrow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise eozinopeninin bakteriyemiye saptamada özgüllüğünün kabul edilebilir değerlerde olduğu ancak duyarlılığının düşük olduğu; ancak eozinopeni yokluğunun bakteriyemiye dışlamada yetersiz kaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada pediatrik ve erişkin yaş grubunda bakteriyemiye öngörmeye CRP ve nötrofil düzeyinin eozinopeniye göre daha anlamlı olduğu, eozinopeninin ucuz ve kolay erişilebilir bir belirteç olmasından dolayı daha çok araştırılması gerektiği belirtilmiştir (162). Bizim çalışmamızda eozinopeni-bakteriyemi ve eozinopeni-mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırayla $p=0.181$, $p=0.186$). Eozinopeni düzeyinin bakteriyemi ya da mortaliteyi öngörmedeki değerinin daha geniş kapsamlı çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Trombositopeni, sepsisli hastalarda DİK'in habercisidir (55). Ayrıca enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanmasını da yansıtır. DİK önemli bir organ yetmezlik nedenidir, ayrıca sepsis seyrinde koagülasyon kaskadının önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmış ve bu yol üzerine etkili olan ilaçlar tedavide yerlerini almıştır (58,60). Trombositopeninin tek başına bakteriyemi nedeni olabileceği fare modeliyle yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (163). Acil servise enfeksiyon kliniği ile başvuran hastaların incelendiği bir çalışmada bakteriyemi ile trombositopeninin ilişkili olduğu bulunmuştur (164). Bejan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sepsisin ağırlığı ile anemi ve trombositopeni arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (165). Bizim çalışmamızda trombosit değerlerinin bakteriyemiye öngörme açısından kontrol ve çalışma grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.141$). Ayrıca ölen ve sağ kalan hastalar arasında hemoglobin ve trombosit seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırayla $p=0.142$, $p=0.089$). Literatürdeki diğer çalışmalar göz önüne alındığında trombosit takibinin sepsis prognozu takibinde yapılacak çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi halinde kolay tekrarlanabilir olması ve maliyeti bakımından oldukça avantajlı olması nedeniyle önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Sepsiste tanı kriterleri arasında yer alan PCT ve CRP, bakteriyel enfeksiyon tanısını tahmin etmede en çok çalışılan belirteçlerdir. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda SIRS, sepsis ve septik şok ayırımında serum PCT ve CRP düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada enfeksiyon saptanmayan, SIRS ve sepsis olmak üzere 3 hasta grubu belirlenmiş, sepsis olan grupta serum PCT ve CRP düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Sepsisli hastalar da sepsis, ağır sepsis ve septik şok olmak üzere kendi içinde gruplanmış; ancak bu gruplar arasında CRP ve PCT değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (166). Çin'de yapılan diğer bir çalışmada 30 SIRS tanılı, 100 sepsis tanılı hasta olmak üzere 2 grup oluşturulmuş; bu iki grup arasında CRP ve PCT değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmada da sepsisli hastalar kendi içinde sepsis, ağır sepsis ve septik şok olmak üzere 3 alt gruba ayrılmışlar; bu gruplar arasında sepsis şiddeti arttıkça PCT ve CRP düzeylerinin anlamlı oranda arttığı belirlenmiştir (167). Bizim çalışmamızda da hastalar SIRS,

sepsis ve septik şok olmak üzere 3 alt gruba ayrılmış; SIRS grubunda CRP ve PCT düzeyleri, sepsis ve septik şok grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırayla $p=0.022$, $p=0.000$). Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda etyolojinin enfeksiyöz nedenlere bağlı olup olmadığı, laboratuvar bulgularından CRP ve PCT düzeylerine bakılarak ayırt edilebileceği sonucuna ulaştık.

Yoğun bakım hastalarında hastalık şiddeti ve prognoz göstergeleri olan APACHE II, SOFA skoru, Charlson indeksi gibi göstergeler dışında diğer enfeksiyon belirteçlerinin mortaliteyi öngörmeye prognostik değerini göstermeyi amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. Yoğun bakım skorlama sistemleri ile serum PCT ve CRP'nin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, enfeksiyonu olan ve septik şoklu hastaların seçildiği iki ayrı grup oluşturulmuştur. Bu iki grup arasında SOFA ve APACHE II skoru ile PCT düzeyi arasında orantılı artış olduğu; ancak CRP ile skorlama puanları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hastalık şiddetini belirlemede PCT'nin CRP'den daha yararlı bir belirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır (168). Bu çalışmanın sonucunu destekleyen bir diğer çalışmanın sonucuna göre; sepsisin ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmede PCT'nin CRP'den üstün olduğu, sepsis seyri sırasında sitokin salınımına bağlı olarak PCT seviyeleri yükselmeye devam ederken CRP'nin belli bir tavan düzeyde kalma eğiliminde olduğu bulunmuştur (121). Çalışmamızda APACHE II Skoru ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.004$). SOFA Skoru ile PCT ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (sırayla $p=0.000$, $p=0.000$). Yoğun bakımda izlenen hastalarda prognozu öngörmeye PCT ve CRP değerlerindeki yüksekliğin skorlama sistemleri kadar net bilgi vermese de kısmen faydalı olabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Batın içi enflamasyon durumunda serum PCT düzeylerinin daha yüksek seyrettiğine dair literatürde yayınlar bulunmaktadır. Batın içi enflamasyon durumunda serum PCT düzeyinin incelendiği bir meta-analizde 1,827 hastanın verileri değerlendirilmiş; batın içi enfeksiyon durumunda önemli prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Bu meta-analizde değerlendirilen çalışmalarda bakteriyel peritonitte ortalama PCT düzeyinin 61.52 ng/mL, CRP düzeyinin ise 13.54 mg/L

olduğu belirtilmiştir (169). PCT düzeylerinin çalışmamıza alınan hastaların medikal durumlarına göre değerlendirilmesi yapıldığında; batın içi enflamasyon varlığında serum PCT düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme eğilimi gösterdiği belirlenmiştir ($p=0.008$). Kontrol grubumuzda enfeksiyon kaynağı batın olan hastaların PCT düzeyleri, enfeksiyon kaynağı batın olmayan hastalara göre anlamlı farklı bulunmazken; çalışma grubumuzda enfeksiyon kaynağı batın olan olguların PCT düzeyleri enfeksiyon kaynağı batın olmayan hastaların PCT düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırayla $p=0.061$, $p=0.013$). Bu nedenle batın içi enflamasyonu olan hastalarda serum PCT düzeyinin tek başına batın içi olay nedeniyle de yüksek dzeyele ulaşabileceği, sepsisin ciddiyetini tek başına göstermede yetersiz kalabileceği sonucu çıkartılabilir.

Serum PCT ve CRP düzeyini etkileyebilecek durumlardan dolayı bakteriyemi saptamada ayırt edici bir serum PCT ya da CRP düzeyi elde edilememektedir. Ho KM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar incelenmiş; bakteriyemik hastaların CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (160). Bakteriyemiye ngrmede PCT ve CRP düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda PCT'nin CRP düzeyinden daha anlamlı olduğu belirtilmektedir. Kim ve arkadaşlarının ateş ykseklieği olan 300 hastayı inceledikleri çalışmada; PCT düzeyinin en çok bakteriyemik hasta grubunda yükseldiği (bakteriyemik hastalarda 11.9 ± 25.1 iken bakteriyemik olmayanlarda 2.5 ± 14.7 ng/mL, $p<0.001$) gösterilmiştir. Bu alışmada PCT eşik değer 0.5 ng/mL alındığında bakteriyemiye saptamada duyarlılık %74.2 özgüllük %70.1 olarak belirtilmiştir (170). Çalışmamızda serum PCT ortalaması bakteriyemik hasta grubunda 12.0 ± 21.5 iken kontrol grubunda 5.9 ± 11.5 ; CRP ortalaması bakteriyemik grupta 18.6 ± 9.0 iken kontrol grubunda 17.5 ± 10.1 olarak hesaplanmıştır. Bakteriyemiye ngrme açısından PCT ve CRP için iki çalışma grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla $p=0.168$, $p=0.343$). Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalardaki ek patolojiler nedeniyle bakteriyemiye öngörmede bu iki belirtecin prognostik önemi olmadığı söylenbilir.

Sepsis tanılı hastalarda serum PCT düzeyinin bakteriyemi etyolojisinde yardımcı olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır. Charles ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada PCT düzeyinin, kan kültüründe gram negatif etken saptanan hastalarda, gram pozitif etken üreyenlere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (171). Leli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCT'nin bakteriyemide etyolojik etkene göre öngörücülüğü araştırılmıştır. Gram negatif bakteriyemide gram pozitif bakteriyemi ya da fungemiye göre PCT düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Gram negatif bakteriyemide ortalama PCT düzeyi 13.8 ng/mL, gram pozitif bakteriyemide 2.1 ng/mL, fungemide 0.5 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Gram negatif bakteriyemiye gram pozitif bakteriyemiden ayırmada en iyi eşik değeri 10.8 ng/mL; gram negatif bakteriyemiye fungemiden ayırmada en iyi eşik değeri 1.6 ng/mL olarak hesaplanmıştır (172). Bizim çalışmamızda kan kültüründe gram negatif üreme saptanan hastalarda ortalama PCT düzeyi 16.3 ± 27.6 ng/mL iken gram pozitif üreme saptanan hastalarda 7.3 ± 10.7 ng/mL olarak bulunmuştur. Bakteriyemik hastalarda bakteriyemi etkeni gram pozitif ve negatif olan hastaların PCT düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.145$). Çalışmamızda önceden antibiyotik kullanımı olan hasta sayısının fazla olmasından dolayı bakteriyemiye saptama oranımız düşük bulundu. Bu nedenle bakteriyemik olan septik hastalarda etyolojik ajanı belirlemede serum PCT düzeylerinin faydasını belirleme amacıyla daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Bakteriyemiye öngörmede rutinde sık kullanılan enfeksiyon belirteçlerinin tanıda kolaylık ve maliyette azalma sağlayacağı düşüncesiyle çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Leli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCR (polymerase chain reaction) yöntemi ile bakteriyemik olduğu saptanan septik hastalarda enfeksiyon belirteçleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada PCT'nin bakteriyemiye öngörücü değerinin olduğu; ancak lökosit, CRP, sedimentasyon düzeylerinin belirleyici olmadığı gösterilmiştir (173). Cornelis PC de Jager ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CRP, sedimentasyon ve lökosit düzeylerinin bakteriyemiye öngörmede anlamlı olmadığı gösterilmiştir (7). CRP, sedimentasyon, lökosit düzeylerinin bakteriyemiye öngörmedeki değerlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise belirteçlerin bakteriyemiye öngörmede güvenilir olmadığı, sadece

CRP düzeyinin bakteriyemik hastalarda anlamlı yükseklik gösterdiği belirtilmiştir (174). Bizim çalışmamızda bakteriyemik hastalarda ortalama lökosit değeri 13,169.4±7,427.0 K/uL, sedimentasyon değeri 60.0±31.1 mm iken kontrol grubunda ortalama lökosit değeri 15,404.8±9,105.5 K/uL, sedimentasyon değeri 57.1±33.5 mm olarak hesaplandı. Bakteriyemiği öngörmeye sedimentasyon ve lökosit ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırayla $p=0.551$, $p=0.133$). Bu nedenle yoğun bakımlarda bakteriyemiği öngörmeye birçok parametreden etkilenen bu iki belirtecin kullanımının uygun olmayacağı ifade edilebilir.

NPT, aktive olmuş monosit ve makrofajlarının IFN- γ ile uyarılması sonucu salınan, GTP' den elde edilen bir pteridin türevidir. Endotoksin gibi bakteriyel ürünler ve interferonlar tarafından etkilenmektedir (123). Yapılan bir çalışmada serum NPT düzeyinin sağlıklı kişilerde üst sınırının 10 nmol/L olduğu ve gram negatif septisemilerde anlamlı yükseklik gösterdiği belirtilmiştir (121). Ruokonen ve arkadaşlarının yaptığı 208 yoğun bakım hastasının incelendiği çalışmada enfeksiyon tanısı için önerilen NPT kesme değerinin 18 pg/L olduğu, bu düzeyde duyarlılığın %62.7, özgüllüğün %78.3 olduğu belirtilmiştir (175). Ploder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda izlenen sepsis tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grubu serum NPT düzeyi açısından incelenmiştir. Sepsisli hasta grubunda ortalama serum NPT düzeyi 30.3±36.4 nM iken kontrol grubunda 5.3±2.7 nM olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki fark anlamlı olarak yorumlanmıştır (176). Kallio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ateşi olan maligniteli hastalar incelenmiş; enfeksiyonu olan grupta serum NPT düzeyi ortalaması 12.8 nmol/L iken enfeksiyona bağlı olmayan ateşi olan grupta ortalama NPT düzeyi 4.0 nmol/L olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (177). Brunkhorst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyojenik ve septik şoklu hastalar incelenmiş; septik şoktaki hastalarda serum NPT düzeyi 41.2±6.7 nmol/L iken kardiyojenik şok tanılı hastalarda 20.7±3.5 nmol/L olarak belirtilmiştir. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir (178). Zahorec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada onkolojik hastalar komplike olmayan cerrahi hastalar, komplike cerrahi hastalar ve yoğun bakımda izlenen medikal hastalar olmak üzere üç gruba ayrılarak serum NPT düzeyleri incelenmiştir. En yüksek NPT düzeyleri yoğun bakım hastalarında

takipli hastalarda ölçülmüş olup (26.1 nmol/L), bunu komplike cerrahi hastalar (18.9 nmol/L) ve komplike olmayan cerrahi hastalar (6.75 nmol/L) izlemiştir (179). Bizim çalışmamızda bakteriyemiye öngörme açısından yapılan ROC eğrisi analizinde serum NPT kesme değeri 7.2 nmol/L (duyarlılık %71.9 özgüllük %41.3) olarak hesaplandı (p=0.167). Mevcut çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında özellikle yoğun bakım ünitesi gibi NPT düzeyini etkileyen oldukça farklı faktörlerin bulunması nedeniyle duyarlılık ve özgüllüğün düşük olduğu; bu nedenle septik hastalarda enfeksiyöz patolojiyi ayırt etmede CRP, PCT gibi enfeksiyon belirteçlerine kıyasla üstünlük sağlamadığı düşüncesindeyiz.

Sepsis, ağır sepsis ve septik şoka ilerleyen bir süreçtir. NPT düzeyinin sepsis, ağır sepsis ve septik şokta sepsis ağırlığı artıkça yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yoğun bakımda izlenen hastalarda yapılmış olan bir çalışmada tüm hastalarda ortalama serum NPT düzeyi 11.4±2.4 nmol/L, SIRS tanılı hastalarda 15.6±4.7 nmol/L, sepsis tanılı hastalarda 31.6±9.4 nmol/L ve septik şok tanılı hastalarda 132.6±28 nmol/L olarak bulunmuştur. Septik şok tanılı grupta izlenen NPT artışının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (180). Cerrahi yoğun bakım ünitesinde izlenen sepsis tanılı hastalarda üriner NPT düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalar SIRS, sepsis, septik şok ve MODS olarak gruplandırılmıştır. Sepsis, septik şok ve MODS gruplarında SIRS tanılı hastalara göre anlamlı yüksek NPT düzeyleri saptanmıştır. En yüksek NPT düzeyleri septik şoklu hastalarda saptanmış ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır (181). Serum NPT düzeyinin değerlendirildiği başka bir çalışmada SIRS, sepsis, septik şok ve MODS şeklinde gruplandırılmış 34 hastanın yoğun bakım ünitesine yatışının birinci gününde serum NPT düzeyleri ölçülmüştür. SIRS, sepsis, septik şok ve MODS gruplarında serum NPT ortalama değerleri sırasıyla 34.6±9.6 nmol/L, 74.2±16.0 nmol/L, 79.7±11.3 nmol/L ve 79.1±12.5 nmol/L saptanmıştır. SIRS grubu ile diğer hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı yükseklik saptanırken sepsis, septik şok ve MODS'lu hastaların arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca yoğun bakımda izlenen bu hastaların APACHE II skorları ile NPT düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (182). Bizim çalışmamızda SIRS grubunda ortalama NPT düzeyi 9.4±3.6 nmol/L, sepsis grubunda 19.7±32.6 nmol/L, septik şok grubunda ise 13.4±20.2 nmol/L olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla p=0.977, p=0.231,

p=0.225). Bu nedenle serum NPT düzeyi yüksekliğinin yoğun bakımlarda izlenen septik hastaların ciddiyetini öngörmeye güvenilir olmadığını söyleyebiliriz.

Literatürde serum NPT düzeyi ile bakteriyemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde; Prat ve arkadaşlarının yaptığı pnömonili hastaların incelendiği bir çalışmada pnömonili hastalar etyolojik ajan, radyografi bulguları, pnömoni ağırlık skorlarına göre gruplara ayrılmış, bu gruplar arasında serum PCT ve NPT düzeyi arasındaki ilişki irdelenmiştir. Pnömonik pnömonide NPT ve PCT düzeyleri anlamlı artış göstermişken, tüberküloz ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinde NPT düzeyi artarken PCT düzeyinin normal değerlere yakın seyrettiği bulunmuştur. Ayrıca bu hasta gruplarında bakteriyemik olan hastalarda bakteriyemik olmayanlara göre serum NPT düzeyinde anlamlı artış olduğu belirtilmektedir (183). Prat ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi bulunan febril nötropenik hastalarda yaptığı diğer bir çalışmada; gram negatif bakteriyemide ateşin belirmesinden sonraki 24-48 saat sonra PCT düzeyinin belirgin şekilde arttığını, CRP düzeyinin gram negatif ve pozitif bakteriyemilerde duyarlılığının yüksek ancak özgüllüğünün düşük olduğunu, NPT düzeyinin bakteriyemi öngörmeye prognostik değeri olmadığı belirtilmiştir (184). Yapılan bir çalışmada gram negatif septisemilerde anlamlı yükseklik gösterdiği belirtilmiştir (121). Kallio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPT'nin bakteriyemi öngörmeye anlamlı olduğu belirtilmiştir (177). Ruokonen ve arkadaşlarının yaptığı 208 yoğun bakım hastasında PCT ve NPT düzeylerinin incelendiği çalışmada enfeksiyonu göstermede ve bakteriyemi öngörmeye iki belirteç arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (175). Aleksandrova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dilate kardiyomiyopati tanılı bakteriyemik hastalarda serum NPT düzeyinin 10 nM/l'den daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (185). Sheldon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda izlenen bakteriyemisi olan hastalarda ortalama NPT düzeyi 75.7 nmol/L olarak bulunmuş ve enfeksiyon kliniği olmayan yoğun bakım hastalarıyla karşılaştırıldığında serum NPT düzeyinin bakteriyemi öngörmeye anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (186). Çalışmamızda kan kültüründe üreme olan hastalarda serum NPT düzeyi 21.0 ± 36.2 nmol/L, kan kültüründe üreme olmayan kontrol grubunda 12.1 ± 13.9 nmol/L olarak bulunmuştur. Bakteriyemi öngörme açısından incelenen bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır ($p=0.167$). Hastalarımızda bakteriyemiği öngörme açısından yapılan ROC eğrisi analizinde serum NPT kesme değeri 7.2 nmol/L (duyarlılık %71.9, özgüllük %41.3) olarak hesaplandı ($p=0.167$). Bakteriyemik olan hasta grubunda kan kültüründeki üreme tipi ve serum NPT düzeyleri incelendiğinde gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaya bağlı septisemiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=409$). Yoğun bakımda izlenen septik hastalarda bakteriyemiği ya da bakteriyemi varlığında etyolojik etkeni belirlemede serum NPT düzeyinin belirleyici olmadığı, bu nedenle rutin kullanıma girmesinin ilave katkı sağlamayacağını söyleyebiliriz.

NPT düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda serum NPT düzeyi ile mortalite arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Ruokonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 208 sepsis tanılı yoğun bakım hastası incelenmiş; bu hastaların takiplerinde ölenlerde serum NPT düzeyinin sağkalanlara göre anlamlı yükseklik gösterdiği belirtilmiştir (175). Taşdelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 50 sepsis hastası sağ kalanlar ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrılmış; bu iki grup arasında serum PCT ve NPT düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada ölen hastalarda NPT düzeyi ortalaması 15 ng/mL (2-69 ng/mL), sağkalanlarda 5 ng/mL (2-130 ng/mL); PCT düzeyi ise ölenlerde ortalama 0.13 ng/mL, yaşayanlarda 0.08 ng/mL olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada serum NPT düzeyinin sepsiste mortaliteyi öngörmeye prognostik değeri olduğu, PCT düzeyinin ise bu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir (187). Çalışmamıza alınan hastaların serum NPT düzeyi ile prognozları arasındaki ilişki incelendiğinde, ölen hastaların serum NPT düzeyi ortalaması 15.2 ± 26.4 nmol/L iken yaşayan hastaların serum NPT ortalaması 16.6 ± 24.9 nmol/L olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.186$). PCT düzeyleri ise yaşayan hastalarda ortalama 5.7 ± 13.7 ng/mL iken ölen hastalarda 10.1 ± 18.0 ng/mL olarak hesaplanmış, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Mortalite oranlarının en yüksek olduğu yoğun bakım ünitelerinde hastalık ciddiyetini ve mortaliteyi öngörmeye PCT yüksekliğinin öngörücülüğü literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da yüksek bulunmuş; ancak NPT düzeyleri mortalite öngörmeye aynı şekilde değerli bulunmamıştır. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi ve mortalite

öngörücü değeri bulunmayan NPT'nin rutin kullanımının faydalı olmayacağını düşünmekteyiz.

Sepsis belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiş olan NPT düzeyi ile sepsiste düzeyi yükselen diğer belirteçlerin düzeyi arasındaki ilişki yapılan bazı çalışmalarda incelenmiştir. Sepsis tanısında NPT ve PCT' nin tanı değerini araştıran Hensler ve arkadaşları, 137 travma hastasında prospektif olarak yaptıkları araştırmada hastaları 0. 2. ve 7. günlerde serum NPT ve PCT düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Sepsis olan grupta NPT (ortalama 7.61 nmol/L) ve PCT (ortalama 0.70 ng/ml) değerleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (188). Ploder ve arkadaşların 18 sepsisli hastayı inceledikleri çalışmada sepsisli hastalarda NPT düzeyi (30.3 ± 36.4 nmol/L) kontrol grubuna (5.3 ± 2.7 nmol/L) göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada sepsisli hastalarda kan düzeyi arttığı bilinen fenilalanin de sepsisli hastalarda anlamlı yüksek saptanmış ve NPT ile fenilalanin artışı arasında paralellik saptanmıştır (189). Diğer bir çalışmada ise sepsisli hastalarda NPT ile beraber hücrel immünite aktivitesinin göstergesi olduğu düşünülen triptofan ve kinureninin de sepsisli hastalarda anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. NPT ile triptofan/kinurenin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (182). Bizim çalışmamızda serum CRP ve PCT düzeyleri SIRS tanılı grupta sepsis ve septik şok tanılı gruba göre anlamlı düşük bulunmuşken serum NPT düzeyleri açısından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla $p=0.022$, $p=0.000$, $p=0.977$). Çalışmamızda yoğun bakımda izlenen hastalarda septik hastaları ayırt etmede serum CRP ve PCT düzeylerindeki yükselme NPT'ye göre daha anlamlı bulunmuştur. Yoğun bakımlarda bakteriyemi ve mortalite öngörmede yetersiz kalan NPT düzeylerinin, hastalık şiddetini göstermede de yetersiz kaldığı sonucuna ulaştık.

Pnömonili hastalarda serum NPT düzeyinin CRP ve PCT düzeyiyle arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda NPT'nin CRP'ye oranının faydalı olabileceği belirtilmektedir. Acil serviste yapılmış toplum kökenli pnömonilerin incelendiği bir çalışmada bakteriyel ve viral etyoloji ayırımında NPT tahmin gücü PCT ve CRP'ye göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada CRP ve NPT' nin birlikte kullanımının tanı değerini artırdığı, PCT' nin eklenmesinin tanı koymada katkısının olmadığı tespit edilmiştir. Toplum kökenli pnömonide etyoloji

tahmininde NPT/CRP oranının kullanılması önerilmiştir (190). Diğer bir çalışmada da toplum kökenli pnömonide viral ve bakteriyel etyolojiyi tahmin etmede NT/CRP oranının anlamlı olduğu belirtilmiştir (191). Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla enfeksiyon belirteçlerinin birlikte kullanımının klinik yararı daha net olarak gösterilebilir.

Serum NPT düzeyi ile hastalığın ağırlığını gösteren skora sistemleri ile ilişkisini inceleyen yayınlar mevcuttur. Girgin ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde sepsisli ve sepsis olmayan hastalarda yaptığı bir çalışmada serum NPT düzeyi ile APACHE II skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (182). Zügel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda izlenen sekonder peritonitli hastalar incelenmiş; bu hastalarda ölenler ve sağkalanlar arasındaki enfeksiyon belirteçleri ve klinik skora sistemleri olan APACHE II, SOFA, MOF değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların SOFA skoru ile NPT düzeyinin birlikte değerlendirilmesi ile mortaliteyi göstermede diğer belirteçlere göre en yüksek duyarlılık (%63.6) ve özgüllük (%93.2) değerine ulaşıldığı belirtilmiştir (192). Yoğun bakımda izlenen hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise sepsis tanısında skora sistemleri olan APACHE II ve MOF değerleri ile enfeksiyon belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiş; serum NPT düzeyi ile bu iki skora sistemleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (193). Bu çalışmaların sonucunda sepsis riski yüksek hastalarda artmış serum NPT düzeyleri bulunması durumunda erken dönemde agresif tedavi başlanabileceği ve mortalitede azalma sağlanabileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda yoğun bakım skora sistemleri ile serum NPT düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde Charlson indeksi ile NPT düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmazken; APACHE II ve SOFA Skoru ile NPT düzeyleri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (sırayla $p=0.612$, $p=0.047$, $p=0.028$). APACHE 2 Skoru ile CRP düzeyleri arasında, SOFA Skoru ile PCT ve CRP değerleri arasında pozitif yönde zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (sırayla $p=0.004$, $p=0.000$, $p=0.000$). Bu nedenle yoğun bakımda takip edilen sepsisli hastalarda serum PCT, CRP ve NPT düzeylerinin birlikte kullanımı ile hastaların prognozu ve şiddetini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilmesi sonucu çıkarılabilir.

ADM, 52 aminoasitten oluşan immun düzenleyici, metabolik ve vazodilatör aktiviteleri olan bir peptiddir. Kan düzeyi tüm dokularda yaygın üretimi olduğundan sabit tutulmaktadır. Ayrıca ADM'nin bakterisidal aktivitesinin bulunması nedeniyle sepsisin tanısında ve prognozunun belirlenmesinde yardımcı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (135). Pro-ADM, ADM'nin öncülü olup daha stabil bir yapıya sahip olmasından dolayı septik şoklu hastaların serumlarında bakılması tercih edilen formudur (137). Pro-ADM, pnömonide ciddiyeti göstermede ya da yoğun bakım ihtiyacının saptanmasında prognostik değeri olduğu gösterilen bir sepsis belirtecidir (140).

Sepsis tanısını koymada önerilen pro-ADM düzeyleri literatürde farklılık göstermektedir. İtalya'da Angelatti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 200 septik hastada pro-ADM'nin sepsisin erken tanısında tanı değeri araştırılmıştır. Enfeksiyona bağlı olmayan SIRS tablosundaki hastalarla sepsisli hastaları ayırt etmede pro-ADM kesme değeri 1 nmol/L olarak hesaplanmıştır. Ayrıca etyolojik ajanlarla aralarındaki ilişkiye bakıldığında özellikle gram pozitif bakteriyemi ve fungemi saptanan hastalarda gram negatif ve polimikrobiyal bakteriyemiye göre belirteçlerin serum düzeyinde anlamlı yükseklik bulunmuştur. Tüm septik hastalarda bu iki belirtecin birlikte kullanımının tek başlarına kullanımlarına göre yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (142). Öncel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsiste ayırt edici pro-ADM düzeyinin 3.9 nmol/L olduğu belirtilmiştir (194). Wang ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmada SIRS tanılı hastalarda ortalama pro-ADM düzeyleri 0.34 mikrog/L, sepsisli hastalarda 2.23 mikrog/L, ağır sepsisli hastalarda 4.57 mikrog/L ve septik şoklu hastalarda 8.21 mikrog/L olarak bildirilmiştir (195). Struck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde ortalama pro-ADM düzeyi 0.325 nmol/L iken sepsisli hastalarda 9.79 nmol/L olarak bulunmuştur (137). Bizim çalışmamızda SIRS tanılı hasta grubunda ortalama pro-ADM düzeyi 354.7 ± 219.5 ng/L, sepsisli hastalarda 598.5 ± 686.2 ng/L, septik şok tanılı hastalarda 477.6 ± 457.2 ng/L olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırayla $p=0.233$, $p=0.136$, $p=0.459$). Çalışmamızda yoğun bakımlarda septik hastalarda hastalık

ciddiyetini öngörmeye pro-ADM'nin de, NPT gibi fazladan katkı sağlamadığını düşünmekteyiz.

Sepsisli hastalarda bakteriyemi öngörmeye belirlenebilmiş bir pro-ADM düzeyi olmamakla birlikte literatürdeki çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Christ-Crain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyemik hasta grubunda pro-ADM düzeyi 2.4 nmol/L olarak bulunmuş ve kan kültürü negatif olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (196). Malignitesi bilinen sepsis tanılı 114 hastada bakteriyemi öngörmeye sepsis belirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada PCT ve pro-ADM düzeyinin CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bakteriyemik olan hastalarda ortalama pro-ADM düzeyinin 2.92 nmol/L olduğu bulunmuş, pro-ADM düzeyindeki yükselişin PCT'den daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde bu üç belirtecin de tedaviye yanıt veren hastalarda anlamlı düşüş gösterdiği, sadece pro-ADM'nin tedaviye yanıt vermez hastalarda düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (143). Shomali ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada PCT ve pro-ADM düzeyinin bakteriyemi ve etyoloji ajanı tahmin etmedeki değeri incelenmiştir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriyemili 163 hasta değerlendirmeye alınmış; PCT düzeyi *S.aureus* ve gram negatif bakteriyemilerinde oldukça yüksek bulunurken pro-ADM düzeyi sadece gram negatif bakteriyemide anlamlı yükselme göstermiştir. Bu çalışmada çalışmada *S.aureus* bakteriyemisinde ortalama pro-ADM değeri 1.41 nmol/L, gram negatif bakteriyemide 1.46 nmol/L olarak bulunmuştur. Ayrıca koagülaz negatif stafilokokal bakteriyemi ile kontaminasyonu ayırt etmede PCT ve pro-ADM düzeylerinin anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Kanser hastalarında koagülaz negatif stafilokok bakteriyemilerinin *S.aureus* ve gram negatif bakteriyemilerden ayırt edilmesinde en etkili belirtecin PCT, daha az duyarlılıkla da pro-ADM olduğu sonucuna ulaşılmıştır (197). Çalışmamızda kan kültüründe üreme olan hastalarda serum pro-ADM düzeyi 632.0 ± 721.0 ng/L, kan kültüründe üreme olmayan kontrol grubunda 438.2 ± 393.1 ng/L olarak bulunmuştur ($p=0.172$). Bakteriyemi öngörme açısından yapılan ROC eğrisi analizinde serum pro-ADM kesme değeri 367,6 ng/L (duyarlılık %62.5 özgüllük %50.0) olarak hesaplandı ($p=0.172$). Bakteriyemi öngörme açısından incelenen bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bakteriyemik olan hasta grubunda kan

kültüründeki üreme tipi ve serum pro-ADM düzeyleri incelendiğinde gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaya bağlı sepsisler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.638$). Serum pro-ADM düzeylerinin, NPT’de olduğu gibi septik hastalarda bakteriyemi ve bakteriyemi olması durumunda etyolojik ajanı tahmin etmedeki gücünün düşüklüğü nedeniyle rutinde kullanımının yararı olmayacağı düşüncesindeyiz.

Septik hastalarda pro-ADM’ nin mortaliteyi öngörmede prognostik değeri olduğu belirtilmektedir. Cavalazzi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında toplum kökenli pnömonide artmış MR-pro-ADM düzeylerinin erken dönemde mortaliteyi ve komplikasyonları göstermede anlamlı olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde uzun dönem mortaliteyi göstermede de anlamlı olduğu sonucu çıkarılmıştır (198). Jordan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pro-ADM düzeylerinin mekanik ventilasyon ve inotrop desteği altındaki hastalarda daha yüksek seyrettiği, hastaların ciddiyetini ve mortaliteyi öngörmede PCT ve CRP düzeylerine göre daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (199). Suberviola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda izlenen 137 septik hasta değerlendirilmiş; sağkalan hastalarda ortalama pro-ADM düzeyi 3.2 nmol/L iken ölenlerde 5.5 nmol/L olarak bulunmuştur. Bu çalışmada iki grup arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir (141). Diğer bir çalışmada sepsis tanılı hastalarda ölenler ve sağ kalanlar arasında pro-ADM düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu (sağ kalanlarda ortalama düzey 1.7 nmol/L iken ölenlerde 8.5 nmol/L) ve prognozu göstermede ideal pro-ADM düzeyinin 3.9 nmol/L olduğu belirtilmiştir (140). Yapılan başka bir çalışmada mortaliteyi öngörmede en ideal pro-ADM düzeyinin 4.86 nmol/L olduğu belirtilmiştir (200). Çalışmamıza alınan hastaların serum pro-ADM düzeyi ile prognozları arasındaki ilişki incelendiğinde, kaybedilen hastaların serum pro-ADM düzeyi ortalaması 497.4 ± 591.8 ng/L iken yaşayanların serum pro-ADM ortalaması 548.6 ± 505.1 ng/L olarak bulunmuştur. Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.183$). Mortalite belirleme açısından da serum pro-ADM düzeyinin klinik yararı olmadığı düşüncesindeyiz.

Yapılmış çeşitli çalışmalarda septik hastalarda mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu bulunan pro-ADM' nin APACHE II skoru ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağkalan ve ölen hastalarda pro-ADM ve APACHE II düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu belirtilmiştir. Ölen hastalarda pro-ADM düzeyi ortalaması 9.75 mikrog/L, APACHE II skoru ortalaması 38.21 iken sağkalanlarda pro-ADM düzeyi ortalaması 2.01 mikrog/L, APACHE II skoru ortalaması 23.44 olarak hesaplanmıştır (201). İtalya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsis ve septik şok tanılı 71 hastada sepsisi öngörme ve prognozu gösterme açısından enfeksiyon belirteçleri ile pro-ADM düzeyleri karşılaştırılmıştır. PCT için üst sınır 0.5 ng/mL, pro-ADM için 0.55 nmol/L alınan bu çalışmada hastaların ortalama APACHE II değeri 21.3, SOFA değeri 8.3 olarak hesaplanmıştır. PCT düzeyi, mortal seyreden hastalarda anlamlı yüksek bulunmuşken pro-ADM düzeyi tüm sepsisli hasta grubunda anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Sepsiste organ yetmezliğini gösteren SOFA skoru ile serum pro-ADM düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (202). Marina ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sepsisli hastalarda klinik gidişi gösteren üst sınırın 1 nmol/L olduğu, pro-ADM düzeyi bu değerin altında saptanan hastaların yoğun bakımda takip edildikleri bir ay içinde ölmedikleri gösterilmiştir. Bu nedenle pro-ADM düzeyinin, hastaların yoğun bakıma kabulü ve tedaviyi yönlendirmede verilecek klinik kararı yönlendirmede prognostik önemi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (203). Bizim çalışmamızda ise SOFA Skoru ile pro-ADM düzeyleri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunurken; Charlson indeksi ve APACHE II skoru ile serum pro-ADM düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (sırayla $p=0.012$, $p=0.679$, $p=0.128$). Septik olan ve olmayan tüm hastalarda organ yetersizliğini değerlendiren, yoğun bakımlardaki gibi kritik hastalarda gelişen komplikasyonları belirlemeyi amaçlayan SOFA skoru ile pro-ADM düzeyleri arasında korelasyon bulunması; yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda pro-ADM düzeyi yüksekliğinin, özellikle tedaviye yanıtız ve komplikasyon gelişmiş olguları tanımda yararlı olabileceği ifade edilebilir.

Son yıllarda sepsis tanısında kullanılan belirteçlerin birlikte kullanımı ile doğru tanının daha yüksek oranda konulabildiği belirtilmektedir. Gibot ve arkadaşlarının

yaptığı yoğun bakım ünitesindeki sepsisli hastaların irdelendiği bir çalışmada; serum PCT, STREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1), PMN CD64 (polymorphonuclear CD64 index) düzeylerinin sepsiste birlikte değerlendirildiklerinde tek başına ölçülen değerlerinden daha anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (204). Zhao ve arkadaşlarının 2010-2013 yılları arasında acil serviste izlenen 652 sepsis tanısı olan ve olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada; serum PCT, IL-6, CRP, BNP (brain natriuretic peptide), D-dimer, lökosit, immatür nötrofil, trombosit seviyesi incelenmiştir. Çalışılan belirteçlerin pozitif ve negatif prediktif değerleri tek tek kullanımlarına kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (205). Gao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise abdominal sepsis oluşturulan hayvan modellerinde 17 enfeksiyon belirtecinin birlikte kullanımının tanı ve prognozu belirlemedeki değerleri incelenmiştir. Sepsisin prognozunu belirlemede ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilen ateş, BUN (Kan üre nitrojeni-blood urea nitrogen), kreatinin, IL-6, HMGB1 (high-mobility group box protein 1), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) gibi belirteçler birlikte değerlendirildiğinde sepsisin prognozunu öngörmeye duyarlılıkları ve özgüllükleri daha yüksek bulunmuştur (206). Çalışmamızda serum NPT, pro-ADM, CRP, PCT, lökosit, sedimentasyon gibi belirteçlerin birlikte değerlendirildiğinde sepsiste prognozu ve bakteriyemiye öngörmeye anlamı olmadığı, ancak hastaların serum PCT düzeyi, Charlson indeksi, APACHE II skoru ve SOFA skoru mortaliteyi öngörmeye anlamlı bulunmuştur. Bakteriyemiye öngörme açısından enfeksiyon belirteçlerinin klinik anlamı olmadığı; ancak yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngörmeye enfeksiyon belirteçleri ve skorlama sistemlerinin birlikte kullanımının klinik pratikte daha fazla yarar sağlayacağı sonucu çıkarılabilir.

Septik hastalarda hastalığın ağırlık derecesini ve mortaliteyi öngörme amacıyla yapılmış çalışmalarda yoğun bakım skorlama sistemleri incelenmiştir. Kolombiya'da sepsisli hastalarda yürütülen çok merkezli kohort çalışmasında, 2,681 hastanın çalışmaya alındıkları anda 136 (%5.1)'sında sepsis olmadan enfeksiyon, 575 (%21.4)'inde sepsis, 1,576 (%58.8)'sında ağır sepsis ve 394 (%14.7)'ünde septik şok saptanmıştır. Sepsisin klinik aşamalarında APACHE II ve SOFA skoru orantılı olarak artmıştır. Hastalar bir hafta boyunca sepsis aşamalarındaki değişim ve mortalite açısından günlük değerlendirilmiştir. Sepsis

şiddeti arttıkça APACHE II ve SOFA skorunda artış olduğu ve bu artışın prognoz ve mortalite açısından anlamlı olduğu tespit edilmiştir (207). Mohan ve arkadaşlarının 2015'te Hindistan'da yaptığı çalışmada, yoğun bakım ünitesinde 2 yıl boyunca sepsis tanısıyla izlenmiş olan hastalarda APACHE II, SAPS II ve III (Simplified Acute Physiology Score) ve SOFA skoru karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ortalama mortalite oranı %53 olup sepsisin ağırlığı arttıkça bu oranda artış gözlenmiştir. Ölen hastalarda APACHE II skorunun 14, SAPS II skorunun 35, SAPS III skorunun 47 ve SOFA skorunun 6'dan yüksek olmasının mortaliteyi belirlemede anlamlı olduğu bulunmuştur (155). Çalışmamızda hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri gün bakılmış olan APACHE II skoru ortalaması bakteriyemi grubunda 24.5 ± 8.9 , kontrol grubunda 24.5 ± 8.9 ; SOFA skoru ortalaması bakteriyemi grubunda 9.4 ± 4.0 , kontrol grubunda 9.1 ± 4.3 ; Charlson indeksinde ortalama bakteriyemi grubunda 5.4 ± 3.5 , kontrol grubunda 5.4 ± 3.6 olarak hesaplandı. APACHE II, SOFA, Charlson indeksi ortalamaları değerlendirildiğinde bakteriyemiye öngörme açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırayla $p=0.891$, $p=0.804$, $p=0.830$). Mortalite oranları ile skorlar karşılaştırıldığında yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırayla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.006$). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da bulduğumuz gibi; yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda mortaliteyi öngörmeye yardımcı olan skorlama sistemlerinin, rutinde kullanılan ya da araştırılan enfeksiyon belirteçlerinden daha çok daha az maliyetli ve etkin olduğu düşüncesindeyiz.

Sepsis mortalitesi yüksek bir klinik durumdur ve ağır sepsis, septik şoka ilerledikçe mortalitesi artmaktadır. Avrupa ülkelerinde yapılan SOAP çalışmasında; yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda sepsiste mortalite oranı %63 olarak belirtilmiştir (22). Brezilya'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan diğer bir çalışmada mortalite oranlarına bakıldığında sepsisli hastalarda %32.8, ağır sepsisli hastalarda %49.9, septik şok tanılı hastalarda %72.7 olarak bulunmuştur (208). Çalışmamıza dahil edilen hastaların genel mortalite oranı %60.3 olarak tespit edilmiştir. Bakteriyemik olan çalışma grubumuzda mortalite oranı %43.6 iken kontrol grubunda %56.4 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.418$). Sağkalan 62 (%39.7) ve ölen 94 (%60.3) hastamızda bakılan enfeksiyon belirteçleri

kıyaslandığında; CRP, sedimentasyon, lökosit, NPT, pro-ADM düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmamışken enfeksiyon belirteçlerinden sadece PCT düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). Çalışmalarda sepsisli hastalar için farklı mortalite oranları bulunmasının nedeni olarak; çalışmaların farklı koşullarda, birimlerde ve altta yatan hastalıklar açısından farklı hasta gruplarında yapılmış olması söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde izlenen kritik hastalarda bakteriyemiye öngörmede NLO, PCT, NPT, pro-ADM düzeylerinin anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bakteriyemiye öngörmede faydalı olabileceği bazı çalışmalarda gösterilen NLO'nun kesme değerinin çalışmamızda oldukça yüksek bulunmasının nedeni olarak üçüncü basamak yoğun bakım hastalarının incelenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bakteriyemiye öngörmede NLO değerinin duyarlılığı oldukça düşük, özgüllüğü yüksek olarak belirlendi. Araştırma aşamasında olan enfeksiyon belirteçlerinden olan NPT ve pro-ADM'nin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olduğu belirlendi. İncelenen enfeksiyon belirteçlerinden sadece serum PCT düzeylerinin, yoğun bakım skorlama sistemleri gibi mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu bulunmuştur. Yapılacak daha geniş çaplı çalışmalarla yoğun bakım üniteleri gibi genel durumu kötü hastalarda bakteriyemiye ve mortaliteyi öngören maliyet-etkin, kolay ulaşılabilir, pratik laboratuvar belirteçleri bulunabileceği düşüncesindeyiz. Sepsisi, bakteriyemiye ve mortaliteyi öngörmede bu belirteçlerin birlikte kullanımının tek başına değerlendirilmelerine göre daha faydalı olacağı görüşü artmaktadır. Septik hastalarda bakteriyemiye göstermede altın standart yöntem kan kültürü pozitifliği olmaya devam etmekte olup, bu belirteçler bakteriyemiye öngörmekten ziyade erken dönemde tedavi gerekliliğini ya da tedavi yanıtızlığını ortaya koyarak mortaliteyi azaltmada fayda sağlamaktadır.

7. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS VE SIRS TANILI HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE DİĞER ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN BAKTERİYEMİYİ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

ÖZET

Tıptaki tüm gelişmelere rağmen yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve bakteriyemi mortalitesi oldukça yüksek klinik durumlardır. Bu çalışma yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda sık karşılaşılan, SIRS'tan septik şoka ilerleyen süreçte bakteriyemiye erken tanımlayabilecek ucuz, kolay ulaşılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç bulabilme amacıyla planlandı.

Aralık 2014 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde SIRS, sepsis ve septik şok tanılı hastalarda yapılan çalışmamız prospektif kohort tipinde gerçekleştirildi. Çalışmamıza dahil edilen 156 hastanın yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri ilk 24 saat içinde kan kültürleri alındı. Bakteriyemik olan ve olmayan hastalardan oluşan iki ayrı grupta NLO ve diğer enfeksiyon belirteçleri arasındaki ilişkinin bakteriyemiye öngörmedeki değerlerini belirlemek için istatistiki değerlendirme yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher'in kesin Ki-Kare testi ve Ki-Kare Trend, Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Tanı değerlerinin belirlenmesi ROC analiziyle; yaşam süreleri Kaplan Meier yaşam analizi ile değerlendirildi.

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda bakteriyemiye öngörmede NLO, PCT, NPT, pro-ADM düzeylerinin anlamlı olmadığı bulunmuştur. İncelenen enfeksiyon belirteçlerinden sadece serum PCT düzeylerinin, yoğun bakım skorlama sistemleri gibi mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu bulundu. Sepsisi, bakteriyemiye ve mortaliteyi öngörmede bu belirteçlerin birlikte kullanımının, tek başına değerlendirilmelerine göre daha fazla yarar sağlayacaktır. Septik hastalarda bakteriyemiye göstermede altın standart yöntem kan kültürü pozitifliği olmaya devam etmekte olup bu belirteçler bakteriyemiye öngörmekten ziyade erken

dönemde tedavi gerekliliğini ya da tedaviye yanıtıszlığı ortaya koyarak mortaliteyi azaltmada fayda sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Sepsis, bakteriyemi, yoğun bakım, neopterin, pro-adrenomedüllin

8. THE SIGNIFICANCE OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND THE OTHER INFECTION MARKERS ON PREDICTING BACTEREMIA IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SIRS AND SEPSIS IN INTENSIVE CARE UNIT

SUMMARY

The mortality rate of sepsis and bacteremia in intensive care units is very high in spite of all the advances in medicine. In this study we aimed to find a cheap, easily accessible, high sensitivity and specificity marker for define bacteremia in patients in intensive care units.

Our study was conducted in the prospective cohort type in patients diagnosed with SIRS, sepsis, and septic shock between December 2014 and July 2015 in Izmir Katip Celebi University Ataturk Education and Research Hospital Anaesthesia Intensive Care Unit. Blood cultures were taken from the patients included in our study within the first 24 hours of their admission to the intensive care unit. Neutrophil/lymphocyte ratio and the other infection markers were evaluated in patients diagnosed with SIRS and sepsis in intensive care unit. Statistical analysis was performed in two groups consisting of bacteremic and non-bacteremic patients for predicting bacteremia. Chi-square test, Fisher's exact test and chi-square trend, Mann-Whitney U statistical analysis were used for the comparison of categorical data between groups. Diagnostic value of determination was evaluated by the ROC analysis and survival time of the patients was evaluated by Kaplan-Meier survival analysis.

Levels of NLO, PCT, NPT and pro-ADM were found insignificant in predicting bacteremia in intensive care unit. Only PCT levels were found to be significant predictors of mortality such as intensive care scoring systems. Combined use of these markers will be more useful than single use for predicting sepsis, bacteremia and mortality. The gold standard method for determining bacteremia in septic patients is still blood culture positivity. These markers are useful in reducing mortality by revealing the necessity of treatment or nonresponse to treatment at an early stage.

Key Words: Sepsis, bacteremia, intensive care unit, neopterin, pro-adrenomedullin

9. KAYNAKLAR

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228.
2. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2015 Feb 2;440:97-103.
3. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013 Nov;40(5):358-365.
4. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics.* 2007; 119(3):487-494.
5. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(6):1070-1077.
6. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases.* 2013;13(5):426-435.
7. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14(5):R192.
8. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg.* 2010 Sep-Oct;110(5):543-547.
9. Misumida N, Kobayashi A, Saeed M, Fox JT, Kanei Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015 Sep;16(6):331-335.
10. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;25(4):435-441.
11. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, Liu X, Wang S. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio.* 2015 May 12;5:502-507.
12. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, West NP, Jayne DG, Quirke P et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer.* 2015 Jul 14;113(2):204-211.
13. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 7;21(9):2807-2815.
14. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine.* 2013;369(9):840-851.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-1256.
 17. Al Mohajer M, Darouiche RO. Sepsis syndrome, bloodstream infections, and device-related infections. *Med Clin North Am*. 2012 Nov;96(6):1203-1223.
 18. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010;303:2495-2503.
 19. Dagher GA, Saadeldine M, Bachir R, Zebian D, Chebl RB. Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int J Emerg Med*. 2015 Jun 6;8:19.
 20. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10(2):R42.
 21. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Critical care medicine*. 2013;41(6):1450-1457.
 22. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-353.
 23. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1284-1289.
 24. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis*. 1992 Nov;15(5):866-873.
 25. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:77-84.
 26. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA*. 1995;274:968-974.
 27. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754-761.
 28. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.
 29. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasewitz GT, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003;37:50-58.

30. Yokota PK, Marra AR, Martino MD, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e104475.
31. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. *PloS one*. 2014;9(3):e91713.
32. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC infectious diseases*. 2014;14:272.
33. Güler H, Akalın H, Heper Y, Yılmaz E, Sınırtaş M, Öztürk Ç, et al. Toplum Kökenli Sepsis: 125 Olgunun Retrospektif Değerlendirmesi. *Flora*. 2010;15(1):11-15.
34. Ward PA, Bosmann M. A historical perspective on sepsis. *Am J Pathol*. 2012;181:2-7.
35. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrin MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:3507-3512.
36. Ishii KJ, Koyama S, Nakagawa A, Coban C, Akira S. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe*. 2008;3:352-363.
37. Baccala R, Gonzalez-Quintal R, Lawson BR, Stern ME, Kono DH, Beutler B, et al. Sensors of the innate immune system: their mode of action. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:448-456.
38. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*. 2002;296:298-300.
39. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*. 2008;321:691-696.
40. Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, Hunninghake GM, An CH, Fredenburgh L, et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1225-1234.
41. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia. 2015:914-934.
42. Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, et al. Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood*. 1995;85:1341-1347.
43. Suffredini AF, Reda D, Banks SM, Tropea M, Agosti JM, Miller R. Effects of recombinant dimeric TNF receptor on human inflammatory responses following intravenous endotoxin administration. *J Immunol*. 1995;155:5038-5045.
44. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996;125:680-687.

45. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998;351:950-953.
46. Rose WE, Eickhoff JC, Shukla SK, Pantrangi M, Rooijackers S, Cosgrove SE, et al. Elevated serum interleukin-10 at time of hospital admission is predictive of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Dis*. 2012;206:1604-1611.
47. Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth*. 2012;109:503-513.
48. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34:55-59.
49. Wenceslau CF, McCarthy CG, Goulopoulou S, Szasz T, NeSmith EG, Webb RC. Mitochondrial-derived N-formyl peptides: novel links between trauma, vascular collapse and sepsis. *Med Hypotheses*. 2013 Oct;81(4):532-535.
50. Crouser ED, Shao G, Julian MW, Macre JE, Shadel GS, Tridandapani S, et al. Monocyte activation by necrotic cells is promoted by mitochondrial proteins and formyl peptide receptors. *Crit Care Med*. 2009;37:2000-2009.
51. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, de Groot MC, Thijs LG, Hack CE. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis*. 1998;177:81-87.
52. Igonin AA, Protsenko DN, Galstyan GM, Vlasenko AV, Khachatryan NN, Nekhaev IV, et al. C1-esterase inhibitor infusion increases survival rates for patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):770-777.
53. Pham H, Santucci S, Yang WH. Successful use of daily intravenous infusion of C1 esterase inhibitor concentrate in the treatment of a hereditary angioedema patient with ascites, hypovolemic shock, sepsis, renal and respiratory failure. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Dec 11;10(1):62.
54. Mejia P, Davis AE 3rd. C1 inhibitor suppresses the endotoxic activity of a wide range of lipopolysaccharides and interacts with live gram-negative bacteria. *Shock*. 2012 Aug;38(2):220-225.
55. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83:536-545.
56. Mutunga M, Fulton B, Bullock R, Batchelor A, Gascoigne A, Gillespie JJ, et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:195-200.
57. Levi M, van der Poll T, Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol*. 2012;34:167-179.
58. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Apr;28(2):227-236.
59. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:509-517.
60. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med*. 2015 May 4;4(2):105-115.

61. Hotchkiss RS, Karl IE. Medical progress: the pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-150.
62. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27:1230-1251.
63. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008;15:399-413.
64. Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Nov;59(10):1246-1259.
65. Jeger V, Djafarzadeh S, Jakob SM, Takala J. Mitochondrial function in sepsis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:532-542.
66. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:745-751.
67. Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis*. 2006;6:653-663.
68. Zhu L, Li X, Miao C. Lack of association between TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and sepsis susceptibility: a meta-analysis. *Gene*. 2012;501:213-218.
69. Li L, Nie W, Zhou H, Yuan W, Li W, Huang W. Association between plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G polymorphism and sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e54883.
70. Phua J, Ngerng W, See K, Tay C, Kiong T, Lim H, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*. 2013 Sep 12;17(5):R202.
71. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:467-496.
72. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010;14:R27.
73. Murono K, Hirano Y, Koyano S, Ito K, Fujieda K. Molecular comparison of bacterial isolates from blood with strains colonizing pharynx and intestine in immunocompromised patients with sepsis. *J Med Microbiol*. 2003;52:527-530.
74. Venier AG, Talon D, Patry I, Mercier-Girard D, Bertrand X. Patient and bacterial determinants involved in symptomatic urinary tract infection caused by *Escherichia coli* with and without bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:205-208.
75. Munford RS. Detoxifying endotoxin: time, place, and person. *J Endotoxin Res*. 2005;11:69-84.
76. Gill SK, Teixeira A, Rama L, Prestes J, Rosado F, Hankey J, et al. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:114-128.

77. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:557-566.
78. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31:1752-1758.
79. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1520-1523.
80. De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, Sharshar T. Critical illness neuromuscular syndromes. *Neurol Clin*. 2008 May;26(2):507-520, ix.
81. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol*. 2004 Sep;57(9):950-955.
82. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:260-268.
83. Holub M, Kluckova Z, Helcl M, Prihodov J, Rokyta R, Beran O. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:202-211.
84. Forel JM, Chiche L, Thomas G, Mancini J, Farnarier C, Cognet C, et al. Phenotype and functions of natural killer cells in critically-ill septic patients. *PLoS One*. 2012;7:e50446.
85. Venet F, Lepape A, Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU: from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit Care*. 2011;15:231.
86. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367:1108-1118.
87. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009;37:2827-2839.
88. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122:2731-2740.
89. Bellomo R. Acute renal failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:639-650.
90. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int*. 2012;32:1039-1052.
91. Landelle C, Lepape A, Français A, Tognet E, Thizy H, Voirin N, et al. Nosocomial infection after septic shock among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:1054-1065.
92. Aird WC. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:869-881.
93. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, et al. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAX test. *Crit Care*. 2013 Oct 31;17(5):R259.
94. Chen K, Geng S, Yuan R, Diao N, Upchurch Z, Li L. Super-low dose endotoxin pre-conditioning exacerbates sepsis mortality. *EBioMedicine*. 2015 Apr 1;2(4):324-333.

95. Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:842-850.
96. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:235-251.
97. Bhattacharyya K, Bandyopadhyay M, Karmakar BC, Bhattacharya S, Banerjee P, Chatterjee S, et al. A study on blood culture positivity and C-reactive protein variability in neonatal septicaemia at neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital. *J Indian Med Assoc*. 2012 Dec;110(12):920-925.
98. Klouche M, Schroder U. Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC*. 2008;46(7):888-908.
99. DuClos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 32:274-78,2000.
100. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine*. 2002;28(3):235-243.
101. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Apr;86(3):313-323.
102. Tschakowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant? *PLoS One* 2011;6:e23615.
103. Pova P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JF. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit Care* 2011;15:R129.
104. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008;34:481-487.
105. Silvestre J, Coelho L, Pova P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? *BMC Anesthesiol* 2010;10:17.
106. Simon, L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2004. 39(2):p.206-217.
107. Linscheid, P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Critical care medicine*, 2004.32(8): p.1715-1721.
108. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 19:679-688,2000.
109. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0129450.

110. Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(5):411-416.
111. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015 May;21(5):474-481.
112. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–474.
113. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections; *Scientific World Journal*. 2010 Oct1;10:1941-1946.
114. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:148-152.
115. Lichtensterna C, Brennerb T, Bardenheuerb HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:(3) 328-336.
116. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist*. 2003 Mar;52 (3):210-217.
117. Koeze J, Hendrix MG, van den Bergh FA, Brouwer RM, Zijlstra JG. In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading. *Crit Care* 2011;15:422.
118. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. 2015 Jun;349(6):499-504.
119. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. 2015 Sep;123(9):740-748.
120. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 (2):206-217.
121. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome; *ClinChimActa*. 2005 Jan;351(1-2):17-29.
122. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014 Jun 26;6(6):462-477.
123. Sipahi H, Becker K, Gostner JM, Charehsaz M, Kirmizibekmez H, Schennach H, et al. Effects of globularifolin on cell survival, nuclear factor- κ B activity, neopterin production, tryptophan breakdown and free radicals in vitro. *Fitoterapia*. 2014 Jan;92:85-92.
124. Melichar B, Solichova D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies.

- International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16(1):240-252.
125. Aleksandrova K, Chuang SC, Boeing H, Zuo H, Tell GS, Pischon T, et al. A prospective study of the immune system activation biomarker neopterin and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 23;107(4).
 126. D'agostino LE, Ventimiglia F, Verna JA, Colina Ade L, Aguirre Y, Arturi A, et al. Correlation between DAS-28 and neopterin as a biochemical marker of immune system activation in early rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2013 Feb;46(1):44-49.
 127. Pihlstrøm H, Mjøen G, März W, Olav Dahle D, Abedini S, Holme I, et al. Neopterin is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplant patients. *Clin Transplant.* 2014 Jan;28(1):111-119.
 128. Tomšíková H, Solich P, Nováková L. Sample preparation and UHPLC-FD analysis of pteridines in human urine. *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Jul;95:265-272.
 129. Centi S, Tombelli S, Puntoni M, Domenici C, Franek M, Palchetti I. Detection of biomarkers for inflammatory diseases by an electrochemical immunoassay: the case of neopterin. *Talanta.* 2015 Mar;134:48-53.
 130. Kozłowska-Murawska J, Obuchowicz AK. Clinical usefulness of neopterin; *Wiad Lek.* 2008;61(10-12):269-272.
 131. Mayersbach P, Fuchs D, Schennach H. Performance of a fully automated quantitative neopterin measurement assay in a routine voluntary blood donation setting. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Mar;48(3):373-377.
 132. Bipath P, Levay P, Olorunju S, Viljoen M. A non-specific biomarker of disease activity in HIV/AIDS patients from resource-limited environments. *Afr Health Sci.* 2015 Jun;15(2):334-343.
 133. Güler M, Hüddam D, Unsal E, Ciftçi B, Bukan N, Erdoğan Y, et al. [The role of serum neopterin level in the evaluation of activation and response to treatment in the patients with pulmonary tuberculosis]. *Tuberk Toraks.* 2006;54(4):330-335.
 134. Demirturk N, Demirdal T, Aktepe OC, Aykin N, Orhan S, Cevik F. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages. *Hepatogastroenterology.* 2007 Apr-May;54(75):903-905.
 135. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:547818.
 136. Pugin J. Adrenomedullin: a vasodilator to treat sepsis? *Crit Care.* 2014 Jun 16;18(3):152.
 137. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004 Aug;25(8):1369-1372.
 138. Zudaire E, Portal-Nunez S, Cuttitta F. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol* 2006;80:237-244.
 139. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):138-167.
 140. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock

- patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2012 Mar 19;142:w13542.
141. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013 Nov;39(11):1945-1952.
 142. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013 May;51(5):1059-1067.
 143. Debiane L, Hachem RY, Al Wohoush I, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Crit Care Med*. 2014 Dec;42(12):2500-2507.
 144. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
 145. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol* 2005;58:352-356.
 146. Gürol G, Çiftci İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015 Apr 28;25(4):521-525.
 147. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42860.
 148. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail*. 2015 Mar;37(2):225-229.
 149. Gilani MT, Razavi M, Azad AM. A comparison of Simplified Acute Physiology Score II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III scoring system in predicting mortality and length of stay at surgical intensive care unit. *Niger Med J*. 2014 Mar;55(2):144-147.
 150. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591-597.
 151. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on “sepsis related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
 152. Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci*. 2015 Apr;349(4):287-291.
 153. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.

154. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-1251.
155. Mohan A, Shrestha P, Guleria R, Pandey RM, Wig N. Development of a mortality prediction formula due to sepsis/severe sepsis in a medical intensive care unit. *Lung India*. 2015 Jul-Aug;32(4):313-319.
156. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002;28(2):108-121.
157. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(3):518-522.
158. Loonen AJ, de Jager CP, Tisserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e87315.
159. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015 Jan 19;19:13.
160. Ho KM, Towler SC. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(3):450-456.
161. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care*. 2010;25:570-575.
162. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(2):224-230.
163. Wuescher LM, Takashima A, Worth RG. A novel conditional platelet depletion mouse model reveals the importance of platelets in protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13(2):303-313.
164. Chase M, Klasco RS, Joyce NR, Donnino MW, Wolfe RE, Shapiro NI. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med*. 2012 Nov;30(9):1691-1697.
165. Bejan C, Loghin I, Roşu F, Dorobăţ G, Dorobăţ CM. Clinical features and evolution of organ dysfunctions in sepsis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Jan-Mar;118(1):71-74.
166. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *International journal of critical illness and injury science*. 2014;4(3):195-199.
167. Su L, Feng L, Song Q, Kang H, Zhang X, Liang Z, et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating

- sepsis, severity assessment, and prognostic prediction. Mediators of inflammation. 2013;2013:969875.
168. Kushimoto S, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y. The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi.* 2007;74(3):236-240.
 169. Qu J, L X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res.* 2015 Mar;141(3):315-321.
 170. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J.* 2011 Mar;52(2):276-281.
 171. Charles PE, Ladorie S, Aho S, Qenot P, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008 Mar 26;8:38.
 172. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers.* 2015;2015:701480.
 173. Leli C, Cardaccia A, Ferranti M, Cesarini A, D'Alò F, Ferri C, et al. Procalcitonin better than C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in predicting DNAemia in patients with sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2014 Nov;46(11):745-752.
 174. Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections. *J Paediatr Child Health.* 2013 Mar;49(3):E189-192.
 175. Ruukonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Apr;46(4):398-404.
 176. Ploder M, Spittler A, Kurz K, Neurauter G, Pelinka LE, Roth E, et al. Accelerated tryptophan degradation predicts poor survival in trauma and sepsis patients. *Int J Tryptophan Res.* 2010;3:61-67.
 177. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjälä H. Admission neopterin and interleukin 12 concentrations in identifying infections in adult cancer patients. *Cytokine.* 2001 Mar 21;13(6):371-374.
 178. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* 1999 Dec 15;72(1):3-10.
 179. Zahorec R, Setvak D, Misianik J, Kausitz J. [Serum neopterin levels in oncology patients in intensive care]. *Bratisl Lek Listy.* 2000;101(10):552-557.
 180. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Oberhoffer M, Horn A, Bredle D, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Crit Care Med.* 1998 Apr;26(4):705-709.

181. Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients. *Journal of critical care*. 2009;24(3):318-321.
182. Girgin G, Sahin TT, Fuchs D, Yuksel O, Kurukahvecioglu O, Sare M, et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients. *Toxicology mechanisms and methods*. 2011;21(3):231-235.
183. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006 Mar;52(3):169-177.
184. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Gimenez M, Ferrá C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008 Sep;49(9):1752-1761.
185. Aleksandrova LZ, Nasonov EL, Chankov SV, Samsonov MIu, Ovtrakht NV, Titov VN. [Serum neopterin, bacteremia and viral antibodies in dilated cardiomyopathy]. *Ter Arkh*. 1994;66(9):69-70.
186. Sheldon J, Riches PG, Soni N, Jurges E, Gore M, Dadian G, et al. Plasma neopterin as an adjunct to C-reactive protein in assessment of infection. *Clin Chem*. 1991 Dec;37(12):2038-2042.
187. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. *South Med J*. 2010 Mar;103(3):216-219.
188. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M, Bouillon B, Andermahr J, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock*. 2003;20(5):420-426.
189. Ploder M, Neurauter G, Spittler A, Schroecksadel K, Roth E, Fuchs D. Serum phenylalanine in patients post trauma and with sepsis correlate to neopterin concentrations. *Amino acids*. 2008;35(2):303-307.
190. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, 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. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;59(2):131-136.
191. Rainer TH, Chan CP, Leung MF, Leung W, Ip M, Lee N, et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. *J Infect*. 2009 Feb;58(2):123-130.
192. Zügel NP, Kox M, Lichtwark-Aschoff M, Gippner-Steppert C, Jochum M. Predictive relevance of clinical scores and inflammatory parameters in secondary peritonitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*. 2011;(1):41-71.
193. Leithäuser B, Matthias FR, Nicolai U, Voss R. Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. Possible indication of the degree of endothelial cell activation? *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):631-6.
194. Oncel MY, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Is pro-adrenomedullin a more useful marker in hospitalized infants with sepsis? *Eur J Pediatr*. 2014 Jan;173(1):127-128.

195. Wang RL, Kang FX. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol*. 2010 Jun 1;13(3):152-157.
196. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R816-824.
197. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Bahu R, Helou GE, Jiang Y, et al. Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Jun;76(2):158-161.
198. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respir Med*. 2014 Nov;108(11):1569-1580.
199. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med*. 2014;8(9):1065-1072.
200. Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, Tacx AN, Debets-Ossenkopp YJ, Groeneveld AB. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. *J Infect*. 2012 May;64(5):484-493.
201. Kang FX, Wang RL, Yu KL, Wei Q. [The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2008 Aug;20(8):452-455.
202. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect*. 2015 Jul;71(1):136-139.
203. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Somma S. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:R34.
204. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):65-71.
205. Zhao Y, Li C. [Diagnostic value of a combination of biomarkers in patients with sepsis and severe sepsis in emergency department]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2014;26(3):153-158.
206. Gao M, Zhang L, Liu Y, Yang M, Wang N, Wang K, et al. Use of blood urea nitrogen, creatinine, interleukin-6, granulocyte-macrophage colony stimulating factor in combination to predict the severity and outcome of abdominal sepsis in rats. *Inflamm Res*. 2012 Aug;61(8):889-897.
207. Leon AL, Hoyos NA, Barrera LI, De La Rosa G, Dennis R, Duenas C, et al. Clinical course of sepsis, severe sepsis, and septic shock in a cohort of infected patients from ten Colombian hospitals. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 24;13:345.
208. Kauss IA, Grion CM, Cardoso LT, Anami EH, Nunes LB, Ferreira GL, et al. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2010 May-Jun;14(3):264-270.

10. EKLER

EK 1- Etik kurul onay yazısı

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve SIRS tanısı alan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin bakteriyemiye öngörmedeki rolü			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR			
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234			
	FAKS	0 232 245 04 38			
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. İknur VARDAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi - Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bumin N. DÜNDAR Başkan					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU İLAN	<input type="checkbox"/>			

EK 1- Etik kurul onay yazısı-devamı

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve SIRS tanısı alan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin bakteriyemiği öngörmedeki rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
	Karar No:140	Tarih: 10.09.2014
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili 27.08.2014 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeler araştırmacılar tarafından yapılmış ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. *Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağ ve Hast	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hast. ve Doğ.	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdî SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş-Çene Cer	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hast	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cemal KAHYA	Biyofizik	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm. Dr. Asya Banu TOPUZOĞLU	Halk Sağlığı	İzmir İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Avukat	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

EK 2- Bilgilendirme formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: Yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve SIRS tanısı alan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin bakteriyemiye öngörmedeki rolü

Araştırmanın İçeriği: Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalardan kan örnekleri alınıp kandaki enfeksiyon belirteçleri karşılaştırılacaktır.

Araştırmanın Amacı: Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda kanda mikrop bulunması, klinik iyileşmeyi olumsuz etkileyen, ölüm riskini artıran durumlardır. Özellikle tanı koymada yaşanan gecikmeler yoğun bakım ünitelerinde takip edilen genel durumu kötü olan bu hastaların durumlarının daha da kötüleşmesine neden olmaktadır. Yapılacak olan bu çalışmayla kanda mikrop olan hastalara daha erken ve kesin şekilde tanı koyulabilecek; tedavi gecikmesinden kaynaklanan olumsuz durumlardan hastalar kurtarılacaktır.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 100 hasta

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi:

Yoğun bakıma yatış yapılan hastalardan ilk gün araştırma amacıyla kan alınacaktır. Alınan kanlar mikrobiyoloji ve biyokimya laboratuvarlarında çalışılacaktır. Elde edilen veriler istatistiksel bilimsel veri için kullanılacaktır.

2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar(lar) hastanızın takip ve tedavi sürecinin daha basit yöntemlerle daha doğru ve daha hızlı öngörülmesinin sağlanmasıdır.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŐILAŐABİLECEęİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan iŐlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim.

Kan alma iŐlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde enfeksiyon ya da kk bir kan pıhtısı olabilir.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Bu araştırmada uygulanan tedavi ile hastalığım kontrol altına alınabilir ya da araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle hastalığımın tanısının konulması sağlanabilir. Ayrıca araştırmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

5.GEBELİK

Gebe ya da ocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. Gebe olan hastalar izniniz alınmadan araştırmadan ıkarılacaklardır.

6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Yoğun bakıma yatışı yapılmış olan hastalara uygun tedaviler hastaların yatışı yapılır yapılmaz baŐlanacaktır. Bu çalışmadan dolayı hastanızın tedavisinde herhangi bir aksama-gecikme yaŐanmayacaktır. Gerekli tüm girişimler buna uygun yapılacaktır.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Uygulanan tedavi Őemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Dr. Pınar Şen Telefon:0232 243 43 43 (2661)

Dr.Tuna Demirdal Telefon: 0232 243 43 43 (2565)

11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum bana bildirildi.

12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir

sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13.GİZLİLİK:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

