

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

SEPSİS ve BAKTERİYEMİ HASTALARI ile KONTROL GRUBUNDA  
KAN KÜLTÜRÜ, SERUM C-REAKTİF PROTEİN (CRP) ve  
PROKALSİTONİN (PCT) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

707783

Dr. SEVAL ÖZDEMİR

T 107783

MİKROBİYOLOJİ ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ  
Prof. Dr. İ. Hakkı BAHAR

İZMİR - 2001

## TEŐEKKÜR

Bu çalıőmadaki katkıları nedeniyle danışmanım, sayın Prof. Dr. İ.Hakkı Bahar ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Nuran Yuluğ'a, yetiőmemde emeği geçen değerli hocalarıma, birlikte çalıőmaktan zevk duyduğum sevgili iç arkadaşlarıma ve benden destek ve anlayiőlarını esirgemeyen aileme teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ	v
1-ÖZET	1
2-SUMMARY	3
3-GİRİŞ VE AMAÇ	5
3.1.Amaç	6
4-GENEL BİLGİLER	7
4.1-Tanımlamalar	7
4.1.1.Sepsis	8
4.1.1.1.İnsidans	8
4.1.1.2.Etyoloji	8
4.1.1.3.Patogenez	9
4.1.1.4.Sepsis kliniği	13
4.1.2.Bakteriyemi	13
4.2-Kan Kültürleri	15
4.2.1.Kültür için uygun kan eldesi	15
4.2.2.Kan kültürlerinin değerlendirilmesi	16
4.2.3.Pozitif kan kültürlerinin tanımlanması	17

<b>4.3-C-Reaktif Protein</b>	<b>17</b>
<b>4.3.1.CRP ile ilgili ön bilgi</b>	<b>17</b>
<b>4.3.2.CRP'nin biyokimyasal yapısı ve fizyolojik rolü</b>	<b>18</b>
<b>4.3.3.Akut faz proteini olarak CRP</b>	<b>19</b>
<b>4.4-Prokalsitonin</b>	<b>21</b>
<b>4.4.1.Prokalsitoninin kaynağı ve yapısı</b>	<b>21</b>
<b>4.4.2.Prokalsitonin ve sepsis ilişkisi</b>	<b>24</b>
<b>4.5-Diğer inflamatuvar yanıt parametreleri ve bunların PCT ile ilişkileri</b>	<b>26</b>
<b>5-GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>28</b>
<b>5.1-Kan kültürleri</b>	<b>28</b>
<b>5.2-CRP düzeyinin ölçümü</b>	<b>29</b>
<b>5.2-PCT düzeyinin ölçümü</b>	<b>29</b>
<b>5.3.İstatiksel değerlendirme</b>	<b>32</b>
<b>6-BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>7-TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
<b>8-SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>56</b>
<b>9-KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>

## KISALTMALAR

<b>ACCP / SCCM</b>	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference
<b>ALL</b>	Akut Lenfositik Lösemi
<b>ALS</b>	Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>ARDS</b>	Erişkin solunum yetmezliği sendromu
<b>CCP-1</b>	Kalsitonin karboksiterminal peptid-1
<b>cAMP</b>	Siklik adenozin mono fosfat
<b>cREB</b>	cAMP'ye yanıt veren element
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DIK</b>	Yaygın damar içi pıhtılaşma
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EMB</b>	Eosin Methylene Blue
<b>HIV</b>	İnsan immün yetmezliği sendromu virusu
<b>Ht</b>	Hipertansiyon
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	İnterlökin 1 beta
<b>IL-6</b>	İnterlökin 6
<b>IL-8</b>	İnterlökin 8
<b>IL-10</b>	İnterlökin 10
<b>IL-1ra</b>	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
<b>IL-12</b>	İnterlökin 12
<b>KNS</b>	Koagülaz negatif stafilokok
<b>KOAH</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>KKY</b>	Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>LBP</b>	Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
<b>LPS-A</b>	Lipopolisakkarit A
<b>LPS- LBP</b>	Lipopolisakkarit-Lipopolisakkarit bağlayıcı protein kompleksi
<b>MODS:</b>	Multipl Organ Yetmezliği Sendromu
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>NPD</b>	Negatif Prediktif Değer

<b>PAF</b>	Platelet aktive edici faktör
<b>PCT</b>	Prokalsitonin
<b>PPD</b>	Pozitif Prediktif Değer
<b>P55 TNFR</b>	P55 tümör nekroze edici faktör reseptörü
<b>P75 TNFR</b>	P75 tümör nekroze edici faktör reseptörü
<b>RT-PCR</b>	Reverse transcriptase polymerase chain reaction (ters transskriptaz-polimeraz zincir tepkimesi)
<b>SIYS</b>	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritematosus
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroze edici faktör alfa
<b>TNF-R</b>	Tümör nekroze edici faktör reseptörü
<b>vWF</b>	von-Willebrant faktör



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> : Bazı durumlar için prokalsitonin değerleri	23
<b>Tablo 2</b> : Hastaların yaş, cinsiyet, öntanı ve prognozları	33
<b>Tablo 3</b> : Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı	34
<b>Tablo 4</b> : Hastaların ACCP/SCCM sınıflamasına göre dağılımı	34
<b>Tablo 5</b> : Hasta ve kontrol grubunda üreyen mikroorganizmalar ve dağılımı	35
<b>Tablo 6</b> : Sepsis grubunda CRP ve PCT düzeyleri ile kan kültür Sonuçları	37
<b>Tablo 7</b> : Bakteriyemi grubunda CRP ve PCT düzeyleri ile kan kültür sonuçları	38
<b>Tablo 8</b> : Kontrol grubunda CRP ve PCT düzeyleri ile kan kültür Sonuçları	39
<b>Tablo 9</b> : Gruplara göre PCT düzeylerinin dağılımı	40
<b>Tablo 10:</b> Gruplara göre CRP düzeylerinin dağılımı	41
<b>Tablo 11:</b> Gruplar arası CRP ve PCT ortalamalarının karşılaştırılması	42
<b>Tablo 12:</b> Kan kültürü sonuçlarıyla CRP ve PCT yüksekliğinin Karşılaştırılması	43
<b>Tablo 13:</b> Üreyen mikroorganizmalara göre yüksek bulunan CRP ve PCT düzeylerinin sayısı ve yüzdesi	44
<b>Tablo 14:</b> Sepsis, bakteriyemi ve kontrol grubunda antibiyotik kullanımının CRP ile ilişkisi	45
<b>Tablo 15:</b> Antibiyotik kullanımı ve PCT ilişkisi	45
<b>Tablo 16:</b> PCT değerlerine göre konulan tanıların ACCP / SCCM Sınıflandırması tanılarıyla karşılaştırılması	46
<b>Tablo 17:</b> Kan kültüründe üreme ile prognoz ilişkisi	47
<b>Tablo 18:</b> CRP'nin prognoz ile ilişkisi	47
<b>Tablo 19:</b> PCT'nin prognoz ile ilişkisi	48
<b>Tablo 20:</b> Kan kültür üremesi, CRP, PCT, CRP ve PCT'nin duyarlılık, özgüllük, Pozitif pediktif değer (PPD) ve negatif pediktif değerleri (NPD)	48
<b>Tablo 21:</b> Bazı araştırmaların duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sonuçları	54

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : PCT ve parçaları	23
Şekil 2 : Lumitest-PCT testinin çalışma mekanizması	30





## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1</b> : Gruplara göre PCT düzeyleri dağılımı	40
<b>Grafik 2</b> : Gruplara göre CRP düzeylerinin dağılımı	41
<b>Grafik 3</b> : Gruplara göre CRP ve PCT düzeylerinin birlikte dağılımı	42
<b>Grafik 4</b> : Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalara göre CRP ve PCT yüksekliklerinin dağılımı	44



## 1.ÖZET

### SEPSİS VE BAKTERİYEMİ HASTALARI İLE KONTROL GRUBUNDA KAN KÜLTÜRÜ, CRP VE PCT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Anahtar Sözcükler: Sepsis, bakteriyemi, CRP, PCT, kan kültürleri**

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan sepsis sendromu; tanısı kesin laboratuvar verilerinden çok klinik gözlemlenilen bir durumdur. Günümüze dek tanı için; kültür sonuçları, lökosit sayısı ve CRP düzeyindeki yükseklik gibi veriler kullanılmıştır; ancak bu verilerin hiçbiri tek başına tanı koymada yeterli bulunmamıştır. Bu kriterlere ek olarak 1993 yılında bakteriyel sepsis tanısında kalsitonin ön hormonu olan prokalsitoninin kullanımı gündeme gelmiştir. Prokalsitoninin sepsis tanısı için duyarlı ve özgül olduğu öne sürülmektedir.

Bu çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 1999-Aralık 2000 tarihleri arasında 25 sepsis ve 25 bakteriyemi öntanısı konmuş 50 hasta ile biyokimya laboratuvarına başvuran ve infeksiyon yönünde herhangi bir yakınması olmayan 25 kontrol olgusunda prokalsitonin, CRP ve kan kültürü sonuçları karşılaştırıldı. Alınan kan örnekleri kültür için BACTEC 9240, CRP için Behring nefelometre ve PCT için Berthold Lumat LB 9507 cihazlarında çalışıldı. Elde edilen değerler gruplar arası farklılıklar açısından değerlendirildi.

Sepsis hastalarının %88'inde kan kültüründe üreme gözlenirken %100'ünde yüksek CRP ve PCT düzeyleri saptandı. Bakteriyemi hastalarının %100 kan kültüründe üreme ve %92'sinde CRP yüksekliği ile %12'sinde PCT yüksekliği saptandı. Kontrol grubundaki kişilerde kan kültürü üremesi ve PCT yüksekliği saptanmazken, %32 oranında CRP yüksekliği saptandı. Kontrol

grubunda, bakteriyemi grubu ve sepsis grubunda ortalama CRP ve PCT değerleri açısından anlamlı bir fark bulundu. Kan kültürü üremesi CRP yüksekliği ile ilişkili bulunmazken üremenin PCT yüksekliği ile ilişkili olduğu belirlendi.

Klinik tanı alan olgularda CRP ve PCT'nin sepsis açısından duyarlılık ve özgüllüğü irdelendiğinde CRP'nin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %40, PCT'nin duyarlılığı %100 özgüllüğü %70 bulundu. Ekonomik nedenlerle tek örnekle çalışılmasının özgüllüğün düşük olmasına neden olabileceği dşnld Buna göre PCT'nin, özellikle bakteriyel sepsis tanısı için kullanılabilir değerli bir kriter olduğu ortaya ıkmaktadır.



## 2-SUMMARY

### COMPARISON OF BLOOD CULTURES, CRP AND PCT LEVELS IN SEPSIS AND BACTEREMIA PATIENTS WITH CONTROL GROUPS

**Keywords: Sepsis, bacteremia, CRP, PCT, blood cultures**

Sepsis syndrome, which goes with high risk of mortality and morbidity, can be recognized by clinical symptoms more than laboratory findings. Up to date, different site cultures, high leukocyte counts, high CRP levels have been used for diagnosis, but none of them has been found to be sufficient for this purpose. In 1993, procalcitonin, the precursor of calcitonin hormone, was put forward to be used as a marker for bacterial sepsis. Procalcitonin is said to be sensitive and specific enough for diagnosis of bacterial sepsis.

In this study, 50 patients, who were diagnosed as having sepsis (25) or bacteremia (25) clinically and 25 healthy subjects who had no symptoms for infection were compared for the results of blood cultures, blood CRP and PCT levels. Blood samples were studied in BACTEC 9240 for blood cultures, in Dade Behring nephelometer for CRP levels and Berthold Lumat LB 9507 for PCT levels. The results were examined for the differences between groups.

In sepsis group, 88% of the patients had positive blood cultures, while high CRP and PCT levels were found in 100% patients for both. In bacteremia group, 100% of the patients had positive blood cultures, and CRP and PCT levels were 92% and 12% respectively. Control group had no positive blood culture (0%), and no high PCT levels (0%), but the ratio of high CRP levels were 32%. There was a difference between sepsis, bacteremia and control group regarding to mean CRP and PCT values. Positive blood cultures were correlated with high PCT values but not with high CRP levels.

Considering the sensitivity and specificity of CRP and PCT, CRP had a sensitivity of 100% and a specificity of 40%, while for PCT, sensitivity was 100%, and specificity was 70%. These data show that PCT is a valuable test especially in bacterial sepsis for diagnosis and seems to be hopeful for the future.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek oranda ölüme yol açabilen sepsis ve bununla ilişkili olan septik şok, çoğul organ yetmezliği, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi diğer klinik durumlar, günümüzde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için ciddi bir sorun oluşturmaktadır (1). Sepsis tanısını hızla koyarak derhal sağaltıma başlamak hastanın prognozunu olumlu yöne çevirmek açısından önemlidir. Sepsis tanısı için beyaz küre sayısı, serum C-reaktif protein(CRP) düzeyleri, vücut ısısı gibi özgül olmayan veriler kullanılmaktayken son yıllarda bu kriterlere ek olarak interlökin-6 (IL-6),interlökin-8 (IL-8),tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin düzeyleri değerlendirilmeye başlanmıştır (2).Günümüzde prokalsitonin (PCT) düzeyinde bu sitokin düzeylerine alternatif olabileceği gündeme gelmiştir.

Prokalsitoninin, kalsitonin hormonunun ön maddesi olarak salınan 116 aminoasitten oluşan bir prohormon olduğu bildirilmektedir(3).Ciddi bakteriyel infeksiyonlarda PCT düzeyinin yükseldiğinin rastlantı olarak görülmesi bu yönde çalışmaları başlatmıştır. PCT'nin sadece bakteriyel infeksiyonlarda yükseldiği, viral ve inflamatuvar hastalıklarda normal düzeyde kaldığı; başarılı antibiyotik sağaltımıyla düzeyinin düştüğü; PCT yükselmesine kalsitonin yükselmesinin eşlik etmediği bulunmuştur (4).

Prokalsitonin düzeyinin endotoksin uygulanımı ile artış gösterdiği saptanmıştır (5). Fakat bunun hangi mekanizmayla olduğu tam olarak belirlenmemiştir. Prokalsitonin bakteriyel infeksiyonlarda temel bir belirleyici olarak karşımıza çıkmakta olduğu bilinmektedir. Normal populasyonda 0.01ng/ml olan PCT düzeyi ciddi bakteriyel infeksiyon ve sepsiste 20-200 ng/ml 'ye yükselmektedir (6).

**3.1 .AMAÇ:** Çalışmamızın amacı bakteriyemi ve sepsis hasta gruplarıyla kontrol grubunda CRP, PCT ve kan kültürü sonuçları karşılaştırılmak ve PCT'nin sepsis hastalarındaki yerini ve kan kültürü ve CRP düzeylerine göre tanısal değerini saptamaktır..



## 4. TEMEL BİLGİLER

### 4.1. Tanımlamalar

Sepsis ve ilgili sendromlar gerek mortalite ve morbiditeyi artırmaları, gerekse ciddi bir mali yük getirmeleri nedeniyle önemli sağlık sorunudur. Üzerinde yapılan çok sayıda araştırmaya karşın sepsis için son yıllara dek tanımlamada karışıklık yaşanmıştır. Bu karmaşayı önlemek için 1992 yılında Society of Clinical Care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM) toplantısında sepsis ve ilgili terimlere tanımlamalar getirilmiştir (7). Bu tanımları sıralayacak olursak:

**İnfeksiyon**; mikroorganizmaların varlığına ya da bunların normalde steril olan konak dokusuna invazyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtla karakterize bir mikrobiyal fenomendir.

**Bakteriyemi**; kanda canlı bakterinin bulunması durumudur.

**Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS)**; değişik ciddi klinik bulgularla kendini gösteren sistemik inflamatuvar yanıttır. Bu yanıt aşağıdaki durumların iki yada daha fazlasıyla kendini gösterir:

- Vücut ısısı:  $>38^{\circ}\text{C}$  ya da  $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı  $>90$  atım/dk
- Solunum sayısı:  $>20/\text{dk}$  ya da  $\text{PaCO}_2 < 32$  Torr
- Beyaz küre sayısı  $>12.000$  hücre/ $\text{mm}^3$ ,  $<4000$  hücre/ $\text{mm}^3$  ya da  $>\%10$  immatur hücre formların görülmesi

**Sepsis**; Infeksiyona sistemik yanıttır. SIYS kriterlerinin infeksiyon sonucu ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

**Ciddi Sepsis**; birlikte organ disfonksiyonu, dolaşım yetmezliği ya da hipotansiyonun bulunduğu sepsis durumudur.

**Septik Şok**; uygun sıvı replasmanına karşın hipotansiyon ve şokun gözlemlendiği sepsis tablosudur.



**Multipl organ yetmezliği(MODS);**sepsis, septik Şok ile birlikte bozulmuŐ organ fonksiyonu, erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma ( dissemine intervasküler koagülasyon)(DİK) gibi klinik durumların bulunmasıdır.

#### **4.1.1 . Sepsis**

##### **4.1.1.1. Insidans**

Sepsis sendromu görülme sıklığı son 20 yıl içinde artış göstermiştir. Center for Disease Control (CDC) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 500.000 yeni sepsis vakası bildirilmekte ve bunların %35'i ölümle sonuçlanmaktadır. Sepsis, Amerikan lm istatistikleri içinde 13. sırada yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 5-10 milyar dolarlık mali yüke neden olmaktadır (8).

##### **4.1.1.2 Etyoloji**

Sepsis etyolojisinde en sık rastlanan etkenler Gram olumlu ve Gram olumsuz bakterilerdir. Bunun yanısıra virus ve mantarlar sepsise neden olabilmektedir(9). National Nosocomial Infections Survey (NNIS) hastanelerinden elde edilen verilere göre 1970 yıllarında sepsisin en sık karŐılaŐılan etkeni Gram olumsuz bakterilerken 1980'li yıllar Gram olumlu bakterilere doğru bir kayma olmuştur (2). Son on yıl içinde Gram olumsuz bakterilere bağlı sepsis, Gram olumlu bakteri sepsislerinden biraz daha yüksek oranda görülmekte ve mantar infeksiyonları da önemli bir sepsis nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1,10,11).

Gram olumsuz sepsisin en sık kaynaklandığı bölgeler genitoüriner sistem, abdominal ve solunum sistemi infeksiyonlarıdır. Gram olumlu sepsisler ise deri, yara yeri ve intravenöz kateter infeksiyonlarından köken almaktadır.

Sepsiste etken olarak karşımıza sıklıkla *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri gibi Gram olumsuz bakteriler ve *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Pneumococcus* türleri gibi Gram olumlu bakteriler çıkmaktadır (10). Intraabdominal ve jinekolojik infeksiyonlar yapabilen *Bacteriodes* türleri ve nekrotizan fasiitis nedeni olan *Clostridium* türleri de sepsise neden olmaktadır (1,9).

Hastalarda sepsis gelişimine zemin hazırlayıcı birtakım etmenler vardır. Bunlar arasında primer ya da bilinmeyen nedenler yanında kateter kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış olması ve buradaki kalış süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bağışıklık baskılayıcı hastalıklar sayılabilir (11-13). Sepsis hastalarında mortalite %10-90 arasında geniş bir aralıkta değişmektedir. Mortaliteyi altta yatan hastalık, hastanın infeksiyona yanıtı, uygulanan antibiyotik sağaltım etkilemektedir (13).

#### 4.1.1.3. Patogenez

Patogenez açısından sepsis; basit olarak bakteriyel komponentlerin bazılarının dolaşıma salınmasıyla başlayan ve konağın buna yanıt olarak salgılattığı maddelerin etkisiyle oluşan endotel hasarı, hemodinamik değişiklikler ve bunların insan vücudunda oluşturduğu değişiklikler olarak özetlenebilir. Bu anlamda sepsis patogenezini başlangıç, etkileme, önlenme, ve sonlanma basamakları olarak incelenebilir:

*Başlatıcı yapılar*; mikroorganizmaların lipopolisakkaritleri, Lipid A, lipoteikoik asit, toksin ve enzimleri.

*Düzenleyici yapılar*; TNF- $\alpha$ , interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin 6 (IL-6), interlökin8 (IL-8), intraselüler adezyon molekülleri.

*Etkileyiciler;* Nitrik oksit (NO), platellet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, prostoglandinler, steroidler, kompleman komponentleri.

*Önleyiciler;* Bu sistemi bloke eden yapılar arasında interlökin 10(IL-10),tümör nekroze edici faktör alfa reseptörü (TNF $\alpha$ -R), , eriyebilir tümör nekroze edici faktör 55 reseptörü(TNF-55R), pentoksifilin ve monoklonal antikolar bulunur(14).

Sepsisin neden olduğu klinik bulguları başlatan yapılar arasında mikroorganizmaların çeşitli mediyatörleri vardır. Bunlar Gram olumsuz bakteriler için endotoksinler; Gram olumlu bakteriler için süperantijenler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, M proteini; virus ve funguslar için viral ve fungal antijenlerdir. Bunlar arasında en fazla incelenen endotoksinlerdir (11,12,15).

Endotoksinler Gram olumsuz bakterilerin hücre duvarı yapısında yer alırlar. Bakterilerde hücre duvarı iç ve dış membran olmak üzere iki katmandan oluşur. Dış membranda bulunan lipopolisakkarit yapı O antijeni, kor antijeni ve Lipid A bölümlerinden içerir (16). Lipid A'nın intravenöz uygulanımı sepsis sendromuna ve sitokin döngüsünün başlamasına neden olmuştur (11,16,17). Lipopolisakkarit yapı Lipid A (LPS-A) ile lipopolisakkarit bağlayıcı proteine (LBP) bağlanarak LPS-LBP kompleksi oluşturur (15). Bu kompleks CD14, CD 11/18, makrofaj scavenger reseptör ve  $\beta_2$  lökosit integrinleri gibi yapılarla monosit ve makrofajların yüzeyine yapışır. Uyarılan monosit ve makrofajlar fagositik aktivite, bakteriyel defans ve bakteriyel internalizasyon yanında sitokin salınımı da yaparlar (15).

Erken evrede salınan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  diğer sitokinlerin salınımını başlatıp arttırır, bu yüzden de santral sitokinler olarak bilinirler(15,17). Ayrıca bu sitokinlerin kompleman sisteminin aktivasyonu, nitrik oksit üretimi ve integrin aktivasyonu gibi görevleri de vardır. Bu sitokinlere kısaca göz atarsak:

**TNF- $\alpha$ :** TNF- $\alpha$  başta makrofajlar olmak üzere, karaciğer Kupffer hücreleri, beyin glia hücreleri, glomerül bazal membranı ve lenfositlerden salınan bir santral mediyatördür (18). Başlangıçta membrana bağlı olan bir pro-TNF- $\alpha$  molekülü biçimindeyken daha sonra bölünerek matür protein haline döner ve iki türlü reseptör üzerinden etki gösterir. Bunlar p55 TNFR (Tip 1), p75 TNFR (Tip 2) olup bunlardan Tip 2 reseptör TNF- $\alpha$  bağlı sitotoksik etkiden sorumludur (8,19). Tip 1 reseptör üzerinden ise endotel hücresi ve keratinositlerden adezyon moleküllerinin salınımı ve fibroblast proliferasyonu gibi etkiler ortaya çıkar. Her iki reseptör üzerinden etkiyle sepsisteki bulgular gelişir.

TNF- $\alpha$  etkisiyle hücre içi protein kinaz aktivitesi ve fosforilasyonun artması, serbest radikaller oluşması ve sonuçta damar permeabilitesinin artması sepsisteki ödem ile sonuçlanır. Ayrıca fibrinolitik sisteme etkiyle yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) ve tromboz, hemoraji ve şok oluşur. Hipotalamusa direkt etkiyle ateş meydana gelir. TNF- $\alpha$  santral etkiyle glukokortikoid artışı ve buna bağlı semptomlar oluşturur, ayrıca akciğerlerde doğrudan birikerek erişkin solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) neden olabilir(18,20). TNF- $\alpha$  diğer sitokinlerden IL-1, IL-8 ve IL-6 ile nitrik oksid üretimini indükler. Katabolik etkiyle periferik proteinlerden aminoasit salınımı, yağ dokusundan trigliserit salınımı artırır; yağ asit sentezini inhibe ettirir (15,18). Glikojen depolarının boşalmasına ve laktik asidoza neden olur (20).

Tüm bu biyolojik etkilerin klinik sonuçları olan ateş, lökositoz, taşikardi, hipotansiyon, miyokard depresyonu, iştahsızlık, ödem, laktik asidoz, böbrek yetmezliği gibi bulgular sepsis kliniğine katkıda bulunmaktadır (8,20).

TNF- $\alpha$  sepsis dışında; artritler, sistemik lupus eritematosus (SLE), lepra, konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da salınabilir (17). Fakat sepsiste kontrolsüz bir salınım söz konusudur. Bu yüzden normalde salınımı vücudu

koruyucu olarak işlev gören TNF- $\alpha$ , sepsiste vücut için zararlı hale gelir. Yapılan çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın sepsiste anahtar sitokin olduğunu göstermiştir (20). Yine son zamanlarda anti- TNF- $\alpha$  antikörlerin sepsis sağaltımında yararlı olduğunun bulunması, bu sitokinin sepsisteki önemini kanıtlamaktadır (21).

**İnterlökin-1 (IL-1):** Sepsiste önem taşıyan ve TNF- $\alpha$  ya da endotoksinlere yanıt olarak salgılanan bir sitokindir. İnterlökin 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ) ve interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) olmak üzere iki komponente sahip olup IL-1 $\beta$  sepsiste asıl rol oynayan bölümdür (19,20).

TNF- $\alpha$  ile hem pozitif feed-back etkisi hem de fonksiyonlarının benzerliği açısından yakın ilişki içindedir. Pirojenik ve kemotaktik etkisinin yanında endotelden nitrik oksit, E-selektin salınımı, fibroblastlardan IL-8 ve kollajenaz salınımı, fibrinolisis, nötrofil aktivasyonu gibi etkileri vardır (20).

**İnterlökin-6 (IL-6):** Makrofaj, monosit, lenfosit ve fibroblastlardan sentezlenen bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezinde, T hücre proliferasyonunda, B hücre farklılaşmasında görevleri vardır. IL-6'nın sepsiste kötü prognozu gösterdiği öne sürülmektedir (20,22). Bu sitokinin asıl bilinen etkisi karaciğerde hepatositleri uyararak C-reaktif protein, amiloid A,  $\alpha$  asit glikoprotein,  $\alpha$ -1-antitripsin gibi akut faz proteinlerini salgılatmasıdır (8). Ayrıca döküntü, ateş gibi bulgulara neden olmaktadır. IL-6'nın TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salınımını baskılama kapasitesine sahip bir antiinflamatuvar sitokin olduğu düşünülmektedir (23). Sepsis tanısında sitokinlerin öneminin anlaşılması, bu sitokinlerin tanı ve sağaltımda kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (21,23,24). TNF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilen bir poliklonal serumun ve IL-1 ra denilen IL-1 reseptör antagonistinin(IL-1Ra), anti TNF- $\alpha$  ya da IL-12 kullanımının sepsis modellerinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (21,25).

#### 4.1.1.4. Sepsis Kliniği

Sepsis kliniği; preşok, şok ve çoğul organ yetmezliği olarak üç evreden oluşur. Preşok dönemi sepsisin ilk dönemidir. Bu dönemde konakla ilgili etmenler rol oynar. Diabetes mellitus; kalp, böbrek ya da karaciğer yetmezliği, kateter kullanımı, uygulanan kemoterapi ,radyoterapi ve cerrahi girişimleri bu dönemi etkiler (12). Bu dönemde respiratuvar alkaloz ve hiperventilasyon vardır. Titreme, ateş, hipotermi, lökositoz ya da lökopeni, sarılık, oligüri gibi bulgular ve ARDS gibi klinik durumlar görülür. Hem Gram olumlu hem Gram olumsuz bakterilerle oluşan infeksiyonlarda benzer bulgular vardır ve bu bulguların bakteriyel infeksiyonun süreciyle ilişkisi yoktur (7).

Daha ileri süre olan şok döneminde çoğul organ yetmezliği ve ölüm görülür. Etkenin ne olduğu septik şoku etkilemez. Hipotermi ya da hipertermi, kalp ve solunum hızında artma ve beyaz küre sayısında artış gibi bulgular vardır (1,9).

Çoğul organ yetmezliği; şok sonucu çıkan ve organ perfuzyonlarında azalmaya bağlı bulguların ortaya çıktığı durumdur. Akciğer ve karaciğer yetmezliği ile buna bağlı sarılık, bilinç bulanıklığı, kalp ve böbrek yetmezliği ile ölüm görülebilir ve sağaltıma karşın mortalitesi %70'dir (7).

#### 4.1.2 Bakteriyemi

Bakteriyemi; kısaca kanda canlı bakteri bulunması olarak tanımlanabilir. Gerek insidans, gerek etyolojik ajanlar, gerekse klinik ortaya çıkış açısından sepsisle içiçe olan bir klinik durumdur. Hastaneye başvuran hastalarda bakteriyemi sıklığının 7-12/1000 olduğu bildirilmektedir(26).Unutulmaması

gereken bakteriyeminin her zaman sepsis kadar ciddi bir tabloyla ortaya çıkmadığı ve aynı zamanda her sepsis tablosuna bakteriyeminin eşlik etmediğidir(10). Kliniği sepsisle uyumlu hastaların yalnız bir kısmında bakteri üremesinin saptanması bu veriyi desteklemektedir(12).

Bakteriyemi kişinin immun sistemi bozulduğunda yada bakterinin virulansı arttığında ortaya çıkar. Dış etmenler bakteriyemi nedeni olabileceği gibi genelde neden endojen floradan kaynaklanmaktadır.Yanık ,kanla ilgili maligniteler, HIV enfeksiyonu, karaciğer ve dalak disfonksiyonu, protez uygulanımı,yoğun bakım ünitesinde kalış bakteriyemi gelişimini tetiklemektedir(10).

Üreyen mikroorganizmalar açısından özellikle çocuklar,yaşlılar,diyabetik hastalar,yanık hastaları, yoğun bakım ünitesinde kalan hastalarda polimikrobiyal bakteriyemiler ön plandadır(27).

*S.pneumoniae*, A ve B Grubu streptokoklar,enterokoklar,*S. aureus*,koagülaz olumsuz stafilokoklar,*Corynebacterium* ve *Bacillus* türleri gibi deri flora üyesi de olabilen Gram olumlu bakteriler ile *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* ve *Serratia* türleri gibi Enterobacteriaceae üyeleri; *Pseudomonas* türleri,*Acinetobacter* türleri gibi non-fermantatif bakteriler başlıca etyolojik etkenlerdir.Özellikle kateter uygulanımı, damar içi uygulamalar gibi invaziv girişimler deri flora üyesi olan Gram olumlu bakterilere ilişkin bakteriyemiye neden olurken barsak dengesinin bozulduğu durumlar *Enterobacteriaceae* üyelerinin translasyonuna neden olarak Gram olumsuz bakteriyemi yapmaktadır. Gram olumsuz non-fermantatif bakteriler ise solunum cihazları, dezenfektanlar, kullanılan sıvılar içinde üreyerek bakteriyemiye neden olmaktadır.

Özellikle antibiyotik sağaltımı, intravasküler ve üriner kateterizasyon, parenteral beslenme gibi durumlar mantarlara bağlı bakteriyemi riskini



yükselmektedir. *Candida albicans* başta olmak üzere non-albicans candidalar, *Hansenula anomala*, *Malassezia furfur* gibi mantarlar bakteriyemi etkeni olabilmektedir(27). Ayrıca insan immün yetmezliği sendromu (HIV) enfeksiyonu gibi durumlarda *Salmonella*, *Shigella*; hepatik siroz gibi durumlarda *Aeromonas* türleri; tıbbi cihazlarla *Flavobacterium meningosepticum* gibi bakterilere ilişkin bakteriyemiler de görülebilir(10).

Bakteriyemi için klinik bulgular çok belirgin değildir. Başlangıçta iştahsızlık, letarji, bulantı, kusma, konfüzyon gibi bulgular görülür. Daha sonra bu bulgulara ateş, döküntü, titreme eklenebilir(10). Tablo ilerleyerek sepsise dönüşebilir.

## 4.2 Kan Kültürleri

Kan kültürleri kanda dolaşan canlı bakterileri saptamak amacıyla yapılır. Özellikle yüksek mortaliteli sepsis gibi olgularda uygun ve doğru biçimde alınıp işlemlenmeleri önem kazanmaktadır (28).

### 4.2.1. Kan Kültürleri İçin Uygun Kan Eldesi

Kan kültürünün alınma zamanı, biçimi ve alınacak miktar hakkında çeşitli görüşler vardır. Tüm çalışmaların ortak sonucu kan kültürü alınırken bölgesel kontaminasyonu önlemek için özen gösterilmesi gerektiğidir. Laboratuvarlarda kan kültürlerinin %3'ün altında kontaminasyon olması hedeflenmelidir. Yanlış alınan kültürlerin hasta faturasını %20-39 oranında arttırdığı bildirilmiştir (28). Veriler kan kültürü alımı için ortak bir protokol oluşturmasını zorunlu kılmıştır. Buna göre kan kültürü alımı için bölge önce sabunlu su ile yıkanmalı; steril suyla durulandıktan sonra %1-2 arası iyot yada povidone iyot uygulanmalı ve kuruması beklenmeli; daha sonra %70'lik alkolle bölge temizlenmelidir(28-30)



Genel uygulamada genel olarak sabun ve su ile yıkama yapılmamakta, fakat iyot ve alkol mutlaka uygulanmaktadır. Kan alımı doğrudan damardan şırıngayla olmalıdır, kataterden kan alımı uygun değildir. Katater dışında kan alım bölgesi olmayan küçük bebeklerde ilk 0.3 ml, diğer hastalarda 1 ml kan dışarı atılmalıdır (28).

Kan kültürü alınma zamanı için önemli olan, kanın hastaya antibiyotik sağaltımı başlanmadan önce alınması ise de bu çoğu kez olası değildir. Son zamanlarda kullanılan kan kültür ortamlarındaki antibiyotiği bloklayıcı maddeler kültür alımını kolaylaştırmıştır. Genel olarak kan kültürü hastanın ateşinin yükselmeye başlamasından yarım ya da bir saat önce alınmalıdır. Bu dönem kanda bakteri sayısının en yüksek olduğu dönemdir (28-30).

Alınacak kan miktarı açısından da çeşitli görüşler vardır. Erişkinlerden 10-30 ml arası kan alınması uygundur. Şişe başına 10 ml'den az kan alınması yalancı negatif sonuçlar vermektedir (28). Özellikle ateşli bağışıklık baskılayıcı hastalar ve endokardit olgularında en az 10 ml en fazla 30 ml kan alımı uygundur. Yenidoğan ve çocuklarda 1-5 ml arası kan yeterlidir. Kanın fazla alınmasıyla *Staphylococcus aureus* üremesinde %26, *Escherichia coli* üremesinde %16 ve *Streptococcus pneumoniae* üremesinde %12 lik bir artış görülmüştür (10,28).

#### **4.2. 2. Kan Kültürlerinin Değerlendirilmesi**

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında alınan kan kültürü örnekleri otomatize yada otomatize olmayan sistemlerle değerlendirilir. Otomatize olmayan yöntemler konvansiyonel monofazik sıvı besiyerleri, difazik besiyerleri (Castenada) ve lizis santrifügasyon yöntemidir (28,31).

- Otomatik yöntemler ; 1. kuşak (radyometrik kan kültürü sistemleri) 2. kuşak (non-radyometrik kan kültürü sistemleri) 3. kuşak (üremeyi sürekli izleyen kan kültürü sistemleri) olmak üzere 3 kuşağa ayrılıp incelenebilirler (28).

BACTEC 9240 otomatize sistemler içinde üremeyi sürekli izleyen bir sistemdir. Sistem 240 kan kültürü ortamını aynı anda çalışabilen, kendi içinde inkübatorü ve agitatorü olan ve tarama yapabilen bir sistemdir (28). Kullanılan kültür ortamlarının dibinde bir karbondioksit algılayıcısı bulunmaktadır. Sensor yalnız karbondioksite geçirendir. Mikroorganizmaların şişede üremesiyle artış gösteren karbondioksit algılayıcıya diffuze olmakta ve matrikste suda çözünmektedir. Oluşan hidrojen iyonları pH'yı düşürmekle ve sensordan floresan yayılımı olmaktadır. Bilgisayar sistemi, gönderilen floresanın zamanla değişimine göre üreme eğrileri oluşturmakta ve bunları analize etmektedir (32).

#### 4.2.3. Pozitif Kan Kültürlerinin Tanımlanması

Pozitif örneklerden öncelikle kanlı agar, çukolata agar ve EMB(Eozin methylene blue) agar gibi besiyerlerine ekim yapılır ve oluşan koloniler incelemeye alınır. Hastanın sağaltımını hızlandırmak için kör antibiyogram uygulanabilir.

Yedi gün sonunda *Brucella* bakterileri açısından da üreme yoksa kültürler negatif olarak değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada yedi gün sonunda negatif çıkan bu örnekler pasajlanmış ve %0.2'sinde üreme olduğu ve bunların büyük kısmının kontaminant olduğu bulunmuştur (33).

### 4.3. C-Reaktif Protein (CRP)

#### 4.3.1. CRP ile İlgili Önbilgi

CRP ile ilgili bilgiler 1930 yıllarına dayanmaktadır. 1930 yılında Tillet ve Francis adlı iki araştırmacının *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaridine bağlanarak agglutinasyon yapan bir "etmen" saptadıkları ve buna C-Reaktif protein (CRP) adını verdikleri bildirilmektedir (34,35). Öncelikle yalnızca pnömokok infeksiyonu olanlarda bulunduğu düşünülen bu etmenin titresinin hastanede bulunuş sırasında en yüksek düzeyde saptanırken iyileşmeyle düştüğü gözlenmiştir. Daha sonraları bu etmenin pnömokok infeksiyonuna özgül olmadığı ve subakut bakteriyel endokardit, akut romatizmal ateş ve stafilokokal osteomyelitte yüksek; buna karşın su çiçeği, kızamık, tüberküloz gibi durumlarda düşük olduğu bulunmuştur (34). İzleyen çalışmalar CRP'nin vücutta inflamatuvar olaylara karşı oluşan bir "akut faz proteini" olduğunu ortaya koymuştur. Diğer akut faz proteinleri gibi CRP de kanda normalde eser miktarda bulunmakta; infeksiyon ve inflamasyonla düzeyi hızla ve dramatik olarak artmaktadır (35).

#### 4.3.2. CRP'nin Biyokimyasal Yapısı ve Fizyolojik Rolü

CRP; karaciğerden sentezlenen ve birbirine özdeş ve nonkovalan bağla bağlanmış beş alt birimden oluşan 11.800 dalton ağırlığında bir proteindir (34). İnsan CRP'sinin alt birimi 206 aminoasitten oluşan bir yapıdır. İnfeksiyon ve inflamasyonda CRP üretimi IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi birtakım sitokinlerce uyarılır (34,35). CRP'nin vücutta etkisini gösterebilmesi için kalsiyum iyonuna gereksindiği söylenmektedir (36,37).

Buna göre CRP'nin vücuttaki ligand işlevleri kalsiyum bağımlı, kalsiyum bağımsız ve hücresel etkileşimler olarak sınıflanabilir. C-polisakkaridi kalsiyum

bağımlı bağlanmayla, fosforil kolin, kompleman C1q faktörüne bağlanırken, kalsiyum bağımsız bağlanma ile fibronektinle histon proteinleri ve hücrel etkileşimle de nötrofiller, monositler, makrofajlar, lenfositler, *S. pneumoniae* bağlanır (34).

CRP'nin bir diğer fizyolojik rolü; makrofaj uyarımıyla tümör inhibe edici aktivite göstermesidir. Bu işlevleriyle CRP, kompleman aktivasyonu ve fagositik hücre fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar. Bu aktivitenin *invivo* etkinliği tam olarak bilinmesede *invitro* çalışmalarda hasarlı hücrelerde opsonizasyon sağlamaktadır (34,35).

#### 4.3.3. Akut Faz Proteini Olarak CRP

Akut faz tepkimesi bakteriler, viruslar, mantarlar, parazitler, toksinler, enzimler, kimyasallar, ısı, radyasyon gibi bir çok etkene bağlı olarak oluşan nonspesifik bir yanıttır. Bu yanıtı IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinler başlatır. Karaciğerde normal bir akut faz tepkimesi olması için besin maddeleri ve hormonlar belli bir düzeyde olmalıdır (34).

Bu koşullarda oluşan başlıca akut faz proteinleri  $\alpha_1$  asit glikoprotein, haptoglobulin, seruloplazmin,  $\alpha_1$  antitripsin gibi maddelerdir. CRP akut faz proteinleri içinde en çabuk yükselen ve 48-72 saatte maksimuma ulaşan yapıdır. İnflamatuvar uyarıyı izleyen sekiz saat içinde CRP hepatositler içinde gösterilir (34). Özellikle miyokard infarktüsü, travma, infeksiyon, ameliyat ya da malignite gibi durumlarda CRP artışı normalin 2000 katına kadar çıkmaktadır. Bu artış organik hastalıkların tanınması ve bakteriyel infeksiyonların tanınmasında yardımcı olmaktadır.

CRP'nin infeksiyona özgü olmayan bir gösterge olmasına karşın bakteriyel infeksiyonlarda en yüksek seviyeye ulaşması, kronik inflamatuvar

olayların akut alevlenmelerinde yükselmesi geniş kullanım alanı sağlamaktadır. İnflamasyon ve doku hasarının çözünmesini izleyerek CRP düzeylerinin hızla düşmesi bakteriyel infeksiyonlarda CRP'nin sağaltıma yanıtı değerlendirmede kullanımını da gündeme getirmiştir (35).

CRP düzeyinin ölçümü için 1970'li yıllara dek kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılmıştır. Daha sonra laser nefelometre, rate nefelometre, turbidimetre, ELISA gibi yöntemlerle doğru ve hızlı ölçüm yapılmaya başlanmıştır. Nefelometrik yöntemler hasta serumuyla reaksiyon veren anti-CRP molekülünün ölçümüne dayanmaktadır. 30 dakika içinde ve 0.04 mg/lt duyarlılıkla CRP düzeyini saptamaktadır (38).

Normal insan serumunda CRP konsantrasyonu 10 mg/L altındadır. Hafif inflamasyon ve viral infeksiyonlarda CRP düzeyi 10-40 mg/L, aktif inflamasyon ve bakteriyel infeksiyonlarda 40-200 mg/L'ye yükselmektedir. 200 mg/L üstündeki değerlere yanık ve ciddi bakteriyel infeksiyonlarda rastlanır (39-41). CRP düzeyi değerlendirilirken hastanın metabolik ve hormonal durumu ve hastalığın düzeyi gözönüne alınmalıdır (34).

CRP düzeyinin ölçümü bakteriyel infeksiyonların saptamasının önem taşıdığı yenidoğan dönemi, nötropenik hastalar, kemik iliği transplantasyonu ve sepsiste özellikle önemlidir. Bu gibi durumlarda hem klinik çok belirgin değildir, hem de tanıya yardımcı olacak laboratuvar testi sayısı sınırlıdır. CRP'nin neonatal sepsiste hastalığın erken tanısı, prognozu ve antibiyotik sağaltımının başarısını izlemde en iyi test olduğunu gösteren çalışmalar yanında, özellikle erken tanıda yeterli olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (22,35).

Nötropenik hastalarda CRP, infeksiyon olmaksızın ateşle birlikte yükselebilirse de; infeksiyon varlığında erken dönemde aşırı yükselme

görülmektedir. Günlük CRP ölçümünün enfeksiyon tanısı için en etkili yol olduğu düşünölmektedir(34).

CRP'nin kullanımını sınırlayan başlıca dezavantajı enfeksiyona özgöl olmaması, enfeksiyöz dışı nedenlerle de yüksek olabilmesidir (22,42,43).

#### **4.4. Prokalsitonin**

##### **4.4.1. Prokalsitoninin Kaynağı ve Yapısı**

Matür kalsitonin hormonu ve onun prekürsörlerinden olan prokalsitoninin medöller tiroid kanseri ve sistemik enfeksiyonları içeren bazı sistemik olaylarda arttığı bilinmektedir (4,5). Kalsitonin benzeri immunoreaktiflerin; tiroid dışı olaylarda ve özellikle akciğerin akut ve kronik inflamatuvar olayları, akut pankreatit, böbrek yetmezliğı, benign karaciğer hastalığı gibi durumlarda arttığı gösterilmiştir (4).

Prokalsitoninin ilk kez farkedilmesi medöller tiroid kanseri için uygun bir tümör belirleyicisi aranması sırasında olmuştur. Daha sonra özellikle yanıklı hastalarda yüksek değerlerin olduğu saptanmıştır. Bu yanıklı hastaların dosyaları incelendiğinde en yüksek prokalsitonin değerlerinin ciddi sepsis ve septik şok hastalarında olduğu gözlenmiştir. Böylece prokalsitonin ve sepsis arasındaki ilişki farkedilmiştir (44).

Prokalsitoninin ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, yanık ve sıcak şoku, sepsis gibi durumlarda normal düzeyinin çok üstüne çıktığının farkedilmesi üzerine viral hastalıklar, lokal enfeksiyonlarda bunun düzeyleri araştırılmış ve normal değerler bulunmuştur (5). Özellikle prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmesi; viral ve lokal enfeksiyonlarda yükselmemesi, başarılı antibiyotik sağaltımıyla düzeyinin düşmesi prokalsitonin salgılanmasına bakteriyel

endotoksinin neden olabileceğini düşündürmüştür. Bunun için sağlıklı gönüllülerde endotoksin injeksiyonunu izleyerek prokalsitonin düzeyleri incelenmiş ve prokalsitonin ilk 4 saatte yükselmeye başladığı, 6-8 saatte en üst seviyeye ulaştığı ve 24 saat boyunca yüksek kaldığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada prokalsitonin saptanmasından az önce kanda IL-6 ve TNF- $\alpha$  pikinin olması, bu sitokinlerin prokalsitonin salınımını indukleyici etkisi olabileceğini düşündürmüştür(5).

Prokalsitonin salınımı için bir diğer indükleyici etmenin; kalsitonin salınımında olduğu gibi; hipokalsemi olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda prokalsitoninin kalsiyum metabolizması üzerine bir etkisi saptanamamıştır. Prokalsitoninin bilinen tek fizyolojik etkisi troid C hücreleri içinde kalsitonin hormonuna dönüşen bir öncül olmasıdır. Bazı kalsitonin reseptörlerine bağlansa bile vücutta kalsiyum metabolizması ve kemik rezorpsiyonuna etkisi bulunamamıştır (45).

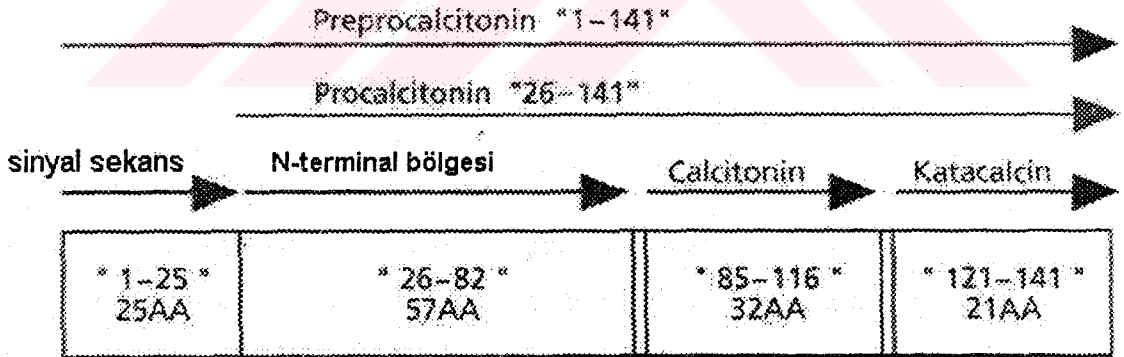
Prokalsitoninin salgılanma yeri konusunda da çeşitli görüşler vardır. Bu konuda ilk akla gelen varsayım prokalsitoninin de kalsitonin gibi troid parafoliküler C hücrelerinden salgılandığıdır. Fakat tiroidektomize septik bir hastada yüksek prokalsitonin düzeyinin saptanmasının bu varsayımı arka plana ittiği belirtilmektedir (45,46). Diğer bir hipotez sitokin uyarımına yanıt olarak von Willebrand Faktörü (VWF) ve prokalsitoninin aynı anda salınmasından yola çıkarak prokalsitoninin de VWF gibi endotel kaynaklı olabileceğidir. Fakat endotel hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalarda prokalsitonin salınımına ilişkin herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (45).

Bugün için en çok benimsenen görüş prokalsitoninin kaynağının mononükleer hücreler, yani makrofaj ve monositler olduğudur. Ters transkriptaz polimerize zincir tepkimesi(Reverse transcriptase- polymerase chain reaction)(RT-PCR) ile insan periferik mononükleer hücreleri PCT ekspresyonu



açısından incelendiğinde, periferik mononükleer hücrelerde prokalsitonin mRNA ekspresyonuna rastlanmıştır. Yine septik bir hastadan alınan monositlerde lipopolisakkarit stimülasyonuna yanıt olarak PCT düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Tüm bu kanıtlar bugün için PCT'nin olası kaynağının makrofaj ve monositler olduğu varsayımını kuvvetlendirmektedir(47).

Prokalsitonin yapı olarak kalsitonin hormonunun ön maddesi olarak sentezlenen 116 aminoasitten oluşmuş bir preprohormondur. Molekül ağırlığı 12793 daltondur (4,6). Başlangıçta 141 aminoasitlik bir preprohormon iken posttranslasyonel işlem sırasında bölünerek prohormon prokalsitonine dönüşmektedir. Prokalsitonin amino ucunda 57 aminoasitlik aminoproCT ya da PAS 57 denen kısım bulunur. Orta bölümde 32 aminoasitlik immatür kalsitonin peptidleri bulunmaktadır. Prokalsitoninin karboksî ucunda ise kalsitonin karboksiterminal peptid-1(CCP-1)ya da katakalsin denen bölüm mevcuttur (48,49).



Şekil-1 PCT ve parçaları



PCT yi kodlayan gen ve proteinin incelendiği bir çalışmada PCT'yi kodlayan genin calc-1 olarak adlandırılan ve 11 p15.4 kromozomuna lokalize bir gen olduğu bulunmuştur. Bu genin promoteri, Sp1 veya TATA-box bağlayıcı protein gibi bazal transkripsiyon bölgeleri için uygun bölgeler içermektedir ve calc-1 geninin transkripsiyonu yakınında lokalize 'cAMP-responsive element '(cREB) yardımıyla artmaktadır. Yani cAMP'nin calc-1 geni transkripsiyonu üzerine belirgin etkisi vardır (47).

Calc-1 geni tarafından kodlanan insan prokalsitonin en az iki farklı transkripte neden olmaktadır. Bunlardan ilki 141 aminoasitlik primer prokalsitonini kodlatmaktadır. Daha sonra hidrofobik sinyal ile 25 aminoasit ayrılmakta ve 116 aminoasitlik prokalsitonin oluşmaktadır (şekil 1) (47). Prokalsitoninin proteolitik işlemiyle birbirinden farklı yapısı ve işlevi olan katakasin ve kalsitonin oluşmaktadır.

Human prokalsitonin aminoasit benzerliği açısından sıçan ve fare ile %74, koyun ile %60, tavuk ile %45 benzerlik göstermektedir (47).

#### **4.4.2 Prokalsitonin ve Sepsis İlişkisi**

Sepsis tanısında günümüze dek kullanılan yöntemler beyaz küre sayısındaki artış, akut faz proteinleri ve özellikle CRP düzeyindeki değişiklikler, alınan kültür örneklerinde üreme saptanması gibi yöntemlerdir. Son zamanlarda bu yöntemlere ek olarak prokalsitoninin; sepsisin erken döneminde artmaya başladığı, sepsis boyunca yüksek kaldığı ve başarılı antibiyotik sağaltımıyla düştüğü gözönüne alınarak bir sepsis kriteri olarak kullanımı gündeme gelmiştir (4).

Prokalsitonin normalde insan kanında az miktarda bulunan bir proteindir. Normal bireylerde düzeyi 0.5 ng/ml'nin altındadır. Kronik inflamasyon, otoimmün

hastalıklar, lokalize bakteriyel infeksiyonlarda düzeyi değişmemektedir (Tablo 1) (50-52).

**Tablo1: Bazı durumlar için saptanmış prokalsitonin değerleri**

Hasta Grupları	PCT (ng/ml)
Normal olgular	<0.5
Kronik inflamatuvar olgular ve otoimmün hastalıklar	<0.5
Viral infeksiyonlar	<0.5
Hafif ya da ciddi lokalize bakteriyel infeksiyonlar	<0.5
Politravma ,yanık	0.5-2
Ciddi bakteriyel infeksiyonlar, sepsis	>2(10-100)

Özellikle kronik inflamasyonla seyreden hastalıkların akut alevlenmeleri ve sepsis; organ transplantasyonu sonrası akut rejeksiyon ve infeksiyon klinik olarak birbirinden ayrılamayan durumlardır. Bu durumlarda prokalsitonin infeksiyon ve sepsiste yükselmekte, diğer durumlarda normal seyretmekte ve önemli bir ayırım kriteri olabilmektedir (50-55). Yine lokal infeksiyonlarda normal düzeyde bulunan PCT sistemik infeksiyonlarda yükselmektedir (50). Kolonizasyon ve viral infeksiyonlarda normal değerlere sahip olması diğer bir avantajıdır (4). Ateşin tek semptom olduğu ve infeksiyon ve diğer ateş nedenlerinin birbirinden ayrılamadığı nötroopenik hastalarda PCT; sepsisin tanısında anlamlı bulunmuştur (56). Prokalsitoninin sepsisteki değerlerine yaklaştığı tek durumun ciddi yanıklar ve ısı şoku olduğu söylenmektedir (4). Fakat yanık ile birlikte sepsisin olduğu durumlarda bu değerler daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır.

Yapılan değişik çalışmalarda prokalsitoninin ciddi sepsiste duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmış ve erişkinlerde %60-96 arası duyarlı, %79-86 arası özgül

olduğu bulunmuştur (57,58). Yenidoğan yaş grubu için zğllk açısından farklı görüşler vardır. Bazı araştırıcılar yenidoğanlarda prokalsitoninin zğllğnn düşük olduğunu öne sürmüşlerdir(59,60). Bazı araştırıcılar ise neonatal infeksiyonların erken tanısı için düzenli alınan kan örneklerinde PCT yükselmesinin anlamlı olduğunu beirtmektedirler(59-63).

Prokalsitoninin mortaliteyle ilişkisi irdelendiğinde prokalsitoninin mortaliteyi arttırıcı bir faktör olduğu ve prokalsitonine karşı geliştirilen deneysel bir antiserumla mortalitenin azaltıldığı gösterilmiştir (64).

#### **4.5. Diğer İnflamatuar Yanıt Parametreleri ve Prokalsitoninin Karşılaştırılması**

İnfeksiyon hastalıklarının tanısında klasik yöntemlere ek olarak IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerle neopterin, elastaz, fosfolipaz A gibi parametrelerin düzeylerinin ölümü son yıllarda üzerinde çalışılan konulardır (2,65).

Bu parametreler PCT ile karşılaştırıldığında PCT'nin bakteriyel ve otoimmün hastalıklar, transplantasyon hastalığı gibi nonbakteriyel hastalıkları ayırmada diğer parametrelere göre daha zğl olduğu bulunmuştur (65-67).

PCT'nin diğer sitokinlere göre yüksek zğllğnn yanında bir diğer avantajı yarılanma süresi ve stabilitesinin daha yüksek olması ve bu yüzden kanda saptanma şansının daha yüksek olmasıdır.

Bir akut faz proteini olan CRP ve PCT birlikte incelendiğinde her ikisinin de özellikle bakteriyel uyarıyla arttıkları gösterilmiştir. CRP'nin PCT'ne göre bir dezavantajı daha duyarlı olmasına karşın daha az zğl olmasıdır (42,53,68,69). CRP düzeyleri viral infeksiyonlar, akut rejeksiyon ve cerrahi gibi zğl olmayan durumlarda da artabilmektedir (66,70,71). CRP'nin yüksek

duyarlılığı çoğu kez bir avantaj olsada, özellikle bakteriyel kaynaklı infeksiyonların diğerlerinden ayrılmasının önemli olduğu yoğun bakım hastalarında bir dezavantaj oluşturmakta ve hatalı tanılara yol açmaktadır.

CRP'nin kinetiği PCT'ye göre yavaştır. Bunun plazma yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. CRP kanda PCT'den daha geç saptanır ve yapımı induklendiğinde bazen infeksiyon sonlandığında bile kanda yüksek seviyelerde bulunmayı sürdürür. CRP'nin bu özelliği immun savunma sisteminin bir parçası olmasından ileri gelmektedir (70). Bu özelliği sepsis ve septik şok gibi durumlarda prognozun izlemine güçleştirmektedir (61). Özellikle peritonitli hastalarda, transplant sonrası, erişkin respiratuvar yanıt sendromunda, travmalı hastalarda sepsisin ayırımında, kanserli çocuklarda nötropenik ateş epizodlarının kaynağının araştırılmasında CRP, PCT göre daha az duyarlı ve özgül bulunmuştur (42,53,56,65,71)



## 5. MATERYAL-METOD (GEREÇ-YÖNTEM)

Çalışmamızda Ocak 99-Aralık 2000 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde sağaltım gören ve American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) klinik sınıflamasına göre öntanı almış olan 25 sepsis ve 25 bakteriyemi hastası incelendi. Hastaların beyaz küre sayısı, ateş, kalp atım hızı, solunum sayısı gibi kriterleri izlenerek klinik tanıları kesinleştirildi. Kontrol grubu olarak infeksiyon açısından herhangi bir şikayeti olmayan, başka nedenlerle ayaktan tanı ve sağaltım için hastanemize başvurmuş olan 25 gönüllü kullanıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan tanı konmasını izleyen en kısa sürede birbirini izleyen yarım saatlik aralıklarla üç kez olmak üzere kültür için 10'ar cc kan alındı. Alınan kan örnekleri BACTEC 9240 şişelerine inokule edildi. Yine hastalardan kültür ile eş zamanlı olarak 10 cc kan örneği santrifuje edildi,serumları ayrılarak PCT ve CRP düzeylerinin saptanması için -70°C de saklandı.

**5.1 Kan Kültürleri:** Kan kültürü örnekleri BACTEC 9240 cihazıyla değerlendirildi.

İlk 48 saat içinde pozitif üreme sinyali veren kan kültürleri kanlı agar, çukulata agar ve EMB (Eosin-Methylene -Blue) agar besiyerlerine pasajlandı. Örnekler 24 saat 35-37°C de inkube edildikten sonra üreyen koloniler açısından incelemeye alındı. Birden fazla değişik koloninin saptandığı örnekler, eğer bu çeşitlilik hastanın diğer iki kültüründe de varsa değerlendirildi.Hastalarda deri flora üyeleri ürediğinde hastanın klinik durumu,kan kültürü alımı sırasındaki vücut ısısı, alınan tüm kültürlerde üreme olması,diğer bölgelerden alınan kültür üremeleri gibi veriler değerlendirilerek üreyen mikroorganizmanın kontaminant değil kesin patojen olduğu kesinleştirildi (27).

Öncelikle üreyen kolonilerden Gram boyaması yapıldı. Gram boyama sonucuna göre Gram olumlu kok olduğu saptanan örnekler katalaz testi uygulandı. Katalaz testi (+) olan örnekler koagülaz deneyine alındı. Katalaz (-) olan örnekler için biyokimyasal testler, hemoliz özellikleri ve Streptokoklara özgü latex agglutinasyon testiyle tanımlamaya gidildi. Gram olumsuz basil olarak görülen koloniler için biyokimyasal deneyler uygulanarak bakteriler tanımlanmaya çalışıldı. Her iki grupta da adlandırılmayan örnekler Vitek otomatize tanımlama cihazıyla tanımlandı.

Alınan serum örnekleri ise uygun hazırlıklar yapıldıktan sonra bir kez çözdürülüp CRP ve PCT düzeyleri açısından değerlendirildi.

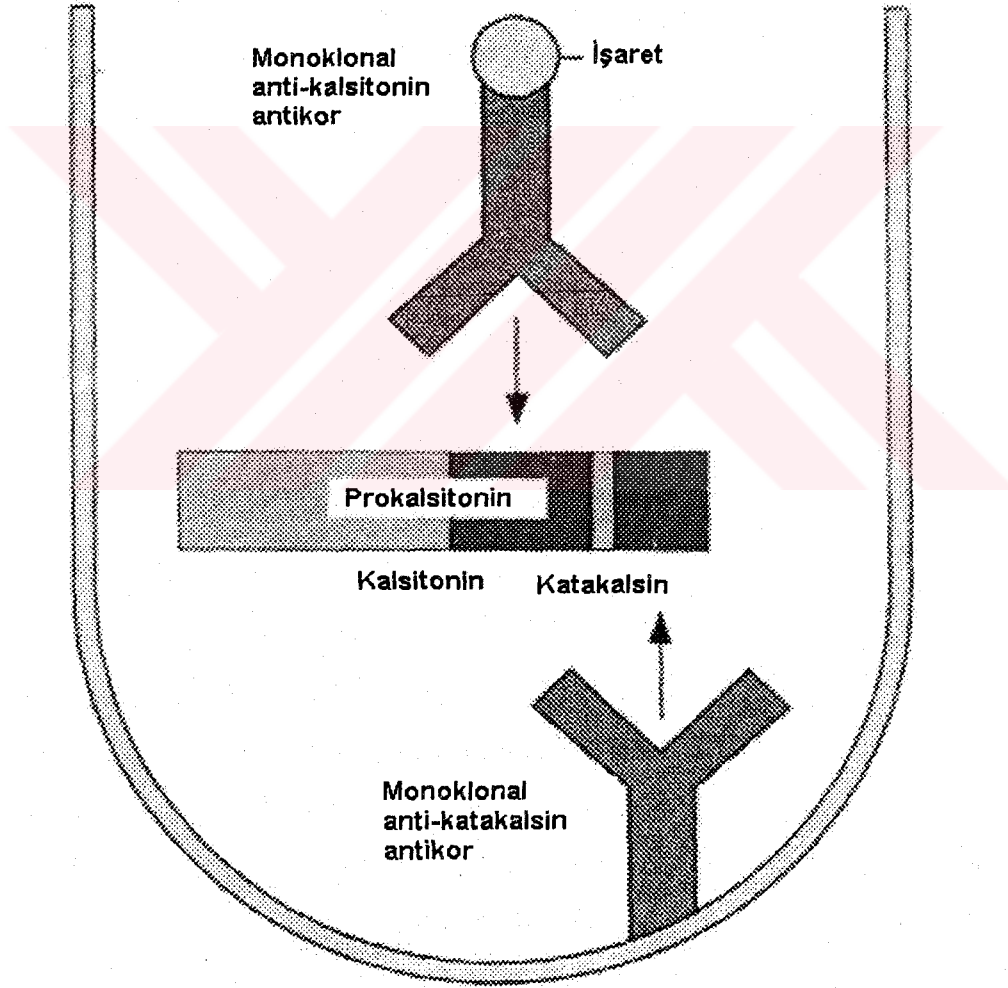
**5.2.CRP düzeyinin ölçümü:** Dade Behring Firmasına ait N Lalex CRP mono kitiyle bakıldı. Nefelometrik bir yöntem olan bu testin uygulamasında kit ve serumlar oda sıcaklığına getirildi. Serumlar santrifüje edildikten sonra uygun tüplere 200 µl pipetlendi. Nefelometre cihazına çalışma için hazırlandı CRP'ye karşı oluşan monoklonal antikolarla kaplı polisterene partiküllerin hasta serumunda bulunan CRP ile reaksiyon vermesi sonucunda oluşan ışığın yoğunluğu nefelometrik olarak ölçüldü. Ölçüm sonucunda elde edilen değer standart eğrilerle karşılaştırıldı ve 5 ml/L üstündeki değerler anlamlı olarak benimsendi(40).

**5.3.PCT düzeyinin ölçümü:** Lumitest PCT kiti (Brahms Diagnostica, GmbH, Berlin) ile PCT düzeyleri araştırıldı. Bu kit, kanda prokalsitoninin spesifik ölçümünü yapan immunoluminometrik bir yöntem olup testte katakalsinin C terminali ve kalsitoninin orta bölgesine yönlendirilen iki monoklonal antikor kullanılmaktadır. Bunlardan antikatakalsin antikoruna tüp yüzeyinde işaretlidir. Konulan serumda bulunan prokalsitonin-kalsitonin-katakalsin kompleksi katakalsinin bu anti katakalsin antikorla birleşmesiyle tüp yüzeyine

yapışmaktadır. Daha sonra eklenen luminisan akridine ile işaretli anti kalsitonin antikoruna da bu komplekse eklenmekte ve antikatakalsin-katakalsin-antikalsitonin-kalsitonin-prokalsitonin kompleksi oluşmaktadır. Luminisan akridinin emdiği enerjinin kemiluminesans tekniğiyle ölçümü bu kompleksin düzeyini ve prokalsitonin düzeyini göstermektedir (Şekil 2)

Test için öncelikle Berthold Lumat LB 9507 cihazı Basis kit ile kalibre edildi. Bunun için oda ısısına getirilen malzeme 2 ml. distile su ile sulandırıldı. Daha sonra boş tüplere 50 µl konarak cihaza okutuldu.

Elde edilen verilere göre 'Tare dynamics' ve 'Net Dynamics' değerleri hesaplandı. 'Tare dynamics >20', 'Net dynamics 114±19' olması hedeflendi.



Şekil 2:Lumitest-PCT'nin çalışma mekanizması



Daha sonra oda ısısına getirilip santrifüje edilen hasta serumları ve 6 adet standart daha önceden numaralanmış işaretli özel tüplere 20 µl olarak pipetlendi. Bu arada traser hazırlandı. Liyofize haldeki traser kendi tamponu ile son hacmi 29 ml olacak biçimde sulandırıldı. Hazırlanan traser standart ve hasta serumlarının üzerine 250 µl pipetlendi. Tüpler tekrar santrifüje edildi. Daha sonra bu tüpler üstten ışık almayacak şekilde folyo ile kaplanıp 170-300 rpm de oda ısısında (18-25°C) de horizontal rotatorda bir saat yada 75 dakika inkube edildi. Inkubasyon sırasında yıkama solusyonu hazırlandı. Bunun için 11 ml konsantre yıkama solusyonu distile su ile 550 ml'ye tamamlandı. Inkubasyon sonunda otomatik bir yıkayıcıyla her bir tüpe 1 ml yıkama solusyonu eklenip dökülerek işlem dört kez yinelendi. Sonra tüpler ters çevrilip 5-10 dakika kurumaları sağlandı.

Bu işlemden sonra tüpler birer birer Berthold Lumat LB 9507 cihazına yerleştirilerek içlerine 300 µl Basiskit Regant 1 ve Reagent 2 solusyonlarının birer dakika arayla injekte edilmesi sağlandı. Saptanan PCT düzeyleri cihaza bağlı komputer tarafından değerlendirildi . 0.5 ng/ml üstündeki değerler anlamlı kabul edildi. 2 ng/ml üstündeki değerler ciddi sepsis, çoğul organ hasarı, ciddi bakteriyel infeksiyon lehine düşünöldü.

Elde edilen kan költürü sonuçları, CRP düzeyleri ve PCT düzeyleri incelenerek sepsis, bakteriyemi ve kontrol grubunda bu üç verinin birbiriyle ilişkisi incelendi.

**5.4.İstatiksel değerlendirme:** Gruplar arası ve grup içi bağımsız değişkenlerin analizinde Mann - Whitney U ,yüzdelerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Tüm istatiksel test değerleri  $p < 0.005$  ise anlamlı olarak benimsendi.



## 6. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve öntanıları ile prognozları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, öntanı ve prognozları

• • : Bilinmiyor

Hasta adı	Yaş	Cinsiyet	Prognoz	Öntanı
1. G.K	50	K	Ex	Aspirasyon pnömonisi
2. S.C	57	K	Ex	ALS
3. M.A	75	E	İyileşme	SY+KKY
4. T.G	72	E	Ex	Ani bilinç kaybı
5. M.D	50	K	Ex	Post-op sepsis
6. S.B	50	K	İyileşme	Politravma
7. R.P	68	K	Ex	Pnömoni + sepsis
8. H.K	36	E	İyileşme	Politravma
9. P.Y	75	K	İyileşme	Ateş, bilinç kaybı
10. M.Ö	71	E	Ex	DM+Sepsis
11. A.D	55	E	Ex	Batın içi hematom
12. S.A	50	E	Ex	Travma
13. H.D	28	E	İyileşme	Politravma
14. Ş.K	54	E	Ex	Ani bilinç kaybı
15. Z.E	65	K	İyileşme	Ürosepsis
16. N.E	48	K	İyileşme	Ürosepsis
17. E.A	11	E	İyileşme	Nötropenik ateş (ALL)
18. N.Ö	76	K	Ex	KOAH+KKY
19. A.S	42	K	İyileşme	Sepsis
20. S.G	42	K	•	•
21. N.K	75	K	Ex	Ürosepsis
22. K.A	29	E	İyileşme	Kesici alet yaralanması + Sepsis
23. A.Ç	14	K	İyileşme	Ani Bilinç kaybı
24. M.Ü	45	E	•	Pankreatit
25. Ü.S	77	K	İyileşme	KOAH+KKY+ KC Sirozu
26. O.A	65	E	Ex	Ht ensefelopati
27. M.A	75	E	İyileşme	DM+Ht+KOAH
28. B.D	14	E	İyileşme	Ampule kol
29. H.Ç	8	E	İyileşme	Ateş ety (Burkitt lenfoma)
30. H.Y	78	K	İyileşme	Ani Bilinç Kaybı
31. F.K	69	E	İyileşme	A.C. Ca
32. K.J	65	K	Ex	DM+Ht+Ensefalit
33. E.K	40	K	İyileşme	Politravma
34. M.Ç	12	E	İyileşme	•
35. P.Y	60	K	İyileşme	•
36. F.Y	65	E	İyileşme	Kalp pili inf.
37. A.Ö	25	E	Ex	•
38. S.C.Ö	6	K	İyileşme	ALL
39. K.E	50	E	Ex	•
40. A.Ö	70	E	Ex	•
41. Y.B	60	E	İyileşme	Mide Ca+alkolik siroz
42. B.F	20 günlük	E	İyileşme	Uzayan sarılık
43. F.V	77	K	İyileşme	Ateş, kusma, bilinç kaybı
44. C.E	30	E	İyileşme	Meningoensefalit
45. Ü.A	70	K	Ex	Bilinç kaybı
46. F.T	40	E	İyileşme	Ateşli silah y.
47. M.T	30	E	İyileşme	Septik artrit
48. S.K	32	K	Ex	ALS
49. N.B	66	E	Ex	Opere batın içi kitle
50. B.Ü	0	•	İyileşme	Sepsis

**Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı**

	Yaş ortalaması (min.- max)	Cinsiyet dağılımı (KADIN/ERKEK)
Sepsis Grubu	52.44(11-75)	13/12
Bakteriyemi Grubu	44.28(0-78)	9/16
Kontrol Grubu	52.30(20-72)	12/13
TOPLAM	49.67(0-78)	34/41

Tabloya göre çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 48.36(0-78) olup; hastaların %'44'ü kadın %56'sı erkektir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52.30, %48 kadın, %52 erkektir. Çalışmaya alınan hastaların ACCP / SCCM klinik sınıflamasına göre klinik durumları ve yüzdeleri Tablo 4 'de gösterilmektedir.

**Tablo 4. Hastaların ACCP/SCCM sınıflamasına göre dağılımı**

		Hasta Sayısı	Yüzde (%)	
ACCP / SCCM Sınıflaması	Bakteriyemi	25	50	
	Sepsis	Sepsis	17	34
		Ciddi sepsis	8	16

Çalışmaya alınan hastaların ACCP / SCCM sınıflamasına göre %50'si bakteriyemi, %34'ü sepsis, %16'sı ciddi sepsis öntanısı ile izlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda üreyen mikroorganizmalar ve dağılımı yüzdeleri**

	Üreme Ø(1)	<i>Acinetobacter spp.</i> (2)	<i>E. coli</i> (3)	<i>K. pneumoniae.</i> (4)	<i>P. mirabilis</i> (5)	<i>S. marcescens</i> (6)	<i>E. cloaca</i> (7)	<i>S. maltophilia</i> (8)	<i>S. aureus</i> (9)	KNS(10)	<i>Enterococcus spp.</i> (11)	$\alpha$ .hem. Streptokok(12)	Maya(13)	TOPLAM
Sepsis														
Sayı	3	8	4	1	1	1	1	1	1	4	0	0	0	25
%	12	32	16	4	4	4	4	4	4	16	0	0	0	100
Bakteriyemi														
Sayı	0	2	1	2	1	1	0	0	2	11	1	1	6	28
%	0	7.1	3.5	7.1	3.5	3.5	0	0	7.1	39.2	3.5	3.5	21.4	100
Kontrol														
Sayı	25													25
%	100													100

Bakteri adlarındaki sayılar( ) Grafik 4'te kullanılmıştır.

Buna göre sepsis grubundaki hastaların %12'sinin kan kültüründe üreme saptanmamış, %32'sinde *Acinetobacter* türleri, %16'sında *E.coli*, %4'ünde *Klebsiella pneumoniae* %4'ünde *Proteus mirabilis*, %4'ünde *Serratia* türleri, %4'ünde *Enterobacter cloacae*, %4'ünde *Stenotrophomonas maltophilia*, %4'ünde *S. aureus*, %16'sında koagülaz negatif stafilokok türleri saptanmıştır.

Bakteriyemi öntanılı hastalarda ise 'inde %7.1'inde *Acinetobacter* türleri, %7.1'inde *Klebsiella pneumoniae*, %7.1'inde *S. aureus*, %3.5'inde *Serratia marscescens*, %39.2'sinde koagülaz negatif stafilokok ve %21.4'ünde maya, %3.5'inde enterokok, %3.5'inde  $\alpha$  hemolitik streptokok saptanmıştır. Bakteriyemi grubunda %21.4 hastada birden fazla mikroorganizma üremiştir.

Hastaların ve kontrol grubunun CRP, PCT ve kan kültürü sonuçları Tablo 6 Tablo 7, Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8 'e göre sepsisli hastaların %100 ünde yüksek CRP düzeyine rastlanırken bakteriyemi hastalarında %92, kontrol grubunda %32 oranında CRP yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyleri açısından sepsis hastalarının %100'ünde, bakteriyemi hastalarının %12 sinde yüksek değerler bulunmaktayken kontrol grubunda hiçbir hastada PCT yüksekliğine rastlanmamıştır. Her iki grupta da PCT si yüksek tüm hastalarda CRP yüksek bulunmuş; fakat CRP si yüksek olan sepsis hastalarının %13.04 ünde PCT yüksek bulunurken; CRP si yüksek hiçbir bakteriyemi hastasında buna PCT yüksekliği eşlik etmemiştir.

**Tablo 6. Sepsis grubunda CRP ve PCT düzeyleri ile kan kültür sonuçları**

Hasta Numarası	Hasta Kodu	Kan Kültürü	CRP Düzeyi (mg/L)	PCT Düzeyi (ng/ml)
1	G. K	Acinetobacter spp.	181	1.01
2	S. C	Ø	220	1.72
3	M. A	Acinetobacter spp.	225	7.45
4	T. G	KNS	225	1.18
5	M. D	E. coli	176	132.43
6	S. B	Acinetobacter spp	98	68.40
7	R. P	KNS	148	2.28
8	H. K	<i>S. marcescens</i>	225	1.02
9	P. Y	<i>P. mirabilis</i>	225	187.68
10	M. Ö	Acinetobacter spp.	48.80	4.31
11	A. D	Acinetobacter spp.	225	10.26
12	S.A	Acinetobacter spp.	136	7.73
13	H. D	<i>S.maltophilia</i>	181	1.38
14	Ş. K	<i>E. cloacae</i>	117	240.83
15	Z. E	<i>E.coli</i>	206	1.28
16	N. E	<i>E.coli</i>	206	13.05
17	E.A	<i>K. pneumoniae</i>	54.20	31.05
18	N. Ö	KNS	118	69.96
19	A. S	Acinetobacter spp.	200	12.70
20	S.G	<i>E. coli</i>	225	247.94
21	N. K	KNS	138	2.09
22	K. A	Ø	225	8.04
23	A. Ç	Ø	225	120.27
24	M. Ü	<i>S. aureus</i>	219	1.66
25	Ü. S	Acinetobacter spp.	144	9.23

**Tablo 7: Bakteriemi grubunda CRP ve PCT düzeyleri ile kan kültür sonuçları**

Hasta Numarası	Hasta Kodu	Kan Kültürü	CRP Düzeyi (mg/L)	PCT Düzeyi (ng/ml)
1	O. A	<i>S. aureus</i>	211	1.42
2	M. A	KNS	35	0.34
3	B. D	KNS	206	2.50
4	H. Ç	<i>K. pneumoniae</i>	12.90	0.96
5	H. Y	KNS	>225	3.63
6	F. K	<i>S. marcescens</i>	23.80	1.00
7	K. İ	KNS	83	0.36
8	E. K	KNS	93	0.23
9	M. Ç	KNS	17	0.05↓
10	P. Y	KNS	17	0.08
11	F. Y	KNS	20	5.28
12	A. Ö	<i>K. pneumoniae</i>	30	0.76
13	S. C. Ö	Maya	17	1.31
14	K. E	<i>Acinetobacter spp.</i>	40	1.81
15	A. Ö	Maya + <i>S. aureus</i>	149	0.72
16	Y. B	Maya + <i>Enterococcus spp.</i>	169	1.45
17	B. F	KNS	3.52	0.84
18	F. U	<i>E. coli + P. mirabilis</i>	3.52	0.05↓
19	C. E	Maya	105	0.14
20	Ü. A	Maya	105	0.42
21	F. T	KNS	133	0.38
22	M. T	KNS	164	1.33
23	S. K	<i>Acinetobacter spp.</i>	80	0.16
24	N. B	Maya	51.70	0.62
25	B. Ü	$\alpha$ hemolitik streptokok	3.52	0.98

**Tablo 8: Kontrol Grubunda CRP ve PCT düzeyleri kan kültür sonuçları**

Hasta Numarası	Hasta Kodu	Kan Kültürü	CRP Düzeyi (mg/L)	PCT Düzeyi (ng/ml)
1	B.T	Üreme Ø	<3.52	<<<
2	S.A	Üreme Ø	<3.52	0.15
3	N.Ö	Üreme Ø	23.70	<<<
4	A.B.A	Üreme Ø	<3.52	0.20
5	T.Y	Üreme Ø	<3.52	0.16
6	A.G	Üreme Ø	3.79	<<<
7	S.S	Üreme Ø	<3.52	0.12
8	R.Ö	Üreme Ø	7.55	0.11
9	Z.G	Üreme Ø	12.90	0.12
10	D.Ö	Üreme Ø	<3.52	<<<
11	A.U	Üreme Ø	3.52	<<<
12	M.Ü	Üreme Ø	<3.52	<<<
13	A.T	Üreme Ø	<3.52	<<<
14	A.S	Üreme Ø	8.75	0.25
15	H.A	Üreme Ø	<3.52	<<<
16	M.Ç	Üreme Ø	15.50	0.38
17	A.A	Üreme Ø	8.45	0.20
18	Ç.K	Üreme Ø	<3.52	<<<
19	N.K	Üreme Ø	<3.52	<<<
20	Ş.G	Üreme Ø	15.60	0.08
21	M.O	Üreme Ø	<3.52	<<<
22	B.G	Üreme Ø	<3.52	<<<
23	T.T	Üreme Ø	<3.52	0.18
24	C.A	Üreme Ø	<3.52	0.09
25	N.Ü	Üreme Ø	9.56	0.35

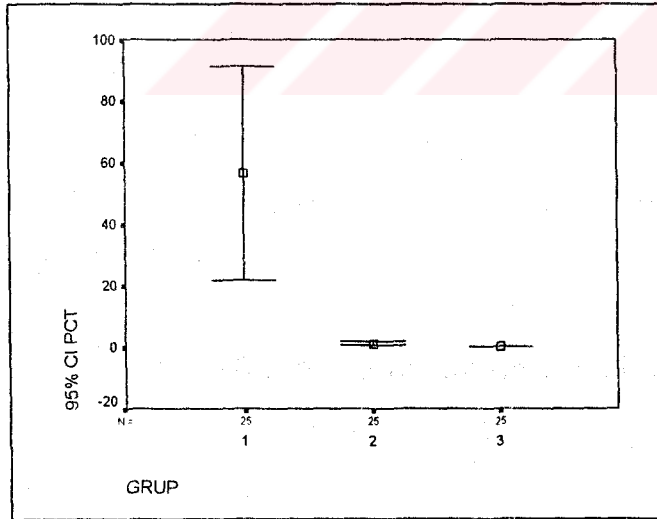
.PCT düzeylerindeki yüksekliğin gruplara göre dağılımı Tablo 9 ve Grafik 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 9 Gruplara göre PCT düzeylerinin dağılımı**

	YüksekPCT düzeyi (PCT> 0.5 ng/ml)		Normal PCT düzey (PCT<0.5 ng/ml)	
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Sepsis	25	100	0	0
Bakteriyemi	15	60	10	40
Kontrol	0	0	25	100

p<0.005

**Grafik 1 .Gruplara göre PCT düzeylerinin dağılımı**



- 1-Sepsis
- 2-Bakteriyemi
- 3-Kontrol



Bu değerlere göre PCT düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark vardır

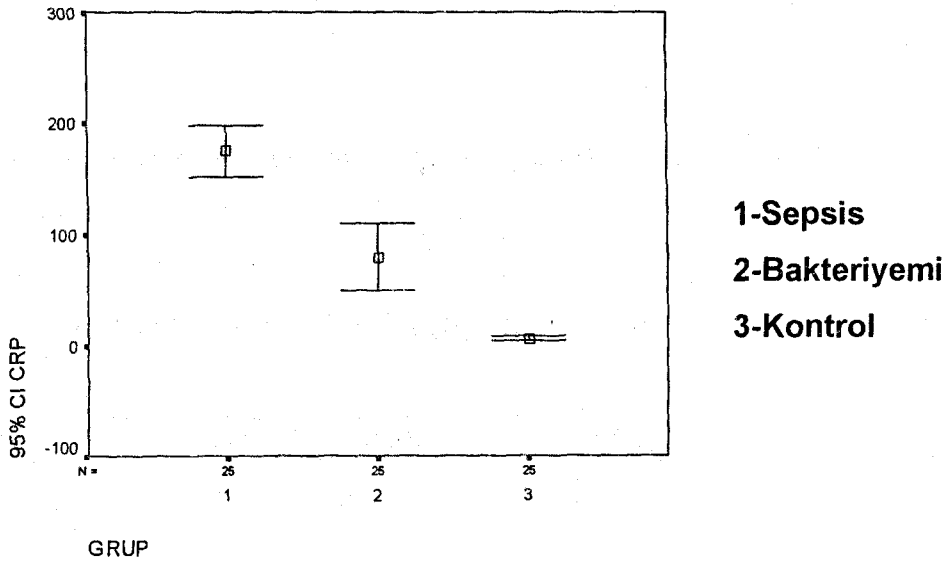
CRP düzeylerindeki ykseklığın gruplara göre dağılımı Tablo 10 ve Grafik 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 10 .Gruplara göre CRP düzeylerinin dağılımı**

	Yüksek CRP düzeyi (CRP>5 mg/L)		Normal CRP düzeyi CRP<5 mg/L)	
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Sepsis	25	100	0	0
Bakteriyemi	22	88	3	12
Kontrol	8	32	17	68

p<0.005

**Grafik 2 .Gruplara göre CRP dağılımı**



Tabloya göre CRP düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

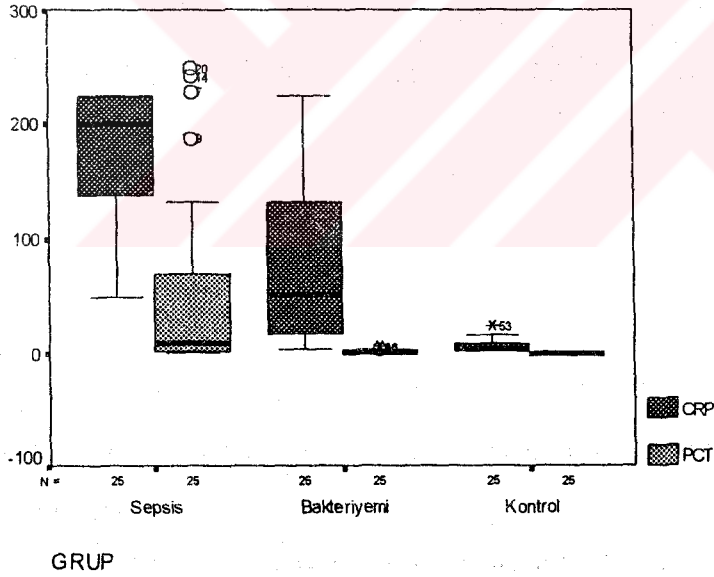
Çalışmaya alınan sepsis ve bakteriyemi hastaları ile kontrol grubunun ortalama PCT ve CRP değerleri Tablo 11 ve Grafik 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 11 .Gruplar arası CRP ve PCT ortalamalarının karşılaştırılması**

	Ortalama CRP (mg/L)	Ortalama PCT (ng/ml)
Sepsis	175.64	56.42
Bakteriyemi	79.91	1.07
Kontrol	6.48	0.1

$p < 0.005$

**Grafik 3 .Gruplara göre CRP ve PCT düzeylerinin birlikte dağılımı**



Tablo değerlerine göre her üç grup arasında ortalama CRP ve PCT düzeyleri açısından anlamlı fark vardır.

Üreme varlığı ile CRP ve PCT yüksekliği karşılaştırılması Tablo 12'de gösterilmektedir.

**Tablo 12 . Kan kültürü üreme sonuçları ile CRP ve PCT yüksekliğinin karşılaştırılması**

	Üreme(+)	Üreme (-)	TOPLAM
CRP>5mg/L	42	11	53
PCT>0.5 ng/ml	35	3	38

$p>0.005$  ,  $p<0.005$

Tabloya göre üreme varlığıyla karşılaştırıldığında CRP yüksekliği anlamlı bulunmazken üreme varlığı PCT yüksekliği ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur.

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalara göre CRP ve PCT yüksekliğinin dağılımı Tablo 13 ve Grafik 4'de gösterilmiştir.

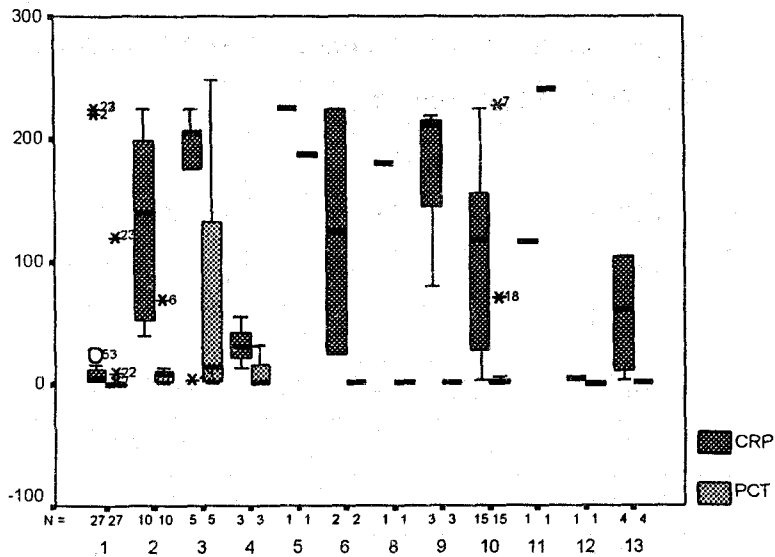
Tablo 13 ve Grafik 4 'teki verilerden görüldüğü üzere CRP; Gram olumsuz bakterilerde %80-100 arasında yükselme gösterirken Gram olumlu bakterilerde %0-100 arasında yükseklik bulunmuştur. Bu oran mayalar için %75 olarak bulunmaktadır. PCT için ise bu yükseklik Gram olumsuz bakterilerde %80-100 arasında, Gram olumlu bakterilerde %0-100 arasında, mayalarda %50 olarak görülmektedir.

**Tablo 13. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalara göre yüksek bulunan CRP ve PCT düzeylerinin sayısı ve yüzdesi**

	Yüksek CRP sayısı	Yüzde (%)	Yüksek PCT sayısı	Yüzde (%)
Üreme saptanmadı	11	40.7	3	11.1
Acinetobacter spp..	10	100	10	100
<i>E. coli</i>	4	80	4	80
<i>K. pneumoniae</i>	3	100	3	100
<i>P. mirabilis</i>	1	100	1	100
<i>S. marcescens</i>	2	100	2	100
<i>E. cloacae</i>	1	100	1	100
<i>S. maltophilia</i>	1	100	1	100
<i>S. aureus</i>	3	100	2	66.7
KNS	14	93.3	9	60
Enterococcus spp.	1	100	1	100
$\alpha$ hemolitik Streptokok	0	0	0	0
Maya	3	75	2	50

**Grafik 4. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalara göre CRP ve PCT yüksekliklerinin dağılımı**

Grafikte kullanılan numaralar Tablo 5'te belirtilmiştir.



Hastaların antibiyotik kullanımı ile CRP düzeylerindeki yükselme arasındaki karşılaştırma Tablo 14 dedir.

**Tablo 14. Sepsis, bakteriyemi ve kontrol grubunda antibiyotik kullanımının CRP ile ilişkisi**

	Antibiyotik kullanımı(+)	Antibiyotik kullanımı(-)
CRP>5 mg/L	45	10
CRP<5mg/L	3	17
TOPLAM	48	27

p<0.005

Tabloya göre CRP yüksekliği antibiyotik kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki antibiyotik kullanımı PCT yüksekliği ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 15 de gösterilmiştir.

**Tablo 15. Antibiyotik kullanımı ile PCT ilişkisi**

	Antibiyotik kullanımı (+)	Antibiyotik kullanımı (-)
PCT> 0.5 ng/ml	38	2
PCT<0.5 ng/ml	10	25
TOPLAM	48	27

p<0.005

Tabloya göre PCT yüksekliği ile antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Başlangıçtaki ACCP / SCCM klinik sınıflamasında saptanan hastaların klinik tanıları ile prokalsitoninin değerlerine göre hasta tanıları tablo 16'da karşılaştırmıştır.

**Tablo16. PCT değerlerinin ACCP/SCCM sınıflandırması tanılarıyla karşılaştırılması**

		PCT DEĞERLERİ *					
		Ciddi sepsis –Sepsis (>2ng/ml)		SIYS (0.5-2 ng/ml)		Normal (<0.5 ng/ml)	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
ACCP/SCCM SINIFLAMASINA GÖRE KLİNİK	Bakteriyemi	3	12	12	48	10	40
	SIYS	0	0	0	0	0	0
	Sepsis	12	70.5	5	29.4	0	0
	Ciddi Sepsis	6	75	2	25	0	0

\*PCT Referans değerleri Brahms Diagnostica firmasının önerileri doğrultusunda kullanılmıştır.

Tablo 16 'ya göre klinik tanılamayla bakteriyemi olduğu düşünülen hastaların PCT referans değerlerine göre %12 si ciddi sepsiste, %48'i SIYS grubundadır. Sepsis olduğu düşünülen hastaların %70.5'inde PCT değerlerine göre ciddi sepsis, %29.4'ünde SIYS saptanmıştır. Ciddi sepsis olduğu düşünülen hastaların %75'i ciddi sepsisle, %25'i SIYS'ta bulunmuştur.

Sepsis ve bakteriyemi hastaları ve kontrol grubunun prognozu mikroorganizma üremesine göre incelenmiş ve sonuçlar Tablo 17 de gösterilmiştir.

**Tablo17. Kan kültüründe üreme ile prognoz ilişkisi**

	Üreme (+)	Üreme (-)	TOPLAM♦
Ölüm (sayı)	18	2	20
(%)	90	10	100
İyileşme(sayı)	25	3	28
(%)	89.2	10.8	100

♦ İki olgunun prognozuna ilişkin veri bulunamamıştır.

$p > 0.005$

Tabloya göre üremeye prognoz arasında ilişki bulunamamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun prognozu CRP yüksekliği ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 18. CRP'nin prognoz ile ilişkisi**

	CRP>5 mg/L	CRP<5mg/L	TOPLAM♦
Ölüm (sayı)	19	1	20
(yüzde)	95	5	100
İyileşme (sayı)	27	1	28
(yüzde)	99	1	100

♦ İki olgunun prognozuna ilişkin veri bulunamamıştır.

$p > 0.005$

Tabloya göre CRP yüksekliği ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Hasta ve kontrol grubu PCT yüksekliği ile prognozun ilgisi açısından incelenmiş ve sonuçlar Tablo 19 da gösterilmiştir.

**Tablo 19. PCT 'nin prognoz ile ilişkisi**

	PCT> 0.5ng/ml	PCT< 0.5 ng/ ml	TOPLAM♦
Ölüm (sayı)	14	6	20
(yüzde)	70	30	100
İyileşme (sayı)	24	4	28
(yüzde)	84.7	14.3	100

♦ İki olgunun prognozuna ilişkin bulgu bulunamamıştır.

$p > 0.005$

Bu verilere göre PCT ile prognoz arasında fark bulunamamıştır.

ACCP / SCCM klinik sınıflaması temel alınarak kan kültürü, CRP, PCT, CRP ve PCT'nin birlikte kullanımının duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri Tablo 20' de gösterilmektedir.

**Tablo 20. Tüm gruplarda kan kültürü; CRP ,PCT; CRP ve PCT'nin duyarlılık ,özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD)**

	Duyarlılık (%)	zgllk (%)	PPD (%)	NPD (%)
PCT	100	70	62.5	100
CRP	100	40	45.4	100
CRP ve PCT	100	65	64.1	100
Kan Kültürü	88	50	46.9	82.1



## 7. TARTIŞMA

Sepsis ve sepsis ile ilişkili klinik durumlar yanısıra sepsis denli olmasada bakteriyemiler yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır(1).Sepsis sendromu sıklığı son 20 yıl içinde artış göstermekte olup Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 500.000 yeni olgu bildirilmekte ve bunların %35 'i ölümlle sonuçlanmaktadır(8).

Sepsis etyolojisinde en sık görülen etkenler Gram olumlu ve olumsuz bakteriler olmakla birlikte virus ve mantarlar da sepsis nedeni olabilmektedirler(9).

Sepsiste prognozu etkileyen en önemli durum hızlı tanı ve sağaltımdır.Genelde sepsis tanısı klinik olarak konulmaktadır (7).Bunu yanısıra bakteriyel kökenli olguların tanısında kan kültürü önemli olmakla birlikte; örneğin sepsisle içiçe olan bakteriyemilerin ancak bir kısmında bakteriyel üreme saptanabilmektedir (26).Kültürleri etkileyen en önemli kriter genellikle kan alımı zamanı olmaktadır (28,29).Bu nedenle tanıda son yıllarda diğer bazı tam özgül olmayan yöntemlere ek olarak CRP ve giderek PCT yükseklikleri üzerinde durulmaktadır (2,4,34,35,44,50-55)

Bizim çalışmamızda iki yıllık süre içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve-Uygulama Hastanesinde yatan hastalar taranmış ve Ocak 1999-Aralık 2000 tarihleri arasında klinik olarak ACCP / SCCM sınıflamasına göre öntanı almış 25 sepsis ve 25 bakteriyemi olgusu değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 2 ve 3'te görüleceği üzere hastaların yaş ortalaması 48.36 olup hastaların yığılım gösterdiği bir öntanı grubu bulunmamaktadır ve %40'ında

klirik tablo iyileşmeyle sonuçlanmıştır.Tablo 4'e göre sepsis olgularının %16'sı ciddi sepsis olarak sınıflandırılan olgulardır.

Sepsis ve bakteriyemi olgularında kan kültür sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde sepsis hastalarında %72 Gram olumsuz bakteriler(8 *Acinetobacter* spp.,4 *E. coli*, 1 *K. pneumoniae*,1 *P. mirabilis*,1 *S. marcescens*, 1 *E.cloacae*, 1 *S. maltophilia*) ; %20 Gram olumlu bakteriler(1 *S. aureus*, 4 KNS) görülürken, maya üremesi saptanmamıştır. Hastaların %12'sinde herhangi bir üreme gözlenmemiştir.Bakteriyemi hastalarında ise %20 Gram olumsuz bakteriler (2 *Acinetobacter* spp.,1 *E. coli*, 2 *K. pneumoniae*,1 *P. mirabilis*,1 *S. marcescens*) %60 Gram olumlu bakteriler(2 *S aureus*,11 KNS,1 *Enterococcus* spp.,1  $\alpha$  hemolitik streptokok) ve %20 maya görülmüştür.Bu oranlar sepsis hastalarında Gram olumsuz bakterilerin Gram olumlu bakterilerden daha sık görüldüğünü bildiren yayınlarla paralellik göstermektedir (1,8). Bakteriyemi grubunda ise Gram olumlu bakterilerin artmış oranları söz konusudur (1,72). Sepsis grubu için *Acinetobacter* türlerinin görülme sıklığındaki belirgin yükseklik dikkat çekicidir. Bakteriyemi grubundaki koagülaz (-) stafilokok gibi deri flora üyesi bakterilerin oranının anlamlı yüksekliği kateter kullanımı, invaziv girişimler, yoğun bakım ünitesinde kalış gibi nedenlere bağlanabilir (1,73). Bakteriyemi hastalarının %12'sinde polimikrobiyal üreme saptanmış olup polimikrobiyal üremenin görüldüğü gruplar açısından malignitesi olan hastalar, çocuklar, diabetes mellitus gibi durumlarda sık görüldüğü verisiyle uyumaktadır (Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8) (1).Genel üreme verileri olarak bildirilen düşük oranlara göre bakteriyemi olgularının tümünde üreme saptanması büyük bir başarı olup kan kültürü örneklerinin zamanında ve uygun alındığının kanıtıdır.

Çalışmamızda klinik sınıflamaya göre sepsis tanısı konulan hastaların tümünde PCT ve CRP değerleri yüksek bulunmuştur(Tablo 6). Gendrel ve ark.(42) neonatal sepsiste,Rothenburger ve ark. (62) kardiyak cerrahi sonrası saptadığı değerler bizim verilerimizle uyumaktadır Tunçbilek ve ark.(68)

değişik hasta gruplarında CRP ve PCT düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında da sepsis için benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar ayrı ayrı CRP ve PCT yüksekliği açısından incelendiğinde CRP yüksekliği Gram olumlu ve Gram olumsuz bakteriler arasında fark göstermezken, PCT yüksekliği Gram olumsuz bakterilerde Gram olumlu bakterilere göre daha fazladır (Tablo 13). Bu veri Chiesa ve ark. (63) Gram olumlu bakteri ve özellikle koagülaz olumsuz stafilokok sepsislerinde PCT'nin diğer mikroorganizma sepsislerine göre daha az yükseldiğini öne sürdükleri çalışmalarını desteklemektedir

Sepsis olgularında maya mantarları özellikle son yıllarda sık bir etyolojik ajan olarak karşımıza çıkmakta ve yüksek mortaliteleri nedeniyle dikkat çekmektedirler. Genellikle kanda saptandıklarında kontaminant değil gerçek patojen olarak değerlendirilmektedirler (27). Bizim çalışmamızda tüm bakteriyemi olarak saptananlarda olmak üzere hasta grubunda %21.4 oranında maya üremesi görülmüştür. Bu maya mantarlarının %75'inde CRP yüksekliği varken %50'sinde PCT yüksekliği saptanmıştır. PCT yüksekliği bulunan maya olgularında saptanan değerler bakteriyel nedenli sepsislerdeki PCT değerlerinden daha düşüktür (Tablo 13). Bu veri Fleischhack ve ark. (56) yaptığı çalışmada görülen kandidal sepsislerdeki benzer PCT düşüklüğü ile benzerdir.

Kan kültüründe üreme varlığı CRP ve PCT yüksekliği ile karşılaştırıldığında üreme varlığı ile CRP arasında anlamlı bir ilişki yokken ( $p > 0.005$ ) PCT ile üreme arasında bir ilişki olduğunu ( $p < 0.005$ ) göstermiştir. Bu da PCT'nin bakteriyel bir mekanizma ile tetiklendiğini öne süren Dandona ve ark. (5) çalışmasıyla benzeşmektedir (Tablo 12, Tablo 13, Grafik 4)

Sepsis olgularının tümünde ve bakteriyemi olgularının %60'ında PCT oranları yüksek bulunurken, CRP yine tüm sepsis olgularında ve bakteriyemi

olgularının %88'inde yüksek bulunmuştur.Sepsis, bakteriyemi ve kontrol grubunda PCT ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur( $p<0.005$ ). Bu farklılık Ugarte ve ark . 44) ve Brunkhorst ve ark.(58) yaptığı çalışmaları desteklemektedir .

Gruplar arasında antibiyotik kullanımı olan hastalarda CRP ve PCT anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 14,15). Bu veri antibiyotik kullanan hastaların klinik olarak ağır seyirli hastalar olduğu ve bu yüzden CRP ve PCT gibi enfeksiyonda artış gösteren kriterlerin yükseldiği şeklinde yorumlanabilir.

Mortalite ile mikroorganizma üremesi ,CRP,PCT arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır( $p>0.005$ ). Bu veri Nylen ve ark.(62) tarafından yapılan ve mortalitenin PCT ile arttığını gösteren çalışmayla çelişmektedir.Bunun nedeni hastalarda PCT düzeyleri açısından sürekli bir izlemin yapılamaması ve PCT düzeylerinin tek kan örneğinde çalışılması olabilir.

ACCP/SCCM klinik sınıflaması altın standart alındığında CRP, PCT, CRP ve PCT ve kan kültürlerinin özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri karşılaştırılırsa duyarlılık açısından PCT, CRP'nin ayrı ayrı ve CRP ve PCT'nin birlikte değerlendirilmesi arasında fark yokken , özgüllük açısından PCT %70 ile diğerlerinden üstün bulunmuştur.Kan kültürlerinin özgüllük ve duyarlılığı CRP ve PCT'den düşüktür.Bazı araştırmaların ve bizim araştırmamızın sonuçları Tablo 20 ve Tablo 21'de görülmektedir.

**Tablo 21. Bazı araştırmaların duyarlılık, özgülük, PPD ve NPD sonuçları**

	Duyarlılık (%)	Özgülük (%)	(+) Prediktif değeri (PPD) (%)	(-)Prediktif değeri (NPD) (%)	Çalışma
PCT	92.6	97.5	94.3	96.8	Chlesa ve ark (61)
CRP	45	96			
PCT	100	84			Eberhard ve ark (50)
CRP		15			
PCT	86	98	86	98	Rothenburger ve ark (42)
CRP	100	75	35	100	
PCT	67.6	61.3	71.0	57.5	Ugarte ve ark.(57)
CRP	71.8	66.6	75.2	62.6	
PCT	62.5	81.5			Fleishhack ve ark. (56)
CRP	68.8	68.7			
PCT	84	91			Reith ve ark.(67)
PCT	100	100			Chlesa ve ark.(63)
PCT	84.8	95	96	79	Tunçbilek ve ark (68)
CRP	100	75	86.8	100	
PCT	100	100			Hammer ve ark.(52)
PCT	50	90			Martinot ve ark.(74)
CRP	100	40			
PCT	61	92			Martinot ve ark.(75)
CRP	94	91			
PCT	100	70	62.5	100	Bizim çalışmamız
CRP	100	40	45.4	100	

Bizim çalışmamızda PCT 'nin özgülüğü CRP'den yüksek, duyarlılığı eşit bulunmuştur(Tablo 20,Tablo 21).Bu sonuç Fleishhack ve ark. (56) çalışmalarıyla benzeşmektedir.CRP ve PCT'nin birlikte değerlendirilmesi ile ayrı ayrı değerlendirilmesi arasında ayrıcalık bulunmamıştır.Bu sonuç tek

başına PCT ile sepsis tanısı konulabileceğini düşündürmektedir.. Bizim çalışmamızda bulunan çok yüksek duyarlılık çalışma grubu oluştururken çok seçici davranılmasından ileri gelmiş olabilir.

Başlangıçta klinik ACCP/SCCM sınıflamasıyla sepsis olduğu düşünülen hastaların bir kısmının PCT değerlerine göre SIYS tablosunda olması; bakteriyemi hastalarında SIYS ve ciddi sepsis olgularına rastlanması klinikte bazı ciddi vakaların atlandığını ya da bazı sağaltım gerektirmeyen ve izlem gerektiren olguların sepsis olarak değerlendirilip gereksiz sağaltım uygulandığını göstermektedir.Nitekim Tablo 16'da bakteriyemi düşünülen olguların %12 aslında ciddi sepsis, ciddi sepsis tanılı olguların %25'inin ise izlem gerektiren SIYS grubunda olması gerekir gibi değerlendirilebilir. Bu da altın standart olarak kabul edilen ACCP/SCCM sınıflamasının başka bulgularla ve özellikle de PCT ile desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.Ancak olgularda tek kan örneği ile PCT düzeylerine bakılması nedeniyle bu yorum için daha fazla PCT izlemleri geniş serilere gerek olduğu düşüncesindeyiz..

Günümüze dek sepsis için kullanılan tanı kriterlerinin biri kan kültürüdür. Kan kültürü düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir(73). Kan kültürü yanısıra klinik ve/veya radyolojik bulgulara bağlı olarak alınan diğer kültürler,yapılan serolojik incelemeler hastanın hayatını kurtaracak uygun sağaltımın başlamasını geciktirmektedir. Neopterin, CRP, lökosit sayıları TNF- $\alpha$  gibi parametreler ise bakteriyel infeksiyona özgül değildirler.Bu yüzden sepsis tanısı için tek başlarına kullanılabilirlikleri düşüktür(2,65). Ciddi sepsisin erken tanısı hastaların prognozunu etkileyecek önemdedir. Özellikle sistemik hastalıklar ya da bağışıklık baskılayıcı hastalıklar gibi infeksiyon bulgularının baskılanabileceği ve yanıtıcı olabileceği durumlarda sepsis tanısı koymak daha önemlidir. Bu gibi durumlarda PCT'nin yalnızca ciddi bakteriyel infeksiyonda yükselmesi ve viral infeksiyonlar, lokal inflamasyonlar,organ reddi gibi klinikleri bakteriyel infeksiyona benzeyen ve geleneksel tanı yöntemleri ile ayrımı

yapılamayan durumlarda normal değerini koruması PCT'nin tanısal değerini ortaya koymaktadır(4,50-56). Bu açıdan PCT daha çok yatan hastalarda kullanılabilmekte , hastaların ilk başvurularında. tablonun ciddiyetini çok iyi yansıtamamaktadır(76).

PCT'nin diğer testlere bir diğer avantajı kısa sürede sonuç verebilmesidir. Sepsis başlangıcını izleyen bir saat içinde yükselmeye başlamakta altı saatte maximuma ulaşmakta ve üç saat gibi bir sürede sonuç vermektedir(77). Bu erken duyarlılık ve kısa saptama süresi PCT'yi diğer testlerin üstüne çıkarmakta ve basit, doğru, ucuz bir yöntem olarak PCT'nin tanısal değerini ortaya koymaktadır.

Maliyet analizi açısından düşünüldüğünde PCT'nin birim fiyatı 10.000.000 TL olup Bakanlık listelerinde hastaya yansıtılacak ücret henüz yer almamaktadır.Buna karşın CRP için 3.150.000 TL., her bir kan kültürü için ise.36.500.000 TL. cret alınmaktadır. Hasta başına üç kan kültürünün alınma zorunluluğu ve CRP'nin başka birtakım testlerle desteklenme gereksinimi yanında yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü gözönüne alınacak olursa mortalitesi yüksek sepsis olgularında ederi 15-20.000.000 TL. olabilecek PCT'nin kullanımının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.



## 8.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis ve sepsisle ilişkili sendromlar yalnız dünya için değil yurdumuz için de ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanıdaki hatalar hasta prognozunu etkilemekte ve bunu yanında uygun olmayan ve gereksiz sağıaltımlarla ciddi mali kayıplar oluşmaktadır.Kan kültürleri bu tür olgularda kaçınılmazdır. Ancak ilerleyen saat ve günlerde sonuç alınması, uygun ve zamanında alınmayan örneklerle üreme şansının düşük olması başlıca dezavantajdır Bu yüzden hem yüksek duyarlılık ve özgüllüğü hem de üç saat gibi kısa bir sürede sonuç vermesi nedeniyle prokalsitoninin sepsis tanısı ve izleminde kullanılması uygun olacaktır.

Prokalsitonin için bizim çalışmamızda oluşan bazı farklı sonuçların nedeni tek serum örneğinde çalışılmasıdır. Sürekli kan PCT düzeylerinin izlemi, tanıda oluşabilecek hataları ve kaçakları önleyecektir.



## 9.KAYNAKLAR

1. Young L. S. Gram-negative sepsis. In Mandell G., Douglas G., Bennet J eds: Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: A Wiley Medical Publication, 1979 :571-95
2. Bistrian B. Acute phase proteins and systemic inflammatory response. Critical Care Medicine 1999;27(3):452-3
3. Ortayaylı M., Özgüven V., Şengül A. Sepsis ve Ağır İnfeksiyonların Tanı ve Takibinde Yeni Bir Marker: Prokalsitonin. Flora 1999;4(3):151-5
4. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infections. Lancet 1993;341:515-8
5. Dandona P., Nix D., Wilson M., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994;79(5):1605-8
6. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. The Pediatric Infectious Disease Journal 2000;19:679-88

7. Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American Collage of Cest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992;20(6):864-74
8. Bone R.J. The sepsis syndrome. Definition and General Approach to Management. *Clinics in Chest Medicine* 1996;17(2):175-81
9. Rangel-Frausto M. S. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infectious Diseases Clinics of North America* 1999;13(2):299-311
10. Hines D, Lisowski J. Sepsis. In: Gorbach S.L., Barlett J.G., Blacklaw N.R. eds. *Infectious Diseases* Philadelphia, W.B. Saunders company, 1998:654-61
11. Bone R. The Pathogenesis of Sepsis. *Annals of Internal Medicine* 1991;115:457-69
12. McGowan J, Shulman J. Blood stream invasion. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklaw N.R. eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders company, 1998:645-51
13. Bone R. Gram-Negative Sepsis :a Dilemma of Modern Medicine. *Clinical Microbiology Reviews* 1993;6(1):57-68
14. Akalın E. Sepsis Patogenezi ve Yeni Tedavi Yöntemleri. *Antibiyotik Bülteni* 1994;4(1):5-9

15. Horn D.,Morrison D.,Opal M.,Silverstein R.,Visvanathan K. What Are the Microbial Components Implicated in the Pathogenesis of Sepsis?Report on a Symposium.Clinical Infectious Diseases 2000;31:851-8
16. Marsh C.B.,The Pathogenesis of Sepsis .Factors That Modulate the Response to Gram-Negative Bacterial Infection.Clinics in Chest Medicine 1996;17(2):183-93
17. Dunn L.Role of Endotoxin and Host Cytokines in Septic Shock.Chest 1991;100(3):164S-68S
18. Tracey K.J.,Cerami A.Tumor necrosis factor:An updated review of its biology. Critical Care Medicine 1993;21:415-22
19. Parsons P.,Moss M.Early Detection and Markers of Sepsis. Clinics in Chest Medicine 1996;17(2):199-212
20. Molloy R.G.,Mannick J.A.,Rodrick M.L.Cytokines, sepsis and immunomodulation.British Journal of Surgery 1993;80:289-97
21. Pennington J.Therapy with Antibody to Tumor Necrosis Factor in Sepsis Clinical Infectious Diseases 1993;17(suppl 2):515-9
22. Lehrnbecher T.,Venzon D.,Haas M.,Chanock.Assessment of Measuring Circulating Levels of Interleukin-6,Interleukin-8,C-Reactive Protein,Soluble Fcγ Rceptor Type III, and Mannose-Binding Protein in Febrile Children with Cancer and Neutropenia.Clinical Infectious Diseases 1999;29:414-9

23. Van der Poll T., Sander J. Cytokines and anticytokines in the Pathogenesis of Sepsis. *Infectious Disease Clinics of North America* 1999;13:413-25
24. Carlet J. Rapid Diagnostic Methods in the Detection of Sepsis. *Infectious Disease Clinics of North America* 1999; 13(2):483-90
25. Opal S.M., Cross A. S., Clinical Trials for Severe Sepsis. Past Failures, and Future Hopes . *Infectious Diseases Clinics of North America* 1999;13(2):285-97
26. Lynn W.A. Sepsis . *In: Armstrong D., Cohen J. eds. Infectious Diseases New York :Harcourt Publishers Ltd. 1999:Chapter 47.1-2*
27. Weinstein M., Towns M., Quartney S., Mirrett S., Reimer L., Reller B. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:584-602
28. Koneman E.W., Stephen D.A., Janda W.M., Schreckenberger P.C. Introduction to microbiology. *In: Koneman E.W., Stephen D.A., Janda W.M., Schreckenberger P.C., Winn W.C. eds: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Fifth edition Philadelphia: Lippincott, 1998:153-64*

29. Baaron E.J., Peterson L.R., Finegold S.M. Microorganisms encountered in the blood. In: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 9<sup>th</sup> edition. St. Louis. Baltimore: Mosby, 1994: 193-209
30. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji: Kanın Mikrobiyolojik İncelenmesi . Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2. Baskı. İzmir. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. 1995: 319-29
31. Akalın H. Kan Kültürleri ve Klinik Önemi. Flora 1997; 4: 242-6
32. Nolte F.S., Williams J.M., Jerris R.C., Morello J.A., Leitch C.D., Matushek S., Schawabe L.D., Kocka F.E., Multicenter Clinical Evaluation of a Continuous Monitoring Blood Culture System Using Fluorescent-Sensor Technology (BACTEC 9240). Journal of Clinical Microbiology 1993; 31(3): 552-7
33. Brezin B.E., Müller-Serieys C. Comparison of resin containing blood culture media. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases , 1993 Sevilla, Spain.
34. Hansson L.O., Lindquist L. Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve izleminde C-reaktif proteinin rolü. Enfeksiyon Hastalıkları Gündemi 1997; 11: 33-44
35. Clyne B., Olshaker S. The C-reative protein. Journal of Emergency Medicine 1999; 17(6): 1019-25
36. Şengönül A. Tanısal serum proteinlerinin kantitatif değerleri üzerine ısının ve bekleme süresinin etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. 1999

37. MacIntyre S.,Schultz D.,Kushner I.Biosynthesis of C-Reactive Protein. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:76-87
38. Silverman M.,Christiensen RH.,Grant G.H.Aminoacids and proteins. In :Tietz NW,ed:.Textbook of Clinical Chemistry,3th edition.Philedelphia.WB Saunders Company 1986:598-9
39. Santoloya M.H.,Cofre J.,Beresi V.C-Reactive Protein:A Valuable Aid for the Management of Febrile Children with Cancer and Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1994 ;18:589-95
40. Vallance H.,Lockitch G. Rapid,Semi-quantitave Assay of C-reactive Protein Evaluated. *Clinical Chemistry* 1991;37(11):1981-2
41. DADE BEHRING N Latex CRP mono instruction manual. 1988
42. Rothenburger M.,Markewitz A.,Lenz T.,Kaulbach H.,Kuhlmann W.,Weinhold C.Detection of Acute Phase Response and i nfection.The Role of Procalcitonin and C-Reactive Protein. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):275-9
43. Whang K.T.,Steinwald P.M.,White J.C.,Nylen E.S.,Snider R.H.,Simon G.L.,Becker K.Serum Calcitonin Precursors in Sepsis and Systemic Inflammation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83(9):3296-3301
44. Bohoun C.A Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine* 2000;26:146-7

45. Braithwaite S. Procalcitonin –Marker , or mediator? Critical Care Medicine 1998;26(6):987-8
46. Braitwaite S. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. Critical Care Medicine 2000;28(2):586-8
47. Russwurm S., Wiederhold M., Oberhoffer M., Stonans I., Reinhart K. Molecular Aspects and Natural Source of Procalcitonin.. Clinical Chemistry Laboratory Medicine 1999;37(8):787-97
48. Snider R.H., Nylen E., Becker k. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. Journal of Investigative Medicine 1997;45(9):552-60
49. Meisner M. Syntesis of procalcitonin In: Meisner M. eds: Procalcitonin A new innovative infection parameter Biochemical and clinical aspects Stuttgart, Thieme, 2000:15-23
50. Eberhard., Habitz M., Brunkhorst M., Kliem V., Koch M. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. Arthritis & Rheumatism 1997;40(7):1250-6
51. Kuse E., Lagefeld I., Jaeger K., Külpmann W. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: A variable to differentiate acute rejection from infection. Crit Care Med 2000;28(2):555-9

52. Hammer S., Meisner F., Dirscheld F., Fraunberger P., Meiser B., Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grefts. *Intensive Care Medicine* 2000;26:182-6
53. Brunkhorst F., Eberhard O., Brunkhorst R. Discrimination of Infectious and nonInfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2172-6
54. Kuse E.R., Langefeld I., Jaeger K., Külpmann W. Procalcitonin- a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Medicine* 2000;26:187-96
55. Rau b., Steinbech G., Baum gart K., Gansauge F., Beger H.G. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Medicine* 2000;26:159-64
56. Flischhack g., Cipic D., Juettner J., Hasan C., Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Medicine* 2000;26:202-11
57. Ugarte H., Silva E., Mercan D., Vincent J. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 1999 ;27(2):498-504
58. Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forycki K., Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2000;26:148-52



59. Monneret G.,Labaune J.M.,Isaac I.,Bienvenu j.Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates.Clinical Infectious Diseases 1998;27:1559-61
60. Lapillone A.,Basson E.,Monneret G.,Bienvenu J.Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants.Lancet 1998;351:1211-2
61. Chiesa C.,Panero A.,Rossi N.,Stegagno M.,Pasifico L.Relibility of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates.Clinical Infectious Diseases 1998;26:664-72
62. Gendrel D.,Assicat M.,Raymond J.,Bohoun c. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection.The Journal of
63. Chiesa C.,Pasifico L.,Rossi N.,Panero A.,Mancuso G.Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit.Intensive Care Medicine 2000;26:175-7
64. Nylen E.,Whang K.,Snider S.,Steinwald P.,Becker K.Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis.Critical Care Medicine 1998;26:1001-6
65. Obberhoffer M.,Ruswurm S.,Bredle D.,Reinhart K.Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory

- response(SIRS) or sepsis at arbitrary points. *Intensive Care Medicine* 2000;26:170-4
66. Dalton H .Procalcitonin :A predictor of lung injury attributable to sepsis? *Critical Care Medicine* 1999;27(10):2304-5
67. Reith H.B., Mittelköhner U., Wagner R., Theide A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Medicine* 2000;26:165-9
68. Tunçbilek S., Baykam N., Hızal K., Dokuzoğuz B. Farklı bakteriyel infeksiyonların tanısında prokalsitoninin rolü. *Flora* 2000;5(2):99-103
69. Cheval C., Timsit J.F., Garrauste-Orgeas M., Assicot M., De Jonghe B., Misset b., Carlet J. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2000;26:153-8
70. Meisner M. . Comparison of CRP and PCT In: Meisner M. eds: Procalcitonin (PCT) A new ,innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects 3th edition. Stuttgart, Thieme;2000:81-2
71. Benoist J., Mimoz O., Assicot M. Serum Procalcitonin ,but not C-reactive protein identifies sepsis in trauma patients. *Clinical Chemistry* 1998;44(8):1778-9
72. Akalın E. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gr(-) sepsis. *Clinical Infectious Diseases* 1992

73. Edmond M.B.,Wallace S.E.,McClish D.K.,Jones R.N.,Wenzel R.P.Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals:A Three –Year Analysis.Clinical Infectious Diseases 1999;29:239-44
74. Martinot M.,Hanssman N.,Loukili H.,Martino s.,Andriamisolo D.,Pencreach E.,Lessens o.Procalcitonin in adults with community-acquired pneumonia and pyelonephritis.11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2001;Istanbul,Turkey(P919)
75. Martinot M.,Sibilia J.,Hansmann Y.,Coumaros G., Limbach F.X.,Christmann D.Procalcitonin,CRP,ESR,TNFalfa and IL6 in adult septic ,rheumatoid and cristal associated arthritis. 11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2000, Istanbul, Turkey (P920)
76. Van Langevelde P.,Joop K.,van Loon j.,Frölich M.,Westendrop R.J.,van .Dissel J.T.Endotoxin ,Cytokines ,and Procalcitonin in Febrile Patients Admitted to the Hospital.Identification of Subjects at High Risk of Mortality.Clinical Infectious Diseases 2000;31:1343-48
77. Instruction Manual LUMItest PCT .Brahms Diagnostica 1999