

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**SEPTİK ve NONSEPTİK HASTADA APACHE II ve
SOFA SKORLAMA SİSTEMLERİ, PROKALSİTONİNİN
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülseda Dede

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Melek Çivi

MANİSA, 2011

ÖNSÖZ

Tez çalışmasındaki yardımlarından dolayı Prof.Dr. Melek Çivi'ye teşekkür ederim.

Dr. Gülseda Dede

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1.Sepsis ve tanımlar	3
2.Prognoz	12
3. Etiyoloji	13
4. Sepsiste tanı, tedavi ve prognoz göstergesi PROKALSİTONİN	15
4.1. Prokalsitonin	15
4.2. Prokalsitonin fizyolojik özellikleri	17
4.3. Prokalsitoninin tarihçesi	18
4.4. Prokalsitonin ve sitokinler	18
4.5. Prokalsitonin kullanım alanları	20
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR	27
V.TARTIŞMA	33
VI. SONUÇ	39
VII. ÖZET	40
VIII. SUMMARY	41
IX. KAYNAKLAR	42

I.GİRİŞ

Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) skorum sistemleri, mortalite ve morbidite tahminini; hastalığın ciddiyetini tanımlama ve tedaviye yanıtın izlenmesini kolaylaştırmakta, YBÜ'leri arasında kalite kontrol sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Mortalite tahminine yönelik modeller ve morbidite tahminine yönelik modeller olmak üzere temelde iki tip skorum sistemi geliştirilmiştir. Mortalite tahminine yönelik modeller son nokta olarak sağ kalımı, morbidite tahminine yönelik olanlar ise organ disfonksiyonunu esas almışlardır (1). İlk olarak Knaus ve ark.'ları (2) tarafından tanımlanan Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Durum Değerlendirmesi, APACHE) sistemi yoğun bakım ünitelerinde sağ kalım takibinde en yaygın olarak kullanılan sistem olmuştur. Daha sonra APACHE II ve III geliştirilmiştir (3,4). Ayrıca yoğun bakım hastalarında organ yetersizliğinin derece ve sayısını ölçmeye yönelik bir sistem olan Sepsise bağlı Organ Yetersizliği Skoru (Sepsis related Organ Failure Score [SOFA]) geliştirilmiştir (5). Bu skorum sistemi öncelikle organ disfonksiyonunu saptama amacıyla geliştirilmiş olmasına rağmen mortalite tahmini için de kullanılmış ve ölen hastalarda yüksek skorlar elde edilmiştir.

Prokalsitonin (ProCT) ,kalsitoninin öncü molekülü olan 116 aminoasitli bir proteindir. Sağlıklı bireylerin kanında saptanmayan veya çok düşük seviyedeki bu proteinin sepsiste yükseldiği tespit edilmiştir. Sepsiste erken dönemde yükselmesi, kısa zamanda ve kolay saptanabilmesi nedeniyle sepsisin erken tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olduğu düşünülmektedir (6).

Septik hastalarda prognozu göstermede vücut ısısı ve laboratuvar tetkikleri (laktat düzeyi, lökosit ve trombosit değerleri vb.) yanında,

APACHEII, SOFA skortama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bunlar prognozu göstermede çoğu kez yeterli sonuçlar verememektedir. Çünkü septik hastalarda infeksiyon varlığı ortaya korsa bile, lökosit değerleri ve vücut ısıları değişik düzeylerde olabilmekte ve hatta normal kalabilmektedir veya bu test sonuçları nonseptik hastalarda da bulunabilmektedir. Bu açıdan prokalsitonin sepsis prognozunu göstermede yeni bir kriter olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirdiğimiz septik ve nonseptik yoğun bakım hastalarında APACHE II, SOFA skortama sistemleri ile prokalsitonin düzeylerinin mortaliteyi saptamadaki anlamlılığını ve birbirleri ile ilişkisini araştırdık.

II. GENEL BİLGİLER

1. SEPSİS VE TANIMLAR:

Günümüzde yoğun bakımda tedavi edilen hastaların en sık ölüm nedeninin sepsis olduğu bilinmektedir (7,8).

Sepsis, birçok sistemi tutan, özellikle hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden öldürücü bir infeksiyon hastalığıdır. Tıbbi teknolojideki gelişmeler, invaziv girişimlerin artması, altta yatan hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması infeksiyon riskini, özellikle de öldürücü bir infeksiyon olan sepsis görülme sıklığını artırmıştır.

Sepsis kelimesi Hipokrat tarafından tıbbi literatüre sokulan, o zamanlar hastalığa ve ölüme neden olan doku yıkımını tanımlamak için kullanılan Eski Yunan kökenli bir kelimedir (9).

Sepsis bugünkü şekillenmesini kazanıncaya kadar yaygın infeksiyon ile eş anlamlı kullanılmış, bir sendrom olarak yoğun bakım ana konularından biri olmadan önce yoğun bakımda ciddi bir sorun olarak kabul edilmiştir.

1970'li yıllarda "septisemi" terimi kullanılarak sepsis ile ilgili çok fazla sayıda çalışma yapılmış, bakteriyel endotoksinin kompleman, kinin ve koagülasyon sistemi gibi birçok humoral yolağı etkilediği belirlenmiştir (10).

1980'li yılların başlarında erken dönem ölümlerinin çok fazla olması, sepsis ve septik şok gelişmeden destek tedavi kullanımının henüz yerleşmemiş olması, sepsis tanımı yerine gram negatif bakteriyemi tanımının ön planda olması, epidemiyolojik çalışmaların yetersizliğinin günümüze oranla daha fazla olması nedeniyle tanımlar üzerinde belirli bir uzlaşma sağlanamamıştır.

1990'ların başında sepsiste konağın pasif olmadığı, endojen inflamatuvar mediatörlerin organ hasarlanmasındaki rolleri, noninfeksiyöz tetiklenmelerle de aynı inflamatuvar yanıtın ortaya çıkabildiği ve infeksiyon eradike edilse bile klinik yanıtın sürebildiği ortaya konmuştur.

1986'da Marshall tarafından sepsiste multio-organ yetmezliğine gidişte gastrointestinal kanalın rolü önemsenmiştir. 1990'da sepsiste sonucu infeksiyonun değil, konak yanıtının belirlediği ilk kez ileri sürülmüş: Bone, Sibbald ve Sprung tarafından terminolojide uzlaşa sağlanması için yoğun çalışmalar başlatılmıştır (11).

Günümüzde ise konağın yanıtının ön planda olduğu şekilde tanımlar yapılmaya çalışılmaktadır. 1991 yılında "American Collage of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine"(ACCP/SCCM) tarafından sponsorluğu üstlenilen bir uzlaşa toplantısı yapılmıştır. Bu toplantıda nonspesifik olmaları nedeniyle septik sendrom, septisemi ve refrakter şok gibi bazı terimler terminonoljiden çıkarılarak, sepsis ve sepsisle ilgili diğer durumlar yeniden tanımlanmıştır (12).

Daha sonraki yıllarda, sepsis ile ilgili yeni tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesi ve patofizyolojinin daha iyi aydınlatılması gereği nedeniyle, klinisyenlerin birçoğu 1992 yılında yayınlanan uzlaşa toplantısı tanımlamalarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bu gereksinim nedeniyle, SCCM, ACCP, ESICM, ATS ve SIS tarafından 2001 yılında "Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı" yapılmıştır.

Uzun süre sepsis ile ilişkili tablolar tanımlanırken kavram karmaşası sürmüştür. Sepsis klasik tıp sözlüğünde septisemi ile belirtilmekte bakteri ve bakteri toksinlerinin kana geçmesi sonucu oluşan ateş ve titreme ile belirgin durum olarak tanımlanmaktadır. Sepsis sendromu nedene bakılmaksızın ateş, taşikardi, taşipne ve şokla karakterize durum olarak tanımlanmıştır. Geniş tanımı ile sepsis sendromu, hipertermi, hipotermi, taşikardi, taşipne ile birlikte yetersiz organ perfüzyonu belirtilerini içerir.

1992 yılında gerçekleştirilen Uzlaşa Toplantısında (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference

Committee) Bone ve ark.'ları sepsis tanımlamalarını yayınlamış (13), sepsisin yeni tanımlamalarına ek olarak 2004'te aşağıdaki tanımlar oluşturulmuştur (14).

İnfeksiyon

Mikroorganizmalara yada bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusundaki invazyonuna karşı vücudun geliştirdiği inflamatuvar yanıtla karakterize mikrobiyal fenomendir. Semptomatik, asemptomatik, subklinik olabilir.

Bakteriyemi

Kanda canlı bakterilerin bulunmasına denir (viremi, fungemi, parazitemi vb.). Kültürle doğrulanabilir.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Çeşitli klinik durumlara karşı vücudun sistemik inflamatuvar yanıt vermesidir. Klinik olarak SIRS denebilmesi için, aşağıdaki durumlardan en az ikisinin bulunması gereklidir:

1. Vücut ısısının $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ olması,
2. Kalp hızının $>90/\text{dk}$ olması,
3. Solunum sayısının $>20/\text{dk}$ veya PCO_2 'nin $<32 \text{ mmHg}$ olması,
4. Lökosit sayısının $>12000 / \text{mm}^3$ veya $<4000 / \text{mm}^3$ olması veya genç hücre formunun $>\%10$ olması

Sepsis

Vücudun enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt oluşturması ile birlikte ispatlanmış enfeksiyonun bulunması. Kültür negatif ise klinisyenin enfeksiyon varlığını öngörmesi ve/veya aşağıdakilerden birinin varlığı:

1. Belirgin ödem ve pozitif sıvı dengesi (20mL/kg/20 saat)
2. Hiperglisemi: Glukoz>120mg/dL (DM yok iken)
3. İnflamasyon belirteçleri: CRP>2SD, prokalsitonin>2 SD
4. Mikst venöz saturasyon (SVO2)>%70
5. Kardiyak indeks: CI>3.5L/dk/m²

Ağır sepsis

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon (mental durum değişiklikleri, oligüri, laktik asidoz) veya hipotansiyon (sistolik arter basıncı <90mmHg veya 40 mmHg oranında azalma) bulgularının olması durumudur.

- Hipoksemi: PaO₂'nin <75 mm Hg,
- Oligüri: İdrar çıkışının <30 mL/saat,
- Laktik asidoz: Serum laktatının >2 mmol/L,
- Mental durumda bozulma: Glaskow Koma Skoru'nun >3 olması. (Hastada sedasyon olmamalı.)
- Koagülasyon bozuklukları: INR>1.5 veya APTT>60 sn
- Trombositopeni: PLt<100000
- Hiperbilirubinemi: Total Bilirubin>2mg/L veya 35mmol/L
- Hemodinamik parametreler: Arteriyel hipotansiyon: SBP<90, MAP<70 veya SBP'da alışılmış değerlere göre 40 mmHg'dan fazla düşüş

Septik şok

Sepsis ile beraberinde uygun sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon ile hipoperfüzyon bulgularının bulunması durumudur. Mental durumda bozulma, laktik asidoz ve oligüri de tabloda mevcuttur.

Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS)

Akut kritik hastada iki veya daha fazla organın etkilendiği ve homeostazın müdahale olmadan (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz gibi) sağlanamadığı durumdur. MODS primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır; Primer MODS'ta

hasar, akut olarak erken dönemde organın kendisinde meydana gelir. Primer MODS'ta, SIRS'teki anormal ve aşırı inflamatuvar yanıt, sekonder MODS'taki kadar belirgin değildir. Sekonder MODS, organın kendisine direkt yapılan hasar yüzünden değil, anormal ve aşırı inflamatuvar yanıtla bağlı meydana gelir. SIRS tablosu içinde tanımlanan MODS'dur.

Tüm bu çalışmalar ve gelişmelere rağmen sepsis ve ilişkili tabloların tanısı klinisyenlere sorun teşkil etmeye devam etmektedir. Sepsis tanısı bir grup klinik bulguya dayanılarak konur ve en sık olarak enfeksiyon olmak üzere bir kaynak nedeninin araştırılmasına yönlendirilir. Yukarıda yapılan tanımlamalar kullanılmakla birlikte birtakım eksiklikleri nedeniyle eleştirilmektedir. Bazı yazarlar hipotansiyon ve organ yetersizliğini sepsis sendromunun parçası olarak kabul ederlerken diğerleri bunları sadece septik şok tanımında kullanmakta ve böylece karışıklık daha da artmaktadır. Eleştiri nedenlerinden birisi SIRS'ın nonspesifik yapısıdır, zira birçok hasta YBÜ'ne yatışı sırasında enfeksiyon tespit edilmiş veya edilmesin SIRS kriterleri taşırlar (15). Diğer yandan sepsis tanısı alan hastaların önemli bir kısmında enfeksiyon dökümente edilemeyebilir. Ayrıca bu tanımlamalar organ yetersizliği için altta yatan patofizyolojik mekanizmalar ve enfeksiyonun mevcut olduğu süre refere edilmemiştir.

Sepsis etiyojisi ile ilgili çalışmalarda SIRS ve sepsis oluşumunda TLR4 reseptör aktivasyonunun rolü incelenmiş, enfeksiyon hastalıklarının çoğunda sepsis oluşmamasının TLR4 aktivasyon baskılanmasına bağlı olduğu gösterilmiş. Bu bilgiden yola çıkarak sepsis ve ilişkili durumlara eğilimin moleküler bazda endojen proteinlerin varyasyonu ve kontrolü ile öngörülebileceği sonucuna varılmıştır. TNF, IL-1, IL-6, HMGB gibi sitokinlerin sepsis ve septik şokta kardiyovasküler bozukluklar ve organ disfonksiyonunda önemli rol oynayan endojen proteinler olduğu gösterilmiş. Pro ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki etkileşimler inflamatuvar yanıtı düzenlemektedir. Çalışmalarda IL-6 yükselmesi ile sepsiste mortalite oranını korele bulunmuştur (16,17). Pro inflamatuvar sitokinler travma, enfeksiyon veya herhangi bir hasara karşı immun yanıtın moleküler bazda kodlarını oluşturmaktadır(18). Örneğin aspartat spesifik proteazlardan olan Caspase

sitokin üretimi ve apoptozu düzenleyerek sepsis patogenezinde rol oynamaktadır. Caspase'ı kodlayan insan genindeki bir polimorfizm sepsise eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (19).

ACCP/SCCM uzlaşısı konferansında oluşturulan sepsis tanım kriterleri, nonspesifik yapısı nedeniyle, tüm bu etiyolojik yapıyı, sepsisin oluşum ve ilerleme mekanizmasını tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle sepsisin gelişimini daha kesin şekilde tanımlayacak yeni bir sistem ihtiyacı ortaya çıkmıştır. SIRS modelinin çok geniş bir model olduğu, sepsis hastalarının daha kesin şekilde tanımlanarak, yani gelişen tanı ve tedavinin başarı oranını arttırabileceği konularında fikir birliği sağlanmıştır. Bu amaçla PIRO olarak adlandırılan daha geniş detaylı ve sistematik bir tanımlama modeli önerilmiştir (20).

PIRO tanımı P-predisposition; I-insult, infection; R-response; O-organ dysfunction olarak yapılmıştır. Predispozisyon kısa dönem sağkalımda azalmaya neden olan premorbid hastalık; enfeksiyon kültür ve patojenlere duyarlılık; yanıt SIRS, sepsis ve şokun diğer bulguları, CRP; organ disfonksiyonu yetersizliğe giren organ sayısı veya MODS-SOFA gibi skorlama ile PIRO konsepti tanımlanmaktadır.

Sepsisin erken döneminde kardiyak output artar. Periferik damar direnci azalır. Arteriyel kan basıncı düşer. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır. Pek perfüzyon bozulmaz. Bu dönemi şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi, klinik olarak şok kabul edilmektedir. Hastalarda, hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir. Deri sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozuklukları belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soluk ve soğuktur (soğuk şok). Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm takip eder.(21, 22, 23, 24)

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas,

gastrointestinal sistem, metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir. Sepsiste hipotansiyon ile beraber oligüri gözlenir. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Hastanın saatte 20 mL'den az idrar çıkarması oligüri olarak tanımlanmaktadır. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir. Bakteriyel endokardit, ventriküloatrial şant infeksiyonu, piyojenik organ infeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinde infeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (21,25,26). Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık sık görülür. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (21,25,28). Sepsis en sık akut DIC nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, damardan injeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok DIC tablosunu ağırlaştırır. DIC, hem gram negatif bakteriyel sepsislerde ve hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde görülme sıklığı daha fazladır (24,25,27).

YBÜ'ne kabul edilen hastalar çok farklı koşullarda olabildiğinden bu hastaların ve YBÜ'lerinin morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi çok önemli, ancak oldukça zordur. Bundan dolayı çeşitli skorum sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde hastalığın süresi, tipi, derecesi, hastanın fizyolojik rezervi, tedaviye yanıtı, tedavinin derecesi, tedavinin tipi gibi etkenler gözönüne alınarak hasta değerlendirilmeye çalışılır (29). Günümüze kadar, kritik hastalıklardaki prognoz ve sonucun belirlenmesi oldukça karışık olarak görünüyor ve kritik hastalıklara yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi boyunca mortal olarak bakılıyordu. Bu yüzden mortalite tahminine yönelik skorum sistemleri geliştirildi. Yoğun bakım uzmanlığı giderek gelişirken ve hasta sağkalım oranı giderek düzelerken nörofizyolojik disfonksiyon,

posttravmatik stres bozuklukları, bozulmuş yaşam kalitesi ve ilerleyen derin kas zafiyeti gibi konuları içine alan uzun dönemde morbidite (longterm morbidity) terimi ortaya çıktı. Böylece kritik hastalığın ciddiyeti, karışıklığı ve tedavisini yakalamak için geliştirilen sistemlere ek olarak uzun süreli morbiditeye etkili olacak organ disfonksiyon bozukluklarını içeren ileri bir anlayışa ihtiyaç doğdu (30). Skorlama sistemlerinin gelişmesindeki evrim son 20 yıl içerisinde ivme kazanmıştır ve hala devam etmektedir. Neredeyse geliştirilen skorlama sistemlerine her gün bir yenisi eklenmiştir. Bunun nedeni, her skorlama sisteminde kriterlerin belirlenmesinde yetersizlik olması veya hasta gruplarında kullanılabilirliğinin kısıtlı olmasıdır.

Skorlama sistemleri birçok amaçla kullanılır. Skorlama sistemleri YBÜ'deki hastaların prognozlarının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Organ yetmezlikleri YBÜ'de kalış süresini uzatmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

Yoğun bakım ünitesinde hastaların fizik kapasiteleri, sistem fonksiyonları, genel durumları ile özgeçmişleri göz önüne alınarak değerlendirme yapmaya olanak sağlayan ve prognozu tahminde yardımcı olan skorlama sistemleri geliştirilmiştir ve bu skorlama sistemleri kullanılarak tedavi protokolleri oluşturulur.

Günümüzde, hastalığın ciddiyetini göstermek için kullanılan sistemlerden en yaygını "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation" (APACHE) denilen "Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme" Skorlama sistemidir. Bu sistem daha sonraları modifiye edilerek APACHE II ve APACHE III geliştirilmiştir (3,4).

APACHE skorlama sistemi, ilk geliştirilen prognostik skorlama sistemidir. 1981 yılında üretilmiştir (2). O zamandan beri birçok değişiklik yapılmış ve her biri kendi gücüne ve limitlerine sahip daha yeni sistemler geliştirilmiştir.

APACHE I: Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Parametreler literatür incelemelerinden ve uzman klinisyenlerin verilerinden üretilmiştir. YBÜ'lerde hastanın o anki akut fizyolojik durumu ile yaş ve kronik sağlık

durumunu değerlendiren ve 34 parametreden oluşan bir sistemdir. Değerlendirilmesi güç olduğu için kullanılmamaktadır(2).

APACHE II: APACHE I'in basitleştirilmiş şeklidir. On ayrı merkezde 5815 yoğun bakım hastasının verileri kullanılarak geliştirilmiştir. Oniki fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi esasına dayanır. Hastanın genel durum, yaş ve oniki fizyolojik ölçümünün hastaneye kabulünü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate alınır. APACHE II sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının karşılaştırılmasını mümkün kılmıştır. Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde aşağı yukarı %1'lik bir artışı gösterir.

Akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirme skoru toplamı total APACHE II skorunu verir. Teorik olarak en yüksek skor 71 olmakla birlikte, 50'nin üzerinde pek görülmemektedir. Toplam skor mortalite ile paralellik gösterir. Örneğin; skor 10 ise mortalite %10, 20 ise %20, 30 ise %40, 35 ise %75'tir.

APACHE III: 1988-1990 yılları arasında 17.440 yoğun bakım hastasının verileri ile APACHE II sisteminin geliştirilmesi ve genişletilmesi çabaları sonucu, 1991 yılında kullanılmaya başlanmış bir sistemdir. 1998 yılında güncelleştirilmiştir. Fizyolojik anormallikleri, yaş ve kronik sağlık durumunu dikkate alır. Vital bulgular, laboratuvar testleri ve nörolojik durumu yansıtan 17 fizyolojik değişkene ek olarak yaş ve kısa vadede mortalite üzerine önemli etkisi olan yedi ciddi durum puanlanır. Bunların toplamı; fizyolojik puanlar 0-252, yaş 0-24 ve kronik sağlık değerlendirmesi 0-23 olmak üzere 0-299 olabilir. Toplam puandaki her 5 puan artışı, mortalite olasılığını artırır. Skor ne kadar yüksekse hastanın durumu o kadar ciddidir. Karışık, değerlendirilmesi zordur.

"Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi" Sequential Organ Failure Assessment (**SOFA**), 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin ikincil organ fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğini mümkün olduğunca objektif olarak

tanımlamak için önerdiği bir skora sistemidir (5). Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nonseptik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden “ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi” olarak yeniden adlandırılmıştır. Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar. Burada altı organ sisteminin fonksiyonu normal değer 1 olmak üzere 1-4 arasında puanlanır. Her gün en kötü değer kaydedilir.

2. PROGNOZ

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Çeşitli çalışmalarda ölüm oranı %20-80 arasında bildirilmektedir (31,32). Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50 (32,33,34,35,36), gram pozitif bakteriyel sepsislerde % 20-30 (34,37) ve anaerob sepsislerde ise ölüm oranı %15-30 dur (38). Şok, DIC, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı %70-90 arasında değişmektedir (33,39). Etkenlere göre de ölüm oranları farklılık gösterir. En yüksek ölüm oranı *P.aeruginosa* sepsislerinde bildirilmektedir (33,40,39). Sepsiste prognozu etkileyen birçok faktör aşağıda gösterilmiştir:

- Altta yatan hastalık
- Nötropeni
- Hipogammaglobulinemi
- Diyabet
- Alkolizm
- Böbrek yetmezliği
- Solunum yetersizliği
- Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri gibi)
- Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
- İnfeksiyon kaynağı
- İnfeksiyonun geliştiği yer (Nozokomial)
- Hastanın yattığı servis (Yoğun bakım ünitesi)
- Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
- Tedavinin başlanmasına kadar geçen zaman
- İleri yaş

3. ETİYOLOJİ

Sepsis etiolojisinden birçok bakteriyel etken sorumludur. Ciddi sepsise neden olan enfeksiyonların dört ana kaynağı vardır. Bunlar solunum yolları, karın, üriner sistem ve primer bakteriyemi olarak sıralanabilir ve ciddi sepsis kaynaklarının %75'ini oluşturur (37,41). Alt solunum yolları ve intraabdominal enfeksiyonlarda mortalite oranlarının en yüksek olduğu bulunmuştur (42).

Antibiyotiklerin kullanım alanına girmeden önce streptokoklar ve stafilokoklar en sık sepsis nedeni olan bakterilerdir. Antibiyotik döneminde ise gram negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlandı (35,36). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda, gram pozitif bakterilerin sepsis etkeni olarak izole edilme oranlarında tekrar artışların olduğu, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış olduğu dikkati çekmektedir (36).

Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; *Staphylococcus aureus*, koagulaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus türleri*, *Escherichia coli* ve diğer barsak bakterileri, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermantatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalardır. Anaeroplara, nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmesi düşük orandadır. Toplumda gelişen sepsislerde ise; *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. Coli* ve diğer barsak bakterileri en sık izole edilen bakterilerdir. Anaerop bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsislerde az oranda etken olabilirler (43).

Değişik çalışmalarda, sepsislerin % 20-64'ünde gram negatif bakterilerin etken olduğu, % 27-74'ünde gram pozitif bakterilerin etken olduğu, % 15 ve daha az oranda ise polimikrobiyal etken izole edildiği görülmektedir (33,43). İyi planlanmış klinik çalışmalarda, sepsislerde kan kültür pozitifliği % 70'e kadar çıkmaktadır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerini kapsayan bir yıllık çalışmalarda 119 nozokomiyal sepsis epizodunda , % 48,7 oranında gram negatif bakteriler sorumlu olup en sık izole edilen bakteriler; *P. Aeruginosa* ve *E. coli* idi. Gram pozitif koklar % 47,9 epizotta izole edildi ve metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) en sık izole edilen gram pozitif kok idi (44).

Sepsisin mikrobiyal etiyolojisinde son 20 yılda çok önemli değişiklikler olmuştur. Bunun en önemli nedeni özellikle nozokomiyal epizodlarda Gram pozitif organizmaların görülme oranında artış olmasıdır. Bunun nedeni katetere bağlı enfeksiyonlar ve bakteriyemilerdir. Sonuç olarak bakteriyemik epizodlarda Gram pozitifler Gram negatiflerin (%55-%45) önüne geçmiştir (45,42).

Yapılan çalışmalarda *Candida* ve Enterekok kaynaklı sepsislerin mortalite oranlarının yüksek olduğu (%30-40), Stafilokok kaynaklı sepsislerin mortalite oranının ise düşük olduğu (%15-20) tespit edildi (46,47).

4. SEPSİSTE TANI, TEDAVİ VE PROGNOZ KRİTERİ PROKALSİTONİN:

4.1.Prokalsitonin:

Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanısının yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir (48).

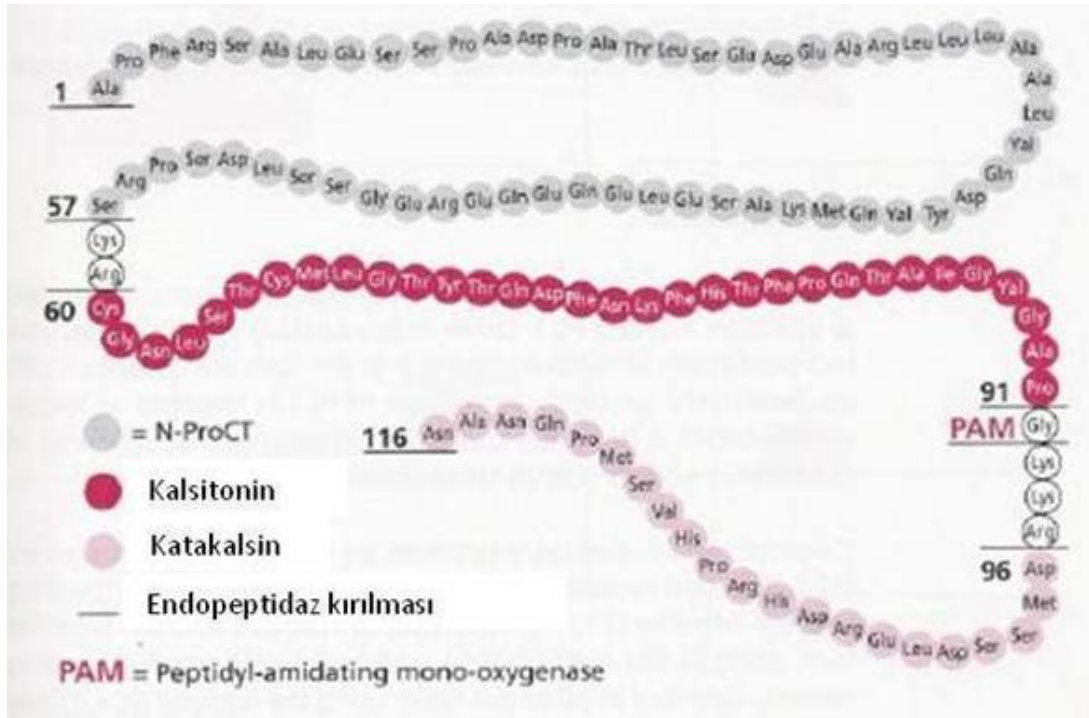
İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametresi vardır. Prokalsitonin (ProCT) kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. ProCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca ProCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (49).

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir (49,50). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, ProCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (49,51).

İnsan ProCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16kilodalton olan preprokalsitoninde; ProCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve ProCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 1). Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik ProCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (49). Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin,

tiroid bezinin C hücreleri tarafından ProCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (49,50).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen ProCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek ProCT seviyelerinin saptanmıştır. (49,51,52). İnflamatuvar nedenli ProCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir (49,52,53). ProCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde ProCT artışı gösterilememiştir (54).



Şekil-1. Prokalsitonin aminoasit dizilimlerinin şematik görünümü (49).

4.2.Prokalsitoninin Fizyolojik Özellikleri:

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü ProCT indükleyicileridir (49, 52). ProCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (49). ProCT'nin tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırmaktadır (51,55).

Sağlıklı bireylerde ProCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerde ve mevcut ProCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0,1 ng/ml). ProCT'nin 0,5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (49). Plazma ProCT konsantrasyonu 0,5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek ProCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel yada paraziter olmayan hastalıklarda ProCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste ProCT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (49).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. ProCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında ProCT birikiminin olmadığı ve plazma ProCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (49)

4.3:Prokalsitonin Tarihçe:

Enfeksiyonlar sırasında ProCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif ProCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır. 1980'li yılların sonlarında tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomalarında kalsitonin gibi ProCT'nin de arttığı gösterilmiştir. Yine aynı yıllarda ciddi enfeksiyonu olan hastalarda immunoreaktif kalsitonin değerlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat olasılıkla bu yükseklik kalsitoninden çok, özgül tanımlama yöntemi olmaması nedeniyle saptanamayan ProCT yüksekliği ile ilişkili olarak düşünülmektedir. 1992'de yanıklı hastalarda, ProCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, ProCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir (51).

İlk kez 1993 yılında ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum ProCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Bunu izleyen pek çok araştırmada, ProCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın viral enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda ProCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da ProCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır (49).

4.4:Prokalsitonin ve sitokinler

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı ProCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki ProCT artışı, TNF- α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. ProCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek

değerlere ulaşmaktadır. ProCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra ProCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda ProCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (49,52)).

ProCT seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (56,57). IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Ancak ProCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (53).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş ProCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin injeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, ProCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. ProCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (49).

CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. ProCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir. CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilecek bir belirteçtir. Ancak, ProCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, tranplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir (49).

Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı ProCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabirse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır (49,53).

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyarılarla da indüklenmekte, ProCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. ProCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir (49).

Farklı klinik durumlarda prokalsitonin yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda ProCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği) buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda ProCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gibi gözlemlendiği bildirilmektedir (56,57).

4.5: Prokalsitonin kullanım alanları

ProCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir (49,58,51).

ProCT'nin YBÜ'nde klinik yararının kanıtlandığı alanlar şunlardır (49).

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların

izlenmesinde,

- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılır.

Sonuç olarak, bir enfeksiyon hastalığının tanısında en değerli yöntem, etkenin izole edilerek belirlenmesi olmasına karşın, bu her zaman olanaklı olmayabilir ve hastanın tanısının acil olarak konulması gerekebilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki ProCT, ağır bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında önemli bir belirteçtir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay aldıktan sonra, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'nda Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi görmüş; prokalsitonin düzeyi kaydedilmiş, 1992 yılı ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine) uzlaşısı konferans kriterlerine uygun olarak sepsis tanısı almış hastalar ve bu kriterlere uymayan nonseptik toplam 53 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış, Haziran 2008-Ocak 2011 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm hastalar değerlendirmeye alınmış; 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar, intoksikasyon nedeniyle tedavi görenler, malignitesi olan hastalar, yoğun bakımda kalış süresi bir haftadan kısa olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar önce yatışları esnasında sepsis tanısı alan (S) ve nonseptik (N) şeklinde iki gruba, daha sonra yoğun bakımdan çıkıştaki durumuna göre sağkalan (I) ve ölenler (II) şeklinde olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.

Tüm hastaların hesaplanmış olan giriş ve çıkış günü SOFA (Tablo 1) ve giriş günü APACHE II (Tablo 2) skorları kaydedilmiş, çıkış günü APACHE II skorları ise hesaplanarak kaydedilmiştir. APACHE II skoru hastaneye yatış günü hesaplanan ve mortaliteyi gösteren bir skor olmasına rağmen, çalışmamızın amacına uygun olarak morbidite göstergesi olan ama çoğu zaman mortaliteyi tahmin için de kullanılan SOFA skoru ile kıyaslamak için çıkış değeri de hesaplanıp kaydedilmiştir. Hastaların yoğun bakımda günlük bakılmış prokalsitonin değerlerinden giriş ve çıkış günlerindeki değerleri kaydedilmiştir. Çalışmamızda prokalsitonin değeri ve APACHE II, SOFA skor değerlerinin mortaliteyi tahmindeki anlamlılıkları kıyaslanmıştır.

Sepsisli hastalarda infeksiyonu göstermesi açısından ProCT için "best cut off" değeri bulunmuş, bu parametre için duyarlılık ve özgüllük

hesaplanmıştır. Böylece inflamatuvar yanıtta sepsisi ve prognozu göstermede ProCT 'nin anlamlılıklarını değerlendirmek için "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğrisi elde edilmiş ve Area Under The Curve " (AUC) alanları matematiksel olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızın istatistiksel analizinde gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U Testi kullanılmıştır. Sepsiste mortaliteyi tahmin etmede APACHE II, SOFA ve prokalsitoninin anlamlılıklarını değerlendirmek üzere hastaların yatışında elde edilen verilerden Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri çizilmiş ve eğrinin altında kalan alan (area under the curve AUC) hesaplanmıştır. Her parametre için mortaliteyi saptamada eşik değerleri maksimum duyarlılık, özgüllük değerleri bulunmuştur.

Tüm istatistiksel hesaplamaları, SPSS 17,0 (Statistical Program for Social Science) istatistik programı ile yapılmıştır. P değeri < 0.05 olarak belirtilmiştir. Veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Tablo 1: SOFA SKORU

	0	1	2	3	4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon (trombosit x10 ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hepatik Sistem (bilirübin, mg/dL)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	>12
KVS (hipotansiyon)	Yok	OAB < 70	Dopamin <5µ/kg/dk	Dopamin >5µ/kg/dk Adrenalin <0,1 mg/kg/s Noadrenalin <0,1mg/kg/s	Dopamin >15 µ/kg/dk veya Adrenalin >0,1 mg/kg/s Noadrenalin >0,1mg/kg/s
Santral Sinir Sis. Glaskow Koma Skalası	15	13 - 14	10 – 12	6-9	<6
Renal Sistem (Kreatinin, mg/dL)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	>5,0

Tablo 2: APACHE II Skoru

FİZYOLOJİK DEĞERLER	YÜKSEK ANORMALLİK					DÜŞÜK ANORMALLİK ARALIĞI			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Vücut Isısı - Rektal (C°)	≥41	30 - 40,9		38.5-38,9	36-38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤29
OAB	≥160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤49
Kalp Hızı/dk	≥180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40-54	≤39
Solunum/dk	≥50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤5
Oksijenasyon a. FiO ₂ >0,5 ise A-aDO ₂	≥500	350 - 499	200 - 349		<200				
Oksijenasyon b. FiO ₂ <0,5 ise PaO ₂					PO ₂ > 70	61 - 70		55 - 60	PO ₂ > 55
Art. Ph	≥7.7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	<7,15
Serum K ⁺ (mmol/L)	≥7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		<2,5
Serum Na ⁺ (mmol/L)	≥180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 129	<110
Keratinin (%mg) (ABY varsa x2)	≥3.5	2 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50 - 59,9	46 - 49-9	30 - 45,9		20 - 29,9		<20
Lökosit (Total/mm ³) (000)	≥40		20 - 39,9						
GKS (Glaskow Koma Skoru)									
A Akut Fizyoloji Skoru 12 değişkenin toplamı									

B) YAŞ SKORU:

<44 **0**

5-54 **2**

55-64 **3**

65-74 **5**

>75 **6**

C) KRONİK SAĞLIK SKORU (Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi):

a.Nonkoopere veya acil postop hasta için -5

b.Seçilmiş postop hasta için -2 puan

Karaciğer: Biopsi ile kanıtlanmış siroz ve belgelenmiş portal HT; ve buna bağlı geçirilmiş üst GİS kanamaları; veya önceden geçirilmiş hepatik yetmezlik, ensefelopati koma öncesi epizodları.

Kardiyovaskuler: Anjina yapan, dinlenme ve minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren class IV kalp yetmezliği.

Solunum: Ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik kısıtlayıcı, engelleyici veya vaskuler hastalığı olan yani merdiven çıkamama, işlerini yapamama, belgelenmiş kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner HT (>40 mmHg) veya respiratuar bağımlılık.

Renal: Kronik diyalize tabi.

İmmünkompres: İmmün supresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı. İnfeksiyona direnci azalmış lösemi, lenfoma veya AIDS.

APACHE II SKORU= A+B+C

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın yoğun bakıma alınma tanıları Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastalar bu tanılar altında iken, yoğun bakıma alındıklarında ACCP/SCCM uzlaşısı kriterlerine göre sepsis tanımına uyanlar septik hasta olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın dağılımı septik yaşayan (SI=6), sepsisten ölen (SII=21), nonseptik yaşayan (NI=11) ve nonseptik ölen (NII=15) şeklinde olmuştur.

Tablo 3: Hastaların yoğun bakıma alınma tanıları

PRİMER TANI	HASTA SAYISI
Solunum yetmezliği	36
SAK	4
Kafa Travması	2
Politravma	8
Hemorajik Şok	1
KBY	1
Hipernatremi	1

Sepsis nedeniyle ölenlerin yaş ortalaması, nonseptik nedenlerle ölen ve sepsis tanılı olup yaşayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.05$). Septik yaşayanların yaş ortalaması diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha az olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yatış süreleri karşılaştırıldığında, sepsis tanılı yaşayan gruptaki hastaların diğer gruplara göre yoğun bakımda daha uzun süre kaldıkları görülmektedir. Nonseptik yaşayan hastalar ise daha kısa sürede yoğun bakımdan taburcu olmuştur.

Tablo 4’de septik ve nonseptik hastaların ortalama yaşı, ortalama yatış süreleri, cinsiyetler arası mortalite oranları verilmiştir.

Tablo 4: Septik ve nonseptik hastaların ortalama yaşı, hastanede yatış süresi ve cinsiyetlerin mortalite oranları

GRUP	NI(n=15)	NII(n=11)	SI(n=6)	SII(n=21)
HASTA YAŞI	43.47±14,6	52.55±23,7	36.33±14,1#	58.24±18,9*
YATIŞ SÜRESİ	19.2±12,4¥	21.09±17.04	41.16±38.53#	22.28±17.52*
ERKEK	8 (%54)	8 (%72)	4 (%66)	11 (%52)
KADIN	7 (%46)	3 (%27)	2 (%33)	10 (%47)

(NI=Nonseptik yaşayan, NII=Nonseptik ölen, SI= Septik yaşayan, SII=Septik ölen)

(* Septik ölen grup ile nonseptik gruplar arasında, # Septik yaşayan grup ile tüm gruplar arasında, ¥ Nonseptik yaşayan ile tüm gruplar arasında)

Mortalite ile sonuçlanan gruplar arası skorlar ve prokalsitonin değeri karşılaştırıldığında; nonseptik hastalara göre septik ölen grupta SOFA giriş günü skoru anlamsız, SOFA çıkış günü skoru anlamlı ($p<0.009$), APACHE II çıkış günü skoru anlamlı ($p<0.001$), ProCT değeri için yatış ve çıkış günü değerleri yüksek oranda anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızda ProCT değerinin yüksekliği septik ölen grupta SOFA çıkış günü skoru ile korele bulunmuştur, aynı korelasyon APACHE II çıkış günü skoruyla da tespit edilmiştir.

Septik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında SOFA ve APACHE II çıkış günü skorları ve ProCT çıkış günü değerleri septik ölen grupta septik yaşayan gruba göre yüksek oranda anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Nonseptik hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında, nonseptik ölen grupta SOFA çıkış , APACHE II yatış ve çıkış günü skorları yüksek oranda anlamlı bulunurken ($p<0.001$), ProCT çıkış günü değeri nonseptik ölen hastalar için anlamlı tespit edildi ($p<0.005$).

Yaşayan gruplar kendi aralarında değerlendirilirken, septik yaşayan grupta SOFA yatış, APACHE II yatış ve çıkış, ProCT yatış günü değerleri daha anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sepsisten ölen hasta grubu diğer tüm gruplara göre en yüksek çıkış günü SOFA değerleri ve en yüksek giriş ve çıkış günü prokalsitonin değerlerine sahiptir. Septik veya nonseptik sağkalan hastaların çıkış günü prokalsitonin değerleri anlamlı olarak ölen hastalara göre düşük bulunmuştur.

Tablo 5'te grupların SOFA, APACHE II günü skorları ve ProCT düzeyleri verilmiştir.

Tablo 5: Grupların SOFA, APACHE skorları ve PROKALSİTONİN (ProCT) düzeyleri

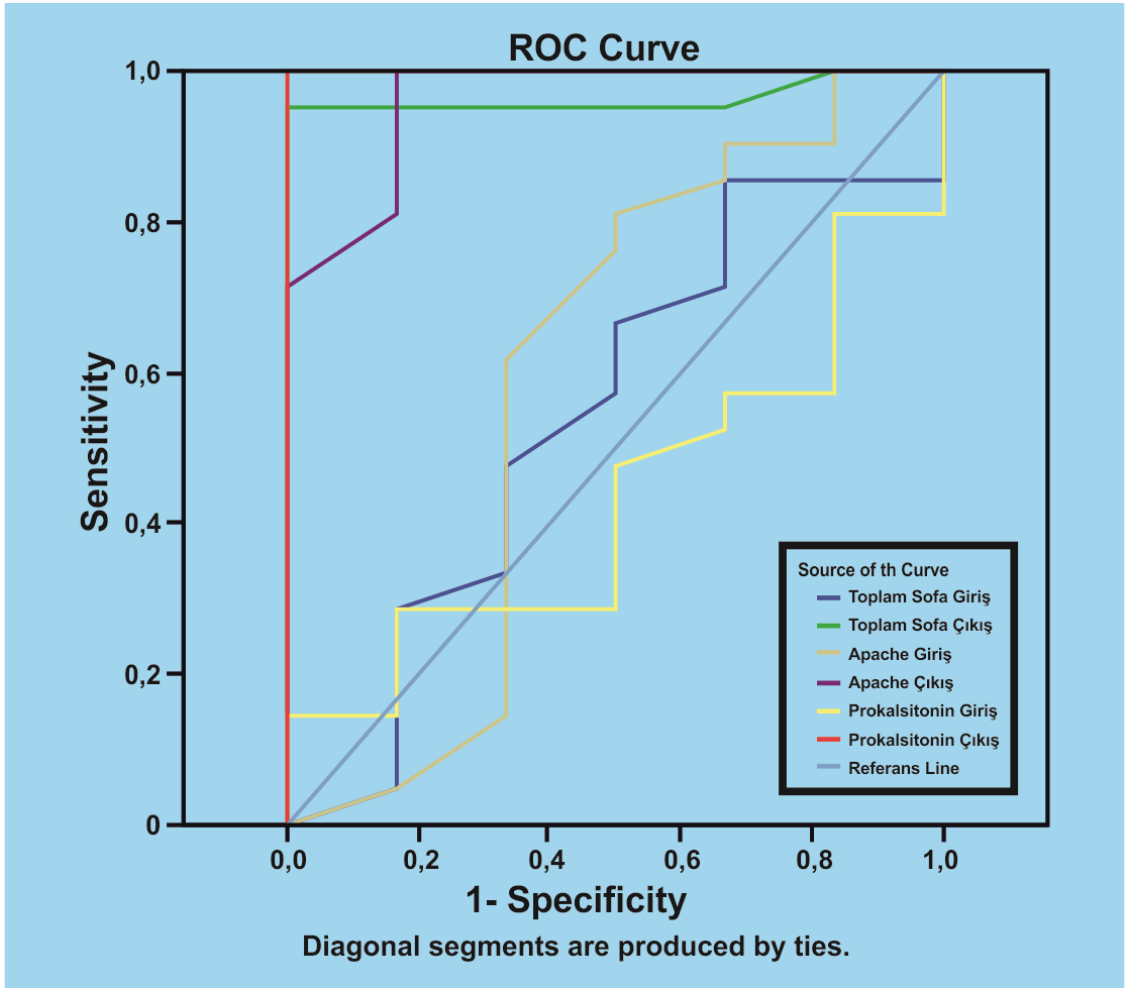
GRUP	NI (n=11)	NII (n=15)	SI (n=6)	SII (n=21)
SOFA yatış	7.13±3.58	9.63±3.13	8.66±3.88†	8.95±3.33
SOFA çıkış	2.93±2.37	11.18±3.57#	4.00±2.60	15.71±4.14*‡
APACHE II yatış	15.93±7.98	30.27±8.27#	25.00±12.31†	27.61±8.15
APACHE II çıkış	13.26±9.14	38.63±9.37#	17.33±9.41†	39.28±9.05*
ProCT yatış	1.68±2.30	2.25±3.72	8.51±10.23†	13.18±22.96‡
ProCT çıkış	0.28±0.51	3.63±5.28#	0.34±0.30	44.53±41.86*‡

(NI=Nonseptik yaşayan, NII=Nonseptik ölen, SI= Septik yaşayan, SII=Septik ölen)

[‡ Nonseptik ölen ile septik ölen grup arasında (NII-SII), † Nonseptik yaşayan ile septik yaşayan arasında (NI-SI), # Nonseptik yaşayan ve nonseptik ölen arasında (NI-NII), * Septik yaşayan ve septik ölen arasında (SI-SII) ($p<0.05$)]

Duyarlılık ve özgüllük değerleri kullanılarak ProCT için "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğrisi çizilmiş ve "Area Under the Curve" (AUC) hesaplaması yapılmıştır. ProCT için AUC 1,0 olarak bulunmuştur.(Şekil 2)

Septik hastalarda mortaliteyi göstermek için yapılan retrospektif istatistiksel çalışmamızda, ProCT için duyarlılık, özgüllük değerlerine bakılmıştır. Öncelikle matematiksel olarak ProCT için "best cut off" değeri hesaplanmış ve septik hastalarda "best cut off" **0.53 ng/ml** olarak bulunmuştur (duyarlılık **0.714**, özgüllük **0.833**) bulunmuştur.



Şekil 2: ProCT, SOFA, APACHE II giriş çıkış günü değerleri için ROC eğrisi

Tablo 6 ve 7’de nonseptik ve septik hastalarda mortaliteyi saptamada giriş ve çıkış günlerindeki SOFA, APACHE II ve ProCT’nin duyarlılık, özgüllük, AUC ve eşik değerleri verilmiştir.

Çalışmamızda **septik** hastada mortaliteyi tahmin etmede **SOFA** çıkış günü skoru yüksek duyarlılık (0.952), özgüllük (0.667) ve AUC (0.964) değerlerine sahipti. **APACHE II** çıkış günü skoru aynı grup için yüksek duyarlılık (1.0), özgüllük (1.0) ve AUC (0.960) değerine sahipti. **ProCT** çıkış günü değerleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p<0.000$)

Nonseptik hastada mortalite tahmininde; **SOFA** çıkış günü skoru yüksek duyarlılık (0.95), özgüllük (0.667) ve AUC (0.985) değerlerine sahipti, **APACHE II** giriş ve çıkış günü skoru aynı grup için yüksek duyarlılık (1.0), özgüllük (1.0) ve AUC (0.912) değerlerine sahipti. **ProCT** çıkış günü değerleri ise nonseptik grupta da yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$)

Tablo 6: Nonseptik hastada mortaliteyi saptamada **duyarlılık, özgüllük, AUC ve eşik değeri**

Nonseptik hasta	Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	P değeri
SOFA giriş	3.5	0.95	1.0	0.70±0.105	0.087
SOFA çıkış	4.5	0.95	0.667	0.985±0.018	0.000
APACHE II giriş	11	1.0	1.0	0.912±0.057	0.000
APACHE II çıkış	9	1.0	1.0	0.970±0.280	0.000
ProCT giriş	0.095	1.0	1.0	0.476±0.121	0.836
ProCT çıkış	0.210	1.0	0.667	0.882±0.066	0.001

Tablo 7: Septik hastada mortaliteyi saptamada duyarlılık, özgüllük, AUC ve eşik değeri

Septik hasta	Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	P değeri
SOFA giriş	3.5	0.952	1.00	0.544±0.140	0.748
SOFA çıkış	3.5	0.952	0.667	0.964±0.037	0.009
APACHE II giriş	11	1.00	1.00	0.591±0.165	0.502
APACHE II çıkış	9	1.00	1.00	0.960±0.420	0.001
ProCT giriş	0.095	0.905	1.00	0.433±0.121	0.602
ProCT çıkış	0.530	0.714	0.833	1.00±0.000	0.000

V.TARTIŞMA

Sepsisin tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, sepsis yoğun bakımda morbidite ve mortalite açısından sorun teşkil etmeye devam etmektedir. Yoğun bakım hastalarında hastalık şiddet skorlarının mortaliteyi tahmindeki doğruluk derecesi genellikle yaşayan ve ölen hastaların ayrımını yapabilme yetilerine ve gözlenen ile tahmin edilen mortalite arasındaki benzerlik esasına dayanır (60). Bu çalışma ile septik ve nonseptik yoğun bakım hastalarında mortaliteyi tahminde APACHE II, SOFA skoru ile ProCT düzeylerinin öngörüşel değerini araştırdık ve septik hastalarda mortaliteyi tahminde APACHE II ve SOFA skorunun ve ProCT düzeylerinin bu açıdan anlamlı olduğunu bulduk.

Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirdiğimiz septik ve nonseptik toplam 53 yoğun bakım hastasında, mortalite tahmininde ProCT değerlerinin, SOFA ve APACHE II skorlarının ilişkisini araştırdık. APACHE II mortalite tahmininde kullanılan bir skorlama sistemi olarak ilk 24 saatte ölçülür. Çalışmamızda retrospektif olarak hesaplanmış APACHE II giriş günü skoru, hesaplanmış giriş ve çıkış günü SOFA skoru kaydedilmiştir. APACHE II skorunun SOFA ile kıyaslayabilmek için çıkış günü APACHE II skoru hesaplanarak istatistiksel analize katılmıştır. Hastaların günlük bakılmış olan ProCT değerleri de giriş ve çıkış günü şeklinde kaydedilmiştir. Morbiditeyi tahmin için kullanılan SOFA skorlama sisteminin, mortaliteyi tahminde de kullanılabileceğini ve APACHE skoru kadar anlamlılık taşıdığını çalışmamızda göstermeyi amaçladık.

Yaptığımız istatistiksel analizde hastaların yatış ve çıkış SOFA ve APACHE II skorları ile yatış çıkış günü ProCT değerleri nonseptik ve septik yaşayan-ölen gruplar arası karşılaştırıldığında septik ölen grupta çıkış günü ProCT değerini anlamlı bulduk ($p<0.000$). Nonseptik ve septik ölenler karşılaştırıldığında, septik ölen hastalarda SOFA çıkış günü skorunu ProCT

yüksekliğiyle korele bulduk. Aynı değerlendirme APACHE II skoruyla da aynı korelasyonda çıktı. Çalışmamızın amacına uygun olarak ProCT yüksekliği septik hastada mortaliteyi tahminde SOFA skoru ile birlikte önemli bir parametre olarak bulundu.

Brezilya'da 2004-2005 yılında yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan bir çalışmada 1.179 hasta analiz edilmiştir. Hastalar ACCP/SCCM uzlaşısı konferansı kriterlerine göre monitorize edilerek SIRS septomları gösteren toplam 1.048 (%88,9), hastanın 554'ünde (%47) infeksiyon varlığı kanıtlanmıştır. Bunların 30 (%2,5) tanesi sepsis, 269 tanesi (%22,8) ciddi sepsis ve 255 tanesi (%21,6) septik şok tanısı almıştır. Septik hastalarda APACHE II ve SOFA skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu ($p < 0.001$) istatistiksel olarak gösterilmiştir. Mortalite oranlarına bakıldığı zaman; septik hastaların %32,8'i, ciddi sepsisli hastaların %49,9'u, septik şok tanılı hastaların ise %72,7'si mortalite ile sonuçlanmıştır. Bu çalışma ile hastanede yatan hastalarda sepsis insidansının yüksek olduğu, septik hastalarda da mortalite oranının yüksek olduğu gösterilmeye çalışılmıştır. APACHE II kadar SOFA skorunun da mortalite değerlendirmesinde öngörüselsel açıdan önemli olduğu gösterilmiştir (59).

Yoğun bakım ünitesinde organ disfonksiyon skoru olarak SOFA skorunun mortaliteyi tahmindeki yeterliliğini, mortalite tahmin skoru olan APACHE II ile karşılaştırdık. **Septik** hastada mortaliteyi tahmin etmedeki duyarlılık, özgüllük ve AUC değerlerinin sırasıyla **SOFA yatış** için **0.952**, **1.00** ve **0.544**; **APACHE II yatış** için **1.00**, **1.00** ve **0.591** olduğunu bulduk. Bu skorların **septik** hastalarda **çıkış** değerlendirmelerini ise sırasıyla **SOFA için 0.952**, **0.667** ve **0.964**; **APACHE II için 1.00**, **1.00** ve **0.960** olarak tespit ettik. Çalışmamızın sonucunda SOFA skorunun septik hastada mortaliteyi tahminde APACHE II kadar yeterli olduğunu, ProCT yüksekliğinin de öngörüselsel olarak değerli olduğunu bulduk.

Timsit ve ark.'ları (60) 1685 yoğun bakım hastasında yaptıkları bir çalışmada, bir hafta boyunca hergün SOFA ve LODS gibi morbidite tahmininde kullanılan skorları hesaplamış ve yoğun bakım mortalite

tahmininde (SOFA AUC=0.766, LODS AUC=0.720), yandaş hastalıkların şiddetinin ölüm riskine katkıda bulunduğunu bulmuşlardır. Biz çalışmamızda APACHE II ve SOFA skorlarını kullanarak mortaliteyi tahmin etme gücünü karşılaştırdık ve septik hastalarda mortalite tahmini için SOFA skorunun da APACHE II skoru kadar değerli olduğunu bulduk.

Brunkhorst ve ark.'ları (61) çalışmalarında PCT'nin 2 ng/mL ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda septik yoğun bakım hastalarında ProCT eşik değerini daha düşük düzeyde, **0.53ng/mL**, belirlememize rağmen; bu eşik değerinde dahi mortaliteyi tahmindeki duyarlılık, özgüllük ve AUC değerlerini **ProCT çıkış** için sırasıyla **0.714**, **0.833** ve **1.00** olarak tespit ettik.

Finlandiya'da Tampere Üniversitesi Hastanesinde yapılan prospektif bir çalışmada, yoğun bakım hastalarında sağ kalım tahmini için ProCT değeri araştırılmıştır. 242 septik şoklu ve ciddi sepsisli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların 0.gün ProCT değeri ve sağ kalan 155 hastanın 72.saat ProCT değeri ölçülmüş; 0.gün ortalama ProCT değeri 5,0 ng/ml, 72.saat ortalama ProCT değeri 1,3 ng/ml olarak bulunmuştur. Ciddi sepsisli pozitif kan kültürü olan hastalarda ProCT düzeyi, negatif kan kültürü olanlara göre daha anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). ProCT düzeyi yaşayan ve ölenlere göre farklı değil ama 72.saatte ProCT düzeyinde %50'den fazla düşüş olan hastalar, %50'den az düşüş olan hastalara göre mortalite daha anlamlı oranda düşük bulunmuştur (p<0.007).(62)

Yunanistan'da yapılan prospektif bir çalışmada, sepsisin akıbetini tahminde ProCT değerinin iyi bir gösterge olup olmadığı araştırılmıştır. Çok merkezli olarak, 1156 hasta çalışmaya dahil edilmiş, bunların 234'ü yoğun bakımda sepsis tedavisi gören, 922'si yoğun bakım dışındaki hastalardan oluşmuştur. Bu hastaların 24.saatteki ProCT değeri ölçülmüştür. Yoğun bakım dışındaki hastalardan ProCT düzeyi ≤ 0.12 ng/ml olan hastaların %8'i ölmüştür. Bu hastalardan ProCT düzeyi ≥ 0.12 ng/ml olanların mortalite oranı %19,9 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada mortalite tahmini için ProCT yüksek

güvenirlikte (%95) bir gösterge olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Yoğun bakımda tedavi gören sepsisli hastalardan ProCT düzeyi $\leq 0.85\text{ng/ml}$ olanlar için mortalite %25,6 iken, ProCT düzeyi $\geq 0.85\text{ng/ml}$ olanlar için mortalite %45,3 olarak bulunmuştur. Sepsisli hastalarda mortalite tahmininde ProCT düzeyi yüksek güvenilirlikte (%95) anlamlı bulunmuş ($p<0.002$) ve ProCT mortalite tahmini için iyi bir gösterge olarak değerlendirilmiştir.(63)

Clec'h ve ark.'ları (64) çalışmalarında septik şoktaki hastalarda, olmayanlara göre PCT seviyesini daha yüksek bulmuşlardır. Ölen hastalarda PCT seviyesi yaşayan hastalara oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada gram negatif ve gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonu olan hastalarda PCT oranları arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda PCT'nin bakteriyel kökenli septik şoklu hastalarda hem tanısal hem de mortalite açısından prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.

New York'da yapılan bir çalışmada, 2003-2006 yılları arasında hastanede yatmış 18.757 ciddi sepsisi olan veya septik şoktaki yoğun bakım hastası, Cerner Project IMPACT veri tabanı kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 98 yoğun bakım ünitesi (71 US hastanesi, 4 Kanada ve Brezilya hastanesi) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 8702'si kadın (%46), kadınların yaş ortalaması 66 (53-77) olarak kaydedilmiştir. Çalışmada cinsiyetin mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Cinsiyetler arası çok değişkenli eşitsizliklere rağmen septik şok ve ciddi sepsisli hastalarda yapılan bu retrospektif kohort çalışmada, hastane mortalitesi, kadın cinsiyet için erkek cinsiyete göre daha anlamlı bulunmuştur ($p<0.006$). (65)

Bizim çalışmamızda mortalite açısından cinsiyet ayrımı septik hastada anlamlı değildir. Septik ölen 10 kadın (%47) hastamız varken, 11 erkek (%52) hasta sepsis nedeniyle ölmüştür. Hasta sayımızın az olması istatistiksel olarak anlamlılığı etkilemektedir. Nonseptik nedenlerle ölen hastalarımız için erkek oranı (%72), kadınlara göre (%27) daha yüksek bulunmuştur. Nonseptik nedenlerle ölen toplam 11 hastamızın değerlendirmesi hasta sayısı azlığı nedeniyle anlamlılık taşımamaktadır. 2008-2011 yılları arasında yoğun bakım

arşivimizde yaptığımız araştırmada kriterlerimize uyan toplam 53 hastaya ulaşılabilmiş, bunların toplam 32 tanesi mortalite ile sonlanmıştı.

Ghorbani'nin (66) yaptığı çalışmada prokalsitonin yüksekliği ile septik şok, pozitif kan kültürü ve mental disfonksiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada prokalsitonin seviyesindeki yüksekliğin septik şoku, SIRS ve enfeksiyonun diğer evrelerinden ayırmada önemli olduğunu bildirilmiştir (66).

Lee ve ark.'ları (67) acil servis hastalarında yaptığı çalışmada serum prokalsitonin seviyesinin sepsisin şiddetiyle ilişkili olduğunu ve acil serviste sepsise bağlı mortaliteyi tahmin etmede PCT'nin kullanılabileceğini bildirmiştir (67).

Septik olgularda ProCT'nin gerçek kaynağı bilinmemekle birlikte, elde edilen yüksek ProCT değerlerinin enfeksiyona sekonder gelişen inflamatuvar yanıtın büyüklüğünü gösterdiği düşünülmektedir. Al-Nawas ve ark.'ları (68), klinik olarak enfeksiyon var olan hastalarda, SIRS kriteri taşıyan olguların daha yüksek ProCT değerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Whang ve ark.'ları (69) yaptığı bir çalışmada, SIRS olgularının prognozunu belirlemede ProCT değerlerinin ulaştığı değerlerin önemini vurgulayarak, ProCT'nin iyi bir inflamasyon göstergesi olduğu ve prognozu göstermede oldukça etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda nonseptik hastaları kendi aralarında karşılaştırdığımızda nonseptik ölen hastaların yaşayanlara göre çıkış günü SOFA, giriş çıkış günü APACHE II ve çıkış günü ProCT değerlerini anlamlı bulduk. Bu hastaların yaş ortalamasına baktığımızda nonseptik ölenlerin yaş ortalaması **(52.55±23,8)** nonseptik yaşayanlara **(43.47±14,6)** göre daha fazla olduğu görüldü. Hasta yaşının mortalite beklentisinde önemli bir faktör olduğu, çıkış günü SOFA değerlerinin yükselmiş olmasının organ yetmezliği varlığını gösterdiği açıktır. ProCT değerleri yatışta anlamlı bir yükseklikte değilken, çıkışta yatış değerine göre daha yüksek bulunmuştur. Septik ölen hastalara bakıldığı zaman ProCT değerlerinin tüm gruplara göre yüksek anlamlılıkta olması ($p<0.001$), nonseptik ölen hastada ise ProCT değerinin kendi içinde anlamlı

fakat ng/ml değeri olarak düşük titrede olması, kan kültüründe daha üreme olmadan hastaların ölmüş olması ile açıklanabilir. Hastalara sepsis tanısı konamadan, ProCT düzeyinde minimal artışla organ yetmezlikleri veya yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle mortalite ile sonuçlanmış olması muhtemeldir. Septik ölen hastalara bakıldığı zaman, yaş ortalamasının **(58.24±18,9)** en yüksek olduğu görülmektedir. Septik yaşayan hastaların yaş ortalamasının ise **(36.33±14,1)** tüm gruplara göre en düşük olması bu hastaların prognozunda organ rezervlerinin yaşa bağlı daha iyi olması ve tedaviye daha iyi yanıt alınması ile açıklanabilir. Bu verilere göre sepsisin neden olduğu organ yetmezliklerinin veya komplikasyonların, yaşın artmasıyla hastanın prognozunu kötü etkilediği görülmektedir. Mortalite tahmininde APACHE II skorunda bulunan yaş skorunun önemli olduğunu tekrar vurgulamak gerekir.

Çalışma bulgularımızın ışığı altında septik hastalarda mortalite tahmini için APACHE II skoru kadar, SOFA skollama sisteminin de kullanılabileceği, ProCT değerinin mortalitenin öngörülmesinde ve sepsisin prognozunda önemli bir parametre olduğu sonucuna vardık. Nonseptik hastalardaki mortalite tahmininde ProCT değerinin septik hastalar kadar anlamlı olmadığı gösterildiği çalışmamızda; SOFA, APACHE II skorunun mortalite tahmininde bu grupta da anlamlı olduğu ortaya çıkmaktadır. Yaş skorunun her iki grup için de önemli bir mortalite göstergesi olduğu vurgulanmalıdır.

VI. SONUÇ

ProCT ciddi bakteriyel infeksiyonların tanısında ve yine bakteriyel infeksiyonları nonbakteriyel infeksiyonlardan ayırt etmede önemli parametredir.

Çalışmamızda ProCT'nin septik hastalarda mortalite tahminindeki yeri önemi; SOFA, APACHE II gibi skrolama sistemlerinin mortaliteyi tahminindeki yeri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

1. ACCP/SCCM uzlaşısı kriterlerine göre sepsis tanısı almış olgularda teşhis, tanı ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir parametre olan ProCT mortalite tahmininde de önemlidir. SOFA, APACHE II skrolama sistemleri septik hastalarda mortaliteyi göstermede anlamlılık göstermiştir.
2. Gruplardaki değerlere göre anlamlılık belirlendikten sonra yapılan ROC analizine göre ProCT için best cut off değeri hesaplanmıştır. İstatiksel hesaplamalar sonucunda ProCT için best cutt off değeri **0.53 ng/ml** olarak bulunmuştur, duyarlılık **0.714**, özgüllük **0.833**, **AUC** değeri **1.00** olarak hesaplanmıştır.
3. Septik hastaların prognozunun gösterilmesi açısından skorlar dışında güvenilir bir parametre yoktur. Bu durumda bir infeksiyon parametresi olan ProCT'nin, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtının gösterilerek prognozunun tahmin edilmesi açısından önemli bir parametre olduğu bu retrospektif çalışma ile ortaya koyulmaya çalışılmıştır.
4. Tüm verilere bakarak ProCT'nin sepsiste mortalite tahmininde APACHE II ve SOFA skrolama sistemleri ile birlikte önemli bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

VII. ÖZET

Tıptaki tüm gelişmelere karşın Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis mortalitesi hala yüksek bir klinik durumdur. Yoğun bakım ünitesinde skollama sistemleri, mortalite ve morbidite tahmini, hastaların tanımlanması ve tedavisinin planlanarak izlenmesini kolaylaştırmaktadır.

Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanısının yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir. ProCT ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve yine bakteriyel enfeksiyonları nonbakteriyel enfeksiyonlardan ayırt etmede önemli parametredir.

Çalışmamızda ProCT'nin septik hastalarda mortalite tahminindeki yerinin önemi; SOFA, APACHE II skollama sistemlerinin mortaliteyi tahmindeki yeri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza 53 yoğun bakım hastası dahil edilmiştir. Hastaların verileri arşivden retrospektif olarak temin edilmiş. Giriş ve çıkış günü APACHE II, SOFA skorları ve ProCT değerleri kaydedilmiştir. Hastalar ACCP/SCCM uzlaş kriterlerine uygun olarak septik ve nonseptik olarak ayrılmıştır. Alt gruplar yaşayan ve ölenler şeklinde belirlenmiştir.

Gruplar arası anlamlılıklara bakılınca, septik ölen hastalarda çıkış günü SOFA, APACHE II skorları ve giriş, çıkış günü ProCT değerleri anlamlı bulunmuştur. Mortalite tahmininde ProCT değerinin de anlamlı bir belirteç olabileceği kanısına varılmıştır.

Sonuç olarak ProCT'nin septik olgularda enfeksiyonu göstermede duyarlı bir parametre olduğu ve sepsiste mortalite ilişkisini değerlendirmede skollama sistemleri gibi anlamlı bir parametre olabileceği çalışmamızla gösterilmek istenmiştir.

VIII. SUMMARY

Despite all the advances in medicine is still a high mortality of sepsis in the Intensive Care Unit of the clinical condition. Intensive care unit scoring systems, the estimated mortality and morbidity, identification of patients and facilitate monitoring of treatment planned.

Serious infections due to non-infectious systemic inflammation with the clinical charts are very similar. The differential diagnosis of these two situations can be made, the application of patients by preventing unnecessary antimicrobial treatment, appropriate treatment approaches will find. Thus, morbidity, mortality and the reduction of maintenance costs will be possible. Diagnosis of serious bacterial infections and bacterial infections, ProCT is still important parameter to distinguish between nonbacterial infections and bacterial infection.

The importance of the place of study, the estimation of mortality in patients with septic ProCT'nin, SOFA, APACHE II scoring systems in place of the relationship between mortality estimations were evaluated.

The study included 53 patients who were in intensive care. Data were obtained retrospectively from the archive of the patients. Admission and discharge day on the APACHE II, SOFA and ProCT values were recorded. Patients ACCP / SCCM consensus criteria, in accordance with the septic and nonseptik reserved. Sub-groups identified as living or deceased.

Significant judging from the groups, patients who died of septic, discharge day SOFA, APACHE II scores and admission day and discharge day ProCT values were significant. May be a significant marker in the prediction of the value of ProCT concluded.

As a result, a sensitive parameter to demonstrate infection in patients with septic ProCT the assessment of the relationship between mortality and sepsis, such as scoring systems were asked to show our study may be a significant parameter.

IX. KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin* 2000;16(2):353-366.
2. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591-7.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
4. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill adults. *Chest* 1991;100(6):1619-36.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
6. Braithwaite SS. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. *Crit Care Med*, 2000; Vol 28, No.2:586-88
7. Angus DC, Linde Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29: 1303-10
8. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Medicine* 2002; 28: 108-21
9. Fritz Spiegel. *Fritz Spiegel's Sick notes*. New York: Taylor and Francis 1996. p.143.
10. From AH, Spink WW, Knight D. Significance of intravaskular coagulation in canine endotoxin shock. *Infection and Immunity* 1975;11,1010-3.

11. Marshall JC. The ecology and immunology of gastrointestinal tract in health and critical illness. *J.Hosp Infect* 1991;19 supp C:7-17.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
14. Sepsis: Still Going Strong M. Sigfrido Rangel-Frausto *Archives of Medical Research* (2005;36: 672-81)
15. Debra MF, Anastasia D, Joseph H. Can Sepsis Be Better Defined? Contribution of Novel Assay for Endotoxin. *Keffer Clinical Microbiology Newsletter* 2004;26.
16. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J.Pediatr* 1994;124:105-11
17. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J.Pediatr* 1992;120:5,10-5.
18. Luis U, Kevin J. The 'cytokine profile': A code for sepsis. *Tracey TRENDS in Molecular Medicine* 2005;11.
19. Saleh M et al. Differential modulation of endotoxin responsiveness by human caspase-12 polymorphisms. *Nature* 2004;429,75-9.
20. What are the challenges of translating positive trial results in severe sepsis into clinical practice? A media roundtable debate, 18 March 2002, Brussels, Belgium. Jonathan Ball *Critical Care* 2002;6:271-4.
21. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby; 1999: volume one, section 2, 47,1-14.
22. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991;338:732.

23. Voyce SJ, Becker RC, Mass W. Adaptive and maladaptive cardiovascular response in human sepsis. *Am Heart J* 1991;122:1441.
24. Archer LT. Pathologic manifestations of septic shock. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin, Vol.4*, Amsterdam: Elsevier; 1986,18.
25. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992; 101: 816-822.
26. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147: 1895.
27. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. *Med Clin North Am* 1994;78:511.
28. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency and characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985;7,1.
29. Akman H, Reyhan E. Skorklama Sistemleri. Cukurova Universitesi Tıp Fakultesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı
<http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/newpage24.htm>
30. Margeret SH. Pulmonary and Critical Care Medicine, University Health Network, Assistant Professor of Medicine; *Clinics in Chest Medicine* 2003;24: 751-62.
31. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
32. Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis ClinNorth Am* 1991;5:793.
33. Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organism: evaluation fo 448 episods in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15:866.
34. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994;154,26
35. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med.* 1992; 93:283.
36. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14,1213.

37. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;234-40
38. Pittet DL, Woolson N, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24,1068.
39. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147: 1895.
40. Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in medical-surgical intensive care unit: Epidemiological characteristics and factors influencing mortality in 11 episodes. *Intensive Care Med* 1994;20.94-8.
41. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units *JAMA* 1995;274:968-74.
42. Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in medical-surgical intensive care unit: Epidemiological characteristics and factors influencing mortality in 11 episodes. *Intensive Care Med* 1994;20.94-8.
43. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s; A prospective comprehensive evaluation of microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24.584.
44. Kayabas Ü. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nosokomial infeksiyonları surveyansı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Kayseri, 1998.
45. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155:1177-84.
46. Rangel Frausto. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13.299-322.
47. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 2001;29.109-16.

48. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398-404.
49. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000
50. Oczenski W, Fitzgerald R:D and Swarcz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anesthesiology* 1998; 15: 202-09.
51. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
52. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49: 57-61.
53. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-55.
54. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.
55. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
56. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
57. Gandrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrer M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-81.

58. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20,1-9.
59. Kauss IAM, Grion CMC, Cardoso LTQ, Anami EHT, Nunes LB, Ferreira GL, Matsuo T and Bonametti AM: The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. *The Brazillian Journal of Infectious Diseases* Volume 14, Issue 3, May-June 2010, Pages 264-270.
60. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, et al; Fort pense he OUTCOMEREA Study Group, France. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2003-13.
61. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148-52.
62. Karlsson S, Heikkinen M, et al; the Finnsepsis Study Group, Finland, Tampere University Hospital Department of Intensive Care Medicine. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010 Nov 15;14(6).
63. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I et al; Hellenic Sepsis Study Group, Greece. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect* 2011 Jan; 77 (1): 58-63.
64. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse J.P, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-9.
65. Anthony P, Laurent G et al; Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gender Medicine*, Issue S, Oct 2010 pages 422-427.
66. Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation. *Pak J Biol Sci* 2009; 12: 393-6.

- 67.** Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen SC, Chen WJ, Hsueh PR. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock* 2008; 29: 322-7.
- 68.** Al-Nawas, B.Krammer, I.Shah, P.M.Procalcitonin in the diagnosis of severe infections. *Eur. J.Med. Res.* 1.33 1-333, 1996.
- 69.** Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin. Endocrinol. Metabolizma*; 83 (9):3296-3301, sep 1998.