

I .GİRİŞ

İnfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan SEPSİS, özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere, diagnostik yöntem ve teknolojiye gelişmelere rağmen özellikle şok ve multiorgan sistem yetersizliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir tablodur (1,2). Son elli yılda hastaların resüsitasyonu ve tedavisindeki önemli gelişmeler masif hemoraji, majör travma, nekrotizan pankreatit ve diğer akut, ciddi, tıbbi ve cerrahi durumlarda hastaların kardiyovasküler kollaps, akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ya da böbrek yetmezliği nedeni ile erkenden kaybedilmelerini önlemiş, ancak hastanın geç dönemde kaybedilmesine yol açan yeni problemler; sepsis, septik şok ve sonrasında çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) ortaya çıkmıştır (3,4).

Sepsis ve septik şokun tedavisi kadar, önlemeye yönelik işlemlerin yapılması, risk altında bulunan hastaların erkenden tanınması, erken tanı için organ perfüzyonlarının agresif olarak takip edilmesi ve sepsisli hastanın vakit kaybetmeksizin yoğun bakım ünitesine nakledilmesi oldukça önemlidir. Yoğun bakım hastası sıklıkla infeksiyondan bağımsız olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu (SIRS) geliştirir (5). Sepsisin tanısında en önemli parametre, kan kültürü pozitifliğidir. Ancak erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu bu klinik tabloda kültür sonuçlarının alınması 48-72 saate kadar uzamaktadır.

Örneklerin alınması sırasında yapılan hatalar ve yetersiz materyal

yanlış sonuçlara neden olmaktadır. Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, bakteriyel antijenlerin kan ve diğer vücut sıvılarında gösterilmesi gibi laboratuvar yöntemleri sepsis tanısını destekleyen ancak duyarlılığı ve özgülüğü çok yüksek olmayan testlerdir. Sepsisin erken ve doğru tanısı yanı sıra sepsis tedavisine cevabın izlenmesi ve zamanında sonlandırılmasına rehberlik edecek bir parametreye ihtiyaç vardır (6). PROKALSİTONİN son zamanlarda infeksiyona karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın olası bir kriteri olarak dikkat çekmektedir.

Prokalsitonin (ProCT), kalsitoninin öncü molekülü olan 116 aminoasitli bir proteindir. Sağlıklı bireylerin kanında saptanamayan veya çok düşük seviyedeki bu proteinin sepsiste yükseldiği tespit edilmiştir. ProCT düzeyi ağır bakteriyel infeksiyonlarda yükselirken, viral ve inflamatuvar hastalıklarda düşük seviyelerde kalır. Sepsiste erken dönemde yükselmesi, kısa zamanda ve kolay saptanabilmesi nedeniyle sepsisin tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olabileceği düşünölmektedir (6).

Günümüzde sistemik inflamatuvar yanıtta infeksiyon parametresi olarak vücut ısısı ya da lökositoz dikkate alınır. Septik prognozu göstermede ise, bunların yanı sıra çeşitli laboratuvar tetkikleri (trombosit sayısı, laktat düzeyi, tanometrik pH ölçümleri vb.) ile birlikte, APACHE II, SOFA VE MODS gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bunlar prognozu göstermede çoğu kez tatminkar sonuçlar verememektedir. Çünkü septik hastalar infeksiyon varlığı ortaya korsa da, lökopenik ve hipotermik olabilmekte ya da tamamen normal de kalabilmektedirler veya bu test sonuçlarına sepsis dışında kalan başka hastalıklar da etki edebilmektedir. Bu açıdan prokalsitonin sepsis prognozunu göstermede yeni bir kriter olarak düşünölebilir.

Çalışmamızda sepsisin klinik takip ve prognozunda prokalsitonin; APACHE II, SOFA VE MARSHALL MODS gibi prognoz belirleyici skorlarla ve infeksiyon belirteçleri olan ateş, lökosit sayısı, kan gazı ve

solunum sayısı ile karşılaştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Sepsis

Günümüzde yoğun bakım servislerinde tedavi altında olan hastaların en sık ölüm nedenlerinin sepsis olduğu artık herkesce bilinmektedir (7,8).

Sepsis infeksiyöz bir olay varlığında organ perfüzyonunun sınırlandığı en erken dönem olarak tanımlanmıştır (9). Patojenler ve konakçı savunma mekanizmaları arasındaki kompleks etkileşimden doğan bir sendromdur. İnfeksiyonun dolaşım bozukluğu ve ölüme yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bakteriyemi ve şiddetli hastalığa septisemi denmiş ve 1960'larda McCabe ve arkadaşlarının çalışmasında ilk kez gram negatif bakteriyemi ile olan hastalık spektrumu septik şoku da içeren şekilde tarif edilmiştir (10).

1980'lerde yayınlanmış literatürlerin incelenmesinde sepsis, sepsis sendromu ve septik şoklu hastaların mortalitesi için belirgin farklı sonuçlar bildirildiği görülmüştür. Bu çelişkili sonuçlardan, kısmen araştırmadaki klinik tabloların tanımlanmasında farklılıklar olması sorumlu tutulmuştur. Sprung ve Bone bu konuda kesin tanımlamalar olmamasının nedenlerini,

SIRS'dan infeksiyona geçişi değerlendiren epidemiyolojik çalışmaların yokluğu, kullanılan farklı terimler için kesin ölçütlerin olmayışı, sepsis ve septik şok gelişmeden önce ölen olgulardaki belirsizlik olarak bildirmişlerdir (11,12). Bu dönemde sepsis varlığında mikrobiyal etken fikri vurgulanmış ve sepsisli bir hasta için bakteriyemi gerekli tutulmuştur. Sonraları araştırmacılar organizmaya yayılan konağın pasif olmadığını, geniş spektrumda endojen inflamatuvar mediyatör salgılandığını ve bunların da organizmaya zarar verdiğini bulmuşlardır (9). Bunların ötesinde aynı inflamatuvar yanıt noninfeksiyöz durumlarda da görülmüştür ve daha sonraları yapılan çalışmalarda infeksiyonun eradikasyonundan sonra da klinik yanıtın sürdüğü ve artmış mortalite ile birlikte olduğu gösterilmiştir (13).

Klinik araştırmaların temel noktalarından biri, infeksiyonun sistemik etkileri ve patofizyolojik değişikliklerden sorumlu tutulan endojen mediatörler ve sitokinlerdir. Monosit ve makrofaj gibi konak hücreler, periferik kanda olan veya olmayan mikroorganizmalar ve onların ürünleriyle etkileşiğinde sitokinler üretmektedirler. Bu durumda sepsis, sitokinlerin aracılık ettiği, konağın infeksiyona sistemik cevabını yansıtan semptomlar topluluğu olarak dşnlebilir (9). Bu klinik tabloların bir ucunda lokalize inflamasyon, diğer ucunda multiorgan yetmezliğine yol açan şiddetli, generalize inflamatuvar yanıt vardır. Hastalar bu spektrumun herhangi bir yerinde olabilirler ve erken sepsisten, şiddetli sepsise, refrakter şoka hatta lme varan bir seyir gösterebilirler (10).

Sepsisin, infeksiyon ile bağlantılı tipik bir klinik sendrom gibi tanımlanmasının doğru ve yeterli olmayacağı, hatta bu tablolarda infeksiyonun her zaman saptanamayacağının bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle, sepsis kliniği veren hastalara daha önceleri sepsis sendromu denmekte iken, bu kliniği yaratan immünolojik olayların infeksiyon olmadan da oluşabileceği (travma, pankreatit, şok, iskemi ve reperfüzyon, kalp yetersizliği vb.) göz önüne alındığında, bu kliniğe "Sistemik İnflammatory Response Syndrome" (SIRS) demek daha doğru olmaktadır.

Yeni olmasına rağmen bu tanıma da itirazlar olmuştur. Çünkü, infeksiyon ihtimali olan hastaların çoğunu içine alabileceği belirtilmiştir. Dahası tüm yoğun bakım hastalarının SIRS kriterleri içine girebileceği ihtimali ortaya çıkmıştır. Bunu önlemek için, klinikte hastanın ağırlık derecesini gösteren skorlamaların kullanılması ve tanının bu skorlarla desteklenmesi gerekmektedir. SIRS tanısı almış olan olgularda infeksiyon ihtimali, ileri laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir.

Ağustos 1992'de, sepsis ve sepsis sekellerinde ortak bir terminoloji bulmak amacıyla American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) konsensus konferansı yapılmıştır (14). Buna göre;

İnfeksiyon

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

Bakteriyemi

Kanda canlı bakterilerin bulunmasına denir (viremi, fungemi, parazitemi vb.). Kültürle doğrulanabilir. Ancak bu olay endokardit ya da birkaç intravasküler infeksiyon dışında geçici bir süreçtir.

Septisemi

Kanda mikroorganizmaların bulunması ve bu mikroorganizmaların toksinleri ile kanı infekte etmesidir. Bu, eskiden kullanılmakta olan bir terim idi. Günümüzde bu terim, kanı infekte eden mikroorganizmaların tümünü kapsamayacağı için kullanılmamaktadır.

Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS)

Çeşitli klinik durumlara karşı vücudun sistemik olarak inflamatuvar

cevap geliştirmesidir. Klinik olarak SIRS denebilmesi için, aşağıdaki durumlardan en az ikisinin bulunması gereklidir:

*Vücut ısısının 38 °C'den fazla ya da 36 °C'den az olması,

*Kalp hızının dakikada 90 atımdan fazla olması,

*Taşıpne, dakikada solunum sayısının 20'den fazla olması ya da PaCO₂'nin 32 mmHg'dan az olması,

*Beyaz kan hücre sayısının 12000 cu/mm³'den fazla ya da 4000cu/mm³'den az olması, ya da periferik yaymada immatür formunun %10'dan fazla olması.

Sepsis

Vücadun enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar cevap geliştirmesidir. Klinik olarak, daha önce bahsedilen SIRS tablosuna ilaveten enfeksiyon durumunun tanımlanmasıdır.

Ağır Sepsis

Sepsis tablosu ile birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon bulguları (laktik asidoz, oligüri, mental durumda akut değişiklikler) ya da sepsisin indüklediği hipotansiyon (Sistolik arter basıncı (SAP) < 90 mmHg ya da SAP'ta 40 mmHg'lık bir azalma) bulunması durumudur.

*Hipoksemi: PaO₂'nin 75mmHg'nın altında olması,

*Oligüri: İdrar çıkışının 30 ml/saatin altında olması,

*Laktik asidoz: Serum laktatının 2 mmol/lit' nin üzerinde olması,

*Mental durumda bozulma: Glasgow Koma Skoru'nun 3'ün üzerinde olması (Hasta sedatize edilmiş olmamalı).

Septik Şok

Yeterli sıvı resusitasyonu, inotropik ve vazopressör desteğe karşın hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının varlığı, mental durumda bozulma, laktik asidoz ve oligürinin varlığı.

Refrakter Septik Şok

Bir saatten daha uzun süren sıvı replasmanı ve pressör ajanlarla farmakolojik tedaviye cevap vermeyen septik şoktur.

Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu (MODS)

Akut hastada müdahale edilmeksizin düzeltilemeyen organ fonksiyonlarındaki değişiklikleri tanımlayan klinik tablodur. 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 cevap, sekonder MODS'taki kadar belirgin değildir. Sekonder MODS, organın kendisine direkt yapılan hasar yüzünden değil, anormal ve aşırı inflamatuvar cevaba bağlı meydana gelir. SIRS tablosu içinde tanımlanan sekonder MODS'dur.

Sepsis kliniğinin en önemli ve en ileri tablosu olan septik şok, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan bir durumdur. Hastaların mortalite oranları %30-70 arasında bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık 100.000 kişinin yaşamını sepsis ve komplikasyonları nedeniyle yitirdiği tahmin edilmektedir (7). Sepsis gelişmesindeki risk faktörleri ve altta yatan primer neden prognozu büyük oranda etkilemektedir (15,16). Bu faktörler şöyle sıranalabilir:

1. Yaş> 65
2. Prematürelilik
3. İmmunosupresif tedavi

4. İmmün sistem hastalıkları (AIDS vb)
5. Malignite
6. Organ bozukluğu veya yetmezliği
7. Diabetes mellitus
8. Organ transplant alıcıları
9. İnvaziv intravasküler monitorizasyon
10. Ağır travma / majör ameliyatları
11. Yanıklar / açık yaralar
12. Beslenme yetersizliği

Sepsisin klinik gidişi tam olarak tahmin edilememesine karşın hastaların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süreleri, sepsis sonrası gelişen organ yetmezliği, bu sürecin tahmininde rol oynayabilir. Çalışmalarda bakteriyemi saptanan olgularda hastanede kalış süresinin uzadığı görülmüştür. İnfeksiyon saptanmayan olgularda YBÜ'deki kalış süresi ortalama 26 gün iken infeksiyonla birlikte 40 güne çıkmıştır (17). Sepsisli olgularda son organ disfonksiyonu oldukça sık görülmektedir. Organ disfonksiyonunun gelişip ilerlemesi kontrol edilemeyen infeksiyon olmamasına karşılık görülebilmektedir (18). Bu nedenle infeksiyona yönelik tedaviler çoklu organ yetmezliği (MOF: Multiple Organ Failure) gelişimini önlemede yetersiz kalabilir. Organ yetmezliği, SIRS kriterlerindeki sayının artmasıyla doğru orantılıdır (19). SIRS ve sepsisli olgularda akut respiratuar distres sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut böbrek yetmezliği (ABY) ve şok görülme oranları sırasıyla %4, %16, %13 ve %21 dir. Ağır sepsisli ve septik şoklu olgularda organ disfonksiyonu artan oranlarda görülmektedir (20). Bu olgulardaki akut hemodinamik değişiklikler ayrıntılı olarak saptanmasına karşılık patogeneze hakkında bilgiler hala yetersizdir.

Hiperdinamik dolaşım, taşikardi, artmış kardiyak out-put ve azalmış sistemik vasküler rezistans (SVR) sepsisin karakteristik bulguları olarak 1965 yılında tanımlanmıştır (21). Parker ve ark.'ı septik şoklu hastaların kalp atım hızında azalma, kardiyak indekste (CI) veya SVR'ta artmanın ilk 24 saatte görülmesini iyi prognoz göstergesi olarak bildirmişlerdir (22).

Myokardiyal depresyon septik şokta oldukça sıktır (23). Patogenezi açık olmamakla birlikte bazı humoral maddeler bundan sorumlu olabilir. Sepsis patogenezinde sitokinlerin rolü ve sitokinlere karşı tedavi oldukça tartışmalı bir konudur. Çalışmalarda, sağ kalan sepsisli olgularda ortalama arter basıncının yüksek olduğu, SVR'in ve CI'in arttığı, yeterli sol ventrikül stroke volümünün bulunduğu saptanmıştır (22, 24, 25, 26).

YBÜ'ndeki hastaların prognozlarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Tekli veya çoklu organ disfonksiyonu veya yetmezliği YBÜ'ndeki kalış süresini uzatmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

Bazı yoğun bakım ünitelerinde, hastanın anamnezi, fiziksel ve laboratuvar bulguları ile akut hastalığı hakkında ilk bilgilere sahip olmaksızın tedavi girişimine başlanabilmektedir ancak günümüzde geçerli olan, yoğun bakıma alınan hastaların tedavi protokolleri yapılmadan önce hastalığı ve özgeçmişini hakkında mümkün olan en detaylı bilgilere sahip olunmasıdır. Yoğun bakım ünitelerinde 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 düzenlenir. Yoğun bakımlarda en önemli mortalite nedenlerinden biri olan sepsis olgularında, tedavi planlanırken skorlama sistemlerinden yaygın olarak yararlanır. Skorlama sistemlerinde, hastalığın ciddiyetini ve prognozunu yansıtan numerik değerler hesaplanır. Skorların sayısal değeri arttıkça hastalığın ciddiyeti artar ve hastaların prognozu da kötüleşir.

Günümüzde, hastalığın ciddiyetini göstermek için kullanılan sistemlerden en yaygın olanı “Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation” (APACHE) denilen “Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Skoru Değerlendirmesi”dir. Bu sistem daha sonraları geliştirilerek Apache II ve Apache III olarak modifiye edilmiştir. Apache skorumlama sisteminde akut hastalığı olan bir kişinin tedavi öncesi ölüm riski değerlendirilir.

Apache skorumlaması iki bölümden ibarettir:

- 1) Akut fizyolojik skor
- 2) Akut hastalıktan öncesini gösteren kronik sağlık skoru.

Apache skorumlaması, 1985’de Apache II olarak modifiye edilmiştir ve günümüzde daha çok bu kullanılmaktadır. Apache II skoru hastanın yoğun bakıma alındıktan sonraki ilk 24 saat içerisindeki değerlerine göre hesaplanır. Hastalara 0 ila 71 arasında bir puan verilir. Bu skor üç komponentten oluşur:

- 1) 12 fizyolojik ölçümün her birinden 0 ila 4 arasında alınan puanların toplamı,
- 2) Yaşa göre alınan puan,
- 3) Kronik sağlık sorunlarından alınan puan.

İlk günde ölçülen Apache II skorunu hastanın genel durumuna göre tekrarlamak gerekir. İlk skora göre artan her 3 puan için hastanın hastanede ölüm oranı, ortalama %2 artış gösterir. Apache II’ nin prognozu gösteren pozitif prediktif değeri %69.6, negatif prediktif değeri ise %87.9 ‘dur.

Yoğun bakım hastalarında organ fonksiyon bozukluklarının sıklık ve ciddiyet açısından değerlendirilmesi için de başka bir skorumlama sistemi kullanılmaktadır. “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) skorumlama sistemi “European Society of Intensive Care and Emergency

Medicine” tarafından düzenlenen bir konferansta, organ yetmezliğini ve klinik seyrin dinamik sürecini kantitatif ve objektif olarak değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (27). SOFA skoru kardiyovasküler sistem disfonksiyonunu değerlendirmede kan basıncı yanında hastanın adrenerjik ilaç infüzyonu alıp almadığını da göz önünde bulundurur. Bu skorla, sepsise özgü olmamakla birlikte özellikle sepsiste gelişen organ yetersizlikleri değerlendirilir. Bu skorlama 6 organ sistemi için, her birine 0 ila 4 arasında puan verilerek yapılır. SOFA skorlaması ile organlar arası yetmezlik ilişkisi, organ yetmezliğinin doğal seyrinin anlaşılması, organ yetmezliği sürecindeki yeni tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin anlaşılması amaçlanır (80).

Organ fonksiyon bozukluklarını değerlendiren bir başka skorlama sistemi de “Marshall MODS” sistemidir. Bu skorlama sistemi ile YBÜ’ndeki hastaların mortalitesinin güvenilir olarak tahmini amaçlanır. Bu skorlama sisteminin YBÜ’ndeki hastaların mortalitesini ortaya koymada oldukça etkili olduğu, tedavi protokollerinin etkinliğini saptamada güvenilir olabileceği ve çoklu organ yetmezliği sendromu epidemiyolojik çalışmalarında kullanılmasının aydınlatıcı olabileceği savunulmuştur (28). MODS skoru, kardiyovasküler sistem fonksiyonunu değerlendirmek için “kan basıncına uyarlanmış kalp hızı” (PAR- pressure adjusted heart rate) olarak adlandırılan farklı bir parametre kullanır. PAR sağ atrial basınç /ortalama arteriyel basınç oranının kalp hızıyla çarpılması ile bulunur. Burada sağ atrial basınç ve ortalama arteriyel basıncının da eklenmiş olması kalp hızının hastanın “preload”u ile ilişkilendirilebilmesini sağlar. Her üç skorlama sisteminin tablosu gereç ve yöntem bölümünde sunulmuştur.

2. Epidemiyolojik Çalışmalar

Sepsisin gelişimi sırasında çok sayıda çevresel ve konakçı faktör etkileşim içindedir. Çok merkezli çalışmalarda sepsis ve SIRS için çok az hasta tüm kriterleri karşılamıştır. Ancak sepsisin hastane mortalite ve

morbiditesinin önemli bir nedeni olduğu açıktır. Bakteriyemi, hastane başvurularının %0.7-12'sini oluşturmaktadır. Amerikada yılda 400.000 sepsis vakasına rastlanır, bunların 200.000' inde septik şok ve 100.000'inde ölüm görülmüştür (10). 1950'li yıllarda "Staphylococcus aureus" ve "Streptococcus pneumoniae" gibi gram (+) bakteriler ön planda iken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile 1980'li yıllarda daha çok gram (-) enterik basillere bağlı sepsisler görülmeye başlamıştır (39). National Nosocomial Infection System (NNIS), çalışmalarında son yirmi yıldır, gram pozitif infeksiyonlarda artış saptamıştır. Yine NNIS çalışmasına göre, kan yoluyla yayılan infeksiyonlarda da %3.9'luk bir artış söz konusudur (9).

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada 1979 yılından 2000 yılına kadar sepsis insidansının yıllık %8.7 oranında artış gösterdiği saptanmıştır (29). 1979 yılında 100.000 nüfus başına 82.7 olgu olan sepsis insidansı, 2000 yılında 240.4'e (toplam 660.000 olgu) ulaşmıştır. 2000 yılındaki veriler sepsis nedenleri içinde en sık gram (+) bakterilere rastlandığını (%52.1) ve bu bakterileri sırasıyla gram (-) bakteriler (%37.6), polimikrobiyal etkenler (%4.7), funguslar (%4.6) ve anaerobların (%1) izlediğini işaret etmektedir. Buna göre fungal infeksiyonların sıklığı tarama döneminin başına kıyasla %207 oranında artmış olarak saptanmıştır (7,29,30).

Hollanda'da bir hastanede yapılan çalışmada SIRS, 1000 hastane başvurusunda 13.6 olguda, septik şok ise 1000 başvuruda 4.6 olguda saptanmıştır (10,31). Fransa'da 11.828 hastada SIRS 100 yoğun bakım hastasının 9'unda gelişmiştir (10). 1995'de İtalya'da yayınlanan sepsis çalışmasında SIRS %52, sepsis %4.5, ağır sepsis %2.1, septik şok %3 oranında görülmüştür (33).

1997-98 yılları arasında 8 ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde toplam 14,364 hastada yapılan çalışmada hastane (%71) ve yoğun bakım kökenli infeksiyonlar (%86), toplum kökenli infeksiyonlardan (%55) daha yüksek oranda görülmüştür. Olgularda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok saptanırken, %18 hasta sınıflandırılmamıştır. İnfekte olmayan

olgularda %16.9 oranında görülen hastane mortalitesi, infeksiyonu olan olgularda %53.6'ya yükselmektedir (34).

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasını kapsayan yedi yıllık döneme ait gram negatif bakteriyemi vakaları değerlendirilmiş, fakat sepsisin görülme sıklığı hakkında bilgi verilmemiştir (31). Yine Hacettepe Üniversitesi'nde 1992 yılında yapılan bir çalışmada yatan hastalar arasında sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 bulunmuştur (35).

Hastane kaynaklı sepsisler gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması, immünsüpresif ajanların kullanımı, teşhis veya tedavi amacıyla invaziv tekniklerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını artırmaktadır. Sepsisin görülme sıklığı hastaneden hastaneye değişmektedir (31,32).

Özellikle onkoloji, yanık/ travma ve yüksek riskli bakım servislerinde olmak üzere hastane kaynaklı kan yoluyla geçen infeksiyon görülme sıklığı sırasıyla %1, %1.4, ve % 3.9'a yükselmiştir (9).

3. Mortalite ve Morbidite

Günümüzde sepsis yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir. ABD'de her yıl yaklaşık 100.000 kişinin yaşamını sepsis ve komplikasyonları nedeniyle yitirdiği tahmin edilmektedir (7). SIRS ve sepsisin mortalitesi, özellikle yoğun bakım olanakları arasındaki farklılıklar nedeniyle ülkeler arasında değişmektedir. Dört büyük sepsis çalışmasının analizinde 14. gün mortalitesi %26, 28. gün mortalitesi %42 bulunmuştur. Mortalite hızı organ disfonksiyonunun derecesi ile ilgilidir. Bakteriyemi için mortalite hızı %10-20, sepsis için %20-30, ancak şiddetli sepsis ya da şokta %50 ye çıkmaktadır. Birden fazla organ yetmezliğinde %80'in üzerindedir. Erken ölüm vakalarında tutulan organ sisteminin sayısı,

düşük pH, şok ve kötü APACHE skoru dikkat çeker. Daha sonraki ölümler (28 gün içinde) altta yatan hastalık, eski kardiyak ya da karaciğer hastalığı, hipotermi, trombositopeni ve infeksiyonun çoğul kaynaklarına bağlıdır (10). Sepsis ve SIRS'in toplam mortalitesi %40-60 olup, sepsis yoğun bakımda en önemli ölüm sebebidir. Sepsisli olgularda sıklıkla altta yatan medikal ve cerrahi sorunlar mortaliteye katkıda bulunur. Yalnız bunlar dikkate alındığında bile sepsise bağlı mortalite en az %25 'dir (10). Bir çalışmada, mortalite oranı sepsisli hastalarda % 36, ağır sepsislilerde %52, septik şoklularda %82 bulunmuştur (38).

Sepsiste pseudomonas aeruginosa, candida türleri ve mikst infeksiyonlar, diğer infeksiyöz ajanlardan daha fazla mortaliteye sahiptir. Son çalışmalarda candida ve entereococcus türleri ile oluşan bakteriyemiye bağlı mortalitenin %30-40 ile en yüksek olduğu, koagülaz negatif stafilokoklara bağlı mortalitenin %15- 20 ile en düşük olduğu gösterilmiştir (33).

4. Etiyoloji

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu etiyojisi infeksiyöz ve noninfeksiyöz olarak ayrıldığında; infeksiyöz nedenler arasında en sık bakteriler, bunları takiben mantar, virüs ve parazitler gelir. Noninfeksiyöz nedenler ise çoğul travma, majör cerrahi, pankreatit, yanık, hemoraji ve iskemi olarak sayılabilir (14,36).

Birçok mikroorganizma (gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler, mantarlar, parazitler) sepsis ve septik şok nedeni olabilir. Virüs ve riketsiyalar da benzer bir tabloya neden olabilir. Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etken mikroorganizma Escherichia coli, Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae iken, hastane kökenli sepsis etkenleri yıllara, ülkelere ve hastanelere göre değişiklik gösterebilir (37,39). 1950'li yıllarda Staphylococcus aureus ve

Streptococcus pyogenes gibi gram-pozitif bakteriler ön planda iken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile 1980'li yıllarda daha çok gram-negatif enterik basillere bağlı sepsisler görülmeye başlanmıştır (40). Son yıllarda ise bu bakterilere yönelik tedavi rejimlerinin başarılı olmasının bir sonucu olarak ve aynı zamanda tıbbın artan olanakları ile daha uzun süreli kalıcı intravasküler kateter uygulanmasının ve ayrıca değişik vücut içi protez kullanılmasının artması sonucu staphylococcus ve enterokok gibi gram-pozitif bakterilere bağlı sepsiste artma bildirilmektedir (41,42). Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık %5'i başta candida türleri olmak üzere mantarlara bağlı gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral beslenme, intravasküler kateter uygulanması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. NNIS verilerine göre hastane kökenli sepsisli hastaların %65'inde tek, %20'sinde birden fazla mikroorganizma saptanmaktadır (43). Son yıllarda gram-pozitif mikroorganizmalar artmış oranlarda sepsis ve septik şoka neden olmakla birlikte, gram-negatif mikroorganizmalar gram pozitiflerden daha fazla oranda sepsis ve septik şok tablosuna yol açarlar. Gram-negatiflerin neden olduğu infeksiyonların %50'sinde, gram-pozitiflerin neden olduğu infeksiyonlarda %25 'inde septik şok tablosu gelişir (44,45).

En sık sepsis ve septik şok nedeni olan klinik durumlar sırasıyla pnömoni pyelonefrit, peritonit, kolanjit, selülit ve menenjitlerdir. Fakat herhangi bir bölgede oluşan abse de sepsis nedeni olabilir. Bu infeksiyonların çoğu hastane kökenlidir. İnfeksiyonlara karşı normal savunma mekanizmaları bozulmamış hastalarda infeksiyon odağı kolaylıkla tesbit edilebilir, fakat nötropenik hastalarda odağı bulmak ve tedavi etmek kolay olmayabilir. Nötropenik hastaların %50'sinden azında infeksiyon odağı bulunabilir (44).

5. Sepsiste Yeni Tanı, Takip ve Prognoz Kriteri Prokalsitonin

Sepsis gelişen hastalarda klinik sürekli değiştikçe, klasik tanı faktörleri yetersiz hale gelmeye başlar. Örneğin, bakteriyemi klasik diagnostik ve prognostik bir faktördür. Fakat sepsis kliniği veren hastaların yarısından daha azında bakteriyemi bulunur. Ateş ve lökositoz gibi, klinik semptomlar da tanı ve prognoz göstermede zaten yetersiz kalmakta iken, tedavi sürecini takipte de yeterli değildir. Akut faz proteinlerinin, travma infeksiyon ve inflamasyonu takiben plazma konsantrasyonlarında bir artış olabilir. Bu durum akut faz proteinlerinden özellikle CRP'yi bir infeksiyon tanı kriteri haline getirmiştir. Ancak, sepsiste özellikle, tedavi takibinde ve prognoz göstermede CRP'nin güvenilir sonuçlar vermeyeceği düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında yeni bir sepsis kriteri olarak PROKALSİTONİN son yıllarda yapılan çalışmalarda ön plana çıkmıştır.

Prokalsitonin, 1989'da bulunmuş ve 1993 de sepsisle ilişkisi belirlenmiştir (46). Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun bir prohormonudur. Kalsitonin, tiroid parafoliküler ya da C-hücrelerinden salgılanarak kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır. Prokalsitonin de, tiroid C-hücrelerinden salgılanır. 116 aminoasid içerir ve 13 kD molekül ağırlığına sahiptir. Spesifik bir proteazla prokalsitoninden kalsitonin, katakalsin ve bir N-terminal uç açığa çıkar. Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın prokalsitoninin (ProCT) serumda 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.

Sağlıklı kişilerde ProCT, 0,5 ng/ml'den daha düşüktür. 0,5 ng/ml'nin üzerindeki tüm değerler anormal durumları akla getirmelidir. 0,5-2 ng/ml arasındaki değerler genellikle hafif yükselme olarak kabul edilir. 2-5 ng/ml arası orta derecede artıştır. 5 ng/ml'yi geçen değerler çok yüksek ProCT seviyeleridir. 10 ng/ml'nin üzeri ağır sepsisi ve septik şoku düşündürür. Viral infeksiyonlar, lokal bakteriyel infeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda serum ProCT düzeyi 1 ng/ml'yi

geçmez. Sepsis sırasında 2ng/ml'nin üzerinde seyreden bu değerin 1000 ng/ml'ye yükselbildiği görülmüştür (47).

Ciddi sistemik infeksiyonlar esnasında, ProCT 'nin tiroid dışı dokulardan salgılandığı tahmin edilmektedir. Çünkü, daha önceden total tiroidektomi operasyonu olan hastalarda da ciddi infeksiyonlar esnasında, kalsitonin salgılanması olmaksızın, yüksek ProCT seviyeleri elde edilmiştir (48). Sepsis esnasında ProCT salınımının gerçek yeri henüz anlaşılammıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikoları kullanarak, insan lökositlerinde ProCT benzeri aktivite elde etmişlerdir (49). Bazıları da muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler (50,51).

Deneysel çalışmalar inflamatuvar nedenli ProCT'in akciğer, karaciğer ve barsakların nöroendokrin hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ancak nerede ve hangi mekanizma ile üretildiği bilinmemektedir. ProCT, C-hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, yine bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır (52). ProCT seviyeleri, Malarya (53), Melioidosis (54) ve fungal infeksiyonlarda (55) artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral infeksiyonlar arasındaki ayrımı göstermede ve ciddi bakteriyel infeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadırlar (56,57).

Viral infeksiyonlar (58) ve sistemik immünolojik hastalıklarda (59) ProCT değerinde, hafif bir artış olsa bile (0.5-2 ng/ml arasında) , belirgin bir artış yoktur (60,61). Sitokinler ve CRP 'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral infeksiyonlarda ProCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, bu nedenle ProCT 'nin bakteriyel infeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir.

Ancak bilinen bir gerçek vardır ki; ProCT, nereden ve nasıl salınırsa salınsın, infeksiyonlar esnasında artmış olan ProCT seviyesi ile birlikte, kalsitonin seviyesinde ve / veya aktivitesinde herhangi bir artış

olmamakta, ayrıca kalsiyum seviyeleri ile ProCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (48).

ProCT'nin nereden salındığı ile birlikte, nasıl salındığı da tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, terminal dönem renal kanserli hastalarda, interlökin-2 ve TNF- α gibi inflamasyon mediatörlerinin intravenöz kullanımı ile ProCT seviyelerinde hızlı bir artış saptanmıştır (48). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada endotoksin injeksiyonundan sonra kan ProCT seviyeleri 3-4 saat içinde artmaya başlamış ve 6 saat sonra plato seviyesine ulaşarak, en az 24 saat yüksek seviyelerde kalmıştır. Bu çalışmada TNF- α seviyesi 1 saat içinde hızla artmış, 90 dakikada pik yapmış ve 6 saat sonra bazal seviyesine dönmüştür. IL-6 ise 3 saatte pik yapmış, 8 saat sonra bazal seviyesine dönmüştür (62).

ProCT'in yükseldiği infeksiyon dışı nedenler; major cerrahiler, kardiyak cerrahi, ısı şoku, kimyasal pnömoni, multiple travma ve yeni doğanda yaşamın birinci günüdür (46,63,64).

ProCT, immunoluminometrik assay yöntemi ile ölçülmektedir (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany). Bu tetkik, ProCT molekülünün iki bölgesine (kalsitonin ve katakalsin) bağlanan iki antikor kullanılması prensibine dayanır. Bu yüzden cross-reaktivite görülmez. Bu yöntemle ProCT' i değerlendirme sınırı 0.1 ng / ml'dir ve sağlıklı bireylerde ProCT seviyesi bu değer altındadır (51). Bu yöntem ProCT için spesifiktir, 20 mcgr plazma gerekir, kanın plazma ya da seruma ayrılmasının geciktirilmesinde bir sorun olmaz. ProCT stabil bir protein olduğu için oda ısısında 24 saat, +4° C 'de ise bir hafta bekleyebilir. İnter ve intra-assay varyasyonlar, hem düşük hem de yüksek konsantrasyonlarda %8 ve %7'den düşüktür (47).

5.1. ProCT Konsantrasyonu Üzerine Isı, Depolanma,

Antikoagulasyon, Arteriyel ve Venöz Kan Örneklerinin Etkileri:

Prokalsitonin oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma ProCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma ProCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır (47). Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki ProCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama %8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada +25°C'de depolamaya göre, +4°C'de depolamada oluşan ProCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra ProCT konsantrasyonunda %12.4 kayıp olurken, +4°C'deki depolamada %6.3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde, saat başına kayıp %2,13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına %0.21'e inmektedir (65).

Prokalsitonin depolanmasında ısı ve zamanlamada oluşan küçük farklar ile arter ve ven kanları arasındaki ve kullanılan farklı antikoagülanlar yüzünden oluşan farkların hepsi bir hastada oluştuğunda sinerjistik etki olabilmekte ve bu plazma ProCT konsantrasyonunda belirgin bozulma yapabilmektedir. Bu sebeple, ProCT ölçümünde bir standardizasyona gidilmelidir.

Ancak özetleyecek olursak; ProCT'nin, sitokin gibi diğer inflamatuvar mediatörlerle karşılaştırıldığında, farklı depolama koşullarında bile oldukça iyi bir stabiliteye sahip olma avantajı vardır (65).

5.2. ProCT Seviyelerinin Değerlendirilmesinin Yapıldığı Klinik Durumlar;

a. Sepsis şüphesi olan immün yetersiz hastalar;

- İmmüsuprese hastalarda, ProCT seviyesinin ölçülmesinin potansiyel yararları gösterilmiştir (66). Sepsis vakalarında, hastalar ateş için hastaneye yattıktan sonraki iki gün içerisinde ProCT seviyeleri belirgin olarak artmıştır. İkinci günden sonra immüsuprese olmayan septik hastalarla karşılaştırıldığında, immüsuprese hastalarda ProCT seviyeleri belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

- HIV virüsü taşıyan hastalarda, bakteriyel sepsis bulunduğunda, ProCT düzeyi belirgin olarak artmış bulunmuştur. Ancak, bu hastalarda toksoplazmozis, tüberkülozis ya da CMV enfeksiyonu bulunduğunda ise ProCT düzeyinde herhangi bir artış bulunmamıştır (58).

- ProCT seviyesi neonatal enfeksiyonların erken tanısına izin verir (56). Ancak doğumdan sonra, ProCT düzeyinin normalde doğal bir peak yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (67).

- Organ transplantasyonu olan hastalarda yüksek ProCT seviyeleri ve ateş bakteriyel bir enfeksiyonun varlığını düşündürmelidir (55,68,69).

b. Yoğun bakımda, bakteriyel ve nonbakteriyel pnömonilerin ayırıcı tanısı ve oluşabilecek ARDS'nin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etyolojileri arasındaki ayırıcı tanı;

- Pnömoninin bakteriyel ya da non-bakteriyel etyolojilerinin ayırıcı tanısında ProCT düzeyi ölçümü yardımcı olabilir, yüksek düzeyler elde etmek bakteriyel etyoloji için tanısaldır (70).

- ARDS' nin enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etyolojileri arasındaki ayırım için, ProCT düzeyi yardımcı olabilir (71)

c. Yoğun bakımda ve cerrahide sepsisin, septik komplikasyonların ve septik şokun tanısı;

- Nekrozitan pankreatitli hastalarda, nekrozun üzerine infeksiyon gelişirse ki, bu pankreatitin yaptığı SIRS tablosu altında gizlenebilir, ProCT düzeyinde bir artış görülür, ve bu cerrahi girişimi gerektirir (57).

- Peritonitin tanı ve prognozu ile ProCT düzeyi arasında, sıkı bir ilişki vardır (72).

- ProCT yoğun bakım hastalarında septik şokun tanısında yardımcı olabilir (73). Bu yüzden, ProCT monitorizasyonunun en önemli endikasyonlarından bir tanesi, sepsis düşünülen hastalardır. Kardiyojenik ve septik şokta proinflamatuvar sitokinler artarken, ProCT sadece septik şokta artma gösterir (59).

- Yanık hastalarında, ProCT düzeyi yanık yüzey alanı ile korelasyon gösterir ve bu durum prognoz ile yakından ilişkilidir. Aynı korelasyon, ciddi travma durumlarında da geçerlidir. Yanık ve travma durumlarında doku hasarının genişliği, ProCT düzeyi ile ilişkili olduğuna göre, bilinmeyen bir hücresel faktörün ProCT üretiminde etkili olduğu düşünülebilir (74).

- Antibiyotik tedavisinin ya da cerrahi operasyonların başarısının görülebilmesi için ProCT düzeyi monitorizasyonu yapılabilir.

5.3. Yoğun Bakımda Sepsis Düşünülen Hastalarda, ProCT Monitorizasyonun Amacı:

a) Ciddi bakteriyel infeksiyonların, non-bakteriyel inflammasiyondan ayırt edilmesi için, örneğin; viral-bakteriyel menenjit, toksik-biliyer pankreatit, ARDS 'nin bakteriyel-nonbakteriyel etyolojisinin aydınlatılması.

b) Genel durumu bozuk olan hastalarda infeksiyonun monitorizasyonu için, örneğin; immunsupresyon altında olan hastalar,

multipl travmatize hastalar, major cerrahi girişim geçiren hastalar.

c) Ciddi infeksiyon, sepsis veya MODS mevcut olan hastalarda, takip ve prognoz kriteri olarak kullanılması amacı ile.

5.4. İnfeksiyon Esnasında ProCT:

Sistemik belirtilerle birlikte olan ciddi jeneralize bakteriyel, paraziter ya da fungal infeksiyonlar ProCT artışları ile birlikte. Bunun aksine, ciddi viral infeksiyonlarda ya da noninfeksiyöz orijinli inflamatuvar reaksiyonlarda ProCT seviyeleri ya hiç artmaz ya da çok az artar. Yeni doğan ve çocuklarda, bakteriyel menenjitte saptanan ProCT değerleri (ortalama 57,9 ng/mL), viral menenjitlerde, saptanan ProCT değerlerine göre (ortalama 0.3 ng/ml) belirgin olarak yüksektir. Ciddi infeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisi, infeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte ProCT seviyelerinde de azalma meydana getirir. Sistemik belirti vermeyen lokal bakteriyel infeksiyonlarda ve viral infeksiyonlarda sadece çok az bir ProCT düzeyi artışı (0.3- 1.5 ng /ml) görülür. Kalsitonin ise, ciddi infeksiyonlarda yüksek ProCT düzeylerine rağmen ölçülemeyecek düzeylerde seyrederek.

5.5. ProCT 'nin Spesivitesi ve Sensitivitesi:

İnfeksiyonlar için ProCT spesivitesi, ProCT düzeylerinin artması ile artış gösterir. Örneğin, ProCT düzeyi 1,5 ng/ml 'nin üzerinde (sensitivite %100, spesifisite %72) olan hastalarda, ProCT düzeyi 0,1 ng/ml'nin üzerinde (sensitivite %100, spesivite %35) olanlara göre ciddi infeksiyon riski daha fazladır (59).

Bununla birlikte, yapılan çalışmalardaki hasta sayıları sınırlı olduğu için, ProCT'nin yüksek ve düşük cut-off değerleri, akut inflamatuvar

hastalıklarda infeksiyöz komplikasyonları gösterici değerler olarak kullanılmaktadır. Pankreatitli hastalarda, infeksiyöz komplikasyonları gösterme bakımından, 1,8 ng/ml'nin üzerindeki ProCT değerlerinin tanısal doğruluk oranı %87 iken, bu değer iğne aspirasyon biyopsisinde %84'dür (57). Bu tanısal doğruluk oranı, ProCT değerleri arttığında en az iki kat artış göstermektedir. Bununla birlikte, akut lupus eritematozisli hastalarda bakteriyel infeksiyonu gösteren cut-off değeri 0,5 ng/mL. olarak bulunmuştur (sensitivite 1.00, spesivite 0.84). Buradan da şu anlaşılmaktadır ki; kronik inflamasyona sahip olan hastalarda, infeksiyöz ve noninfeksiyöz durumlar arasındaki farkı gösteren en iyi ProCT değeri, çalışılan hasta popülasyonu özellikleri ile ilgilidir.

5.6. Ciddi Sistemik İnflamasyonun İnfeksiyöz ve Noninfeksiyöz Nedenleri ve ProCT:

Ciddi sistemik inflamasyonun infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerini ayırt etmede ProCT kullanılmaktadır. Örneğin, infeksiyöz pankreatiti (safra yolları tıkanıklığına bağlı kolanjit) noninfeksiyöz pankreatitten (alkolik) ayırt etmede ProCT önemli bir kriter haline gelmiştir (75). Ayrıca ARDS' nin infeksiyöz ya da noninfeksiyöz nedenlerini, organ transplantasyonundan sonra graft rejeksiyonu (48) ile sistemik fungal ve bakteriyel infeksiyonları ayırt etmede de, ProCT kullanılmaktadır. Ancak küçük hasta popülasyonları ve yetersiz istatistiksel veriler, ProCT ile yapılan çalışmalarda sonuçları değerlendirmede zorluklara neden olmaktadır.

5.7. İnfeksiyon Ciddiyetinin Değerlendirilmesi ve ProCT:

Günümüzde halen, yoğun bakım servislerinde ve kliniklerde infeksiyon tanısı için ateş, lökositoz gibi klinik ve rutin laboratuvar tetkik sonuçları önemlerini korumaktadır. Kültür ve antibiyogram çalışmaları da, bu rutin parametrelerle birlikte, tanıda oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Ancak, özellikle yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon mortalitede önemli bir yer tuttuğundan, takibi doğru ve eksiksiz yapılmalıdır. Ayrıca kullanılan rutin infeksiyon belirteçlerini etkileyen bir çok faktör olduğu için, rutin belirteçler infeksiyon takibinde yetersiz kalabilmektedir. Bu yüzden, yeni laboratuvar parametreleri üzerinde çalışmalar her zaman ilgi görmektedir.

İnfeksiyona olan inflamatuvar cevabın ciddiyetinin artışı ile birlikte, ProCT seviyelerinde de artış görülmektedir. Son yapılan bir çalışmada, bakteriyel pnömonili hastalarla septik şoklu hastalar arasındaki ProCT değerleri karşılaştırılmıştır (59). ProCT değerlerinde, bakteriyel pnömonili hastalarda az çok bir artış olduğu görülürken (ortalama 2,4 ng/mL), septik şoklu hastalarda, belirgin bir artış (ortalama 72-135 ng/mL.) görülmüştür. Başka yapılan çalışmalarda da (73,76,77) ProCT değerlerindeki artışların, inflamatuvar / infeksiyöz cevabın ciddiyetini yansıttığı gösterilmiştir.

HIV (human immunodeficiency virus) ile infekte olan hastalarda, ProCT değerleri değişmezken, tabloya sepsis eklendiğinde ProCT değerleri yükselir (58).

5.8. Hastalığın Ciddiyetinin Değerlendirilmesi ve ProCT:

ProCT değerleri, septik şoktaki hastalarda oldukça büyük artış gösterirken (ort: 72 – 135 ng/ml) , kardiyojenik şokta çok az bir artış göstermektedir (ort: 1.4 ng/ml) (59). Bu bulgulardan anlaşılmaktadır ki, septik şoktaki ProCT artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, infeksiyona olan inflamatuvar reaksiyondur. ProCT değerlerindeki artışlar infeksiyona olan inflamatuvar cevabın ciddiyetini gösterirken, ProCT

değerleri ile non-infeksiyöz etyolojili bir hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon kurmak, şu an doğru değildir ve bu konuda çok daha fazla araştırma yapmak gereksinimi vardır.

5.9. ProCT 'nin Prognostik Değeri:

ProCT seviyesi, enfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar cevabın şiddeti ile arttığı için, tedavi etkinliğinin yorumlanmasında yardımcı olabilir. Aynı zamanda, prognostik bir değer olarak da kullanılabilir. Melioidosisli hastalarda yapılan bir çalışmada, yaşayan hastalardaki ProCT seviyelerine göre yaşamayan hastalarda belirgin bir şekilde artmış ProCT seviyeleri elde edilmiştir (54). Yapılan başka bir çalışmada hastalarda sepsis tanısı konduğu gün alınan ProCT seviyeleri, yaşamayan hastalarda, yaşayanlara göre oldukça fazladır (78). Sepsis tanılı hasta takiplerinde, yaşayan hastalarda ProCT seviyelerinde azalma görülürken, yaşamayanlarda hastalık boyunca bir artış dikkati çekmektedir. Pediatrik hastalarda da başarılı bir antibiyotik tedavisi sonrası ProCT seviyeleri düşme göstermektedir (48). Böylece, enfeksiyon kontrolünde etkin bir tedavi ve hastalığın ciddiyetinin azalması ProCT seviyelerinde azalmaya neden olur.

Günümüzde ProCT ile ilgili yapılan tüm bu çalışmalara rağmen, bazı konular henüz açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin, enfeksiyöz süreç boyunca ProCT'nin hangi hücrelerden salgılandığı, hangi durumların bu hücrelerden ProCT salgılanmasını uyardığı ve ciddi enfeksiyonlar esnasında yüksek ProCT seviyelerinin ne amaçla korunduğu gibi sorulara henüz cevap bulunamamıştır. Bununla birlikte, ProCT' nin bir enfeksiyon kriteri mi, yoksa bir inflamatuvar cevabın (enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz uyan) kriteri mi olduğu sorusu hala tatmin edici bir açıklık içinde değildir. Ancak bilinen bir durum vardır ki; ProCT bir enfeksiyon belirleyicisi değildir. Çünkü, lokalize enfeksiyonlarda ya da sistemik belirti vermeyen enfeksiyonlarda plazma ProCT seviyelerinde herhangi bir artış görülmez

(80); örneğin toplumdan kazanılmış pnömonilerde plazma ProCT düzeyi ancak 1-2.4 ng/mL 'ye kadar artış gösterir (59,80). Sistemik belirti göstermeyen lokalize infeksiyonlu hastalarda ProCT düzeyi normal olsa bile antibiyotik tedavisi ya da cerrahi girişim gibi terapötik yaklaşımlar gerekli olabilir. Ciddi infeksiyonlar esnasında artmış olan ProCT düzeyleri uygun tedavi sonucunda çok düşük düzeylere indiği halde, bu durum hiç bir zaman infeksiyonun ortadan kaldırıldığı anlamına gelmez; bununla birlikte ProCT düzeyindeki bu düşüşler, infeksiyonun kontrol altında olduğunu bize gösterebilir. Bütün infeksiyon belirtileri ortadan kalkıncaya kadar, antibiyotik tedavisinin devamına ya da cerrahi girişimlere gereksinim olabilir.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi etik

kurulundan onay alındıktan sonra, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı' nda Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören; ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine) konsensus konferans kriterlerine uygun olarak SIRS, Sepsis, Ağır Sepsis, Septik Şok tanılarında herhangi birisini almış 23 hasta dahil edilmiştir. Eylül 2004 – Eylül 2005 tarihleri arasında Reanimasyon servisimize kabul edilen tüm hastalar değerlendirmeye alınmış, 15 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar, kronik organ yetmezliği olan hastalar, terminal dönem kanser hastaları, gebeliği olan, masif kan transfüzyonu yapılmış olan hastalar değerlendirme dışı bırakılmışlardır.

Hastalarda EKG, invaziv arter basıncı ve SpO2 sürekli izlenmiştir. Ayrıca CVP, idrar çıkışı, vücut yüzeyinden cilt probu ile vücut ısısı, solunum sayısı, saatlik olarak takip edilmiştir. İnvaziv basınç değerleri transdüser aracılığı ile Datex Engstrom (Datex Ohmeda Finland) monitöründen izlenerek kaydedilmiştir. Olguların SIRS tanısını aldığı saat 0. saat olarak kabul edilmiş ve radyal artere yerleştirilen 20 GA kanül içinden alınan kan örneklerinde pozitif kültür sonuçları elde edildiğinde, olgular sepsis grubuna dahil edilmiş, kriterler göz önüne alınarak ağır sepsis ve septik şok tanısı alanlar da bu gruplar içinde değerlendirilmiştir. Radyal arter kanülünden hergün kan örneği alınıp biyokimyasal tetkikler (kan şekeri, üre, kreatinin, Na+, K+, Ca++) yapılmış ve 0, 24, 72, 120. saatlerde hemogram tetkikleri tamamlanmıştır. Tetkikler fakültemiz biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Tüm hastaların 0, 8, 16, 24, 48, 72, 120. saatlerde kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, vücut ısısı, solunum sayısı, (ventilatör tedavisi gören hastaların PEEP değerleri) kan gazı değerleri ve kan şekeri değerlerine bakılmıştır.

Hastalardan ayrıca 0, 8, 16, 24, 48, 72. ve 120. saatlerde serum PROKALSİTONİN düzeyinin tayini amacıyla biyokimya tüpüne 5 cc. kan örneği alınmıştır. Bu kan örnekleri -20 derecede saklanmış daha sonra ProCT analizleri otomatize immunofloresan metodu (BRAHMS Diagnostica- Berlin. Germany) ile İzmir Özel Yaşam Laboratuvarında değerlendirilmiştir.

Hastalara çalışma süresince mekanik ventilasyon desteği Servo 300 (SIEMENS Elema), Galileo (Hamilton Medical) ve Veolar (Hamilton Medical) ventilatörlerle sağlanmış ve solunum parametrelerindeki değişimler anında kaydedilmiştir. Hemoglobın düzeyleri 10-12 gr/dl, CVP 8-12 mmHg olacak şekilde kolloid, kristalloid infüzyonu, eritrosit süspansiyonu ve tam kan transfüzyonları ile intravasküler volüm optimal düzeyde tutulmaya çalışılmış, volüm replasmanı ile yanıt alınamayan şoktaki hastalara hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla inotropik ve vazopressör tedavi uygulanmıştır. Hastaların sistolik arteriyel basınçlarını 100 mmHg ve üzerinde tutmak için Dopamin en çok 20 µ/kg/dk, Dobutamin en çok 20 µ/kg/dk ve Adrenalin en çok 0.2 mg/kg/s dozlarında verilmiştir. Hastalardan 0, 24. ve 72. saatlerde kan kültürleri için materyal alınarak, fakültemiz Mikrobiyoloji ve Bakteriyoloji Laboratuvarında incelenmiş, kültür-antibiogram sonuçlarına göre etken saptanarak uygun antibiyoterapi rutin tedaviye eklenmiştir.

Ayrıca hastaların MARSHALL MODS (tablo 1), SOFA (tablo 2), ve APACHE II (tablo 3) skorları hesaplanmıştır. Hastaların şuur durumu verilen sedasyonlar göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalar klinik durumları ve konsensus kriterleri göz önüne alınarak ağırlık derecelerine göre SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok gruplarına ayrılmışlardır.

İnflamatuvar yanıtı hastalarda infeksiyonu göstermesi açısından ProCT için "best cut off" değeri bulunmuş, bu parametre için sensitivite, spesivite 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.

Tüm istatistik hesaplamaları, SSPS 13.0 (statistical Program for Social Science) istatistik programı ile yapılmıştır. P değeri < 0.05 olarak belirtilmiştir.

Tablo 1: MARSHALL MODS SKORU

	0	1	2	3	4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	>300	226-300	151-225	76-150	?75
Renal sistem (Kreatinin, mmHg)	?1.31	1.32-2.26	2.27-3.95	3.96-5.65	>5.65
Hepatik sistem (bilirubin, mg/dl)	<1.16	1.17-3.50	3.51-7.01	7.02-14.03	>14.03
KVS(PAR*)	?10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	>30.0
Koagülasyon (trombositx10 ³)	>120	81-120	51-80	21-50	?20
Santral Sinir Sist. Glasgow Koma Skalası	15	13-14	10-12	7-9	?6

*PAR:HRxCVP/OAB

Tablo 2: SOFA SKORU

	0	1	2	3	4
Solunum (Pa02/Fi02)	>400	?400	?300	?200	?100
Koagülasyon (trombositx10 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 < 5 µ/kg/dk	Dopamin?5µ/kg/dk veya Adrenalin<0.1 mg/kg/s Noradrenalin<0.1mg/kg/s	Dopamin>15 µ/kg/dk veya Adrenalin>0.1 mg/kg/s Noradrenalin>0.1mg/kg/s
Santral Sinir Sist. Glasgow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal sistem (Kreatinin, mmHg)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0

Tablo 3:APACHE II SKORU

FIZYOLOJİK DEĞERLER	YÜKSEK ANORMALLİK ARALIĞI					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.FiO2>0.5 ise A-aDO2	?500	350-499	200-349		<200				
b.FiO2<0.5 ise PaO2					PO2>70	61-70		55-60	PO2>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
Kreatinin(% 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

B)Yaş Skoru

Lökosit (Total/mm ³)(000)	?40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GKS (Glasgow Koma Skoru)									
A Akut Fizyoloji Skoru 12 değişkenin toplamı									

<44 0

5-54 2

55-64 3

65-74 5

>75 6

C)Kronik Sağlık Skoru (Organ yetmezliği veya immun yetmezliği değerlendirilmesi)

a.Nonopere veya acil postop hasta için -5 puan

b.Seçilmiş postop hasta için -2 puan

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

Kardiyovasküler: Anjina yapan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren Klas IV kalp yetersizliği.

Solunum: Ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik kısıtlayıcı, engelleyici veya vasküler 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.

İmmünokompromise: İmmüsupresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı. İnfeksiyona direnci azaltacak ilerlemiş lösemi, lenfoma veya AIDS.

APACHE II SKORU=A+B+C

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın yoğun bakıma alınma tanıları Tablo 4'de gösterilmiştir. Hastalar bu tanılar altında iken, yoğun bakıma alındıklarında, hastalık durumunun derecesine göre ve ACCP/ SCCM konsensus kriterlerine göre SIRS, sepsis, ağır sepsis, septik şok gruplarına dahil edilmişlerdir. Olguların yaş, cins ve mortaliteleri Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 4: Hastaların yoğun bakıma alınma tanıları

PRIMER TANI	HASTA SAYISI	PRIMER TANI	HASTA SAYISI
Solunum yetmezliği	7	Gastrointestinal cerrahi	7
İntoksikasyon	1	Kafa Travması	5
GIS Kanaması	1	Çoğul Travma (kafa travmasız)	1
		Fournier Gangreni	1

Tablo 5:Ortalama hasta sayısı, yaşı, cins ve mortalite

	SIRS	SEPSIS	AĞIR SEPSIS	SEPTİK ŞOK
Hasta Sayısı	6	6	7	4
Cinsiyet (E/K)	3/3	3/3	2/5	0/4
Ortalama Yaşı	38.3	46,0	54.4	56.7
Mortalite	0(%0)	1(%16)	4(%57)	4(%100)

İnflamatuvar yanıtın Şiddetinin artmasına paralel olarak mortalitede belirgin bir artış olduğu görülmektedir.

Tablo 6:Ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin tanılara ve saatlere

göre dağılımı (ort ±SD)

OAB(ATİM/DK)	SIRS	SEPSIS	AĞIR SEPSIS	SEPTİK ŞOK
0.saat	91.8 ± 11.3	78,0 ± 9.4*	63.7 ± 7.6*,€	58,0 ± 12.9*,€
8.saat	86.1 ± 11.8	88. 6 ± 17.5	63.1 ± 11.5*,€	69.7 ± 18.4
16.saat	85.6 ± 8.4	88.5 ± 11.5	67.3 ± 12.8*,€	58.6 ± 12.4*,€
24.saat	89.5 ± 11.7	88.6 ± 15.2	79.3 ± 17.8	75,0 ± 1.4
48.saat	83.8 ± 9.1	83.3 ± 17.3	79,0 ± 17.6	92,0 ± 0,0
72.saat	89.3 ± 9.5	94.3 ± 21.4	105.3 ± 11.5	85,0 ± 0,0
120.saat	89.3 ± 10.9	80.8 ± 19.8	85.6 ± 12.6	76,0 ± 0,0

(*p<0.05 SIRS ile karşılaştırıldığında, €p<0.05 sepsis ile karşılaştırıldığında)

OAB değerlerinin tanı grupları arasında karşılaştırması yapıldığında, hastaların 0. saatte klinik tanıları ağırlaştıkça OAB'da düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.05). Ağır sepsis grubunda 0., 8. ve 16. saatlerde saptanan OAB değerlerinin, SIRS ve sepsis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı (p<0.05). Septik şok grubunda 0. ve 16. saatlerde saptanan OAB değerlerinin, SIRS ve sepsis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı (p<0.05).

Tablo 7: pH değerlerinin tanılara ve saatlere göre dağılımı (ort ±SD)

PH	SIRS	SEPSIS	AĞIR SEPSIS	SEPTİK ŞOK
0.saat	7.4 ± 0.1	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.2 ± 0.1 ^{*,#}
8.saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.1	7.2 ± 0.0 ^{*,#}
16.saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.1
24.saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.1 [*]	7.3 ± 0.0
48.saat	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.0
72.saat	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.1	7.5 ± 0.0	7.3 ± 0.0
120.saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.1	7.5 ± 0.0	7.3 ± 0.0

(*p<0.01: SIRS ile karşılaştırıldığında, #p<0.01: Sepsis ve ağır sepsis ile karşılaştırıldığında)

pH değerlerinin tanı grupları arasında karşılaştırması yapıldığında, septik şok grubundaki değerlerin diğer gruplara göre 0. ve 8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı oranlarda düşme gözlemlendi (p<0.01). 24. saatte ağır sepsiste SIRS grubuna göre anlamlı oranda düşme gözlemlendi (p<0.01).

Tablo 8: Lökosit sayılarının tanılara ve saatlere göre dağılımı (ort ±SD)

LÖKOSİT	SIRS	SEPSİS	AĞIR SEPSİS	SEPTİK ŞOK
0.saat	14273 ± 7236	15616 ± 4271	17075 ± 12997	24672 ± 17069
24.saat	16983 ± 9735	17673 ± 1641	12616 ± 6731	17620 ± 13604
72.saat	19670 ± 9476	12805 ± 3503	8153 ± 2732*	20320 ± 0
120.saat	18003 ± 11147	10916 ± 705	10340 ± 5365	18100 ± 0

(*p<0.05 SIRS ve sepsis ile karşılaştırıldığında)

72. saatte alınan kan örneklerinde lökosit sayısının SIRS, sepsis ve ağır sepsis grupları arasında farklılık gösterdiği ve Kruskal Wallis testine göre bu farklılığın azalma yönünde anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

Tablo 9:FiO₂ değerlerinin tanılara ve saatlere göre dağılımı (ort ±SD)

FiO ₂ (%)	SIRS	SEPSİS	AĞIR SEPSİS	SEPTİK ŞOK
0.saat	0.41 ± 0.1	0.42 ± 0.1	0.42 ± 0.2	0.73 ± 0.1* [?]
8.saat	0.43 ± 0.2	0.40 ± 0.1	0.45 ± 0.2	0.70 ± 0.1* [?]
16.saat	0.45 ± 0.1	0.40 ± 0.1	0.45 ± 0.2	0.66 ± 0.1
24.saat	0.43 ± 0.2	0.50 ± 0.2	0.50 ± 0.3	0.57 ± 0.1
48.saat	0.36 ± 0.2	0.50 ± 0.2	0.54 ± 0.3	0.45 ± 0,0
72.saat	0.41 ± 0.3	0.40 ± 0.1	0.51 ± 0.5	0.55 ± 0,0
120.saat	0.45 ± 0.3	0.40 ± 0.1	0.30 ± 0.5	0.60 ± 0,0

(*p<0.05 SIRS ve ağır sepsis ile karşılaştırıldığında, [?]p<0.01 sepsis ile karşılaştırıldığında)

Hastaların spontan solunumda veya mekanik ventilatör desteğinde

iken FiO₂ değerleri klinik tanılarına göre karşılaştırıldığında, septik şok grubunda FiO₂ değeri 0. saatte 0.73 ± 0.1 bulunmuştur ve bu değer diğer uç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir, aynı farklılık 8. saatte kaydedilen FiO₂ değerleri arasında da saptanmıştır (p<0.05).

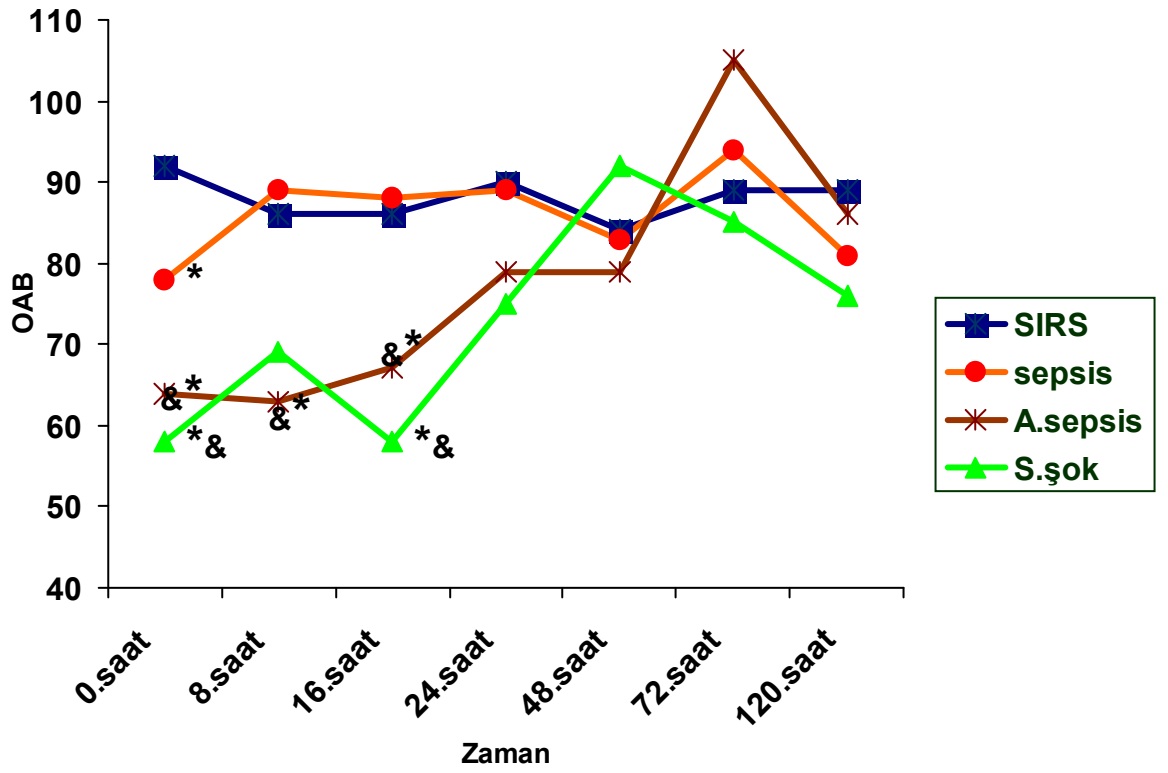
Hastaların vücut ısısı lmeleri tanı grupları arasında karşılaştırıldığında 8. saatte, SIRS grubu hastalarda 37,2 ± 0.9, sepsis grubunda 37,1 ± 0.6, ağır sepsis grubunda 36,1 ± 0.9 ve septik şok grubunda 37,8 ± 0.8 olarak saptandı. Ağır sepsis grubunda, SIRS grubuna göre azalma (p<0.05), septik şok grubunda ise ağır sepsis grubuna göre artma yönünde (p<0.01) görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastalardan alınan kan gazı değerlerine göre PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin, solunum sayılarının, mekanik ventilatör desteğinde olan hastaların PEEP değerlerinin gruplar arasında karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Enteral yada parenteral beslenebilen hasta sayıları arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05).

Kalp atım hızı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05).

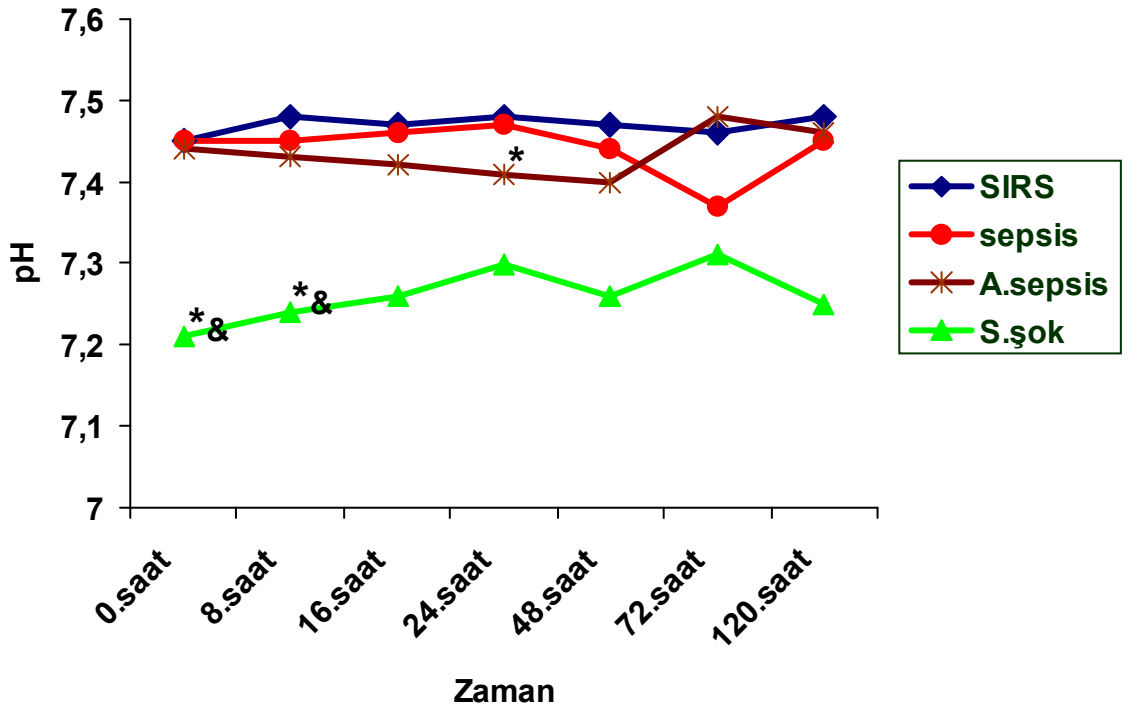
Tüm hastalardan 0. 24. ve 72. saatte kan kültürleri gönderilmiştir. 13 hastada Gr (-) (%56), 1 hastada Gr (+) (%4), 1 hastada Maya (%4), iki hastada mikst (%8) (bir hastada Gr(+) ve Gr(-), bir hastada Gr(-) ve maya) reme olmuştur, SIRS grubunda olan 6 hastada üreme olmamıştır.



* p<0.05 SIRS ile karşılaştırıldığında

& p<0.05 Sepsis ile karşılaştırıldığında

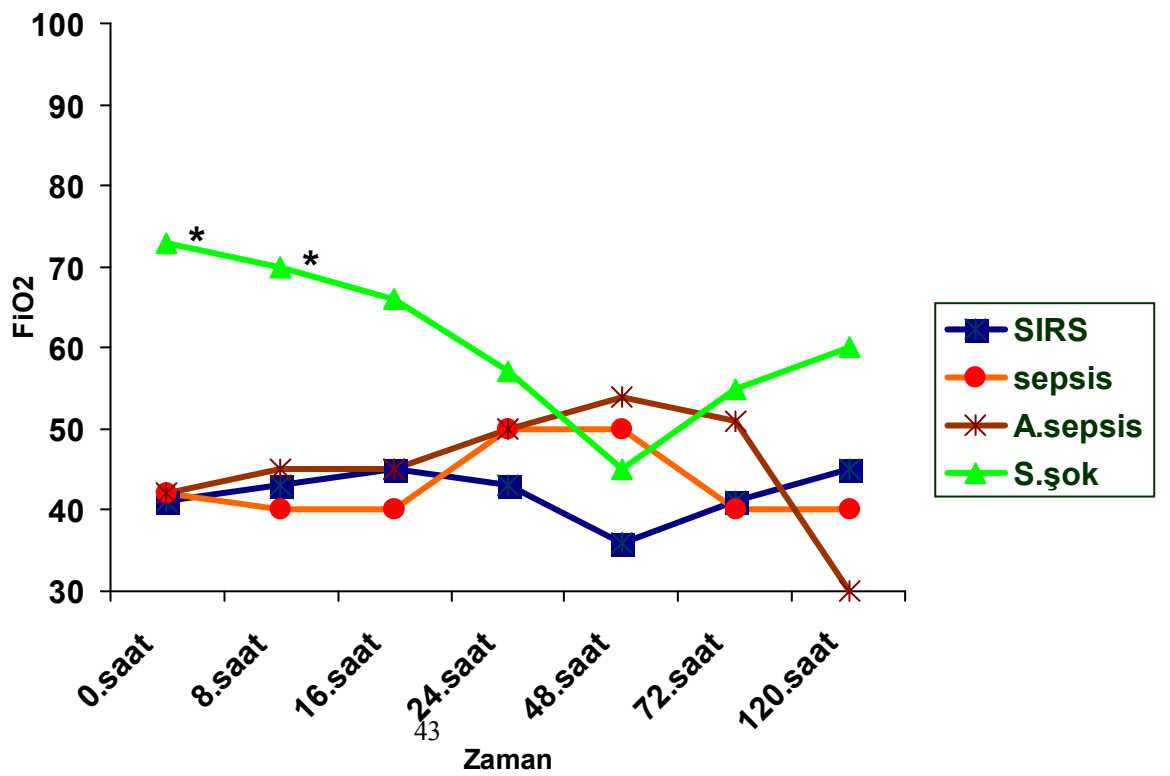
Grafik 1: OAB değerlerinin tanı gruplarına göre dağılımı (Ort ± SD)



* p<0.01 SIRS ile karşılaştırıldığında

&p<0.01 Sepsis ve ağır sepsis ile karşılaştırıldığında

Grafik 2: pH değerlerinin tanı gruplarına göre dağılımı (Ort±SD)



***p<0.05 SIRS, sepsis ve ağır sepsis ile karşılaştırıldığında**

Grafik 3: FiO₂ değerlerinin tanı gruplarına göre dağılımı (Ort±SD)

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok gruplarında Apache II, SOFA ve MODS skorları Tablo 10'da gösterilmiştir. Apache II skoru ağır sepsis grubundaki olgularda 23 ± 13.2 , septik şok grubundaki olgularda 20.7 ± 10.8 , sepsis grubundaki olgularda 17.6 ± 3.7 ve SIRS grubundaki olgularda ise 14 ± 5.6 olarak saptandı ve ağır sepsisli olgularda en yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). SOFA ve MODS skorları septik şok grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek bulundu. Mann-Whitney-U testi ile gruplar arasında karşılaştırması yapıldığında hastalığın şiddetinin artması ile SOFA ve MODS skorlarının artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

*** p<0.05 SIRS ve Sepsis grupları ile karşılaştırıldığında**

&p<0.05 Ağır sepsis grubu ile karşılaştırıldığında

Grafik 4: Tanı gruplarına göre APACHE II, SOFA ve MODS skorları

Tablo 10:Gruplara göre skorların ort. değerleri ile bunların gruplar arasındaki anlamlılıkları (Mann-Whitney-U Testi)

	SIRS	SEP.	AĞIR SEP.	S. ŞOK	SIRS VE SEP.	SIRS VE A.SEP.	SIRS VE S.ŞOK
Apache II	14±5.6	17.6±3.7	23.2±13.2	20.7±10.8	NS	NS	NS
SOFA	5.1±1.4	4.3±1.9	9.7±2.9	15.2±2.6	NS	p<0.05	p<0.05
MODS	4.5±1.7	3.3±2.1	7.5±1.9	11.7±4.3	NS	p<0.05	p<0.05

(NS:İstatistiksel olarak anlamlı değil)

(p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 11: Prokalsitonin değerlerinin tanılara ve saatlere göre dağılımı
(Ort \pm SD)

PROKALSİTONİN (NG/ML)	SIRS	SEPSİS	AğIR SEPSİS	SEPTİK ŞOK
0.saat	0.8 \pm 0.7	6.9 \pm 4.9**	17.2 \pm 18.1 *	26.2 \pm 20.9*
8.saat	0.7 \pm 0.6	6.4 \pm 4.9**	23.1 \pm 27.0 **	100.6 \pm 120.1*,?
16.saat	0.7 \pm 0.5	7.8 \pm 5.6**	28.1 \pm 31.6 **	211.3 \pm 206.4*
24.saat	0.6 \pm 0.5	10.6 \pm 9.1**	22.4 \pm 25.3 **	295.4 \pm 363.6*
48.saat	0.6 \pm 0.6	7.0 \pm 7.2 **	24.1 \pm 24.6 **	480.8 \pm 0.0*
72.saat	0.7 \pm 0.5	4.4 \pm 3.9 *	26.1 \pm 23.6*	241.9 \pm 0.0*
120.saat	0.6 \pm 0.5	2.0 \pm 1.8	8.1 \pm 5.7	81.2 \pm 0.0

(*p<0.05: SIRS ile karşılaştırıldığında, **p<0.01 SIRS ile karşılaştırıldığında, ? p<0.05 sepsis ile karşılaştırıldığında)

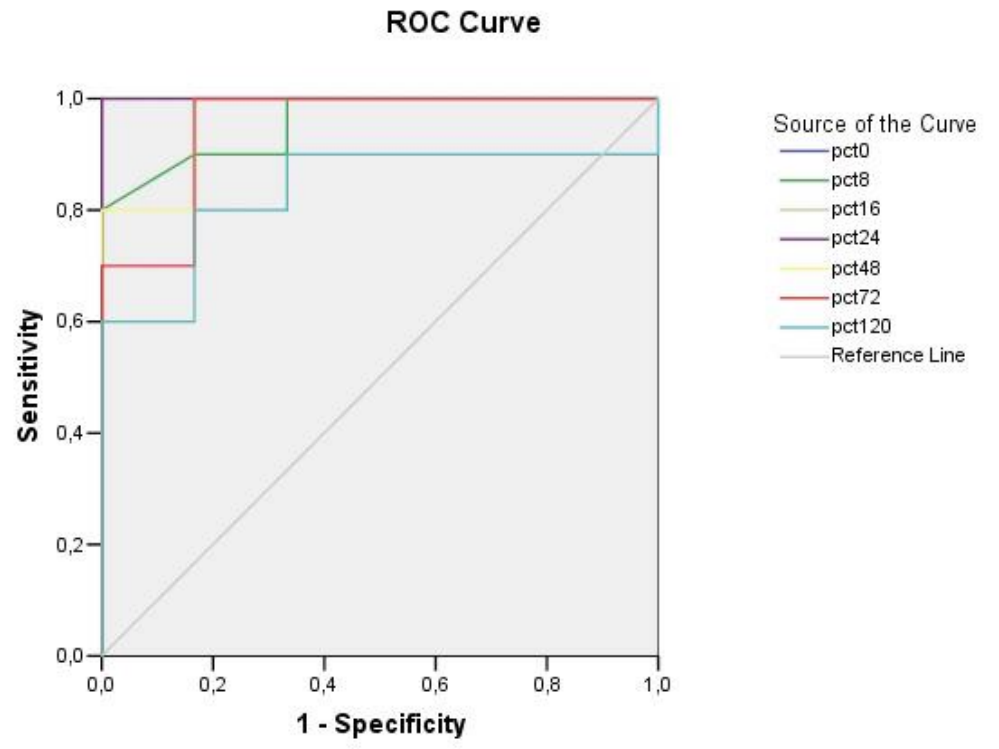
SIRS, sepsis, ağır sepsis, septik Şok gruplarında llen Prokalsitonin değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Tüm tanı grupları arasında 0, 8, 16, 24, 48 ve 72. saatlerde SIRS grubuna oranla prokalsitonin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı

görülmüştür ($p<0.05$).

Sepsis şiddetindeki artış ile birlikte ProCT değerlerinde artış görülürken lökosit sayılarında anlamlı bir artış saptanmamıştır (Tablo 9).

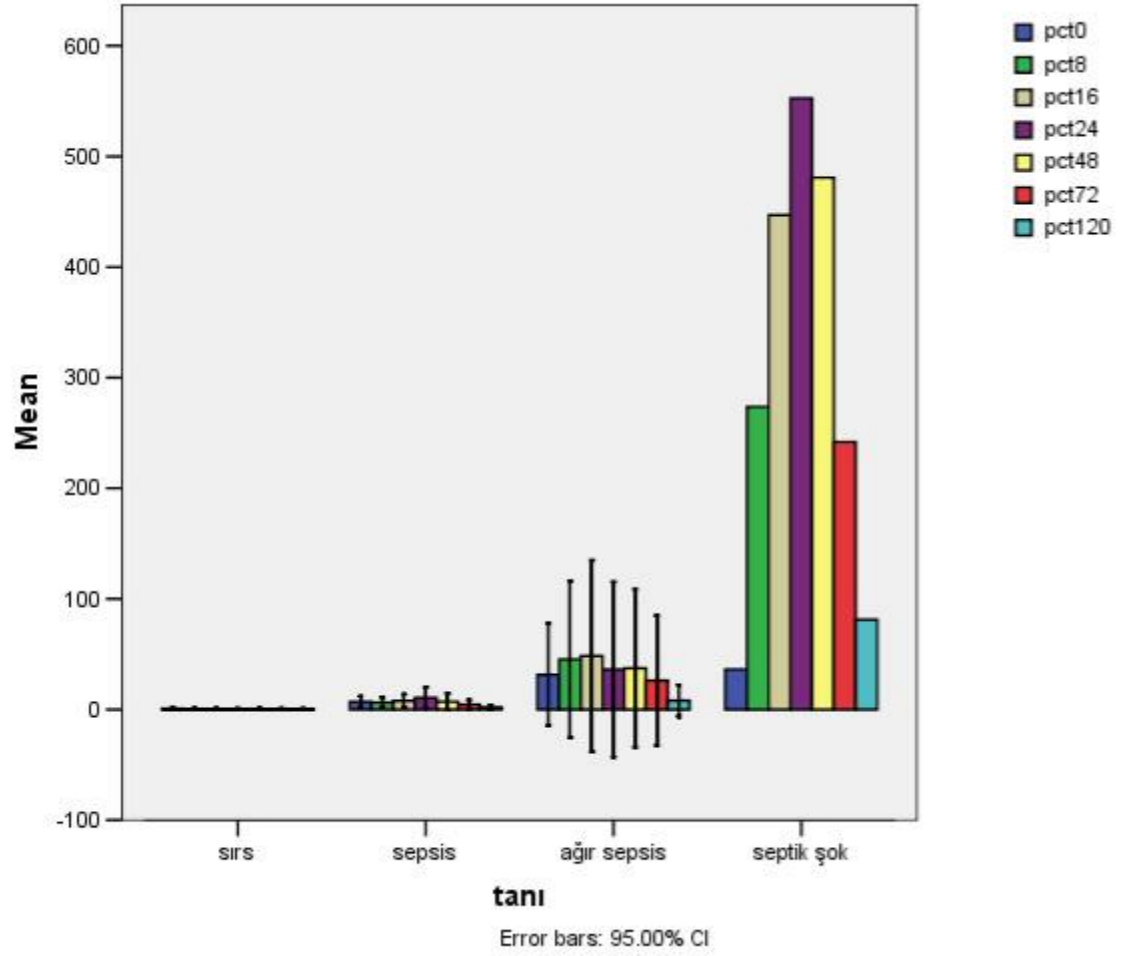
SIRS vakalarında, inflamasyonun sebebi olarak infeksiyonu göstermek için yapılan istatistik çalışmasında, ProCT için sensitivite, spesivite değerlerine bakılmıştır. Öncelikle matematiksel olarak ProCT için “best cut off” değeri hesaplanmış ve SIRS vakalarında infeksiyonu gösteren “best cut off” değeri **2,14 ng/mL** olarak bulunmuştur (sensitivite 1.00, spesivite 1.00).

Sensitivite ve spesivite 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 1).



Diagonal segments are produced by ties.

Sekil 1: ProCT ROC eğrisi



Grafik 5:Sepsisin şiddetinin artması ile artan ProCT değerleri

Grafik 5'te de görüldüğü gibi sepsis, ağır sepsis ve septik şok grubundaki hastalarda ProCT değerleri 16. ve 24. saatlerde pik yapmış, daha sonra düşme eğilimi göstermiştir. Sepsis grubundaki hastalarda ProCT'nin düşmesi, hastaların kliniğinde düzelme ile beraber olduğu için tedaviye alınan yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ağır sepsis grubunda ise iki hastanın tedaviye cevap vermesi ile ProCT değerlerinde düşme görülmüş, diğer beş hasta ise 48. saatte kaybedilmiştir. Septik şok grubundaki hastalardan sadece biri çalışma sona erdikten sonra, diğer üç hasta ise 8. ve 16. saatte kaybedilmiştir. Çalışmaya alınan hasta sayısı az olduğu için yaşayan ve ölen hastalar arasında yüksek ProCT düzeyinin prevalansı ile ilgili bir farklılık saptanmamıştır.

V.TARTIŞMA

Sepsis ve sepsisin progresyonu sonucu görülen ağır sepsis ve septik şok tıbbi destek tedavilerindeki ilerlemeler, antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen yoğun bakımlarda mortalite ve morbiditenin başlıca sebebi olmaya devam etmektedirler (81,82,83).

Klasik tanımıyla sepsis, enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir. Ancak birçok sepsisli hastada enfeksiyon odağı gösterilememektedir. Ayrıca yanık, travma, pankreatit gibi tablolar enfeksiyon olmamasına rağmen sepsisli hastalara benzer bulgular göstermektedir (33). Sepsiste mikroorganizmalar ve onların ürünleri vücutta savunma mekanizmasını tetikler. Bunun sonucunda sitokin salınımı, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun intrinsik ve ekstrinsik yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olur. Bu mediyatörlerin aktivasyon ve salınımı dolaşımda olduğu gibi dokularda da olur. Tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar bir reaksiyon görülür (84). Organ yetmezliği ile etkin bir mücadele, sepsis tedavisinin en önemli kısımlarından biridir. Özellikle çoklu organ yetmezliği sepsis tanılı hastaların ölümlerinin en önemli nedenidir. Her bir organ yetmezliği için ölüm riski %15-20 oranında artmaktadır. Solunum yetmezliği sepsiste erken dönemde görülen organ yetmezliklerinden biridir.

Sepsiste intravasküler volümün azalması, periferel vazodilatasyon, miyokardiyal depresyon ve mikrovasküler dolaşımın dağılımının bozulması ile doku oksijen dağılımı ve tüketimi arasında bir dengesizlik oluşur. Bu dengesizlik sonucunda global doku hipoksisi oluşur, bu hastalığın klinik

seyri ile daha da bozulma lehinedir. Bizim çalışmamızda septik şok grubunda yer alan dört hastadan üç tanesi 8. saatte kaybedilmiştir ve yapılan istatistikte septik şok grubundaki hastalarda, SIRS, sepsis, ağır sepsis gruplarına oranla 0. ve 8. saatlerde OAB'de azalma, FiO₂ ihtiyacında artma ve pH değerinde asidoza kayma şeklinde anlamlı hemodinamik değişiklikler görülmüştür.

Sepsisin semptom ve bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısı, vücut ısı, bakteriyel antijenlerin kan ve vücut sıvısında gösterilmesi klinik tanıyı destekleyen, ancak sepsise spesifik olmayan tetkiklerdir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültürü pozitifliğidir. Ancak kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerden mikroorganizmaların izolasyonu 48-72 saati bulmakta ve çoğu zaman da etken izole edilememektedir (85,86). Tanı ve tedaviye yanıtın izlemindeki yetersizlik özellikle SIRS ve sepsis gibi erken tanının çok önemli olduğu ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi, gerektiğinde tanı konduktan sonra tedavi modellerinin değiştirilmesini gerektiren kritik hasta gruplarında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sepsisin progresyonunun durdurulması ve başarıyla tedavi edilebilmesi, erken tanı ile uygun ve zamanında verilen antibiyotik tedavisine bağlıdır. Sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, gereksiz tedaviden kaçınmak ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül bir laboratuvar testine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada sepsisin erken tanısı ve prognozunun belirlenmesinde ProCT 'nin önemi araştırılmıştır. ProCT, sağlıklı insanlarda plazmada tespit edilemeyen bir peptiddir. Yüksek plazma ProCT konsantrasyonları bakteriyel sepsisli olgularda (48,77) ve endotoksin uygulaması yapılması sonrasında sepsisin sistemik belirtilerini veren sağlıklı kişilerde (62) saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada Dandona ve arkadaşları(62), endotoksin enjeksiyonundan 3-4 saat sonra ProCT'nin artmaya başladığını, 6 saat sonra plato düzeyine ulaştığını ve en az 24 saat yüksek kaldığını saptamışlardır. Deneysel çalışmalar inflamatuvar

kökenli ProCT'nin akciğer, karaciğer ve barsakların nöroendokrin hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (47). Ancak, tam olarak nerede ve hangi mekanizma ile üretildiği bilinmemektedir. Assicot ve ark.'ları (48), sistemik viral infeksiyonu olan hastalar ile lokalize bakteriyel infeksiyonu olan hastaların, sistemik infeksiyon ve bakteriyemi gösteren hastalara göre daha düşük plazma ProCT seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda postoperatif SIRS tanısı alan hastadan alınan kan kültürlerinde herhangi bir üreme saptanmadı, ama sağ hemitoraks aspirasyon mayisinde bol miktarda lökosit ve Enterococcus fecalis üremesi görüldü. Kültür antibiyogramına uygun tedavi alan hastada ProCT değerlerinde izlem boyunca yükselme görülmedi. (En yüksek ProCT değeri 8. saatte 1,20 ng/mL)

Septik olgularda ProCT'nin gerçek kaynağı ve fonksiyonu bilinmemekle birlikte, elde edilen ProCT plazma seviyelerindeki artışın, infeksiyona karşı gelişen inflamatuvar reaksiyonun büyüklüğü ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Al-Nawas ve ark.'ları, klinik olarak infeksiyonun kanıtlandığı hasta grubunun, sadece SIRS kriterleri gösterenlere göre daha yüksek ProCT seviyelerine sahip olduklarını belirlemişlerdir (77). Endo ve ark.'ları SIRS grubu ile sepsis grubu arasında ProCT bakımından belirgin bir farklılık bulmuşlardır (87).

Cerrahi ve Anestezi yoğun bakım hastalarını inceleyen mevcut çalışmamızda serum ProCT ve lökosit düzeylerinin inflamatuvar cevapta, infeksiyon tanısını koymada sensitivite ve spesivitesi araştırılmıştır. Olgularda tanı konulduğu gün ortalama ProCT düzeyi sepsis grubunda ($16,7\pm 14,6$ ng/ml), SIRS grubuna ($0,8\pm 0,7$ ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın aynı fark lökosit düzeylerinde mevcut değildir. ROC Curve eğrileri çizilerek ProCT'nin tanı koymada kullanabileceğimiz eşik değerini belirledik. Eğri altında kalan alanı hesaplayarak saptadığımız eşik değerinde testin sensitivite ve spesivitesini belirledik. Eşik değerleri için ROC eğrisi altında kalan alan 1.00 olarak saptandı. Sensitivite 1.00, spesifisite 1.00 olarak bulundu.

Tüm hastalara tanı konulduğunda ProCT düzeyleri 0.5 ng/ml'nin üzerindeydi. Best cut off değeri **2.14 ng/ml** olarak hesaplandı. Bulgularımız Al-Nawas ve ark. ile Endo ve ark.'nın çalışmaları ile uyumlu bulundu. Ugarte ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yoğun bakım hastalarında elde edilen ProCT için best cut-off değeri (0.6 ng/ml) olarak yayınlanmıştır ve bu değer bizim çalışmamızdaki değere göre düşük de olsa arada benzerlik bulunmaktadır (95).

Çalışmamızda septik hastalar, sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak gruplara ayrılarak sepsisin ağırlık derecesi değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularımız ProCT değerlerinin ağır sepsis ve özellikle septik şokta dramatik olarak yükseldiğini göstermiştir. Bu klinik tablolarda anlamlı bir artış diğer parametrelerde izlenmemektedir. ProCT düzeylerinin çok yüksek olduğu ağır sepsis vakalarında uygun tedavi ile infeksiyon kontrol altına alındığında normal seviyelere yakın değerlere düştüğü görülmüştür.

Hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesi, hastalığın ciddiyetinin artması ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve prognoz üzerine etkisini saptamak amacıyla APACHE II, SOFA ve MODS skorları hesaplanmıştır. Tanı grupları arasında hastalığın şiddetinin artması ile SOFA ve MODS skorlarının artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat APACHE II skorlarının artması ile hastalığın ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilemedi. Benzer şekilde Brunkhorst ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarının tanı ve ayırımında ProCT'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, APACHE II skoru septik şoku olan olgularda yüksek bulunmuş, ancak ayırıcı tanıda farklılık göstermemiştir (88). Müller ve arkadaşlarının dahiliye yoğun bakımda kritik olgularda sepsis tanısında ProCT, IL-6 ve CRP'i karşılaştırdıkları çalışmada APACHE II skoru tanıda anlamlı farklılık göstermemiştir (89). Whang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SIRS hastalarında prognozu değerlendirmek için ProCT'nin ulaştığı peak değerlerinin önemi vurgulanmış, ProCT'nin iyi bir

inflamasyon göstergesi olduğu ve prognozu göstermede oldukça etkili olduğu vurgulanmıştır. Ancak ProCT değerleri ile karşılaştırıldığında, APACHE II skorunun prognozu göstermede daha iyi bir parametre olduğu bildirilmiştir (90). Zhongguo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SIRS ve sepsis grubundaki hastalarının ayırımında ve takibinde ProCT'nin rolü araştırılmış, ProCT ve IL-6'nın sepsisli olgularda diğer inflamasyon belirteçlerine göre hastalığın şiddetinin artması ile birlikte belirgin artış gösterdiği ve güvenilir olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, APACHE II, SOFA ve MODS skorları ve ProCT'nin yoğun bakımda kalma süresine etkileri araştırılmış ve ProCT düzeylerinin yüksekliği ile yoğun bakımda kalma süresi arasında doğru orantı olduğu bildirilmiştir (91). Yonsei ve ark. yaptıkları çalışmada SIRS grubu olgularda ProCT değerlerinin mortalite göstergesi olarak APACHE III ve MODS skorlarından daha az güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (92).

Oberhoffer ve ark.'ları septik olgularda hem bir inflamasyon parametresi olarak, hem de bir prognoz belirleyici olarak ProCT'nin; lökosit sayısı, vücut ısısı ve CRP'ye göre daha yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip olduğu ve bu üstünlüğünün ROC eğrileri ile onayladığını bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca sepsisli hastaları kendi içinde kaybedilen ve yaşayan hastalar olarak sınıflandırmış ve kaybedilen olgularda ProCT değerlerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (93). Claeys ve ark.'larının yaptığı çalışmada tanı konulduğunda hastaların %92'sinde, 24. saatte hastaların %100'ünde ProCT best cut-off değerinin üzerinde bulunmuştur. Yaşayan ve ölen hastalar arasında yüksek ProCT düzeyinin prevalansı ile ilgili bir farklılık saptanmamıştır (94). Ugarte ve ark.'ları yaptıkları çalışmada şoka giren enfekte olgularda ProCT seviyelerinin artış gösterdiğini ve enfekte olgularda yaşamayanların yaşayanlara göre daha yüksek ProCT seviyelerine ulaştıklarını göstermişlerdir (95). Taşdelen ve ark.'nın Ankara Numune Hastanesinde yaptıkları çalışmada SIRS ve sepsis grupları arasında ProCT düzeyinin farkı araştırılmış, sepsiste ProCT değerleri oldukça yüksek saptanmış, oysa kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında ProCT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır (96).

Bizim çalışmamızda da mortalite hastalığın şiddetinin artması ile doğru orantılı olarak artmaktadır, fakat ProCT düzeyleri yaşayan ve kaybedilen hastalar arasında farklılık göstermemiştir. Çünkü septik şok ve ağır sepsis grubunda bulunan hastaların ProCT değerleri çok yükselmiş ve bu hastalardan sadece ikisi tedaviye yanıt vermiştir. Tedaviye yanıt alınan hastalarda ProCT değerlerinde düşme görülürken, diğer hastalar kaybedilmiştir ve ProCT değerlerinde azalma görülmemiştir. Hasta sayımız az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önceki dönemde, gram (+) mikroorganizmalar (streptokoklar ve stafilokoklar) en sık sepsis nedeniyken, antibiyotiklerin kullanıma girmesinden sonra gram (-) mikroorganizmalar etken olarak görülmeye başlandı (31,35). Son on yılda yine gram (+)'lerin etken olduğu sepsiste artma görülmektedir (10). Brunkhorst ve ark.'nın yoğun bakım ünitesinde SIRS bulguları gösteren olgularda yaptıkları çalışmada, hastaların, %47'sinde kan kültüründe üreme saptanmış ve etken olarak en çok gram (+) mikroorganizmalar bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda olgulardan alınan kan kültürlerinde, hastaların % 56'sında gram negatif, hastaların % 4'ünde gram pozitif, hastaların % 4'ünde maya ve hastaların %9'unda mikst (Gram (+) ve gram (-), Gram (-) ve maya) üreme saptandı.

Çalışma bulgularımız ışığında inflamatuvar yanıtın mevcut olduğu infekte ve noninfekte hastaları ayırt etmede ProCT'nin diğer infeksiyon belirteçlerine göre daha duyarlı bir test olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bununla birlikte; inflamatuvar yanıtın sebebi olarak infeksiyonun ayırıcı tanısında, yine de en önemli adım infeksiyonun klinik ve bakteriyolojik olarak kaynağını saptamaktır. İnfeksiyonun ayırıcı tanısına ek olarak ProCT'nin, sepsisin şiddeti ve tedaviye yanıtında yol gösterici özelliği nedeniyle hastalığın klinik takibinde de değerli bir parametre

olarak kullanılabileceğini düşünürüz.

VI.SONUÇ

Prokalsitonin ciddi bakteriyel infeksiyonların tanısında ve yine bakteriyel infeksiyonların nonbakteriyel infeksiyonlardan ayırt edilmesinde önemli bir parametre olduğu günümüze kadar yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ProCT'nin sepsisin erken tanısındaki yeri değerlendirilmiştir. Bunun neticesinde ortaya çıkan sonuçları şöyle sıralayabiliriz:

1. ACCP/SCCM konsensus kriterlerine göre SIRS tanısı almış olan olgularda erken tanı ve tedavi amacıyla infeksiyonun diğer SIRS nedenlerinden ayırt edilerek, hızlı bir şekilde tanımlanması önemlidir. Bu sebeple en önemli ve vazgeçilemeyen parametre halen, infeksiyonun bakteriyolojik olarak tanımlanması ise de ProCT, lökosit sayısına ve diğer infeksiyon belirteçlerine göre daha iyi bir yardımcı parametre olarak kabul edilebilir.

2. Gruplardaki değerlere göre anlamlılık belirlendikten sonra yapılan ROC analizi sonucunda ProCT için best cut-off değeri hesaplanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar sonucunda ProCT için best cut-off değeri 2,14 ng/mL, sensitivitesi 1,00, spesivitesi 1,00 ve AUC 1,00 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan değerlerimizden de anlaşılacağı gibi enfeksiyöz hastaların ayırımında ProCT 'nin çok anlamlı ve yol gösterici olduğu görülmektedir.
3. Septik hastaların takipleri ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi açısından skorlar dışında güvenilir bir parametre yoktur. Bu durumda bir enfeksiyon parametresi olan ProCT'nin, hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtını göstermesi açısından değerli bir parametre olduğu bu çalışma ile ortaya konmuştur.
4. Tüm bu verilere dayanarak ProCT 'nin enfeksiyonun erken tanısı için önemli bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

VII.ÖZET

Dokunun enfeksiyona sistemik yanıtı olarak tanımlanan SEPSİS, yoğun bakımda görülen en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Sepsiste oluşan sistemik inflamatuvar yanıt enfeksiyona karşı oluşmakta iken, aynı zamanda, buna benzer inflamatuvar yanıt pankreatit, majör travma ve yanık gibi başka olaylar tarafından da oluşturulabilmektedir. Sistemik inflamasyonu başlatan etkeni saptamak, tedavi protokolunu erken oluşturmak ve erken yanıt almak bakımından oldukça önemlidir. Vücut ısısında değişiklikler, lökositoz ve taşikardi gibi sistemik inflamasyonun genel bulguları, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etyolojileri ayırt etmede yeterli olamaz. Sistemik inflamasyonun klinik belirtileri ile bakteriyolojik kanıtları her zaman aynı anda gelişemeyeceğinden ve negatif bakteriyolojik kanıtlar enfeksiyon ve sepsisin varlığını dışlayamayacağından, vücut ısısında değişiklikler, lökositoz ve taşikardi gibi sistemik inflamasyonun genel bulguları yeterli ve güvenilir kabul

edilmemektedir. Bu çalışmada sistemik inflamasyon belirtileri veren olgularda, olası infeksiyonun erken tanısını sağlayan ve aynı zamanda, sepsisin ciddiyeti ve prognozu hakkında güvenilir fikir veren bir parametre olarak PROKALSİTONİN incelenmiştir.

Çalışmamıza yoğun bakım servisinde SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı almış 23 erişkin hasta alınmıştır. Hastaların günlük olarak plazma ProCT, WBC, kan gazı değerlerine bakılmış ve Apache II, SOFA ve MODS skorları sepsis şiddetini ve prognozunu tayin bakımından hesaplanmıştır. Hastalar ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak, SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak dört gruba ayrılmışlardır. Hastalar bu kriterler dışına çıktıklarında ya da kaybedildiklerinde değerlendirme sonlandırılmıştır.

Gruplar arasındaki anlamlılıklara bakıldığında SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok grupları arasında, ProCT için belirgin bir anlamlılık olduğu ve bunun sepsis şiddetini göstermesi bakımından önemli olduğu görülmüştür. Bu durum lökosit sayısı için geçerli değildir. SIRS varlığında infeksiyonu göstermede, sensitivite ve spesifitelere bakıldığında ProCT'nin lökosit sayısından daha iyi bir belirteç olduğu görülmektedir. Bu durum, ROC eğrilerinin AUC'leri hesaplandığında ProCT'e ait değerlerin daha yüksek olduğu, ProCT'nin sensitivite ve spesifitesinin de daha yüksek olduğu görülmektedir. Buradan şu anlaşılmaktadır ki; SIRS hastalarında infeksiyonu göstermede lökosit sayısının herhangi bir anlamı yokken, yine en değerli yöntem bakteriyolojik kanıt olmakla birlikte, ProCT de anlamlı bir belirteç kabul edilebilir.

Sonuç olarak ProCT'nin sistemik inflamasyonu olan olgularda infeksiyonu göstermede duyarlı bir parametre olabileceği ve sepsisin erken tanısında değerli bir belirteç olduğu kanısına varılmıştır.

VIII.SUMMARY

Sepsis defined as the systemic response of the tissue to the infection is one of the most common reasons for the deaths occurring in intensive care units. While systemic inflammatory response formed in sepsis is revealed against the infection, a similar inflammatory response may be formed by other cases such as pancreatitis, major trauma and burn. It is significantly

important to determine the factor starting the systemic inflammation to start the treatment protocol early and so get an early response. Common diagnosis of systemic inflammation like tachycardia, difference in leukocyte and changes in the body temperature cannot be enough to distinguish infectious, noninfectious and etiology. Since the clinical symptoms of systemic inflammation and bacteriologic proof cannot always develop at the same time and negative bacteriologic proof cannot reject the existence of infection and sepsis, common diagnosis of systemic inflammation like tachycardia and changes in the body temperature and leukocyte are not thought to be reliable and enough. In this paper, in cases showing systemic inflammation, PROCALCITONIN as a parameter which gives a reliable information as to how serious is the sepsis and its prognosis and providing the early diagnosis of a possible infection have been studied.

We have included 23 adult patients in our study who have come with a SIRS, sepsis, serious sepsis and septic shock diagnosis. Patients were daily assessed with their plasma ProCT, white blood cell count and blood gas and scores of Apache II, SOFA and MODS have been estimated from the point of view of sepsis intensity and its prognosis. In accordance with the ACCP/SCCM Consensus Conference Criteria patients have been divided into four groups as SIRS, sepsis, serious sepsis and septic shock. Assessment came to an end when the patients got out of these criteria or were lost.

Between SIRS, sepsis, serious sepsis and septic shock groups, it has been observed that there has been a remarkable value for ProCT and this was important to show the intensity of sepsis. This is not valid for the number of leukocyte. When sensitivity and specificity are observed to show the infection in the existence of SIRS, ProCT can be seen as a better diagnostic than the number of leukocyte. When AUCs of the ROC curves are estimated, it is seen that the ProCT values are higher and sensitivity and specificity of ProCT is also higher. This means that while the number of leukocyte has no meaning to show the infection for the patients with SIRS, despite the bacteriologic method being the most important method, ProCT

can also be seen a significant symptom.

Finally, it has been concluded that ProCT can be a sensitive parameter to show the infection in cases with systemic inflammation and is an important symptom for the early diagnosis of sepsis.

IX.KAYNAKLAR

1. Knaus, W.A., Sun, X., Nystrom, P-O., Wagner, DP.: Evaluation of

Definitions for Sepsis. Chest. 101/6, pp. 1656-1662, 1992.

2. Bone,R.C.: Sepsis, SIRS and MODS: Recent advances. V. International Care Symposium. (May) 7-8, pp. 9-21, 1993.
3. Bone RB, Godson CG, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1998; 112:235-243.
4. Muchart D, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians /Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. Crit Care Med 1997; 25:1789-1795.
5. Beat M, Kenneth L, Hartmut S, Peter R, Werner Z, Rudolf R.

Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28:977-983.
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 internationalmulticentre cohort study. Intensive Care Medicine 2002;28:108-21
9. Young LS. Sepsis syndrome. in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 5 th Ed., New York: Churchill Livingstone, 2000; 806-21.
10. Lynn WA. Sepsis. in: Armstrong D, Cohen J, Eds. Infectious Diseases. L.ondon: Mosby; 1999: volume one, section 2,47.1-14.

11. Sprung C. Definitions of sepsis have we reached a consensus? Crit Care Med 1991 ; 19: 849-850
12. Bone R. Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. Crit Care Med 1991; 19: 973-97.
13. Ravel RL. Clinical Laboratory Medicine. Schoen FJ, Cotran RS. Bacterial Infectious Diseases. Philadelphia W. B. Saunders Company, 1995:178-280.
14. ACCP/SCCM consensus conference. Definition for Sepsis and Organ Failure and guidelines for the Use of Innovate Therapies in Sepsis. Chest 101; 1644-55, 1992.
15. John, S., Tompson, and Ronald, G. Pearl: Sepsis; Pathogenesis of septic shock. Seminars in Anesthesia. Vol. 13, No:3 (September) pp. 177-194, 1994.
16. Bone, R.C. and Brown, R.C.: Therapy of Septic Shock; New Strategies. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. pp. 121 -127, 1990.
17. Girou E, Brun-Buisson C. Morbidity Mortality and the cost of nosocomial infections in critical care. Curr Opin Crit Care 1996;2:347-351
18. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL. Treatment of gram (-) bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. N. Engl. J. Med. 1991;324:429-436
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. JAMA 1995;273:644-650
20. Lorente JA, Landin L, Renes E. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. Crit. Care Med. 1993;21:759-767

21. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH. Hemodynamic measurements in septic shock. *Ann Surg.* 1965;91:121-129
22. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock. Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit. Care Med* 1987;15:923-929
23. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:483-490
24. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Crit. Care Med.* 1997;25:926-936
25. Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G. Early hemodynamic course of septic shock. *Crit. Care Med.* 1995;13:1971-1975
26. D'Orio V, Mendes T, Saad G. Accuracy in early prediction of prognosis of patients with septic shock by analysis of simple indices prospective study. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 1339-1345
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22:707-10
28. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction score; A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23:1638-1652
29. Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J Med.* 2003; 348:1546-54
30. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M. Factors influencing Prognosis in Gram (-) bacteremia Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin. Infect Disaes* 1992; 15:866-73

31. Mehmet D. Sepsis. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002: 621-36,
32. Uzun Ö. Nozokomiyal Sepsis: Patogenez ve klinik özellikler. Hastane Enfeksiyonları Dergisi, 1998;Cilt.2, Sayı.4: 188-93.
33. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. Crit Care Med, 2001; Vol.29, No.7 (Suppl.):109-16.
34. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall JR. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med, 2002;28:108-121.
35. Tabak F. Sepsis ve Septik Şok. Prognoz, 1999; Cilt.2, Sayı.3: 178-85.
36. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864-874.
37. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M. Hastane infeksiyonu etkeni oportunist Gram (-) çomaklar.1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi Kitabı. İstanbul, 1992;32-36
38. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M. The Italian sepsis study : preliminary result on the incidence and evolution of SIRS sepsis and septic shock Inten. Care. Med. 1995;21:244-249
39. Weinstein MP, Towns ML. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990's prospective comprehensive evaluation of the microbiology , epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adult. Clin. Infect Dis., 1997;24:584-602

40. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. *Eur. J Clin. Microbiol Infect Dis.*, 1996;15:281-285
41. Poole G, Grinswold J, Muakkasa F. Sepsis and infections in the intensive care unit: Are they related? *Am Surg* 1993; 59:60-64.
42. Kieft H, Hoepelman AİM, Zhou W. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. *Arch Inter Med* 1993; 153:2241-2247.
43. Arısoy A.. Septisemi. *Petek Enfeksiyon Hastalıkları Tedavi Kılavuzu.* 2001;2:99- 107
44. Sands K, Bates D, Lancken P. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278:234-240.
45. Opal M, Cohen J. Ciinical Gram-pozitive sepsis: Does it fundamental differ from Gram-negative bacterial sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27:1608-1616.
46. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit. Care Med* 2000;vol 28, No.9:3171-76
47. Meisner M. PROCT Procalcitonin a new innovate infection paramater ; biochemical and clinical aspect. Ed. Stuttgart. New York: Thieme, 2000
48. Assicot, M., Gendrel, D., Carsin H., Raymond, J., Guilbaud, J., Bohuon, C.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341. 515-518, 1993.
49. Oberhoffer, M., Vogelsang, H., Meier-Hellmann, A., Jager, L., Reinhart, K. Anti-Katalcin-antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* 7 (suppl 1): A 487

(Abst). 1997.

50. Cate, C.C., Pettingil, O.S., Sorensen, G.D. Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res.* 46: 812-818. 1986.
51. Gendrel, D., Bohuon, C.J.: Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 133-134. 1997.
52. Lips, C., Van der Sluys Veer, J., Van der Donk, J.A., Van Dam, R.H., Hackeng, W.H.L.: Common Precursor Molecule as origin for the Ectopic Hormone Producing Tumour Syndrome. *Lancet* 16-18, 1978.
53. Davis, T.M.E., Assicot, M., Bohuon, C., St. John, A., Li, G.Q., Anh, T.K Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*; 88: 670-1.1994.
54. Smith, M.D., Suputtamongkol. Y., Chaowagul, W., Assicot, M., Bohuon, C., Petitjean, S., White, N.J.: Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin. Infect. Dis.* 20; 641-645.1995.
55. Gerard, Y., Hober, D., Petitjean, J., Assicot, M., Bohuon, C., Mouton, Y., Wattre, P.: High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). *Infection* 23, 3 10-311. 1995.
56. Genderel, D., Assicot, M., Raymond, T, et al.: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *The Journal of Pediatrics* 128: 570-573, 1996.
57. Rau, B., Steinbach, G., Gansaue, F., Mayer, J.M., Grünert, A., Beger, H.G.: The role of Procalcitonin and Interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 41: 832-840, 1997.
58. Gerard, Y., Hober, D., Chidiac, C., et al.: Procalcitonin as a marker of Bacterial Sepsis in Patients infected with HIV. *J. Infect.* 35: 4 1-46,

1997.

59. De Werra, I., Jaccard, C., Corradin, S.B. et al.: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparison in patients septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit. Care Med.* 25: 607-613, 1997.
60. Bohuon, C., Petitjean, S., Assicot, M.: Blood Procalcitonin is a new biological marker of the human septic response. New data on the specificity. *Clin. Int. Care* 5: 88, 1994.
61. Eberhard, O.K., Haubitz, M., Brunkhorst, F., Beier, W., Koch, K.M., Brunkhorst, R.: Discrimination of Invasive Bacterial Infection and Activation of Systemic Autoimmune Disease by Procalcitonin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 1384-1384, 1996.
62. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M.F., Aijada, A., Love, J., Assicot, M., Bohuon, C.: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 1605-1608, 1994.
63. Vincent J-L. Procalcitonin :The Marker of sepsis? *Crit.Care Med* 2000; vol:28 No:4; 1226-28
64. Meisner M. PROCT Procalcitonin a new innovate infection parameter ; biochemical and clinical aspect.Ed.Stuttgart. New York: Thieme, 2000
65. Meisner, M., Tschakowsky, K., Schnabel, S., Schmidt, S., Katalinic, A., Schüttler, J.: Procalcitonin- influence of Temperature, Storage, Anticoagulation and Arterial or Venous Asservation of Blood Samples on Procalcitonin Concentrations. *B.R.A.H.M.S. - Diagnostica*, 1997.
66. Al Nawas, B., Shah, P.M.: Procalcitonin in Patients with and without Immunosuppression and Sepsis. *Infections* 24: 434-436, 1996.
67. Monneret, G., Labaune, L.M., Isaac, C., Bienvenu, F., Putet, G.,

- Biennu, J.: Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paed.* 86. 209-2 12, 1997.
68. Staehler, M., Hammer, C., Meiser, B., Reichart, B.: Procalcitonin: A new Marker of Differential Diagnosis of Acute Rejection and Bacterial Infection in Heart Transplantation. *Transplan. Proc.* 29: 584-585, 1997.
69. Zintl, F., Sauer, M., Fuchs, D., Hermann, J., Reinhart, K.: High Serum Procalcitonin Concentrations Children and Adults After Hemopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) - An Indicator For Poor Prognosis In Severe Infections. *Blood* 88: 266b, 1996.
70. Nylen, E.S., Snider, N.H., Thompson, K.A., Rohatgi, P., Becker, K.L.: Pneumonitis-Associated Hyperprocalcitoninemia. *Am. J. Med. Sci.* 312: 12-18, 1996.
71. Brunkhorst, F., Forycki, Z.F., Wagner, J.. Discrimination of infectious and non-infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity. *Clin. Int. Care* 6: 3 (Abstract), 1995.
72. Reith, H.B., Lehmkuhl, P., Beier, W., Högy, B.: Procalcitonin-ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. *Chirurgische Gastroenterologie* 11: 47-50, 1995.
73. Oberhoffer, M., Bögel, D., Meier-Hellmann, A., Vogelsang, H.: Procalcitonin vs. immunological markers in infection/inflammation. *British Journal of Anaesthesia* 76: 348, 1996.
74. Van Heimburg, D., Khorram, R., Stieghorst, W., Bahm, C., Von Saldern, S.: Procalcitonin als diagnostischer und prognostischer Parameter im Krankheitsverlauf des Schwerebrandverletzten. *Handchir. Microchir. Plast. Chir.* 28: (Abstract), 1996.
75. Brunkhorst, F.M., Forcyki, F.M., Wagner, J.: Early identification of acute biliary pancreatitis with procalcitonin immunoreactivity-

preliminary results. *Chir. Gasroenterol.* 11: S47 (Abstract), 1995.

76. Oberhoffer, M., Bitterlich, A., Hentschel, T., Meier-Hellmann, k, Vogelsang, H., Reinhart, K.. Procalcitonin correlates better with the ACCP/SCCM concensus conference definitions than other specific marker of the inflammatory response. *Clin. Intensive Care* 7: 46 (Abst), 1996.
77. Al-Nawas, B., Krammer, 1., Shah, P.M.: Procalcitonin in the diagnosis of severe infections. *Eur. J. Med. Res.* 1: 33 1-333, 1996.
78. Oberhoffer, M., Bögel, D., Meier-Hellmann, k, Vogelsang, H., Reinhart, K.: procalcitonin is higher in non-survivors during course of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 22: A245 (Abst), 1996.
79. Vincent, J-L., De Mendonça, A, Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F., Blecher, S.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit. Care Med.* Vol. 26 No. 11: 1793-1800, 1998.
80. Gramm, H-J., Dollinger, F., Beier, W.: Procalcitonin-A new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir. Gastroenterol.* 11 (Suppl 2): 51-54, 1995.
81. Lynn WA, Cohen J, Adjunctive therapy for septic shock: A rewiev of experimental approaches. *Clin. Infectious Diseases*, 1995;20:143-58
82. Wenzel PR, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L.Current understanding of Sepsis. *Clin. Infectious Diseases*, 1996;22:407-13
83. Astiz ME, Rackow EC, Septic shock . *Lancet*, 1998;351:1501-05
84. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a targed for inflammation . *Crit. Care Med*, 2001;Vol.29, No.7

(Suppl.):21-25

85. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Z bojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*, 1998;Vol.352:1271-77
86. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, Carter C. Serial interleukin-6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Topical Pediatrics*, 2000;46:267-271
87. Endo S, Kasai T, Inada K. Evaluation of procalcitonin levels in patients with systemic inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and the severity of illness. *Kansenshogaku Zasshi*, Mar;73 (3):197-204, (Abst.), 1999
88. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 2000;26:148-152
89. Müller B, Becker LK, Schachinger H, Huber RP, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med*, 2000;Vol.28, No.4:977-83
90. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylan ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin. Endokrinol. Metabolizma* ;83 (9):3296-3301, sep.1998
91. Role of procalcitonin in the differentiation and surveillance of systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*.2005 Feb;27(1):48-52
92. Lee YJ, Park CH, Lee YS. Predictive comparisons of procalcitonin level, arterial ketone body ratio, APACHE III score and multiple organ dysfunction score in systemic inflammatory response syndrome.

Yonsei Med J. 2004;Feb 29;45(1):29-37

93. Oberhoffer M, Waheedullah K, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fabbinder J, Reinhard K. Sensitivity and spesificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alfa and interleukin-6 in pateints with sepsis.Crit Care Med. 1999, Vol.27 No.9:1814-1818
94. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus K. Plasma procalcitonin and C reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. Crit Care Med 2002;30:757-762
95. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL, Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit. Care Med. 1999 Vol.27, No.2:498-504
96. Taşdelen N, Baykam N, Akçin O, Dokuzoğuz B.Yoğun bakım ünitesinde sepsis ve SIRS olgularında prokalsitoninin tanıdaki rolü.Yoğun Bakım Dergisi 2003;3(1):43-47