



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**SEPSİS ÖNTANISI KONULUP KÜLTÜR ÖRNEKLEMESİ
YAPILAN YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PROKALSİTONİN
DÜZEYİ İLE KÜLTÜRDE BAKTERİ ÜREMESİ VE ÜREYEN
BAKTERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yakup YILDIZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**SEPSİS ÖNTANISI KONULUP KÜLTÜR ÖRNEKLEMESİ
YAPILAN YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PROKALSİTONİN
DÜZEYİ İLE KÜLTÜRDE BAKTERİ ÜREMESİ VE ÜREYEN
BAKTERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yakup YILDIZ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. M. Murat SAYIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez sürecimde tecrübeleriyle yol gösterip desteklerini esirgemeyen eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Murat Sayın'a,

Hem mesleki anlamda hem de sosyal yaşamdaki yaklaşımları ile hepimize örnek olan klinik sorumlumuz Prof. Dr. Jülide Ergil'e,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Derya Özkan, Prof. Dr. Aslı Dönmez, Doç. Dr. Reyhan Polat ve Doç. Dr. Dilek Ünal'a,

Hep yanımda oluşu ve arkadaşlığı ile Uz. Dr. Bahar Sakızcı Uyar'a,

Eşsiz dostluğuyla Dr. Yusuf Özgüner'e,

Asistanlık hayatım boyunca gecemizi gündüzümüzü birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Mesleki tecrübelerini esirgemeyen hocalarımız ve uzmanlarımıza,

Her ihtiyaç duyduğumuzda yardımımıza koşan Yasin Yarsan'a ve çalışma arkadaşımız olan tüm anestezi teknisyenlerimize,

Ameliyathane ve yoğun bakımda mesaimizi paylaştığımız hemşire ve personellere,

Doğumumdan bugünlere kadar emeklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anne ve babama,

Tanıştığımız günden bu yana her zaman destek olan kayınpederim ve kayınvalideme,

Yaşamı paylaştığım, iyi kötü her günümde yanımda olan biricik eşim İrem'e ve hayatımıza renk katan güzel kızımız Betül'e,

Teşekkürlerimle...

Dr. Yakup YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 SEPSİS.....	2
2.1.1 Tanımlamalar	2
2.1.2 Tanı Kriterleri.....	2
2.1.3 Sepsiste Klinik Seyir ve Tedavi	5
2.2 BİYOBELİRTEÇLER.....	6
2.2.1 Prokalsitonin	6
2.2.2 Kreatinin.....	8
2.2.3 Lökositler	8
2.2.4 C-Reaktif Protein	10
2.3 MİKROBİYOLOJİK KÜLTÜRLER	12
2.3.1 Kan kültürü	13
2.3.2 Diğer kültürler.....	13
2.1. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1 VERİLERİN TOPLANMASI	14
3.1.1 Hasta Seçimi.....	14

3.1.2 Veriler	15
3.2 LABORATUVAR İNCELEMELERİ	15
3.2.1 Mikrobiyolojik Kùltürler	15
3.2.2 Prokalsitonin	15
3.2.3 Kreatinin	15
3.2.4 Beyaz Kan Hücresi	15
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
3. BULGULAR	18
4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	18
4.2 KÜLTÜRDE ÜREME VE LABORATUVAR VERİLERİ	18
4. TARTIŞMA	33
5. SONUÇLAR	40
6. KAYNAKLAR	41
7. EKLER	47
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	47
EK-2: TEZ KONUSU AKADEMİK KURUL ONAYI	48
9. ÖZGEÇMİŞ	57

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology

CRP: C-Reaktif Protein

CVP: Santral Venöz Basınç

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LBP: Lipopolysaccharide-binding protein

LODS: Logistic Organ Dysfunction Score

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

OAB: Ortalama Arter Basıncı

OKT3: Muromonab CD3

PCT: Prokalsitonin

qSOFA: Hızlı SOFA

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: SOFA Skoru.....	3
Tablo 2: qSOFA Skoru.....	4
Tablo 3: KDIGO Akut Böbrek Hasarı Rehberi.....	8
Tablo 4: Lökosit sayısında artışla ilişkili bazı durumlar	9
Tablo 5: Bazı hastalıklardaki CRP yanıtı	11
Tablo 6: CRP ölçümünün rutin klinik kullanımı.....	12
Tablo 7: Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen gruplara göre olguların demografik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri.....	19
Tablo 8: Kültürde üreme görülen olgular içerisinde üremenin tespit edildiği yerlerin frekans dağılımları	20
Tablo 9: Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede laboratuvar ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonuçları, en iyi kesim noktaları ve bu noktalardaki tanısal performans göstergeleri	21
Tablo 10: Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede PCT'nin belirleyiciliğinin incelenmesi	23
Tablo 11: Kültürde üreme görüldüğü etkenler açısından olguların frekans dağılımları	24
Tablo 12: Kültürde üreyen etkenler yönünden olguların PCT düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	25
Tablo 13: Kültürde üreme görülen olgular içerisinde üremenin tespit edildiği yerler açısından PCT düzeylerinin kıyaslanması	27
Tablo 14: Kültürde bakteri üremesi görülmeyen, gram negatif bakteri üremesi görülen ve gram pozitif bakteri üremesi görülen gruplara göre olguların demografik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri	28
Tablo 15: Gram pozitif ve negatif kültür pozitif olgularda PCT'nin belirleyiciliğinin incelenmesi - çoklu terimli lojistik regresyon analizi	32

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Prokalsitonin düzeylerinin (a) kültürde üreme varlığı durumuna göre, (b) gram pozitif-gram negatif üreme durumuna göre grafikleri.....19
- Şekil 2:** Kültürde bakteri üremesini ayırt etmede PCT, kreatinin ve WBC ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.....22
- Şekil 3:** Kreatinin düzeylerinin (a) kültürde üreme varlığı durumuna göre, (b) gram pozitif-gram negatif üreme durumuna göre grafikleri..... 29
- Şekil 4:** WBC düzeylerinin (a) kültürde üreme varlığı durumuna göre, (b) gram pozitif - gram negatif üreme durumuna göre grafikleri.....30

ÖZET

Amaç: Sepsis ön tanısı konulan hastalarda kültürde üreme varlığıyla prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Prokalsitonin düzeylerinin üreyen etkene ve üreme bölgesine göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakımı'nda yatmış hastalardan sepsis ön tanısı konulup mikrobiyolojik kültürleri alınan ve eş zamanlı (24 saat içi) prokalsitonin ölçümü yapılan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Ateş yüksekliği, klinik enfeksiyon odağı ve sepsisle uyumlu semptomlar çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi. Kriterlere uygun 123 hasta tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri ile beraber PCT, WBC ve kreatinin değerleri kaydedildi. SOFA skorları hesaplandı. Hastaların kültürlerinde üreme olup olmadığı incelendi. Kültürde üremesi olan hastalarda üremenin hangi kültürde olduğu ve üreyen etkenin türü kaydedildi. Veriler IBM SPSS Statistics 17.0 programıyla analiz edildi.

Bulgular: Kriterlere uyan 123 hastanın verileri analiz edildi. 85 hastada bir veya birden fazla bölgede üreme görülürken 38 hastada üreme olmadı. Kültürde bakteri üremesi görülen ve kültürde bakteri üremesi görülmeyen grupların PCT düzeyleri karşılaştırıldı. Kültürde üreme görülen grubun PCT düzeylerinin kültürde üreme görülmeyen gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu. [EAKA=0,845; %95 Güven aralığı: 0,765-0,926 ve $p<0,001$] PCT ölçümlerine ilişkin en iyi kesim noktası 0,81 olarak tespit edildi. PCT'nin bu noktadaki duyarlılığı %81,2; seçiciliği %78,9; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %89,6 ve %65,2 olup tanısallık doğruluk oranı %80,5 olarak hesaplandı. Diğer faktörlerden bağımsız olarak PCT'nin 0,81 ng/ml'nin üzerinde olması kültürde bakteri üremesinin görülme ihtimalinde 15,852 kat (%95 Güven aralığı: 5,516-45,549) artışa neden oldu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Kreatinin ve WBC değerleri kültürde üreme görülen ve görülmeyen gruplar arasında karşılaştırıldı. Kültürde üreme görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede

kreatinin ve WBC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bununla beraber diğer faktörlerden bağımsız olarak analiz edildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. SOFA skorları kültürde üreme gerçekleşen hastalarda anlamlı derecede yüksekti. Kültürde üremeye en sık solunum yollarında rastlandı. Gram negatif bakterilerde gram pozitif bakterilere göre daha sık üreme oldu ve gram negatif bakterilerdeki PCT ortalaması daha yüksekti.

Sonuçlar: Prokalsitonin sepsis şüphesi olan hastalarda kültürde üremeyi tahmin etmede etkilidir. Bununla birlikte, PCT ile kültürde üreme bölgesi ve gram boyama gibi bakteriye ait özellikler arasında bir ilişki yoktur. Kültürde üreme görülen hastalarda WBC ve kreatinin değerleri yüksek bulunmuş olsa da kültürde pozitifliği tahmin etmek için tek başlarına kullanımı uygun değildir.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, Kreatinin, Kültür, Lökosit, Prokalsitonin, Sepsis

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to show the relationship between procalcitonin levels and the presence of culture positivity in patients with a pre-diagnosis of sepsis. Furthermore, it was examined whether procalcitonin levels differ depending on the agent and the growth site.

Materials and Methods: Patients who were hospitalized in the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit between January 2018 and January 2019, who were pre-diagnosed with sepsis, whose microbiological cultures were taken and whose procalcitonin measurements were performed simultaneously (within 24 hours) were included in the study retrospectively. High fever, focus of infection and symptoms consistent with sepsis were criteria for study inclusion. There were 123 patients who met the criteria and all of these patients were included in the study. PCT, WBC and creatinine values were recorded together with the demographic information of the patients. SOFA scores has been calculated. Whether the patients had culture positivity was examined. The type of culture and the type of microbiological agent observed in the patients with positive culture were recorded. The data were analyzed by the IBM SPSS Statistics 17.0 program.

Results: As a result of the analysis of the patients, culture growth was observed in one or more regions in 85 patients, while no culture growth was detected in 38 patients. The PCT levels of the groups with and without bacterial growth in culture were compared. It was observed that the PCT levels of the group with growth in culture were higher than the group without growth in culture. The area under the ROC curve was found to be statistically significant. [AUC=0,845; %95 Confidence interval: 0,765-0,926 and $p<0,001$] The best cut-off point for PCT measurements was 0.81. The sensitivity of PCT at this point was 81.2%; its specificity was 78.9%; positive and negative predictive values were 89.6% and 65.2%, respectively, and the diagnostic accuracy was calculated as 80.5%. Regardless of other factors, PCT levels above 0.81 ng/ml were increased the possibility of bacterial growth in the culture by 15.852 times (95% confidence interval: 5.516-45.549) and this situation was found to be statistically significant ($p < 0.001$).

Creatinine and WBC values were compared between groups with and without culture growth. Creatinine and WBC values were found to be statistically significant in differentiating groups with and without culture growth. However, when analyzed independently from other factors, no statistically significant difference was found. SOFA scores were significantly higher in patients with culture growth. Bacterial culture growth was mostly seen in samples taken from the respiratory tract. It was observed that the majority of the bacterial growth were gram negative bacteria. The mean of PCT in gram negative bacteria was higher than gram positive bacteria. However, these findings were not statistically significant.

Conclusion: Procalcitonin is effective for predicting culture positivity in patients with suspected sepsis. However, there is no relationship between PCT and bacterial characteristics such as growth site and gram staining in culture. Although WBC and creatinine were found to be high in sepsis patients with growth in culture, they cannot be used alone to predict positivity in culture.

Keywords: Blood culture, Creatinine, Culture, Leukocyte, Procalcitonin, Sepsis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı bozulmuş yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır (1). Sepsis ve septik şok dünya çapında milyonları etkileyen ve ölümlere neden olan ciddi sağlık sorunları olmaya devam etmektedir (2). Sepsis geliştikten sonra erken teşhis ve ilk saatlerde tedaviye başlanması hayati önem taşımaktadır. Teşhis konulur konulmaz ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Sepsise neden olan patojen tespit edildikten sonra tedavi etkene yönelik olarak daraltılmalıdır (3).

Etkenin teşhisinde altın standart kan kültüründe üreme olmasıdır (4). Ancak kan kültüründe üreme görülmesi için belli bir zaman geçmesi gerekmektedir. Kan kültürlerindeki pozitif sinyal çoğunlukla ilk 24 saatte alınsa da sonuçlanma süresi 72 saate kadar uzayabilmektedir (5). Bazı patojenler ise daha da uzun inkübasyon süresine ihtiyaç duymaktadır. Sepsis tedavisinin teşhisin hemen ardından başlanması gerektiği için kültür sonucunun beklenmesi mümkün değildir. Bu yüzden sepsis tanısını güçlendirip etkeni tahmin etmeye yönelik tetkiklerin varlığı önem arz etmektedir.

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan ve kalsitoninin peptid öncüsü olan bir proteindir. Normal koşullarda dolaşımda düşük seviyelerde bulunur (6). Prokalsitonin, son yıllarda sistemik bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç haline gelmiştir. Bakteriyel enfeksiyonun tanısı, ciddiyeti ve tedavi takibinde etkin olarak kullanılmaktadır (7). Prokalsitonin testi kısa sürede sonuçlandığı için sepsiste kullanımı değerlidir.

Bu çalışmada sepsis ön tanısı konulan hastalarda kültürde üreme varlığıyla prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmaktadır. Kültür pozitifliği olan hastalardaki prokalsitonin düzeyinin üreyen etkene göre farklılık gösterip göstermediği incelenecektir. Ölçülen prokalsitonin düzeylerinin üreme bölgesine göre farklılık gösterip göstermediği değerlendirilecektir. Septik hastalarda kültür üremesi varlığında prokalsitonin seviyelerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Prokalsitonin düzeylerinin üreme yeri ve bakteri çeşidine göre farklılık gösterebileceği beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SEPSİS

2.1.1 Tanımlamalar

Sepsis tanımı ilk olarak 1991 yılında yapılmıştır. Bu tarihten günümüze dek yapılan çalışmalar ve toplantılar neticesinde sepsis ve ilişkili tanımlarda değişiklikler olmuştur. Son olarak 2016 yılında Sepsis-3 konsensusunda güncel tanımlamalar yapılmıştır.

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı bozulmuş yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır (1). Sepsis ve septik şok, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve yaklaşık %25'ini öldüren başlıca sağlık sorunlarıdır. Erken tanı konulması ve hızlıca uygun tedaviye başlanması gerekmektedir. 2001 yılındaki Sepsis-2 toplantısından önce şiddetli sepsis ve septik şokun erken tedavisi için kanıta dayalı bir kılavuz bulunmamaktaydı. Erken tanı ve tedavinin ne kadar önemli olduğu daha sonraki kılavuzlarda özellikle belirtilmiştir.

Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücrel metabolizma anormalliklerinin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanır (1).

2.1.2 Tanı Kriterleri

Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Enfeksiyöz olaylara veya otoimmün hastalıklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar, cerrahi gibi enfeksiyon dışı durumlara karşı oluşan bozulmuş inflamatuvar yanıttır. Aşağıda belirtilen anormalliklerden iki veya daha fazlasını içermelidir (8).

- Vücut sıcaklığı $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı >90 atım/dakika
- Solunum hızı >20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Beyaz küre $>12,000$ hücre/ mm^3 , <4000 hücre/ mm^3 veya $>\%10$ immatür formu
- Mental değişiklik
- Glukoz ≥ 140 mg/dl

Güncel sepsis kılavuzunda organ disfonksiyonuna vurgu yapılmış olup, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında SIRS kriterlerinin birçok faktöre bağlı olarak değişebileceği ve SIRS'nin sepsis ve komplike olmayan enfeksiyonu ayırt etmede düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (9). Bu yüzden SIRS kriterleri artık tanıda kullanılmamaktadır. Ağır sepsis tanımı da son kılavuzda kaldırılmıştır.

Sepsisteki organ disfonksiyonunun ciddiyeti farklı skorlama sistemleriyle değerlendirilmektedir. Mevcut durumda yaygın olarak Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (orijinal olarak Sepsis-related Organ Failure Assessment) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde solunum fonksiyonları, kardiyovasküler sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile merkezi sinir sistemi değerlendirmeye alınmıştır. Yüksek SOFA skoru artmış mortalite ile ilişkilidir (1). SOFA skorunun komponentleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yoğun bakımlar için organ disfonksiyonunu göstermede kullanılan başka skorlama sistemleri de mevcuttur. LODS (Logistic Organ Dysfunction Score) ve MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) bunlara örnektir.

Tablo 1: SOFA Skoru (10)

	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon					
Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer					
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	yok	OAB <70 mmHg	Dopamin ≤5* Dobutamin*	Dopamin >5* Epinefrin ≤0,1* Norepinefrin ≤0,1*	Dopamin >15* Epinefrin >0,1* Norepinefrin >0,1*
Merkezi sinir sistemi					
Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
İdrar çıkışı (ml/gün)				<500	>200

*mcg/kg/dk dozunda infüzyon

OAB: Ortalama arter basıncı, PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Fraksiyonel İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu

Yatak başı hızlı değerlendirme yapabilmeyi sağlayan bir diğer skorlama ise hızlı SOFA (qSOFA) skorudur. Bu yeni skorlama sistemi şüpheli enfeksiyonu olup kötü prognoz beklenen hastalarda kolay ve hızlı değerlendirme yapmayı sağlar. Hipotansiyon olup olmaması, bilinç durumu ve takipne varlığı değerlendirilmektedir. qSOFA kriterleri Tablo 2’de gösterilmiştir (1).

Tablo 2: qSOFA Skoru (1)

qSOFA Skoru	Puan
Hipotansiyon	
Sistolik kan basıncı<100 mmHg	1 puan
Bozulmuş bilinç durumu	
GKS<15	1 puan
Takipne	
Solunum sayısı>22 solunum/dakika	1 puan

qSOFA’nın üç kriterinden en az ikisinin varlığı ile beraber şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon durumu olması, son yapılan konsensusta sepsis için klinik tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (1).

qSOFA kriterlerinin klinisyenleri organ disfonksiyonunu daha fazla araştırmaya, uygun şekilde tedaviyi başlatmaya veya yükseltmeye, hastayı yoğun bakıma sevk etmeyi düşünmeye teşvik etmek için kullanılması önerilmektedir. Ayrıca pozitif qSOFA kriterlerinin, daha önce enfekte olarak tanınmayan hastalarda da olası enfeksiyonu akla getirmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

Yoğun bakım dışındaki hastalarda qSOFA skorunun sepsisi tahmin edebilme gücünün SOFA skoru ile benzer olduğu görülmüştür (11). YBÜ içinde şüpheli enfeksiyonu olan hastalar içinse SOFA skoru, muhtemelen yapılan müdahalelerin değiştirici etkilerinden (örn. Vazopresörler, sedatif ajanlar, mekanik ventilasyon gibi) etkilenebilecek qSOFA skorundan daha üstün tahmin geçerliliğine sahiptir.

2.1.3 Sepsiste Klinik Seyir ve Tedavi

Yoğun bakım ünitesinde sepsisten şüphelenilen hastalarda antibiyoterapinin başlanmasında gecikmeye neden olmayacak şekilde olası enfeksiyon kaynağı tüm bölgelerden uygun mikrobiyolojik kültürler alınmalıdır. En az iki set (aerobik ve anaerobik) kan kültürü alınması önerilmektedir (12). Ardından mümkün olan en kısa zamanda olası tüm patojenleri kapsayacak şekilde ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

Erken etkili sıvı resüsitasyonu, sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu veya septik şokun stabilizasyonu için çok önemlidir. Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon; akut organ yetmezliği ve/veya hipotansiyon ve artmış serum laktatı ile kendini gösterebilir. Hastalara ilk 3 saat içerisinde 30 ml/kg kristaloid infüzyonu yapılması önerilmektedir. Bu karmaşık hastaların yönetiminde anlaşılması gereken en önemli ilkelerden biri, ayrıntılı bir ilk değerlendirmeye ve tedaviye yanıtın sürekli olarak yeniden değerlendirilmesine duyulan ihtiyaçtır. Hastanın klinik durumunu (kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve varsa diğerleri) tanımlayabilen mevcut fizyolojik değişkenlerin kapsamlı bir klinik muayenesi ve değerlendirilmesi yapılmalıdır. Sıvı resüsitasyonunun yönetiminin tek başına CVP kılavuzluğunda yapılması önerilmemektedir (13). Yoğun bakımda hastalara dinamik ölçümler yapılmasının sıvı ihtiyacını incelemeye daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

Ortalama arter basıncı (OAB) doku perfüzyonunun itici basıncıdır. Vazopressör ihtiyacı olan septik şok hastalarında OAB >65 mmHg olacak şekilde hedeflenmelidir.

Serum laktat düzeyleri doku perfüzyonunun doğrudan bir ölçütü değildir (14). Ancak birçok farklı sebepten ötürü artış gösterebilen serum laktat seviyelerindeki yükseliş, nedeninden bağımsız olarak kötü sonuçlarla birliktelik gösterir. Laktat belli tekniklerle ölçülen standart bir test yöntemi olduğundan fizik muayene ve idrar çıkışına kıyasla doku perfüzyonunu göstermede daha anlamlı olabilir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada septik şoklu hastaların laktat kılavuzluğunda resüsitasyonunun mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (15).

2.2 BİYOBELİRTEÇLER

Tanısal biyobelirteçler, tıbbın çeşitli alanlarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Enfeksiyon tanısında ve tedavi takibinde de kullanılan biyobelirteçler mevcuttur.

2.2.1 Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan ve 14,5 kilodalton ağırlığında olan bir peptittir. Prokalsitonin proteininin üç bölümü vardır: amino terminali (57 aminoasit), immatür kalsitonin (33 aminoasit) ve katakalsin (21 aminoasit). Üretimi 11.kromozom üzerindeki CALC-1 geni tarafından kontrol edilir. Bu gen tarafından üretilen pre-PCT proteolitik bölünmeye uğrayarak PCT'yi oluşturur (16).

CALC-1 geninin transkripsiyonu ve translasyonu normalde tiroid C hücreleri ve daha az ölçüde diğer nöroendokrin hücreler ile sınırlıdır. Bununla birlikte, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL- β) gibi sitokinler aracılığıyla tüm parankimal dokularda PCT üretimi aktive edilir (17). Bu diğer dokular, PCT'yi olgun formu olan kalsitonine parçalama kabiliyetinden yoksundur ve bu da PCT'nin artmasına yol açar (18). Viral enfeksiyonlarda birincil olarak salgılanan interferon- γ ise PCT üretimini baskılar (19). Bu özellik sayesinde PCT bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik bir belirteç olarak görülmektedir.

Sağlıklı bireylerde serum PCT konsantrasyonu tipik olarak $<0.1 \mu\text{g/l}$ 'dir (20). PCT enfeksiyon başlangıcından itibaren 3-4 saat sonra artışa geçer, 6-12 saat içinde pik yapar ve 24 saatlik yarı ömre sahiptir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında PCT artar ve yükselme derecesi enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir. Lokalize enfeksiyonu olanlarda sepsis ve septik şoku olan hastalara göre PCT daha az yükselmektedir. PCT'deki azalma genellikle enfeksiyondaki iyileşmeyi gösterir.

Bakteriyel bir enfeksiyonun yanı sıra PCT artışına neden olabilecek faktörler arasında yakın zamanda yapılan majör cerrahi, ciddi travma, ciddi yanıklar ve uzun süreli kardiyojenik şok bulunur (21-24). Bununla birlikte, enfeksiyon yokluğunda, bu hastalar sonraki ölçümlerde azalan PCT seviyelerine sahip olmalıdır. Sitokin salınımını aktive edebilen diğer enfeksiyonlar arasında mantar ve sıtma

enfeksiyonları bulunur (25, 26). OKT3, antilenfosit globülinler, alemtuzumab, IL-2 ve granülosit transfüzyonu gibi sitokin salınımını uyaran ilaçları kullanan hastalar da yüksek PCT seviyesine sahip olabilirler (27). Medüller tiroid ve küçük hücreli akciğer karsinomlarına bağlı paraneoplastik sendromlu hastalarda da düzensiz PCT üretimine bağlı PCT yüksekliği görülür (28).

Yenidoğanların yetişkinlerde görülenden daha yüksek bazal PCT'ye sahip olduğu gözlemlenmiştir. PCT, doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde daha da artar ve yaşamın ilk 2 günü boyunca yüksek kalır (29). PCT'nin enfeksiyonlu yenidoğanlarda enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). Böylelikle PCT bu yaş grubunda da sepsisin erken teşhisi için kullanılabilir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, renal replasman tedavisi (RRT) olsun ya da olmasın, normalden daha yüksek bazal PCT seviyeleri görülür (31). Bu hastalarda artmış PCT'nin patofizyolojisinin, proinflatuar mediyatörlerde artışla uyarılan immün sistemin inflamasyona neden olması ve dolayısıyla PCT'nin dolaşıma salınmasının artması olduğu düşünülmektedir (32). Enfeksiyonun iyileşmesini takiben plazma PCT'deki düşüş oranının, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla şiddetli KBH olan hastalarda farklı olmadığı gösterilmiştir (33).

Düşük veya normal bir PCT değeri, her zaman bakteriyel enfeksiyon bulunmadığının göstergesi değildir. Bu durum özellikle bakteriyel enfeksiyonun erken evresinde, lokal enfeksiyonlarda (örn. Ampiyem, osteomiyelit) veya subakut enfektif endokarditte söz konusu olabilir.

Prokalsitonin en sık bakteriyel enfeksiyonun teşhisine yardımcı olmak ve antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için kullanılmaktadır. Spesifik algoritmalara dayalı olarak antibiyotik kullanımının başlatılması, artırılması ve kesilmesi için PCT kullanımını araştıran çeşitli çalışmalar vardır.

2.2.2 Kreatinin

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfat metabolizmasının son ürünüdür (34). Sağlıklı bireylerde böbrek, kreatinin eliminasyonunun ana yoludur. Kreatinin düşük moleküler ağırlığa sahip olması ve albümine bağlı olmaması, glomerül seviyesinde serbestçe filtrelenmesine neden olur. Ek olarak, proksimal tübüller anyonik veya katyonik sekretuar yollarla kreatinin salgılayabilir (35).

Serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan biyobelirteçtir. Kreatinin düzeyleri stabil durumdayken MDRD ve CKD-EPI gibi formüllerle glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasına katkı sunmaktadır (36). Ayrıca akut böbrek hasarının (ABH) tanımlanması için de ana kriterlerden biri olarak kabul edilmektedir. KDIGO rehberi Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: KDIGO Akut Böbrek Hasarı Rehberi (37)

Kriterler
Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olması
Serum kreatinin düzeyinde 7 gün içerisinde bazale göre $\geq 1,5$ kat artış olması
İdrar çıkışının 6 saat boyunca $< 0,5$ ml/kg/saat olması

Akut böbrek hasarı (ABH) geniş bir etiyoloji spektrumuna sahiptir ve bu etiyolojilere eşlik eden birçok mekanizma vardır. Bunların arasında sepsis, YBÜ'lerde ABH'nın önde gelen nedenidir (38). YBÜ hastalarında genel ABH insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalar tüm ABH'lerin %45-70'inin sepsis ile ilişkili olduğunu göstermektedir (39).

2.2.3 Lökositler

Lökositler (WBC), vücudun hareketli birimleri olan kan hücreleridir. Kemik iliğinde ve lenf dokusunda üretilirler. Üretim sonrası vücudun ihtiyaç duyulan bölgelerine taşınırlar. İnflamasyon, travma, enfeksiyon gibi durumlarda vücut savunmasında rol alırlar (40). Lökositlerin de dahil olduğu bazı kan parametreleri sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir (41).

Lökositler; nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofillerden oluşur. Her hücre tipinin farklı görevleri vardır. Yetişkinlerdeki normal değer aralığı 4400-11000 hücre/ μ l'dir. Malign ve benign etiyolojiler lökosit sayısını normal aralığın dışına çıkarabilir. Farklı etiyolojiler ile farklı hücre tiplerinde artış görülebilir. Tablo 4'te lökosit sayısını artıran sebeplerle ilgili örnekler verilmiştir.

Lökositoz, enfeksiyonun önemli göstergelerinden biridir. Ancak özgüllüğünün daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Febril çocuklarda kaynağı belli olmayan ciddi bakteriyel enfeksiyon teşhisinde lökositozun ayırt edici özelliği CRP, PCT gibi diğer biyobelirteçlerden daha azdır (42). Bununla birlikte bazı bakteriyel enfeksiyonlar paradoksal olarak lökopeniye de neden olabilmektedir.

Tablo 4: Lökosit sayısında artışla ilişkili bazı durumlar (43)

Lökosit Türü	Tipik Olarak Yükselten Durumlar
Bazofil	Alerjik durumlar, Lösemiler
Eozinofil	Alerjik durumlar, Dermatolojik durumlar, Eozinofilik özofajit, Maligniteler, İlaç reaksiyonları, Parazit enfeksiyonları
Lenfosit	Akut ve kronik lösemi, Hipersensitivite reaksiyonları, Enfeksiyonlar (Viral, boğmaca)
Monosit	Otoimmün hastalıklar, Enfeksiyonlar (EBV, fungal, protozoal, riketsial, tüberküloz), Splenektomi
Nötrofil	Kemik iliği stimülasyonu, Kronik inflamasyon, Konjenital, Enfeksiyon, İlaç kaynaklı, Reaktif, Splenektomi

2.2.4 C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein (CRP) ilk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi geçiren hastalarda keşfedilmiştir. CRP, her biri 206 aminoasit içeren beş özdeş alt birimden meydana gelmektedir (44). CRP akut faz reaktanları içerisinde önemli bir yere sahiptir.

Sağlıklı bireylerin bazal CRP düzeyleri ortalama 0,8 mg/l düzeyindedir. Yaşla beraber CRP düzeylerinin bir miktar arttığı tespit edilmiştir. Akut faz yanıtı sırasında 500 mg/l üzerine kadar çıkabilir. Yalnızca hepatositler tarafından üretilen CRP'nin üretimi esas olarak IL-6 kontrolü altındadır. CRP düzeyinin uyarının başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başladığı ve 24-48 saat sonra pik değerine ulaştığı bilinmektedir (44). CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve hastayla ilgili tüm koşullara rağmen sabittir. Dolaşımdaki CRP düzeyini belirleyen tek faktör sentez hızıdır. Uyarıcı faktör ortadan kalktığında CRP düzeyi hızla düşüşe geçer.

Birçok hastalık durumunda dolaşımda olan CRP düzeyleri inflamasyon ve doku hasarını doğru bir şekilde yansıtır. CRP düzeyi ve hastalıklar arasındaki ilişki ile CRP'nin klinik kullanımı Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5: Bazı hastalıklardaki CRP yanıtı

Yüksek CRP Akut Faz Yanıtı
Enfeksiyonlar
Bakteriyel, Sistemik / Ciddi fungal, Mikobakteriyel, Viral
Enfeksiyonun alerjik komplikasyonları
Romatizmal ateş, Eritema nodozum
İnflamatuvar hastalıklar
Romatoid artrit, Juvenil kronik artrit, Ankilozan spondilit, Psöriyatik artrit, Sistemik vaskülit, Polimiyalji romatika, Reiter hastalığı, Crohn hastalığı, Ailesel Akdeniz Ateşi
Nekroz
Miyokard enfarktüsü, Tümör embolizasyonu, Akut pankreatit
Travma
Cerrahi, Yanıklar, Kırıklar
Maligniteler
Lenfoma, Karsinom, Sarkom
İlımlı-Negatif CRP Akut Faz Yanıtı
Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Skleroderma, Dermatomiyozit, Lösemi, Ülseratif kolit, Graft versus host hastalığı

Tablo 6: CRP ölçümünün rutin klinik kullanımı

Organik hastalıklarda tarama testi

İnflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Jüvenil kronik artrit
Romatoid artrit
Ankilozan spondilit
Reiter hastalığı
Psöriatik artrit
Vaskülitler
Crohn hastalığı
Romatizmal ateş
Ailesel Akdeniz Ateşi
Akut pankreatit

Enfeksiyonların tanı ve tedavisi

Bakteriyel endokardit
Neonatal sepsis ve menenjit
SLE'ye eşlik eden enfeksiyonlar
Lösemiye eşlik eden enfeksiyonlar
Enfeksiyon ve tromboembolizmi içeren postoperatif komplikasyonlar

İnflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı / sınıflandırılması

SLE - Romatoid artrit
Crohn hastalığı - Ülseratif kolit

2.3 MİKROBİYOLOJİK KÜLTÜRLER

Bakteriler sepsise en sık neden olan mikroorganizmalardır ve vakaların neredeyse yarısında hastalardan alınan kültürlerde bakteri üremesi olmaktadır (45). Kültür alınmasının en önemli nedeni ateş bulgusunun varlığıdır. Mikrobiyolojik kültürler, enfeksiyon şüphesi durumunda etkenin tanımlanmasını sağlayarak tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol oynarlar (46). Yoğun bakımlarda mikrobiyolojik kültürler arasında en çok kan kültürü değerlendirilmektedir. Kan kültürü dışında başka vücut sıvılarından da kültürler alınmaktadır.

2.3.1 Kan kültürü

Kan kültürü alımı için örnek alınacak bölge %70'lik etil alkolle temizlenmeli, kuruduktan sonra merkezden periferik doğru %10'luk povidon iyot veya %1-2'lik tentürdiyot uygulanmalı, kuruyana kadar beklenilmelidir. Kan alımı direk damardan olmalıdır. Yapılan çalışmalarda kanda mikroorganizma sayısının en fazla olduğu dönemin ateş veya üşüme-titremelerin başlamasından 1-2 saat önce olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle semptomlar ile eş zamanlı olarak kan kültürlerinin alınması önerilmektedir (47). Üreme için kan kültürlerinin her bir setine 10-30 ml kan alınması gerekmektedir (48). Alınan kan kültürü örnekleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında otomatize veya otomatize olmayan sistemlerle değerlendirilir.

2.3.2 Diğer kültürler

İdrar kültürü için orta akım idrar örneğinin alınması gereklidir. Örnek verilmesi sırasında kontaminasyon önlenmeli, steril idrar kabının ve kapağının içine temas edilmemelidir. İlk gelen 10-15 ml idrar dışarı atıldıktan sonra, işeme devam ederken, orta akım idrarı steril idrar kabına alınmalı, son idrar dışarı atılmalıdır. Üriner kateteri olan hastalarda ise kateterin üretraya yakın kısmı klemplenip yeni gelen idrar alınır. Kateterden örnek alınacak bölge %70'lik alkol ile silinerek dezenfekte edilir. Enjektör ile 5-10 ml idrar alınır ve steril idrar kabına aktarılır.

Kateter kan kültürü almak için eş zamanlı olarak kateterden ve periferik venöz kandan kan kültürü alınır. Bu kültür, kateter enfeksiyonlarının tanısını koymak için kullanılır (49).

Trakeal aspirat kültürü, trakeostomi veya endotrakeal tüp içerisinden steril kaplara alınmaktadır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni etkenini göstermek için alınır.

2.1. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 06.04.2020 tarihli ve 85/04 karar numarası ile etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığı onayı alınmıştır.

3.1 VERİLERİN TOPLANMASI

3.1.1 Hasta Seçimi

Çalışma retrospektif nitelikte olup, Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Kliniği'nde yatan hastalar arasında yapılmıştır. Çalışmaya bu tarihler içinde yoğun bakımda yatmış olup sepsis ön tanısı konularak kültür alınan ve eş zamanlı (24 saat içinde) olarak prokalsitonin ölçümü yapılan hastalar dahil edilmiştir. Belirtilen kriterlere uyan 123 hasta tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

18 yaşından büyük olmak,

Ateş yüksekliği ya da başka bir nedenden ötürü klinik olarak sepsisten şüphelenilmesi,

SOFA skorunun yüksek olması veya takip edilen ölçümlerde artış görülmesi,

Hastalardan eş zamanlı olarak ilgili odaklardan mikrobiyolojik kültür alınmış olması ve prokalsitonin ölçümü yapılmış olması (24 saat içerisinde)

Çalışmadan hariç tutma kriterleri:

18 yaşından küçük olmak,

Gebelik durumu olması,

PCT artışı yapabilen diğer durumlar (Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası, akut travma sonrası, erken post-operatif dönemi)

3.1.2 Veriler

Hastaların demografik özellikleri (adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti), klinik bilgileri ve doktor notları, hastane otomasyon sistemi ve yoğun bakım izlem formu üzerinden incelenmiştir. Laboratuvar tetkikleri arasından PCT, WBC sayısı ve kreatinin değerleri kaydedilmiştir. Hastaların kültürlerinde üreme olup olmadığı, üreme varsa etken mikroorganizma ve üreme olan kültür bölgesi incelenmiştir.

3.2 LABORATUVAR İNCELEMELERİ

3.2.1 Mikrobiyolojik Kùltürler

Mikrobiyolojik kùltürler, yoğun bakımda yatan hastalardan hastayı takip eden hekim tarafından usulüne uygun şekilde alınıp Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım kriterlerine uygun olarak en geç 1 saat içerisinde Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na iletilmiş ve analizi orada yapılmış olup kùltür sonuçları hastane otomasyon sistemine yüklenmiştir.

3.2.2 Prokalsitonin

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmış olan veriler hastane sistemine yüklenmiş olup, verilere sistem üzerinden erişim sağlandı.

3.2.3 Kreatinin

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmış olan veriler hastane sistemine yüklenmiş olup, verilere sistem üzerinden erişim sağlandı.

3.2.4 Beyaz Kan Hücresi

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmış olan veriler hastane sistemine yüklenmiş olup, verilere sistem üzerinden erişim sağlandı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan grup(lar) tespit edildi.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanıldı. Buna karşın 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli χ^2 testiyle incelendi.

Kültürde bakteri üremesi görülen olgular ile kültürde bakteri üremesi görülmeyen grupları ayırt etmede PCT, kreatinin ve WBC ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı ROC analizi ile araştırıldı. ROC eğrisi altında kalan alanların önemli bulunması durumunda her bir laboratuvar ölçümü için duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı değer en iyi kesim noktası olarak belirlendi. Ardından söz konusu en iyi kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları tespit edildi.

Diğer biyolojik ve etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında kültürde bakteri üremesi görülen olgular ile kültürde bakteri üremesi görülmeyen grupları ayırt etmede PCT'nin halen belirleyici olup olmadığı çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenirken kültürde bakteri üremesi görülmeyen olguları sırasıyla; kültürde gram negatif ve gram pozitif bakteri üremesi görülen gruplardan ayırt etmede PCT'nin halen belirleyici olup olmadığı ise çoklu terimli lojistik

regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir değışkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Kliniği'nde Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında yatmış olan hastalar arasından sepsisten şüphelenilip eş zamanlı olarak (24 saat içinde) PCT ve olası etkeni ve enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik mikrobiyolojik kültürleri alınmış olan hastalar dahil edilmiştir. Hastane otomasyon sistemi üzerinden yapılan geriye dönük taramada 123 hasta tespit edilmiş ve bu hastaların verileri alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-99 arası değişmekte olup 56'sı erkek, 67'si ise kadındır.

4.2 KÜLTÜRDE ÜREME VE LABORATUVAR VERİLERİ

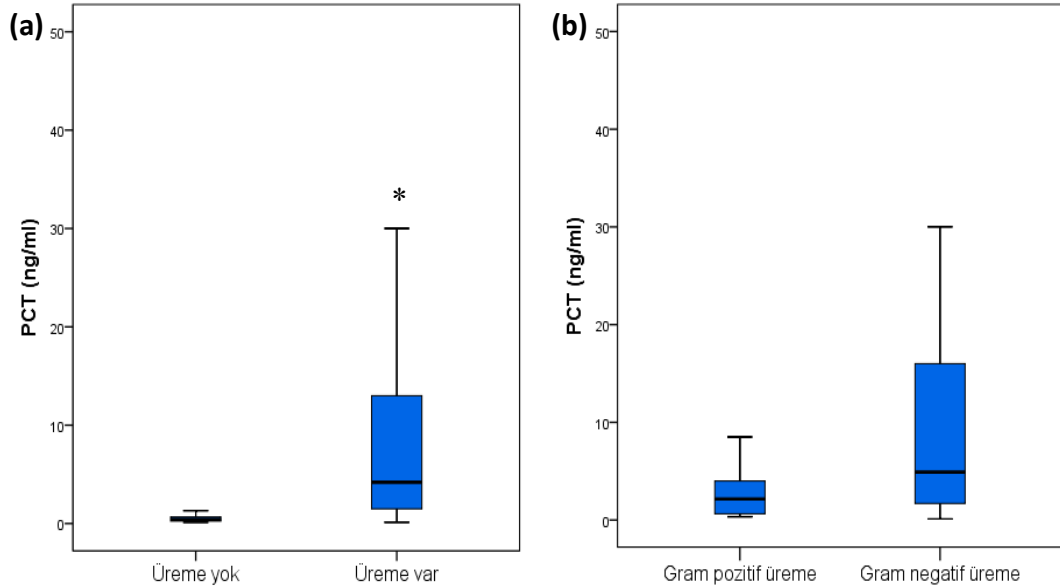
Çalışmaya dahil edilen hastaların 38'inde kültürde üremeye rastlanmazken, 85 hastada bir veya birden fazla bölgede üreme olmuştur. Tablo 7'de kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen gruplara göre olguların demografik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,098$ ve $p=0,272$). Kültürde bakteri üremesi görülmeyen gruba göre kültürde bakteri üremesi görülen grubun PCT düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 1). Benzer şekilde kültürde bakteri üremesi görülmeyen gruba göre kültürde bakteri üremesi görülen grubun sırasıyla; kreatinin ve WBC düzeyleri de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,032$ ve $p=0,008$).

Tablo 7: Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen gruplara göre olguların demografik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri

	üreme yok (n=38; %30,9)	�reme var (n=85; %69,1)	p-değeri
Yaş, yıl (min-maks)	63 (19-91)	71 (18-99)	0,098†
Cinsiyet			0,272‡
Kadın	14 (%36,8)	42 (%49,4)	
Erkek	24 (%63,2)	43 (%50,6)	
PCT, ng/ml medyan (min-maks)	0,41 (0,12-40,0)	4,2 (0,12-100,0)	<0,001†
Kreatinin, mg/dl medyan (min-maks)	0,96 (0,52-4,23)	1,29 (0,46-6,85)	0,032†
WBC (x10³/mm³) medyan (min-maks)	10,1 (3,9-35,1)	12,7 (1,6-37,7)	0,008†

† Mann Whitney U testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi.



Şekil 1: Prokalsitonin düzeylerinin (a) kültürde üreme varlığı durumuna göre, (b) gram pozitif-gram negatif üreme durumuna göre grafikleri *: p<0,05

Kültürde üreme olduğu tespit edilen hastaların 21’inde birden fazla bölgede üreme olurken geri kalan 64 hastada ise tek bölgede üreme olmuştur. En sık üreme trakeal aspirat kültüründe, solunum yolunda görülmüştür. Kan kültüründe üreme ise bunu takip etmektedir. Kültürde üreme görülen olgular içerisinde üremenin tespit edildiği yerler açısından olguların frekans dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Kültürde üreme görülen olgular içerisinde üremenin tespit edildiği yerlerin frekans dağılımları

	Sayı	Yüzde
Trakeal aspirat	46	54,1
Kan	28	32,9
İdrar	15	17,6
Kateter kanı	13	15,3
Balgam	2	2,4
Tek bölgede üreme	64	75,3
Birden fazla bölgede üreme	21	24,7
Toplam	85	100,0

Kültürde bakteri üremesi ile PCT düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. PCT’ye ek olarak kreatinin ve WBC düzeyleri de incelemeye alınmıştır. Bu laboratuvar parametrelerinin kültürdeki üremeyi tahmin etme düzeyleri ve kesim noktaları Tablo 9’da gösterilmiştir.

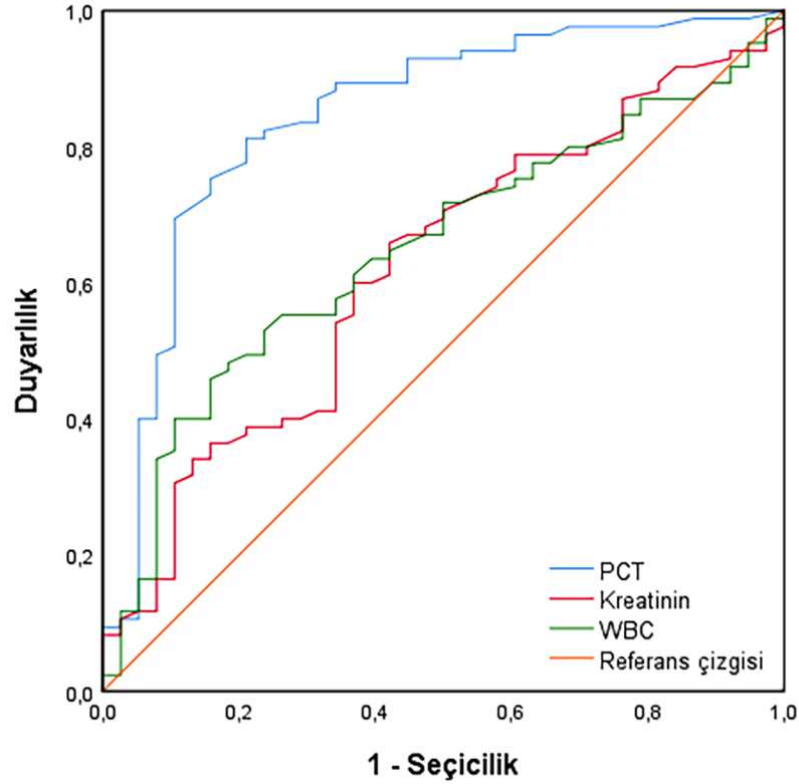
Tablo 9: Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede laboratuvar ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonuçları, en iyi kesim noktaları ve bu noktalardaki tanısal performans göstergeleri

	PCT	Kreatinin	WBC
Eğri altında kalan alan	0,845	0,622	0,649
%95 Güven aralığı	0,765-0,926	0,516-0,727	0,549-0,749
p-değeri	<0,001	0,032	0,008
En iyi kesim noktası	>0,81 (ng/ml)	>1,055 mg/dl	>13,5 (x10 ³ /mm ³)
Duyarlılık	69/85 (%81,2)	56/85 (%65,9)	39/85 (%45,9)
Seçicilik	30/38 (%78,9)	22/38 (%57,9)	32/38 (%84,2)
Pozitif tahmini değer	69/77 (%89,6)	56/72 (%77,8)	39/45 (%86,7)
Negatif tahmini değer	30/46 (%65,2)	22/51 (%43,1)	32/78 (%41,0)
Tanısal doğruluk	99/123 (%80,5)	78/123 (%63,4)	71/123 (%57,7)

Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede PCT ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. [EAKA=0,845; %95 Güven aralığı: 0,765-0,926 ve p<0,001] (Şekil 2). PCT ölçümlerine ilişkin en iyi kesim noktası 0,81 ng/ml olup PCT'nin bu noktadaki duyarlılığı %81,2; seçiciliği %78,9; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %89,6 ve %65,2 olup tanısal doğruluk oranı %80,5 idi.

Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede kreatinin ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. [EAKA=0,622; %95 Güven aralığı: 0,516-0,727 ve p=0,032] (Şekil 2). Kreatinin ölçümlerine ilişkin en iyi kesim noktası 1,055 mg/dl olup kreatininin bu noktadaki duyarlılığı %65,9; seçiciliği %57,9; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %77,8 ve %43,1 olup tanısal doğruluk oranı %63,4 idi.

Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede WBC ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. [EAKA=0,649; %95 Güven aralığı: 0,549-0,749 ve $p=0,008$] (Şekil 2). WBC ölçümlerine ilişkin en iyi kesim noktası 13500 hücre/mm³ olup WBC'nin bu noktadaki duyarlılığı %45,9; seçiciliği %84,2; pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla, %86,7 ve %41,0 olup tanısal doğruluk oranı %57,7 idi.



Şekil 2: Kültürde bakteri üremesini ayırt etmede PCT, kreatinin ve WBC ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra kreatinin ve WBC gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında (başka bir ifade ile diğer faktörlerden bağımsız olarak) PCT'nin 0,81 ng/ml'nin üzerinde olması kültürde bakteri üremesinin görülme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 15,852 kat (%95 Güven aralığı: 5,516-45,549) artırdığı görüldü ($p<0,001$). Tablo 10'da diğer biyolojik ve etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında kültürde bakteri üremesi görülmeyen ve bakteri üremesi görülen grupları ayırt etmede PCT'nin belirleyiciliği çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi.

Tablo 10: Kültürde bakteri üremesi görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede PCT'nin belirleyiciliğinin incelenmesi

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Yaş	1,005	0,980-1,030	0,717
Kadın faktör	2,623	0,915-7,514	0,073
PCT >0,81 ng/ml	15,852	5,516-45,549	<0,001
Kreatinin >1,055	1,490	0,519-4,278	0,459
WBC >13,5x10³/mm³	2,564	0,812-8,091	0,108

Kültürde üremesi olan hastalardaki bakteriyel etkenler incelendiğinde birçok mikroorganizmaya rastlanmıştır. Üreyen etkenlerin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir. Ayrıca kültürde üremesi olan hastalarda bakteriler özelinde de PCT düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler alınmış, ancak çoğu etkenin yetersiz sayıda olması nedeniyle PCT-kültürde üreme ilişkisini karşılaştıran analiz yapılmamıştır. İlgili veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11:Kültürde üreme görüldüğü etkenler açısından olguların frekans dağılımları

	Sayı	Yüzde
Üreme yok	38	30,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	35	28,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	8,9
<i>Escherichia coli</i>	11	8,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	3,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2,4
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,6
<i>Corynebacterium striatum</i>	2	1,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0,8
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	0,8
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,8
Toplam	123	100,0

Tablo 12: K lt rde  reyen etkenler y n nden olguların PCT d zeylerine ait tanımlayıcı istatistikler

	N	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min	Maks.
�reme yok	38	2,68	8,41	0,42	0,12	40,00
<i>Acinetobacter baumannii</i>	35	12,93	22,73	5,00	0,40	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	27,80	38,33	4,70	0,61	100,00
<i>Escherichia coli</i>	11	13,64	17,84	7,80	0,31	53,00
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	3,23	2,43	2,50	0,46	7,40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4,16	4,71	2,20	0,19	12,00
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0,95	0,85	0,64	0,33	2,20
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	5,50	2,63	4,40	3,60	8,50
<i>Corynebacterium striatum</i>	2	1,01	1,26	1,01	0,12	1,90
<i>Serratia marcescens</i>	2	32,00	9,90	32,00	25,00	39,00
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	14,00	-	14,00	14,00	14,00
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3,20	-	3,20	3,20	3,20
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	100,00	-	100,00	100,00	100,00
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0,86	-	0,86	0,86	0,86
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	0,46	-	0,46	0,46	0,46
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	3,00	-	3,00	3,00	3,00
Total	123	10,23	21,16	2,00	0,12	100,00

Kültürde üreme görülen olgular içerisinde üremenin tespit edildiği yerler açısından PCT düzeylerinin karşılaştırmaları Tablo 13'te verilmiştir. Trakeal aspiratta üreme görülen olgular ile trakeal aspirat dışındaki bölgelerde üreme görülen olgular arasında PCT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,774$). Kan kültüründe üreme görülen olgular ile kan kültürü dışındaki bölgelerde üreme görülen olgular arasında PCT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,395$). İdrar kültüründe üreme görülen olgular ile idrar kültürü dışındaki bölgelerde üreme görülen olgular arasında PCT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,863$). Kateter kanında üreme görülen olgular ile kateter kanı dışındaki bölgelerde üreme görülen olgular arasında PCT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,057$). Balgamda üreme sadece 2 olguda gözlemlendiği için balgam dışı bölgelerde üreme görülenlerle balgamda üreme görülenler arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Kültürde üremesi olan hastalardaki etken mikroorganizmalar gram boyamasına göre pozitif ve negatif olarak kategorize edilmiştir. Bakteri üremesi görülmeyen, gram negatif bakteri üremesi görülen ve gram pozitif bakteri üremesi görülen gruplara göre olguların demografik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri açısından yapılan karşılaştırmalar Tablo 14'te yer almaktadır.

Tablo 13: Kültürde  reme görülen olgular içerisinde üremenin tespit edildiği yerler açısından PCT düzeylerinin kıyaslanması

	n	PCT, ng/ml medyan (min-maks)	p-değeri †
Trakeal aspirat			0,774
Üreme yok	39	4,4 (0,31-100,0)	
Üreme var	46	3,6 (0,12-100,0)	
Kan			0,395
Üreme yok	57	3,6 (0,12-100,0)	
Üreme var	28	5,2 (0,33-100,0)	
�drar			0,863
Üreme yok	70	3,95 (0,12-100,0)	
Üreme var	15	4,2 (0,31-100,0)	
Katater kanı			0,057
Üreme yok	72	3,6 (0,12-100,0)	
Üreme var	13	13,0 (1,3-39,0)	
Balgam			-
Üreme yok	83	4,0 (0,12-100,0)	
Üreme var	2	50,45 (4,90-96,0)	

† Mann Whitney U testi.

Tablo 14: Kültürde bakteri üremesi görülmeyen, gram negatif bakteri üremesi görülen ve gram pozitif bakteri üremesi görülen gruplara göre olguların demografik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri

	Üreme yok (n=38; %30,9)	Gram negatif (n=69; %56,1)	Gram pozitif (n=16; %13,0)	p değeri
Yaş, yıl (min-maks)	63 (19-91)	68 (18-99)	77,5 (47-93)	0,134†
Cinsiyet				0,360‡
Kadın	14 (%36,8)	33 (%47,8)	9 (%56,3)	
Erkek	24 (%63,2)	36 (%52,2)	7 (%43,7)	
PCT, ng/ml medyan (min-maks)	0,41 (0,12-40,0) ^{a,b}	4,9 (0,12-100,0) ^a	2,15 (0,33-8,5) ^b	<0,001†
PCT >0,81 ng/ml	8 (%21,1) ^{a,b}	58 (%84,1) ^a	11 (%68,8) ^b	<0,001‡
Kreatinin medyan (min-maks)	0,96 (0,52-4,23) ^a	1,3 (0,46-6,85) ^a	1,14 (0,52-3,83)	0,044†
Kreatinin >1,055	16 (%42,1) ^a	47 (%68,1) ^a	9 (%56,3)	0,032‡
WBC (x10³/mm³) medyan (min-maks)	10,1 (3,9-35,1) ^a	12,7 (1,6-37,7) ^a	12,9 (5,4-34,2)	0,028†
WBC>13,5x10³/mm³	6 (%15,8) ^{a,b}	31 (%44,9) ^a	8 (%50,0) ^b	0,006‡

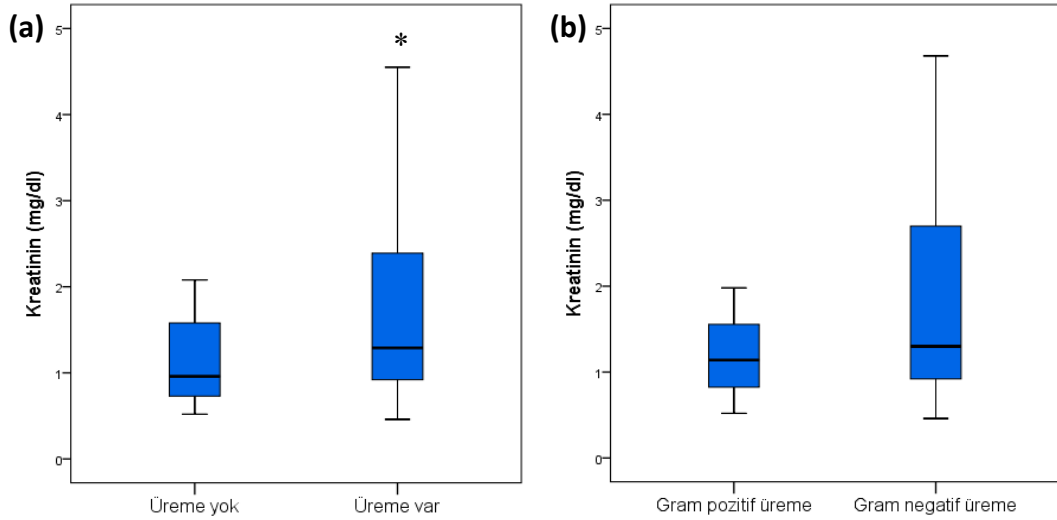
† Kruskal Wallis, ‡ Pearson'un χ^2 testi, a: Üreme olmayan grup ile gram negatif üreme gözlenen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Üreme olmayan grup ile gram pozitif üreme gözlenen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Kültürde bakteri üremesi görülmeyen, gram negatif bakteri üremesi görülen ve gram pozitif bakteri üremesi görülen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,134 ve p=0,360).

Gruplar arasında PCT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001) söz konusu farka neden olan durum kültürde bakteri üremesi olmayanlara göre gram negatif ve gram pozitif üreme gözlenen olguların PCT düzeylerinin daha yüksek olması idi (p<0,001 ve p=0,032). Gram negatif ve gram pozitif grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,167) (Şekil 1).

Gruplar arasında PCT düzeyinin (ROC analizinden elde edilen kesme noktası olan) 0,81'den büyük olma sıklıkları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$) söz konusu farka neden olan durum kültürde bakteri üremesi olmayanlara göre gram negatif ve gram pozitif üreme gözlenen olguların PCT düzeylerinin 0,81'in üzerinde olma sıklığının daha yüksek olması idi ($p<0,001$ ve $p=0,002$). Gram negatif ve gram pozitif grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,170$).

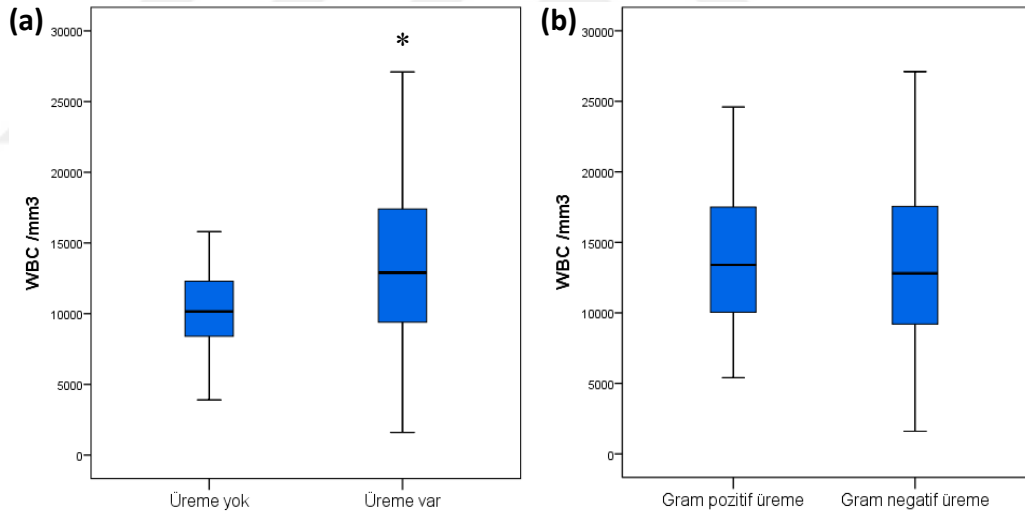
Gruplar arasında kreatinin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,044$) söz konusu farka neden olan durum kültürde bakteri üremesi olmayanlara göre gram negatif üreme gözlenen olguların kreatinin düzeylerinin daha yüksek olması idi ($p=0,049$). Üreme olmayan grup ile gram pozitif grubu arasında ve gram negatif ile gram pozitif grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,999$ ve $p=0,610$) (Şekil 3).



Şekil 3: Kreatinin düzeylerinin (a) kültürde üreme varlığı durumuna göre, (b) gram pozitif-gram negatif üreme durumuna göre grafikleri *: $p<0,05$

Gruplar arasında kreatinin düzeylerinin (ROC analizinden elde edilen kesme noktası olan) 1,055'ten büyük olma sıklıkları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,032$) söz konusu farka neden olan durum kültürde bakteri üremesi olmayanlara göre gram negatif gruptaki olguların kreatinin düzeylerinin 1,055'in üzerinde olma sıklığının daha yüksek olması idi ($p=0,016$). Üreme olmayan grup ile gram pozitif grubu arasında ve gram negatif ile gram pozitif grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,514$ ve $p=0,542$).

Gruplar arasında WBC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,028$) söz konusu farka neden olan durum kültürde bakteri üremesi olmayanlara göre gram negatif üreme gözlenen olguların WBC düzeylerinin daha yüksek olması idi ($p=0,044$). Üreme olmayan grup ile gram pozitif grubu arasında ve gram negatif ile gram pozitif grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,125$ ve $p>0,999$) (Şekil 4).



Şekil 4: WBC düzeylerinin (a) kültürde üreme varlığı durumuna göre, (b) gram pozitif-gram negatif üreme durumuna göre grafikleri *: $p<0,05$

Gruplar arasında WBC düzeylerinin (ROC analizinden elde edilen kesme noktası olan) 13500'ten büyük olma sıklıkları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,006$) söz konusu farka neden olan durum kültürde bakteri üremesi olmayanlara göre gram negatif ve gram pozitif gruplarındaki olguların WBC düzeylerinin 13500'in üzerinde olma sıklığının daha yüksek olması idi ($p=0,005$ ve $p=0,016$). Gram negatif ile gram pozitif grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,930$).

Tablo 15'te ise diğer biyolojik ve etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında kültürde bakteri üremesi görülmeyen olgularla gram negatif ve gram pozitif bakteri üremesi görülen grupları ayırt etmede PCT'nin belirleyiciliği çoklu terimli lojistik regresyon analizi ile araştırıldı.

Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra kreatinin ve WBC gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında (başka bir ifade ile diğer faktörlerden bağımsız olarak) PCT'nin 0,81 ng/mL'nin üzerinde olması kültürde gram negatif bakteri üremesinin görülme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 18,874 kat (%95 Güven aralığı: 6,231-57,166) artırdığı bulundu ($p<0,001$).

Yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra kreatinin ve WBC gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında (başka bir ifade ile diğer faktörlerden bağımsız olarak) PCT'nin 0,81 ng/mL'nin üzerinde olması kültürde gram pozitif bakteri üremesinin görülme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 8,117 kat (%95 Güven aralığı: 1,905-34,588) artırmaktaydı ($p=0,005$).

Tablo 15: Gram pozitif ve negatif kültür pozitif olgularda PCT'nin belirleyiciliğinin incelenmesi - çoklu terimli lojistik regresyon analizi

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Gram negatif			
Yaş	0,999	0,973-1,025	0,927
Kadın faktör	2,530	0,853-7,506	0,094
PCT >0,81 ng/mL	18,874	6,231-57,166	<0,001
Kreatinin >1,055	1,773	0,589-5,342	0,309
WBC >13,5x10 ³ /mm ³	2,362	0,723-7,718	0,155
Gram pozitif			
Yaş	1,026	0,988-1,065	0,183
Kadın faktör	2,728	0,686-10,846	0,154
PCT >0,81 ng/mL	8,117	1,905-34,588	0,005
Kreatinin >1,055	0,891	0,225-3,532	0,870
WBC >13,5x10 ³ /mm ³	3,051	0,735-12,664	0,124

Hastaların SOFA skorları hesaplandı. Yapılan analizde kültürde üremesi olan hastaların SOFA skorlarının kültürde üremesi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Bulduğumuz eşik değerin üstünde PCT'ye sahip hastalarda da SOFA skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$) Gram pozitif üremesi olanlar ve gram negatif üremesi olanlar arasında ise SOFA skorları açısından anlamlı fark bulunmadı.

4. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyon sebepli ölümlerin birincil nedenidir (1). Özellikle erken tanı konulup uygun tedavinin başlanmadığı durumlarda yüksek mortaliteye sahiptir. Bu yüzden sepsis tanısının en kısa sürede konulması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması gerekmektedir. Tanıda altın standart yöntem kan kültüründe üreme olmasıdır (4). Ancak kan kültüründe üremenin görülmesi 72 saate kadar uzayabilmektedir. Sepsis tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlaması gerektiğinden tedaviye başlamak için kültür sonucunu beklemek mümkün değildir. Bu yüzden sepsis tanısını güçlendirip etkeni tahmin etmeye yönelik tetkiklerin varlığı önem arz etmektedir.

Sepsis ve enfeksiyöz olmayan inflamasyon arasında hızlı ve güvenilir bir ayırım yapılmasına tek başına izin veren bir biyokimyasal teknik bulunmamaktadır. Bununla beraber prokalsitonin sepsis tanısı için hali hazırda en çok araştırılan biyobelirteçtir (50). Birçok araştırmacı tarafından PCT ile sepsis arasındaki ilişki incelenmiştir (50-53). Araştırmacılar PCT'nin sepsisin tanı ve tedavi sürecinde etkili şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

Biz de çalışmamızda PCT değerinin kültürde bakteri üremesiyle olan ilişkisini inceledik. Bununla beraber etken türünün ve üreme bölgesinin de PCT ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. PCT ile beraber kreatinin ve WBC düzeylerini de yardımcı parametreler olup olmayacağı açısından değerlendirdik.

Çalışmaya alınan hastaların seçiminde bazı benzer çalışmalardaki kriterleri kullandık. Ateş yüksekliği ve/veya klinik enfeksiyon odağı olan, septik semptom gösterip sepsisten şüphe duyulan ve enfeksiyon etkeninin tespitine yönelik olarak mikrobiyolojik kültürleri alınmış olan hastalar arasından eş zamanlı (24 saat içinde) serum PCT değeri bakılan hastaları çalışmaya dahil ettik. Riedel ve Arai de yaptıkları çalışmalarda ateş gibi sistemik enfeksiyon-inflamasyon bulgusu olan ve kan kültürü alınmış hastaları çalışmalarına dahil etmişlerdir (54, 55). Başka bir çalışmada hastaların sepsis kriterlerini karşılaması ve eş zamanlı kan kültürü alınması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak kullanılmıştır (56). Bir diğer çalışmada ise 20 yaş altındaki hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur (7). Bahsedilen tüm çalışmalar bizim

çalışmamız gibi retrospektif olarak yapılmıştır. PCT'nin bakteriyel enfeksiyonu diğer inflamatuvar durumlardan ayırmadaki gücünü sınavan prospektif şekilde yapılmış bir çalışmada ise 38°C üzerinde vücut sıcaklığı olan veya eritrosit sedimentasyon hızı ya da CRP yüksekliği olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır (51).

PCT değeri postoperatif dönemde artış gösterebilir. Meisner ve ark. farklı tiplerde cerrahi operasyon sonrası artabilen PCT değerlerini incelemişlerdir (21). Başka bir çalışmada ise PCT'nin travma hastalarında da artabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber sepsis tanısı konulan travma hastalarında PCT artışının sepsis olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konulmuştur (57). Bu nedenle bizim çalışmamıza da erken dönem postoperatif hastaları ve travma hastaları dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan 123 hastanın 38'inde kültürde üremeye rastlanmazken, 85 hastanın kültürlerinde üreme görüldü. Kültüründe üremesi olmayan hastaların medyan serum PCT değeri 0,41 ng/ml iken kültüründe üremesi olan hastaların medyan serum PCT değeri 4,2 ng/ml olarak bulundu. Kültürde üremesi olan olguların PCT değerleri kültürde üreme olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Li ve ark. yaptıkları çalışmada kültürde üremesi olan hastalarda PCT değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Gram negatif üremesi olanlarda ortalama PCT değeri 7,47 ng/ml, gram pozitif üremesi olanlarda ortalama PCT değeri 0,48 ng/ml olarak tespit edilmiştir. (58). Yan ve ark. da bakteriyel enfeksiyon varlığıyla PCT yüksekliği arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (56). Bu bulgular incelendiğinde serum PCT düzeyinin kültürde üremeyi tahmin etmede etkili olduğu görülmektedir.

Yapılan lojistik regresyon analizlerinde laboratuvar bulguları ve diğer değişkenlerden bağımsız olarak PCT'nin 0,81 ng/ml'nin üstünde olmasının kültürde üreme olma ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 15,852 kat (%95 Güven aralığı: 5,516-45,549) artırdığını gördük. Watanabe ve ark. yaptıkları çalışmada 0,5 ng/ml'yi eşik değer olarak kabul etmişler, bu değerın üstünü PCT-pozitif, bu değerin altını PCT-negatif olarak kabul etmişlerdir. PCT-pozitif olgularda kültür pozitifliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (7). Yapılan bir başka çalışmada ise toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda hastaların ilk yatışta

bakılan PCT değerinin kan kültürü pozitifliğini tahmin etmede etkili olarak kullanılabileceği ve bu sayede gereksiz kan kültürü alımının önüne geçilebileceği gösterilmiştir. Pozitif kan kültürünü tahmin etmede PCT'nin rolünü göstermek için yapılan ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alanı 0.82 birim bulmuşlar ve anlamlı olarak değerlendirmişlerdir. Diğer değişkenlerden bağımsız incelediklerinde de PCT'nin >0,5 ng/ml olmasının kültür pozitifliğini 8.65 kat (%95 Güven aralığı: 4.25-17.60) artırdığını göstermişlerdir (59). Bu çalışmalarda ve yaygın olarak 0,5 ng/ml eşik değer olarak kullanılmaktayken bizim çalışmamızda en iyi kesim noktası 0,81 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Birbirinden farklı araştırmalarda eşik PCT değerleri sırasıyla 0,97 ng/ml, 1.1 ng/ml ve 1.44 ng/ml olarak belirtilmiştir (60-62). Kesim noktası düşük olan çalışmalar genellikle yoğun bakım dışındaki servislerde yapılmışken bizim çalışmamız gibi daha yüksek kesim noktası olan çalışmalar yoğun bakım servislerinde yapılmıştır. Kesim noktaları arasındaki bu farkın yoğun bakımda yatan hastaların daha kötü kliniğe sahip olmasından ve bu yüzden hastaların daha yüksek PCT değerlerine sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Huang ve ark.'nın yaptığı toplum kaynaklı pnömoni olgularını içeren çalışmada hasta grubun WBC değerlerinin kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (63). Başka bir çalışmada da yüksek WBC değerlerinin bakteriyemi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (64). Yine bir diğer çalışmada da kültürde üremeyi tahmin etmek için belirlenen eşik değerinin üstünde PCT değerine sahip hastalarda WBC değerlerinde de anlamlı bir yükseklik gösterilmiştir (7). Çalışmamızda da benzer şekilde üreme olan ve olmayan hastaların WBC değerleri arasında anlamlı derecede fark bulundu ($p<0,05$). Ölçümlere ilişkin en iyi kesim noktasında WBC'nin duyarlılığı %45,9; seçiciliği %84,2 olarak hesaplandı. Duyarlılık-seçicilik değerlerinin diğer çalışmalardan farklı olması hasta sayısından kaynaklanabileceği gibi WBC'nin çok güvenilir bir parametre olmayabileceğini düşündürmektedir. Linsenmeyer ve ark. yaptıkları çalışmada WBC yüksekliğinin pozitif kan kültürünü tahmin etmede tek başına etkili olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada WBC yüksekliği nedeniyle kan kültürü alınan 50 hastanın yalnızca 2'sinde pozitif kan kültürüne rastlanmıştır. WBC yüksekliğinin gerçek kan kültürü pozitifliğini göstermede olabilirlik oranı (LR) 1.1 olarak bulunmuştur (65). Coburn tarafından yapılan başka bir çalışmada da izole WBC artışının bakteriyemi tahminde

etkili olmadığı ve kan kültürü istemek için tek başına etkili olamayacağı vurgulanmıştır (66). Bu bulguların ışığında WBC'nin kültürde üremeyi tek başına tahmin etmede yeterli bir parametre olmadığı düşünülmektedir.

Kritik hastalıkta akut böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi sepsistir (67). Bazı araştırmacılar sepsis hastalarında akut böbrek yetmezliğini incelemişlerdir (67, 68). Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonunun bozulması ile hastaların klinik bulguları arasında korelasyon görülmüştür. Bazı bakteri tiplerinin neden olduğu sepsiste akut böbrek hasarı daha fazla görülebilmekte midir sorusuna yanıt ararken yaptığımız literatür taramasında kreatinin düzeylerinin kültürde üreyen bakteri tipi ve üreme bölgesi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Septik hastalarda renal fonksiyon bozukluğunun sık görülmesi nedeniyle bizim çalışmamızda da kreatinin ölçümlerinin sepsis tanısı koymada etkisi olup olmayacağı incelendi. Etken bazında kreatinin değerlerinin farklılık gösterip göstermediği değerlendirildi. Kültürde üreme olan ve olmayan gruplar arasında kreatinin ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu. Kreatinin değerinin anlamlı fark oluşturmaya sebep olan durum gram negatif bakteri üremesi olan hastalarda kreatinin değerlerinin daha yüksek olmasıydı. Diğer faktörlerden bağımsız olarak kreatininin hem gram negatif hem de gram pozitif üreme ile ilişkisi olmadığı görüldü. Amaro ve ark.'nın toplum kaynaklı pnömoni hastalarında yaptığı bir çalışmada kan kültür pozitifliği olan hastalardaki kreatinin değerlerinin (medyan: 1,2 mg/dl), kan kültürü negatif olanlardaki kreatinin değerlerine (medyan: 1,1 mg/dl) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş ($p<0,05$) (69). Bu verilere bakarak kreatinin değerlerinin özellikle gram negatif bakteri üremesi olan hastalarda arttığı, bununla beraber kreatininin kültürde üremeyi tahmin etme açısından seçici olmadığı ve klinik pratikte bu amaçla kullanılamayacağı düşünüldü.

CRP'nin bakteriyel enfeksiyondaki spesifitesinin daha az olması ve özellikle yoğun bakım hastalarında birçok faktörden etkilenebilmesi nedeniyle CRP ölçümü çalışmamıza dahil edilmedi. Castelli'nin çalışmasında CRP'nin sepsiste daha az özgüllüğe sahip olduğu ve PCT'ye göre daha geç yükselip daha geç düştüğü gösterilmiştir (70). Prathan'ın CRP'nin yoğun bakımda sepsis tanısı koymadaki rolü üzerine yaptığı çalışmada ise CRP'nin yüksek duyarlılığa ancak düşük özgüllüğe sahip olduğu ortaya konulmuştur (71). 351 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde ise

bakteriyel enfeksiyon tanısını ayırt etmede PCT'nin CRP'den çok daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada PCT'nin daha yüksek pozitif olabilirlik oranı ve daha düşük negatif olabilirlik oranına sahip olduğu ortaya konulmuştur (72).

Naffaa ve ark. sepsisli hastaların kan kültüründe üremenin tahmininde PCT ve IL-6'yı değerlendirmiştir. Bu çalışmada PCT'nin tek başına kullanımı ile IL-6 ile birlikte kullanımı arasında bir fark görülmemiştir (73). Menenjitli hastalarda yapılan bir çalışmada PCT'nin bakteriyel menenjitlerde yükselirken viral menenjitlerde anlamlı derecede yükselmediği görülmüştür. Bu çalışmada PCT>5 ng/ml olduğunda duyarlılık %94, özgüllük %100 olarak bulunmuştur (74). Yapılan geniş ölçekli başka bir çalışmada da kan kültüründe üreme için eşik PCT değeri 1,46 olarak bulunmuş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde gram negatif bakteri üremelerindeki PCT düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61). Bir başka çalışmada ise enfeksiyon şüphesi bulunan hastalarda kültür pozitifliğini tahmin etmede diğer biyobelirteçlerin (CRP, IL-6, LBP), PCT'nin diğer klinik bulgularla olan kombinasyonunun ve de seri PCT ölçümlerinin, PCT'nin yalnız başına değerlendirilmesinden daha iyi bir gösterge olmadığı sonucuna varılmıştır (75).

Li ve ark. PCT düzeyi ile gram negatif ve gram pozitif sepsis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmışlardır. 328 olgunun incelendiği bu çalışmada serum PCT düzeylerinin gram negatif sepsislerde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. PCT eşik değeri 2.41 ng/ml olarak bulunan bu çalışmada gram negatif sepsisi gram pozitif ve fungal sepsisten ayırt etmede PCT değerinin duyarlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (58). Dandona ve ark. endotoksin enjeksiyonu sonrası PCT düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gözlemlemiştir (76). Gram negatif bakteri üremelerinde PCT değerlerinin daha yüksek olmasının nedeninin, gram negatif basillerin endotoksin üretiliyor olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Watanabe ve ark. da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlarla karşılaşmışlardır (7). Bizim çalışmamızda ise 69 olguda gram negatif, 16 olguda gram pozitif bakteri üremesi görülmüştür. Çalışmaya alınan hastalarda çoklu üreme olmamıştır. PCT medyan değerleri sırasıyla 4,9 ve 2,15 ng/ml'dir. Gram negatif bakteri üremesi olan olgulardaki PCT değeri gram pozitif bakteri üremesi olanlara göre benzer çalışmalardaki veriler gibi daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun

olgularımızdaki gram pozitif üremesi olan hastaların az sayıda olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda üreme olan bölge ile PCT değerleri arasında ilişki olup olmadığını inceledik. Günel ve ark.'nın yaptığı çalışmada en çok üreme kan kültüründe görülmüş, enfeksiyona neden olan etkenlerle veya enfeksiyon odağı ile PCT değerleri arasında ilişki saptanmamıştır (77). Demirdağ ve ark. ise çalışmalarında 40 sepsisli hastada en sık görülen enfeksiyon odağının sırasıyla akciğer, üriner sistem, dolaşım ve abdomen olduğunu göstermişlerdir (78). Bizim hastalarımızda ise en çok üreme solunum yollarında, ardından kanda görülmüştür. Yapılan bir çalışmada PCT seviyeleri ile enfeksiyon bölgesi arasında ilişki bulunmuş (56). Araştırmacılar bu durumu patojenler arasında kolonizasyon bölgesinin farklılığı ile açıklamışlar. Abdominal ve üriner yol enfeksiyonlarının etkeni sıklıkla gram negatif bakteriler olduğu için PCT düzeylerinin daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmiş. Pnömonide ise gram pozitif ve gram negatif bakterilerin sıklığı benzer olarak tespit edilmiş. Bununla beraber bizim çalışmamızda üreme odağı ile PCT düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun yoğun bakımdaki hasta popülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bizim hastalarımızda çoğunlukla solunum yolu enfeksiyonları tespit edilmiş olup abdominal enfeksiyon ve infektif endokardit tanısı konulmamıştır. Hasta sayısının görece az olması ve çeşitliliğin daha düşük olması nedeniyle üreme odağı ile PCT arasında ilişki bulunamamış olabilir.

Kültürde üremesi olan hastalarda birçok bakteriyel etken ön plana çıkmıştır. Bunlardan 69 tanesi gram negatif, 16 tanesi gram pozitifdir. Sırasıyla en sık üreyen bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'dir. Bu üç etken toplam üreyen etkenlerin yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır ve dikkat çekeceği üzere gram negatiftir. Bakterilerin bu şekilde yoğunlaşması yoğun bakım florasına bağlı olabilir. Bununla beraber gram negatif sepsisin daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir. Bu hastaların yoğun bakımda takip edilmesi daha olasıdır (79). Bizim çalışmamızda özellikle gram pozitif bakterilerdeki üreme çok az olduğu için etken bazında bir analiz yapılamamıştır.

İmmünsüprese hastalardaki ağır lökopeniye rağmen ciddi enfeksiyon varlığındaki artmış PCT düzeyleri, bu belirtinin febril nötpenide yararlı bir enfeksiyon

göstergesi olarak kullanıma girmesine neden olmuştur. Bernard ve ark. yaptığı çalışmada PCT'nin immün süprese hastalarda da yüksek değerlere çıkabildiği ve nötropenik hastalardaki bakteriyel enfeksiyonu tanımada kullanılabileceğini göstermiştir (80). Bizim hastalarımız arasında ise nötropenik 1 hasta bulunmuştur. Bu hastanın PCT değeri eşik değerin üstünde olan 7,1 ng/ml'dir ve kültüründe üreme olmuştur.

Farklı araştırmacılar tarafından PCT'nin prognozu belirlemede diğer laboratuvar ve klinik verilere olan üstünlüğü incelenmiştir. Oberhoffer ve ark. sepsisli hastalarda enflamasyon göstergesi ve prognostik faktör olarak PCT değerini belirlemek için yaptıkları çalışmada, PCT'nin lökosit sayısı, vücut sıcaklığı ve CRP'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ve sepsisli hastalardan ölenlerin hayatta kalanlara göre PCT düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (81). Harbarth ve ark.'nın YBÜ'de sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada; PCT'nin yatışın ilk haftası süresince hızlı düşüşünün iyi prognostik gösterge olduğu saptanmıştır (62). Bizim çalışmamızın retrospektif olması, tek bir PCT değerinin kaydedilmiş olması ve seri PCT ölçümleri elde edilememesi nedeniyle PCT'nin prognoza etkisi incelenememiştir.

SOFA skoru yoğun bakımda prognozu tahmin etmede etkili ve kolay hesaplanabilen bir skora sistemidir (82). Sepsis tanılı hastalarda da efektif şekilde kullanılmaktadır. Sepsis-3 konsensusunda SOFA skorunun sepsis tanı ve tedavisindeki önemine dikkat çekilmiştir (1). Singh ve ark. daha yüksek SOFA skor seviyelerinin yüksek serum PCT konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (83). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde PCT düzeyi yüksek hastalarda ve kültürde üremesi olan hastalarda SOFA skorunun daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları da vardır. Retrospektif bir çalışma olması ve çalışmaya ait verilerin dosyalar üzerinden incelenmiş olması bunların başlıcalarıdır. Klinik belirtiler ve bulgular açısından dosyaya bağlı kalınması kısıtlı ve kesin olamayan verilerle sınırlı kalınmasına yol açmıştır. CRP analizinin geç sonuçlanması ve klinikte daha az istenmiş olması çalışmada CRP değerlerinin kullanılmamasının sebeplerinden biridir ve CRP analizi yapılmaması çalışmadaki eksik yönlerdendir.

5. SONUÇLAR

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan sepsis ön tanısı ile mikrobiyolojik kültürleri alınmış ve aynı zamanda prokalsitonin ölçümleri yapılmış olan hastalar değerlendirilmiştir. Prokalsitonin değerlerinin kültürde üremeyi tahmin etmede kullanılabilirliği araştırılmıştır. Prokalsitonin yanında kreatinin değeri ve lökosit sayısı da incelenmiştir.

Kültürde üreme bölgesi ile PCT düzeyi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Gram negatif bakteri üremesi olanlarda ortalama PCT düzeyi gram pozitif üremesi olanlara göre daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı bulunmamıştır.

Kültürde üreme olan ve olmayan gruplar arasında PCT değerleri karşılaştırıldığında kültürde üreme olan grupta serum PCT düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan analizlerde serum PCT düzeyinin kültürde üremeyi tahmin etmede bağımsız değişken olduğu tespit edilmiştir. PCT kültürde üremeyi tahmin etmede, sepsisi öngörmede kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
4. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):235-51.
5. Tang PC, Lee CC, Li CW, Li MC, Ko WC, Lee NY. Time-to-positivity of blood culture: An independent prognostic factor of monomicrobial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(4):486-93.
6. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin*. 2020;36(1):23-40.
7. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *Int J Gen Med*. 2016;9:325-31.
8. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *Q J Med*. 1996;89:515-22.
9. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(3):129-38.
10. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374.
11. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
12. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis*. 1983;5(1):35-53.
13. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-815.
14. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-21.
15. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2015;41(10):1862-3.

16. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017;38(2):59-68.
17. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159(2):253-64.
18. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1715-21.
19. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003;144(12):5578-84.
20. Snider RH, Jr., Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med.* 1997;45(9):552-60.
21. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):680-4.
22. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24(2):185-8.
23. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns.* 1997;23(3):218-24.
24. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1998;89(1):93-104.
25. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88(6):670-1.
26. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection.* 1995;23(5):310-1.
27. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant.* 1998;12(3):206-11.
28. Soeroso NN, Tanjung MF, Afiani D, Pradana A, Tarigan SP, Wahyuni AS. Procalcitonin Level in Non-Small Cell Lung Cancer Patients among Indonesian Population. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2123-7.
29. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(2):777-82.
30. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):253.

31. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pelle G, Peuchant E, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(5):980-6.
32. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):579-83.
33. Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:S212-6.
34. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1107-213.
35. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med*. 2020;72:9-14.
36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
37. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
38. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
39. Neveu H, D. Kleinknecht D, F. Brivet F, Loirat P, P. Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(2):293-9.
40. Guyton AC, Hall JE. *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji*. 12 ed: Elsevier; 2013.
41. Pantzaris ND, Platanaki C, Pierrako C, Karamouzou V, Velissaris D. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Relation to Sepsis Severity Scores and Inflammatory Biomarkers in Patients with Community-acquired Pneumonia: A Case Series. *J Transl Int Med*. 2018;6(1):43-6.
42. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60(5):591-600.
43. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-11.
44. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
45. Greg SM, David MM, Stephanie E, Marc M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
46. Tabriz MS, Riederer K, Baran J, Jr., Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):624-7.
47. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz B. Kan kültür sonuçlarının değerlendirilmesinde etkili olan faktörler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005;12(4):277-80.

48. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:157-63.
49. Holm A, Aabenhus R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. *BMC Fam Pract.* 2016;17:72.
50. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):154-60.
51. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Begue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):337-40.
52. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107.
53. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017;5:51.
54. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(2):182-9.
55. Arai T, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, Oomura T, Hoshiai A, et al. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med.* 2014;32(4):330-3.
56. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med.* 2017;35(4):579-83.
57. Balci C, Sivaci R, Akbulut G, Karabekir HS. Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care. *J Int Med Res.* 2009;37(6):1709-17.
58. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci.* 2016;21:39.
59. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010;138(1):121-9.
60. Aslan. Ö, Afsar İ, Demir M, Sener AG, Mehmet Koseoglu M. Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels According to Blood Culture Results in Intensive Care Unit Patients. *Infect Dis Clin Pract.* 2014;22:267-70.
61. Yu Y, Li XX, Jiang LX, Du M, Liu ZG, Cen ZR, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(1):63-9.
62. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.
63. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018;64:10-5.

64. Raz R, Ben-Israel Y, Gronich D, Granot E, Colodner R, Visotzky I. Usefulness of blood cultures in the management of febrile patients in long-term care facilities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(11):745-8.
65. Linsenmeyer K, Gupta K, Strymish JM, Dhanani M, Brecher SM, Breu AC. Culture if spikes? Indications and yield of blood cultures in hospitalized medical patients. *J Hosp Med*. 2016;11(5):336-40.
66. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012;308(5):502-11.
67. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):999-1006.
68. Doi K. Role of kidney injury in sepsis. *J Intensive Care*. 2016;4:17.
69. Amaro R, Liapikou A, Cilloniz C, Gabarrus A, Marco F, Sellares J, et al. Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J*. 2016;48(3):797-807.
70. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2006;72(1-2):69-80.
71. Pradhan S, Ghimire A, Bhattarai B, Khanal B, Pokharel K, Lamsal M, et al. The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary Intensive Care Unit of a tertiary care center in Nepal. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(7):417-20.
72. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.
73. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis. *Am J Emerg Med*. 2014;32(5):448-51.
74. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1240-2.
75. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JM, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012;65(4):292-301.
76. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-8.
77. Gunal O, Ulutan F, Erkorkmaz U. Prognostic Value of Procalcitonin in Sepsis Patients. *Klinik Dergisi*. 2011;24(1):31-5.
78. Demirdag K, Ozden M, Godekmerdan A, Cihanoglu A, Kalkan A. Sepsis Olgularında Prokalsitonin, TNF-a ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2003;16(1):21-4.
79. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010;14(2):R27.

80. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillevin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):914-5.
81. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1814-8.
82. Jain A, Palta S, Saroa R, Palta A, Sama S, Gombar S. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(3):364-8.
83. Singh SP, Jhinger MK, Kaur S, Singla N, Singh JP. Interrelationship between PCT Levels and SOFA Score in Sepsis Patients – A Hospital based Study. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2017;4(6):1297-300.



7. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



**T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 06.04.2020
KARAR NO : 85/04

Hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde **Doç.Dr. Mehmet Murat SAYIN** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Yakup YILDIZ'** a ait **"Sepsis Öntanısı Konulup Kültür Örneklemesi Yapılan Yoğun Bakım Hastalarında Prokalsitonin Düzeyi ile Kültürde Bakteri Üremesi ve Üreyen Bakteri Arasındaki İlişki"** konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAĞLAM
Başkan

Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Prof. Dr. Fatih YALÇINKAYA
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Burcu KOCALAN
Üye

Doç. Dr. Jülde ERGİL
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

Uz. Dr. S. Dincer YETİŞ
Üye

Doç. Dr. Huriye Havat GUVEN
Üye

Doç. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BAL
Üye

EK-2: TEZ KONUSU AKADEMİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 08/11/2019-E.36328



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Sayı : 46418926-020
Konu : Dr. Yakup YILDIZ' ın Tez Konusu
Onayı Hk.

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Yakup YILDIZ' ın tez konusu ve tez danışmanı belirlenmiş olup tez konusu onay formu doldurularak ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU
SUAM Müdürü

EK: Tez Konusu Onay Formu

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	Yakup Yıldız
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Osman Ekinci

Akademik Kurul Karar Tarihi:	23.12.2019
Karar No:	144
Tez Konusu:	(X) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Yakup Yıldız
Kurumu	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study/Title)	Sepsisötanısı konulup kültür örnekleme yapılan yoğun bakım hastalarında prokalsitonindüzeyi ile kültürde bakteri üremesi ve üreyen bakteri arasındaki ilişki
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Prokalsitonin ile kültürde üreme olması ve üreyen bakteri arasında ilişki var mı?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Sepsiste erken tanı ve erken antibiyotik tedavisi önemlidir. Kültür pozitifliğini beklemek antibiyotik tedavisini geciktirebilir. Erken tanı için prokalsitonin gibi belirteçler üzerinde çalışılmaktadır.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Prokalsitonin seviyesi ile kültürde üreme, üreme yeri ve üreyen bakteri arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmektedir.
4-Hipotez (Hypothesis)	Kültür pozitifliğinde prokalsitonin yüksek bulunacaktır. Bakteri çeşidi ve üreme yerine göre prokalsitonin seviyesi farklı olabilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Retrospektif
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	Dışkapı Yıldırım Beyazıt hastanesi Anestezi Yoğun bakımı
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	İlgili tarihler arasında yoğun bakımda takip edilen ve sepsis tanısı alan hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Eş zamanlı kültür sonuçları ve prokalsitonin değerleri kaydedilecek. Üreyen bakteri çeşidi ve üreme yeri de belirlenecek.
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	Ocak 2018-Ocak 2019 arası yatan sepsis tanılı erişkin hastalardan kültür üremesi ve prokalsitonin seviyesi olanlar dahi edilecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	Power analizle yeterli sayıya ulaşılmasına çalışılacaktır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Danışmanlık alınacaktır.
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	Helsinki Deklarasyonuna ve İyi Klinik Uygulamalara uygun yapılacaktır.
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	Prokalsitonin, sepsis, Kültür, kan kültürü, trakealaspirat kültürü, idrar kültürü
Hakemin kararı	(.....X....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof.Dr.İşılözkoçak Turan 25.11.2019 Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	YAKUP YILDIZ
Kurumu	SBÜ- ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SUAM
Uzmanlık Alanı	ANESTEZİYOLOJİ-REANİMASYON
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	SEPSİS ÖNTANISI KONULUP KÜLTÜR ÖRNEKLEMESİ YAPILAN YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE KÜLTÜRDE BAKTERİ ÜREMESİ VE ÜREYEN BAKTERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE BAKTERİYEL KÜLTÜR ÜREME VARLIĞI VE ÜREYEN PATOJEN ARASINDA BİR İKLİŞKİ VAR MIDIR?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	SEPSİS TEDAVİSİNDE İLK SAATLERDE BAŞLANMASI HEDEFLLENEN UYGUN ANTİBİYOTİĞİN HAYAT KURTARICI OLDUĞU BİLİNMEKTE ANCAK NEDEN OLAN PATOJEN ÜREMESİ ÇOK DAHA GEÇ ELDE EDİLEBİLDİĞİNDEN ANTİBİYOTERAPİ GENİŞ SPEKTRUMLA AMPİRİK BAŞLANMAKTA. TANIDA ÖNEMLİ BİR BİOMARKER OLAN PROKALSİTONİN YÜKSEKLİĞİ VE BUNUN KÜLTÜRDE ÜREME VARLIĞI İLE ÜREYEN BAKTERİNİN CİNSİ ARASINDA BİR İPUCU OLUP OLAMAYACAĞININ TEST EDİLMESİ ANLAMLI OLABİLİR ŞEKLİNDE BİR GEREKÇE SUNULMAKTADIR
3-Araştırma amacı (Objectives)	SEPSİS ÖNTANISI ALAN HASTALARIN PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ İLE KÜLTÜRDE ÜREME VARLIĞI VE PATOJENİN CİNSİ İLE ÜREME YERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİ TESPİT ETMEK
4-Hipotez (Hypothesis)	SEPSİSTE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ YÜKSELİR, ÜREYEN PATOJENE VE ÜREME YERİNE GÖRE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ FARKLILIK GÖSTEREBİLİR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	RETROSPEKTİF ANALİZ
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	SBÜ- ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SUAM ANESTEZİ-REANİMASYON YOĞUN BAKIM KLİNİĞİ
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	YOĞUN BAKIM KLİNİĞİNDE OCAK 2108-OCAK 2019 TARİHLERİ ARASINDA YATMIŞ, SEPSİS ÖN TANISI İLE KÜLTÜR ALINAN VE EŞ ZAMANLI PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ YAPILAN, 18 YAŞ ÜZERİ VE GEBE OLMAYAN HASTALAR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	PROKALSİTONİN DÜZEYİNE GÖRE KÜLTÜRDE ÜREME VARLIĞI-YOKLUĞU PROKALSİTONİN DÜZEYİNE GÖRE ÜREYEN PATOJENİN CİNSİ PROKALSİTONİN DÜZEYİNE GÖRE ÜREME YERİ
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	ÇALIŞMA HASTALARINDAN İLK 24 SAAT İÇİNDE ALINMIŞ OLAN KÜLTÜR ÜREMELERİ İLE YİNE İLK 24 SAAT İÇİNDE BAKILAN PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ KARŞILAŞTIRILACAK.ÜREME OLAN HASTALARDA PROKALSİTONİNİN YÜKSELMİŞ OLUP OLMADIĞI, DÜZEYİ İLE ÜREYEN PATOJENİN CİNSİ VE ÜREME YERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ BELİRLENMEK ÜZERE ANALİZ YAPILACAK
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	KRİTERLERE UYGUN HASTALARIN TAMAMI DEĞERLENDİRİLDİĞİNDE POWER ANALİZİ YAPILACAK VE EĞER YETERSİZ GÖRÜLÜRSE ETİK KURUL BİLGİLENDİRİLEREK ÇALIŞMA GERİYE DOĞRU GENİŞLETİLİP ÖRNEKLEM SAYISI ARTTIRILACAĞINDAN SAYI BELİRLENMEMİŞTİR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	İSTATİSTİK DANIŞMANLIĞI ALINARAK TESTLER BELİRLENECEK
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME OLUP ETİK KURULUN BİLGİLENDİRİLECEĞİ BELİRTİLMEKTEDİR

13- Anahtar kelimeler (Keywords)	PROKALSİTONİN, SEPSİS, TRAKEAL, KAN, İDRAR KÜLTÜRÜ
Hakemin kararı	(...+.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	DOÇ DR ASU ÖZGÜLTEKİN SBÜ HAYDARPAŞA NUMUNE EAH, 3.12.2019

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Yakup Yıldız
Telefon:	
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Eğitim Kurumu:	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	07.03.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	31.03.2021
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç. Dr. M. Murat Sayın
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. M. Murat Sayın
Telefon:	
E-Posta:	

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Sepsis Öntanısı Konulup Kültür Örnekleme Yapılan Yoğun Bakım Hastalarında Prokalsitonin Düzeyi ile Kültürde Bakteri Üremesi ve Üreyen Bakteri Arasındaki İlişki

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Prokalsitonin düzeyleri ile kültürde üreme olması ve üreyen bakteri arasında ilişki var mıdır?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı bozulmuş yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır. Sepsis ve septik şok dünya çapında milyonları etkileyen ve ölümlere neden olan ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Sepsis geliştikten sonra erken teşhis ve ilk saatlerde tedaviye başlanması hayati önem taşımaktadır. Teşhis konulur konulmaz ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Sepsise neden olan patojen tespit edildikten sonra tedavi etkene yönelik olarak daraltılmalıdır.

Etkenin teşhisinde altın standart kan kültüründe üreme gösterilmesidir. Ancak kan kültüründe üreme olması için belli bir zaman geçmesi gerekmektedir. Sepsis tedavisinin teşhisin hemen ardından başlanması gerektiği için kültür sonucunun beklenmesi mümkün değildir. Bu yüzden sepsis tanısını güçlendirip etkeni tahmin etmeye yönelik tetkiklerin varlığı önem arz etmektedir.

Prokalsitonin son yıllarda sistemik bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında kullanılan bir biyomarker haline gelmiştir. Antibiyotik tedavisi başlangıcında ve sonlandırmada kullanılmaktadır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Sepsis ön tanısı konulan hastalarda kültürde üreme varlığıyla prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmaktadır. Kültüründe üreme olan hastaların üreyen etkene göre prokalsitonin

düzeyinin farklılık gösterip göstermediği incelenecektir. Üreyen patojenin üreme yerine göre prokalsitonin düzeyleri birbirleriyle kıyaslanacaktır.
4-Hipotez (Hypothesis) Septik hastalarda kültür üremesi varlığında prokalsitonin seviyelerinin daha yüksektir. Bakteri çeşitlerine ve üreme yerine göre prokalsitonin seviyeleri farklılık gösterebilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Retrospektif
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakımı
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Hastalardan eşzamanlı alınmış olan kültür sonuçları ve prokalsitonin düzeyleri kaydedilecek. Prokalsitonin düzeylerinin üreme varlığıyla ilişkisi kıyaslanacak. Üreyen bakteri çeşidine ve üreme yerine göre de ayrı ayrı prokalsitonin düzeyleri değerlendirilecek.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakımı'nda Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında yatmış olan ve sepsis ön tanısı konularak kültür alınan ve eş zamanlı (24 saat içi) prokalsitonin ölçümü yapılan hastalar çalışmaya alınacaktır. 18 yaşın altında olanlar ve gebelik durumu olan çalışma dışı tutulacaktır. Hastaların kültürlerinde üreme olup olmadığına bakılacak. Üreme olan hastalardaki prokalsitonin değerleri ile üremesi olmayan hastalardaki prokalsitonin değerleri birbirleriyle karşılaştırılacak. Üreme varlığının prokalsitonin değeri yükselmesine neden olup olmadığı değerlendirilecek. Üreme olan hastalarda üremenin nerede olduğu ve hangi patojenin ürettiği kaydedilecek. Patojen tipinin ve üreme bölgesinin prokalsitonin değerlerine etkisi olup olmadığı değerlendirilecek.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Belirtilen tarihlerde kriterlere uygun olan hastaların verileri alınacak. Bu verilerle power analizi yapılacaktır. Çalışmanın gücünün düşük olması halinde Etik Kurul'a ek dosya verilerek çalışmanın süresi geriye doğru genişleterek örneklem sayısı artırılacaktır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) İstatistik danışmanlığı alınarak uygun olan parametrik ve non-parametrik testler yapılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Prokalsitonin, Sepsis, Kültür; kan kültürü, trakeal aspirat kültürü, idrar kültürü

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınımanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrollsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacak grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneikli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥ 500 mL/blood loss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yakup YILDIZ

Doğum yeri:

Doğum tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

E-posta:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

III- Ünvanları

Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Erzurum Pasinler İbrahim Hakkı Devlet Hastanesi

Erzurum Tekman Şehit Piyade Muhammet Binici Devlet Hastanesi

SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlar Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Başucu Notları Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ağrı Kitabı - Bölüm 27 Kan Transfüzyonu

TARK 2016 Osteogenezis İmperfektalı Olguda Anestezi Yönetimi

TARK 2019 Sepsiste Sıvı Tedavisinde Ekokardiyografinin Yeri: Olgu Sunumu

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

TYBD 19.Ulusal Yoğun Bakım Kongresi - 2018

EAMS Advanced Airway Course ‘Hands on With in Fresh Frozen Cadavres’ - 2018

ERC Advanced Life Support Provide - 2017

TARD 1. Obstetrik Anestezi Uzmanlık Okulu - 2018

Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu - 2017

CEEA Modül 2 Kalp ve Dolaşım - 2019