

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SEPSİSLİ HASTALARDA PROKALSİTONİN:
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZGÜR GÜNAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATMA ULUTAN

ANKARA-2007

TEŐEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim süresince, gerekse bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Fatma Ulutan olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Firdevs Aktaş, Prof. Dr. Esin Şenol, Prof. Dr. Dilek Arman, Doç. Dr. Kenan Hızel ve Sayın Uzm. Dr. Murat Dizbay'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Yine istatistiksel değerlendirme sırasında desteğini esirgemeyen sayın Dr. Mustafa Nuri Ceyhan'a da teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman ve her konuda destek olan sevgili eşim, annem ve babama da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
III- GEREÇ VE YÖNTEM	34
IV- BULGULAR	41
V- TARTIŞMA VE SONUÇLAR	51
VI- ÖZET	59
VII- KAYNAKLAR	63
VIII- EK	70

I. GİRİŞ

Enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki dramatik ilerlemelere, tanısal yöntem ve teknolojideki gelişmelere karşın özellikle şok ve multiorgan yetmezliği geliştiğinde mortalitesi yüksek bir tablodur. Sepsiste en önemli tanı yöntemi; kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Bunun yanında vücut ısısında değişiklikler, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik ve taşikardi gibi sistemik inflamasyonun genel bulguları da sepsis tanısında kullanılmaktadır.

Bu genel klinik ve laboratuvar parametrelerin sepsis tanısındaki değerleri düşük olduğundan, sistemik inflamatuvar yanıtın enfeksiyöz etyolojisinin erken bir belirtecinin bulunmasına gereksinim vardır. Aynı zamanda böyle bir parametre erken tanı ve spesifik tedavi yöntemlerinin başlanmasına olanak sağlayabilir. Ayrıca, yeni parametreler, pro- ya da anti-inflamatuvar tedavilerden fayda görebilen sepsisli hasta gruplarının tanınmasında da yararlı olabilir.

Günümüzde sepsis tanısı ve prognozunu belirlemeye yönelik olarak geleneksel testlerden daha yararlı olan: interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve prokalsitonin (PCT) gibi biyolojik belirleyiciler geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PCT'nin ateş, lökositoz, CRP ve hatta IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerden daha değerli olduğu belirtilmektedir. Diğer yöntemler sadece muhtemel bir bakteriyel enfeksiyonu gösterirken PCT enfeksiyonun etyoloji ve prognozunu da gösterebilir. Bu bilgilere göre PCT sepsisin klinik bulguları, sepsis ve septik şok söz konusu olduğunda diğer biyolojik belirleyicilerden daha değerli bir belirteç olarak önem kazanmaktadır.

Bu alışmada, Anestezi ve Reanimasyon, Genel Cerrahi, Beyin Cerrahisi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitelerinde takip edilen ve sepsis tanısı alan hastalarda PCT'nin tanısal ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. SEPSİS

Sepsis, bir çok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, çok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden öldürücü bir enfeksiyon hastalığıdır (3).

Yoğun bakımlarda enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis, septik ok ve çoklu organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste tıpkı miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay benzeri acil durumlarda olduğu gibi tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarını iyi bilmek, buna bağlı olarak erken dönemde tanımak ve tedaviye başlamak hayati önem taşımaktadır (63).

1-TANIMLAR:

1992 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları getirmek üzere yaptığı uzlaşma toplantısında sepsis için enfeksiyon tanımı yapılmış ve ‘Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu’ (Systemic inflammatory response syndrome-SIRS) tanımı getirilmiştir (11). Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise; sepsis, ağır sepsis ve septik ok olarak kategorize edilmiştir (11). Buna göre;

Enfeksiyon

Mikroorganizmaların, normalde steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.

SIRS

Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması

1. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması
2. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması
3. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ olması
4. Lökosit sayısının $>12000 /\text{mm}^3$ veya $<4000 /\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada

$\%10$ 'un üzerinde band formunun bulunmasıdır.

Sepsis

Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

Ağır sepsis

Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir.

Septik şok

Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.

Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS)

Akut hastalık tablosu içinde olan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz hemostaz sağlanamaz.

Bahsedilen tanımlar kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış ancak patofizyolojideki yeni bilgiler ve buna bağlı yaklaşımlarla tanımlamaları yeniden gözden geçirme gereği duyulmuştur (63).

Bu amaçla sepsisle ilgilenen dernekler olan; ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)'nin destekleri ile Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı Aralık 2001'de Washington'da toplanmış ve bu toplantıda, sepsis fizyopatolojisindeki gelişmeleri ve 1992 tanımları göz önünde bulundurularak, sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıda sepsis tanısı için henüz bir standart olmadığı ve önerilerin ancak hasta başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı vurgulanmıştır (35).

Bu toplantıda, sepsis ve benzeri tabloların tanımlarının gözden geçirilmesi, yeni tanımların geliştirilmesinin yanısıra sepsis tanısının doğru ve etkin konması yollarının araştırılması da amaçlanmıştır (35).

SIRS tanımları 1992 tanımlarıyla genel olarak aynıdır ve enfeksiyona bağlı olan veya olmayan birçok nedenle başlayan sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar SIRS tanısında, klinik bulgularla beraber, serumda IL-6, prokalsitonin veya CRP artışının varlığı kullanılabilir yorumunu yapmışlardır (35).

SIRS belirteçleri özgül olmadığı için 2001 uzlaşma toplantısında 'enfeksiyona sistemik inflamasyon yanıt' belirteçleri eklenmiştir (Tablo I).

Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği olabilir. Bu nedenle bu tabloya organ fonksiyon bozukluklarına ait parametreler de eklenmiştir. Belirlenen parametrelerin dışında klinisyenin hasta başındaki değerlendirmesi

önemlidir. Enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa bile klinisyen tarafından hastanın 'septik görüntüsü'nün saptanması değerli bir kriterdir (35).

Enfeksiyon varlığını hemen her zaman kanıtlamak mümkün olmayabilir. En azından tanı sırasında kanıtlamak mümkün olmayabilir ve kültür sonuçlarını beklemek gerekebilir. Böyle bir durumda kuvvetle olası bir enfeksiyondan bahsedilebilir. Eğer beraberinde SIRS'da varsa bu durumda kuvvetle muhtemel sepsisten bahsedilir (63).

2001 toplantısında sepsiste de kanser için kullanılan TNM (tümör, nodüller, metastazlar) evrelendirme sistemine benzer bir sistemin kullanılıp kullanılmayacağı tartışılmıştır. Bu evrelendirmeye benzer 'predisposition', 'infection', 'responce' ve 'organ dysfunction' sözcüklerinin baş harfleri ile oluşturulan PIRO sınıflamasında klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanılması önerilmektedir. PIRO sisteminde her başlık aşağıdaki alt başlıkları içermektedir.

- a) Predispozan faktörler: Genetik, alkol, altta yatan hastalıklar.
- b) Enfeksiyon: Lokal, geniş veya yaygın.
- c) Konak cevabı: Sınırlı, şiddetli veya çok şiddetli.
- d) Organ fonksiyon bozukluğu: Hafif, orta veya ağır.

PIRO sisteminin klinik pratikte uygulanması için yapılacak çalışmalarla geliştirilmesi gerekmektedir (35).

Tablo I: Sepsisin tanı kriterleri (35)

<p>Enfeksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> Gösterilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:
<p>Genel parametreler</p> <ul style="list-style-type: none"> Ateş (vücut ısısı $>38.3^{\circ}\text{C}$) veya Hipotermi (vücut ısısı $<36^{\circ}\text{C}$) Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$ veya yaş için normal değerden $>2\text{ SD}^*$ Takipne $>30/\text{dk}$ Mental durum değişikliği Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi 24 saatte $>20\text{ml/kg}$ Hiperglisemi (diyabetin olmadığı durumlarda plazma glikozu $>110\text{mg/l}$)
<p>İnflamatuvar parametreler</p> <ul style="list-style-type: none"> Lökositoz (beyaz küre sayısı $>12000/\mu\text{l}$) veya lökopeni (beyaz küre sayısı $<4000/\mu\text{l}$) $>\%10$ immatür formun olduğu normal beyaz küre sayısı Plazma CRP'nin normal değerden $>2\text{ SD}^*$ Plazma prokalsitonin (PCT) değerinin normal değerden $>2\text{ SD}^*$
<p>Hemodinamik parametreler</p> <ul style="list-style-type: none"> Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncının $<90\text{ mmHg}$, ortalama arteriyel basıncın <70 veya sistolik kan basıncının yetişkinlerde $>40\text{ mmHg}$ düşmesi veya yaşa göre normal değerden $<2\text{ SD}^*$ olması) Mikst venöz oksijen saturasyonu $>\%70$ Kardiyak indeks $>3.51\text{ min}^{-1}\text{ m}^{-2}$
<p>Organ disfonksiyon parametreleri</p> <ul style="list-style-type: none"> Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$) Akut oligüri (en az 2 saat idrar çıkışı $<0.5\text{ mL/kg}^{-1}\text{h}^{-1}$) Kreatininde $\geq 0.5\text{ mg/dl}$ artış Koagülasyon anormallikleri (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı $>60\text{ s}$) İleus Trombositopeni (trombosit sayısının $<100000/\mu\text{l}$) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4\text{ mg/dl}$)
<p>Doku perfüzyon parametreleri</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperlaktatemi ($>3\text{ mmol/l}$) Kapiller doluşta azalma veya deride renk değişikliği
<p>(*SD: Standart deviasyon)</p>

2. EPİDEMİYOLOJİ:

Martin ve ark. ABD’de 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis vakası izlendiğini ve bunun hastaneye yatan hastaların %1.3’ünü oluşturduğunu bildirmişlerdir (42).

1997-98 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14.364 hastada yapılan çalışmada 3034 enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, %18 hasta sınıflandırılmamıştır. Mortalite enfekte olmayan hastalarda %16.9 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53.6’ya yükseldiği gözlenmiştir (2).

Sepsis bildirim zorunlu bir hastalık olmadığından, gerçek sıklığı konusunda kesin rakamlar söylemek mümkün değildir. Ancak sepsis oluşumunda konak ve çevresel faktörler etkili olduğundan sıklığı hasta popülasyonları arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber YBÜ’deki nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (52).

Sepsise neden olan enfeksiyonlar genellikle pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonu ve bakteriyemidir. Olguların yaklaşık yarısında mikrobiyolojik etken saptanabilir ve %60 olgudan gram negatif bakteriler sorumludur. Geri kalan %40 olguda ise gram pozitifler etkilidir (64,2).

Hastane kaynaklı sepsisler gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması, immünesupresif ilaçların kullanımı, teşhis veya tedavi amacıyla invaziv tekniklerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını arttırmaktadır. Sepsisin görülme sıklığı hastaneden hastaneye değişmektedir (23).

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ilerleyici klinik ve patofizyolojik olayları tanımlamaktadır ve olay ilerledikçe morbidite ve mortalite artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS'ta %6-27, sepsiste %0-36, ağır sepsiste %18-52 ve septik şokta %46-82 arasında bildirilmektedir (44).

3. ETİYOLOJİ:

SIRS etiyojisi enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan olarak ayrıldığında enfeksiyöz etkenler arasında en sık bakteriler, bunları takiben sırasıyla mantarlar, virüs ve parazitler gelir. Non-enfeksiyöz nedenler ise çoğul travma, majör cerrahi, pankreatit, yanık, hemoraji ve iskemi olarak sayılabilir (11).

Toplum ve hastane kökenli sepsislerde bakteriler en yaygın patojenlerdir. Sepsise neden olan mikroorganizmaların türleri sepsisin hastane içi ya da dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik gösterir (23). Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Escherichia coli*'dir. Anaerob bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsislerde daha az oranda etken olabilir. Hastane kökenli sepsis etkenleri yıllara göre değişiklik göstermiştir. Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus* türleri, *E.coli* ve diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermentatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalardır. Anaeroplara nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmesi düşük orandadır (23, 60).

Antibiyotikler kullanıma girmeden önce gram pozitif bakteriler en sık sepsis nedeni olan bakterilerdir. Antibiyotik döneminde ise gram negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (12).

4. PATOGENEZ:

Sepsis etken mikroorganizma ile konağın immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabının etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Yani hem konağın cevabı hem de etken mikroorganizma sepsisten sorumludur (57).

Gram negatif bakterilerde hücre duvar komponentleri olan lipopoliakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinler, sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelir. Endotoksinin ortaya çıkardığı genel yanıt, pro- ve antiinflamatuvar mediatörler (sitokinler, pıhtılaşma faktörleri, adezyon molekülleri, miyokardiyal deprese edici yapılar ve ısı-şok proteinleri) ile birlikte, hem hücresel hem de humoral yanıtı kapsar (53).

Gram pozitif bakterilerde endotoksin yoktur, ancak hücre duvarında peptidoglikan ve lipoteikoik asit içerir. Bu iki moleküler yapı hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğindedir ve inflamasyonu arttırıcı (proinflamatuvar) özellik gösterir (18). Ancak lipopolisakkaritler kadar etkin değildir. Peptidoglikan ve lipoteikoik asidin sepsis fizyopatolojisindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. İlginç bir nokta da gram pozitif bakterilerin süperantijenik toksinlerinin LPS'ye olan aşırı duyarlılığı arttırmasıdır. Stafilokoksik bir toksin olan TSST- 1'in, tavşanlarda LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat arttırdığı gösterilmiştir (18).

Makrofajlar, gram negatif çomaklardaki LPS gibi bakteriyel toksinler ve yanıt olarak salınan proinflamatuvar sitokinler ve diğer mediyatörler ile aktive olur. Portal vende LPS, LPS-bağlayıcı proteini (LBP) bağlar. LPS-LPB kompleksi karaciğer sinüzoidlerine ulaşarak makrofaj yüzeyindeki LPS reseptörü olan CD14'e bağlanır. Hücre içinde CD14 yokluğunda, LPS'ye karşı hücresel yanıt transmembranda bulunan 'Toll-like receptor''e (TLR) bağlıdır. TLR, sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını

indükler (19). Bakteriyel ve fungal kaynaklı bir çok proteine karşı farklı reseptörler (TLR) tanımlanmıştır. TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 esas olarak gram pozitif hücre duvar yapılarını tanıır (57,58). LPS'lerin TLR-4 ve CD14 kompleksine bağlanması ile sepsis yolağı başlamaktadır. TLR'lerin mikroorganizma epitoplarına bağlanması ile hücre içi sinyal artışı başlar. Proinflamatuvar sitokin olan TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8 salınımı (IL-1 ve IL-6 aktivasyonu sonucu IL-2, IL-4 ve GMCSF salınır) ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımı görülür (57).

LPS immün hücre yüzeyinde bulunan MSR (Macrophage scavenger receptor), CD11b-CD18 ve iyon kanallarına bağlanarak da etki göstermektedir. Ayrıca genetik mutasyonu olanlarda NOD-1 ve NOD-2 (nucleotide-binding oligomerization domain) reseptörleri aracılığıyla da bağlanma olmaktadır (18) (LPS'nin hücre yüzeyini tanınması Şekil 1'de gösterilmiştir).

Mikroorganizma ve konağın ilk karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücrel immüniteyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücreler klasik pro-inflamatuvar sitokinleri salarak [interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF gibi] kilit rol oynar (Tablo II). TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok oluşmasında son derece etkilidir (64).

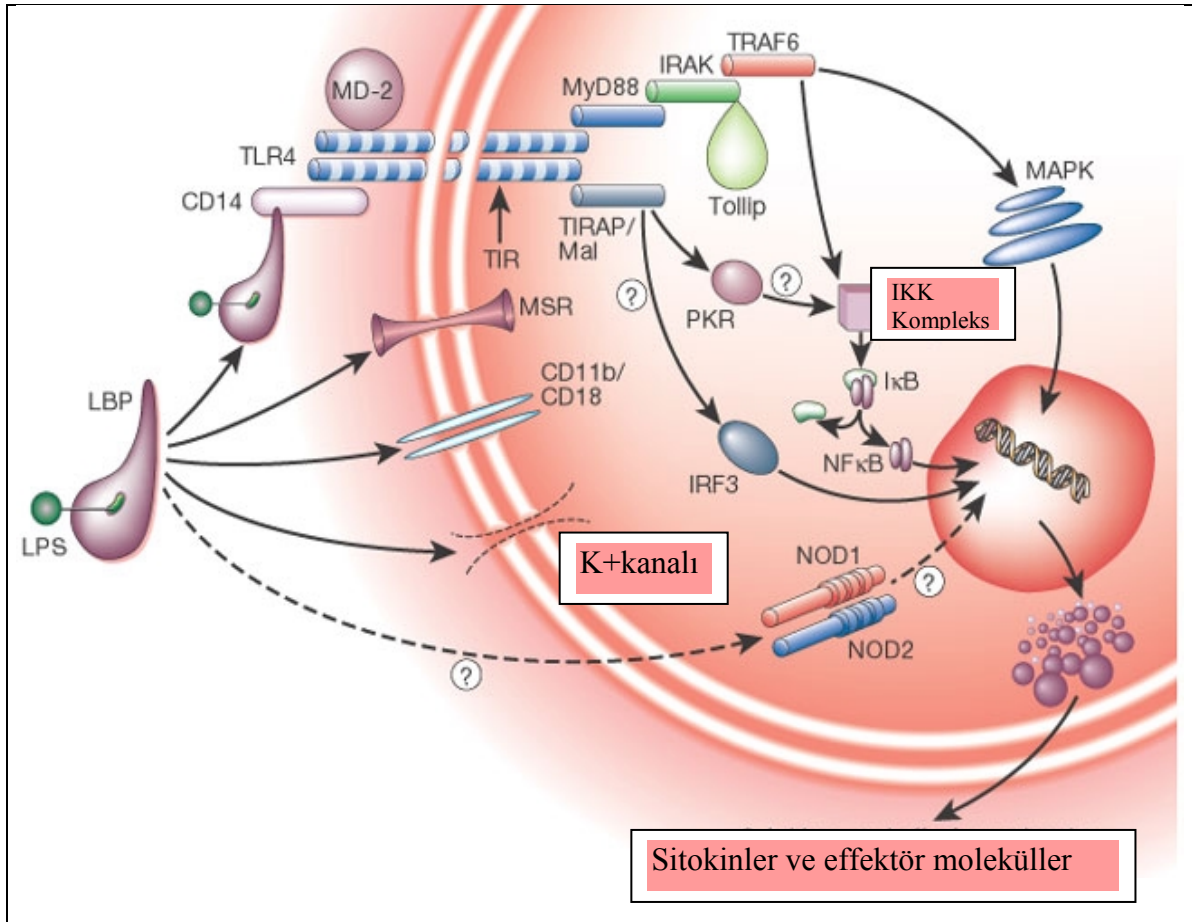
Pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile gelişen olaylar şunlardır (57);

- a-Nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonu artar.
- b-Nötrofillerin aktivasyonu ile mikroorganizmalar öldürüldüğü gibi endotel hasarı oluşur.
- c-Endotoksinlerin direkt etkisi ve sitokinlerin uyarımı ile ortaya çıkan tromboksan,

prostoglandin ve lökotrien gibi araşidonik asit metabolitleri salınımı ve vasküler permeabilite artışı olur.

d-Akciğerde ve diğer dokularda proteinden zengin ödem görülür.

e-Aktive olmuş endotel hücreleri nitrik oksid sentezi yapar.



Şekil 1.LPS'nin hücre yüzeyini tanmasının şekilsel anlatımı (57).

Sepsiste uyarılmış immün yanıt:

Mikroorganizmalar humoral ve hücre sel yanıtı stimüle eder ve doğal bağışıklık sisteminin etkisini artırır lar; B hücreleri immünglobulin sentezini artırır, immünglobülinler mikroorganizmalara bağlanır, antijen sunan hücrelerin doğal öldürücü hücrelere (natural killers-NK) antijen sunumu kolaylaşır, nötrofiller tarafından mikroorganizmalar öldürülür. T hücre alt grupları sepsiste değişikliğe uğrar ve Th1 ve Th2 hücreleri salınır. Th1'ler genellikle TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olurlar. Th2 mikroorganizmaya, enfeksiyonun şiddetine ve diğer faktörlere bağlı olarak IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılar (57).

Pıhtılaşma kaskadı:

Sepsiste önemli bir konu da prokoagulan faktörlerde artış ve antikoagulan faktörlerde azalma ile birlikte prokoagulan-antikoagulan değerlerindeki değişikliktir. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini aktive edip, doku faktörünü düzenleyerek koagulasyonu aktive eder. Fibrinojen fibrine dönüşür ve bu da mikrovasküler trombus oluşumunu artırarak daha fazla hasara yol açar.

Antikoagulan faktörler (Protein C, Protein S, Antitrombin III ve doku faktör yolu inhibitörü) koagulasyonu azaltır. Trombin α , Protein- C'yi aktive etmek için endotelial Protein- C reseptörünü bağlayarak trombomodüline bağlanır . Aktive Protein- C faktör Va ve VIIIa faktörlerini inaktive eder ve plazminojen aktivatör inhibitör sentezini engeller. Aktive Protein- C, apopitoz, lökosit adezyonu ve sitokin oluşumunu azaltır.

Sepsis; Protein-C, Protein- S, Antitrombin III ve doku faktör yolu inhibitör miktarını düşürür. Lipopolisakkarit ve TNF- α , Protein-C reseptör sentezini azaltır, Protein-C

aktivasyonunu bozar ve plazminojen aktivatör inhibitör-I sentezini artırır ve böylece fibrinolizisi bozar.

Sepsiste doku faktörünün ve plazminojen aktivatör inhibitör-I'in açığa çıkmasıyla oluşan hipoksi ve iskemi yoluyla proinflamatuvar ve prokoagulan yanıt artar (57).

Protein C:

Tromboz ve pıhtılaşma kaskadına karşı organizmanın en önemli endojen savunma mekanizmalarından biri protein C'dir. Protein C, trombin ile trombomodulinin kompleks oluşturması sonucu vitamin K bağımlı bir genin proteaz fonksiyonu aracılığı ile aktive protein C'ye (APC) çevrilir (22). Protein C aktive edildiği zaman kofaktörü olan protein S ile birlikte antikoagulan, antiinflamatuvar ve fibrinolitik etki gösterir. Aktive protein C, NF-κB sinyal yollarının inhibisyonu ile inflamasyonu azaltabilir (54,19). Sepsisli hastalarda, endotel üzerinde bulunan trombomodulinin ve buna bağlı olarak da APC oluşumunun, plazma protein C ve S düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (54).

Nitrik oksit (NO) oluşumu:

Septik şok sırasında endotel tarafından aşırı NO yapılması, vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonu inhibisyonu ve endotel tarafından proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun azalması ile sonuçlanır. Bütün bunlara bağlı olarak, hipotansiyon, kardiyodepresyon ve vasküler hiporeaktivite meydana gelir (53).

Bireysel duyarlılık:

Genetik faktörlerin de sepsiste önemli olabileceği gösterilmiştir. Nozokomiyal sepsislerde NOD-2 mutasyonu bağımsız risk faktörlerindedir (18).

Tablo II: Sepsis fizyopatolojisinde etkili makrofaj kaynaklı ürünler (64).

Mediatörler	Temel etkileri
Sitokinler;IL-1,IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF, MIF, HMGB, IL-10	Nötrofil, lenfositler ve vasküler endotelin aktivasyonu; hücrel adezyon moleküllerinin aktivasyonu, prostoglandinlerin indüksiyonu, nitrik oksit sentetaz ve akut faz proteinlerinin aktivasyonu, ateş (IL-10 bu etkilerin hepsini engelleyici bir etkiye sahiptir)
Kemokinler;IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1,MCP-3	Özellikle nötrofillerin harekete geçirilmesi ve aktivasyonu, makrofajların aktivasyonu
Lipid mediatörleri; PAF, prostoglandinler, lökotrienler, tromboksan,doku faktörleri	Vasküler endotelin aktivasyonu, vasküler tonusun düzenlenmesi, ekstresek koagülasyon kaskadının aktivasyonu
Oksijen radikalleri; süperoksit ve hidroksil radikaller, nitrik oksit	Antimikrobiyal etkiler
HMGB:Yüksek mobilize grup B, MCP:Makrofaj kemotaktik protein, MIF: Migrasyon inhibitör faktör, MIP: Makrofaj inflamatuvar protein, PAF: Platelet aktive edici faktör	

Sepsiste endotel hücrelerinin rolü:

Endotel hücreleri, hem pıhtılaşmayı hem de inflamasyonu düzenleyen önemli moleküller salgılar. Normal koşullarda, endotel antikoagülan-antitrombotik özellikler taşır. Bunu doku faktörü inhibitörleri, trombomodulin, nitrik oksit ve prostasiklin ekspresyonu ile sağlar. Antikoagülan olan protein C'nin aktivasyonu da endotel tarafından yapılır (53). Endotel hasarı, mikrovasküler koagülopati ile sonuçlanabilir. Sepsiste gelişen akut organ fonksiyon bozukluğunun nedeni, damar endotelindeki bu hasarlanmadır (53).

Sepsis ve Apoptoz:

Ağır sepsis/septik şok patogenezinde, apoptoz yoluyla hücre ölümünün önemli rol oynadığına dair bulgular giderek artmaktadır. Deneysel sepsis modellerinde, LPS ve TNF- α gibi pek çok proinflamatuvar mediatörün, endotel ve diğer çeşitli hücre tiplerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilen hastalarda, lenfositler ve intestinal epitel hücrelerinde yaygın apoptoz olduğu bildirilmiştir (53).

Bağışıklık sisteminin hücrelerinin kaybı ile beraber apoptozun artmış olmasının sepsis sırasında ve travma sonrasında immünsüpresyonun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (19).

Sonuç olarak, sepsis seyrinde enfeksiyonun kendisinden çok, inflamatuvar yanıtlar daha büyük problem gibi görünmektedir. Ancak, sepsis patogenezinin karmaşık olması, tek bir hedefe yönelik tedavi girişimlerinin başarısız olmasına neden olmuştur (33).

Septik bir hastada bağışıklık/enflamatuvar olayların daha doğru ve kesin olarak belirlenmesinin, sepsis tedavisinde geliştirilecek tedavi stratejilerinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir (54).

5. TANI:

a) Özgül olmayan laboratuvar testleri;

1. Tam kan sayımı: Lökositoz ya da lökopeni olması beklenir. Periferik yayma incelemesinde beyaz küre sayısı normal olsa bile nötrofillerin toksik granülasyonu bakteriyel enfeksiyonu gösterebilir. Lökopeni kötü bir prognostik bulgudur. Düşük platelet sayısı, yaygın damar içi pıhtılaşma (dissemine intravascular coagulation-DIC) ve mikroanjiopatik hemolizin göstergesi olabilir (37).

2. Biyokimyasal testler: Renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Artan potasyum miktarı rabdomyolizi gösterebilir ki bu durumda bazen şiddetli sepsis nedeni olabilir. Bakteriyemi ve sepsisli hastalarda bilürubin, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyeleri normalin iki, üç katına kadar yükselebilir. Daha yüksek anormal karaciğer fonksiyonu altta yatan hepatik veya bilier kanal enfeksiyonunu gösterebilir. Giderek kötüleşen karaciğer fonksiyonları ise şiddetli sepsis komplikasyonu olan akalkuloz kolesistit ve hepatosellüler hasarın göstergesi olabilir (37).

Şiddetli sepsiste hipoglisemi ya da hiperglisemi görülebilir. Doku hipoksisinin şiddetiyle orantılı olarak plazma laktat seviyesi, üç ile beş kata kadar yükselebilir. Sepsisli hastalarda endotel hasarı ve kapiller protein sızması sonucu 24 saat içinde plazma albümin düzeyi 1.5-2.0 g/dl düzeyine kadar düşebilir (37).

3. Kan gazları: Tipik olarak erken dönemde respiratuar alkaloz, geç dönemde ise metabolik asidoz gelişir. Asidozun derecesi, şiddetli hastalığın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (37).

4. Koagülasyon parametreleri: DIC te protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Fibrinoliz görülür ve fibrinojen azalır. (37).

5. Endotoksin seviyesi: Bazı çalışmalar endotoksin seviyesi ile gram negatif sepsis arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak günümüzde günlük uygulamada kullanılabilecek pratik testler mevcut değildir. (37).

6. C-reaktif protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT): CRP ve PCT seviyeleri inflamatuvar yanıtın derecesi ile iyi uyum gösterir ve tedaviye yanıtın takibinde değerli ve kolay testlerdir. PCT, inflamasyonun başlangıcında kandaki düzeyinin çabuk yükselmesi ve inflamasyonun çözülmesiyle de çok çabuk düşme nedeniyle, CRP'den daha avantajlıdır. PCT düzeyi sepsisin şiddeti ile çok yakın ilişkilidir ve aynı zamanda mortalitenin habercisi olduğu bildirilmektedir (36). Sepsis ile SIRS ayırıcı tanısında prokalsitonin duyarlılığı %85, özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur (7).

7. Sitokinler: Endotoksin birçok sitokinin salgılanmasını uyarır Sepsiste enfeksiyona karşı konakta inflamatuvar yanıtın artışı söz konusudur ve buna çoğunlukla sitokinler aracılık etmektedir. Sepsiste artan başlıca sitokinler TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8'dir. (32).

8.Nükleozom: Apoptozun morfolojik özelliği; sitoplazmik ve kromatin kondensasyonu ve nükleer parçalanmadır. Apoptozun geç döneminde, hücreler nükleozom salar. Nükleozomlar, apoptoz için plazmada ölçülebilen bir parametre oluşturur (65).

9. İnter alfa inhibitör protein (I α Ip): I α Ip, insan plazmasında bulunan endojen serin proteaz inhibitörüdür. I α Ip şiddetli sepsisli hastaların plazmasında anlamlı derecede düşer. Bu nedenle I α Ip sepsiste, önceden haber veren duyarlı bir belirteç olabilir (19).

b) Mikrobiyoloji:

İdeal olan; tedavi başlanmadan önce tüm kültürlerin alınmasıdır. Kan kültürü mikrobiyolojik inceleme için çok önemlidir. En az iki ya da üç set kültür alınmalıdır (toplam 20-30 ml kan). Fungal enfeksiyon için yüksek riskli hastalarda özel besiyerleri kullanılmalıdır. Bütün hastalardan, varsa balgam ve idrarın mikroskopik incelemesi yapılmalıdır. Tüm yaralardan ve steril vücut sıvılarından (serebrospinal sıvı, eklem, plevra sıvısı vb.) kültür alınmalıdır. Hastanın klinik gidişine göre gerekirse kültürler tekrar edilmelidir (37).

c) Radyoloji :

Akciğer grafisi tüm hastalara önerilir. Özellikle apselerin saptanmasında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi genellikle gereklidir. Enfeksiyonun kesin odağının tespitinde nükleer tıp yöntemlerinden yararlanılabilir (37).

6. TEDAVİ:

Sepsis tedavisinde temel ilkeler antimikrobiyal tedavi ve enfeksiyon odağının ortadan kaldırılması, hemodinamik destek tedavisi (sıvı, inotropik-vazopressör ajanlar), oksijenizasyonun sağlanması ve solunum destek tedavisi, metabolik destek ve beslenme, farmakolojik tedavi, altta yatan hastalığın ortadan kaldırılması veya düzeltilmesi ve organ disfonksiyonuna yönelik destek tedavileridir (59).

a) Destek Tedavisi: Destek tedavisi yoğun bakım ünitesinde verilmelidir ve oksijenlenme, ventilasyon, kan basıncı ve doku perfüzyonunun normale döndürülmesi hedeflenmelidir. Hedefe ulaşmanın temeli vazopressör ajanlarla destek tedavisi eşliğinde agresif sıvı resüsitasyonudur (1).

b) Antimikrobiyal tedavi: Sepsisli hastalarda, antimikrobiyal tedavi seçiminde; olası enfeksiyon odağı ve bu odakta en sık enfeksiyona neden olabilecek patojenlerin bilinmesi gerekmektedir. Primer enfeksiyon odağının belirlenmesi hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi stratejilerinin seçilmesinde ve klinik sonucun başarısında son derece önemlidir. Sepsisli olgularda optimal bir antimikrobiyal tedavi protokolünden söz etmek güçtür (6).

Sepsiste gram negatif bakteriler içinde en sık karşılaşılanlar etkenler *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'dır. Gram pozitif mikroorganizmalara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının yarısından *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkoklar (KNS) sorumludur. Bunu enterokoklar ve pnömokoklar izlemektedir. *Candida* türleri başta olmak üzere mantarlar olguların yaklaşık %5'inde sepsis etkeni olmaktadır. Anaerob mikroorganizmalara bağlı sepsis görülme insidansı ise düşüktür (25,9).

Kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçlanması zaman gerektirdiği için başlangıçtaki antibiyotik seçimi genellikle ampirik olmaktadır. Ampirik tedavide enfeksiyonun şiddeti, geliştiği yer (toplum kökenli veya nozokomiyal), primer enfeksiyon odağı, olası etkenler, etken veya etkenlerin lokal veya genel antibiyotik duyarlılık sonuçları, konak-ilişkili faktörler (yaş, altta yatan hastalık, organ fonksiyonları, yattığı klinik, uygulanan girişimler, daha önce kullandığı antibiyotikler vb.) dikkate alınmalıdır (25).

Etken patojen veya patojenlerin belirlenemediği durumlarda ve vazopressör gereksinimi olan septik hastalarda genel olarak kabul edilen yaklaşım, başlangıçta geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin başlanmasıdır. Mikrobiyolojik veriler elde edildiğinde antimikrobiyal tedavi spektrumunu daraltarak daha uygun bir tedavi şeklini seçmek olasıdır (61).

Sepsiste başlangıç antimikrobiyal tedavinin monoterapi mi, kombine tedavi mi olması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Kombine tedavinin önemli üstünlükleri antibakteriyel spektrumun genişletilmesi, sinerjistik aktivite elde edilmesi ve direnç gelişmesinin azaltılmasıdır. Dezavantajları ise süperenfeksiyon riski, maliyet ve ilaç yan etkilerinin görülme sıklığındaki artıştır. Monoterapide ilaç toksisitesi daha az görülür ve daha ekonomik bir tedavi şeklidir (25,9).

Son yıllarda gram pozitif mikroorganizmalara bağlı sepsis insidansının artması ampirik tedavide glikopeptidlerin kullanımı konusunda tartışmalara yol açmıştır. Vankomisin bilinen ve şüpheli kateter enfeksiyonuna bağlı sepsislerde veya metisilin direncinin yüksek olduğu (>%15-20) ünitelerdeki *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda antifungal ajanların başlangıçta ampirik kullanımı ise önerilmemektedir (23,6).

Sepsiste kesin bir tedavi süresi vermek olası değildir. Tedavi süresi özel bir gerekçe olmadıkça iki haftadan uzun olmamalıdır. Süre vital bulgular ve bakteriyel eradikasyon gibi kriterler ile birlikte, özellikle YBÜ'lerde izlenen hastalarda klinik tablonun ağırlığı, organ disfonksiyonlarının varlığı ve cerrahi girişim gereksiniminin olup olmadığına göre değerlendirilir (23).

c) Aktive protein C tedavisi: Aktive edilmiş Protein C ile tedavinin şiddetli sepsis hastalarında ölüm oranını azalttığı ve organ disfonksiyonunu düzelttiği rapor edilmiştir. Aktive edilmiş Protein C'nin; şiddetli sepsisli ve yüksek ölüm riski taşıyan hastalarda (APACHE II skoru ≥ 25 veya, 2 veya daha fazla organın disfonksiyonu) uygulanmasına onay verilmektedir. Bu tür hastalarda ölüm oranını % 13 oranında azalttığı gösterilmiştir (57).

d) Deneysel tedaviler: Sepsisteki deneysel tedaviler kademeli inflamatuvar olaylar dizisini (nötrofil, lenfositler ve vasküler endotelin aktivasyonu, hücrel adezyon moleküllerinin aktivasyonu, prostoglandinlerin indüksiyonu, nitrik oksit sentetaz ve akut faz proteinlerinin aktivasyonu vb.) kesmeyi amaçlar. Bugün için böyle tedaviler sepsis sendromunda standart tedavinin bir parçası haline gelmemiştir, fakat gelişme döneminin çeşitli fazlarında çok sayıda tedavi stratejisi mevcuttur (Tablo III) (1).

e) Kan şekeri kontrolü: Hiperglisemi ve insülin direnci sepsiste genel bir durumdur. Hiperglisemi potansiyel olarak zararlı bir durumdur (apoptozu indükler, yara iyileşmesini geciktirir, mortaliteyi artırır...). Son yıllardaki veriler hipergliseminin proinflamatuvar yanıtı potansiyelize ettiğini, insülinin ise bunun tam tersi bir etki oluşturduğunu göstermektedir. Bir çok çalışma, iyi glikoz kontrolünün kritik hastaların prognozunu olumlu etkilediğini göstermektedir. Sepsisli hastalarda halen uygun insülin dozları kesin değildir (57,24).

Son yıllarda beş önemli gelişme sepsiste prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir (20).

1. Erken hedefe yönelik tedavi
2. Aktive protein C tedavisi
3. Kortikosteroid ve mineralokortikoid tedavisi
4. Hiperglisemide yoğun insülin tedavisi
5. Mekanik ventilasyon tedavisi altındaki hastalarda düşük tidal volüm, yüksek pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) uygulanması.

Tablo III. Sepsisin inflamatuvar mediyatörlerinin bloke edilmesi için potansiyel tedaviler (1).

- a) Glukokortikoidler
- b) Antiendotoksin monoklanal antikorlar
- c) IL-1 reseptör antagonistleri
- d) PAF antagonistleri
- e) Bradikinin antagonistleri
- f) NSAİD
- g) Anti-TNF antikor
- h) TNF reseptör füzyon proteinleri
- i) NO sentetaz blokajı
- i) Anti-ICAM antikorlar
- j) IL-10
- k) Anti IL-6 antikorları
- l) Lipid A ile yarışan antagonistler
- m) Anti-LPS bağlayıcı protein antikorları
- n) Hemofiltrasyon / plazma değişimi

7. PROGNOZ

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlanmaktadır (23).

B. PROKALSİTONİN

1-Tarihçe:

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin öncül hormonudur. Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirtici olarak kullanılmasına yol açmıştır (28).

1980'li yılların sonlarında tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomalarında kalsitonin gibi PCT'nin de arttığı gösterilmiştir. Yine aynı yıllarda ciddi enfeksiyonu olan hastalarda immunoreaktif kalsitonin değerlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat olasılıkla bu yükseklik kalsitoninden çok, özgül tanımlama yöntemi olmaması nedeniyle saptanamayan PCT yüksekliği ile ilişkili olarak düşünülmektedir (28).

1992'de yanıklı hastalarda, PCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir (28).

İlk kez 1993 yılında ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır (P-2). Bunu izleyen pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın viral enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır (39).

2- Prokalsitonin ve klinik önemi:

Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanılarının yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir (56).

İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametre vardır. Bazı özgül laboratuvar testleri, devam eden inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır (39). Prokalsitonin kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (39).

3-Prokalsitoninin moleküler yapısı ve üretimi:

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir (16,28,39, 43,50).

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. PCT'nin ardarda gelen üç moleküler ürünü vardır (Şekil 2): Kalsitonin (32 aminoasit); katakalsin (21 amino asit); N-terminal (57 amino asit). PCT'ye ait olan amino asit zincirinin 60-91 amino asitleri arasındaki 32 amino asitlik bölüm, kalsitonini ifade etmektedir (28,39).

Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur. Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik PCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (39).

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (39,50). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (28,39).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanmasında bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (28,39,43).

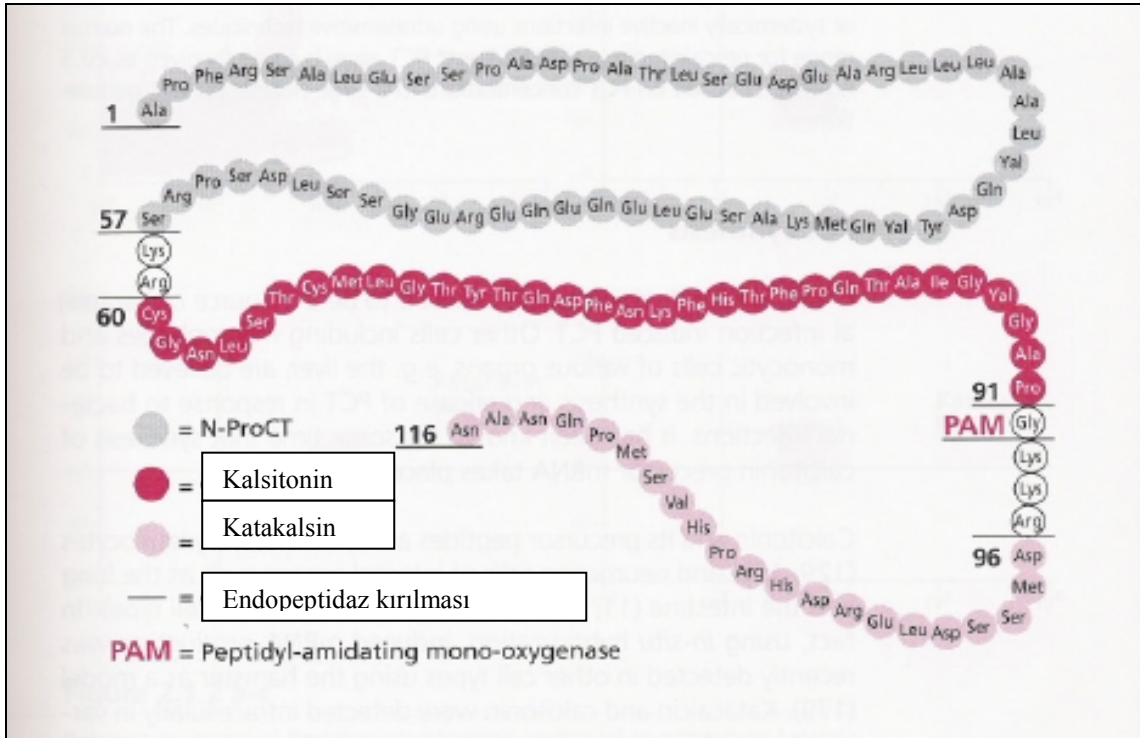
İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir (39,43,51).

PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir (46).

4- Prokalsitoninin fizyolojik özellikleri

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü PCT indükleyicileridir (39,43). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir.

Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonra yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (39,16).



Şekil-2. Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü

PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (39). PCT'nin tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırmaktadır (28,38).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır

(<0.1 ng/ml). PCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir. (39).

Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek PCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste PCT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (39).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında PCT birikiminin olmadığı ve plazma PCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (39).

5- Prokalsitonin ve sitokinler

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

PCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (39,43).

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de PCT düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi için TNF ya da IL-2 uygulanan hastalarda da PCT'nin önemli miktarda salınımı gözlenmektedir (28,39,43).

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (39,43).

IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (39).

IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (39).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin injeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı

saptanmıştır. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (39).

CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. PCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir. CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, tranplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir (39).

Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır (39,51).

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyarımlarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir (39).

6- Farklı klinik durumlarda prokalsitonin

Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği) buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar

ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gibi gözlemlendiği bildirilmektedir (5,29).

Farklı klinik tablolarda beklenen PCT düzeyleri Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo-III. Farklı klinik tablolarda beklenen PCT değerleri (39).

Klinik durum	PCT düzeyi (ng/ml)
-Normal kişiler	<0.5
-Kronik inflamatuvar süreçler ve otoimmün hastalıklar	<0.5
-Viral enfeksiyonlar	<0.5
-Hafif ve orta şiddette bakteriyel lokal enfeksiyonlar	<0.5
-Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu -Çoklu travma -Yanıklar	0.5-2
-Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar -Sepsis -Çoklu organ yetmezlik sendromu	>2 (sıklıkla 10-100)

PCT'nin sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 enfeksiyon tanısında yardımcı

olamamaktadır. Buna karşın bu hastalıklarla birlikte bakteriyel enfeksiyon varlığında PCT enfeksiyon tanısı açısından önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (15).

Sepsisle ilişkili ARDS'si (Acute Respiratory Distress Syndrome) olan hastalarda diğer ARDS'li hastalara göre ARDS'nin başlangıcından sonraki 72 saat içinde PCT serum düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmektedir (13).

Yetişkinlerde PCT, septik şok ile kardiyojenik şokun ayırımında CRP, IL-6 ve TNF'den daha iyi bir belirleyicidir (29).

7-Prokalsitonin kullanım alanları

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immüsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir (28,39,16).

PCT'nin klinik yararının kanıtlandığı disiplinler şunlardır (39).

a) Dahili birimler

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin saptanmasının
- Akut pankreatitte; enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etiyolojiden erken dönemde ayırt etmede
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Akut respiratuar distres sendromunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede

b) Hematoloji ve onkoloji

- İmmünsüprese hastaların izlenmesinde
- Kemoterapi sonrasında nütropenik hastaların izlenmesinde
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etiyolojilerin ayırıcı tanısında
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında

c) Transplantasyon

- Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanmasında

d) Pediatri

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etiyolojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmede kullanılır.

e) Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesinde,
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılır.

III-GEREÇ VE YÖNTEM

1. HASTA GRUBU:

Bu çalışmaya şubat 2006 ile haziran 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve sepsis tanısı alan 50 hasta dahil edildi.

Hastalık şiddeti göstergesi olarak APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skor değerleri kullanıldı (34). İlk olarak 1981'de Knaus ve arkadaşları tarafından tanımlanan APACHE (akut fizyolojik ve uzun süreli sağlık durum değerlendirmesi) sistemi yoğun bakım ünitelerinde sağ kalımın takibinde en yaygın olarak kullanılan sistem olmuştur. Daha sonra APACHE II ve III sistemleri geliştirilmiştir (8). APACHE II puanlama sistemi 3 bölümden oluşmaktadır;

- A) A bölümü; akut fizyolojik puanlama, yaş değerlendirmesi, kronik sağlık değerlendirmesi bölümlerini içermektedir. Akut fizyolojik skor 12 değişken içerir ki bunlar; hastaların vital bulguları, hematolojik ve biyokimyasal kan testleri, arteriyel kan gazı bulguları, Glaskow koma skalasıdır. Yoğun bakımda ilk 24 saatteki fizyolojik değişkenler 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir.
- B) B bölümünde yaş değerlendirmesi yer almaktadır.
- C) C bölümünde kronik sağlık değerlendirmesi yer almaktadır. Kronik sağlık durumunda kronik organ yetmezlikleri, immünsüpresyon, acil veya elektif operasyon durumları değerlendirilmektedir (34).

Hastaların APACHE II skorları sepsis tanısı konulan ilk gün ölçüldü ve kaydedildi.

2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI:

Çalışmaya alınan hastalardan sepsis tanısının konulduğu ilk gün antibakteriyel tedaviye başlamadan önce, tanı konulduktan sonraki üçüncü ve beşinci günlerde toplam üç kez kan alındı. Kanlar tek kullanımlık 10 ml'lik, vakumlu, antikoagülsüz, cam tüplere 5-7 ml olacak şekilde alındı ve kanların pıhtılaşması beklendi. En geç yarım saat içinde 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -70°C 'de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü. Hastalardan enfeksiyon odaklarına yönelik olarak idrar, balgam, endotrakel aspirat, yara yeri, kateter içi ve perifer kan kültürler alındı ve üremeler kaydedildi.

3. PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ:

Serum PCT düzeyleri Manual B·R·A·H·M·S PCT LIA cihazı ve kontroller hariç 100 ölçümlük LUMItest PCT kiti (B·R·A·H·M·S Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak, immünoluminometrik (ILMA) ölçüm yöntemi ile saptandı. Ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Laboratuvarı olanakları kullanılarak yapıldı. Hastalardan 1. gün alınan serum PCT sonuçları PCT1 olarak, 3. gün alınan serum PCT sonuçları PCT2 olarak, 5. gün alınan serum PCT sonuçları ise PCT3 olarak kaydedildi.

Çalışmada kullanılan gereçler (39):

1. Test tüpleri: 5 ml'li anti-katakalsin antikorlar ile kaplı mika tüpler
2. Yörüngesel karıştırıcı
3. Yıkama cihazı
4. Tracer: Luminesan akridinyum türevi ile işaretlenmiş antikalsitonin antikor
5. Tampon (buffer): Tracer'in çözünmesi için gerekli solüsyon

6. Sıfır serum: Standart, kalibratör ve kontrolleri kullanıma hazır hale getiren solüsyon
7. S1, S2/K1, S3, S4/K2, S5, S6: PCT standartları olup, kullanımdan önce herbiri 0.25 ml sıfır serumu ile karıştırılır. Standart solüsyonların konsantrasyonları 0.08-600 ng/ml arasında değişmektedir. Bu standart serum değerleri standart eğrinin oluşturulmasını sağlar. S2/K1 ve S4/K2 standartları asıl eğrinin oluşturulması için K1 ve K2 kalibratörü olarak kullanılır.
8. Ko1, Ko2: PCT kontrolleri için gerekli solüsyonlardır. Kullanımdan önce 0.25 ml sıfır serum ile karıştırılır
9. Basiskit Reagent 1 (BR1): %0.5 H₂O₂ 0.5 M HNO₃ içerir.
10. Basiskit Reagent 2 (BR2): %0.25 M NaOH bulunur.
11. LUMItest Yıkama Kiti: Tüplerin yıkanması için distile su ile karıştırılan solüsyonlardan oluşur.

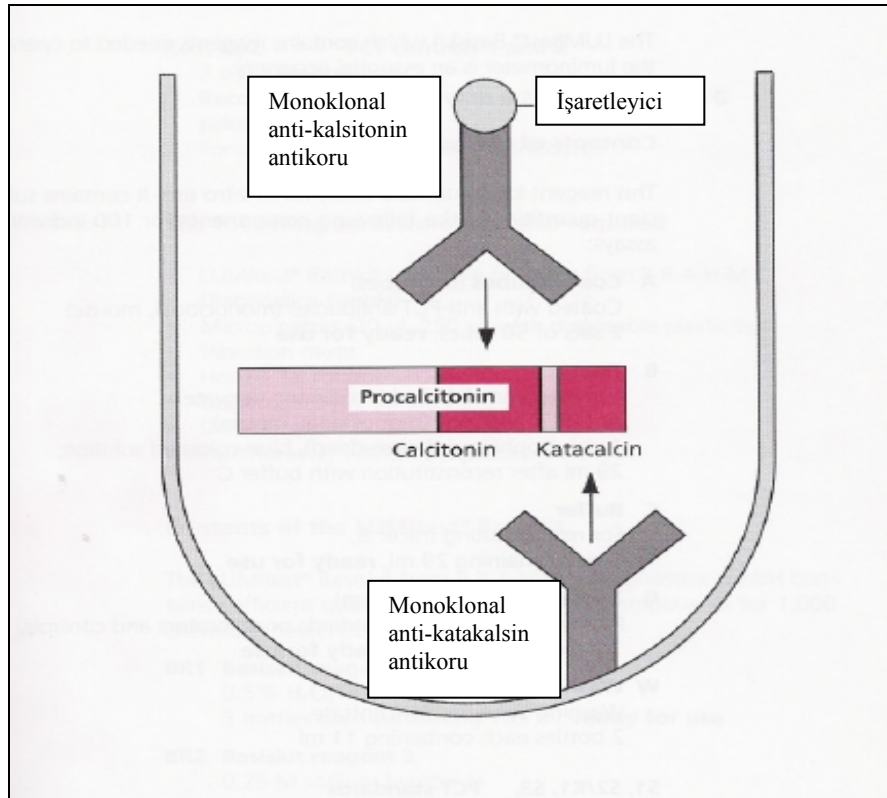
Immunoluminometrik ölçüm (ILMA) prensibi

PCT'nin yapısında bulunan kalsitonin ve katakalsin moleküllerine bağlanma özelliğindeki, antijene özgül iki monoklonal antikorun kullanılmasıyla yapılan bir testtir (Şekil 3).

Yöntemde söz konusu olan gereçler şunlardır:

- 1. Test tüpleri:** PCT'nin bir alt birimi olan katakalsine spesifik, fare hücrelerinden elde edilmiş, monoklonal 'anti-katakalsin' (mAb KCO1) antikorları ile kaplı tüplerdir.
- 2. Hasta serumu:** PCT düzeyi araştırılacak serumlardır (antijen).
- 3. İşaretli antikor:** Akridinyum esterden ibaret, luminesan işaretli, kalsitoninin iki farklı epitopunu tanıyan, fare hücrelerinden elde edilmiş iki monoklonal 'anti-kalsitonin' antikorudur (mAb CTO7 ve mAb CTO8).

Hasta serumları monoklonal antikatakalsin antikoruna ile kaplı tüplere konur. PCT hasta serumunda var ise kompleks oluşturması için oda ısısında inkübe edilir. Kompleksin var olup olmadığının gösterilmesi amacı ile ortama işaretli antikor eklenir. Anti-kalsitonin antikoruna bağlı luminesan bir madde olan akrinin esteri, n-metil akridon ara ürününe dönüşür. Bu madde, kimyasal reaksiyon sonucu açığı çıkan enerjiyi absorbe edebilme yeteneğindedir. İnkübasyon süresince her iki antikor, ortamda PCT molekülü var ise sandviç kompleks oluşturur. Yıkama yapıldığında tüp cidarına bağlanan kompleks dışındaki materyal ortamdan uzaklaştırılmış olur. Daha sonra cihazın ölçüm odacığı, tüplerdeki ışınları luminometrik olarak ölçer. Luminasyon sinyalinin büyüklüğü, PCT konsantrasyonunu göstermektedir. (39).



Şekil 3. İmmünoluminometrik yöntem ile PCT ölçüm prensibi

Serumda ILMA yöntemi kullanılarak PCT ölçümü:

1. Test materyalinin hazırlanışı: Kaplama tüplerinin, ayıraçların ve serumların oda sıcaklığına kadar ısınması sağlandı.
2. Pipetleme: Sırasıyla PCT standart konsantrasyonları 20 µl'lik pipetler ile tüplere aktarıldı. Ko1, Ko2 tüplerine her bir kontrolden 20 µl ve her bir hasta için ayrılmış tüplere ilgili hasta serumundan 20 µl tracer eklendi.
3. Tracer: Tüm test tüplerinin içine 250 µl tracer eklendi.
4. İnkübasyon: Yörüngesel karıştırıcıda bir saat oda sıcaklığında test tüpleri inkübasyona alındı.
5. Boşaltma ve yıkama: İnkübasyon bittiğinde her bir tüp 1 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı, boşaltıldı. Bu işlem toplam beş kez tekrarlandı. Daha sonra tüpler 5-10 dakika kadar baş aşağı çevrilerek kuruması sağlandı.
6. Ölçüm: Tüpler luminometrenin ölçüm odacığına yerleştirildi. 300 µl LUMItest BR1+2'nin otomatik injeksiyonu ile bir saniyelik ışıldama ölçümü yapıldı.
7. Sonuçların değerlendirilmesi: Standart serum ve hasta serumlarında ölçülen sinyal değerleri 'Relative Light Units' (RLU) cinsinden ayrıldı. Başlangıçta ölçülen standart serum değerleri ile (S1,...,S6) standart bir eğri oluşturuldu. Oluşturulan bu eğri ile bilinmeyen örneklerin RLU cinsinden karşılığı olan ng/ml konsantrasyon değerleri bulundu.

In vitro koşullarda PCT, oda ısısında oldukça stabil bir proteindir. Tekrarlayan dondurma ve çözmeler bile PCT konsantrasyonunu belirgin olarak etkilememektedir. PCT için diğer bir üstünlük, arteriyel veya venöz örneklerde konsantrasyonunun değişmemesidir. Farklı antikoagülanlarla alınan kan örnekleri arasında sadece lityum-heparinize plazmada en

çok %7.6'lık bir farklılık tespit edilmiştir. Benzer şekilde, PCT plazma konsantrasyonunda , 25 °C'de saklamaya bağlı düşüş azdır. Oda ısısında 24 saat saklamadan sonra ilk konsantrasyona göre %12.4'lük bir düşüş ve 4 °C'de %6.3'lük bir düşüş görülmektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda farklı antikoagülanların etkisi, ölçüm tekniği değişiklikleri, zaman ve saklama ısısı farklılıkları gibi olumsuz faktörler bir araya gelmiş ise yanlış ölçümlere neden olabilmektedir. Kan alımından sonra en fazla yıkım iki saat içinde olmaktadır. Eğer standart zaman aralıkları sağlanamazsa, dondurma veya örneği 0-4 °C'de saklamak önerilmektedir. Özet olarak; sitokinler gibi diğer inflamasyon göstergelerine oranla farklı depolama koşullarında stabilite açısından PCT'nin önemli sayılabilecek bir üstünlüğü bulunmaktadır (39,38).

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırma da veriler toplandıktan sonra SPSS 10.0 istatistik paket programına girilerek analizi gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizlerde ki-kare, Van Way Anova (Tek yönlü varyans analizi) , tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve korelasyon analizi uygulanmıştır. Bağımsız iki grup ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesinde, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde bağımsız gruplar arası değerlendirmede üç grubun arasındaki farkın değerlendirilmesi için Friedman testi kullanılmıştır, ikili karşılaştırmalar için ise Bonnferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanılmıştır.

IV-BULGULAR

Bu çalışmada, hasta grubunu; yaş ortalaması 60.88 ± 15.83 olan, 29 (%50)'u erkek, 21 (%42)'i kadın 50 hasta oluşturdu. Hastalar altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde; 19 hastada solid organ tümörü (Akciğer, rektum, mesane, santral sinir sistemi vb), 6 hastada diyabetes mellitus (DM) + kronik böbrek yetmezliği + hiper tansiyon (HT), 4 hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı, 4 hastada intra-kraniyal kanama, 3 hastada multi travma, 3 hastada DM+HT, 1 hastada ensefalopati, 1 hastada intoksikasyon ve 9 hastada diğer farklı hastalıklar saptandı.

Hasta grubunda sepsise neden olan enfeksiyon hastalıkları ise; 22 hastada alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), 9 hastada intra-abdominal enfeksiyonlar (İAE), 7 hastada ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), 3 hastada cerrahi alan enfeksiyonu (CAE), 3 hastada kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKE), 2 hastada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak saptanırken 4 hastada sepsise neden olan enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Sepsise neden olan enfeksiyonlar ve mortalite ile ilişkileri tablo IV'te gösterilmiştir.

Hastalarımızın 40 tanesinde alınan kültürlerde üreme saptanırken 10 hastanın kültürlerinde üreme saptanmamıştır. En sık üreyen etkenler sıklık sırasına göre; 8 hastada *Acinetobacter* spp, 6 hastada *E.coli*, 6 hastada *Klebsiella* spp., 4 hastada *Pseudomonas* spp.+ *Acinetobacter* spp., 4 hastada koagulaz negatif stafilokok (KNS), 3 hastada *S.aureus*, 2 hastada *Pseudomonas* spp., 2 hastada *E.coli* + *Pseudomonas* spp. olarak saptanırken birer hastada ise etken olarak *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Klebsiella* spp. + *Candida* spp., *Enterobacter* spp. + *S.aureus* saptanmıştır. Hastalardan alınan kültürlerde üretilen etkenler ve saptanma sayılarına göre tablo V'te verilmiştir.

Tablo IV. Sepsise neden olan enfeksiyonlar ve mortalite ile ilişkileri

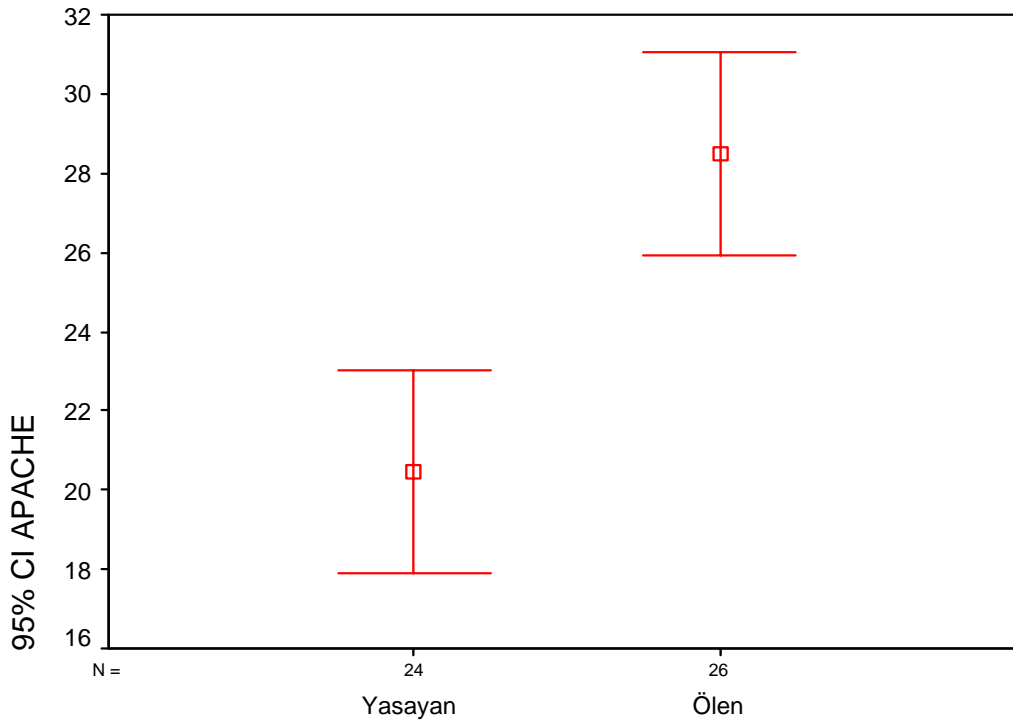
Enfeksiyon Tipi	SONUÇ		TOPLAM
	YAŞAYAN	ÖLEN	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	8 (%36.4)	14 (63.6)	22
Ventilatör ilişkili pnömoni	2 (%28.6)	5 (%71.4)	7
İntraabdominal enfeksiyonlar	5 (%56.5)	4 (%44.4)	9
Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	1 (%33.3)	2 (%66.7)	3
Cerrahi alan enfeksiyonu	3 (%100)	3	3
İdrar yolu enfeksiyonu	2 (%100)	---	3
Belirlenemeyen	3 (%75)	1 (%25)	3

Tablo V. Hastalarda üreyen mikroorganizmalar ve üreme sayıları

Etken mikroorganizmalar	Etken mikroorganizmaların üreme sayısı
<i>Acinetobacter</i> spp.	12
<i>Pseudomonas</i> spp.	8
<i>E.coli</i>	8
<i>Klebsiella</i> spp	7
<i>S.aureus</i>	4
<i>KNS</i>	4
<i>Enterobacter</i> spp.	2
<i>Enterococcus</i> spp.	1
<i>Candida</i> spp.	1

İzlemde hastaların 24 (%48)'ü sepsis tablosundan çıkarken, 26 (%52)'si sepsis nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Yaşayan (24 hasta) ve ölen hastalar (26 hasta) arasında cinsiyet açısından (29 erkek, 21 kadın) istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($P < 0.05$).

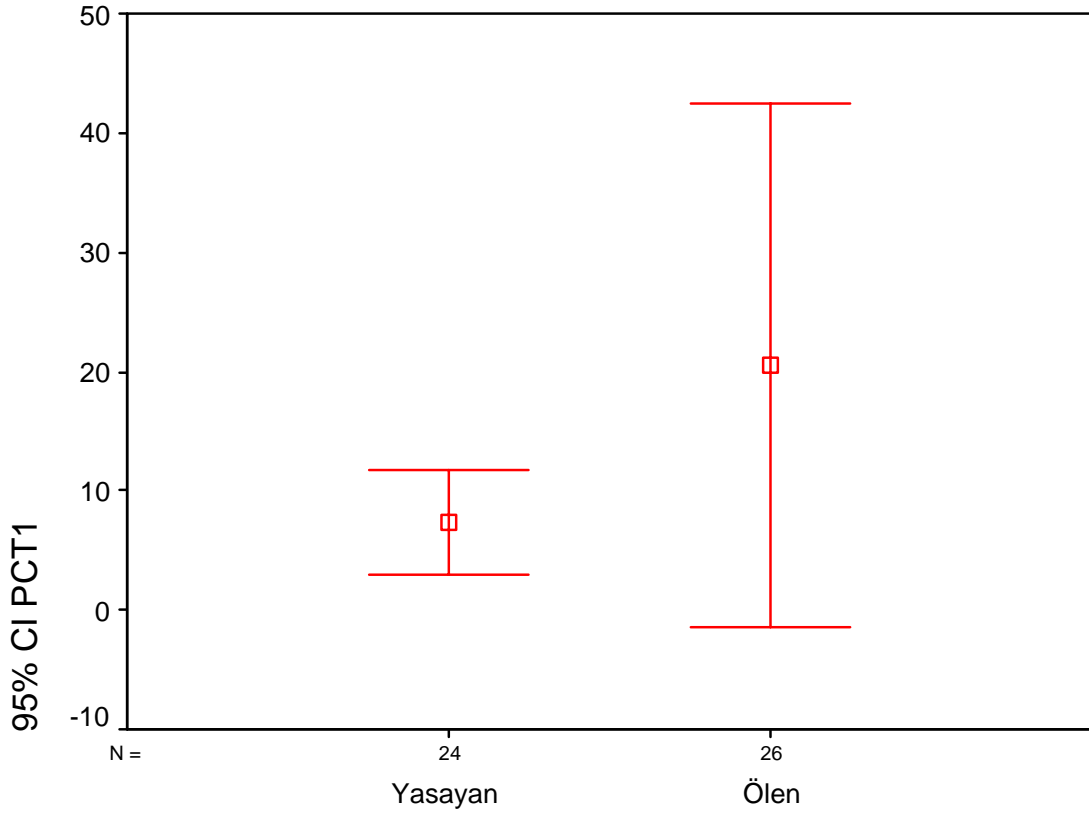
Hastaların fizik muayene ve klinik durumları APACHE II skoru ile değerlendirilmiştir. Hastaların sepsis tanısı konulduğu gün saptanan APACHE II skorları ortalaması 24.64 ± 7.40 olarak saptanmıştır. Ölçülen APACHE II skorları yaşayan ve hayatını kaybeden hastalarda değerlendirildiğinde, yaşayanlarda ortalama skor 20.46 ± 6.11 , hayatını kaybedenlerde 28.50 ± 6.38 olarak bulunmuştur. APACHE skor ortalamaları açısından yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0.05$).



SONUC

Şekil 4. Yaşayan ve hayatını kaybeden hastaların APACHE II ortalaması

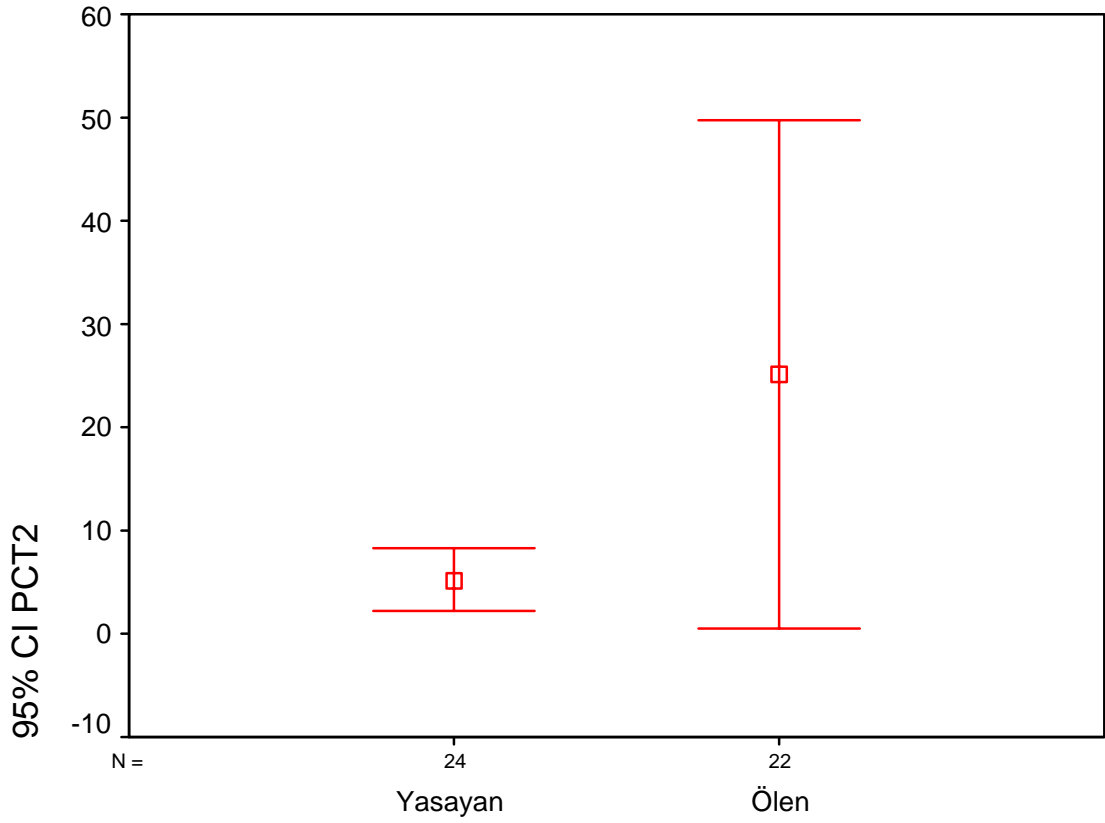
Sepsis tanısı konulan hastalarda 1. gün ölçülen PCT değerlerinin (PCT1) ortalaması; 14.24 ± 40.05 olarak saptanmıştır. Yaşayan hastalarda PCT1 ortalaması; 7.35 ± 10.43 olarak saptanırken, ölen hastalarda PCT1 ortalaması; 20.59 ± 54.37 olarak saptanmıştır. Yaşayan ve ölen hastalarda PCT1 değerleri açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($P > 0.05$). PCT1 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamaması PCT1 değerlerinin daha geniş bir aralıkta dağılmasından kaynaklanıyor olabilir.



SONUC

Şekil 5. Yaşayan ve ölen hastalardaki PCT 1 ortalamaları

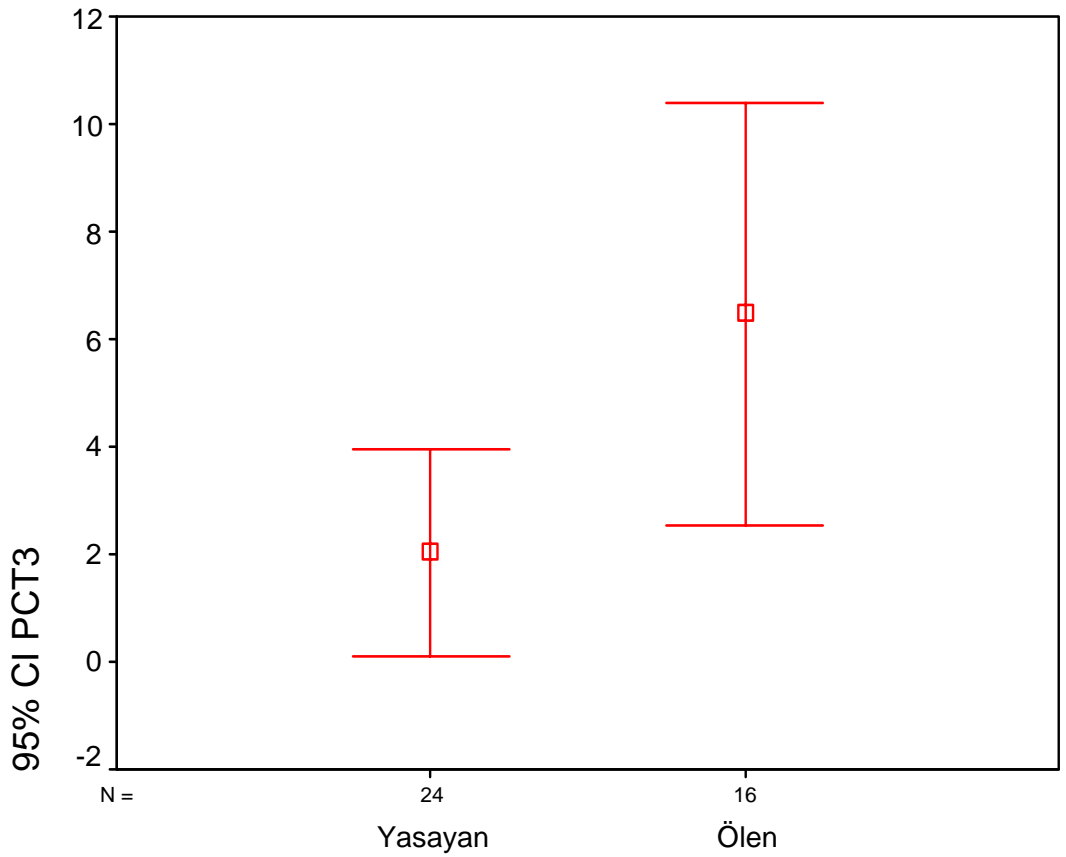
Hastaların sepsis tanısı konulduktan sonra 3. gün bakılan PCT değerleri (PCT2) ortalaması (4 hasta PCT2 değerleri ölçülemeden önce öldüğü için 46 hastanın PCT2 değerleri ölçülebilmştir); 14.67 ± 39.60 olarak saptanırken, yaşayan hastalarda PCT2 ortalaması; 5.14 ± 7.2 , ölen hastalardaki PCT2 ortalaması ise; 25.01 ± 55.57 olarak saptanmıştır. Yaşayan ve ölen hastalar arasında PCT2 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($P < 0.05$).



SONUC

Şekil6. Yaşayan ve ölen hastalardaki PCT 2 ortalamaları

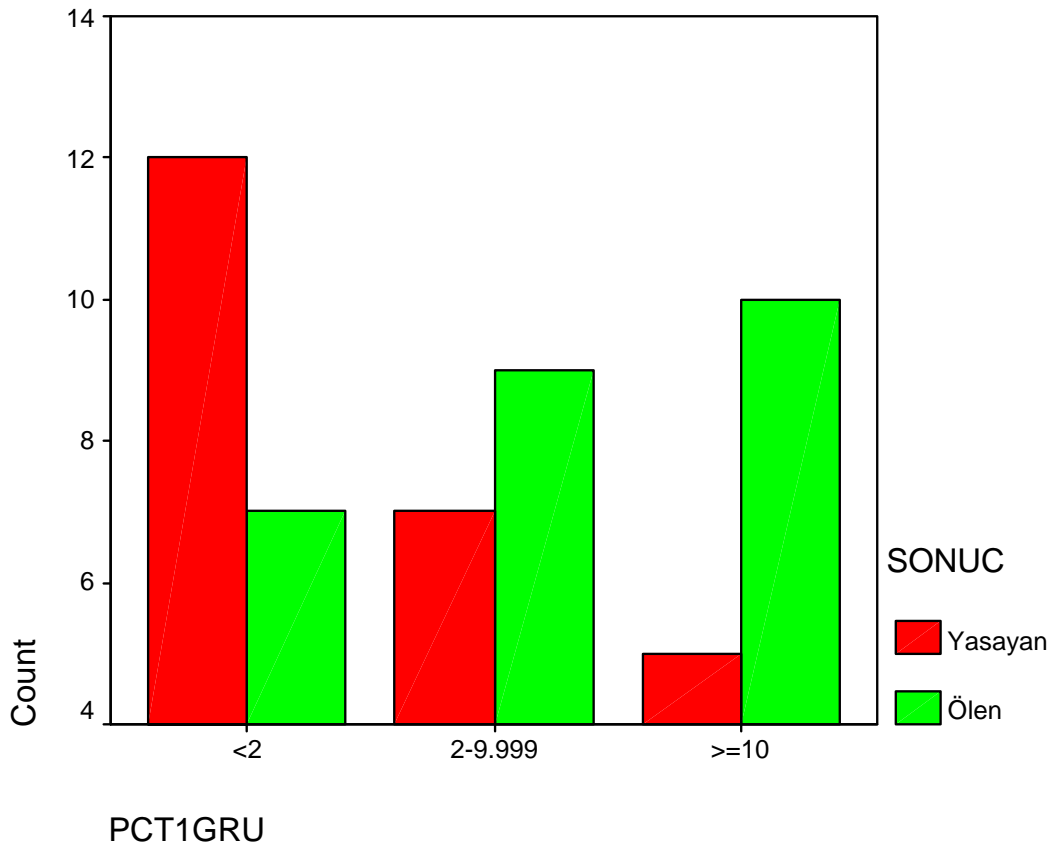
Hastaların sepsis tanısı konulduktan sonra beşinci gün ölçülen PCT değerleri (PCT3) ortalaması (PCT3 değerleri ölçülmeden önce toplam 10 hasta hayatını kaybettiği için 40 hastanın PCT3 ölçümleri yapılabildiği); 3.81 ± 6.1 olarak saptanırken, yaşayan hastalardaki PCT3 ortalaması; 2.03 ± 4.5 , ölen hastalardaki PCT3 ortalaması ise; 6.47 ± 7.3 olarak saptanmıştır. Yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0.05$).



SONUC

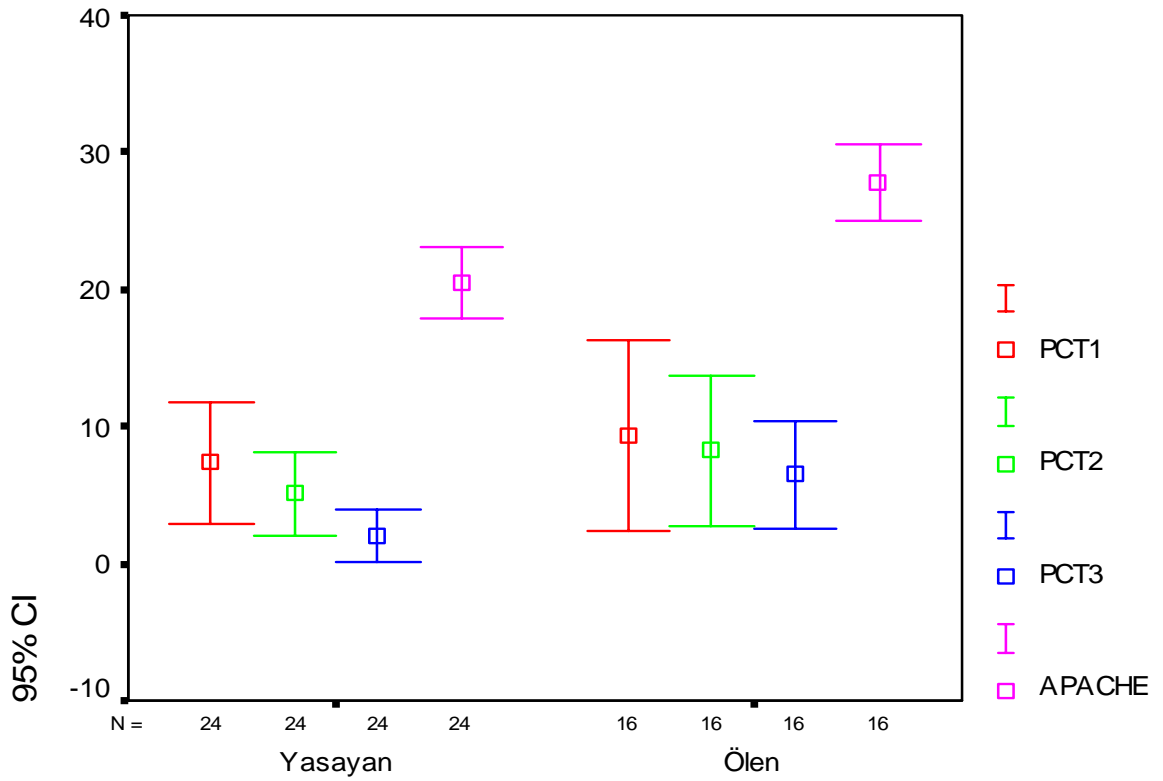
Şekil 7. Yaşayan ve ölen hastalardaki PCT 3 ortalamaları

Hastalar sepsisin 1. gününde ölçülen PCT değerlerine (PCT1) göre, PCT1 <2.0 olanlar, PCT1, 2 ile 9.999 olanlar ve PCT1≥10.0 olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldığında ölen ve yaşayan hastalar arasında, PCT1 değer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (P > 0.05). Ancak PCT1 <2.0 olan hastaların sadece %36'sı yaşamını yitirirken, PCT1 değerleri ≥10.0 olan hastaların ise %66.7'si yaşamını yitirmiştir. Ölen ve yaşayan hastalar arasında PCT1 değer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da PCT1 ≥ 10.0 olanlardaki ölüm oranının, PCT1 <2.0 olanlardan yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu gözlenmektedir.



Şekil 8. PCT 1 gruplarında yaşayan ve ölen hastaların oranları

Yaşayan ve ölen hastaların 1., 3. ve 5. gün ölçülen PCT değerleri ve APACHE II skor ortalamaları şekil 9’ da verilmiştir. Bu şekilden de anlaşılacağı gibi ölen hastalarda başlangıçtan son gün ölçüme kadar PCT değerleri yaşayan hastalara oranla daha yüksek seyretmiştir. Yine beklendiği üzere ölen hastalardaki APACHE II skor ortalamaları yaşayan hastalardan daha yüksek olarak tespit edilmiştir.



SONUC

Şekil 9. PCT 1, PCT 2 ve PCT 3 değerleri ve APACHE II skor ortalamaları

Hastalar PCT değerine göre; düşük riskli (1. gün ölçülen PCT değeri düşük [$PCT1 < 2.0$] veya 3. ve 5. gün ölçülen PCT değerlerinde giderek düşme görülen hastalar) ve yüksek riskli (1. gün ölçülen PCT değerleri yüksek olan [$PCT1 \geq 2.0$] veya 3. ve 5. gün ölçülen PCT değerlerinde giderek yükselme saptanan hastalar) olarak iki gruba ayrıldığında hastalardaki mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) fark bulunmuştur.

Tablo VI. Düşük risk ve yüksek riskli hastalardaki ölüm oranları.

Risk grubu	SONUÇ		Toplam
	<i>Yaşayan</i>	<i>Ölen</i>	
Düşük risk	21 (%75)	7 (%25)	28
Yüksek risk	3 (13.6)	19 (%86.4)	22

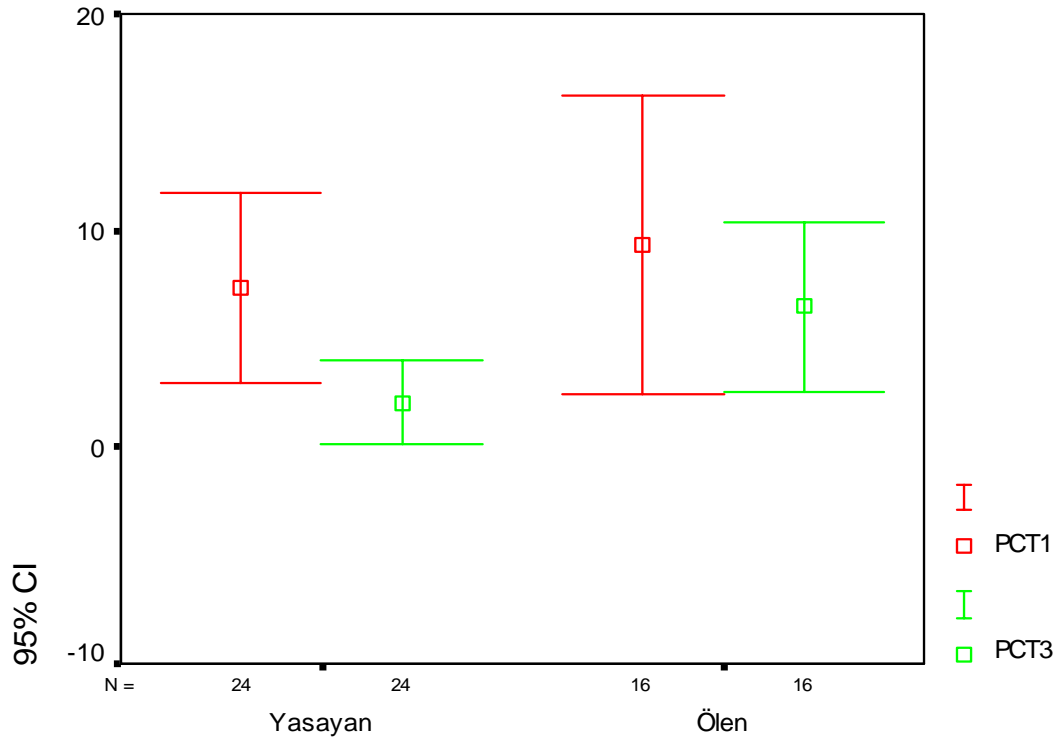
Beşinci gün yapılan PCT (PCT3) ölçümüne kadar hastalardan 10 tanesi ölmüştür. Bu nedenle sadece 40 hastada 1., 3. ve 5. günlerde PCT değerleri ölçülebilmektedir. Bu 40 hastada tekrarlayan ölçümler açısından yaşayan hastalarda üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0.05$). Ölen hastalarda ise ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($P > 0.05$).

PCT1 değerleri ile PCT2 değerleri arasında yaşayan ve ölen hastalarda anlamlı bir fark görülmemiştir ($P > 0.05$). Yani bu hastalardaki 1. gün ölçülen PCT değerleri ile 3. gün ölçülen PCT değerleri arasında prognozu belirleme açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

PCT1 ile PCT3 değerleri arasında yaşayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P < 0.05$) görülürken, ölen hastalarda bu değerler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Benzer şekilde PCT2 değerleri ile PCT3 değerleri bakımından yaşayan hastalarda anlamlı bir fark ($P < 0.05$) gözlenirken, ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde PCT değerleri için özellikle 1. gün ve 3. gün ölçümleri arasında bir fark saptanmazken, 1. gün ile 5. gün ölçülen PCT değerleri arasında yaşayan hastalarda anlamlı bir fark saptanmıştır ($P < 0.05$). Ölen hastalarda ise bu fark saptanmamıştır.



SONUC

Şekil 10. Yaşayan ve ölen hastaların PCT 1 ve PCT 3 değerleri ortalamaları

V-TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Klasik tanımı ile sepsis, enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir. Ancak sepsisli bir çok hastada enfeksiyon odağı gösterilememektedir. Diğer yandan yanık, travma, pankreatit gibi tablolar enfeksiyon olmamasına rağmen sepsisli hastalara benzer klinik bulgular göstermektedir (4). Sepsiste mikroorganizmalar ve onların ürünleri vücut savunma mekanizmasını tetikler. Bunun sonucunda sitokin salınımı, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun intrinsik ve ekstrinsik yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olur. Bu mediatörlerin aktivasyon ve salınımı dolaşımında olduğu gibi dokularda da meydana gelir. Tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar bir reaksiyon görülür (31).

Sepsis yaşlılarda, immünyetmezliği olanlarda ve ağır hastalarda morbidite ve ölümün en yaygın nedenidir. Yoğun bakımlarda ölüm en sık sepsis ile olmaktadır. Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına rağmen sepsiste ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Bu durum genellikle gecikmiş tanı ve tedaviye bağlı olmaktadır. Enfeksiyonun klinik bulguları ve rutin laboratuvar testleri özgül değildir ve bazen yanlış yönlendirebilir. Enfeksiyon tanısında erken ve özgül belirleyicilerin olmayışı kritik hastalarda tedavide gecikmeye veya gereksiz ve uzun antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır. Tanı ve tedavideki bu sonuçlara bakıldığında özel bir test sepsisin ayırıcı tanısında faydalı olabilir (47).

Prokalsitonin, gelişmekte olan inflamatuvar yanıtı erken dönemde gösterebilen, ciddi bakteriyel enfeksiyonların özgül ve duyarlı bir belirteçidir (39,16). Yüksek PCT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve ciddi enfeksiyonlar, sepsis ve MODS'u olan hastaların izleminde de kullanılabilir (10,16,26,40).

PCT düzeyleri paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin olarak yükselirken lokalize ve viral enfeksiyonlarda normal kalmakta veya hafif yükselmektedir. Ayrıca, enfeksiyon dışı inflamasyonlarda, enfeksiyonlarla komplike olmamış cerrahi travmalarda, otoimmün ve neoplastik hastalıklarda ya çok az artar ya da değişmez. Bu nedenlerden ötürü PCT bakteriyel inflamasyonu bakteriyel olmayandan ayırmada güvenilir bir belirteç olarak kullanılır (16,39,40).

Bu çalışmada, yoğun bakım servisinde yatan ciddi hastalarda sepsisin tanısı ve prognozunu belirlemede PCT nin önemi araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarımızın 29'u (%58) erkek, 21'i (%42) kadındı. Hasta grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Bazı hasta grupları sepsise karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Tüm ağır hastalıklar, ağır toplum kökenli pnömoni, karın içi cerrahi girişim, selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, kronik hastalıklar (DM, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumlar sepsisin gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (19).

Hastalar altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri açısından incelendiğinde en sık görülenler ; %38'inde solid organ tümörü (akciğer, rektum, mesane, santral sinir sistemi vb), %12'sinde DM, kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon (HT), %8'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %8'inde intra-kraniyal kanama olarak saptanmıştır.

Alberti ve arkadaşlarının 28 ünitenin katılımı ile yaptıkları çok merkezli uluslararası epidemiyolojik sepsis çalışmasında hastaların, %60'ında organ malignitesi, %46.1'inde

kronik böbrek yetmezliği, %42'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve %36.4'ünde DM altında yatan hastalıklar olarak bildirmişlerdir (2).

Hasta grubunda sepsise neden olan enfeksiyon hastalıkları ise sırasıyla; alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), intra-abdominal enfeksiyonlar (İAE), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), cerrahi alan enfeksiyonu (CAİ), katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKE), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak saptanırken 4 hastada sepsise neden olan enfeksiyon odağı saptanamamıştır. En sık üreyen etkenler sıklık sırasına göre; *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *E.coli*, *Klebsiella* spp., *S.aureus* , KNS, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., ve *Candida* spp., olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki bulgularla paralel olarak Dimirdağ ve arkadaşlarının 40 sepsisli hastada yaptığı çalışmada en sık enfeksiyon odakları sırasıyla; pulmoner sistem, üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal bölge olarak saptanırken, hastaların %47'sinde gram negatif bakteriler, %22'sinde gram pozitif bakteriler ve %10'unda mantarlar etken olarak saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda tüm kültürler birlikte değerlendirildiğinde hastaların %74'ünde gram negatif bakteriler, %18'inde gram pozitif bakteriler ve %2'sinde mantarlar etken olarak saptanmıştır.

Çalışmanın yapıldığı 2006 yılının ilk altı aylık döneminde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım üniteleri nozokomiyal enfeksiyonları surveyans sonuçlarına göre, yoğun bakım ünitelerinde (anestezi, iç hastalıkları, genel cerrahi ve beyin cerrahisi yoğun bakım üniteleri) en sık görülen enfeksiyonlar sırasıyla; pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, cilt-yumuşak doku enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olarak belirlenmiştir. En sık üretilen mikroorganizmalar ise; *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *S.aureus*, *Candida* spp,

Klebsiella spp, *E.coli*, *Enterococcus* spp, *Enterobacter* spp ve KNS olarak saptanmıştır. Etkenlere genel olarak bakıldığında gram negatif bakteriler %69.9, gram pozitif bakteriler %17.5 ve mantarlar ise %12.3 oranında saptanmıştır (30).

Çalışmamızda elde edilen veriler birkaç küçük farklılıklara karşın hastanemizin sürveyans verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Meriç ve ark. çalışmasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinde yatan 131 hastada yaptıkları çalışmada hastalarda en sık; pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları olarak saptanmıştır. Yine bu hastalarda en sık üreyen mikroorganizmalar ise; *S.aureus*, *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp, *E.coli*, *Candida* spp, *K. pneumoniae*, KNS ve *Enterobacter* spp olarak saptanmıştır (45). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak kan dolaşımı enfeksiyonları daha fazla oranda saptanmış ve buna bağlı olarak ta gram pozitif bakteriler daha fazla oranda üretilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda cerrahi yoğun bakım (genel cerrahi ve beyin cerrahisi) ünitesinden de hastalar bulunması nedeniyle intraabdominal enfeksiyonlar ve cerrahi alan enfeksiyonları sık olarak saptanmıştır.

Richards ve ark. çalışmasında 1992-1997 yılları arasında medikal yoğun bakım ünitesinde yatan 181.993 hastayı içeren analiz sonuçlarında en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar; üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, primer kan dolaşımı enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olarak bulunmuştur. Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık *C.albicans* ve enterokoklar, pnömonide *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp., primer kan dolaşımı enfeksiyonunda ise en sık koagulaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve *S.aureus* izole edilmiştir (55).

Alberti ve arkadaşlarının çalışmasında hastane ve toplum kökenli pnömonilerin her ikisinde de en sık enfeksiyon odağı; akciğer, ikinci sıklıkta sindirim sistemi ve daha sonra üriner sistem enfeksiyonları olarak bulunmuştur. Hastaların %49.2'inde gram negatif bakteriler, %37.4'ünde gram pozitif bakteriler ve %9.7'sinde mantarlar sepsis etkeni olarak saptanmıştır (2).

Çalışmamızda hastaların sepsis tanısı konulduğu gün saptanan APACHE II skorları ortalaması 24.64 ± 7.40 olarak saptanmıştır. Ölçülen APACHE II skorları yaşayan ve hayatını kaybeden hastalarda değerlendirildiğinde, yaşayanlarda ortalama skor 20.46 ± 6.11 , hayatını kaybedenlerde 28.50 ± 6.38 olarak bulunmuştur. APACHE skor ortalamaları açısından yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0.05$). Bu da sepsisli hastaların tanısında ve prognozunun takibinde APACHE II skorunun kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamıza benzer olarak, Müller ve arkadaşlarının dahiliye yoğun bakımda kritik hastalarda sepsis tanısında PCT, CRP ve IL-6'yı karşılaştırdıkları çalışmada, APACHE II skoru ortalaması 22 ± 8 olarak bulunmuştur (T-3). Balcı ve ark. yaptığı bir çalışmada septik olgularda mortaliteyi öngörmeye APACHE II skorunun kullanılabilirliği kanısına varılmıştır (8). Nijsten ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakımda yaşayan olgularda APACHE II skorlarının ölenlerden daha düşük (sağ kalanlarda 18.0 ± 6.7 , ölenlerde 23.6 ± 6.9) olduğu saptanmıştır (48).

Yoğun bakım ünitelerinde ölümün öncül sebebi genellikle sepsistir. Septik şokun patogeneziyle ilgili bir çok gelişme olmasına rağmen son yirmi yıldır ölüm oranları %50 civarında seyretmektedir (27). Bizim çalışmamızda da hastaların 24 (%48)'ü sepsis tablosundan çıkarken, 26 (%52)'si sepsis nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Hem sepsiste hem de enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylar da proinflamatuvar sitokinler ve CRP artmaktadır. Bu faktörlerle yapılacak değerlendirme sepsis tanısının gecikmesine neden olur, böylece hastalar erken tedavi başlanmasından mahrum kalırlar ve sonuç kötüye gider. Sepsisin erken tanısını sağlayacak bir test erken ve doğru tedaviyi almış hastaların oranını artırarak sonucu olumlu yönde etkileyebilir. Yaklaşık yirmi yıl önce tespit edilen PCT bir kalsitonin prokürsörüdür ve 1990'ların başından itibaren yeniden değer kazanmıştır. PCT seviyeleri sepsisli hastalarda diğer inflamatuvar mediatörlere oranla daha fazla yükselir ve hastaların sonuçlarıyla daha fazla uyum gösterir (17).

PCT incelemesindeki amaç, muhtemel bir bakteriyel enfeksiyonu saptamak, SIRS'ın şiddetini ortaya koymak ve enfeksiyonun sepsise ilerleyişini izlemek, sepsisin tedaviye yanıtını gözlemlemek ve prognozu tahmin etmektir (41).

Çalışmamızda, hastalarda sepsis tanısı konulan 1. gün ölçülen PCT değerlerinin (PCT1) ortalaması; 14.24 ± 40.05 olarak bulunmuş ve yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç bize sepsis tanısında PCT ölçümünün yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Hastalarımızda tekrarlayan ölçümler açısından yaşayan hastalarda üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0.05$). Hastaların özellikle üçüncü ve beşinci günlerdeki PCT serum seviyesindeki değişimin hastanın yaşam durumuna etkisi birinci günden fazladır. Başka bir deyişle, belirli aralıklarla ölçülen serum PCT düzeylerinin sepsisli hastaların prognozunu belirlemede anlamlı olduğu düşünülmüştür.

Hastalar PCT değerlerine göre yüksek riskli ve düşük riskli hastalar olarak iki gruba ayrıldığında her iki grupta yaşayan ve ölen hastalar arasında PCT değerleri açısından istatistiksel bir fark saptanmış olması da bize sepsisli hastaların prognozunu tahmin etmede PCT'nin önemini gösteren bir diğer bulgudur. Benzer olarak, Oberhoffer ve ark. sepsisli

hastalarda hem bir inflamasyon parametresi olarak, hem de bir prognoz belirleyicisi olarak PCT'nin değerini belirlemek için yaptıkları çalışmada, sepsisli hastaları kendi içinde ölen ve yaşayan hastalar olarak ayırmışlar ve ölen hastalardaki PCT düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (49).

Çalışmamıza paralel olarak, Clec'h ve ark. yaptığı bir çalışmada septik şoku olan hastalarda, olmayanlara göre PCT seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Ölen hastalarda da PCT seviyesi yaşayan hastalara oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada gram negatif ve gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonu olan hastalarda PCT oranları arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda PCT'nin bakteriyel kökenli septik şoklu hastalarda hem tanısal hem de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (17).

Hastaların sepsisin 1. gününde llen PCT değerlerine (PCT1) göre; PCT1 <2.0 olanlar, PCT1; 2 ile 9.999 olanlar ve PCT1 \geq 10.0 olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldığında ölen ve yaşayan hastalar arasında PCT1 değer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak PCT1 \geq 10.0 olanlardaki ölüm oranının, PCT1 <2.0 olanlardan yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu sonuca bağlı olarak PCT değerlerine bakılarak hastanın prognozu hakkında fikir edinilebileceği dşnlmştir.

Brunkhorst ve ark. alışmalarında PCT'nin 2 ng/ml ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir (14).

Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde PCT değerleri için özellikle 1. ve 3. gün ölçümleri arasında istatistiksel bir fark saptanmazken, 1. gün ile 5. gün llen PCT değerleri arasında özellikle yaşayan hastalarda anlamlı bir fark saptanmıştır (yaşayan hastalarda 5. gün llen PCT değerleri belirgin olarak düşmektedir). Bu nedenle elde edilen sonuçlar hasta sayısı az olmakla birlikte, hastaların prognozunu belirlemede sepsis tanısı konulan 1. günden

sonra 3. gün yerine 5. gün tekrar PCT değerine bakılmasının daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak;

1- Sepsis tanısı konulan hastalarda ilk gün ölçülen serum PCT düzeylerinin yüksek olarak saptanması sepsis tanısının konulmasında PCT'nin yararlı bir belirleyici olabileceğini düşündürmüştür.

2- Hastalarımızda tekrarlayan ölçümler açısından yaşayan hastalarda üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Özellikle hastaların üçüncü ve beşinci günlerdeki PCT serum seviyeleri değişiminin hastanın sağ kalım ile ilgisi birinci günden fazladır. Başka bir deyişle, PCT serum düzeylerinin ölçümünün sepsiste hastaların prognozunu belirlemede yararlı olabileceği düşünülmüştür.

3- Hastalar PCT değerlerine göre yüksek riskli ve düşük riskli hastalar olarak iki gruba ayrıldığında yaşayan ve ölen hastalar arasında PCT değerleri açısından istatistiksel bir farkın saptanması da PCT'nin prognozu tahmin etmede sepsisli hastalarda kullanılabileceğini düşündürmüştür.

4- Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde PCT değerleri için özellikle 1. ve 3. gün ölçümleri arasında bir fark saptanmazken, 1. gün ile 5. gün ölçülen PCT değerleri arasında özellikle yaşayan hastalarda anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu nedenle elde edilen sonuçlar hastaların prognozunu belirlemede sepsis tanısı konulan 1. günden sonra 3. gün yerine 5. gün tekrar PCT değerine bakılmasının daha değerli olabileceğini düşündürmüştür.

Bu sonuçları değerlendirdiğimizde PCT'nin sepsisli hastalarda hem tanısal hem de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

VI-ÖZET

Yoğun bakımlarda enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste uygun tedavinin miyokart infarktüsü veya serebrovasküler olay gibi acil tanı ve tedavi gerektiren durumlara benzer olarak erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarını iyi bilmek, erken dönemde tanı koymak ve tedaviye başlamak çok önemlidir.

Klinik ve laboratuvar parametrelerinin sepsis tanısındaki değerleri düşük olduğundan, sistemik inflamatuvar yanıtın infeksiyöz etyolojisinin erken bir belirtecinin bulunmasına gereksinim vardır. Günümüzde klinik uygulamalardan ve geleneksel testlerden daha iyi biyolojik belirleyiciler kullanılmaktadır. Örneğin pek çok çalışmada prokalsitoninin ateş, lökositoz, CRP ve hatta IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerden daha iyi bir gösterge olduğu bulunmuştur. PCT sadece muhtemel bir bakteriyel enfeksiyonu değil aynı zamanda enfeksiyonun sepsis ve septik şoka ilerleyişini de gösterebilmektedir. Bu bilgilere göre PCT sepsisin klinik bulguları sepsis ve septik şok söz konusu olduğunda diğer biyolojik belirleyicilerden daha değerli bir belirteç olarak belirtilmektedir.

Bu çalışmaya Şubat 2006 ile Haziran 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin anestezi yoğun bakım ünitesi, genel cerrahi yoğun bakım ünitesi, iç hastalıkları yoğun bakım ünitesi ve beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve sepsis tanısı alan 50 hasta dahil edildi. Hastalık şiddeti göstergesi olarak APACHE II skor değerleri kullanıldı. Çalışmaya alınan hastalardan sepsis tanısının konulduğu ilk gün antibakteriyel tedaviye başlamadan önce, tanı konulduktan sonraki üçüncü ve beşinci

günlerde toplam üç kez kan alındı. Serum PCT düzeyleri Manual B·R·A·H·M·S PCT LIA cihazı ve kontroller hariç 100 ölçümlük LUMItest PCT kiti (B·R·A·H·M·S Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak, immünoluminometrik (ILMA) ölçüm yöntemi ile saptandı.

Sepsis tanısı konulan hastaların serum PCT düzeylerinin yüksek olarak saptanması, tekrarlayan ölçümler açısından yaşayan hastalarda üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması, hastalar PCT değerlerine göre yüksek riskli ve düşük riskli hastalar olarak iki gruba ayrıldığında yaşayan ve ölen hastalar arasında PCT değerleri açısından istatistiksel bir farkın saptanması yoğun bakım ünitesinde yatan ve sepsis tablosu gelişen hastaların tanısında ve prognozunun belirlenmesinde serum PCT ölçümünün değerli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

PCT değerlerinde 1. ve 3. gün ölçümleri arasında bir fark saptanmazken, 1. gün ile 5. gün ölçülen PCT değerleri arasında yaşayan hastalarda anlamlı bir fark saptanması hastaların prognozunun takibinde sepsisin başlangıcında (birinci günü) ve beşinci gününde ölçülen PCT değerlerinin yeterli bilgiyi verebileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın sonucunda PCT'nin sepsisli hastalarda hem tanısal hem de prognostik bir belirleyici olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Infection is an important cause of morbidity and mortality in Intensive Care Units. In the case when the infection focus isn't eradicated in an effective way or in the case when it is not treated appropriately, sepsis, septic shock and multiple organ dysfunction may be considered. Beginning the right treatment for sepsis early and with an effective way is of the utmost importance like the myocardial infarctus or cerebrovascular event which also require prompt diagnosis and treatment. For this reason, knowing the definition of sepsis or the similar syndromes well, diagnosing in early period and beginning the treatment are very important.

Since the values of clinical and laboratory parameters are low in the definition of sepsis, it is required to find an early marker of infectious etiology of systemic inflammation. Nowadays, biologic markers which are better than clinical applications and traditional tests have been used. For instance, in lots of study, it is shown that procalcitonin (PCT) is better than fever, leukocytosis, CRP and even the cytokines such as IL-6 and IL-8. PCT can show not only a probable bacterial infection but also spreading of infection to sepsis and septic shock. According to these data, it is explained that when the clinical symptoms of sepsis, sepsis and septic shock are considered, PCT is a more valuable marker than the other biologic markers.

In this study between the dates February 2006 and June 2006, 50 patients who were diagnosed as sepsis and followed up in intensive care units of Anesthesia, General Surgery, Internal Diseases and Brain Surgery of Gazi University Medicine Faculty were included. As the indication of severity of illness APACHE II scores were used. From the patients who were diagnosed as sepsis and before beginning the antibacterial treatment on the first day, then after the diagnosis on the third and fifth day total three times blood was taken. Serum PCT levels were determined by immunoluminometric (ILMA) measurement method by using Manual

B.R.A.H.M.S PCT LIA machine and LUMItest PCT kit for 100 measurements except controls.

Determination of serum PCT levels as high for the patients diagnosed as sepsis, that there has been a significant statistical difference among the three measurements of the surviving patients on the aspects of repeated measurements, that the determination of a statistical difference on the aspects of PCT levels between the surviving and died patients when the patients are separated into two groups as patients with high risk and low risk according to PCT levels make us think that it is possible to use serum PCT measurement as a valuable marker in determining of prognosis and in diagnosis of patients who has proceeding sepsis condition and are treated in intensive care unit.

While it is not determined a difference between the 1. and 3. day measurements of PCT levels, because of the determination of a difference between the PCT levels measured on the 1st and 5th day in the surviving patients, it was thought that. On the 1st day and the 5th day measurements of PCT levels in observing prognosis of patients at the beginning of sepsis can give sufficient data.

As a result of the study, it was viewed that with the patients who have sepsis, PCT can be used as not only a diagnostic but also a prognostic marker.

VII-KAYNAKLAR

1. Akalın H. Sepsis Sendromu. Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Dündar İH. (Editör). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2004,231-239.
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Plazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall JR. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 28:108-121, 2002
3. Alp E, Doğanay M . Sepsis : Tanımlar. Sepsis ve Tedavisi. Enfeksiyon hastalıkları tedavi dizisi -7 . Arman D, Uzun Ö. (editörler). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2004, 9-17.
4. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. Crit Care Med 29(7):109-116, 2001.
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 341:515-518, 1993.
6. Aygen B. Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi ilkeleri. Sepsis ve Tedavisi: İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-7. Arman D, Uzun Ö. (editörler). Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 2004.99-106.
7. Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis. Critical Care 7:85-90, 2003.
8. Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U. Septik ve nonseptik hastalarda APACHE II, APACHE III, SOFA skorlama sistemleri, trombosit düzeyleri ve mortalite. Ulusal Travma Dergisi 11(1):29-34, 2005.

9. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. Antibiotics in sepsis. *Intens Care Med* 27(1):33-48, 2001.
10. Bond ESJM, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: A diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever. *Infection* 28:398-400, 2000.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. ACCP/SCCM Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101(6):1644-55, 1992.
12. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 154:26,1994.
13. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 27:2172-2176, 1999.
14. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 26:148-152, 2000.
15. Brunkhorst R, Ebenhard OK, Haubitz M, Brunkhorst EM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 26:199-201, 2000.
16. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 20:1-9, 2002.

17. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse J.P, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32(5):1166-1169, 2004.
18. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885-91, 2002.
19. Çağatay A.A. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. *ANKEM Derg* 20(2):43-46, 2006.
20. Çelikel T : Sepsis : Genel bakış. *Yoğun Bakım Dergisi* 5 (2): 73-74, 2005.
21. Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 16(1):21-24, 2003.
22. Dhainaut JF, Yan BS, Cariou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med* 30 (5):318-324, 2002.
23. Doğanay M. Sepsis.. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002, 621-636.
24. Döşemeci L. Sepsis ve Kan Şekeri Kontrolü. *ANKEM Derg* 20(2):67-69, 2006.
25. Fish DN. Optimal antimicrobial therapy for sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 59(1):13-9, 2002.
26. Fleischhack G, Cipic D, Juttner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin- a sensitive inflammation marker of febrile episode in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 26:202-211, 2000.
27. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time?. *Crit Care Med* 26:2078-2086, 1998.

28. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 19:679-688, 2000.
29. Gandrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrer M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 18:875-881, 1999.
30. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2006 yılı sörveyans verileri.
31. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 29 (7):21-25, 2001.
32. James K. Cellular and humoral mediators of inflammation. *Clinical Laboratory Medicine*. 2th ed. McClatchey KD (ed): Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, 1426-47.
33. Kılıç D . Sepsis patogenezi . Sepsis ve Tedavisi: Enfeksiyon Hastalıkları Tedavi Dizisi --7. Arman D, Uzun Ö. (editörler). Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 2004,19-31.
34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-29, 1985.
35. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Crit Care Med* 31:1250-6, 2003.
36. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med*;27:10-32, 2001.
37. Lynn WA. Sepsis : Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London; 1999:613-627.

38. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35:597-601, 1997.
39. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
40. Maisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 323:17-29, 2002.
41. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Care* 11:473-480, 2005.
42. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiyoloji of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-54, 2003.
43. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49 (1): 57-S61, 2000.
44. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 27:3-9, 2001.
45. Meriç M, Willke A, Çağlayan Ç, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidens, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis* 58:297-302, 2005.
46. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 27:34-35,1999.
47. Müller B, Becker LK, Schanhinger H, Rickenbacker RP, Huber RP, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28(4):977-983, 2000.

48. Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 28(12):3843-3846, 2000.
49. Oberhoffer M, Waheedullah K, Meier-Heliman A, Bagel D, Fabbinder J, Reinhard K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 27 (9):1814-18, 1999.
50. Oczenski W, Fitzgerald R:D and Swarcz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anesthesiology* 15:202-209, 1998.
51. Ortatılı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 4: 151-155, 1999.
52. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz ?. *ANKEM Derg* 20 (2):40-40, 2006.
53. Peters K, Urgan RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research* 60:49-57, 2003.
54. Reidman NC, Guo RF, Ward PE. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 112:460-7, 2003.
55. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 27:887-892, 1999.
56. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:398-404, 2002.
57. Russel J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med* 355:1699-1713, 2006.

58. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 11:443-51, 1999.
59. Topeli İskit A. Sepsisli hastanın yoğun bakım ünitesinde izlemi ve tedavisi. Sepsis ve Tedavisi: Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-7 . Arman D, Uzun Ö. (editörler). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2004.91-98.
60. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 24:584, 1997.
61. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*;340:207-214, 2003.
62. Yim YP, Bendelja K, Opal SM, Siryaporn E, Hixson DC, Palardy JE. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *JID* 188: 919-926, 2003.
63. Yorgancı K, Sayek İ : Sepsis ve ilgili tanımlamalar. *Yoğun bakım dergisi* 5(2):75-79, 2005.
64. Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 5:80-84, 2005.
65. Zeerleder S, Zwart B, Wuillemin WA, Aerden LA, Groeneveld ABJ, Caliezi C, Nieuwenhuijze AEM, Mierio GJ, Eerenberg AJM, Lammle B, Hack CE. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 31 (7):1947-1951, 2003.

VIII- EK

ADI SOYADI:

HASTA NO:

YAŞI:

CİNSİYETİ:

DOSYA NO:

ALTTA YATAN HAST.:

İNFEKSİYON TİPİ: ASYE:

İYE:

KATETER İLİŞKİLİ İNF.:

VİP:

CAİ:

İNTRA ABDOMİNAL İNF.:

SSS İNF.:

NEDENİ AÇIKLANAMAYAN SEPSİS:

ATEŞ:

NB:

TA:

SOL.S.:

I.GÜN(Tedavi başlamadan önce):

BK:

AST:

Kra.:

Hb:

ALT:

BUN:

PLT:

GGT:

PT-PTT:

ALP:

CRP:

SEDİM:

ÇOKLU ORGAN YETMEZLİĞİ BULGULARI: Hipoksi:

Oligüri:

Laktik asidoz:

Mental konfüzyon:

APACHE II skoru:

I. GÜN PCT:

III. GÜN PCT:

V. GÜN PCT:

Mikrobiyolojik sonuçlar:

Gram (+) :

Gram (-) .:

Gram (+) + (-) :

Fungal :

Diğer :