

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN  
HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA  
PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN ENFEKSİYON  
TANISINDAKİ DEĞERİ VE MORTALİTE ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Muhammet Mustafa DEMİR**

**ANKARA – 2018**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN  
HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA  
PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN ENFEKSİYON  
TANISINDAKİ DEĞERİ VE MORTALİTE ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Muhammet Mustafa DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Melda TÜRKOĞLU**

**ANKARA – 2018**

## İÇİNDKİLER

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDKİLER .....                                          | i   |
| TABLolar.....                                             | iii |
| ŞEKİLLER .....                                            | iv  |
| ÖZET .....                                                | v   |
| KISALTMALAR .....                                         | ix  |
| TEŞEKKÜR .....                                            | xii |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ.....                                      | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                    | 2   |
| 2.1 Sepsis.....                                           | 2   |
| 2.1.1 Sepsis Tanımı .....                                 | 2   |
| 2.1.2 Sepsis Epidemiyolojisi .....                        | 4   |
| 2.1.3 Sepsis Mekanizması ve Patofizyolojisi .....         | 4   |
| 2.1.4 Sepsis Tanısı.....                                  | 6   |
| 2.1.5 Sepsis Tedavisi .....                               | 8   |
| 2.1.5.1 Enfeksiyon Kontrolü .....                         | 9   |
| 2.1.5.2 Destek Tedavisi .....                             | 9   |
| 2.1.5.3 Septik Yanıtın Hafifletilmesi.....                | 11  |
| 2.1.6 Sepsis Prognozu .....                               | 11  |
| 2.2 Enfeksiyon Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler ..... | 12  |
| 2.2.1 Beyaz Küre Sayımı.....                              | 12  |
| 2.2.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR).....             | 13  |
| 2.2.3 C-Reaktif Protein (CRP) .....                       | 13  |
| 2.2.4 Prokalsitonin.....                                  | 14  |

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.5 Enfeksiyon Tanısında Kullanılan Biyobelirteçlerin Klinik Açından Karşılaştırılması.....                        | 15 |
| 2.3 Hematolojik Hastalıklar .....                                                                                    | 16 |
| 2.3.1 Akut Lösemiler.....                                                                                            | 16 |
| 2.3.1.1 Akut Lenfoblastik Lösemi.....                                                                                | 16 |
| 2.3.1.2 Akut Miyeloid Lösemi .....                                                                                   | 18 |
| 2.3.2 Lenfoma.....                                                                                                   | 19 |
| 2.3.2.1 Hodgkin Lenfoma (HL).....                                                                                    | 19 |
| 2.3.2.2 Nonhodgkin Lenfoma (NHL).....                                                                                | 19 |
| 2.3.3 Plazma Hücre Hastalıkları.....                                                                                 | 20 |
| 2.3.3.1 Multipl Miyelom .....                                                                                        | 20 |
| 2.3.4 Diğer Hematolojik Hastalıklar .....                                                                            | 23 |
| 2.4 Hematolojik Hastalıklarda Enfeksiyon Belirteçlerinin Kullanımı .....                                             | 24 |
| 3.MATERYAL ve METOD.....                                                                                             | 25 |
| 3.1 Hastalar ve çalışma grubu .....                                                                                  | 25 |
| 3.2 İstatistik .....                                                                                                 | 27 |
| 4.BULGULAR .....                                                                                                     | 28 |
| 4.1 Hastaların Genel Özellikleri.....                                                                                | 28 |
| 4.2 Hastaların Sepsis ve Enfeksiyon Odakları ile Üreyen Mikroorganizmalar Açısından Değerlendirmesi .....            | 32 |
| 4.3 Sepsisi Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması .....                                               | 35 |
| 4.4 Sepsisi Olan Hastalarda Prokalsitonin Seviyesi Yüksek Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması ..... | 39 |
| 4.5 CRP ve Prokalsitoninin Sepsis Tanısındaki Değeri .....                                                           | 44 |
| 4.6 CRP ve Prokalsitoninin Farklı Mikroorganizmalardaki Sepsis Tanısındaki Değeri .....                              | 48 |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.6.1 CRP ve Prokalsitoninin Gram Negatif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri ..... | 48 |
| 4.6.2 CRP ve Prokalsitoninin Gram Pozitif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri ..... | 53 |
| 4.6.3 CRP ve Prokalsitoninin Mantar Enfeksiyonları ile Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri ..... | 53 |
| 4.7 Ölen ve Yaşayan Hastaların Karşılaştırılması.....                                          | 54 |
| 4.8 CRP ve Prokalsitoninin Mortaliteyi Belirlemedeki Değeri.....                               | 60 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR .....                                                                  | 63 |
| 5.1 Tartışma.....                                                                              | 63 |
| 5.2 Sonuçlar:.....                                                                             | 79 |
| 6. KAYNAKLAR.....                                                                              | 81 |

## **TABLolar**

Tablo-1: SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) skoru

Tablo-2: Hızlı SOFA skorlaması

Tablo-3: Hastaların genel özellikleri

Tablo-4: Sepsis ve Enfeksiyon Verileri

Tablo-5: Sepsisi Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Tablo-6: Klinik Sepsisi Bağımsız Olarak Belirleyen Parametreler

Tablo-7: Sepsisi Olan Hastalarda YBÜ'ye Giriş Anında Prokalsitonin Düzeyi Yüksek Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Tablo-8: CRP ve Prokalsitoninin Sepsis Tanısındaki Değeri

Tablo-9: YBÜ'ye Giriş Anındaki Prokalsitonin ve CRP Değerlerinin Sepsis Tanısı Koymadaki Duyarlılık ve Özgünlükleri

Tablo-10: CRP ve Prokalsitoninin Gram Negatif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

Tablo-11: YBÜ'ye Giriş Anındaki Prokalsitonin ve CRP Değerlerinin Gram Negatif Sepsis Tanısı Koymadaki Duyarlılık ve Özgünlükleri

Tablo-12: CRP ve Prokalsitoninin Farklı Gram Negatif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

Tablo-13: CRP ve Prokalsitoninin Gram Pozitif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

Tablo-14: CRP ve Prokalsitoninin Mantar Enfeksiyonları ile Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

Tablo-15: Ölen ve Yaşayan Hastaların Karşılaştırılması

Tablo-16: Mortaliteyi Bağımsız Olarak Belirleyen Parametreler

Tablo-17: CRP ve Prokalsitoninin Mortaliteyi Belirlemedeki Değeri

## **ŞEKİLLER**

Şekil-1:Klinikte qSOFA ve SOFA skorlarının kullanımı ve sepsis tanımı

Şekil-2: CRP'nin Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

Şekil-3: Prokalsitoninin Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

Şekil-4: CRP'nin Gram Negatif Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

Şekil-5: Prokalsitoninin Gram Negatif Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

Şekil-6: CRP'nin mortalite üzerine etkisi

Şekil-7: Prokalsitoninin mortalite üzerine etkisi

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatan hematolojik kanserli hastalarda klinik sepsis ve enfeksiyon tanısında prokalsitoninin değerini araştırmak ve sepsis tanısında prokalsitonin ve CRP (c-reaktif protein)'yi karşılaştırmaktır.

**METOT:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç hastalıkları-Hematoloji YBÜ'ye Ocak 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında 24 saatten uzun süreli yatan 202 hasta retrospektif olarak klinik ve laboratuvar verileri ile değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Çalışmamıza 202 hasta alınmıştır. Bu hastaların YBÜ'ye en sık yatış sebebi sepsistir. 164 hastaya sepsis tanısı konulmuş olup 117 hastada YBÜ'ye giriş anında alınan kültürlerde mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Bu hastalarda en sık kan dolaşım yolu enfeksiyonu (%36,1) ve gram negatif bakteri üremesi (%46,5) görülmüştür. Üreyen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* olmuştur. Klinik sepsisi belirlemede en önemli bağımsız değişkenin YBÜ yatış prokalsitonin seviyesi olduğu tespit edilmiştir (OR=29,935 [6,625-159,299]  $p<0,001$ ). Sepsis tanısını koymak için çizilen ROC eğrisine göre AUC değeri prokalsitonin zirve değeri için 0,938 ( $p<0,001$ ), YBÜ'ye yatış prokalsitonin değeri için 0,901 ( $p<0,001$ ), CRP zirve değeri için 0,840 ( $p<0,001$ ) ve giriş CRP değeri için 0,795 ( $p<0,001$ ) olarak tespit edilmiştir. Prokalsitonin düzeyinin gram negatif bakteriler ile gelişen sepsisin tanısı için değerli olduğu tespit edilirken (yatış prokalsitonin için AUC=0.654  $p<0,001$ , zirve prokalsitonin için AUC=0.760  $p<0,001$ ), gram pozitif ve mantar enfeksiyonları için değerli olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan 202 hastanın 88'i (%43) YBÜ'de ölmüştür. YBÜ yatışı sırasında progrese hastalığın mevcudiyeti, mortaliteyi belirleyen en önemli bağımsız parametre olarak tespit edilmiştir (OR:6,4 CI: 2,0-20,3,  $p=0,002$ ). Mortaliteyi belirlemede CRP ve prokalsitonin düzeylerinin benzer etkinliği olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla AUC=0,642  $p=0,001$  ve AUC=0,632  $p=0,001$ ). Hematolojik hastalık alt tiplerinin sepsise, mortaliteye ve prokalsitonin seviyelerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı

görülmüştür. Ancak hematolojik hastalık durumunun progrese hastalık safhasında veya yanıtız terminal dönemde olmasının sepsis ve mortalite üzerine etkisi olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,035$ ).

**SONUÇ:** Hematolojik kanserli hastalarda klinik sepsis tanısında prokalsitonin ve CRP yüksekliği tanıda kullanılabilecek yardımcı tetkiklerdir. Bu tetkikler arasında prokalsitonin düzey, CRP düzeyine göre daha değeri bir tetkik olarak tespit edilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELE:** Hematolojik kanserler, sepsis, prokalsitonin, CRP, mortalite yoğun bakım



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to investigate the value of procalcitonin in clinical sepsis and infection types in patients with hematologic malignancy in intensive care unit and to compare procalcitonin and CRP in sepsis diagnosis.

**METHOD:** 202 patients who were hospitalized for 24 hours between January 2014 and December 2017 of Gazi University Medical Faculty Internal Medicine - Hematology Intensive Care Unit (ICU) were evaluated retrospectively with clinical and laboratory data.

**FINDINGS:** 202 patients were excluded from the study. The most common reason for hospitalization for these patients is sepsis. 164 patients were diagnosed with sepsis and 117 patients were found to have microorganism recurrence in cultures taken at the time of admission to ICU. In these patients, bloodstream infection (36.1%) and gram negative bacterial infection (46.5%) were the most frequent. The breeding microorganisms were *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* according to frequency. The most important independent variable in determining clinical sepsis was found to be the level of ICU hospitalization procalcitonin (OR = 29,935 [6,625-159,299]  $p < 0.001$ ). According to the ROC curve drawn to set the diagnosis of sepsis the peak value of the AUC value procalciton was 0.938 ( $p < 0.001$ ), the value of procalcitonin administered to the ICU was 0.901 ( $p < 0.001$ ), the CRP peak value was 0.840 ( $p < 0.001$ ) and the value of CRP administered to the ICU value was 0.795 ( $p < 0.001$ ). It was found that the procalcitonin level was found to be valuable for the diagnosis of sepsis with gram negative bacteria (AUC = 0.654  $p = < 0.001$  for admission procalcitonin and AUC = 0.760  $p = 0.001$  for peak procalcitonin) and was not significant for gram positive and fungal infections ( $p > 0.05$ ). 88 (43%) of the 202 patients who were taken to study died in the ICU. The presence of the progreses disease was determined as the most important independent parameter determining the mortality (OR: 6,4 CI: 2,0-20,3,  $p = 0,002$ ). CRP and procalcitonin levels were similar in determining mortality (AUC = 0,642  $p = 0,001$  and AUC = 0,632  $p = 0,001$ , respectively). Hematologic disease subtypes

have not been found to have statistically significant effects on sepsis, mortality, and procalcitonin levels. However, hematologic disease status was found to be an effect on sepsis and mortality at the stage of the progresses disease or in the unresponsive terminal period ( $p < 0,001$  and  $p = 0,035$ , respectively).

**RESULT:** Procalcitonin and CRP elevation in clinical sepsis in hematologic cancer patients are useful adjuncts in diagnosis. Among these tests, procalcitonin level was found to be a more valuable test than CRP level.

**KEYWORDS:** Hematologic malignancies, sepsis, procalcitonin, CRP, mortality, intensive care unit

## **KISALTMALAR**

AA: Aplastik anemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut miyeloid lösemi

APACHE II: Akut fizyolojik durum değerlendirme skorlaması

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

AUC: Area under the curve ( Eğri altında kalan alan)

BK: Beyaz küre

BUN: Kan üre nitrojen

CCL-2: Kemokin ligand-2

CXCL-10 : CXC Kemokin ligand-10

CI: Confidence interval ( Güven aralığı)

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif protein

DİK: Dissemine intravasküler koagülopati

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GIS: Gastrointestinal sistem

GKS: Glasgow koma skalası

HL: Hodgkin lenfoma

HMGB1: Yüksek mobilite grubu protein B1

IL-6: İnterlökin-6

IL-10: İnterlökin-10

INR: Uluslararası standardize oran

KİT: Kemik iliği transplantasyon servisi

KLL: Kronik lenfosit lösemi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LBP: Liposakkarit bağlayıcı protein

LODS: Lojistik organ disfonksiyonu sistemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

MM: Multipl miyelom

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NHL: Nonhodgkin lenfoma

NLPHL: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma

OR: Odds ratio (Odss oranı)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

POEMS: Polinöropati, organomegali, endocrinopathi, M proteini, ve cilt değişiklikleri sendromu

PT: Protrombin zamanı

RIFLE: Risk-hasar- yetmezlik-kayıp-son dönem böbrek yetmezliği

ROC: Receiver operating characteristic (Alıcı işlem karakteristiği)

RRT: Renal replasman tedavisi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SIRS: Sistemik inflamatuvar response sendromu

SOFA: Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi

SPSS: Statistical package for the social sciences

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında kendi zor zamanlarında dahi bana yol gösteren, tezin oluşturulduğu süreçte, çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabrıyla ve teşvik ediciliği ile desteğini sürdüren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışman hocam Doç. Dr. Melda Türkoğlu'na,

Uzmanlık eğitimi aldığım İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecinde her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan beraber çalışmaktan her zaman gurur duyacağım başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Turgay Arınsay olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmamda fikir ve katkılarıyla bana emek veren Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Özlem Güzel Tunçcan ve Hematoloji Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. A. Münci Yağcı'ya,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun bakım arşivinin oluşmasına katkıda bulunan ve beraber çalıştığım tüm hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma,

Veri girişi ve istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Cengiz Karaçin ve Dr. Emre Yaşar'a

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi her zaman yanımda olduklarını derinden hissettiğim bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme,

Bana karşı gösterdiği sabrı ve güveni ile sevgili eşime ve yaşama sevincim olan biricik oğluma,

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Muhammet Mustafa Demir

Ankara 2018

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, kritik hastalarda en önemli ölüm nedenidir (1). Septik şok ve ölümün önüne geçebilmek için erken tanı ve zamanında müdahale hayati önem taşır (2). Sepsise sebep olan patojen mikroorganizmayı kültürlerde üretebilmek mümkündür. Kültür üremelerine göre antibiyoterapi başlanması, değiştirilmesi veya kesilmesi mümkündür. Ancak kültür sonuçlarının geç çıkması, doğru mikroorganizmanın tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığının yapılması günler alacağı için, sepsis tanısının konmasında, önlenmesinde ve erken dönemde tedavi başlanmasında mikrobiyolojik kültürlerin duyarlılık ve özgünlüğünün düşük olması sebebiyle yeteri kadar yardımcı olamamaktadır (3). Bu sebeple bu süreçte inflamatuvar biyobelirteçlere doğru yönelme görülmüştür. Beyaz küre sayımı ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri sepsis tanısının konmasında kullanılmaktadır ancak özgünlükleri düşüktür. Son yıllarda, daha yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip bir biyobelirteç olan prokalsitonin, sepsisi tanısını koymada ve tedavinin yönlendirilmesinde etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır (4). Literatüre bakıldığında prokalsitonin seviyelerinin sepsis tanısında ve antimikrobiyal tedavi yönetiminde kullanıldığı birçok hastalık grubu mevcuttur. Ventilasyon ilişkili pnömonide, cerrahi alan enfeksiyonunda, akut pankreatit yönetiminde, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, viral ve bakteriyel menenjit tanısında ve kritik hastalarda genel popülasyonda sepsis tanısının konmasında prokalsitonin düzeyleri duyarlı ve özgün bir test olarak kullanılmaktadır(5–10). Hematolojik kanseri olan hastalar; nötropeniye meyilli olmaları, kanama ve enfeksiyon komplikasyonlarına yatkınlıkları sebebiyle YBÜ'ye yatan hastalar içerisinde özellikli bir sınıfi oluştururlar. Bu hastalarda immün cevap, doğaları gereği baskılanmış olduğundan biyobelirteçlerin düzeyleri de değişkenlik gösterebilir. Literatürde hematolojik kanseri olan hastalarda prokalsitonin düzeylerinin enfeksiyon ve sepsis tanısını koymada değerini inceleyen özgün bir çalışma yoktur. Bu nedenle biz çalışmamızda, hematolojik kanseri olan kritik hastalarda prokalsitonin değerlerinin genel popülasyonda olduğu gibi enfeksiyon ve sepsis tanısını koymada etkin olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Sepsis**

#### **2.1.1 Sepsis Tanımı**

Sepsis, enfeksiyonun neden olduğu fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal bozukluklardan oluşan bir sistemik yanıt sendromudur (5). Sepsis ilk kez milattan sonra 1000’li yıllarda İbni Sina tarafından “Ateşin sebep olduğu kan ve dokudaki bozulma” olarak tanımlanmıştır (11). 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Derneği (ACCP) ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM)’nin toplantısında sepsis; “Bir mikroorganizmanın neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı koyabilmek için ise şu parametrelerden iki veya daha fazlasının olması gerekir: Vücut sıcaklığının  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$  olması, kalp hızının  $>90/\text{dakika}$  olması, solunum hızının  $>20/\text{dakika}$  veya parsiyel karbondioksit basıncının  $<32$  mmHg olması, beyaz küre sayımının  $>12000$  veya  $<4000$  olması (12,13). Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM) Sepsis 3 isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirme kararı almıştır. Güncel patobiyoloji bilgileri ile durumun daha iyi anlaşılmış olması ve bazı tanımların çağdışı kalması ya da kafa karıştırıcı olması gibi sebeplerle tanımlamalarla ilgili üçüncü bir toplantı yapılması gerekli bulunmuştur. Tanımlamalarda altın standart olmadığından, klinik kriterlerin faydaları açıklık, güvenilirlik, içerik geçerliliği, yapı geçerliliği, ölçütsel geçerlilik, zamanlılık gibi özelliklerle belirlenmiştir ve uzman görüşüne başvurulmuş önceki toplantılara kıyasla sistematik literatür taramaları ve ampirik veri analizleri kullanılmıştır. Çalışma grubu, buna göre artık sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları yerine, sepsisi “Konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonu” şeklinde tanımlamıştır. Enfeksiyon şüphesi olan veya enfeksiyonu kanıtlanmış hastalarda sepsisi tanımlamak için kullanılması önerilen klinik kriterleri oluşturmak



amaçlanmıştır. Sepsis-3 kriterleri için hastalar enfeksiyon tanısı almadan 48 saat önce ve 24 saat sonraki zaman diliminde SIRS kriterleri, SOFA (Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skoru (Tablo-1) ve modifiye LODS (Lojistik Organ Fonksiyonu Bozukluğu Sistemi) skoru hesaplanmış ve her geçen günde tekrar edilmiştir. Buna göre Sepsis-3 çalışmasında YBÜ’de SOFA’nın hastane içi mortaliteyi öngördürme gücü LODS ile aynı ve SIRS’tan üstün bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi dışında ve acil serviste kullanılacak olan qSOFA (hızlı SOFA) skoru (Tablo-2), diğer skorlama sistemlerine göre daha başarılı ve kolay uygulanabilir olduğu görülmüştür. Sepsis-3 çalışmasında hastaların %73-90’ında qSOFA<2 olarak görülmüş ve bu aralıkta mortalite %1-24 olarak belirlenmiştir. YBÜ’de de SIRS’a göre hastane içi mortaliteyi öngördürmede daha başarılı olarak belirlenmiş olup, YBÜ dışındaki grupta hastane içi mortalite; qSOFA>2 olan hastalarda qSOFA<2 olanlara göre 3-14 kat daha fazla olarak izlenmiştir. Buna göre yeni tanımlamalarla beraber SIRS tanımından uzaklaşmış bunun yerine enfeksiyonu olan hastalarda SOFA ve qSOFA skorlamaları ön plana çıkmıştır (5).

**Tablo1: SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) skoru**

| SOFA skoru                                                                | 0            | 1                  | 2                  | 3                            | 4                             |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Solunum PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>                                | >400         | ≤400               | ≤300               | ≤200                         | ≤100                          |
| Koagülasyon<br>Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>                 | >150         | ≤150               | ≤100               | ≤50                          | ≤20                           |
| Karaciğer<br>Billurubin mg/dl<br>Billurubin mol/l                         | <1.2<br><20  | 1.2-1.9<br>20-32   | 2.0-5.9<br>33-101  | 6.0-11.9<br>102-204          | >12<br>>204                   |
| Kardiyovasküler<br>Hipotansiyon                                           | Yok          | MAP<7<br>0         | Dopa≤5<br>Dobu     | Dopa>5<br>Epi≤0.1<br>Nor≤0.1 | Dopa>15<br>Epi>0.1<br>Nor>0.1 |
| Merkezi sinir sistemi<br>Glasgow koma skoru                               | 15           | 13-14              | 10-12              | 6-9                          | <6                            |
| Renal<br>Kreatinin (mg/dl)<br>Kreatinin (μmol/l)<br>İdrar çıkışı (ml/gün) | <1.2<br><110 | 1.2-1.9<br>110-170 | 2.0-3.4<br>171-299 | 3.5-4.9<br>300-440<br><500   | >5.0<br>>440<br><200          |

**Tablo 2: Hızlı SOFA skorlaması**

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Hipotansiyon $\leq 100$ mmHg   | 1 puan |
| Bilinç bozukluğu GKS $\leq 13$ | 1 puan |
| Takipne $\geq 22$ /dk          | 1 puan |

### 2.1.2 Sepsis Epidemiyolojisi

Yaşlı nüfusun artması çoklu komorbiditelerin görülmesi ve tanı koyma sıklığının artması nedeniyle sepsis insidansı artmıştır (14,15). Gerçek insidans bilinmemekle birlikte, konservatif tahminler sepsisin dünya çapında mortalite ve kritik hastalıkların önde gelen bir nedeni olduğunu göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerden oluşan çok uluslu bir çalışma; her yıl küresel olarak 31.5 milyon sepsis ve 19.4 milyon şiddetli sepsis vakasının ortaya çıktığını ve her yıl potansiyel olarak 5,3 milyon ölüm olduğunu göstermektedir (16).

### 2.1.3 Sepsis Mekanizması ve Patofizyolojisi

Sepsis temel olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunun aracılık ettiği bir inflamatuvar hastalıktır. Sepsise bağlı inflamasyonda; ilk olarak antijen tanıyan hücreler vasıtasıyla, enfeksiyon durumunda mikroorganizmalar tarafından üretilen veya mikroorganizmaların parçalanmasıyla oluşmuş antijenlerin tanınarak sitokin salınması gerçekleşmektedir. İlk olarak monosit-makrofaj sistemi aktive olur. Aktivasyon sonrası granülositik serinin inflamasyon olan bölgeye göçü ve inflamasyon başlangıcı meydana gelir. Sonrasında ise lenfositler aracılığı ile humoral ve hücreli bağışıklık aktive olmaktadır. Bu sistemin aktive olmasında erken aktivasyon genlerinin ekspresyonunun önemli rolü vardır. Özellikle NF- $\kappa$ B geninin nükleer translokasyonu ve promotörünün aktivasyonu sayesinde tümör nekrozis faktör, tip 1 interferonlar, interleükinler ve kemokinler gibi birçok

proinflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir. Sitokinler inflamasyonu alevlendirirken öte yandan kompleman yolağı aktive olur ve kompleman aracılı inflamasyon süreci başlar. Erken sistemik inflamatuvar yanıt sepsisin en önemli ayırt edici özelliğı olarak kabul edilmesine rağmen, immün baskılama, konakçının sepsis yanıtında hem erken dönemde hem de geç dönemde ortaya çıkar. Sepsiste hayatta kalan hastalar uzun dönemde sıklıkla sepsise bağılı hem kronik immün baskılama hem de inflamasyon kliniğı sergilerler. Bu durum yakın zamanda kalıcı inflamasyon / immünsüpresyon ve katabolizma sendromu olarak adlandırılmıştır. Bu paradoksik immün baskılanma ve enfeksiyon komplikasyonları sepsisteki hastalarda kliniğın kötüye gidişine, pozitif kültür sonuçlarının artmasına ve fırsatçı mikroorganizmalar ile enfekte olma olasılığının artmasına yol açmaktadır. Sepsise bağılı bu immün baskılanma durumu muhtemelen sepsise yanıt olarak gelişen adaptif immün değışikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu değışiklikler lenfopeni, olgunlaşmamış polimorfonükleer lökosit üretimi, monositlerin sitokin üretimi ve antijen sunumu yetisi kaybı ve nötrofil benzeri miyeloid türevli immunité baskılayıcı hücrelerin artmasından oluşmaktadır.

Konaktaki bu immün değışikliklerin yanında endotel bariyerdeki fonksiyon bozukluğı sepsis kliniğinin önemli bir yapı taşıdır. Normal koşullarında endotel, mikrodolaşımdaki gazların, suyun, çözünenlerin, hormonların, lipidlerin, proteinlerin ve diğér birçok makro molekülün akışını düzenleyen antikoagülan bir yüzey görevi görür. Sepsiste ise; gerek inflamasyonun etkisiyle, gerek de sepsise neden olan mikroorganizmaların direk patojen etkisi ile endotelin hemostaz yeteneğı ve kan ile interstisyum arasındaki denge bozulur. Özellikle üçüncü boşluğı sıvı kaybı ve intravasküler efektif hacim azalması meydana gelir. Neticede hayati organların kanlanması amacıyla ciddi periferik vazokonstrüksiyon oluşur. Belli bir süre sonra bu koruma mekanizması da yeterli gelmez. Hipoksemi sebebiyle dokularda oksijensiz solunum başlar. Laktik asidoz ve septik şok gelişir. Eğer uygun tedavi başlanması gecikirse hayati organlarda da fonksiyon kaybı gelişecektir. Bu da çoklu organ yetmezliğı tablosuna sebebiyet verir. Endotel fonksiyon bozukluğının getireceğı diğér olumsuz etki ise koagülasyon kaskadının

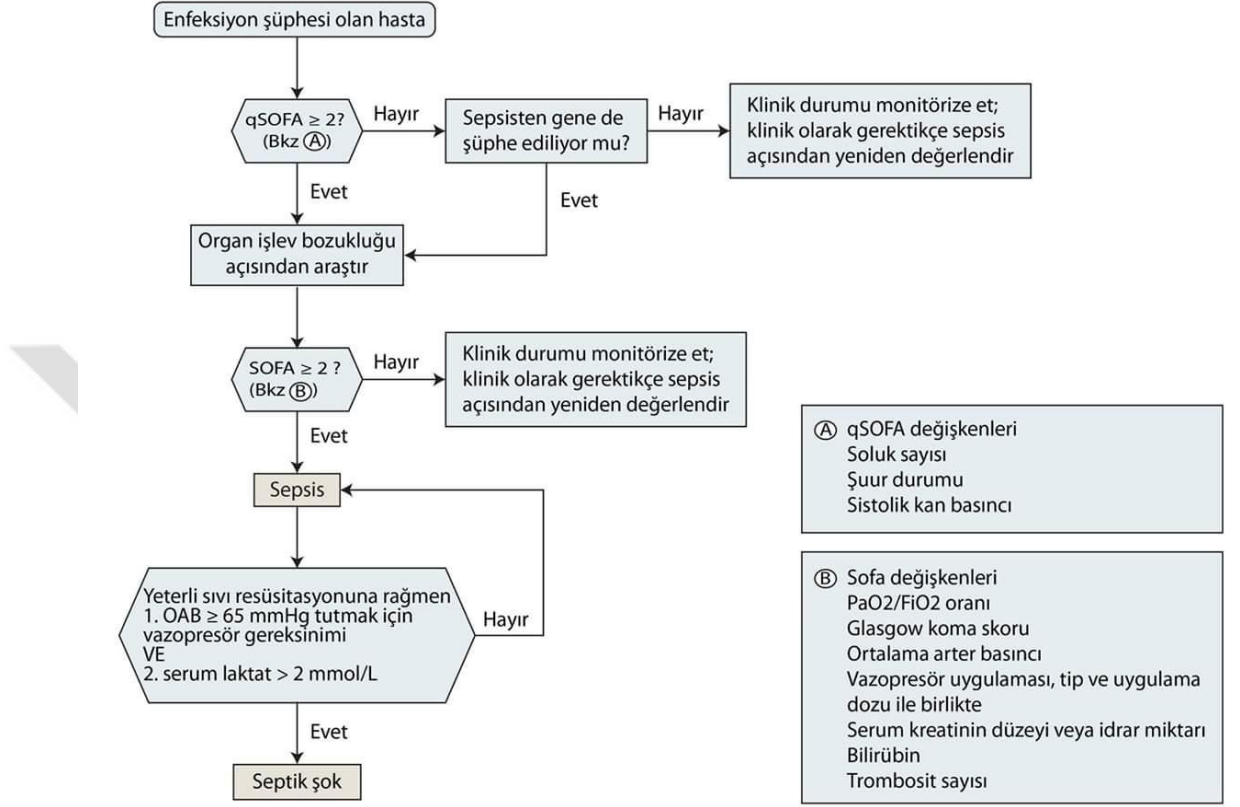
aktifleşmesi ve yaygın damar içi pıhtılaşmanın meydana gelmesidir. Bu durum organ sistemlerinin etkilenmesini ve organ fonksiyon bozukluğunun gelişme hızını ciddi oranda artırmaktadır(17). Sonuç olarak sepsisin mekanizması ve patofizyolojisi sırası ile şu şekilde özetlenebilir:

- İnflamasyon oluşumu
- Erken aktivasyon genlerinin ekspresyonu
- Kompleman yolağı aktivasyonu
- İmmunsupresyon gelişimi
- Endotelyal bariyer fonksiyon bozukluğu gelişimi
- Koagülasyon kaskadının aktifleşmesi ve pıhtı oluşumu
- Organ sistemlerinin etkilenmesi ve organ fonksiyon bozukluklarının gelişmesi

#### **2.1.4 Sepsis Tanısı**

Sepsis veya septik şok tanısını koyan tek bir diyagnostik test yoktur. Sepsis ve septik şok tanısı için önerilen Sepsis-3 kılavuzu klinik gerçeklere ve kolayca elde edilebilen klinik ve laboratuvar parametrelerine dayanmaktadır. Buna göre enfeksiyon şüphesi olan hastaya qSOFA değerlendirmesi yapılmalıdır. qSOFA skoru  $\geq 2$  olması durumunda hasta organ işlev bozukluğu açısından araştırılır ve SOFA skorlaması yapılır. Eğer hastanın SOFA skoru  $\geq 2$  ise sepsis tanısı konulur Sepsis-3 kriterlerine göre şüpheli/tanlı enfeksiyon varlığının yanında 2 veya 3 qSOFA kriteri, hipotansiyon  $\leq 100$  mmHg, bilinç bozukluğu GKS  $\leq 13$ , takipne  $\geq 22$ /dk olmasına ek olarak yeterli sıvı resütasyonuna rağmen ortalama arteryel basıncı  $>65$  mmHg tutmak için vazopressör gereksinimi ve serum laktat değerinin  $>2$  mmol/L üzerinde olması durumunda septik şok tanısı konulur (5). Sepsis ve septik şok tanısı ile skorlama sistemlerinin klinikte kullanımı Şekil-1’de gösterilmiştir.

**Şekil 1:Klinikte qSOFA ve SOFA skorlarının kullanımı ve sepsis tanımı**



Günümüzde her ne kadar sepsis tanısı için algoritmalar oluşturulup klinisyenlerin kullanımına sunulsa da sepsis tanısı, özgün olmayan fizyolojik kriterler ve kültür tabanlı patojen tespitine dayanmaktadır. Bu, tanı belirsizliği; terapötik gecikmeler, antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımı ile immünomodülatör tedavilerden fayda görebilecek hastaları belirlemede başarısızlıkla sonuçlanır. Tedaviye karar vermede yardımcı olabilecek, riskli hasta gruplarını taramaya yarayacak, kritik hastalarda erken tanıda yol gösterecek, risk sınıflandırması ve tedaviye yanıtın izlenmesi hakkında bilgi verebilecek yeni sepsis biyobelirteçlerine ihtiyaç vardır. Bu biyobelirteçler konağın inflamasyon vasıtasıyla oluşturduğu immun belirteçlerden ve akut faz reaktankarından oluşmaktadır.

Sepsis tanısında kullanılan biyobelirteçler ve akut faz reaktanları şunlardır (17,18):

- Beyaz küre sayımı ve mutlak nötrofil sayısı
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)
- CRP
- Prokalsitonin
- İnterlökin-6 (IL-6)
- İnterlökin-10 (IL-10)
- Kemokin ligand-2 (CCL-2)
- CXC-kemokin ligand-10 (CXCL-10)
- Yüksek mobilite grubu protein B1 (HMGB1)
- Liposakkarit bağlayıcı protein (LBP)
- Pentraxin
- Serum amiloid A
- Seruloplazmin
- Alfa-1 asit glikoprotein
- Hepsidin

Beyaz küre sayımı, ESR, CRP, IL-6, IL-10, CRP, IL-6, IL-10, CCL2, CXCL10, HMGB1, LBP, Pentaxin, Serum amiloid A, seruloplazmin, alfa-1 asit glikoprotein ve hepsidin gibi inflamatuvar yanıtın büyüklüğüne dayanan birçok biyobelirteç, popülasyon temelli çalışmalarda sepsisin şiddeti ve klinik sonuçla iyi korelasyon göstermiş, ancak bireysel hastalar için büyük ölçüde bu biyobelirteçlerin özgüllüğünün olmaması ve erken enflamatuvar yanıtın ortaklığından dolayı daha az yararlı olduğunu kanıtlamıştır (17,18). Bunların bir istisnası, sepsisi enfeksiyöz olmayan kritik hastalıktan ayırmak ve antibiyotik tedavisinin kullanımını yönlendirmek için prokalsitoninin kullanımıdır(19).

### **2.1.5 Sepsis Tedavisi**

Sepsiste tedavi üç bileşene dayanır: enfeksiyon kontrolü, destek tedavisi ve septik yanıtın hafifletilmesi.

### **2.1.5.1 Enfeksiyon Kontrolü**

Sepsis tedavisinde ilk öncelik, erken ve yeterli antimikrobiyal tedavi ve kaynak kontrolüdür. Sepsis tanısından şüphelenildiğinde, olası bir kaynak için kapsamlı bir araştırma yapılmalıdır. Bulaşıcı kaynağı belirlemek için öncelikle tam bir anamnez alınmalı ve fizik inceleme yapılmalı, şüpheli kaynaklardan mikrobiyolojik örnekler gönderilmelidir. Bunun yanında gerekirse kaynağa yönelik uygun görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Yeterli antimikrobiyal tedavi en kısa zamanda başlatılmalı ve kültür verisi elde edilene kadar ertelenmemelidir. Erken dönemde antimikrobiyal tedavi başlanmasının önemi, mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı için iyi bilinmektedir (20,21). Hastalara, olası enfeksiyon kaynağına, lokal mikrobiyolojik flora ve direnç modellerine, son antimikrobiyal tedaviye ve hastane florasına dayanan olası organizmaları kapsayacak geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Özellikle şiddetli olgularda kombinasyon tedavisi tek ajan antimikrobiyal tedaviye tercih edilir (22,23). Kültür sonuçları elde edildikten sonra, antimikrobisallerin seçimi tekrar değerlendirilmeli ve mümkün olduğunca daha dar bir spektruma yönelik tedavi daraltılmalıdır. Bu yaklaşım tedavi etkinliğini optimize eder, toksisiteyi sınırlar, ilaç direncinin gelişmesini önlemeye yardımcı olur ve maliyetleri azaltır. Bununla birlikte bazı olgularda birden fazla mikroorganizma türü sepsise neden olurken, vakaların yaklaşık olarak %30'unda da hiçbir etken üretilmez (23,24) Antimikrobiyal tedaviye rehberlik etmek için özellikle prokalsitonin başta olmak üzere biyobelirteçlerin kullanımı, büyük riskler olmaksızın azaltılmış antimikrobiyal kullanımıyla ilişkilendirilmiştir, ancak daha ileri çalışmalar gereklidir (17).

### **2.1.5.2 Destek Tedavisi**

Sepsis ve septik şoku olan hastalarda ilk akla gelmesi gerek destek tedavisi, hemodinamik destek tedavisidir. Bu hastalarda hemodinamik yönetim dört aşamada ele alınabilir; kurtarma, optimizasyon, stabilizasyon ve gerileme (25). Bu dört fazın genel amacı, organ yaralanmasını ve şoku önlemek için hızlı hemodinamik destek sağlamak ve daha sonra tedavileri standart bir şekilde

kısıtlamaktır. Şok önlenmesinde ve tedavisinde sıvı replasmanı en önemli yeri tutar. Uygulanan sıvı miktarı şok fazına bağlı olarak değişecektir. Tedavinin kurtarılma aşamasında, izleme yapılmadan önce sıvı uygulaması daha serbest olmalıdır. Optimizasyon aşamasında, bireyselleştirilmiş bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Sıvı yükleme bulguları özellikle mekanik ventilasyon uygulanan ve sedatif tedavi uygulanan hastalarda yakından izlenmelidir. Stabilizasyon evresinden sonra, sıvı dengesinin negatif hale geleceği bir gerileme fazı gerçekleştirilmelidir. Hemodinamik stabilizasyonda erken hedefe yönelik tedavi tartışmalıdır. Erken hedefe yönelik tedavi stratejisi santral venöz oksijen satürasyonunu  $> \%70$  sağlayacak şekilde intravenöz sıvı yüklemesi, dobutamin infüzyonu başlanması ve eritrosit süspansiyonu replasmanına dayanmaktadır. Bu tedavi yönteminin sepsis yönetiminde mortalite üzerine etkisinin olmadığını ve aksini idda eden çalışmalar mevcuttur (26,27). Tedavinin acil müdahale fazı göz önüne alındığında Weil ve Shubin tarafından önerilen “ventilasyon, infüzyon ve pompa” yöntemi yararlı bir kılavuz olarak kullanılmaktadır. Bu kılavuz hipoksinin hızlıca düzeltilmesini uygun oksijenizasyonun sağlanmasını ve ciddi vakalarda endotrakeal tüp uygulamasını ve mekanik ventilasyonu önermektedir (28). Büyük randomize kontrollü çalışmalara dayanarak, güncel kılavuzlar sıvı resüsitasyon için kristaloidlerin kullanımını önermektedir. Hastalar tek başına kristaloidlerle stabilize edilemediğinde septik şok vakalarında albümin kullanımı önerilmektedir (29). Vazoaktif ajanlar da sıklıkla gereklidir ve sıklıkla doku perfüzyonunu bozabilecek uzun süreli hipotansiyondan kaçınmak için sıvı uygulamasının yanında başlatılır. Düşük yan etki ve mortalite nedeniyle dopamin yerine noradrenalin önerilmektedir (30,31). Dobutamin, kardiyak outputu ve dokulara oksijen iletimini arttırmak için, noradrenaline sıklıkla inotropik bir ajan olarak eklenebilir. Kan laktat düzeylerindeki değişiklikleri izlemek, resüsitasyonun etkinliğini değerlendirmede yardımcı olabilir(32). Son olarak, akut akciğer hasarının yüksek prevalansı nedeniyle uygun ventilatör desteği de gerekecektir. Uygun akciğer desteğini yönetmek, sepsis ve septik şok için temel yönetim ilkelerinden biri olmalıdır. Öncelikli hedef, solunan oksijen ve solunan



hacminin fraksiyonunu en aza indirmek ve ventilatörden mümkün olan en kısa sürede hastayı başarılı bir şekilde ayırmaktır.

#### **2.1.5.3 Septik Yanıtın Hafifletilmesi**

Sepsis ve septik şokta gelişen abartılı inflamatuvar yanıtın önlenmesi veya hafifletilmesi amacıyla antiinflamatuvar ve immunsitümölan ilaçların kullanımı gündeme gelmiş olup bununla ilgili günümüze kadar 150 civarında çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar özellikle anti-Tümör Nekrozis Faktör ve interlökin-1 inhibitörlerini öne çıkarmaktadır. Ancak bazı sonuçlar umut vaat etmekle birlikte şuana kadar hiçbir çalışmada mortalite üzerine net etki gösterilememiştir (17).

#### **2.1.6 Sepsis Prognozu**

Günümüzde sepsisin tanısında ve tedavi yönetiminde biyobelirteçlerin kullanılması, sepsisin daha iyi tanımlanması ve tanı koymada qSOFA, SOFA gibi kullanımı kolay klinik skorlama sistemlerinin kullanılmaya başlaması, birinci basamaktaki hekimlerin sepsisi tanıma ve tedavi yönetimlerinin gelişmesi umut vaat etmektedir. Ancak sepsis dünya genelinde hala çok ciddi bir mortalite nedenidir. Gelir seviyesi yüksek ülkelerde dahi sepsis ve septik şok ilişkili ölümler yüksek prevalansa ve insidansa sahip iken az gelişmiş ülkelerde veri yetersizliği de göz önüne alınırsa durumun ciddiyeti daha iyi anlaşılacaktır. 1999 ve 2009 yılları arasında, doğrudan sepsise atfedilen ölüm oranı, ölüm belgeleri veya idari veri tabanlarından elde edilen verilere dayanarak azalmış görünmektedir. Ancak, birçok durumda, özellikle kanser, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalıkları olan hastalarda, ölümün resmi kaydı, genellikle hastalığa neden olabilecek ölüm nedeni (sepsis) yerine altta yatan hastalığı bildirmektedir (33). Özellikle Avustralya ve Yeni Zelanda'dan elde edilen veriler, sepsise atfedilebilecek genel mortalite oranlarının azaldığını ileri sürmektedir (34). Buna karşın bazı çalışmalar da ölüm sebepleri içerisinde sepsis oranı azalsa da sepsisli hasta sayısındaki belirgin artışa bağlı olarak genel mortalite oranlarının arttığını ortaya koymuştur (15,35). Bazı ülkelerde, septik şoktan ölüm oranı hala %

50'ye yaklaşırken, diğerlerinde ölüm oranı % 20-30 civarında rapor edilmektedir (36). Hastane içi sepsis mortalitesindeki ve muhtemelen septik şokta genel düşüşler cesaret vericidir. Bununla birlikte, sepsisin genel insidansının daha yüksek oranlarda artmakta olduğu göz önüne alındığında, genel mortalite önemli ölçüde düzelme göstermemektedir ve bu durum, tehdidin devam eden büyüklüğünü ortaya koymaktadır (17).

## **2.2 Enfeksiyon Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler**

### **2.2.1 Beyaz Küre Sayımı**

Beyaz küre sayımı hemogram testinin bir bileşenidir. Beyaz küre serisi fagositer (monosit-makrofaj), granülositer (nötrofil, eizinozil ve bazofil) ve lenfositler hücrelerden oluşur (37). Toplam beyaz kan hücresi sayısı mutlak bir sayı olarak ifade edilir ve ayrıca bir yüzde ve mutlak sayı olarak ifade edilen farklı bir beyaz küre sayımı ile beyaz kan hücrelerinin alt tiplerine ayrılır. Çekirdeğin farklı özellikleri ve hücrenin sitoplazması özellikleri ile alt tipler belirlenir. Kemik iliğinde, hematopoetik kök hücreler tarafından oluşturulan beyaz kan hücreleri, bağışıklık sistemimizin bir parçasıdır ve vücudu enfeksiyona karşı korumada önemli bir rol oynar. Beyaz küre sayımı; akut ve kronik enfeksiyonlarda, inflamatuvar durumlarda, alerjik reaksiyonlarda, immün yetmezlik durumlarında, lösemi ve lenfoma benzeri çeşitli hematolojik malignitelerde tanı koymada, tedaviye yön vermede ve tedavinin izlenmesinde kullanılır. Beyaz küre sayımı diğer biyobelirteçlerin kullanıma girmesinden önce sıklıkla kullanılan ve enfeksiyonunun önemli göstergesi olan bir paramtreydi. Halen birinci basamakta özellikle bakteriyel enfeksiyonların ayırımında kullanılan önemli bir biyobelirteç olmasına karşın; yaş, cinsiyet, genetik, vücut kitle indeksi, ilaç kullanımı, hipersensitivite, immunité ve malignite gibi etkenlerden çok kolay etkilenmesi sebebiyle sepsis tanısında yüksek duyarlılığa ancak düşük özgünlüğe sahiptir. Bu durum da sepsisin erken döneminde tanı aşamasında kullanımını ön plana çıkarırken devam eden süreçte özellikle antimikrobiyal tedavinin yönetiminde ve kliniğin takibinde kullanılmasını sınırlandırmaktadır (38–44).

### **2.2.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)**

Alınan kan örneğindeki eritrositlerin bir saat içinde çöktüğü miktarın milimetrik olarak ölçümüdür. Kandaki eritrositler normalde yavaş bir şekilde dibe çökerler. İltihabi durumlarda ve hücre hasarının olduğu durumlarda oluşan çeşitli maddeler eritrositlerin daha hızlı çökmesine, dolayısıyla ESR değerinin daha yüksek çıkmasına neden olur. ESR; yüksek kan glukozu seviyeleri, anemi, polistemi, gebelik, menstruasyon, kronik karaciğer hastalığı, ilaç kullanımı, immünoglobulin ve akut faz proteinleri (fibrinojen, C-reaktif protein, alfa-1 antitripsin, haptoglobin) düzeylerinden etkilenir. Duyarlı, fakat özgün olmayan, iltihap ve doku hasarı göstergesidir (37,45,46).

### **2.2.3 C-Reaktif Protein (CRP)**

Bir akut faz serum proteini olan CRP, proinflamatuvar IL-6 için bir uyarandır (37). Karaciğer tarafından sentezlenen pentaksin protein ailesinin bir üyesidir (47). C-Reaktif Protein aynı zamanda endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve adipoz doku hücrelerinde de üretilir (48). 1930'da Tillett ve Francis tarafından keşfedilen CRP; 224 adet rezidü proteinden oluşmakta olup molekül ağırlığı 25106 daltonudur. CRP ilişkili gen birinci kromozomda bulunur. Streptococcus pneumonia'nın somatik C-polisakkaritini çökeltme kapasitesi nedeniyle C-reaktif protein ismini almıştır (47). C-Reaktif Proteinde belirgin artış klinik olarak ilişkili inflamasyonu gösterir ve aksine yüksek CRP yokluğu enfeksiyon / inflamasyonun dışlanmasına yardımcı olur (37). C-Reaktif Protein takibi hastadaki inflamatuvar yanıtı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. C-Reaktif Protein seviyelerinin yorumlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. C-Reaktif Protein vücut kitle indeksi ile değişir. C-Reaktif Protein bir inflamasyon belirtici olduğu için enfeksiyon dışı inflamasyon yapan nedenlerle de ciddi seviyelere ulaşabilir. Aterosklerotik kalp hastalığı, akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, sistemik lupus, romatoid artrit, vaskülitler, diğer konnektif doku hastalıkları, diğer otoimmün hastalıklar, yanık, travma, tümör lizis sendromu, maligniteler, akut karaciğer yetmezliği, ARDS vb. gibi inflamasyona neden olabilecek pek çok durum

CRP yüksekliğine sebep olabilir (47). Akut inflamasyonun bir belirteci olan CRP, enfeksiyondan veya travmadan sonra 100-1000 kat artmaktadır. C-Reaktif Protein, bir akut faz reaksiyonu sırasında iki gün içinde zirve değerine hızla ulaşır. 18 saat yarılanma ömrüne sahip olan CRP inflamasyonun zirve değerine ulaştıktan sonra eğer inflamasyonu devam ettirecek etken yok ise hızla düşmeye başlar. C-Reaktif Proteinin 10 mg / L'den fazla olması klinik olarak anlamlı inflamasyonu gösterir. Bu nedenle, CRP seviyelerinin izlenmesi romatoid artrit ve dev hücreli arteritin alevlenmesi gibi hastalık aktivitesi hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı inflamasyon olmasa bile böbrek yetmezliğinde CRP yükselmeleri olabilir. Yüksek CRP seviyeleri, çok sayıda klinik durumun CRP'yi artırması sebebiyle tanısız özgüllüğe sahip değildir (37).

#### **2.2.4 Prokalsitonin**

Prokalsitonin 116 amino asitten oluşan bir protein olup, kalsitoninin peptit öncüsüdür; kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen ve kalsiyum homeostazında rol oynayan bir hormondur. Prokalsitonin, endopeptidaz ile bölünmüş preprokalsitoninden kaynaklanır. Prokalsitonin ayrıca, akciğer ve bağırsağın nöroendokrin hücreleri tarafından üretilir ve inflamatuvar uyaranlara, özellikle bakteriyel orijinlere yanıt olarak bir akut faz reaktanı olarak salınır. İnflamasyon sırasındaki artmış prokalsitonin düzeyleri bakteriyel endotoksin ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkilidir (49,50). Otoimmün hastalık ve kronik inflamatuvar süreçler gibi viral enfeksiyonlara ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak artan serum prokalsitonin seviyeleri, nadiren 0.5 ng / mL değerini aşar (51). Akut faz reaktanı olarak salınan prokalsitonin, serum kalsitonin düzeylerinde artışa neden olmaz. Prokalsitonin üretiminin fizyolojik önemi ve düzenlenmesi iyi anlaşılmamıştır. Çeşitli hipotezler, prokalsitoninin kalsiyum metabolizmasında, sitokin ağında ve nitrik oksit (NO) sentezinde ve ayrıca ağrı giderici etkilerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (52). Plazmada hiçbir enzim prokalsitonini parçalamaz. Bu nedenle, eğer prokalsitonin dolaşıma girerse, 30 saatlik bir yarılanma ömrü ile değişmeden kalır. Böbrek ile itrah olur. Serumdaki

prokalsitoninin, kalsitonin veya herhangi bir özgün prokalsitonin reseptörünün hücresele reseptörlerine bağlandığına dair kanıt yoktur (52). Çalışmalar yüksek prokalsitonin seviyelerinin sepsis seyrinde olumsuz bir faktör olduğunu ağır sepsis ve septik şoka gidişte ve mortalite üzerine ciddi etkisi olduğunu göstermektedir. Lokal bakteriyel enfeksiyonlar ve abseler prokalsitonin seviyelerini önemli ölçüde artırmamaktadır (53,54) Prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyonların ve inflamasyonun başarılı tedavisi ile düşer. İkinci durumda kalıcı veya tekrarlayan prokalsitonin yüksekliği, ikincil enfeksiyon şüphesi uyandırmalıdır.

Serum prokalsitoninin kullanım endikasyonları:

- Bakteriyel sepsisin tanısında ve risk belirlenmesine yardımcı olmak (55,56)
- İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda böbrek tutulumu tanısına yardımcı olmak (56)
- Menenjit de dahil olmak üzere viral enfeksiyonlardan bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilmesine yardımcı olmak (10)
- Antibiyotik tedavisinin başlatılmasına, seçimine ve zamanlamasına yardımcı olmak, antibakteriyel tedaviye terapötik yanıtı izlemek ve antibiyotik maruziyetini azaltmak (9,57–60)
- Cerrahi sonrası, ciddi travma, yanıklar ve multiorgan yetmezliğinde ikncil olarak gelişen sistemik enfeksiyonların tanısına yardımcı olmak (7)
- Akut pankreatitte enfekte nekrotizan pankreatit ve ilişkili sistemik komplikasyonların teşhisine yardımcı olmaktır (61).

### **2.2.5 Enfeksiyon Tanısında Kullanılan Biyobelirteçlerin Klinik Açıdan Karşılaştırılması**

C- Reaktif Protein enfeksiyöz bir ajana yönelik gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın belirlenmesinde en yaygın kullanılan laboratuvar tetkiğidir. Sepsisli hastalarda rutin olarak bir tanı belirleyici ve izleme belirteci olarak kullanılır. Son zamanlarda birçok karşılaştırma çalışması, ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitoninin CRP ile birlikte kullanımını veya bağımsız olarak kullanımını belirlemeyi

amaçlamıştır. Prokalsitonin, pediatrik nötropenik ateşi olan hastalarda, hem enfeksiyonun şiddetini, hem de ateşin süresini ve kökenini tahmin etmede CRP'den daha yararlı bir tanısal inflamasyon parametresi olduğu gösterilmiştir (62). Prokalsitonin, bakteriyel sepsisi tanısında beyaz küre sayımı, ESR ve CRP'den daha güvenilir bir parametre olup sepsis ilişkili ölümler arasında istatistiksel açıdan daha anlamlıdır (63). Prokalsitonin, febril nötropenide bakteriyemiye saptamak için yararlı bir erken tanı belirtecidir ve ESR ile CRP'den daha iyi tanı değerine sahiptir (64). C-reaktif protein düzeyleri birçok inflamatuvar olaydan kolayca etkilenebilirken prokalsitonin seviyeleri daha az olaydan etkilenmektedir. Prokalsitonin düzeyleri, medüller tiroid karsinomunda, küçük hücreli akciğer karsinomunda, paralitik/vasküler ileusta paraneoplastik üretimde ve böbrek yetmezliğinde yükselebilir (62,65). Prokalsitonin, bakteriyel sepsiste yararlı olmasına rağmen, fungal veya viral enfeksiyonların değerlendirilmesinde net bir değere sahip değildir. Hücre içi mikroorganizmalara (örn: Mycoplasma) veya sistemik yanıt olmayan lokal enfeksiyonlara yanıt göstermez. C- Reaktif Proteine benzer şekilde, yüksek bazal prokalsitonin seviyeleri ile ilişkili klinik durumlar; yanıklar, majör cerrahi ve sistemik inflamatuvar süreçleri içerir (66).

## **2.3 Hematolojik Hastalıklar**

### **2.3.1 Akut Lösemiler**

#### **2.3.1.1 Akut Lenfoblastik Lösemi**

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğindeki malign klonal bir hastalıktır; bu hastalıkta, erken lenfoid prekürsörlerin çoğalması ve ilikteki normal hematopoetik hücrelerin yerini alması hastalığın patogenezi oluşturur. Akut lenfoblastik lösemi, ABD'de çocuklarda en sık görülen kanser ve lösemi türüdür.

Akut lenfoblastik lösemnin belirti ve bulguları:

- Ateş
- Solgunluk, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı, kardiyak üfürüm ve hafif efor ile nefes darlığı gibi anemi belirtileri ve bulguları

- Kanama bulguları
- Tanıda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) (vakaların yaklaşık% 10'u)
- Kan pıhtılaşma bozuklukları, trombüs oluşumu
- Ele gelen lenfadenopati
- Mediastinal kitle ile ilgili semptomlar (örn: nefes darlığı), özellikle T hücreli lenfoblastik lösemi / lenfoma (T-ALL)
- Kemik ağrısı (şiddetli ve sıklıkla atipik olabilir)
- Sol üst kadran dolgunluğu ve splenomegaliye bağlı erken tokluk (olguların yaklaşık% 10'u)
- Lökostaz belirtileri (örn: solunum zorluğu, değişen mental durum)
- Yüksek tümör yükü olan hastalarda böbrek yetmezliği
- Çeşitli enfeksiyonlar
- Peteşi, purpura ve ekimozlar
- Lösemik hücrelerle deri infiltrasyonundan kaynaklanan döküntüler

#### Akut lenfoblastik lösemi tanısında kullanılan yöntemler

- Tam kan sayımı
- Periferik yayma
- Koagülasyon parametreleri ( INR, aPTT, PT, d-dimer, fibrinojen)
- Laktik dehidrojenaz, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri ve BUN / kreatinin dahil olmak üzere tüm biyokimya profili
- Ateş veya başka enfeksiyon belirtileri olan hastalarda uygun kültürler (özellikle kan kültürleri)
- Göğüs röntgeni, tomografi
- Elektrokardiyografi, ekokardiyogram
- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi (lösemiye doğrulamak için kesinlikle gereklidir)
  - Histoloji- İmmünohistokimya / akış sitometrisi

- Sitogenetik
- Floresan in situ hibridizasyon
- Polimeraz zincirleme reaksiyonu

Akut lenfoblastik löseminin tedavisi, hasta yaşına ve Philadelphia kromozom durumuna göre sınıflandırılır. ALL nin tedavisinde kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

- İndüksiyon kemoterapisi (örn: standart 4 veya 5 ilaç rejimi, ALL-2 veya hiper-CVAD)
  - Konsolidasyon kemoterapisi
  - Bakım kemoterapisi
  - Philadelphia kromozom pozitif hastalar için tirozin kinaz inhibitörlerinin dahil edilmesi
  - CD20 + hastaları için rituximab dahil edilmesi
  - Merkezi sinir sistemi profilaksisi için intratekal kemoterapi
  - Kök hücre nakli
  - Destekleyici bakım (örn. Kan ürünleri, antibiyotikler, büyüme faktörleri)
- (67)

### 2.3.1.2 Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik öncüllerin gelişimin erken bir aşamasında tutulduğu kemik iliğindeki kötü huylu bir hastalıktır. Çoğu AML alt tipi kemik iliğindeki %20 den fazla blast hücresi tutulumu ile diğer hematolojik hastalıklardan kolayca ayırıcı tanısı yapılabilir. Akut miyeloid lösemideki altta yatan patofizyoloji, gelişimin en erken aşamalarında kemik iliği hücrelerinin olgunlaşmasını içerir. Öncül hematolojik bozukluklar, ailesel sendromlar, çevresel maruziyetler ve ilaç maruziyetleri dahil olmak üzere AML'nin oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yeni tanı AML ile başvuran çoğu hastanın tanımlanabilir bir risk faktörü yoktur. Akut miyeloid lösemili hastalar kemik iliği yetmezliği, lösemik hücrelerle organ infiltrasyonu veya her ikisinden



kaynaklanan semptomlarla ortaya çıkar. Semptom ve bulgular ALL ile benzerdir. akut lenfoblastik lösemide olduğu gibi AML için yapılan çalışmalarda da kan testleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi (kesin tanı testleri) ve genetik anormalliklerin analizi yer almaktadır. Akut miyeloid lösemi tedavisinde günümüzde genel olarak birçok klinikte sitozin-arabinozid, idarabusin, fludarabin, mitaksantronlu rejimlerin yanında allojenik ve otolog kök hücre nakli kullanılmaktadır (67).

### **2.3.2 Lenfoma**

Lenfoma lenfositlerin oluşturduğu bir kanser tipidir. Lenf dokusunun malign tümörüne verilen genel bir isimdir. Kanser ya normal hücrelerin hızla çoğalması veya normal lenfositlere göre daha uzun süre yaşamaları ile oluşur. Malign lenfoid hücreler de normal lenfositler gibi lenf düğümü, dalak, kemik iliği, kan ve diğer organlarda çoğalır. Lenfoma; Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma adı altında iki büyük gruba ayrılır.

#### **2.3.2.1 Hodgkin Lenfoma (HL)**

İlk kez tarif eden Thomas Hodgkin`in adı ile anılan hastalıktır. Hodgkin lenfomanın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte daha çok genç erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha sık ortaya çıkar. En sık klasik Hodgkin lenfoma (HL) alt tipi (%95) görülürken daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5). Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek biyopsi uygulanabilir. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Tedavide adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD), bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) gibi kemoterapi rejimleri ile birlikte radyoterapi kullanılabilir (68).

#### **2.3.2.2 Nonhodgkin Lenfoma (NHL)**

NHL`lar görülme sıklığına göre diffüz büyük B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, Marjinal zon lenfoma, Mantle hücreli lenfoma ve T hücreli lenfoma olmak üzere

çeşitlere ayrılır. HL'dan farkı biyopatolojik yapısıdır. Her yaşta görülebileceği gibi yaş guruplarına bakıldığında 30-45 ve 80'li yaşlarda iki kez pik yapar. Tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsi veya ektranodal tutulumu var ise (MALT lenfoma gibi) ilgili organı ilgilendiren doku biyopsisi ile tanı konulur. Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır. Risk guruplarına göre tedavi verilir. En sık kullanılan tedavi rejimleri: rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP), siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) gibi rejimlerdir (68).

### **2.3.3 Plazma Hücre Hastalıkları**

Plazma hücre hastalıkları; multipl miyelom, ikincil monoklonal gamopati, önemi bilinmeyen monoklonal gammopati, POEMS sendromu, amiloidoz (AL), ağır ve hafif zincir hastalıkları ile Waldenström makroglobulinemisini kapsayan genel bir isimdir (67). Ancak çalışmamıza aldığımız plazma hücre hastalıkları başlığı altındaki hastaların hepsinin mulitipl miyelom tanısı olması sebebiyle mulitipl miyelom anlatılacaktır.

#### **2.3.3.1 Multipl Miyelom**

Multipl miyelom (MM), önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiden (MGUS) plazma hücresi lösemisine kadar değişen geniş bir yelpazedeki hastalıkların bir parçası olan önemli bir hematolojik malignitedir. İlk olarak 1848'de tarif edilen MM, malign plazma hücrelerinin proliferasyonu ve sonrasında gelişen monoklonal paraprotein (M proteini) ile karakterizedir.

#### **Belirti ve bulgular:**

MM belirti ve bulguları, acil tedavi gerektiren ciddi semptomatik komplikasyonlar ile asemptomatik belirti ve bulgulara kadar değişebilir.

- Kemik ağrısı
- Patolojik kırıklar

- Omurilik sıkışması (patolojik kırıktan kaynaklı)
- Zayıflık, halsizlik
- Kanama, anemi
- Enfeksiyon (sıklıkla pnömokok spp)
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği
- Nöropatiler.

### **Teşhis:**

Hastaların geneli ilgisiz sorunlar veya halsizlik, çabuk yorulma, bel ağrısı gibi nonspesifik şikayetler ile doktora başvururlar. Bu sebepler ile değerlendirilirken rutin kan tetkikleri sırasında MM'dan şüphe edilerek tanı konulur. Hastaların üçte birinde, genellikle aksiyal iskeleti tutan bir patolojik kırık meydana geldikten sonra tanı konur.

Bir MM hastasının fizik muayenesinde şu bulgular elde edilebilir:

- Göz muayenesinde: Eksüdatif maküler dekolmanı, retinal hemoraji veya pamuk yünü lekeleri
- Dermatolojik değerlendirme: Trombositopeniden kaynaklı ekimoz veya purpura, anemiden kaynaklı solgunluk; Ekstramedüller plazmasitomalar (en yaygın olarak aerodesteransif sistemde fakat aynı zamanda orbital, kulak kanalı, kutanöz, gastrik, rektal, prostatik, retroperitoneal alanlarda da görülebilir)
- Kas iskelet sistemi muayenesi: Özellikle aksiyel sistemde kemik hassasiyeti veya ağrı
- Nörolojik değerlendirme: Duyusal seviye değişimi, omurilik sıkışmasına karşılık gelen bir dermatomun altındaki his kaybı, nöropati, miyopati, olumlu Tinel işareti veya pozitif Phalen işareti
- Abdominal muayene: Hepatosplenomegali
- Kardiyovasküler değerlendirme: Kardiyomegali

Amiloidozu olan MM hastalarında, karakteristik muayene bulguları aşağıdakileri içerir:

- Omuz pedi işareti
- Makroglossi
- Tipik deri lezyonları- Deri altı nodüller
- Post-proktoskopik peripalpebral purpura (öksürük, kusma, Valsalva manevrası veya spirometrik test sırasında zorla ekspirasyon durumunda göz kapağı altında kanama)
- Karpal tünel sendromu

#### **MM tanısında kullanılan testler**

- Monoklonal protein için serum ve idrar değerlendirmesi (dansitometre izleme ve nefelometrik kantitasyon; onay için immunofiksasyon)
- Serum serbest hafif zincir testi (yeni tanı konmuş plazma hücreli diskrazi hastalarında)
- Kemik iliği aspirasyonu ve / veya biyopsi
- Serum beta2-mikroglobulin, albümin ve laktat dehidrojenaz ölçümü
- Standart metafaz sitogenetik
- Floresan in situ hibridizasyon
- Kemik surveyi
- MRG

MM tanısında kullanılan rutin laboratuvar testleri aşağıdakileri içerir:

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Kapsamlı metabolik panel (örneğin, toplam protein, albümin ve globulin, BUN, kreatinin, ürik asit seviyeleri)

- Bence Jones proteininin (kappa-lambda hafif zincirleri), protein ve kreatinin klerensinin nicelleştirilmesi için 24 saatlik idrar toplanması; Proteinüri 1 g / 24 saatten büyük bir majör kriterdir
- C-reaktif protein
- Ciddi baş ağrısı, görme bulanıklığı, burun kanaması gibi santral sinir sistemi semptomları olan veya çok yüksek M protein seviyeleri olan hastalarda serum viskozitesi

#### **MM tedavi ve yönetimi:**

Ne yazık ki günümüz şartlarında MM'e yönelik tam küratif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, otolog kök hücre nakli, radyasyoterapi ve bazı durumlarda cerrahi bakım gibi ilerlemeler, bu hastalığın yan etkilerinin ortaya çıkmasını ve ciddiyetini azaltmaya ve ilişkili komplikasyonları yönetmeye yardımcı olmuştur.

MM'de kemoterapi ve immunsupresif tedaviler

Klinikte MM a yönelik yüksek doz birçok kemoterapi ve otolog kök hücre nakli kullanılmaktadır. MM'li hastalarda kullanılan kemoterapi rejimleri şunları içerir:

- Thalidomide, ya tek bir ajan olarak ya da steroidler ya da melfalan ile birlikte
- Lenalidomid ve deksametazon
- Bortezomib ve melfalan
- VAD (vinkristin, doksorubisin [Adriamycin] ve deksametazon)
- Melfalan ve prednizon
- Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib de yeni kullanılmaya başlanan ilaçlardır (67).

#### **2.3.4 Diğer Hematolojik Hastalıklar**

Çalışmaya aldığımız diğer hastalıklar:

- Kronik lenfositer lösemi
- Miyelodisplastik sendrom
- Aplastik anemi
- Kronik miyeloprolifratif hastalıklar ( kronik miyelositer lösemi, positemia rubra vera, esasniyel trombozistoz)

#### **2.4 Hematolojik Hastalıklarda Enfeksiyon Belirteçlerinin Kullanımı**

Enfeksiyona bağlı hastane yatışı malignitesi olan hastalarda çok sık görülen bir komplikasyondur. Kanser hastalarında kanser tedavisinden veya malignitenin kendisinden kaynaklanan immünosupresyon, bu popülasyonda sık görülen bir ölüm nedeni olan ciddi enfeksiyona yol açar. Bununla birlikte kanser hastalarında sepsis epidemiyolojisi ile ilgili az miktarda veri bulunmaktadır (69–71). Williams ve arkadaşlarının çok merkezli 6,754,638 hasta ile yaptığı çalışmada kanseri olan sepsisli hastaların diğer sepsisli hastalara göre %30 daha fazla ölüm riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada en yüksek sepsis insidansı ve mortaliteye sahip olan malignitelerin başında hematolojik maligniteler olduğu gösterilmiştir (71). İmmün bağışıklanmanın sepsis komplikasyonlarını artırdığı su götürmez bir gerçektir. Hematolojik kanserlerde doğaları gereği solid organ tümörlerine göre immün baskılanma ihtimali daha yüksektir. Bu sebeple hematolojik kanserlerde biyobelirteçlerin kullanımı büyük önem arz eder. Beyaz küre sayımının ne yazık ki hematolojik kanserli hastalarda uygun bir biyobelirteç olmadığı gösterilmiştir. Akut lösemilerdeki lökositoz hastalığın tanı evresinde görülmekte olup enfeksiyonlarla birliktelik gösterse dahi enfeksiyon ayrımının yapılmasında ve tedavi yönetiminde kullanılmamaktadır. Öte yandan diğer tümör tedavilerinde olduğu gibi hematolojik kanserlerde kullanılan sitotoksik kemoterapiler kemik iliğini ciddi manada baskılamakta olup hematopoezi bozmaktadır. Bu sebeple özellikle hematolojik kanserli hastalarda zaten kemik iliği yapısı bozuk olup üstüne bir de kemoterapi ve radyoterapi ilişkili baskılanma olunca ciddi oranlarda lökopeni ile karşılaşmaktadır. Bu durum yine beyaz küre sayımının enfeksiyonların belirlenmesinde kullanımını kısıtlamaktadır(72–75). Eritrosit sedimentasyon

hızının ise hematolojik hastalarda enfeksiyon tanısında kullanımı sınırlıdır. Hematolojik kanserlerde anemi en sık eşlik eden komplikasyonlardan biridir. Aneminin ve eritrosit sayısındaki değişikliklerin ESR'yi etkileyeceği aşıkardır. Yine multipl miyelom ve lenfomalarda ESR oranlarının artması beklenmektedir. Bu sebeple gerek hematolojik hastalıkların tedavi takibinde gerek de enfeksiyon tanısında ESR kullanımı oldukça kısıtlıdır (37,45,46,67). Nötropenik hastada, enflamatuvar yanıt şiddetli bir şekilde azalır, böylece ateş tek enfeksiyon belirtisi olabilir. Nötropenik hastalarda ateşin başlangıcına ilişkin yaygın yaklaşım geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasıdır. Kılavuzlar sepsis tanısı konmasının ardından en geç 1 saat içerisinde antimikrobiyal tedavinin başlanmasını önermektedir (5,29). Enfeksiyonlu hastaların tanımlanması bu nedenle hayati öneme sahiptir. Güncel bilgiler ışığında sepsis tanısında kullanılan birçok biyobelirteç gündeme gelmiştir. Şu anda rutin klinik uygulamada sadece CRP ve prokalsitonin kullanılmaktadır (17,18,23,76).

### **3.MATERYAL ve METOD**

#### **3.1 Hastalar ve çalışma grubu**

Bu çalışma, bir klinik retrospektif arşiv tarama çalışmasıdır. Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu Başkanlığı'nın 05.06.2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülmüş olup; 77082166-302.08.01 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Ocak 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji YBÜ'de 24 saatten uzun süreli yatan hematolojik kanseri 202 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların YBÜ'ne yatış anındaki demografik bilgileri, YBÜ öncesi yattığı servis, YBÜ yatış anındaki APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA, GKS ve RIFLE (*Risk, injury, failure, loss, end stage renal disease*) skorları, YBÜ'ye yatış tanıları, allta yatan hematolojik kanser dışındaki hastalıkları, yatış anındaki BUN (kan üre azotu), kreatinin, beyaz küre ve

nötrofil sayısı değerleri, nötropeni varlığı, altta yatan hematolojik hastalık tanısı ve hematolojik hastalığın klinik durumu, allojenik ve otolog kök hücre öyküsü, YBÜ öncesi kemoterapi, immunsupresyon öyküsü, altta yatan diğer hastalıkları, YBÜ yatışı sırasında invaziv mekanik ventilasyon, noninvaziv mekanik ventilasyon, santral venöz katater ve renal replasman tedavisi, YBÜ yatış süresi ve YBÜ mortalitesi, YBÜ yatışı anında klinik sepsis varlığı, septik şok varlığı, mikroorganizma üreme varlığı, enfeksiyon odakları, üreyen mikroorganizma çeşitleri, giriş anındaki CRP ve prokalsitonin değerleri, YBÜ yatışındaki zirve CRP ve prokalsitonin değerleri, zirve CRP ve prokalsitonin değerlerine ulaşma süresi, YBÜ çıkış anındaki CRP ve prokalsitonin değerleri kaydedilmiştir.

Altta yatan hematolojik hastalıklar; akut lösemiler, lenfomalar, plazma hücre hastalıkları, aplastik anemiler, miyelodisplastik sendrom, kronik miyeloproliferatif hastalıklar ve kronik lenfositik lösemiler olarak sınıflandırılmıştır.

Altta yatan hastalıklar; endokrinolojik/metabolik hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, kardiyak hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, diğer neoplaziler ve nörolojik hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır. Endokrin/metabolik hastalıklar; diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, cushing sendromu, kardiyak hastalıklar; kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, kardiyomiyopati, kronik akciğer hastalıkları; KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı, aspergilloma, nörolojik hastalıklar; alzheimer, epilepsi, nöromusküler hastalık, ataksi telenjiektazi olarak tanımlanmıştır.

Yatış anında RIFLE skoru değerlendirmesinde; risk, hasar ve yetmezlik grubunda olanlar akut böbrek hasarı, kayıp ve SDBY grubunda olanlar kronik böbrek yetmezliği olarak kabul edilmiştir.

Klinik sepsis varlığı; yatış anında değerlendirilen hastalardan Sepsis-3 kriterlerine göre tanı algoritmasıyla (Şekil-1) tanı konanlarda kabul edilmiştir.

Enfeksiyon tanıları; yatış anında alınan kan dolaşımı (periferik kan kültürü, santral venöz katater lümen içi kan kültürü), pulmoner kaynaklı ( balgam, derin trakeal



aspirat, endotrakeal tüp aspiratı, bronkoalveolar lavaj kültürü), üriner kaynaklı (idrara, üriner sonda), yumuşak doku kaynaklı (yara yeri kültürü) kültürlerle ve klinik olarak konulmuştur.

Prokalsitonin düzeyinin 0,5 ng/mL'nin üzerinde olması yüksek prokalsitonin düzeyi olarak tanımlanmıştır. Sepsiste prokalsitonin kullanımı ile beraber net bir tedavi algoritması kesinleşmemekle birlikte birçok çalışmada prokalsitonin seviyelerinin eşik değerleri çıkarılmış olup buna göre tedavi algoritmaları belirlenmeye çalışılmaktadır. Örneğin, Annane ve ark. (77) ile Bouadma ve ark. (60) sepsis tedavisinde prokalsitonin seviyeleri 0.5 ng/mL'nin üzerinde olduğunda antibiyotik tedavi süresinin uzatılmasını teşvik etmekte olup eğer seviyeler 0.5 ng/mL'nin altına düşerse antibiyotik tedavisinin kesilmesi yönünde klinisyenin değerlendirmesini önermektedir. Bunun yanında diğer dört önemli çalışma da prokalsitonin seviyesinin 1,0 ng/mL'lik bir eşik değeri olarak kullanılmasını önermiştir (59,78–80). Biz de kendi çalışmamızı baz alarak YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin seviyesinin 0,5 ng/mL üzerinde olan ve olmayan hastaların sepsis açısından değerlendirmesini yaptık.

### 3.2 İstatistik

Çalışmanın verileri, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL ) istatistik paket programı ile analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz sonuçları, kategorik değişkenler için, sayı (yüzde); sürekli değişkenler için, normal dağılıma uyanlar ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayanlar ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi veya Fisher'in Kesin Ki-Kare testi; sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun olanlarda Student's t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U

kullanılmıştır. Bağımsız faktörleri belirlemek için yapılan çok değişkenli analizde lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### **4.BULGULAR**

##### **4.1 Hastaların Genel Özellikleri**

Hastaların 126 (%62,3)'sı erkek olup yaş ortancası 58 [46-66] olarak saptanmıştır (Tablo3).

Yoğun bakım ünitesine 161 (%79,7) hasta hematoloji servisinden, 17 (%8,4) hasta kemik iliği transplantasyon servisinden (KİT), 16 (%7,9) hasta acil servisten ve 8 (%4) hasta da diğer servislerden yatırılmıştır (Tablo3).

Çalışmaya alınan hastaların YBÜ'ye kabulünde APACHE-II skoru ortancası 24 [18-29], GKS skoru ortancası 14 [9-15], SOFA skoru ortancası 8 [5-11] olarak saptanmıştır. Akut böbrek hasarını değerlendiren RIFLE skorlamasına göre yatış anında 66 (%32,7) hastanın böbrek fonksiyonları normal olup, 84 (%41,6) hastada risk, 19 (%9,4) hastada hasar, 13 (%6,4) hastada yetmezlik, 9 (%4,5) hastada kayıp, 11 (%5,4) hastada son dönem böbrek yetmezliği tespit edilmiştir (Tablo3).

Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların yatış nedenleri incelendiğinde; en sık yatış nedenlerinin sepsis (%81,2) ve pulmoner nedenler (akut solunum yetmezliği, solunum aresti, aspirasyon, üst ve alt hava yolu bozuklukları) (%68,8) olduğu görülmektedir (Tablo3).

Hastaların YBÜ yatış anında bakılan BUN ortanca değeri 24 [17-40], kreatin ortanca değeri 0.91 [0.57-1.80], beyaz küre sayısı ortanca 3695 [495-7600], mutlak nötrofil sayısı ortanca 1631 [70-5227] saptanmıştır. YBÜ'ye yatan 110 (%54,5) hastadanın yatış anında nötropenik olduğu tespit edilmiştir (Tablo3).

Hastaların hematolojik tanılarına bakıldığında, en sık saptanan tanıların akut lösemi (ALL, AML) (%34,2), lenfoma (%29,2), ve plazma hücre hastalıkları (%27,2) olduğu görülmüştür (Tablo3).

Hastaların yatış anındaki hematolojik hastalıklarının klinik değerlendirmesi yapıldığında; 56 (%27,7) hastanın yanıt değerlendirmesi olmadığının, 42 (%20,8) hastanın hastalığının nüks ettiğinin (remisyonda iken hastalığın tekrar ortaya çıktığı görülmüştür), 40 (%19,8) hastanın yeni tanı olduğunun, 32 (%15,8) hastanın remisyonda hastalık olduğunun, 26 (%12,9) hastanın progrese hastalık döneminde olduğunun (uygun tedaviye rağmen hastalığın progresinin olumsuz yönde gittiği hasta gurubu), 6 (%3) hastanın da yanıtı terminal dönemde (tüm basamak tedavilere yanıt vermeyen, artık tedavi verilmeyen palyatif yaklaşılan hasta gurubu) olduğu tespiti yapılmıştır (Tablo3).

49 (%24,3) hasta YBÜ yatışı öncesi allojenik kök hücre nakli, 30 (%14,9) hasta da YBÜ öncesi otolog kök hücre nakli olmuştur. 103 (%51) hasta YBÜ'ne yatmadan önceki iki ay içerisinde kemoterapi/immunsupresif tedavi almıştır (Tablo-3).

Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda en sık altta yatan hastalıklar; endokrinolojik/metabolik hastalıklar (%23,8) ve kronik böbrek hastalığıdır (%20,3) (Tablo-3).

120 (%59,4) hastaya YBÜ'nde yatışı sırasında invaziv mekanik ventilasyon uygulanırken, 81 (%40,1) hastaya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. 141 (%69,8) hastaya YBÜ'de yatışı sırasında santral venöz katater takılmıştır. 78 (%38,6) hasta yatışı sırasında renal replasman tedavisi (hemodiyaliz ve/veya ultrafiltrasyon ile sürekli venö-venöz hemodiyaliz) almıştır (Tablo-3).

Tüm hastaların YBÜ'nde yatış süresi ortanca değeri 6 [4-12] gün olarak saptanmıştır. YBÜ'nde yatan 88 (%43,6) hasta ölmüştür. (Tablo-3)

**Tablo-3: Hastaların genel özellikleri**

| <b>Özellikler</b>                | <b>Tüm Hastalar<br/>n=202</b> |
|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Yaş</b>                       | 58 [46-66]                    |
| <b>Erkek Cinsiyet</b>            | 126 (%62,3)                   |
| <b>YBÜ Öncesi Yattığı Servis</b> |                               |
| Hematoloji servisi               | 161 (79,7)                    |
| KİT ünitesi                      | 17 (8,4)                      |
| Acil servisi                     | 16 (7,9)                      |
| Diğer servisler                  | 8 (4)                         |
| <b>Yatış APACHE Skoru</b>        | 24 [18-29]                    |
| <b>Yatış GKS Skoru</b>           | 14 [9-15]                     |
| <b>Yatış SOFA Skoru</b>          | 8 [5-11]                      |
| <b>YBÜ Yatış RIFLE Skoru</b>     |                               |
| Normal                           | 66 (32,7)                     |
| Risk                             | 84 (41,6)                     |
| Hasar                            | 19 (9,4)                      |
| Yetmezlik                        | 13 (6,4)                      |
| Kayıp                            | 9 (4,5)                       |
| SDBY                             | 11 (5,4)                      |
| Akut böbrek hasarı               | 116 (57,4)                    |
| Kronik böbrek hastalığı          | 20 (9,9)                      |
| <b>YBÜ Yatış Tanısı</b>          |                               |
| Sepsis                           | 164 (81,2)                    |
| Pulmoner                         | 139 (68,8)                    |
| Renal                            | 79 (39,1)                     |
| Nörolojik                        | 55 (27,2)                     |
| Endokrin/metabolik               | 54 (26,7)                     |
| Kardiyak                         | 45 (22,3)                     |

|                                             |                  |
|---------------------------------------------|------------------|
| Gastrointestinal                            | 25 (12,4)        |
| ARDS                                        | 15 (7,4)         |
| Cerrahi                                     | 5 (2,5)          |
| <b>Yatış Kan Değerleri</b>                  |                  |
| BUN                                         | 24 [17-40]       |
| Kreatin                                     | 0.91 [0.57-1.80] |
| Beyaz küre                                  | 3695 [495-7600]  |
| Nötrofil sayısı                             | 1631 [70-5227]   |
| <b>Nötropeni Varlığı</b>                    | 110 (54,5)       |
| <b>Altta Yatan Hematolojik Hastalık</b>     |                  |
| Akut lösemi                                 | 69 (34,2)        |
| Lenfoma                                     | 59 (29,2)        |
| Plazma hücre hastalıkları                   | 55 (27,2)        |
| Kronik lenfositler lösemi                   | 7 (3,5)          |
| Aplastik anemi                              | 4 (2)            |
| Miyelodisplastik sendrom                    | 3 (1,5)          |
| Kronik myeloproliferatif hastalık           | 2 (1)            |
| Diğer hematolojik tanı                      | 3 (1,5)          |
| <b>Hematolojik Hastalık Durumu</b>          |                  |
| Yanıt değerlendirmesi olmayan               | 56 (27,7)        |
| Nüks                                        | 42 (20,8)        |
| Yeni tanı hastalık                          | 40 (19,8)        |
| Remisyonunda hastalık                       | 32 (15,8)        |
| Progrese hastalık                           | 26 (12,9)        |
| Yanıtsız terminal dönem                     | 6 (3)            |
| <b>Allojenik Kök Hücre Nakli</b>            | 49 (24,3)        |
| <b>Otolog Kök Hücre Nakli</b>               | 30 (14,9)        |
| <b>YBÜ Öncesi Kemoterapi/İmmünsüpresyon</b> | 103 (51)         |
| <b>Altta Yatan Diğer Hastalıklar</b>        |                  |
| Endokrinolojik/metabolik hastalıklar        | 48 (23,8)        |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| Kronik böbrek hastalıkları            | 41 (20,3)  |
| Kardiyak hastalıklar                  | 39 (19,3)  |
| Kronik akciğer hastalıkları           | 32 (15,8)  |
| Diğer neoplaziler                     | 23 (11,4)  |
| Nörolojik hastalıklar                 | 8 (4)      |
| <b>İnvaziv Mekanik Ventilasyon</b>    | 120 (59,4) |
| <b>Noninvaziv Mekanik Ventilasyon</b> | 81 (40,1)  |
| <b>Santral Venöz Katater</b>          | 141 (69,8) |
| <b>Renal Replasman Tedavisi</b>       | 78 (38,6)  |
| <b>YBÜ Yatış Süresi</b>               | 6 [4-12]   |
| <b>YBÜ Mortalitesi</b>                | 88 (43,6)  |

---

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KİT: Kemik iliği transplantasyon ünitesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation GKS: Glaskow koma skalası, SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, ARDS: Akut respiratuar distres sendromu, Sayısal veriler; medyan [çeyrekler arası aralık], kategorik veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

#### 4.2 Hastaların Sepsis ve Enfeksiyon Odakları ile Üreyen Mikroorganizmalar Açısından Değerlendirmesi

Tüm hastalar içerisinde YBÜ'ye yatış anında 164 (%81,2) hastada klinik sepsis varlığı, 84 (%41,6) hastada şok tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine giriş anında alınan kültürlerde 117 (%57,9) hastada mikroorganizma üremesi saptanmıştır (Tablo-4).

Mikroorganizma üremesi olan hastalar incelendiğinde sıklık sırasına göre görülen enfeksiyonlar, kan dolaşım yolu enfeksiyonu (%36,1) pulmoner enfeksiyonlar (%26,7), üriner enfeksiyonlar (%18,3) ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (%2,5). Klinik sepsis kriterlerini karşılayan fakat herhangi bir odak belirlenemeyen 54 (%26,7) hasta tespit edilmiştir (Tablo-4).

Üreyen mikroorganizma türüne bakıldığında 94 (%46,5) hastada gram negatif bakteri üremesi, 35 (%17,3) hastada gram pozitif bakteri, 24 (%11,9) hastada mantar üremesi tespit edilmiştir. En sık görülen gram negatif bakteriler; *Escherichia coli* (%12,4) *Acinetobacter baumannii* (%9,9) ve *Klebsiella spp* (%9,4)'dir. En sık görülen gram pozitif bakteriler ise *Enterekok spp* (%6,9),ve *koagülaz negatif stafilokoktur* (%5,9). Mantar üremelerine bakıldığında 18 (%8,9) hastada *Candida spp* üremesi, 7 (%3,5) hastada *Aspergillus spp* üremesi tespit edilmiştir. Bunların yanında 4 (%2) hastanın kan örneğinde sitomegalovirüs PCR testi pozitif çıkmıştır (Tablo-4).

Hastaların YBÜ'ne giriş anındaki CRP ortanca değeri 144 [72-248] , CRP zirve ortanca değeri 210 [115-341], YBÜ'nden çıkış anındaki CRP ortanca değeri 98 [52-188] saptanmıştır. CRP'nin giriş anından zirve değerine ulaşma süresi ortanca 1 [0-2] gün olarak saptanmıştır (Tablo-4).

Hastaların YBÜ'ne giriş anındaki prokalsitonin ortanca değeri 1,37 [0.40-7.3] , prokalsitonin zirve ortanca değeri 7,98 [1.49-38.5] , YBÜ'nden çıkış anındaki prokalsitonin ortanca değeri 2,15 [0.5-14.9] saptanmıştır. Prokalsitoninin giriş anından zirve değerine ulaşma süresi ortanca 1 [0-3] gün olarak saptanmıştır (Tablo-4).

**Tablo-4: Sepsis ve Enfeksiyon Verileri**

| Özellikler                        | Tüm Hastalar<br>n=202 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| <b>Klinik Sepsis</b>              | 164 (81,2)            |
| <b>Septik Şok</b>                 | 84 (41,6)             |
| <b>Mikroorganizma Pozitifliği</b> | 117 (57,9)            |
| <b>Enfeksiyon Odağı</b>           |                       |
| Kan dolaşımı yolu                 | 73 (36,1)             |
| Pulmoner                          | 54 (26,7)             |

|                                                         |                  |
|---------------------------------------------------------|------------------|
| Üriner                                                  | 37 (18,3)        |
| Yumuşak doku                                            | 5 (2,5)          |
| Nedeni bilinmeyen                                       | 54 (26,7)        |
| <b>Üreyen Mikroorganizmalar</b>                         |                  |
| Gram negatif bakteri                                    | 94 (46,5)        |
| Gram pozitif bakteri                                    | 35 (17,3)        |
| Mantar                                                  | 24 (11,9)        |
| <b>Gram Negatif Bakteriler</b>                          |                  |
| <i>Escherichia coli</i>                                 | 25 (12,4)        |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                          | 20 (9,9)         |
| <i>Klebsiella spp</i>                                   | 19 (9,4)         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                           | 16 (7,9)         |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                     | 11 (5,4)         |
| Diğer gram negatifler                                   | 22 (10,9)        |
| <b>Gram Pozitif Bakteriler</b>                          |                  |
| Enterekok spp                                           | 14 (6,9)         |
| <i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i>                   | 12 (5,9)         |
| Diğer gram pozitifler                                   | 12 (5,9)         |
| <b>Mantarlar</b>                                        |                  |
| Candida spp                                             | 18 (8,9)         |
| Aspergillus spp                                         | 7 (3,5)          |
| <b>CMV PCR pozitifliği</b>                              | 4 (2)            |
| <b>CRP-giriş</b>                                        | 144 [72-248]     |
| <b>CRP-zirve değer</b>                                  | 210 [115-341]    |
| <b>CRP-zirve süresi için geçen süre (gün)</b>           | 1 [0-2]          |
| <b>CRP-çıkış</b>                                        | 98 [52-188]      |
| <b>Prokalsitonin-giriş</b>                              | 1,37 [0.40-7.3]  |
| <b>Prokalsitonin-zirve değer</b>                        | 7,98 [1.49-38.5] |
| <b>Prokalsitonin-zirve süresi için geçen süre (gün)</b> | 1 [0-3]          |



YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CMV: Sitomegalovirüs, CRP: C-reaktif protein Sayısal veriler; medyan [çeyrekler arası aralık], kategorik veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

---

#### **4.3 Sepsisi Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması**

Çalışmada 202 hastadan 162 hastada klinik sepsis tespit edilmiştir. Sepsisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması Tablo-5'te gösterilmiştir.

Buna göre; YBÜ'ye sepsis olan hastalarda yatış APACHE-II ve yatış SOFA skorları daha yüksek (her ikisi için de  $p<0,001$ ), RIFLE skorlamasına göre hasar daha fazla ( $p=0,003$ ), YBÜ'ye renal nedenler ( $p=0,001$ ), nörolojik nedenler ( $p=0,022$ ), endokrinolojik/metabolik nedenlerle ( $p=0,049$ ) yatış daha fazla, YBÜ'ye yatış anında BUN ve kreatin değerleri daha yüksek (sırasıyla  $p=0,014$  ve  $p<0,001$ ) olarak tespit edilmiştir. Sepsis hastalarında progrese hematolojik hastalık, YBÜ'ye yatış öncesi kemoterapi/immunsupresyon öyküsü ve kronik akciğer hastalığı daha sık olarak görülmüştür (sırasıyla  $p=0,050$ ,  $p=0,053$  ve  $p=0,050$ ). Bu hastalara daha fazla invaziv mekanik ventilasyon uygulanmış ( $p=0,016$ ), daha fazla santral venöz katater takılmış ( $p<0,001$ ), ve daha fazla renal replasman tedavisi uygulanmıştır ( $p<0,001$ ). Sepsis olan hastalarda yatış ve zirve CRP ve prokalsitonin değerleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

**Tablo-5: Sepsisi Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması**

| Değişkenler                      | Sepsisi Olan Hastalar<br>n= 164 | Sepsis Olmayan Hastalar<br>n= 38 | p                |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------|
| <b>Yaş</b>                       | 58 [53-59]                      | 58 [50-61]                       | 0,772            |
| <b>Erkek Cinsiyet</b>            | 103 (63)                        | 23 (61)                          | 0,794            |
| <b>Kadın Cinsiyet</b>            | 61 (37)                         | 15 (39)                          | 0,731            |
| <b>YBÜ Öncesi Yattığı Servis</b> |                                 |                                  |                  |
| Hematoloji servisi               | 129 (78,7)                      | 32 (84,2)                        | 0,443            |
| KİT ünitesi                      | 15 (9,1)                        | 2 (5,3)                          | 0,646            |
| Acil servisi                     | 14 (8,5)                        | 2 (5,3)                          | 0,745            |
| Diğer servisler                  | 6 (3,7)                         | 2 (5,3)                          | 0,741            |
| <b>Yatış APACHE Skoru</b>        | 25 [24-27]                      | 18 [17-21]                       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Yatış GKS Skoru</b>           | 14 [11-14]                      | 15 [11-15]                       | 0,327            |
| <b>Yatış SOFA Skoru</b>          | 9 [8-10]                        | 4 [4-7]                          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>YBÜ Yatış RIFLE Skoru</b>     |                                 |                                  |                  |
| Normal                           | 53 (32,3)                       | 13 (34,2)                        | 0,823            |
| Risk                             | 63 (38,4)                       | 21 (55,3)                        | 0,058            |
| Hasar                            | 19 (11,6)                       | 0 (0)                            | <b>0,003</b>     |
| Yetmezlik                        | 13 (7,9)                        | 0 (0)                            | 0,134            |
| Kayıp                            | 6 (3,7)                         | 3 (7,9)                          | 0,375            |
| SDBY                             | 10 (6,1)                        | 1 (2,6)                          | 0,694            |
| Akut böbrek yetmezliği/hasarı    | 95 (57,9)                       | 21 (55,3)                        | 0,765            |
| Kronik böbrek hastalığı          | 16 (9,8)                        | 4 (10,5)                         | 1,000            |
| <b>YBÜ Yatış Tanısı</b>          |                                 |                                  |                  |
| Pulmoner                         | 117 (71,5)                      | 22 (57,9)                        | 0,107            |
| Renal                            | 73 (44,5)                       | 6 (15,8)                         | <b>0,001</b>     |
| Nörolojik                        | 39 (23,8)                       | 16 (42,1)                        | <b>0,022</b>     |

|                                         |                   |                   |                  |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Endokrin/metabolik                      | 39 (23,8)         | 15 (39,5)         | <b>0,049</b>     |
| Kardiyak                                | 35 (21,3)         | 10 (26,3)         | 0,507            |
| Gastrointestinal                        | 22 (13,4)         | 3 (7,9)           | 0,426            |
| ARDS                                    | 14 (8,5)          | 1 (2,6)           | 0,312            |
| Cerrahi                                 | 3 (1,8)           | 2 (5,3)           | 0,237            |
| <b>Yatış Kan Değerleri</b>              |                   |                   |                  |
| BUN                                     | 26 [30-37]        | 22 [19-29]        | <b>0,014</b>     |
| Kreatin                                 | 0,99 [1,37-1,83]  | 0,6 [0,59-1,19]   | <b>&lt;0,001</b> |
| Beyaz küre                              | 2475 [5400-21200] | 5400 [4500-11100] | 0,155            |
| Nötrofil sayısı                         | 1600 [3600-15400] | 3320 [2500-7300]  | 0,456            |
| <b>Nötropeni Varlığı</b>                | 91 (55,5)         | 19 (50)           | 0,540            |
| <b>Altta Yatan Hematolojik Hastalık</b> |                   |                   |                  |
| Akut lösemi                             | 57 (34,8)         | 12 (31,6)         | 0,710            |
| Lenfoma                                 | 49 (29,9)         | 10 (26,3)         | 0,663            |
| Plazma hücre hastalıkları               | 44 (26,8)         | 11 (28,9)         | 0,792            |
| Myelodisplastik sendrom                 | 2 (1,2)           | 1 (2,6)           | 0,467            |
| Aplastik anemi                          | 2 (1,2)           | 2 (5,3)           | 0,161            |
| Kronik myeloproliferatif hastalık       | 2 (1,2)           | 0 (0)             | 1,00             |
| Kronik lenfositik lösemi                | 5 (3)             | 2 (5,3)           | 0,618            |
| Diğer hematolojik tanı                  | 3 (1,8)           | 0 (0)             | 1,00             |
| <b>Hematolojik hastalık durumu</b>      |                   |                   |                  |
| Yanıt değerlendirmesi olmayan           | 48 (29,3)         | 8 (21,1)          | 0,308            |
| Yeni tanı hastalık                      | 34 (20,7)         | 7 (18,4)          | 0,750            |
| Nüks                                    | 31 (18,9)         | 11 (28,9)         | 0,169            |
| Progrese hastalık                       | 23 (14)           | 2 (5,3)           | <b>0,050</b>     |
| Remisyonunda hastalık                   | 22 (13,4)         | 10 (26,3)         | 0,177            |
| Yanıtsız terminal dönem                 | 4 (2,4)           | 0 (0)             | 1,00             |
| <b>Allojenik Kök Hücre Nakli</b>        | 36 (22)           | 13 (34,2)         | 0,112            |

|                                                          |                  |                |                  |
|----------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| <b>Otolog Kök Hücre Nakli</b>                            | 28 (17,1)        | 2 (5,3)        | 0,065            |
| <b>Kemoterapi/İmmünsüpresyon</b>                         | 89 (54,3)        | 14 (6,9)       | <b>0,053</b>     |
| <b>Altta Yatan Diğer Hastalıklar</b>                     |                  |                |                  |
| Kronik böbrek hastalıkları                               | 36 (22)          | 5 (13,2)       | 0,225            |
| Endokrinolojik/metabolik hastalıklar                     | 34 (20,7)        | 14 (36,8)      | 0,036            |
| Kardiyak Hastalıklar                                     | 30 (18,3)        | 9 (23,7)       | 0,448            |
| Kronik akciğer hastalıkları                              | 22 (13,4)        | 10 (26,3)      | <b>0,050</b>     |
| Diğer neoplaziler                                        | 20 (12,2)        | 3 (7,9)        | 0,579            |
| Nörolojik Hastalıklar                                    | 7 (4,3)          | 1 (2,6)        | 1,00             |
| <b>İnvaziv Mekanik Ventilasyon</b>                       | 104 (63,4)       | 16 (42,1)      | <b>0,016</b>     |
| <b>Noninvaziv Mekanik Ventilasyon</b>                    | 66 (40,2)        | 15 (7,4)       | 0,930            |
| <b>Santral Venöz Katater</b>                             | 127 (77,4)       | 16 (36,8)      | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Renal Replasman Tedavisi</b>                          | 73 (44,5)        | 5 (13,2)       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Mikroorganizma Pozitifliği</b>                        | 109 (66,5)       | 8 (21,1)       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP-giriş</b>                                         | 176 [177-219]    | 72 [52-105]    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP-zirve değer</b>                                   | 238 [242-289]    | 79 [72-135]    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP-zirve süresi için geçen süre (gün)</b>            | 1 [1-2]          | 1 [1-3]        | 0,695            |
| <b>CRP-çıkış</b>                                         | 129 [142-183]    | 34 [40-78]     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin-giriş</b>                               | 2,2 [7,5-14,3]   | 0,2 [0,2-0,4]  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin- zirve değer</b>                        | 15,8 [33,5-56,3] | 0,6 [0,22-3,5] | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin- zirve süresi için geçen süre (gün)</b> | 1 [2-3]          | 1 [1-3]        | <b>0,030</b>     |
| <b>Prokalsitonin-çıkış</b>                               | 3,5 [14,8-31,5]  | 0,19 [0,1-5,0] | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin yüksekliği</b>                          | 137 (83,5)       | 10 (26,3)      | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>YBÜ Yatış Süresi</b>                                  | 7 [8-12]         | 6 [5-9]        | 0,240            |
| <b>YBÜ Mortalitesi</b>                                   | 83 (50,6)        | 5 (13,2)       | <b>&lt;0,001</b> |

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KİT: Kemik iliği transplantasyon ünitesi, GKS: Glaskow koma skalası, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, Sayısal veriler; medyan [çeyrekler arası aralık], kategorik veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Klinik sepsisi bağımsız olarak belirleyen faktörleri tespit edebilmek amacıyla, tek değişkenli analizde  $p<0.05$  olan değişkenler arasında YBÜ'ye yatış APACHE II skoru, yatış prokalsitonin ve CRP düzeyleri, renal veya nörolojik nedenli yatış ve progrese hastalık mevcudiyeti lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Buna göre, YBÜ'ye yatış prokalsitonin değerinin yüksek olmasının en önemli bağımsız parametre olduğu görülmüştür (OR:30 CI: 6-159,  $p<0,001$ ) (Tablo-6).

**Tablo-6: Klinik Sepsisi Bağımsız Olarak Belirleyen Parametreler**

| Bağımsız Değişkenler                  | OR (CI)                | p      |
|---------------------------------------|------------------------|--------|
| Prokalsitonin yatış değeri yüksekliği | 29,935 (6,625-159,299) | <0,001 |
| APACHE-II skoru yüksekliği            | 1,134 (1,048-1,236)    | 0,002  |
| Nörolojik nedenli yatış               | 0,279 (0,090-0,867)    | 0,027  |
| Progrese hastalık mevcudiyeti         | 3,367 (0,545-20,820)   | 0,191  |
| Renal nedenli yatış                   | 2,328 (0,697-7,780)    | 0,210  |
| CRP giriş değeri yüksekliği           | 1,003 (0,997-1,010)    | 0,325  |

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRP: C-reaktif protein OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

#### 4.4 Sepsisi Olan Hastalarda Prokalsitonin Seviyesi Yüksek Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Prokalsitonin seviyesi yüksek olan hastalarda; YBÜ'ye yatış anında RIFLE skorlamasında hasar gurubunda olduğu ( $p=0,007$ ), YBÜ'ye yatış tanısının renal

nedenlerden kaynaklı olduğu ( $p=0,048$ ), hematolojik hastalık durumunun progrese hastalık döneminde olduğu ( $p=0,017$ ), YBÜ'ye yatış öncesi kemoterapi ve immünsüpresif tedavi almış olduğu ( $p=0,022$ ), altta yatan kronik akciğer hastalığı ve altta yatan diğer neoplazi tanılarının olduğu (sırası ile  $p=0,006$ ,  $p=0,035$ ), daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulandığı (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p=0,025$ ), daha fazla renal replasman tedavisi uygulandığı ( $p<0,001$ ), YBÜ'ye giriş anında daha fazla şok tablosu olduğu ( $p=0,019$ ), CRP giriş değerinin yüksek olduğu ( $p>0,001$ ), CRP zirve değerinin yüksek olduğu ( $p=0,009$ ), CRP giriş değerinden zirve değerine ulaşma için geçen gün sayısının daha kısa olduğu ( $p=0,002$ ), prokalsitonin zirve değerine ulaşma için geçen gün sayısının daha kısa olduğu ( $p=0,002$ ) saptanmıştır. (Tablo-7)

**Tablo 7: Sepsisi Olan Hastalarda YBÜ'ye Giriş Anında Prokalsitonin Düzeyi Yüksek Olan Hastalarla Olmayan Hastaların Karşılaştırılması**

| Değişkenler                      | Prokalsitonin<br>Yüksek Olan<br>Hastalar n = 137 | Prokalsitonin<br>Yüksek Olmayan<br>Hastalar<br>n = 27 | p     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------|
| <b>Yaş</b>                       | 58 [53-59]                                       | 60 [54-67]                                            | 0,186 |
| <b>Erkek Cinsiyet</b>            | 84 (61,3)                                        | 19 (70,4)                                             | 0,792 |
| <b>Kadın Cinsiyet</b>            | 53 (38,7)                                        | 8 (29,6)                                              | 0,792 |
| <b>YBÜ Öncesi Yattığı Servis</b> |                                                  |                                                       |       |
| Hematoloji servisi               | 106 (77,4)                                       | 23 (85,2)                                             | 0,820 |
| KİT ünitesi                      | 12 (8,8)                                         | 3 (11,1)                                              | 0,716 |
| Acil servisi                     | 14 (10,2)                                        | 0 (0)                                                 | 0,129 |
| Diğer servisler                  | 5 (3,6)                                          | 1 (3,7)                                               | 1,000 |
| <b>Yatış APACHE Skoru</b>        | 25 [24-28]                                       | 25 [23-29]                                            | 0,802 |
| <b>Yatış GKS Skoru</b>           | 14 [10-13]                                       | 13 [11-15]                                            | 0,934 |
| <b>Yatış SOFA Skoru</b>          | 9 [9-10]                                         | 8 [7-9]                                               | 0,160 |
| <b>YBÜ Yatış RIFLE Skoru</b>     |                                                  |                                                       |       |

|                                         |                   |                  |              |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------|--------------|
| Normal                                  | 41 (29,9)         | 12 (44,4)        | 1,560        |
| Risk                                    | 54 (39,4)         | 9 (33,3)         | 0,142        |
| Hasar                                   | 16 (11,7)         | 3 (11,1)         | <b>0,007</b> |
| Yetmezlik                               | 12 (8,8)          | 1 (3,7)          | 0,696        |
| Kayıp                                   | 6 (4,4)           | 0 (0)            | 0,591        |
| SDBY                                    | 8 (5,8)           | 2 (7,4)          | 0,670        |
| Akut böbrek hasarı                      | 82 (59,9)         | 13 (48,1)        | 0,833        |
| Kronik böbrek hastalığı                 | 14 (10,2)         | 2 (7,4)          | 1,000        |
| <b>YBÜ Yatış Tanısı</b>                 |                   |                  |              |
| Pulmoner                                | 100 (73)          | 17 (63)          | 0,673        |
| Renal                                   | 62 (45,3)         | 11 (40,7)        | <b>0,048</b> |
| Nörolojik                               | 30 (21,9)         | 9 (33,3)         | 0,220        |
| Endokrin/metabolik                      | 30 (21,9)         | 9 (33,3)         | 0,220        |
| Kardiyak                                | 27 (19,7)         | 8 (29,6)         | 0,303        |
| Gastrointestinal                        | 21 (15,3)         | 1 (3,7)          | 0,130        |
| ARDS                                    | 14 (10,2)         | 1 (2,6)          | 0,129        |
| Cerrahi                                 | 3 (2,2)           | 0 (0)            | 1,000        |
| <b>Yatış Kan Değerleri</b>              |                   |                  |              |
| BUN                                     | 29 [30-38]        | 22 [23-38]       | 0,451        |
| Kreatin                                 | 1,00 [1,38-1,90]  | 1,33 [0,94-1,89] | 0,570        |
| Beyaz küre                              | 2550 [4500-20700] | 2270 [938-42595] | 0,744        |
| Nötrofil sayısı                         | 1600 [2900-14000] | 1080 [10-30000]  | 0,751        |
| <b>Nötropeni Varlığı</b>                | 74 (54)           | 17 (63)          | 0,414        |
| <b>Altta Yatan Hematolojik Hastalık</b> |                   |                  |              |
| Akut lösemi                             | 49 (35,8)         | 8 (29,6)         | 0,619        |
| Lenfoma                                 | 41 (29,9)         | 8 (29,6)         | 0,663        |
| Plazma hücre hastalıkları               | 33 (24,1)         | 11 (40,7)        | 0,122        |
| Myelodisplastik sendrom                 | 2 (1,5)           | 0 (0)            | 1,000        |
| Aplastik anemi                          | 2 (1,5)           | 0 (0)            | 1,000        |
| Kronik myeloproliferatif hastalık       | 2 (1,5)           | 0 (0)            | 1,000        |

|                                       |            |           |                  |
|---------------------------------------|------------|-----------|------------------|
| Kronik lenfositik lösemi              | 5 (3,6)    | 0 (0)     | 0,592            |
| Diğer hematolojik tanı                | 3 (2,2)    | 0(0)      | 1,000            |
| <b>Hematolojik hastalık durumu</b>    |            |           |                  |
| Yanıt değerlendirmesi olmayan         | 42 (30,7)  | 6 (22,2)  | 0,421            |
| Yeni tanı hastalık                    | 26 (19)    | 8 (29,6)  | 0,976            |
| Progrese hastalık                     | 23 (14)    | 2 (5,3)   | <b>0,017</b>     |
| Nüks                                  | 19 (13,9)  | 4 (14,8)  | 0,744            |
| Remisyonunda hastalık                 | 16 (11,7)  | 6 (22,2)  | <b>0,050</b>     |
| Yanıtsız terminal dönem               | 4 (2,9)    | 0 (0)     | 1,000            |
| <b>Allojenik Kök Hücre Nakli</b>      | 31 (22,6)  | 5 (18,5)  | 0,047            |
| <b>Otolog Kök Hücre Nakli</b>         | 25 (18,2)  | 3 (11,1)  | 0,575            |
| <b>Kemoterapi / İmmünsüpresyon</b>    | 74 (54)    | 15 (55,6) | <b>0,022</b>     |
| <b>Altta Yatan Diğer Hastalıklar</b>  |            |           |                  |
| Kronik böbrek hastalıkları            | 34 (24,8)  | 2 (7,4)   | 0,072            |
| Endokrinolojik/metabolik hastalıklar  | 26 (19)    | 8 (29,6)  | 0,976            |
| Kardiyak Hastalıklar                  | 23 (16,8)  | 7 (25,9)  | 0,280            |
| Kronik akciğer hastalıkları           | 19 (13,9)  | 3 (11,1)  | <b>0,006</b>     |
| Diğer neoplaziler                     | 17 (12,4)  | 3 (11,1)  | <b>0,035</b>     |
| Nörolojik Hastalıklar                 | 5 (3,6)    | 2 (7,4)   | 0,324            |
| <b>İnvaziv Mekanik Ventilasyon</b>    | 87 (63,5)  | 17 (63)   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Noninvaziv Mekanik Ventilasyon</b> | 56 (40,9)  | 10 (37)   | <b>0,025</b>     |
| <b>Santral Venöz Katater</b>          | 105 (76,6) | 22 (81,5) | 0,089            |
| <b>Renal Replasman Tedavisi</b>       | 61 (44,5)  | 12 (44,4) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>YBÜ Yatış Süresi</b>               | 6 [8-12]   | 10 [8-16] | 0,121            |
| <b>YBÜ Mortalitesi</b>                | 67 (48,9)  | 16 (59,3) | 0,068            |
| <b>YBÜ'de Şok Tablosu Varlığı</b>     | 71 (51,8)  | 13 (48,1) | <b>0,019</b>     |
| <b>Mikroorganizma Üremesi</b>         | 89 (65)    | 20 (74,1) | 0,481            |
| <b>Enfeksiyon Odağı</b>               |            |           |                  |
| Kan dolaşımı                          | 62 (45,3)  | 9 (33,7)  | 0,865            |



|                                       |               |               |                  |
|---------------------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Pulmoner                              | 40 (29,2)     | 10 (37)       | 0,337            |
| Üriner                                | 22 (16,1)     | 10 (37)       | 0,362            |
| Yumuşak doku                          | 4 (2,9)       | 1 (3,7)       | 1,000            |
| Nedeni bilinmeyen                     | 47 (34,3)     | 7 (25,9)      | 0,388            |
| <b>Üreyen Mikroorganizmalar</b>       |               |               |                  |
| Gram negatif bakteri                  | 71 (51,8)     | 19 (70,4)     | <b>0,032</b>     |
| Gram pozitif bakteri                  | 25 (18,2)     | 6 (22,2)      | 0,232            |
| Mantar                                | 17 (12,4)     | 4 (14,8)      | 0,754            |
| <b>Gram Negatif Bakteriler</b>        |               |               |                  |
| <i>Escherichia coli</i>               | 19 (13,9)     | 4 (14,8)      | <b>0,017</b>     |
| <i>Klebsiella spp</i>                 | 15 (10,9)     | 4 (14,8)      | 0,060            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>         | 14 (10,2)     | 2 (7,4)       | <b>0,009</b>     |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>        | 12 (8,8)      | 7 (25,8)      | <b>0,019</b>     |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | 9 (6,6)       | 2 (7,4)       | <b>0,025</b>     |
| Diğer gram negatifler                 | 14 (10,2)     | 6 (22,2)      | 0,105            |
| <b>Gram Pozitif Bakteriler</b>        |               |               |                  |
| <i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i> | 10 (7,3)      | 2 (7,4)       | 0,984            |
| <i>Enterekok spp</i>                  | 10 (7,3)      | 0 (0)         | 0,371            |
| Diğer gram pozitifler                 | 7 (5,1)       | 5 (18,5)      | <b>0,029</b>     |
| <b>Mantarlar</b>                      |               |               |                  |
| <i>Candida_spp</i>                    | 12 (8,8)      | 4 (14,8)      | 0,305            |
| <i>Aspergillus_spp</i>                | 6 (4,4)       | 0 (0)         | 0,591            |
| <b>CMV</b>                            | 3 (1,8)       | 1 (3,7)       | 0,517            |
| <b>CRP-giriş</b>                      | 205 [200-244] | 58 [50-94]    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>CRP-zirve değer</b>                | 247 [251-297] | 145 [143-280] | <b>0,009</b>     |
| <b>CRP-çıkış</b>                      | 141 [140-185] | 82 [80-221]   | 0,134            |

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KİT: Kemik iliği transplantasyon ünitesi, GKS: Glaskow koma skalası, SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, Sayısal veriler; medyan [çeyrekler arası aralık], kategorik veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

#### 4.5 CRP ve Prokalsitoninin Sepsis Tanısındaki Değeri

CRP ve prokalsitonin seviyelerinin sepsis tanısını koymadaki değerleri ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir. (Şekil-2 ve Şekil-3) Buna göre sepsis tanısını koymada en değerli parametrenin hastanın YBÜ’nde takibi sırasındaki prokalsitonin seviyesinin zirve değeri (AUC=0,938  $p<0,001$ ) olduğu görülmüştür. Sonrasında sırası ile giriş prokalsitonin değeri (AUC=0,901  $p<0,001$ ), CRP zirve değeri (AUC=0,840  $p<0,001$ ), giriş CRP değeri (AUC=0,795  $p<0,001$ ) gelmektedir (Tablo8).

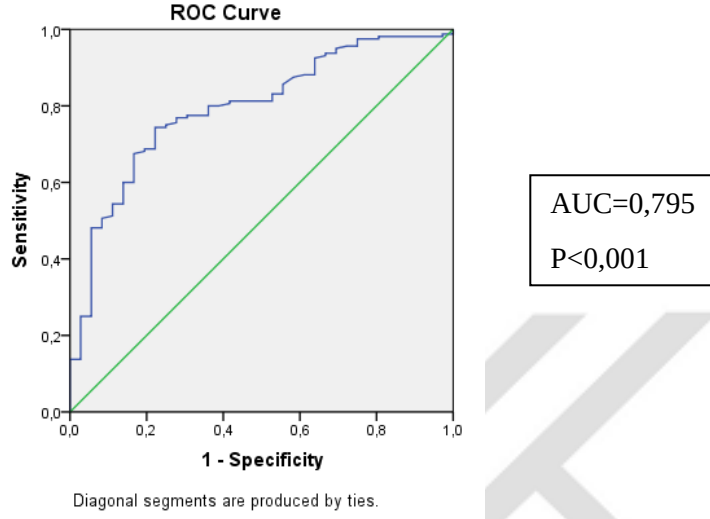
**Tablo-8: CRP ve Prokalsitoninin Sepsis Tanısındaki Değeri**

| Parametre                  | AUC   | p      |
|----------------------------|-------|--------|
| Prokalsitonin zirve değeri | 0,938 | <0,001 |
| Giriş prokalsitonin değeri | 0,901 | <0,001 |
| CRP zirve değeri           | 0840  | <0,001 |
| Giriş CRP değeri           | 0,795 | <0,001 |

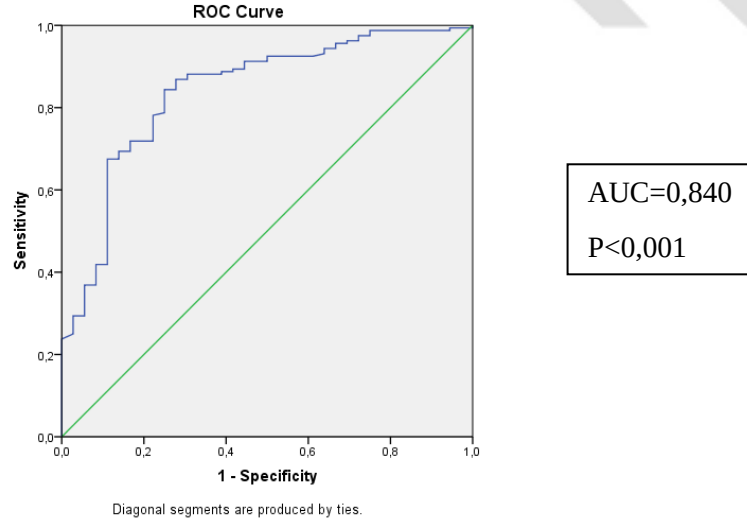
AUC: Area Under the Curve / Eğri Altında Kalan Alan, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CRP: C-reaktif Protein

## Şekil-2: CRP'nin Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

### 2.a Giriş CRP değeri

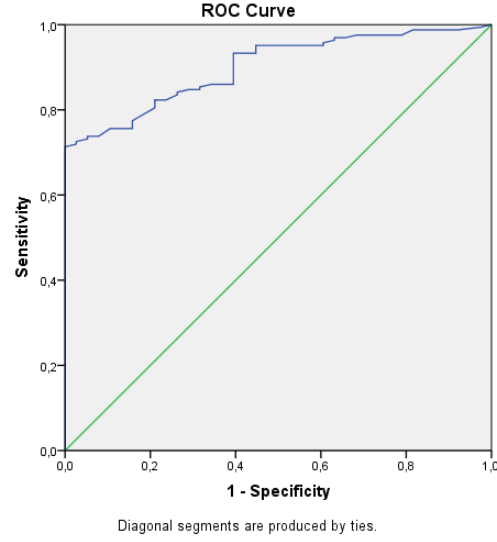


### 2.b Zirve CRP değeri



### Şekil-3: Prokalsitoninin Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

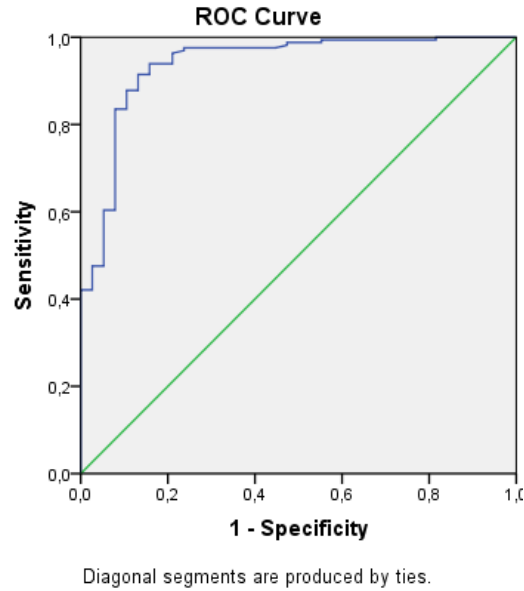
#### 3.a Giriş Prokalsitonin Değeri



AUC=0,901

P<0,001

#### 3.b Zirve Prokalsitonin Değeri



AUC=0,938

P<0,001

YBÜ'ye giriş anındaki CRP ve prokalsitonin değerlerinin sepsis tanısı koymadaki duyarlılık ve özgünlüklerine bakıldığında; prokalsitonin değerinin 0,25 ng/mL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılık %93 özgünlük %58, Prokalsitonin değeri 0,5 ng/mL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılık %82 özgünlük %77, prokalsitonin değerinin 1 ng/mL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılık %70 özgünlük %100 olarak saptanmıştır. CRP değerini 10 mg/dL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılık % 98 özgünlük %17, CRP değerini 50 mg/dL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılık % 85 özgünlük %45, CRP değerini 100 mg/dL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılık % 75 özgünlük %78 olarak saptanmıştır (Tablo-9).

**Tablo-9: YBÜ'ye Giriş Anındaki Prokalsitonin ve CRP Değerlerinin Sepsis Tanısı Koymadaki Duyarlılık ve Özgünlükleri**

| Parametre            | Değer      | Duyarlılık % | Özgünlük % |
|----------------------|------------|--------------|------------|
| <b>Prokalsitonin</b> | 0,25 ng/mL | 93           | 58         |
| <b>Prokalsitonin</b> | 0,5 ng/mL  | 82           | 77         |
| <b>Prokalsitonin</b> | 1 ng/mL    | 70           | 100        |
| <b>CRP</b>           | 10 mg/L    | 98           | 17         |
| <b>CRP</b>           | 50 mg/L    | 85           | 45         |
| <b>CRP</b>           | 100 mg/L   | 75           | 78         |

#### 4.6 CRP ve Prokalsitoninin Farklı Mikroorganizmalardaki Sepsis Tanısındaki Değeri

##### 4.6.1 CRP ve Prokalsitoninin Gram Negatif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

CRP ve prokalsitonin seviyelerinin gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısını koymadaki değerleri ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir (Şekil-4 ve Şekil-5). Buna göre gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısını koymada en değerli parametrenin hastanın YBÜ’nde takibi sırasındaki prokalsitonin seviyesinin zirve değeri (AUC=0,760 p<0,001) olduğu görülmüştür. Sonrasında sırasıyla; CRP zirve değeri (AUC=0,657 p<0,001), giriş prokalsitonin değeri (AUC=0,654 p<0,001), giriş CRP değeri (AUC=0,645 p<0,001) gelmektedir (Tablo-10).

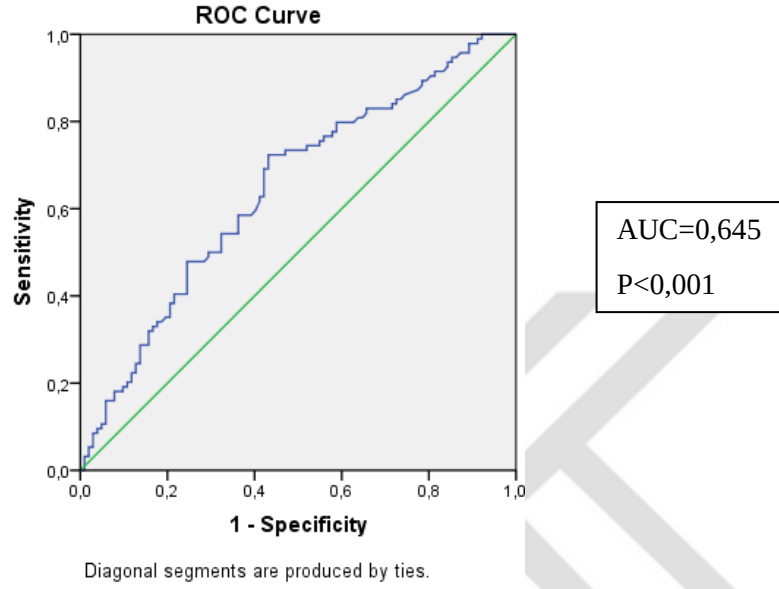
**Tablo-10: CRP ve Prokalsitoninin Gram Negatif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri**

| Parametre                  | AUC   | p      |
|----------------------------|-------|--------|
| Prokalsitonin zirve değeri | 0,760 | <0,001 |
| CRP zirve değeri           | 0,657 | <0,001 |
| Giriş prokalsitonin değeri | 0,654 | <0,001 |
| Giriş CRP değeri           | 0,645 | <0,001 |

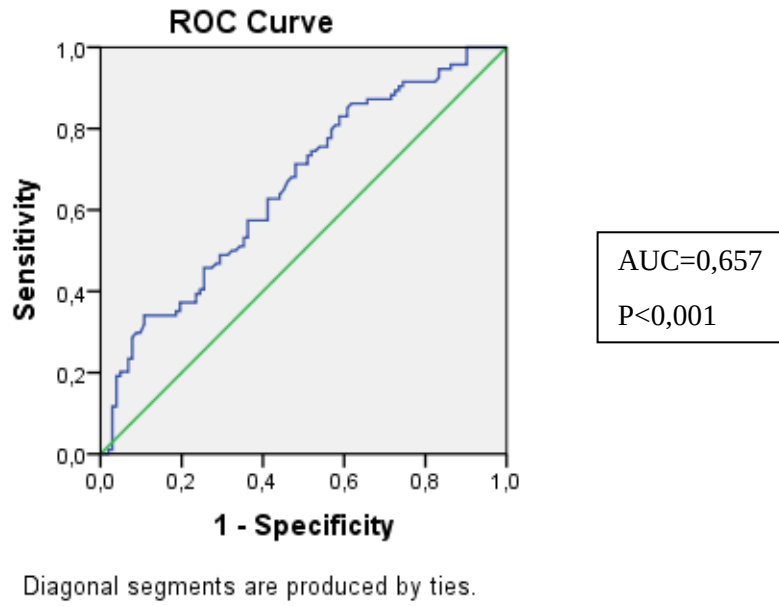
AUC: Area Under the Curve / Eğri Altında Kalan Alan, CRP: C-reaktif Protein

**Şekil-4: CRP'nin Gram Negatif Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri**

**4.a Giriş CRP değeri**

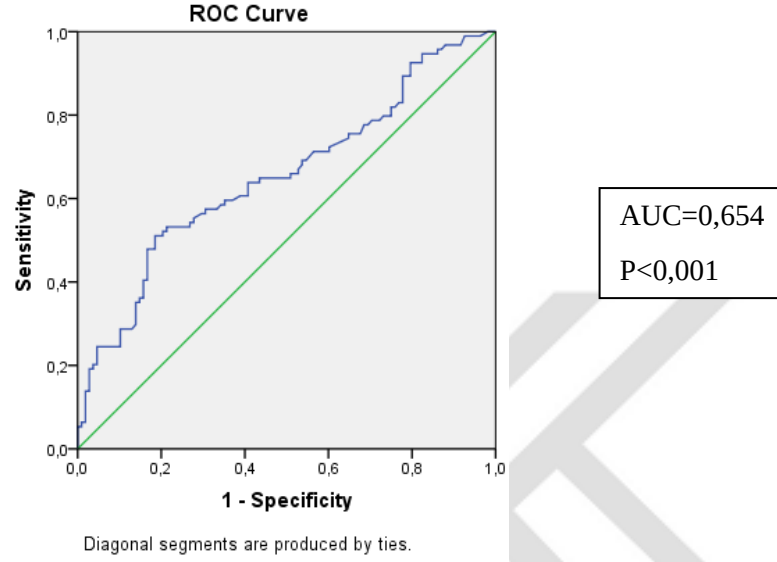


**4.a Zirve CRP değeri**

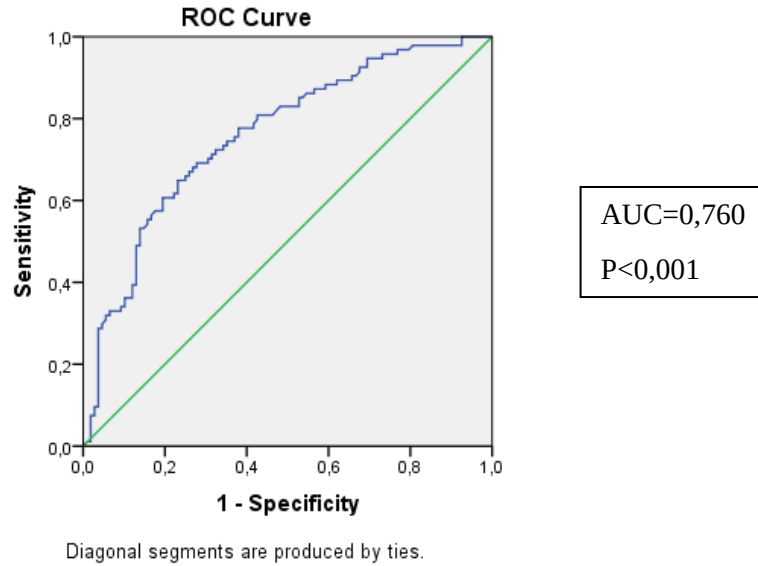


## Şekil-5: Prokalsitoninin Gram Negatif Sepsis Tanısı Koymadaki Değeri

### 5.a Giriş prokalsitonin değeri



### 5.b Zirve prokalsitonin değeri





YBÜ'ye giriş anındaki CRP ve prokalsitonin değerlerinin gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısı koymadaki duyarlılık ve özgünlüklerine bakıldığında; prokalsitonin değerinin 0,25 ng/mL alınması durumunda gram negatif sepsis tanısı koymadaki duyarlılığı %89 özgünlüğü %22, prokalsitonin değeri 0,5 ng/mL alınması durumunda gram negatif sepsis tanısı koymadaki duyarlılığı %75, özgünlüğü %36, prokalsitonin değeri 1 ng/mL alınması durumunda gram negatif sepsis tanısı koymadaki duyarlılığı %65 özgünlüğü %50 olarak saptanmıştır. CRP değerinin 10 mg/dL alınması durumunda gram negatif sepsis tanısı koymadaki duyarlılığı % 98, özgünlüğü %8, CRP değerinin 50 mg/dL alınması durumunda gram negatif sepsis tanısı koymadaki duyarlılığı % 86 özgünlüğü %26, CRP değerinin 100 mg/dL alınması durumunda sepsis tanısı koymadaki duyarlılığı % 75, özgünlüğü %46 olarak saptanmıştır (Tablo-11).

**Tablo-11: YBÜ'ye Giriş Anındaki Prokalsitonin ve CRP Değerlerinin Gram Negatif Sepsis Tanısı Koymadaki Duyarlılık ve Özgünlükleri**

| Parametre            | Değer      | Duyarlılık % | Özgünlük % |
|----------------------|------------|--------------|------------|
| <b>Prokalsitonin</b> | 0,25 ng/mL | 89           | 22         |
| <b>Prokalsitonin</b> | 0,5 ng/mL  | 75           | 36         |
| <b>Prokalsitonin</b> | 1 ng/mL    | 65           | 50         |
| <b>CRP</b>           | 10 mg/L    | 98           | 8          |
| <b>CRP</b>           | 50 mg/L    | 86           | 26         |
| <b>CRP</b>           | 100 mg/L   | 75           | 46         |

CRP: C-Reaktif Protein

Gram negatif bakteriler ayrı incelendiğinde CRP ve prokalsitoninin sepsis etolojisindeki farklı mikroorganizmaların tanısındaki değeri Tablo-12’de gösterilmiştir. Buna göre zirve prokalsitonin seviyesinin klinik sepsis tanısını koymadaki değerliliği en fazla *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında (AUC=0,816 p<0,001), ve daha az olarak *Acinetobacter baumannii* (AUC=0,716 p=0,002) ve *Klebsiella spp* enfeksiyonlarında (AUC=0,664 p=0,019) tespit edilmiştir.

**Tablo-12: CRP ve Prokalsitoninin Farklı Gram Negatif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri**

| <u>Gram Negatif</u>     | <u>Prokalsitonin</u> |              | <u>Prokalsitonin</u> |                  | <u>CRP giriş</u> |          | <u>CRP zirve</u> |              |
|-------------------------|----------------------|--------------|----------------------|------------------|------------------|----------|------------------|--------------|
| <u>Bakteriler</u>       | <u>yatış</u>         |              | <u>zirve</u>         |                  |                  |          |                  |              |
|                         | <u>Değer</u>         | <u>p</u>     | <u>Değer</u>         | <u>p</u>         | <u>Değer</u>     | <u>p</u> | <u>Değer</u>     | <u>p</u>     |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,599                | 0,111        | 0,569                | 0,256            | 0,566            | 0,290    | 0,549            | 0,431        |
| <i>A.baumannii</i>      | 0,478                | 0,742        | <b>0,716</b>         | <b>0,002</b>     | 0,522            | 0,742    | <b>0,666</b>     | <b>0,015</b> |
| <i>Klebsiella spp</i>   | <b>0,647</b>         | <b>0,036</b> | <b>0,664</b>         | <b>0,019</b>     | 0,551            | 0,463    | 0,521            | 0,763        |
| <i>P.aeruginosa</i>     | 0,572                | 0,343        | <b>0,816</b>         | <b>&lt;0,001</b> | 0,538            | 0,616    | <b>0,685</b>     | <b>0,014</b> |
| <i>S. maltophilia</i>   | 0,569                | 0,444        | 0,571                | 0,432            | 0,599            | 0,270    | 0,542            | 0,638        |
| Diğer gram negatifler   | 0,571                | 0,279        | <b>0,641</b>         | <b>0,032</b>     | 0,579            | 0,225    | 0,579            | 0,229        |

#### 4.6.2 CRP ve Prokalsitoninin Gram Pozitif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

C- reaktif protein ve prokalsitonin seviyelerinin gram pozitif bakteriler ile gelişen sepsis tanısını koymadaki değerleri ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir. Buna göre CRP ve prokalsitoninin gram pozitif bakteriler ile gelişen sepsis tanısında değerli olmadığı görülmüştür (Tablo-13).

**Tablo-13: CRP ve Prokalsitoninin Gram Pozitif Bakterilerle Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri**

| Parametre                                                                   | AUC   | p     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| Prokalsitonin zirve değeri                                                  | 0,585 | 0,112 |
| Giriş prokalsitonin değeri                                                  | 0,460 | 0,456 |
| CRP zirve değeri                                                            | 0,588 | 0,107 |
| Giriş CRP değeri                                                            | 0,526 | 0,636 |
| AUC: Area Under the Curve / Eğri Altında Kalan Alan, CRP: C-reaktif Protein |       |       |

#### 4.6.3 CRP ve Prokalsitoninin Mantar Enfeksiyonları ile Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri

C- reaktif protein ve prokalsitonin seviyelerinin mantar enfeksiyonları ile gelişen sepsis tanısını koymadaki değerleri ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir. Buna göre eğri altında kalan alanları düşük olmakla beraber CRP zirve değerinin (AUC=0,684 p=0,004) ve giriş CRP değerinin (AUC=0,658 p=0,014) mantar enfeksiyonları ile gelişen sepsis tanısında değerli olduğu tespit edilmiştir (Tablo-14).

**Tablo-14: CRP ve Prokalsitoninin Mantar Enfeksiyonları ile Gelişen Sepsis Tanısındaki Değeri**

| Parametre                  | AUC   | p            |
|----------------------------|-------|--------------|
| CRP zirve değeri           | 0,684 | <b>0,004</b> |
| Giriş CRP değeri           | 0,658 | <b>0,014</b> |
| Prokalsitonin zirve değeri | 0,609 | 0,083        |
| Giriş prokalsitonin değeri | 0,549 | 0,436        |

AUC: Area Under the Curve / Eğri Altında Kalan Alan, CRP: C-reaktif Protein

#### 4.7 Ölen ve Yaşayan Hastaların Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 202 hastanın 88'i (%43) YBÜ'de ölmüştür. Buna göre ölen hastaların; yatış APACHE-II skorunun yüksek olduğu ( $p < 0,001$ ), yatış GKS skorunun düşük olduğu ( $p < 0,001$ ), yatış SOFA skorunun yüksek olduğu ( $p < 0,001$ ), yatış anındaki RIFLE değerlendirmesinde hasar gurubunda olduğu ( $p=0,018$ ), YBÜ'ye yatış tanısının pulmoner nedenlerden kaynaklandığı ( $p=0,023$ ), hematolojik hastalık durumunun progrese hastalık sınıfında ( $p < 0,001$ ) ve yanıtız terminal dönem sınıfında ( $p=0,035$ ) yer aldığı, altta yatan nörolojik hastalık ( $p=0,022$ ), endokrinolojik/metabolik hastalık ( $p=0,049$ ) ve diğer neoplastik hastalıkların ( $p < 0,001$ ) yer aldığı, YBÜ'nde daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ( $p < 0,001$ ), daha fazla santral venöz katater ( $p < 0,001$ ) ve daha fazla renal replasman tedavisi uygulandığı ( $p < 0,001$ ) saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesine yatışı anında klinik sepsis ve şok tablosunun ( $p < 0,001$ ), YBÜ'ye giriş anında alınan kültürlerde mikroorganizma üremesinin ( $p=0,043$ ), pulmoner kaynaklı ( $p=0,038$ ) ve yumuşak doku kaynaklı ( $p=0,015$ ) odaklarda üremenin, gram negatif bakteri üremesi olmasının ( $p=0,010$ ), *Escherichia coli* ( $p=0,028$ ) ve *Klebsiella spp* ( $p=0,022$ ) üremesi olmasının daha fazla olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesine giriş CRP değerinin yüksek olduğu ( $p=0,017$ ), YBÜ'nde yatışı sırasında CRP zirve değerinin yüksek olduğu ( $p=0,001$ ), YBÜ'nden çıkış CRP

seviyesinin yüksek olduğu ( $p<0,001$ ), YBÜ'ye yatış prokalsitonin değerinin yüksek olduğu ( $p=0,019$ ), YBÜ'nde yatışı sırasında prokalsitonin zirve değerinin yüksek olduğu ( $p=0,001$ ), YBÜ'nden çıkış prokalsitonin seviyesinin yüksek olduğu ( $p<0,001$ ) saptanmıştır (Tablo-15).

**Tablo-15: Ölen ve Yaşayan Hastaların Karşılaştırılması**

| Değişkenler                      | Ölen hastalar<br>n=88 | Yaşayan hastalar<br>n=114 | p                |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------|
| <b>Yaş</b>                       | 58,5 [50-59]          | 58 [53-60]                | 0,777            |
| <b>Erkek Cinsiyet</b>            | 52(59,1)              | 74 (64,9)                 | 0,717            |
| <b>Kadın Cinsiyet</b>            | 36 (40,9)             | 40 (35,1)                 | 0,717            |
| <b>YBÜ Öncesi Yattığı Servis</b> |                       |                           |                  |
| Hematoloji servisi               | 70(79,5)              | 91(79,8)                  | 0,961            |
| KİT ünitesi                      | 7(8)                  | 10(8,8)                   | 0,836            |
| Acil servisi                     | 7(8)                  | 9(7,9)                    | 0,988            |
| Diğer servisler                  | 4(4,5)                | 4(3,5)                    | 0,730            |
| <b>Yatış APACHE Skoru</b>        | 27 [26-30]            | 22 [20-23]                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Yatış GKS Skoru</b>           | 11 [9-12]             | 15 [12-15]                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Yatış SOFA Skoru</b>          | 10 [9-12]             | 7[6-8]                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>YBÜ Yatış RIFLE Skoru</b>     |                       |                           |                  |
| Normal                           | 32 (36,4)             | 34 (24,8)                 | 0,965            |
| Risk                             | 32 (36,4)             | 52 (45,6)                 | 1,00             |
| Hasar                            | 8 (9,1)               | 11 (9,6)                  | <b>0,018</b>     |
| Yetmezlik                        | 8 (9,1)               | 5 (4,4)                   | 1,00             |
| Kayıp                            | 2 (2,3)               | 7 (6,1)                   | 0,304            |
| SDBY                             | 6 (6,8)               | 5 (4,4)                   | 0,538            |
| Akut böbrek hasarı               | 48(54,5)              | 68(59,6)                  | 0,529            |

|                                   |                   |                   |              |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Kronik böbrek hastalığı           | 8 (9,1)           | 12 (10,5)         | 0,115        |
| <b>YBÜ Yatış Tanısı</b>           |                   |                   |              |
| Sepsis                            | 83 (94,3)         | 81 (71,1)         | <0,001       |
| Pulmoner                          | 68(77,3)          | 71 (62,3)         | <b>0,023</b> |
| Renal                             | 36 (4,9)          | 43 (37,7)         | 0,645        |
| Nörolojik                         | 29 (33)           | 26 (22,8)         | 0,108        |
| Endokrin/metabolik                | 19 (21,6)         | 35( 30,7)         | 0,147        |
| Kardiyak                          | 19 (21,6)         | 26 (22,8)         | 0,837        |
| Gastrointestinal                  | 11 (12,5)         | 14 (12,3)         | 0,963        |
| ARDS                              | 10 (11,4)         | 5 (4,4)           | 0,061        |
| Cerrahi                           | 2 (2,3)           | 3 (2,6)           | 1,00         |
| <b>Yatış Kan Değerleri</b>        |                   |                   |              |
| BUN                               | 24 [26-35]        | 24 [28-36]        | 0,682        |
| Kreatin                           | 1,37 [1,22-1,83]  | 0,91 [1,17-1,69]  | 0,979        |
| Beyaz küre                        | 2400 [2700-20000] | 4030 [3600-22200] | 0,618        |
| MNS                               | 1600 [2100-16700] | 1825 [2000-17000] | 0,799        |
| <b>Nötropeni Varlığı</b>          |                   |                   |              |
|                                   | 49 (55,7)         | 61 (53,5)         | 0,758        |
| <b>Hematolojik Hastalık</b>       |                   |                   |              |
| Akut lösemi                       | 32 (36,4)         | 37(32,5)          | 0,561        |
| Lenfoma                           | 24(27,3)          | 35(30,7)          | 0,595        |
| Plazma hücre hastalıkları         | 24(27,3)          | 31(27,2)          | 0,990        |
| Myelodisplastik sendrom           | 1(1,1)            | 2(1,8)            | 1,00         |
| Aplastik anemi                    | 2(2,3)            | 2(1,8)            | 1,00         |
| Kronik myeloproliferatif hastalık | 1(1,1)            | 1(0,9)            | 1,00         |
| Kronik lenfositik lösemi          | 2(2,3)            | 5(4,4)            | 0,701        |
| Diğer hematolojik tanı            | 2(2,3)            | 1(0,9)            | 0,581        |
| <b>Hematolojik Durumu</b>         | <b>Hastalık</b>   |                   |              |

|                                          |          |          |        |
|------------------------------------------|----------|----------|--------|
| Yanıt değerlendirmesi olmayan            | 23(26,1) | 33(28,9) | 0,658  |
| Progrese hastalık                        | 19(21,6) | 6(5,3)   | <0,001 |
| Nüks                                     | 19(21,6) | 23(20,2) | 0,806  |
| Yeni tanı hastalık                       | 13(14,8) | 28(24,6) | 0,086  |
| Remisyonunda hastalık                    | 10(11,4) | 22(19,3) | 0,126  |
| Yanıtsız terminal dönem                  | 4(4,5)   | 0        | 0,035  |
| <b>Allojenik Kök Hücre Nakli</b>         | 21(23,9) | 28(24,6) | 0,909  |
| <b>Otolog Kök Hücre Nakli</b>            | 16(18,2) | 14(12,3) | 0,242  |
| <b>Kemoterapi-İmmünsüpresyon</b>         | 47(53,4) | 56(49,1) | 0,546  |
| <b>Altta yatan diğer hastalıklar</b>     |          |          |        |
| Kronik böbrek hastalıkları               | 19(21,6) | 22(19,3) | 0,688  |
| Kronik akciğer hastalıkları              | 11(12,5) | 21(18,4) | 0,253  |
| Kardiyak hastalıklar                     | 16(18,2) | 23(20,2) | 0,722  |
| Nörolojik hastalıklar                    | 7(8)     | 1(0,9)   | 0,022  |
| Endokrinolojik/metabolik hastalık        | 15(17)   | 33(28,9) | 0,049  |
| Diğer neoplaziler                        | 17(19,3) | 6(5,3)   | 0,002  |
| <b>İnvaziv Mekanik Ventilasyon</b>       | 76(86,4) | 44(38,6) | <0,001 |
| <b>Noninvaziv Mekanik Ventilasyon</b>    | 40(45,5) | 41(36)   | 0,172  |
| <b>Santral Venöz Katater</b>             | 74(84,1) | 67(58,8) | <0,001 |
| <b>Renal Replasman Tedavisi</b>          | 47(53,4) | 31(27,2) | <0,001 |
| <b>Klinik Sepsis Varlığı</b>             | 83(94,3) | 81(71,1) | <0,001 |
| <b>YBÜ Girişinde Şok Tablosu Varlığı</b> | 54(61,4) | 30(26,3) | <0,001 |
| <b>YBÜ'de Mikroorganizma Üremesi</b>     | 58(65,9) | 59(51,8) | 0,043  |

|                                       |               |               |              |
|---------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>Enfeksiyon Odağı</b>               |               |               |              |
| Pulmoner                              | 30 (34,1)     | 24 (21,1)     | <b>0,038</b> |
| Kan dolaşımı                          | 38 (43,2)     | 35 (30,7)     | 0,067        |
| Üriner                                | 20 (22,7)     | 17 (14,9)     | 0,154        |
| Yumuşak doku                          | 5(5,7)        | 0             | <b>0,015</b> |
| Nedeni bilinmeyen                     | 25 (28,4)     | 29 (25,4)     | 0,636        |
| <b>Üreyen Mikroorganizmalar</b>       |               |               |              |
| Gram negatif bakteri                  | 50 (56,8)     | 44 (38,6)     | <b>0,010</b> |
| Gram pozitif bakteri                  | 19 (21,6)     | 16 (14)       | 0,159        |
| Mantar                                | 12 (13,6)     | 12 (10,5)     | 0,498        |
| <b>Gram Negatif Bakteriler</b>        |               |               |              |
| <i>Escherichia coli</i>               | 16 (18,2)     | 9 (7,9)       | <b>0,028</b> |
| <i>Klebsiella spp</i>                 | 13 (14,8)     | 6 (5,3)       | <b>0,022</b> |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>        | 12 (13,6)     | 8 (7)         | 0,118        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>         | 7 (8)         | 9 (7,9)       | 0,988        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | 7 (8)         | 4 (3,5)       | 0,215        |
| Diğer gram negatifler                 | 9 (10,2)      | 13 (11,4)     | 0,790        |
| <b>Gram Pozitif Bakteriler</b>        |               |               |              |
| <i>Enterekok spp</i>                  | 7 (8)         | 7 (6,1)       | 0,615        |
| <i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i> | 7 (8)         | 5 (4,4)       | 0,287        |
| Diğer gram pozitifler                 | 7 (8)         | 5 (4,4)       | 0,287        |
| <b>Mantarlar</b>                      |               |               |              |
| <i>Candida_spp</i>                    | 10 (11,4)     | 8 (7)         | 0,282        |
| <i>Aspergillus spp</i>                | 3 (3,4)       | 4 (3,5)       | 1,00         |
| <b>CMV</b>                            | 3 (3,4)       | 1 (0,9)       | 0,320        |
| <b>CRP-giriş</b>                      | 181 [170-227] | 126 [133-183] | <b>0,017</b> |
| <b>CRP-zirve değer</b>                | 262 [243-308] | 173 [176-229] | <b>0,001</b> |



|                                                         |                  |                 |                  |
|---------------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| <b>CRP-çıkış</b>                                        | 155 [170-243]    | 74 [81-115]     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin-giriş</b>                              | 1,8 [5,3-12,9]   | 1,1 [4,5-12,9]  | <b>0,019</b>     |
| <b>Prokalsitonin-zirve değer</b>                        | 13,8 [32,2-67,8] | 5,8 [17,2-36,9] | <b>0,001</b>     |
| <b>Prokalsitonin-zirve süresi için geçen süre (gün)</b> | 2 [2,4]          | 1 [1,2]         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin-çıkış</b>                              | 5,7 [19,1-45]    | 1 [4-12,8]      | <b>&lt;0,001</b> |

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KİT: Kemik iliği transplantasyon ünitesi, GKS: Glaskow koma skalası, SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, Sayısal veriler; medyan [çeyrekler arası aralık], kategorik veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Mortaliteyi bağımsız olarak belirleyen faktörleri tespit edebilmek amacıyla, tek değişkenli analizde  $p < 0.05$  olan değişkenler arasında YBÜ'ye yatış APACHE II skoru, zirve prokalsitonin ve CRP düzeyleri, progrese hastalık mevcudiyeti, YBÜ yatışı sırasında RRT ve invaziv mekanik ventilasyon uygulaması, pulmoner odakta üreme olması ve gram negatif bakteri üremesi lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Buna göre, YBÜ'de yatışı sırasında invaziv mekanik ventilasyon uygulamasının en önemli bağımsız parametre olduğu görülmüştür. (OR:5,9 CI: 2,6-13,3,  $p < 0,001$ ) Öte yandan CRP zirve değeri yüksekliğinin, prokalsitonin zirve değeri yüksekliğine göre mortalite açısından daha anlamlı olduğu saptanmıştır. (Tablo-16).

**Tablo-16: Mortaliteyi Bağımsız Olarak Belirleyen Parametreler**

| <b>Bağımsız Değişkenler</b>   | <b>OR (CI)</b>       | <b>p</b>         |
|-------------------------------|----------------------|------------------|
| Progrese hastalık mevcudiyeti | 6,382 (2,007-20,295) | <b>0,002</b>     |
| İnvaziv mekanik ventilasyon   | 5,952 (2,647-13,384) | <b>&lt;0,001</b> |
| APACHE-II skoru yüksekliği    | 1,070 (1,021-1,121)  | <b>0,005</b>     |

|                                      |                      |              |
|--------------------------------------|----------------------|--------------|
| CRP zirve değeri yüksekliği          | 1,002 (1,000-1,005)  | <b>0,056</b> |
| RRT uygulaması                       | 1,155 (0,535-2,493)  | 0,711        |
| Pulmoner odakta üreme varlığı        | 1,112 (0,503-2,460)) | 0,793        |
| Prokalsitonin zirve değeri yükseliği | 0,999 (0,994-1,005)  | 0,796        |
| Gram negatif bakteri üreme varlığı   | 1,041 (0,483-2,444)  | 0,918        |

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRP: C-reaktif protein RRT: Renal replasman tedavisi OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

#### 4.8 CRP ve Prokalsitoninin Mortaliteyi Belirlemedeki Değeri

CRP ve prokalsitonin seviyelerinin yoğun bakım mortalitesini belirlemedeki değerleri ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir. (Şekil-6 ve Şekil-7) Buna göre mortaliteyi belirlemede YBÜ’de takibi sırasındaki CRP seviyesinin zirve değerinin (AUC=0,642 p=0,001) ve prokalsitonin seviyesinin zirve değerinin (AUC=0,632 p=0,001) anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo-17).

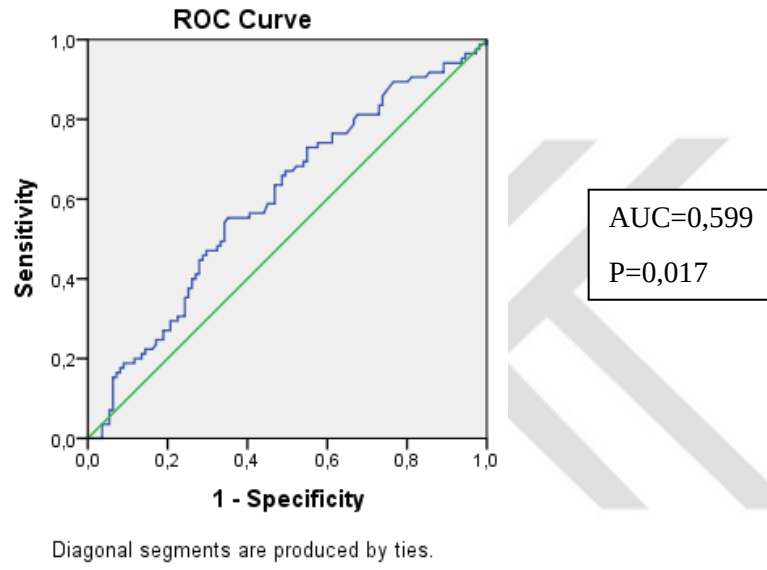
**Tablo-17: CRP ve Prokalsitoninin Mortaliteyi Belirlemedeki Değeri**

| Parametre                         | AUC   | p            |
|-----------------------------------|-------|--------------|
| <b>CRP zirve değeri</b>           | 0,642 | <b>0,001</b> |
| <b>Prokalsitonin zirve değeri</b> | 0,632 | <b>0,001</b> |
| <b>Giriş CRP değeri</b>           | 0,599 | <b>0,017</b> |
| <b>Giriş prokalsitonin değeri</b> | 0,569 | 0,091        |

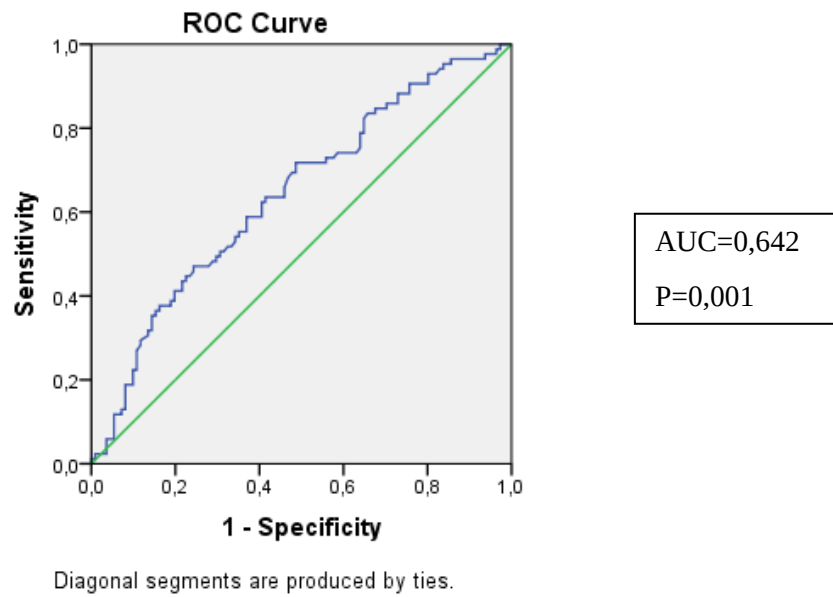
AUC: Area Under the Curve / Eğri Altında Kalan Alan, CRP: C-reaktif Protein

## Şekil-6: CRP'nin mortalite üzerine etkisi

### 6.a Giriş CRP değeri

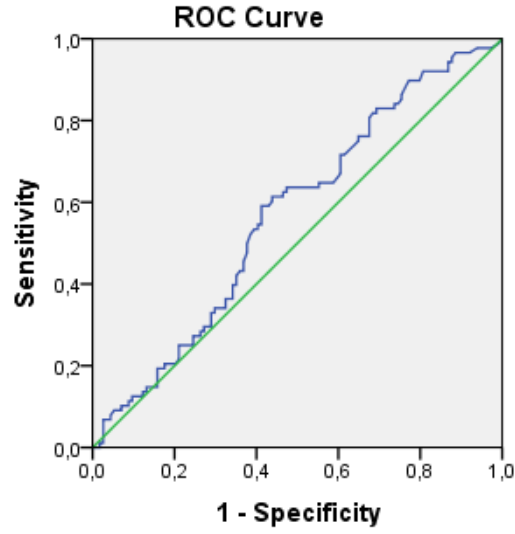


### 6.b Zirve CRP değeri

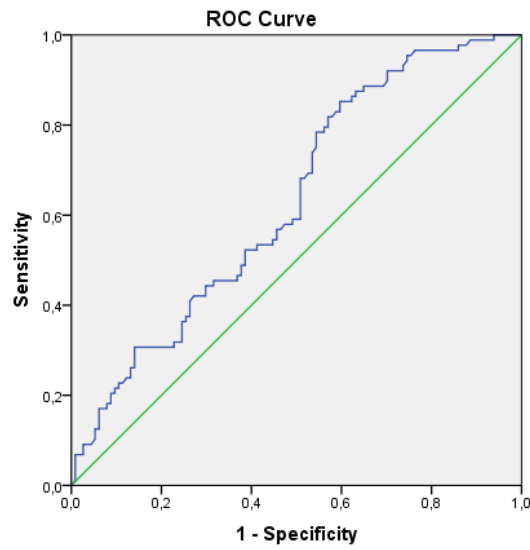


## Şekil-7: Prokalsitoninin mortalite üzerine etkisi

### 7.a Giriş prokalsitonin değeri



### 7.b Zirve prokalsitonin değeri



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

### 5.1 Tartışma

Sepsis günümüzde hastanede yatan hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Hastane içi sepsis ve septik şok kaynaklı mortalite oranları %18 ile %50 arasında değişmektedir (35, 81). Sepsisi önlemek, sepsisi erken tanımak, sepsis tanısı konulduktan sonra erkenden tedavi başlamak ve sepsisi kontrol altına almak, bütün yoğun bakım çalışanlarının yegâne hedeflerinden olmuştur. Bu nedenle biz de çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji YBÜ’de yatmakta olan hematolojik kanserli hastalardaprokalsitonin ve CRP’nin sepsis tanısını koyma ve mortaliteyi öngörmedeki değerini araştırmayı hedefledik. Literatür incelemelerimizin sonucuna göre, birçok hastalık gurubunda sepsis tanısında prokalsitonin kullanımı ile ilgili çalışmanın mevcut olduğu, ancak hematolojik kanseri olan hastalarda prokalsitonin ve CRP’nin değerini inceleyen özgün bir çalışma olmadığı tespit edilmiştir. Hematoloji hastaları hastalığın doğası gereği nötropeniye ve dolayısı ile fırsatçı bütün enfeksiyonlara meyillidir. Bu sebeple hematolojik kanseri olan hastaların çalışmaya alınması tercih edilmiştir.

Çalışmamızda en sık yoğun bakım yatış nedenleri incelendiğinde sırasıyla; 164 (%81,2) hastanın sepsis, 139 (%68,8) hastanın pulmoner nedenlerle (akut solunum yetmezliği, solunum aresti, aspirasyon, üst ve alt hava yolu bozuklukları), 79 (%39,1) hastanın renal nedenler ile (akut böbrek yetmezliği, renal replasman tedavisi ihtiyacı) , 55 (%27,2) hastanın nörolojik nedenler ile (intrakranyal kanama, subdural hematoma, akut infarkt, nöbet, bilinç kaybı), 54 (%26,7) hastanın endokrinolojik/metabolik nedenlerle (hiperglisemik non ketotik koma, diyabetik ketoasidoz, adrenal yetmezlik, akut hiponatremi, akut hipernatremi, akut hiperkalemi, hiperkalsemi, hipertiroidi, hipotiroidi), 45 (%22,3) hastanın kardiyak (kardiyak arest, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, kardiyojenik şok), 25 (%12,4) hastanın gastrointestinal/hepatobilyer nedenler ile (akut GIS kanama,

hepatik ensefelopati, akut kolanjit, bilier sepsis), 15 (%7,4) hastanın akut resipratuar distres sendromu sebebi ile, 5 (%2,5) hastanın cerrahi sonrası takip için YBÜ'ye kabul edildiği görülmüştür Sjoding ve arkadaşlarının Amerika'da 64 yaşından büyük 27.8 milyon yoğun bakım hastasını inceledikleri çalışmada 1996 yılında en sık yoğun bakım yatış nedeni kardiyak sebepler olarak bulunmuşken 2010 yılında en sık yoğun bakım yatış sebebi sepsis olarak bildirmiştir (82). Bu durumun hastaların yaşlanması, kardiyak risk faktörlerinin belirlenmesi ve buna yönelik etkili tedavi yöntemlerinin bulunması, immün sistemi baskılanmış hematolojik ve onkolojik hasta sayısının artması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Havari ve arkadaşlarının 10,792 kanser hastasının yoğun bakım ünitesine kabulleri ve mortalite oranı üzerine yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesine en sık yatış nedenleri akut solunum yetmezliği (%26) ve sepsis (%22) olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım mortalitesi %36.5 olarak bildirilmiştir (83). Cheung ve arkadaşları ağır sepsis veya septik şokla yoğun bakım ünitesine kabul edilen 1000 hasta ile yaptıkları çalışmada 28 günlük mortalite oranının %22 olduğunu bildirmişlerdir (84). Çok değişkenli analizde YBÜ'ye yatış sebebinin sepsis-şok olması mortaliteyi arttıran bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Sepsis-şok nedeniyle 208 hasta YBÜ'yeyatmış ve bu hastaların 175'i ölmüştür. Çalışmamızda ise YBÜ'ye yatış tanısının sepsis olmasının ve pulmoner nedenlerle olmasının mortalite oranlarını artırdığı görülmüştür (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,023$ ). Sepsis nedeniyle yatan 164 hastanın 83'ü (%50) ölmüştür. Tüm hastalara bakıldığında ise 88 (%43) hastanın öldüğü, bu hastalardan 83'ünün (%94) yatış tanısının sepsis olduğu gözlenmiştir. Mortaliteyi artıran bağımsız faktörlere bakıldığında ise sepsisin tek başına mortaliteyi artıran bağımsız bir faktör olmadığı görülmüştür. Bunun yanında yatış tanısı renal nedenlerle ( $p=0,001$ ), nörolojik nedenlerle ( $p=0,022$ ) ve endokrinolojik/metabolik nedenlerle ( $p=0,049$ ) olan hastalara bakıldığında bu hastalarda daha fazla klinik sepsis tanısı konulduğu görülmüştür. Bu durumun YBÜ'de yatan hastalarda sepsis dışında özellikle hematolojik malignite kaynaklı diğer etkenlerin de mortalite üzerine etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kullandığımız yatış APACHE-II skoru, GKS skoru ve SOFA skorları incelendiğinde; sepsisi olan hastaların APACHE-II skoru ortancasının 25 [24-27], sepsisi olmayan hastaların ise 18 [17-21] olduğu görülmüştür. Ölen hastaların APACHE-II skorunun ortanca değeri 27 [26-30], yaşayan hastaların APACHE-II skorunun ortanca değeri 22 [20-23] saptanmış olup mortalite belirlenmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Sadaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2054 sepsis tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada APACHE-II skorunun ortalama değerinin  $19 \pm 7$  olduğu ve YBÜ mortalite oranının %18,3 olduğu mortalite oranlarının APACHE-II skoru ile korele olduğu bulunmuştur (85). Dougnac ve arkadaşlarının YBÜ’nde yatan 314 hasta ile yaptıkları çalışmada ise YBÜ’ye kabul anında ortalama APACHE-II skorunun  $17,5 \pm 9,3$  olduğu ve YBÜ mortalite oranının %17,2 olduğu bulunmuştur (86). Naved ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar APACHE-II skoruna göre kategorilere ayrılmıştır. Buna göre en düşük skor kategorisindeki (3-10), 30 hastanın 27’si (% 90) taburcu edilmiş ve sadece 3’ü (%10) ölmüştür. APACHE-II skoru yüksek kategorisinde (31-40) olan 39 hastadan 33’ünde (%84.6) ölüm gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda YBÜ’ye kabul anındaki APACHE-II skorlarının yüksek olması; sepsis dışında hastaların hematolojik maligniteleri ve hastalık progresyonun olumsuz yönde gidişatı ve yatış anında GKS skoru düşüklüğü (sepsis olan hastalarda ortanca GKS skoru değeri: 11 [9-12], sepsis olmayan hastalarda ortanca GKS skoru 15 [12-15]) ile ilişkilendirilebilir. Ancak çalışmamız da göstermiştir ki; YBÜ’ne kabul anındaki APACHE-II skoru yüksek sepsis tanısı koyma ve mortalite oranları ile ilişkilidir (87). Çalışmamızda APACHE-II skoru yüksekliğinin sepsisi ve mortaliteyi belirleyen önemli bir bağımsız değişken olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda sepsisi olan hastaların SOFA skoru ortanca değeri 9 [8-10], sepsisi olmayan hastaların 4 [4-7] olduğu görülmüştür. Buradan SOFA skorunun yüksek olması sepsis tanısının konulmasında önemli bir parametre olduğu sonucu çıkmaktadır. Aynı zamanda SOFA skorunun mortalite üzerinde de anlamlı olduğu görülmüştür. Seymour ve arkadaşlarının yürüttüğü Pennsylvania’daki Pittsburgh

Tıp Merkezi bünyesindeki 12 sağlık kuruluşuna kayıtlı 1,3 milyon hasta verisinin incelendiği çalışmada; enfeksiyon şüphesi olan 148 907 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre SOFA skoru 2 ve üzerinde olan hastaların enfeksiyon tanısı olan hastane popülasyonu içerisinde yaklaşık olarak %10 luk bir genel mortalite riskine sahip olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon şüphesi olan hastalar için SOFA skorunun, tanı değerine sahip olduğu gözlenmiştir (88).

Çalışmamızda sepsis tanısına sahip 164 hastanın YBÜ'ye giriş anındaki kreatin değeri ortancasının 0,99 [1,37-1,83] olduğu, sepsis olmayan 38 hastanın da kreatin değeri ortancasının 0,6 [0,59-1,19] olduğu saptanmıştır. Bu durum sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda hastaların YBÜ'ye yatış anında kreatin yüksekliği ve BUN yüksekliğinin olması sepsis açısından anlamlı çıkmıştır (sırası ile  $p<0,001$  ve  $p=0,013$ ). Ayrıca YBÜ'ye yatış tanısı renal nedenlerden kaynaklanan 73 hastanın da sepsis kliniği olan hasta grubunun %44,5'ini oluşturduğu ve sepsis açısından anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). YBÜ'ye yatış anında yapılan RIFLE değerlendirmesinde sepsisi olan 19 hasta hasar grubuna 13 hasta da yetmezlik grubuna girerken, sepsis olmayan hasta grubunda hasar ve yetmezlik grubuna giren hasta olmamıştır ( $p=0,003$ ). Sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliği kritik hastalarda yüksek insidans oranlarında görülür (89–91). Avustralya ve Yeni Zelanda'daki 57 yetişkin YBÜ'de yapılan büyük bir çalışmada, 120,123 hastanın % 11.7'sinde sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliği tanımlamıştır (92). Bizim çalışmamızda da sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliği insidansı literatür ile paralel sonuçları içermektedir.

Çalışmamızda YBÜ'ye yatış anında nötropeni varlığının sepsisi anlamlı düzeyde etkilemediği görülmüştür ( $p=0,540$ ). Sepsisi olan 91 (%55,5) hasta nötropenik iken sepsisi olmayan 19 (%50) hastanın nötropenik olduğu görülmüştür. Öte yandan YBÜ'ye yatışından önce kemoterapi ve immunsupresif tedavi alan hastaların sepsise meyili olduğu görülmüştür ( $p=0,053$ ). Sepsisi olan 89 (%54,3) hasta YBÜ'ne yatışı öncesinde kemoterapi/immunsüpresif tedavi almış olup, sepsisi olmayan 14 (%6,9) hastanın YBÜ'ye yatışı öncesi kemoterapi/immunsüpresif



tedavi aldığı saptanmıştır. YBÜ'ye yatışı sırasında nötroopeni varlığı ve kemoterapi/immünsüpresif tedavi alma durumunun mortaliteyi etkilemediği tespit edilmiştir ( $p=0,758$  ve  $p=0,546$ ). Altta yatan hematolojik hastalıkların sepsis ve mortalite üzerine etkisi incelendiğinde; hematolojik hastalıkların sepsis ve mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak hastaların hastalık durumu incelendiğinde hastalığın progresif hastalık döneminde olan hastaların sepsise meyili olduğu görülmüştür ( $p=0,050$ ). Yine mortalite açısından bakıldığında progresif hastalık döneminde olan 19 hastanın öldüğü, 6 hastanın yaşadığı ve yanıtı terminal dönemde olan 4 hastanın öldüğü bu dönemde olan hiçbir hastanın yaşamadığı görülmüştür. YBÜ'ye yatış öncesinde hastaların kemik iliği nakli öyküsüne bakıldığında allojenik kök hücre ve otolog kök hücre naklinin sepsis üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır. Yine nakil öyküsünün olmasının mortalite üzerine de etki etmediği belirlenmiştir. Sepsis, hematolojik maligniteler veya yoğun sitotoksik kemoterapi alan solid tümörleri olan hastalarda önde gelen mortalite nedenidir (74, 93). Solid tümörleri olan hastalarda febril nötroopeni yaklaşık % 10-40 oranında gelişmektedir, ancak bu komplikasyon, hematolojik maligniteleri olan hastaların %80'inden fazlasında ortaya çıkabilir (73, 94). Febril nötroopeni ve bakteriyemisi olan bu hasta gruplarının yaklaşık olarak %50'den fazlasında sepsis geliştiği varsayılmaktadır. Yapılan çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda nötroopenisi olan hasta gruplarında %20-30 sepsis ve %5-10 septik şok geliştiği görülmüştür (95–100). Bizim çalışmamızda da 110 hastanın YBÜ'ye girişinde nötroopenik olduğu ve bu hastaların 91 (%82)'inde sepsis kliniği olduğu saptanmıştır. Ancak sepsis tanısı konulan hastalara baktığımızda bu 91 hastanın sepsis tanısı konulan tüm hastalar içerisindeki oranının % 55,5 olduğu görülmüştür. Bu sebeple çalışmamızda nötroopeni varlığının sepsisi etkileyen bağımsız bir faktör olmadığı sonucuna varılmaktadır. Bu durum nötroopenik hastaların YBÜ'ye yatmadan önce serviste aldığı profilaktik antibiyotik tedavisine, febril nötroopeni geliştiğinde kısa dönemde ampirik tedavi başlanmasına ve nötroopenin tek başına sepsis gelişimine etki etmemesine bağlanabilir. Diğer yandan nötroopenik olmamasına rağmen sepsise giren hastalara bakıldığında ise bu

hastaların sepsise girme sebepleri altta yatan diğer komorbiditeler, YBÜ’de uygulanan invaziv girişimler, altta yatan hematolojik hastalık sebebiyle gelişen granülosit, monosit ve lenfosit fonksiyon bozuklukları ve YBÜ’ye yatmadan önce aldığı kemoterapi ve immunsupresif tedaviler ile ilişkilendirilebilir. Altta yatan hematolojik hastalık tipinin sepsis ve mortalite ile direk ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Özellikle mortalite oranlarının her hastalık gurubunda hemen hemene yarı yarıya olması; altta yatan hematoljik hastalığın doğası gereği ölümcül seyretmesi, hastaların tedavi yanıtlarının iyi olmaması, klinik açıdan hastalıkların yüksek riskli olması ve hastalıkla ilişkili kanama, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği nörolojik bozukluklar, gastrointestinal sistem bozuklukları, endokrinolojik ve metabolik bozukluklar gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir.

Altta yatan diğer hastalıklara bakıldığında KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı gibi kronik akciğer hastalığı olan hastaların sepsise daha yatkın olduğu görülmüştür. Sepsis tanısına sahip hastalar içerisinde 22 (%13,4) hasta kronik akciğer hastalığına sahipken sepsis olmayan hastalar içerisinde 10 (%26,3) hastada kronik akciğer hastalığı mevcuttur. Bu durum zeminde kronik akciğer hastalığı olan hastaların daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacına ve invaziv mekanik ventilasyon ilişkili pnömoni ve sepsis oluşumu ile ilişkilendirilebilir. Keza sepsis tanısı olan hastalara bakıldığında 106 (%63,4) hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulaması yapılırken, sepsis olmayan hastalar içerisinde 16 (%42,1) hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulaması yapıldığı görülmüştür. Bu durum da invaziv mekanik ventilasyon uygulamasının sepsisi artıran önemli bir etken olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda ölen ve yaşayan hastaların karşılaştırılmasında ölen hastalar içerisinde 76 (%86,4) hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulanırken, yaşayan hastalar içerisinde 44 (%38,6) hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulaması yapılmıştır. Buna göre invaziv mekanik ventilasyon uygulamasının mortalite üzerine anlamlı etkisi mevcuttur ( $p<0,001$ ). Aynı zamanda invaziv mekanik ventilasyon uygulamasının mortaliteyi bağımsız olarak belirleyen en güçlü parametrelerden biri olduğu görülmüştür. Amoeiteng –

Adjepong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mekanik ventilasyon uygulama ve ventilatörden ayrılma sürecinin süresinin sepsis gelişen hastalarda daha yüksek olduğu ve sepsis gelişmesinin mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (101). Epstein ve Vuong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut solunum yetmezliği ve sepsis nedeniyle invaziv mekanik ventilasyona başlanması mortaliteyi arttıran bağımsız faktörler olarak bildirilmiştir (102). Esteban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsis, ARDS ve koma nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanması mortaliteyi artırıcı bağımsız faktörler olarak sunulmuştur. Postoperatif nedenlerle invaziv mekanik ventilasyon uygulanmasının mortaliteyi azaltan bağımsız bir faktör olduğu belirtilmiştir (103). Bizim bulgularımız bu çalışmalarla benzer niteliktedir.

Çalışmamızda hastaların YBÜ’de yatışı sırasında santral venöz katater uygulamasının sepsis oranını artıran önemli bir parametre olduğu saptanmıştır. Sepsis tanısı konulan hastaların 127 (%77,4)’sine santral venöz katater takıldığı, sepsis olmayan hastaların da 16 (%36,8)’sine santral venöz katater takıldığı tespit edilmiştir. Apostolopolou ve arkadaşları ile Chaberny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da invaziv katetrizasyon yapılan hastalarda bakteriyemi, febril nötropeni ve bunlara bağlı sepsis insidansının arttığı tespit edilmiştir (104,105). Yine Penack ve arkadaşlarının hazırladığı eleştiri yazısında birçok çalışma ele alınmış olup santral venöz katater uygulamasının sepsisi ve mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen önemli bir faktör olduğu üzerinde durulmuştur (106).

Çalışmamızda sepsis tanısı konulan hastaların 109 (%66,5)’unda YBÜ’ye giriş anında alınan kültürlerde mikroorganizma üremesi saptanırken, sepsis olmayan hastaların 8 (%21,1)’inde mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Bu sepsisi olmayan ancak kültürlerde üremesi olan 8 hasta incelendiğinde; bu hastaların komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu ve muhtemelen kontaminasyon düşünülen pulmoner ve kan dolaşımı odağı kaynaklı enfeksiyonları olduğu görülmüştür. Sepsis tanısı olan 54 (%32,9) hastada enfeksiyon odağı saptanmamıştır. Sepsisi olan 71 (%43,3) hastada kan dolaşım yolu (santral venöz

katater içi kan kültürü, port içi kan kültürü, periferik damar içi kan kültürü) odağında üreme saptanırken sepsisi tanısı olmayan 2 (%5,3) hastada kan dolaşım yolu odağında mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Buna göre kan dolaşım yolu odağı ile enfekte olan hastaların sepsise yatkın olduğu gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Ancak kan dolaşımı yolu odağı ile enfeksiyon tanısı almanın mortalite üzerine istatistiksel anlamda etkisinin olmadığı görülmüştür. Peters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kan dolaşımı odaklı enfeksiyonların sepsis ve septik şoku predikte eden önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır (107). Yine Liaudat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kan dolaşımı yolu odaklı bakteriyeminin sepsis ve mortalite oranlarını artırdığı ortaya konmuştur (108). Sepsis tanısı olan 50 (%30,5) hastada pulmoner odakta üreme saptanırken sepsisi tanısı olmayan 4 (%10,3) hastada pulmoner odakta mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Buna göre pulmoner odak ile enfekte olan hastaların sepsise yatkın olduğu gözlenmiştir ( $p=0,012$ ). Bunun yanında pulmoner odak ile enfekte olan hastaların daha ölümcül seyrettiği sonucu ortaya çıkmıştır ( $p=0,038$ ). Bu durumun pulmoner odak yolu ile sepsise giren hastalara daha fazla invaziv mekanik ventilasyon uygulaması ile ilişkili olduğu söylenebilir. Jeong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada invaziv mekanik ventilasyon başlama nedenleri en sık olarak pnömoni, sonrasında sepsis, kronik akciğer hastalıklarının alevlenmesi ve ARDS olarak sıralanmıştır. Yine aynı çalışmada pnömoninin mortalite üzerine etkili olduğu ortaya konmuştur (109). Bizim çalışmamızda da pulmoner sepsis ile seyreden hastalarda benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda kültürlerde üreyen mikroorganizma cinsi incelendiğinde; sepsis tanısı olan 90 (%54,9) hastada gram negatif bakteri üremesi, 31 (%18,9) hastada gram pozitif bakteri üremesi, 21 (12,8) hastada mantar üremesi olurken, sepsis tanısı olmayan 4 (%10,5) hastada gram negatif bakteri üremesi, 4 (%10,5) hastada gram pozitif bakteri üremesi, 3 (%7,9) hastada mantar üremesi olmuştur. Buna göre gram negatif bakteri üremesinin istatistiksel olarak sepsis ile ilişkili olduğu ( $p<0,001$ ); ancak gram pozitif bakteri ve mantar üremelerinin istatistiksel olarak sepsis ile ilişkili olmadığı görülmüştür ( $p=0,219$  ve  $0,579$ ). Çalışmamızda gram

negatif bakteri üremesinin mortalite üzerine istatistiksel olarak etkili olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada da bizim sonuçlarımızla paralel sonuçlar çıkmış olup gram negatif bakteri üremesinin sepsisi belirleyen önemli bir bağımsız değişken olduğu ve mortalite üzerine etkisi olduğu ortaya konmuştur (110–114). Çalışmamızda sepsis tanısına sahip olan hastalardaki gram negatif bakteri üremeleri incelendiğinde *Klebsiella spp* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremelerinin istatistiksel olarak sepsis ile ilişkili olduğu görülmüştür. ( $p=0,027$  ve  $p=0,046$ ) Bunun yanında *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* üremelerinin istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. ( $p=0,028$  ve  $p=0,022$ ) Ancak hiçbir bakteri üremesinin mortalite ve sepsisi tek başına belirleyen bağımsız bir faktör olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Bu durum sepsis ve mortalite üzerine birçok etkenin etki ettiğinin göstergesidir.

Çalışmamızda sepsis tanısı olan hastaların YBÜ'ye giriş CRP seviyesinin ortanca değerinin 176 mg/L [177-219], sepsisi olmayan hastaların YBÜ'ye giriş CRP seviyesinin ortanca değerinin ise 72 mg/L [52-105] olduğu tespit edilmiş ve sepsisi belirlemede YBÜ'ye giriş CRP değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucu ortaya konmuştur. Sepsis tanısı olan hastaların YBÜ'de ulaştığı zirve CRP seviyesinin ortanca değerinin 238 mg/L [242-289], sepsisi olmayan hastaların YBÜ'de ulaştığı zirve CRP seviyesinin ortanca değerinin ise 79 mg/L [72-135] olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda sepsisi belirlemede hastaların YBÜ'de ulaştığı zirve CRP değerinin anlamlı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Sepsis tanısı olan hastaların YBÜ'den çıkış anındaki CRP seviyesinin ortanca değerinin 129 mg/L [142-183], sepsisi olmayan hastaların YBÜ'den çıkış anındaki CRP seviyesinin ortanca değerinin ise 34 mg/L [40-78] olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda sepsisi belirlemede YBÜ'den çıkış anındaki CRP değerinin anlamlı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır ( $p<0,001$ ). Yoğun bakım ünitesine yatış anından zirve CRP değerine ulaşma süresinin sepsisi olan hastalardaki ortanca gün sayısının 1 [1-2] sepsisi olmayan hastalarda ise bu değer 1 [1-3] olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ( $p=0,695$ ). Mortalite açısından incelendiğinde ölen

hastaların ortanca giriş CRP değerinin 181 mg/L [170-227], yaşayan hastaların ortanca giriş CRP değerinin 126 mg/L [133-183] olduğu saptanmış olup mortalitenin belirlenmesinde giriş CRP değerinin istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği görülmüştür ( $p=0,017$ ). Ölen hastaların ortanca zirve CRP değerinin 262 mg/L [243-308], yaşayan hastaların ortanca zirve CRP değerinin 173 mg/L [176-229] olduğu saptanmış olup mortalitenin belirlenmesinde zirve CRP değerinin anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). Ölen hastaların ortanca çıkış CRP değerinin 155 mg/L [170-243], yaşayan hastaların ortanca çıkış CRP değerinin 74 mg/L [81-115] olduğu saptanmış olup mortalitenin belirlenmesinde çıkış CRP değerinin anlamlı sonuç verdiği görülmüştür ( $p<0,001$ ). Mortalite belirlenmesi açısından bakıldığında YBÜ'ye yatış anından zirve CRP değerine ulaşma süresinin ölen hastalardaki ortanca gün sayısının 1 [1-3] yaşayan hastalarda ise bu değerin 0 [1-2] olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,169$ ). Bu durum hastaların YBÜ'ye kabul anında alınan giriş CRP değerlerinin zaten maksimum seviyede olup yatış süresi içerisinde tedavi ile düşmesine bağlanmıştır. Yapılan ROC eğrisi analizlerinde CRP'nin sepsis tanısı koymadaki değeri incelendiğinde; sırası ile CRP zirve değeri ( $AUC=0,840$   $p<0,001$ ) ve giriş CRP değerinin ( $AUC=0,795$   $p<0,001$ ) sepsis tanısı konulmasında önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür. Buna göre CRP eşik değerleri incelendiğinde sepsis tanısı koymada YBÜ'ye giriş anındaki CRP değeri 10 mg/L alındığında duyarlılığının %98 özgünlüğünün %17 olduğu, 50 mg/L alındığında duyarlılığının %85 özgünlüğünün %45 olduğu, 100 mg/L alındığında duyarlılığının %75 özgünlüğünün %78 olduğu tespit edilmiştir. Gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısını koymada CRP'nin değeri incelendiğinde ise sırası ile; CRP zirve değeri ( $AUC= 0,657$   $p<0,001$ ) ve giriş CRP değerinin ( $AUC=0,645$   $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu fakat eğri altında kalan alan oranlarının düşük olması sebebiyle gram negatif sepsis tanısını koymadaki başarısının düşük olduğu saptanmıştır. Buna göre CRP eşik değerleri incelendiğinde gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısı koymada YBÜ'ye giriş anındaki CRP değeri 10 mg/L alındığında duyarlılığının %98 özgünlüğünün %8 olduğu, 50 mg/L alındığında

duyarlılığının %86 özgünlüğünün %26 olduğu, 100 mg/L alındığında duyarlılığının %75 özgünlüğünün %46 olduğu tespit edilmiştir. CRP'nin gram pozitif bakteriler ve mantar enfeksiyonları sebebiyle gelişen sepsis tanısı koymadaki başarısı ROC eğrisi analizleri ile incelendiğinde; CRP'nin gram pozitif bakteriler ile gelişen sepsis tanısını koymada istatistiksel anlamı olmadığı ve eğri altında kalan alanların düşük olduğu saptanmıştır. Mantar enfeksiyonlarında ise CRP zirve değerinin (AUC=0,689 p=0,004) ve giriş CRP değerinin (AUC= 0,658 p=0,014) sepsis tanısı koymada istatistiksel değeri olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçların ışığında CRP değerlerinin sepsisi belirlemede başarılı bir bağımsız faktör olmadığı tespit edilmiştir. Ancak mortalitenin belirlenmesinde zirve CRP değerinin istatistiksel açıdan önemli bir bağımsız faktör olduğu sonucuna varılmıştır (OR =1,002 CI = 1,000-1,005 p<0,056). Bu durumun CRP seviyelerinin enfeksiyon dışında birçok etkenden etkilenmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Casas ve arkadaşlarının akut koroner sendrom tanısında CRP'nin tanı değeri ile ilgili yaptıkları çalışmada da CRP'nin enfeksiyon, altta yatan malignite, yaş, vücut kitle indeksi, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı gibi birçok faktörden etkilendiğini göstermiştir (47). Wang ve arkadaşlarının 5532 hasta ile yaptıkları çalışmada CRP seviyelerinin kan kültüründe üreme olan hastalarda ortalanca değerinin 110 mg/L [60-146], kan kültüründe üreme olmayan hastalarda ise 74 mg/L [34-121] olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kan kültürlerinde gram negatif bakteri üremesi olan hastaların ortalanca CRP değerinin 109 mg/L [57-146], gram pozitif bakteri üremesi olan hastalarda ortalanca CRP değerinin 94 [55-135] olduğu görülmüştür. Buna göre Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin kan dolaşım yolu ile gelişen sepsis tanısını koymada eşik değeri 50 mg/L alındığında duyarlılığının %82 özgünlüğünün %31 olduğu, 100 mg/L alındığında duyarlılığının %55 özgünlüğünün %64 olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçların neticesinde Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin kan dolaşım yolu enfeksiyonu ile gelişen sepsis tanısında iyi bir biyobelirteç olduğunu fakat kan dolaşım yolu enfeksiyonun etyolojisini belirlemede herhangi bir korelatif/prediktif değerinin olmadığını

göstermiştir (115). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Yine yapılan benzer çalışmalarda da sonuçlarımıza paralel veriler bulunmuştur (116–118).

Çalışmamızda sepsis tanısı olan hastaların YBÜ'ye giriş prokalsitonin seviyesinin ortanca değerinin 2,21ng/mL [7,45-14,34], sepsisi olmayan hastaların YBÜ'ye giriş prokalsitonin seviyesinin ortanca değerinin ise 0,19 ng/mL [0,23-0,40] olduğu ve sepsisi belirlemede YBÜ'ye giriş prokalsitonin değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. ( $p<0,001$ ). Sepsis tanısı olan hastaların YBÜ'de ulaştığı zirve prokalsitonin seviyesinin ortanca değerinin 15,75 ng/mL [33,54-56,32], sepsisi olmayan hastaların YBÜ'de ulaştığı zirve prokalsitonin seviyesinin ortanca değerinin ise 0,55 ng/mL [0,22-3,50] olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda sepsisi belirlemede YBÜ'de ulaştığı zirve prokalsitonin değerinin anlamlı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır ( $p<0,001$ ). Sepsis tanısı olan hastaların YBÜ'den çıkış anındaki prokalsitonin seviyesinin ortanca değerinin 3,5 ng/mL [14,8-31,5], sepsisi olmayan hastaların YBÜ'nden çıkış anındaki prokalsitonin seviyesinin ortanca değerinin ise 0,19 ng/mL [0,1-5,0] olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda sepsisi belirlemede YBÜ'den çıkış anındaki prokalsitonin değerinin anlamlı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır ( $p<0,001$ ). YBÜ'ne yatış anından zirve prokalsitonin değerine ulaşma süresinin sepsisi olan hastalardaki ortanca gün sayısının 1 [2-3] gün, sepsisi olmayan hastalarda ise bu değer 1 [1-3] gün olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ( $p=0,030$ ). Mortalite açısından incelendiğinde ölen hastaların ortanca giriş prokalsitonin değerinin 1,8 ng/mL [5,3-12,9], yaşayan hastaların ortanca giriş prokalsitonin değerinin 1,1 ng/mL [4,5-12,9] olduğu saptanmış olup mortalitenin belirlenmesinde giriş prokalsitonin değerinin anlamlı sonuç verdiği görülmüştür ( $p=0,019$ ). Ölen hastaların ortanca zirve prokalsitonin değerinin 13,8 ng/mL [32,2-67,8], yaşayan hastaların ortanca zirve prokalsitonin değerinin 5,8 ng/mL [17,2-36,9] olduğu saptanmış olup mortalitenin belirlenmesinde zirve prokalsitonin değerinin anlamlı sonuç verdiği görülmüştür ( $p=0,001$ ). Ölen hastaların ortanca çıkış prokalsitonin değerinin 5,7 ng/mL [19,1-45], yaşayan hastaların ortanca çıkış prokalsitonin değerinin 1 ng/mL [4-12,8]



olduğu saptanmış olup mortalitenin belirlenmesinde çıkış prokalsitonin değerinin anlamlı sonuç verdiği görülmüştür ( $p<0,001$ ). Mortalite belirlenmesi açısından bakıldığında YBÜ'ye yatış anından zirve prokalsitonin değerine ulaşma süresinin ölen hastalardaki ortanca gün sayısının 2 [2-4] yaşayan hastalarda ise bu değer 1 [1-2] olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Yapılan ROC eğrisi analizlerinde prokalsitoninin sepsis tanısı koymadaki değeri incelendiğinde; sırası ile prokalsitonin zirve değeri ( $AUC=0,938$   $p<0,001$ ) ve giriş prokalsitonin değeri ( $AUC=0,901$   $p<0,001$ ) sepsis tanısı konulmasında önemli bir yere sahip olduğu görüşmüştür. Buna göre prokalsitonin eşik değerleri incelendiğinde sepsis tanısı koymada YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin değeri 0,25 ng/mL alındığında duyarlılığının %93 özgünlüğünün %58 olduğu, 0,5 ng/mL alındığında duyarlılığının %82 özgünlüğünün %77 olduğu, 1 ng/mL alındığında duyarlılığının %70 özgünlüğünün %100 olduğu tespit edilmiştir. Gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısını koymada prokalsitoninin değeri incelendiğinde ise sırasıyla; prokalsitonin zirve değeri ( $AUC= 0,760$   $p<0,001$ ) ve giriş prokalsitonin değerinin ( $AUC=0,654$   $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve gram negatif sepsis tanısını koymadaki başarılı olduğu saptanmıştır. Buna göre prokalsitonin eşik değerleri incelendiğinde gram negatif bakteriler ile gelişen sepsis tanısı koymada YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin değeri 0,25 ng/mL alındığında duyarlılığının %89 özgünlüğünün %22 olduğu, 0,5 ng/mL alındığında duyarlılığının %75 özgünlüğünün %36 olduğu, 1 ng/mL alındığında duyarlılığının %65 özgünlüğünün %50 olduğu tespit edilmiştir. Prokalsitoninin gram pozitif bakteriler ve mantar enfeksiyonları sebebiyle gelişen sepsis tanısı koymadaki başarısı ROC eğrisi analizleri ile incelendiğinde; prokalsitoninin gram pozitif bakteriler ve mantar enfeksiyonları ile gelişen sepsis tanısını koymada istatistiksel anlamı olmadığı ve eğri altında kalan alanların düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların neticesinde YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin seviyesinin sepsis tanısını koymada en önemli bağımsız değişken olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır ( $OR:30$   $CI: 6-159$ ,  $p<0,001$ ). Mortalitenin belirlenmesinde ise prokalsitonin değerlerinin uygun bir bağımsız değişken olmadığı, CRP'ye göre mortalite

öngörülmesinde istatistiksel açıdan daha değersiz olduğu sonucu açığa çıkmaktadır. Bu durum sepsisin tanısının konmasında prokalsitoninin CRP'den daha üstün olduğunu göstermektedir. Mortalitenin belirlenmesinde ise CRP ve prokalsitoninin etkisi her ne kadar benzer olsa da CRP'nin enfeksiyon dışında özellikle hastaların kanser tablosundan etkilenmesi de göz önüne alındığında mortalite öngörülmesinde prokalsitonine göre bir adım önde olduğu görülmektedir. Tüm bu sonuçların neticesinde prokalsitoninin sepsisin tanısında, erken dönemde tedavi başlamaya yol göstermede ve kliniğin gidişatı hakkında bilgi vermede çok önemli bir biyobelirteç olduğu görülmektedir. Wang ve arkadaşlarının 5532 hasta ile yaptıkları çalışmada prokalsitonin seviyelerinin kan kültüründe üreme olan hastalarda ortalama değerinin 3.65 ng/mL [1.00–19.38], kan kültüründe üreme olmayan hastalarda ise 0.41 ng/mL [0.10–2.05] olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kan kültürlerinde gram negatif bakteri üremesi olan hastaların ortalama prokalsitonin değerinin 5.05 ng/mL [1.49–38.59], gram pozitif bakteri üremesi olan hastalarda ortalama prokalsitonin değerinin 2.00 ng/mL [0.615–11.12] olduğu görülmüştür. Buna göre Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prokalsitoninin kan dolaşım yolu ile gelişen sepsis tanısını koymada eşik değeri 0,5 ng/mL alındığında duyarlılığının %86 özgünlüğünün %46 olduğu, 1 ng/mL alındığında duyarlılığının %76 özgünlüğünün %69 olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçların neticesinde Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prokalsitoninin kan dolaşım yolu enfeksiyonu ile gelişen sepsis tanısında iyi bir biyobelirteç olduğu, sepsis tanısı koymada CRP, beyaz küre sayımı ve ESR gibi diğer biyobelirteçlerden daha iyi belirleyici değere sahip olduğu sonucu çıkmıştır. Yine aynı çalışmada CRP gibi prokalsitoninin de kan dolaşım yolu enfeksiyonu etyolojisi belirlemede kullanımının uygun olmadığı görülmüştür (115). Bizim çalışmamızda da prokalsitoninin gram negatif sepsis tanısında başarılı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Ancak gram negatif sepsise sebep olan patojenlerin ayrı ayrı ROC eğrisi ile tanı koymadaki değerine bakıldığında anlamlı sonuç çıkmamıştır. Bu durumun örneklem sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Zira daha fazla örneklem ile yapılacak bir çalışmada gram negatif bakterilerin alt türlerini ve YBÜ'de en fazla sepsis sebebi olan *Escherichia coli* ,

*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi bakterilerden kaynaklı sepsisin tanısının konulmasında prokalsitonin molekülünün bağımsız bir faktör olacağına inanmaktayız. Nakajima ve arkadaşlarının Japonya’da yaptıkları araştırmada hastalar üç gruba ayrılmış olup birinci gruba sepsis tanısı olan hastalar, ikinci gruba sepsis tanısı olmayan pnömoni tanısı konulan hastalar, üçüncü gruba da enfeksiyonu olmayan kontrol grubunda olan hastalar alınmıştır. Buna göre prokalsitonin seviyelerinin sepsis grubunda ( $29.3 \pm 85.3$  ng/mL), ikinci gruptan ( $0.34 \pm 8.6$  ng/mL) ve kontrol grubundan ( $0.74 \pm 2.1$  ng/mL) anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Beyaz küre sayımı ve CRP seviyelerinin bu üç grupta anlamlı farklılığı görülmemiştir. Yine bu çalışmada prokalsitonin seviyelerinin gram negatif bakteriler ile gelişen sepsiste ( $149.8 \pm 199.7$  ng/mL), gram pozitif bakteriler ile gelişen sepsise ( $19.1 \pm 41.8$  ng/mL) göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (114). Nakajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bizim çalışmamızla benzer önermeyi yapmaktadır: “Prokalsitonin düzeyi, sepsisi olan hastalarda, uygun ampirik antibiyotik tedavisinin seçimini kolaylaştırabilen, nedensel patojen tipini potansiyel olarak belirleyen yararlı bir biyobelirteçtir.” Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da şiddetli sepsis ve septik şoklu hastaların prognozunun, CRP, beyaz küre sayımı SOFA skoru ve APACHE-II skoru ile karşılaştırıldığında prokalsitonin ile daha yakından ilişkili olduğu, sepsis ve septik şoku belirlemede diğerlerinden daha değerli bir bağımsız değişken olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (110). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları ile paralel sonuçlar veren prokalsitoninin özellikle gram negatif bakteriler ile gelişen sepsiste diğer biyobelirteçlerden daha değerli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (119–122). Yan ve arkadaşlarının yaptığı 486 hastalık çalışmada ise yine gram negatif bakteriler ile gelişen sepsisi belirlemede prokalsitoninin değeri gösterilmiştir. Bunun yanında bizim çalışmamıza benzer nitelikte gram negatif bakterilerin neden olduğu prokalsitonin seviyesi yüksekliği içerisinde *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella pneumonia*’nın ve gram pozitif bakterilerin neden

olduğu prokalsitonin seviyesi yüksekliği içerisinde, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis* / *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada kültür üreme odakları arasında da prokalsitonin seviyelerinde farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (123). Bizim çalışmamızda da prokalsitonin seviyelerinin özellikle *Pseudomonas aeruginosa* (AUC=0,816 p<0,001), *Acinetobacter baumannii* (AUC=0,754 p<0,001) ve *Klebsiella spp* (AUC=0,664 p=0,019) türü bakterilerde tanı koymada anlamlı olduğu analiz edilmiştir. Ancak diğer gram negatif bakteri türlerinde prokalsitonin ve CRP'nin tanı koymadaki değeri istatistiksel olarak anlamlı olsa dahi eğri altında kalan alan oranlarının düşük olması nedeniyle tanı koymada başarısız kabul edilmiştir. Bu durumda örneklem büyüklüğünün küçük olmasına bağlanmıştır.

Prokalsitoninin sepsis tanısını belirlemek dışında diğer bir önemi de erken dönemde antimikrobiyal tedavinin başlanması ve gereksiz antibiyotik maruziyetinden kaçınma konusunda klinisyene yol göstermektir (124). Buna göre Annane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsisteki hastalarda prokalsitonin <0.25 ng/mL seviyesinde antibiyotik başlanmaması veya başlandıysa kesilmesi, prokalsitonin  $\geq 0.25$  ve <0.5 ng/mL seviyesinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi, prokalsitonin  $\geq 0.5$  ve <5 ng/mL seviyesinde eğer hasta antibiyotik almıyorsa başlanması ve prokalsitonin  $\geq 5$  ng/mL seviyesinde ise antibiyotik tedavisinin başlanması ve var olan antibiyotik tedaviye ek antibiyotik tedavi veya değişim önerilmektedir (77). Yine benzer bir çalışmada Bouadma ve arkadaşları sepsisteki hastalarda prokalsitonin <0.25 ng/mL seviyesinde antibiyotiklerin kesinlikle kesilmesini, prokalsitonin  $\geq 0.25$  ve <0.5 ng/mL seviyesinde antibiyotik kesilmesini, prokalsitonin  $\geq 0.5$  ve <1 ng/mL seviyesinde antibiyotiğe devam edilmesini ve prokalsitonin  $\geq 1$  ng/mL seviyesinde kesinlikle antibiyotik tedavi başlanmasını ve devam edilmesini önermektedir (60). Biz de literatür ışığında sepsis tanısına sahip hastalar içerisinde YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin  $\geq 0.5$  ve <0,5 ng/mL olan hastaları karşılaştırdık. Buna göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların

oranının giriş anında prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olma olasılığının fazla olduğu saptandı. Altta yatan hematolojik hastalık durumu progrese hastalık evresinde olan hastaların YBÜ'ye giriş anında ki prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olma oranının yüksek olduğu görüldü ( $p=0,017$ ). YBÜ öncesi kemoterapi ve immunsupresyon öyküsü olması ( $p=0,022$ ), altta yatan kronik akciğer hastalığı öyküsü olması ( $p=0,006$ ), altta yatan diğer neoplastik hastalık öyküsü olması ( $p=0,006$ ) hastaların YBÜ yatışı sırasında prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olma olasılığını artırdığı saptanmıştır. Prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olan hastalarda YBÜ'ne giriş anında daha fazla şok tanısı konulmuştur ( $p=0,019$ ). Gram negatif bakteri üremesi olan hastalarda prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olma olasılığının arttığı görülmüştür ( $p=0,032$ ). Patojen etkenler incelendiğinde *Escherichia coli* ( $p=0,017$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $p=0,009$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $p=0,019$ ), *Stenotrophomonas maltophilia* ( $p=0,025$ ) ile enfekte olan sepsisteki hastaların YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre literatür sonuçlarıyla benzer sonuçlar elde edilmiş olup bizim çalışmamızda da prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL seviyesinde özellikle patojen gram negatif bakterilerin sepsisli hastalarda üreme olasılığının artmakta olduğu söylenebilir. Bu sebeple prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olan hastalarda erken dönemde özellikle nazokomiyal kaynaklı etkenleri göz önünde bulundurarak antipseudomonal etkili antibiyotik tedavisi başlanması önerilir.

## 5.2 Sonuçlar:

1. Çalışmamıza 202 hasta alınmıştır ve bu hastaların YBÜ'ye en sık yatış sebebi sepsistir.
2. 164 hastaya sepsis tanısı konulmuş olup 117 hastada YBÜ'ye giriş anında alınan kültürlerde mikroorganizma üremesi saptanmıştır.
3. En fazla üreme kan dolaşım yolu odağında görülmüştür. En fazla gram negatif bakteri üremesi olmuştur. En fazla üreyen bakteriler sırası ile

*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* olmuştur.

4. Klinik sepsisi belirlemedeki en önemli bağımsız değişkenin YBÜ'ye giriş anındaki prokalsitonin değeri yüksekliği olduğu görülmüştür. Mortalitenin öngörülmesinde en önemli bağımsız değişkenlerin hastanın YBÜ'de yatışı sırasında invaziv mekanik ventilasyon uygulanması ve yatış anındaki hematolojik hastalık durumunun progrese hastalık safhasında olma durumu olduğu saptanmıştır.
5. CRP ve prokalsitoninin sepsis tanısı koymadaki değerleri kıyaslandığında; sepsis tanısındaki en değerli parametrenin hastaların YBÜ'de yatışı sırasında gelişen prokalsitonin zirve seviyesi olduğu ve YBÜ'ye giriş prokalsitonin seviyesi olduğu saptanmıştır. Buna göre sepsis tanısı koymada prokalsitoninin CRP'den daha değerli bir biyobelirteç olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.
6. Yoğun bakım ünitesine giriş anında prokalsitonin eşik değeri 0,25 ng/mL alındığında; prokalsitoninin sepsis tanısı koymadaki duyarlılığının %93, özgünlüğünün %58 olduğu görülmüştür. Prokalsitonin eşik değeri 0,5 ng/mL alındığında; prokalsitonin in sepsis tanısı koymadaki duyarlılığının %82, özgünlüğünün %77 olduğu görülmüştür. prokalsitonin eşik değeri 1,0 ng/mL alındığında; prokalsitoninin sepsis tanısı koymadaki duyarlılığının %70, özgünlüğünün %100 olduğu görülmüştür. Klinik sepsisi olan hastalarda prokalsitonin  $\geq 0.5$  ng/mL olan hasta grubunun daha fazla gram negatif bakteriler ile enfekte olduğu ve bu grupta sepsis komplikasyonlarının daha fazla yaşandığı sonucu ortaya çıkmıştır. Bu sebeple YBÜ'de veya diğer servislerde yatan hastalarda prokalsitonin seviyesinin  $\geq 0.5$  ng/mL olması durumunda erken dönemde nazokomiyal özellikle gram negatif bakterileri kapsayacak antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir.
7. Hematolojik hastalık alt tiplerinin sepsise, mortaliteye ve prokalsitonin seviyelerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak

hematolojik hastalık durumunun progrese hastalık safhasında ve yanıtsız terminal dönemde olmasının sepsis ve mortalite üzerine etkisi olduğu saptanmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. JE P, MM P, C N, AF S, RL D, RE C, et al. - Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227–42.
2. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med [Internet]*. 2003;31(12):2742–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668610>
3. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):210–7.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016. p. 801–10.
6. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1364–75.
7. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Critical Care Medicine*. 2006. p. 1996–2003.
8. Qu R, Ji Y, Ling Y, Ye CY, Yang SM, Liu YY, et al. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis: A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J.* 2012;33(4):382–7.
9. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131(1):9–19.
10. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al.

- Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1997;24(6):1240–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195090>
11. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* [Internet]. 1991 May [cited 2018 Jun 3];163(5):937–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2019770>
  12. ACCP/SCCM Consensus. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Crit Care Med* [Internet]. 1992;20(6):864–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597042>
  13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Intensive Care Medicine*. 2003. p. 530–8.
  14. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in Older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070–7.
  15. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the united states. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167–74.
  16. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259–72.
  17. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2018 Jun 3];2:16045. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117397>
  18. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Jun 3];25(4):609–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034322>
  19. Rowland T, Hilliard H, Barlow G. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 3];68:71–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858869>
  20. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237–48.
  21. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Jun 3];39(8):1886–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516036>
  22. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with



- monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1773–85.
23. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* [Internet]. 2009;302(21):2323–9. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184963>  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1754>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952319>
  24. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):421–7.
  25. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Feb 6 [cited 2018 Jun 3];370(6):582–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499231>
  26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Early goal-directed Ther Treat Sev sepsis septic Shock*. 2001;
  27. Investigators TP. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. Process trial. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(18):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635773>
  28. Weil MH, Shubin H. The “VIP” Approach to the Bedside Management of Shock. *JAMA J Am Med Assoc*. 1969;207(2):337–40.
  29. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Opal SM, Sevransky JE, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Int Guidel Manag Sev Sepsis Septic Shock* [Internet]. 2013;41(2):580–637. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201302000-00024%5Cnpapers3://publication/doi/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
  30. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis\*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725–30.
  31. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362(9):779–89. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907118>
  32. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;303(8):739–46.
  33. McPherson D, Griffiths C, Williams M, Baker A, Klodawski E, Jacobson B, et al. Sepsis-associated mortality in England: An analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010. *BMJ Open*. 2013;3(8).
  34. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in

- Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA [Internet]. 2014;311(13):1308. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.2637>
35. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med [Internet]. 2003;348(16):1546–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022139>
  36. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med [Internet]. 2006 Feb [cited 2018 Jun 3];34(2):344–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>
  37. McPherson RA MRPM. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia. 2011. 254-5 p.
  38. Ahmed A, Eckerl M, Brundl J, Peter J, Lebentrau S, Brookman-May S, et al. Postoperative Leukocytosis After Robotic-Assisted Radical Prostatectomy Is Not Associated with Perioperative Outcome and Histopathological Findings. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(10):808–13.
  39. Ekici H, Malatyalioglu E, Kokcu A, Kurtoglu E, Tosun M, Celik H. Do Leukocyte and Platelet Counts Have Benefit for Preoperative Evaluation of Endometrial Cancer? Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 3];16(13):5305–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225670>
  40. Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Koras O, Sen V, Yarimoglu S, et al. Predictive Value of Leukocytosis for Infectious Complications After Percutaneous Nephrolithotomy. Urology [Internet]. 2015;86(1):25–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.04.026>
  41. Shvidel L, Bairey O, Tadmor T, Braester A, Ruchlemer R, Fineman R, et al. Absolute lymphocyte count with extreme hyperleukocytosis does not have a prognostic impact in chronic lymphocytic leukemia. Anticancer Res. 2015;35(5):2861–6.
  42. Kim AH, Lee W, Kim M, Kim Y, Han K. White blood cell differential counts in severely leukopenic samples: A comparative analysis of different solutions available in modern laboratory hematology. Blood Res. 2014;49(2):120–6.
  43. Du J, Li L, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. PLoS One. 2014;9(7).
  44. Belsky DW, Shalev I, Sears MR, Hancox RJ, Harrington HL, Houts R, et al. Is chronic asthma associated with shorter leukocyte telomere length at midlife? Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(4):384–91.
  45. Ashwood ER, E.Bruns D, Burtis CA. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. In: Elviesier [Internet]. 2012. p. 1674–5. Available from: <https://books.google.com.np/books?hl=en&lr=&id=BBLRUI4aHhkC&oi=f>

nd&pg=PP1&dq=.+Mauro+P,+Renze+B,+Wouter+W.+In:+Tietz+textbook  
&ots=C3jBGQihxN&sig=eNe9ykMrt5jEBoqBBhzBNnaa1e8&redir\_esc=y  
#v=onepage&q=. Mauro P%2C Renze B%2C Wouter W. In%3A Tietz  
textbook&f=f

46. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. Wallach's interpretation of diagnostic tests. 1996.
47. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: A critical review. Vol. 264, *Journal of Internal Medicine*. 2008. p. 295–314.
48. Burris CA, Ash wood ER BD. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders. 2006. 1633: 962-967.
49. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605–8.
50. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 May 19];323(1–2):17–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135804>
51. Meili M, Müller B, Kulkarni P, Schütz P. Management of patients with respiratory infections in primary care: procalcitonin, C-reactive protein or both? *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2018 May 19];9(5):587–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366806>
52. Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Vol. 49, *Physiological Research*. 2000.
53. Ryu J-A, Yang JH, Lee D, Park C-M, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0138150. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0138150>
54. Yu Y, Li X-X, Jiang L-X, Du M, Liu Z-G, Cen Z-R, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2016;48(1):63–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/23744235.2015.1082618>
55. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):396–402.
56. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;39(2):206–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307030>
57. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use

- and outcome in lower respiratory tract infections: Cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363(9409):600–7.
58. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):84–93.
  59. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008;177(5):498–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096708>
  60. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463–74.
  61. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;41(6):832–40.
  62. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(2):107–11.
  63. Schrag B, Roux-Lombard P, Schneiter D, Vaucher P, Mangin P, Palmiere C. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic parameters in sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med*. 2012;126(4):505–12.
  64. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):176–80.
  65. Maruna P, Fraško R, Gürlich R. Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters. *Physiol Res*. 2008;57(3):481–6.
  66. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Jun 3];34(4):263–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982830>
  67. Robert S. Hillman, Kenneth A. Ault, Michel Leporrier HMR. Hematology in Clinical Practice-LANGE. 2012.
  68. Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu-Türk Hematoloji Derneği.
  69. Chanock S. Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. Vol. 7, Hematology/oncology clinics of North America. 1993. p. 771–93.
  70. Allegretta GJ, Weisman SJ, Altman AJ. Oncologic emergencies II hematologic and infectious complications of cancer and cancer treatment. *Pediatr Clin North Am*. 1985;32(3):613–24.
  71. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss R V, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence,

- mortality, and associated costs of care. *Crit Care* [Internet]. 2004;8(5):R291-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15469571> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1065011>
72. Ko BS, Ahn S, Lee YS, Kim WY, Lim KS, Lee JL. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2799–804.
  73. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(6):794–810. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319691>
  74. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1103–10.
  75. Kulkarni AP. Immunocompromised hosts: Infections and biomarkers. *South Asian J cancer* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Jun 6];2(4):209–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455632>
  76. Vincent J-L, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2013;11(3):265–75. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eri.13.9>
  77. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3(2).
  78. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13(3):R83.
  79. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger A-M, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2009 Mar 26 [cited 2018 May 23];394(2):221–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034493>
  80. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048–58.
  81. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(6):814–20. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/6/814.full>

82. Sjoding MW, Prescott HC, Wunsch H, Iwashyna TJ, Cooke CR. Longitudinal changes in ICU admissions among elderly patients in the United States. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1353–60.
83. Hawari FI, Nazer LH, Addassi A, Rimawi D, Jamal K. Predictors of ICU Admission in Patients with Cancer and the Related Characteristics and Outcomes: A 5-Year Registry-Based Study. *Crit Care Med*. 2016;44(3):548–53.
84. Cheung WK, Chau LS, Mak II, Wong MY, Wong SL, Tiwari AF. Clinical management for patients admitted to a critical care unit with severe sepsis or septic shock. *Intensive Crit Care Nurs* [Internet]. 2015;31(6):359–65. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615158682>
85. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res* [Internet]. 2017;9(11):907–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038667> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5633090>
86. Dougnac A, Andresen M, Rabagliati R, Landerretche J, François P, Del Pino L V, et al. [Mortality in an intensive care unit: predictive value of APACHE II severity score versus maximum APACHE]. *Rev Med Chil* [Internet]. 1993 Jan [cited 2018 May 28];121(1):52–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235166>
87. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 Oct [cited 2018 May 28];13(10):818–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>
88. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* [Internet]. 2016;315(8):762. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288>
89. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care* [Internet]. 2014;29(5):711–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927984>
90. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):871–81.
91. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;2(3):431–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699448>
92. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a

- multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47.
93. Bos MEM, Smeets LS, Dumay I, de Jonge E. Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. *Infection* [Internet]. 2013 Oct 5 [cited 2018 May 29];41(5):949–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645474>
  94. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, Dercksen MW, Stouthard JM, Nortier HJ, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4290–6.
  95. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2303–8.
  96. Jeddi R, Achour M, Amor R Ben, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* [Internet]. 2010;15(1):28–32. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/102453310X12583347009577>
  97. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect*. 2011;62(1):26–33.
  98. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic Patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(1):43–9.
  99. Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C, et al. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(8):585–9.
  100. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood*. 1996;88(3):881–6.
  101. Amoateng-Adjepong Y, Jacob BK, Ahmad M, Manthous CA. The effect of sepsis on breathing pattern and weaning outcomes in patients recovering from respiratory failure. *Chest*. 1997;112(2):472–7.
  102. Epstein SK, Vuong V. Lack of influence of gender on outcomes of mechanically ventilated medical ICU patients. *Chest*. 1999;116(3):732–9.
  103. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* [Internet]. 2002;287(3):345–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790214>
  104. Apostolopolou E, Raftopoulos V, Terzis K, Pissaki K, Pagoni M, Delibasi S. Infection probability score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of infection onset in haematology-oncology patients. *J Clin*

- Nurs. 2010;19(11–12):1560–8.
105. Chaberny IF, Ruseva E, Sohr D, Buchholz S, Ganser A, Mattner F, et al. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. *Ann Hematol*. 2009;88(9):907–12.
  106. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, Von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 Updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Vol. 93, *Annals of Hematology*. 2014. p. 1083–95.
  107. Peters RPH, Twisk JWR, van Agtmael MA, Groeneveld ABJ. The role of procalcitonin in a decision tree for prediction of bloodstream infection in febrile patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(12):1207–13.
  108. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20(8):524–7.
  109. Jeong BH, Suh GY, An JY, Park MS, Lee JH, Lee MG, et al. Clinical demographics and outcomes in mechanically ventilated patients in Korean intensive care units. *J Korean Med Sci*. 2014;29(6):864–70.
  110. Huang M-Y, Chen C-Y, Chien J-H, Wu K-H, Chang Y-J, Wu K-H, et al. Serum Procalcitonin and Procalcitonin Clearance as a Prognostic Biomarker in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/1758501/>
  111. Grozdanovski K, Milenkovic Z, Demiri I, Spasovska K, Cvetanovska M, Kirova-Urosevic V. Early prognosis in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock: analysis of 184 consecutive cases. *Prilozi* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 29];33(2):105–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425874>
  112. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting Bacteremia in Patients with Sepsis Syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 1997;176:1538–51. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/514153>
  113. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010;25(2):276–81.
  114. Nakajima A, Yazawa J, Sugiki D, Mizuguchi M, Sagara H, Fujisiro M, et al. Clinical Utility of Procalcitonin as a Marker of Sepsis: A Potential Predictor of Causative Pathogens. *Intern Med* [Internet]. 2014;53(14):1497–503. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/53.1785?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
  115. Wang H, Yin F, Shen DX, Zhang YJ, Luo YP, Liu CJ, et al. Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: Results of a



- retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin. *J Int Med Res.* 2013;41(5):1671–81.
116. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(10):875–81.
  117. Richter SS, Beekmann SE, Croco JL, Diekema DJ, Koontz FP, Pfaller MA, et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: Implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol.* 2002;40(7):2437–44.
  118. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis [Internet].* 1983;5(1):35–53. Available from: [papers2://publication/uuid/E0DF1E4A-D3D2-4236-A922-9364D275CEE1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2754441/)
  119. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šaastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med.* 2013;13(3):165–70.
  120. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers.* 2015;2015.
  121. Muñoz P, Cruz AF, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Gram-negative bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(SUPPL. 1).
  122. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci.* 2016;21(3).
  123. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med.* 2017;35(4):579–83.
  124. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care [Internet].* 2013;17(6):R291. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056085/pdf/cc13157.pdf>