

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YÜKSEK ATEŞ VE /VEYA HİPOTERMİ
İLE KABUL EDİLEN HASTALARDA, BAKTERİYEMİ TESPİTİNDE
“SOLUBLE TRIGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD
CELL-1” DEĞERİNİN PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF PROTEİN
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Suna ÖGÜCÜ DURĞUN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serhat BİRENGEL

ANKARA

2013

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YÜKSEK ATEŞ VE/VEYA HİPOTERMİ
İLE KABUL EDİLEN HASTALARDA, BAKTERİYEMİ TESPİTİNDE
SOLUBLE TRİGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD
CELL-1 DEĞERİNİN PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF PROTEİN
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Suna ÖGÜCÜ DURĞUN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serhat BİRENGEL

Bu tez, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği tarafından desteklenmiştir.

ANKARA

2013

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan "Yoğun bakım ünitesine yüksek ateş / hipotermi ile kabul edilen hastalarda, bakteriyemi tespitinde soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 değerinin prokalsitonin ve C-reaktif protein ile karşılaştırılması" başlıklı, Dr. Suna Ögücü Durğun'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14 /03 /2013

Prof.Dr.Halil Kurt
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Serhat Birengel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr.
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Halil Kurt başta olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İsmail Balık, Prof. Dr. Fügen Yörük, Prof. Dr. Alpay Azap, Doç Dr. Kemal Osman Memikoğlu'na; eğitimime ve tezime olan katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Serhat Birengel'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yazımı ve veri toplama aşamasındaki katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı başkanı Prof Dr. Melek Tulunay; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Devran Gerçekler; tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği doktor ve hemşire arkadaşlarıma en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım Uzm. Dr. Gülden Yılmaz, Uzm.Dr. Aysun Yalçı'ya, birlikte uyum içinde çalıştığım, sıcak ve dostça bir çalışma ortamı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar çalışmalarımnda yardımını esirgemeyen sevgili Meşure Coşkun'a, hemşire ve personel olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileri ile yanımda olan, sevgili anneme, babama ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlama döneminde göstermiş oldukları destek ve sabır için eşim Mustafa'ya ve biricik oğlum Onur'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Suna Ögücü Durğun

Ankara-2013

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Teşekkür.....	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vii
Şekiller	x
Tablolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanımlar ve Terminoloji	4
2.1.1 Enfeksiyon	4
2.1.2 Bakteriyemi.....	4
2.1.3 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	4
2.1.4 Sepsis	5
2.1.4.1 Ağır sepsis.....	5
2.1.4.2 Septik şok.....	6
2.1.5. Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)	8
2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.3. Etyoloji.....	9
2.4. Sepsis Patogenezi.....	12
2.4.1. Endotel Disfonksiyonu	15
2.4.2. Koagülasyon Kaskadı	15
2.4.3. Bireysel duyarlılık.....	16
2.5. Sepsisin Organlar Üzerine Etkileri	16
2.5.1. Renal tutulum	16

2.5.2 Karaciğer Tutulumu	17
2.5.3 Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.5.4. Santral sinir sistemi	19
2.5.5. Deri lezyonları	19
2.5.6. Kan dolaşımı	20
2.5.7 Solunum sistemi	22
2.6. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri	23
2.6.1. Yaygın Olarak Kullanılan Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri	24
2.6.1.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	24
2.6.1.2 Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi-1996 (Sepsis Releated Organ Failure Assessment= SOFA=Sequential Organ Failure Assessment Score)	28
2.6.1.3. Travma Değerlendirme Skorları	29
2.6.2. Skorlama Sistemlerinin Yararları ve Kısıtlılıkları	29
2.6.3. Skorlama Sistemlerinin Değerlendirilmesi ve Modelin Kalibrasyonu	29
2.7. Sepsis Tanı ve Ayırıcı Tanısı	30
2.8. Sepsiste Prognoz	32
2.9. Prokalsitonin (PCT)	33
2.9.1. Tarihçe	33
2.9.2. Prokalsitonin ve klinik önemi	34
2.9.3. Prokalsitoninin moleküler yapısı ve üretimi	34
2.9.4. Prokalsitoninin Fizyolojik Özellikleri	37
2.9.5. Prokalsitonin Kullanım Alanları	39
2.9.6. Prokalsitonin Ölçümünün Potansiyel Faydaları	40
2.9.7. Prokalsitonin Artışına Neden Olan Non Enfeksiyöz Nedenler.....	41
2.9.8. Prokalsitonin'in Klinik Yararının Kanıtlandığı Disiplinler.....	41
2.9.9. Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) Prokalsitonin	43
2.9.10. Gram Boyamaya Göre Prokalsitonin Seviyesi	44

2.10. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1	44
2.10.1. TREM-1 in Yapısı	44
2.10.2. TREM-1 Ekspresyonu ve Regülasyonu	45
2.10.3. TREM-1 Ve Toll Like Reseptör İlişkisi	46
2.10.4. Çözünür TREM-1 (sTREM-1).....	47
2.10.5. Tanı Aracı Olarak sTREM-1	47
2.10.6. Sepsiste TREM-1 Ekspresyonu	48
2.10.7. Takip Markırı Olarak TREM-1	49
2.10.8. Tedavi Aracı Olarak TREM-1	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	50
3.1.Hasta Grubu	50
3.2. Örneklerin Toplanması	50
3.2.1. Kan kültürleri	51
3.2.2. CRP Ölçümü	52
3.2.3. PCT Ölçümü	52
3.2.4. sTREM-1 Ölçümü.....	53
3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi	54
4.BULGULAR.....	55
4.1. Hasta karakteristikleri	55
4.2. Bakteriyemik ve Nonbakteriyemik Gruplarda Değerlerin Karşılaştırması:.....	57
4.3. 28 günlük YBÜ'si mortalite tahmininde CRP, PCT, sTREM-1	59
4.4. Hastane mortalitesi tahmininde CRP, PCT, sTREM-1	61
4.5.Nonbakteriyemik Grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesi	62
4.6. Bakteriyemik Grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesi.....	63
4.7. Nonbakteriyemik Grupta Hastane Mortalitesi	64
4.8. Bakteriyemik Grupta Hastane Mortalitesi	65
4.9. SIRS ve Sepsis Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması	66

4.10. Bakteriyemik Sepsis ve Nonbakteriyemik Sepsis Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması	67
4.11. Sepsiste PCT, CRP, sTREM-1 için ROC Eğimleri	68
4.12. SIRS Hastalarında PCT, CRP, sTREM-1 için ROC Eğimleri	69
4.13. Septik Hastalarda 28 günlük YBÜ'si mortalitesi ve Hastane Mortalitesi	69
4.14. Gram Boyamalarına Göre Parametrelerin Karşılaştırma	70
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	82
7. ÖZET	84
8. SUMMARY	86
9. KAYNAKLAR	88
EKLER	103
Ek 1 Hasta takip formu	103
Bölüm başlığını yazın (düzey 2)	2
Bölüm başlığını yazın (düzey 3)	3
Bölüm başlığını yazın (düzey 1)	4
Bölüm başlığını yazın (düzey 2)	5
Bölüm başlığını yazın (düzey 3)	6

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACP:	American College of Chest Physicians
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABY:	Akut böbrek yetmezliği
APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS:	Erişkin solunumsal distres sendromu
ATS:	American Thoracic Surgery
BUN:	Kan üre nitrojeni
CDC:	Centers for disease control
CL:	Chemiluminescent immunoassay
CRP:	C reaktif protein
CT:CCP-1:	Kalsitonin-karboksipeptit-1
DAP12:	DNAX aktivatör protein-12
DİK:	Dissemine intravasküler kaogulasyon
ECL:	Elektrokemiluminesans
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMB:	Eosin Methylene Blue
ERK1/2:	Ekstraselüler sinyal bağımlı kinaz
ESICM:	European Society of Intensive Care Medicine
GKS:	Glasgow koma skoru
GM-CSF:	Granülosit monosit koloni stimulan faktör.
HMG1:	High Mobility Group B1

IL:	İnterlökin
ISS:	Injury Severity Score
ITAM:	İmmünoreseptör tirozin-bağımlı aktivatör protein
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LODS:	Logistic Organ Dysfunction Score
LPB:	Lipit bağlayıcı protein
LPS:	Lipopolisakkarit
MDOS:	Multibl Organ Dysfunction Score
MPM:	Mortality Prediction Model
MV:	Mekanik ventilasyon
NO:	Nitrik oksit
NOD-2:	Nitrik oksit dismutaz-2
N-PCT:	Prokalsitoninin N terminal bölgesi
NPD:	Negative predictive value
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT:	Prokalsitonin
PIRO:	Predisposition, Infection, Responce, Organ disfonction
PPD:	Positive predictive value
ROC:	Receiver operating characteristic curve
SAPS:	Simplified Acute Physiology Score
SCCM:	Society of Critical Care Medicine
SIRS:	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SIS:	Surgical Infection Society
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment Score
sTREM:	Çözünebilir triggering receptor expressed on myeloid cells
TLR:	Toll like receptor
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TNM:	Tümör, Nodül, Metastaz
TREM-1:	Triggering receptor expressed on myeloid cells-1
TSST:	Toksik şok sendromu toksinleri
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
YDP:	Yaygın damar içi pıhtılaşma

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü

Şekil 2.2. Prokalsitonini oluşturan yapılar

Şekil 2.3. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü

Şekil 4.1. Bakteriyemisi olan hastalarda CRP, PCT, sTREM-1 ROC eğimi altında kalan alan.

Şekil 4.2. 28 günlük YBÜ mortaliteleri ile CRP, PCT, sTREM-1'in ROC eğimi altında kalan alan

Şekil 4.3. Hastane mortalitesi tahmininde CRP, PCT ve sTREM-1 ROC eğrisi altında kalan alan

Şekil 4.4. Sepsisli hastalarda PCT, CRP, sTREM-1 ROC eğrisi altında kalan alanları

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Sepsisin tanı kriterleri

Tablo 2.2. Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar

Tablo 2.3. APACHE II skollama sistemi

Tablo 2.4. Glasgow Koma Skalası

Tablo 2.5. Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA skoru)

Tablo 4.1. Hastaların bakteriyemik nonbakteriyemik olarak sınıflandırılması

Tablo 4.2. Hastaların SIRS ve sepsis olarak sınıflandırılması

Tablo 4.3. Bakteriyemik ve nonbakteriyemik gruplarda APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin (ort±ortanca) karşılaştırılması

Tablo 4.4. 28 günlük YBÜ mortalitesi ile CRP, PCT, sTREM-1'in ROC eğrisi altında kalan alanları, üst ve alt limitleri, kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüğü ile PPD ve NPD

Tablo 4.5: Nonbakteriyemik grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesinde, APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±ortanca)

Tablo 4.6. Bakteriyemik grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesinde APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±ortanca)

Tablo 4.7. Nonbakteriyemik grupta hastane mortalitesinde, APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±ortanca)

Tablo 4.8. Bakteriyemik grupta hastane mortalitesinde, APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±SS)

Tablo 4.9. SIRS ve sepsis gruplarında APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin (ort±ortanca) karşılaştırılması

Tablo 4.10. Bakteriyemik sepsis ve nonbakteriyemik sepsis gruplarında APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin (ort±SS) karşılaştırılması

Tablo 4.11. Sepsisli hastalarda PCT, CRP, sTREM-1'in ROC eğrisi altında kalan alanları ve kesim değerleri

Tablo 4.12. SIRS hastalarında CRP, PCT, sTREM-1'in ROC eğimi altında kalan alanları, üst ve alt limitleri, kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüğü ile PPD ve NPD

Tablo 4.13. Nonbakteriyemik ve bakteriyemik sepsisli hastalarda 28 günlük YBÜ'si ve hastane mortalitesi oranları

Tablo 4.14. Gram boyamalarına göre APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri , yaş, YBÜ yatış süresi, hastanede yatış süresi, MV süresi (ort±ortanca),

1.GİRİŞ

1. Giriş ve Amaç

Sepsis; birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açarak şok, organ fonksiyon bozuklukları ve organ yetmezliklerine ilerleyebilen mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki YBÜ' lerinde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde sepsis mortalitesi üzerine yapılan çalışmalar da mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda agresif tedavi uygulamaları ve invaziv girişimlerin artması nedeniyle sepsis insidans ve mortalitesinde artış bildirilmiştir (1).

Sepsis, günümüzde modern tıp alanında yapılan tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 500.000 hasta sepsis nedeniyle ölmektedir. Sepsis tanısı ve değerlendirmesi, sepsisin belirti ve bulgularının spesifik olmaması ve son derece değişken olmasından dolayı zordur. Başlangıç dönemindeki bulguların sensitivite ve spesifitelerinin düşük olması, sepsis tanısında hatalara ve gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir (2). Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Kan kültürü üremesinin tüm hastalarda sağlanamaması ve sonuçlarının erken alınamaması nedeniyle enfekte vakalarda erken tanı zor olabilmektedir (2).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında, sistemik enfeksiyona yol açan bakterilerin tespit edilmesi gerekmektedir (1). Teorik olarak, mevcut otomatik sürekli izleme sistemleri ile kan örneği alındıktan sonra sadece birkaç saat içinde bakteriyel büyümenin tespiti mümkündür (3). Ancak günlük klinik uygulamada, kan kültüründe üreme tespitinden sonra Gram boyama sonucu elde etmek için genellikle 12 ila 24 saatlik süre gerekmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi yeni yaklaşımlar ile bakteri tespitinin hızlı ve güvenilir olarak yapılabilmesi mümkündür. Ancak birçok merkezde rutin kullanımı mevcut değildir (2). Klinik belirtilerin yanında

biyomarkırların, bakteriyemisi olan hastalarda ilk saat içinde bakteriyel patojenlerin tespitinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (4).

Erken tanıda biyomarkırlar, sepsisin varlığını veya şiddetini gösterebilmesi, bakteriyel enfeksiyonu viral ve mantar enfeksiyonundan, lokal enfeksiyonu sistemik sepsisten ayırabilmesi nedeni ile önemli bir yere sahiptir. Biyomarkırların diğer potansiyel kullanım alanları ise prognoz tahmini, antibiyotik tedavisine rehberlik, sepsis tedavisine yanıtın değerlendirilmesi, sepsis komplikasyonlarını ve organ disfonksiyonu gelişimini (kalp, böbrek, karaciğer ya da çoklu organ disfonksiyonu) tahmin etmektir (5).

Serum prokalsitonin (PCT), 116 amino asitli bir peptid olup yüksek seviyeleri şiddetli sistemik bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilidir (6). Serum PCT ölçümü, sistemik bakteriyel enfeksiyon ile non-enfeksiyöz akut inflamatuvar durumları ayırt edebilen hızlı sonuçlanan bir testtir (7). Yapılan çalışmalarda özellikle bakteriyemi, bakteriyel pnömoni ve infektif endokardit vakalarında patojenlere bağlı olarak PCT seviyelerinde farklılıklar bildirilmiştir (8). Bugüne kadar sepsis tanısı alan kritik hastalarda Gram-pozitif veya Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonları ayırt edebilen çelişkili PCT değerleri saptanmıştır (9, 10). PCT yüksekliği, mikrobiyolojik duruma göre konağın sitokin yanıtı ile yakından ilişkilidir. Bakteriyemi başlangıcında patojenin tipine bağlı olarak PCT düzeyleri arasında farklılıklar olduğu varsayılmaktadır (5).

Son yıllarda üzerinde en çok durulan diğer bir molekül triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)'dir. TREM-1, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların varlığında fagositik hücrelerden salınan immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir. Bouchon ve ark. (11) yaptığı çalışmalarda TREM-1'in mikrobiyal ürünlere karşı akut inflamatuvar yanıtı aracılık ettiği bulunmuştur. Bakteri ile infekte, nötrofil ve makrofajlarla infiltre insan dokularında TREM-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çözünebilir TREM-1 (sTREM-1) aktive olmuş fagositlerden salınır ve vücut sıvılarında tespit edilebilir (12). Bu nedenle ciddi enfeksiyonu olan hastaların tanımlanmasında ve enfeksiyöz-noninfeksiyöz inflamatuvar yanıtın ayırt edilmesinde serum sTREM-1 düzeylerinin araştırılması önemlidir (12, 13). Sepsisli hastaların prognozunda önemli belirteçlerden biri olan

prokalsitonin ile sTREM-1 arasında da bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (13).

Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastalar ile septik ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olan hastalarda serum sTREM-1, prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin karşılaştırılması ve prognoz üzerindeki etkilerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar ve Terminoloji:

1992 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians- ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine- SCCM) biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları getirmek üzere yaptığı uzlaşma toplantısında sepsis için enfeksiyon tanımı yapılmış ve ‘Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu’ tanımını getirmişlerdir. Sepsiste enfeksiyonun şiddetini ise; sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak kategorize etmişlerdir (9).

Aralık 2001’de ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS) Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı Washington’da toplanmış ve bu toplantıda sepsis fizyopatolojisindeki gelişmeler göz önüne alınarak sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıda sepsis tanısı için henüz bir standart olmadığı ve önerilerin ancak hasta başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı vurgulanmıştır (14).

2.1.1 Enfeksiyon:

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

2.1.2 Bakteriyemi:

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

2.1.3 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

Farklı klinik uyarılara karşı konakta gelişen yanıtı tanımlamaktadır. Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

- 1 Vücut sıcaklığının $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ olması,

- 2 Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması,
- 3 Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ olması,
- 4 Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunmasıdır.

2.1.4 Sepsis:

Sepsis; enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevaptır. SIRS ile birlikte pozitif kültür sonucu ile dokümente edilmiş bir enfeksiyonun varlığı olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.1). Kültür negatif sepsis ise enfeksiyon varlığını öngörülmesi ve/veya aşağıdakilerden birisinin varlığı:

- 1 Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (20 ml/kg/20 saat)
- 2 Hiperglisemi: Glukoz $> 120 \text{ mg/dL}$ (Diabetes Mellitus yok iken)
- 3 İnflamasyon markırları: CRP $> 2\text{SD}$, prokalsitonin $> 2 \text{ SD}$
- 4 Mixed venöz satürasyon (SvO_2) $> \%70$
- 5 Kardiak indeks: $\text{CI} > 3.5\text{L/dk./m}^2$

2.1.4.1 Ağır sepsis, sepsis ile birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon bulguları veya hipotansiyon varlığıdır. Hipoperfüzyon bulguları aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- 1 Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$)
- 2 Akut oligoüri (en az iki saat boyunca idrar çıkışı $< 0.5 \text{ ml/kg/saat}$)
- 3 Kreatinin $> 2 \text{ mg/dL}$
- 4 Koagülasyon bozuklukları: INR > 1.5 veya aPTT $> 60 \text{ sn.}$
- 5 Trombositopeni: $\text{Plt} < 100\,000/\text{mm}^3$
- 6 Hiperbilirübinemi: Total Billürubin $> 2 \text{ mg/dL}$ veya 35 mmol/L.
- 7 Hiperlaktatemi: Laktat $> 2 \text{ mmol/L}$
- 8 Hemodinamik parametreler: Arteriyel hipotansiyon: sistolik kan basıncı < 90 , ortalama arter basıncı < 70 veya sistolik kan basıncında alışılmış değere göre 40 mmHg' dan fazla düşüş.

2.1.4.2 Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsis kaynaklı hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulguları olarak tanımlanır. Perfüzyon bozukluğu belirlenmesine rağmen inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.

ACCP/SCCM konsensus konferansında oluşturulan sepsis tanı kriterleri, non-spesifik yapısı nedeniyle, tüm bu etyolojik yapıyı, sepsisin oluşum ve ilerleme mekanizmasını tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle sepsisin gelişimini daha kesin şekilde tanımlayacak yeni bir sistem ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Yeni gelişen tanı ve tedavi metodlarının yardımı ile, erken tanı ve tedavinin başarı oranının arttırabileceği konularında fikir birliği sağlanmıştır. Sepsiste kanser için kullanılan TNM (tümör, nodüller, metastazlar) evrelendirme sistemine benzer bir sistemin kullanılıp kullanılmayacağı tartışılmıştır. Bu evrelendirmeye benzer ‘predisposition’, ‘infection’, ‘responce’ ve ‘organ dysfunction’ sözcüklerinin baş harfleri ile oluşturulan PIRO olarak adlandırılan daha geniş, detaylı ve sistematik bir tanımlama modeli önerilmiştir. Bu model eski tanımlamaya göre gerçek bir ilerleme olarak kabul edilmiştir. Net olmayan tanımlamanın neden olduğu negatif etkileri geri çevirebileceği, erken tanı ve tedavi ile başarıyı arttıracakı düşünülmektedir (15).

PIRO konseptinin tanımı :

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

Tablo 2.1. Sepsisin tanı kriterleri

Enfeksiyon
Genel parametreler • Ateş (vücut sıcaklığı $>38.3^{\circ}\text{C}$) veya Hipotermi (vücut ısı $<36^{\circ}\text{C}$) • Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$ veya yaş için normal değerden $>2\text{ SD}^*$ • Takipne $>30/\text{dk}$ • Mental durum değişikliği • Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi 24 saatte $>20\text{ml/kg}$ • Hiperglisemi (diyabetin olmadığı durumlarda plazma glikozu $>110\text{mg/dL}$)
İnflamatuvar parametreler • Lökositoz (beyaz küre sayısı $>12000/\mu\text{l}$) veya lökopeni (beyaz küre sayısı $<4000/\mu\text{l}$) • $>\%10$ immatür formun olduğu normal beyaz küre sayısı • Plazma CRP'nin normal değerden $>2\text{ SD}^*$ • Plazma prokalsitonin (PCT) değerinin normal değerden $>2\text{ SD}^*$
Hemodinamik parametreler • Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncının $<90\text{ mmHg}$, ortalama arteriyel basıncın <70 veya sistolik kan basıncının yetişkinlerde $>40\text{ mmHg}$ düşmesi veya yaşa göre normal değerden $<2\text{ SD}^*$ olması) • Mikst venöz oksijen satürasyonu $>\%70$ • Kardiyak indeks $>3.51\text{ min}^{-1}\text{ m}^{-2}$
Organ disfonksiyon parametreleri • Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$) • Akut oligüri (en az 2 saat idrar çıkışı $<0.5\text{ mL/kg}$) • Kreatininde $\geq 0.5\text{ mg/dL}$ artış • Koagülasyon anormallikleri (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı $>60\text{ s}$) • İleus • Trombositopeni (trombosit sayısının $<100000/\mu\text{l}$) • Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4\text{ mg/dL}$)
Doku perfüzyon parametreleri • Hiperlaktatemi ($>3\text{ mmol/l}$) • Kapiller doluşta azalma veya deride renk değişikliği
(*SD: Standart deviasyon)

2.1.5. Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS))

Akut kritik hastada iki veya daha fazla organın etkilendiği ve homeostazın müdahale olmadan (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz gibi) sağlanamadığı durum olarak tanımlanmıştır.

2.2. Epidemiyoloji:

Sepsis epidemiyolojisi ile ilgili oldukça geniş kapsamlı ve önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular sepsis morbidite ve mortalite oranları ile yoğun bakım enfeksiyonlarının artmakta olduğunu göstermiştir (16).

Centers for Disease Control (CDC) tarafından ABD’de 1990 yılında gerçekleştirilen geniş çaplı bir araştırma sonucunda, 1979 yılında 100.000 hastada 73.6 olan sepsis insidansının 1989 yılında 175.9’a yükseldiği tespit edilmiştir. İnsidansın artış nedeni HIV/AIDS hastalarının artması, invaziv girişimlerin çoğalması ve daha çok “sepsis” tanısı koyulmasına bağlanmıştır. Aynı çalışmada sepsis mortalite oranının %31’den %25.3’e düştüğü belirlenmiş, bu sonuç da destekleyici bakım ve farmakolojik tedavideki gelişmelere bağlanmıştır (17).

Angus ve ark. (18) tarafından 2001 yılında ABD’de altı milyon hastane raporunun analiz edildiği çalışmada bir yıl içinde 751.000 vakada ciddi sepsis oluştuğu, mortalite oranının % 28.6 olduğu saptanmıştır.

Martin ve ark. (19) ABD’de 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis vakası izlendiğini ve bunun hastaneye yatan hastaların % 1.3’ünü oluşturduğunu bildirmişlerdir. EPİSEPSİS grubu tarafından 2004 yılında, Fransa’daki 206 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada 100.000 vakanın 95’inde ciddi sepsis görüldüğü, yaş ortalamasının 65, yandaş morbid durum varlığının % 54 olduğu ve otuz günlük mortalite oranını ise % 35 saptanmıştır (20).

Yapılan bir çalışmada YBÜ’nde yatan hastalarda, kaynağına göre sepsis insidansı toplum kökenlide % 31.6, hastane kökenlide % 21.6 ve yoğun bakımda % 26.5 bulunmuştur. Ağır sepsis ve septik şok insidansı da % 21 ile % 33.6 arasında olduğu belirlenmiştir. En sık enfeksiyon odağı ise solunum sistemi olarak saptanmıştır. Bu konuda yapılan başka çalışmalarda da solunum sistemi en sık enfeksiyon odağı olarak saptanmaktadır (16, 20)

Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber YBÜ’deki nozokomiyal bakteriyemi ve sepsis insidansı sırasıyla % 7.6, 15.8 arasında olduğu bildirilmektedir (21).

Sepsise neden olan enfeksiyonlar genellikle pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonu ve bakteriyemidir. Mikrobiyolojik etken olguların ancak yarısında saptanabilir ve bu olguların % 60’ından Gram-negatif bakteriler sorumludur. Geri kalan % 40 olguda ise Gram-pozitif bakteriler etkilidir (22, 23).

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ilerleyici klinik ve patofizyolojik olayları tanımlamaktadır ve olay ilerledikçe morbidite ve mortalite artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS’ta % 6-27, sepsiste % 0-36, ağır sepsiste % 18-52 ve septik şokta % 46-82 arasında bildirilmektedir (22).

2.3. Etyoloji:

SIRS etyolojisi, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan olarak ayrılabilir. Enfeksiyöz etkenler arasında en sık bakteriler, sonra sırasıyla mantar, virüs ve parazitler gelir. Non-enfeksiyöz nedenler ise çoklu travma, majör cerrahi, pankreatit, yanık, hemoraji ve iskemi olarak sayılabilir (24) .

Toplum ve hastane kökenli sepsislerde bakteriler en yaygın patojenlerdir. Sepsise neden olan mikroorganizmaların türleri sepsisin hastane içi ya da dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir (25). Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Escherichia coli*’dir. Anaerob bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsislerde daha az oranda etken olabilir. Hastane kökenli sepsis etkenleri yıllara,

ülkelere ve hastanelere göre değişiklik göstermiştir. Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus* türleri, *E.coli* ve diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermentatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalardır (26).

Splenektomize bir hastada ilk akla gelecek sepsis etkenleri *Haemophilus influenzae*, pnömokok, meningokok, *Capnocytophaga* ve *Babesia* olmalıdır. Batın içi odak varlığında mikst enfeksiyon (aeroplara ve anaeroplara) olasılığı düşünülmeli ve *Bacteroides fragilis* olasılığı mutlaka hatırlanmalıdır. İmmünsuprese konakta, özellikle nötrojeni varlığında *Pseudomonas aeruginosa* akla gelmelidir (25).

Çoğu hastada etken bakteriler iken diğer mikroorganizmalar da sepsis nedeni olabilirler. *Mycobacterium avium-intracellulare* AIDS olgularında sepsis nedeni olabilir. *Mycobacterium tuberculosis*'in de sepsis kliniği oluşturabileceği belirtilmiştir. Virüsler arasında CMV sepsisten sorumlu tutulmuş, sepsis olgularında belirgin artışı saptanmış fakat ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. *Candida* cinsi mantarlar giderek daha çok sepsis etkeni olarak saptanırken intravenöz lipid solüsyonları ile beslenen hastalarda *Mallessezia furfur* sepsis etkeni olarak ortaya çıkabilir. Yanık hastalarında *Fusarium* cinsi mantarlar da sepsis oluşturabilirler. Parazitler içinde *Plasmodium falciparum*'un etken olduğu sıtma olgularında sepsis kliniği belirlenmiştir (25).

Antibiyotikler kullanıma girmeden önce Gram-pozitif bakteriler en sık sepsis nedeni olsa da antibiyotik kullanımından sonra Gram-negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (27).

Sepsisli hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Kültür negatifliğinin oranları sepsis evresiyle değişmekte olup, sepsiste % 17, ciddi sepsiste % 25 ve septik şokta ise % 69 olarak bulunmuştur (28). Sepsisli hastalarda çoğunlukla malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetersizliği, siroz ve diyabet gibi eşlik eden bir hastalık veya immünsüpresyon, steroid kullanımı, asplenizm, kemoterapi, nötrojeni, yabancı cisim varlığı, majör cerrahi girişim ve obstrüksiyon (renal, biliyer, intestinal) gibi zemin hazırlayıcı bir faktör bulunmaktadır (28).

Enfeksiyon odağı ise toplum ve hastane kaynaklı sepsislerde değişebilmektedir. Toplum kaynaklı sepsislerde en sık karşılaşılan odaklar piyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kolanjit, kolesistit, menenjit, endokardittir. Hastane kaynaklı sepsislerde ise üriner sonda ile ilişkili piyelonefrit, ventilatör ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyon (sekonder peritonit, abse) ve yabancı cisim enfeksiyonları (damar içi kateterler, ventrikülo-peritoneal kateterler) en sık karşılaşılan odaklardır (28).

Özellikle damar içi kateterle ilişkili sepsis son yıllarda büyük artış göstermektedir. Vasküler kateter enfeksiyonlarına sıklıkla *S. aureus*, koagülaz negatif Stafilokoklar ve Enterokoklar neden olsa da *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, ve *Pseudomonas spp.*, enfeksiyonları da sık görülür. Son yıllarda *Candida* türleri ilk on patojen arasında görülmeye başlanmıştır (14). Sekonder bakteriyemilerde en sık rastlanan etkenler Gram-negatif basiller olup, bakteriyeminin üçte ikisinden sorumludur. Pnömoni, gastrointestinal sistem ve multipl odaklı kaynaklı bakteriyemilerde mortalite yüksektir. Yoğun bakım ünitelerinde Gram-negatif bakterilere bağlı bakteriyemi oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Craven ve ark. (29) tarafından yapılan bir çalışmada dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal bakteriyemilerin % 64'ünü Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptanmıştır. Fontanals ve ark. (30), yoğun bakım ünitesinde tanımladıkları bakteriyemilerin % 54'ünün Gram-negatif bakterilerle oluştuğunu bildirmişlerdir. Gram-negatif bakteriyemilere neden olan etkenlerin oranları değişmekle birlikte en sık etkenler *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Yapılan bir çalışmada reanimasyon hastalarında ilk sırada *A. baumannii* yer almış, bunu *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve *E. coli* izlemiştir (31). Avrupa çapında 21 ülke ve 30 laboratuvarın katıldığı ve hastanede yatan hastalarda gelişen bakteriyemi ile üriner enfeksiyon etkenlerindeki antibiyotik direncinin araştırıldığı bir çalışmada, kan kültürlerinde üreyen bakteriler içinde Gram-negatif basillerin oranı % 52 olarak rapor edilmiştir (32).

Durmaz ve ark. (33) 5148 kan kültürünü retrospektif olarak değerlendirmişler ve en sık (% 69) Gram-negatif bakterilerin saptandığını bildirmişlerdir. Tünger ve

ark. (34) ise kan kültürlerinden en sık olarak (% 52) Gram-pozitif bakteriler izole ettiklerini bildirmişlerdir. Çolak ve ark. (35) ise hastane kaynaklı bakteriyemilerde Gram-pozitif bakterileri % 72 Gram-negatif bakterileri % 28 oranında bulmuşlardır. Bu farklılıklar, hastanenin tipine ve büyüklüğüne, bakteriyemilerin hastane ve toplum kaynaklı olarak ayrılmasına, bakteriyemilerin içinde kateterle ilişkili olanların oranına, hastanede uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine bağlı olabilir.

2.4. Sepsis Patogenezi:

Sepsis, etken mikroorganizma ile konağın, immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabının etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Yani hem konağın cevabı hem de etken mikroorganizma sepsisten sorumludur (36).

Sepsis triadı sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizdir. Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümmoral sistem aktive olur ve çeşitli sitokinler salınır. Sonuç olarak sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkar (37, 38).

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapı ve toksinleri inflamasyonu başlatır (Tablo 2.2). Üzerinde en çok araştırma yapılan toksin, sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelen Gram-negatif bakteri endotoksinleridir. Lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Gram-pozitif bakterilerde endotoksin yoktur ancak hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asit), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (*S. aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri (TSST), *S.pyogenes*'in pirojenik toksinleri, *P. aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyona neden olabilir.

Tablo 2.2. Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, Lipid A)	Bütün Gram-negatif bakteriler	<i>E. coli</i> sepsisi
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik asit	Gram-pozitif bakteriler	
“Pore-forming” ekzotoksinler	<i>S. aureus</i> <i>S.pyogenes</i> <i>E.coli</i> <i>Aeromonas spp.</i>	α - hemolizin Streptolizin- O <i>E. coli</i> hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE
Enzimler	<i>S. pyogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	IL-1, α -konvertaz Fosfolipaz C

Antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononukleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (37). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarı ile sonuçlanır.

Endotel zedelenmesi hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır. Tümör nekrozis faktör (TNF) lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik

oksijen radikalleri endotel hücresinin zedelenmesini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır.

Endotoksin ayrıca kompleman sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur (39).

Lipopolisakkarid (LPS)'in septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımda da çözünür halde görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar. LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğinin açıklanması "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile olmuştur. Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır. TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 esas olarak Gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanır. Tek bir TLR, tek bir mikrobiyolojik yapıya değil birden çok hatta farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görür. TLR'lerdeki bu çeşitlilik aslında belli bir enfeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklar (39).

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücrel immünite aktive olur. Mononükleer hücreler klasik pro-inflamatuvar sitokinleri salarak [interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF gibi] kilit rol oynar. TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. LPS ortaya çıkmasından 30

ile 90 dakika içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. High Mobility Group B1 (HMGB1), makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e göre sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır (37).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, medyatör ve sitokinlerle dengelenmeye çalışılır. Pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A Streptokoklarla oluşan bazı infeksiyonlarda şok, erişkin solunumsal distres sendromu (ARDS), böbrek yetersizliği ve doku hasarı görülür. Bu streptokoksik toksik şok sendromu olarak isimlendirilmektedir. Pirojenik ekzotoksin, ateşe neden olmaktadır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B'nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- α , IL-1, IL-6 sentezini başlattığını göstermiştir. Bu da TNF- α 'nın, streptokoksik toksik şok sendromulu hastalarda ateş, şok ve doku hasarında önemli mediatör olduğunu desteklemektedir (40).

2.4.1. Endotel Disfonksiyonu;

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF-a, IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişir (37).

2.4.2. Koagülasyon Kaskatı

Sepsis fizyopatolojisinde koagülasyon kaskatı önemli yer tutmaktadır. Prokoagulan faktörlerde artış, antikoagulan faktörlerde azalma ile prokoagulan-antikoagulan değerlerindeki değişiklik olur. Sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir ve koagülasyon bozukluklarına neden olur. Hastaların % 30-50'sinde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları

görülür (41). Mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü proteolitik kaskadı aktive ederek protrombinin trombine dönüşmesine ve fibrojenden fibrin oluşumuna neden olur. Fibrinolitik mekanizmalarda da yetmezlik olması sonucunda fibrin yapımında artış ve yıkımında azalma görülür. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir (41).

Sepsisteki bir hasta büyük olasılıkla çoklu organ yetersizliği ile kaybedilir. Hastada tipik olarak önce tek organ yetersizliği gelişir. Daha sonra sepsis nedeni ortadan kaldırılmazsa çoklu organ yetersizliği gelişir. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim gelişir ve hasta ölür. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetersizliğidir (40). Hastaların yoğun bakıma ilk geldiklerindeki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetersizliği sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. Eğer dört veya beş organ yetersizliği varsa, yapılan tedavinin türüne ve yoğunluğuna bakılmaksızın mortalite %90'ın üzerindedir. Organ yetersizliğinin patogenezinde birçok faktör etkilidir.

2.4.3. Bireysel duyarlılık:

Genetik faktörlerin de sepsiste önemli olabileceği gösterilmiştir. Nozokomiyal sepsislerde nitrik oksit dismutaz-2 (NOD-2) mutasyonu bağımsız risk faktörlerindendir (39).

2.5. Sepsisin Organlar Üzerine Etkileri

Sepsiste olayı başlatan neden mikroorganizmalar veya toksinleri olsalar da, organizmanın aşırı yanıtı yaygın inflamasyon, çoğul organ disfonksiyonu ve organ yetersizlikleri ile sonuçlanır. Sepsiste organ disfonksiyonları ve ölümden, hücre hipoksisi ve apoptoz sorumludur (42).

2.5.1. Renal tutulum

Akut böbrek yetersizliği (ABY), hospitalize hastaların % 5-7'sinde görülmektedir. ABY insidansı, sepsiste % 20, ağır sepsiste % 23, septik şokta ise % 51'dir. Sepsiste mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri

ABY'dir. ABY gelişen sepsisli hastalarda mortalite % 74.5 iken böbrek yetersizliği olmayan septik hastalarda ise bu oran % 45.2 olarak bildirilmiştir. ABY, sıklıkla çoklu organ yetmezliğinin bir parçasıdır. Patogenezinde başlıca renal hipoperfüzyon ve iskemi, sistemik ve lokal mediyatörler, nötrofil endotel etkileşimleri ve mikrovasküler trombozlar sorumlu tutulmaktadır (43).

Sepsiste sistemik hipotansiyon sonucu gelişen renal iskemi ABY gelişiminden sorumlu bir faktördür. Farklı mekanizmalarla intrarenal vazokonstrüksiyon sonucu glomerüler perfüzyon, filtrasyon hızı azalır. Renal kan akımındaki azalma ve hipoksemi sonucunda sepsisin erken döneminde prerenal ABY gelişir. Bu dönemde henüz renal tübüller etkilenmemiştir. Ancak tablo ilerledikçe uzun süreli renal iskemiye bağlı tübüler hücre hasarı ve akut tübüler nekroz meydana gelir. Nekroz veya apoptoz sonrasında tübüler epiteller, tübüler lümen yoluyla atılarak idrar akımında mikroobstrüksiyona yol açar (43). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise kardiyak debinin renal kan akımını belirleyen en önemli bağımsız faktör olduğu belirtilmektedir.

ABY patogenezinde tek faktör renal iskemi değildir. Hücrel hasara neden olan mediyatörlerin (TNF α , IL-1) de etkili olduğu düşünülmektedir. Renal tutulumdan sorumlu tutulan diğer faktörlerden bazıları: serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzim ve inflamatuvar sitokin salınımı ile oluşan hasar, lökosit-endotel ilişkisi sonucunda oluşan medüller konjesyona bağlı bölgesel kan akımının azalması, koagülasyon ve fibrinolitik sistem disfonksiyonu ve endotel hasarına bağlı gelişen intraglomerüler mikrotrombüsler olarak sayılabilir (43).

2.5.2 Karaciğer Tutulumu

Sepsisin indüklediği karaciğer disfonksiyonu primer ve sekonder bozukluk olmak üzere iki grupta incelenebilir (43). Primer karaciğer disfonksiyonu; şok ve resüsitasyon sonrası gelişir. Hipoperfüzyon ve endotoksemi primer karaciğer hasarına neden olur. Hepatositlerdeki akut hücrel ve mitokondriyal hasar serum aminotransferaz enzimlerinde artışla kendini belli eder (43).

Sekonder karaciğer fonksiyon bozukluğunun ise bakteri ya da endotoksinin tetiklediği inflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesi sonucunda geliştiği

düşünülmektedir. Endotoksinler dolaşıma primer enfeksiyon bölgesinden geçerler. Kupfer hücreleri, polimorfonükleer hücreler, eozinofiller, trombositler ve eksfoliy olmuş endotel hücrelerinin agregasyonu sinüzoid lümeninin obstrüksiyonuna neden olur. Obsrüksiyon, sinüzoidlerin hipoperfüzyonuna neden olur ve bu durum disse aralığını genişletir. Diğer taraftan lipopolisakkaritin indüklemesiyle hepatosit ve kupfer hücrelerinden nötrofil kemotaksisine neden olan IL-8 salınımı olur. Bunun sonucunda adezyon moleküllerinde artış olur ve nötrofil marjinasyonu ve adezyonu gerçekleşir. Bunu takiben serbest oksijen radikallerinde, proteazlarda artış ve hepatosit hasarı ortaya çıkar (43).

Sepsis karaciğerinde histopatolojik olarak en sık saptanan bulgu intrahepatik kolestazdır. Ayrıca kupfer hücre hiperplazisi, portal mononükleer hücre infiltrasyonları, fokal hepatosit değişiklikleri ve steatoz da görülür (43). Klinik tabloda böbrek ve karaciğer tutulumu sık olup mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Patogenezdeki kilit noktalara yönelik geliştirilecek yeni tedavi yöntemleriyle mortalite ve morbidite oranlarının azalması hedeflenmektedir (43).

2.5.3 Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu'na yol açan etken ister Gram-negatif, isterse Gram-pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olması nedeni ile erken tanınması, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması gerekmektedir. SIRS'a sistemik bakteriyel bir enfeksiyonun neden olduğunu düşündüren belirti, bulgular ve komplikasyonlar şunlardır (44):

Primer belirti ve bulgular: Ateş, titreme, hiperventilasyon, hipotermi, cilt lezyonları, mental durumda akut değişikliklerdir. Bunlar yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Ancak bu bulgularla karşılaşınca hastanın sepsis yönünden değerlendirilmesi ve kültürlerinin alınması gerekmektedir.

Komplikasyonlar: Hipotansiyon, kanama, lökopeni, trombositopeni, organ yetmezliği; akciğerler (siyanoz, asidoz), böbrek (oligüri, asidoz), karaciğer (sarılık), kalp (konjestif kalp yetersizliği) vs.

Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur (44). Bu belirti ve bulguları olan hastalardan süratle kan kültürü, infeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedavi hemen başlanmalıdır. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut sıcaklığı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut sıcaklığı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülür. Sepsise bağlı hipotermi; bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü proGram-negatifozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immünoşüpressif hastalar sistemik infeksiyona yatkındırlar. Ateş görülmeden de sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değeriendirilmesini gerektirir (45).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğeri belirtiler daha sonra gelir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi, sepsisi ilk planda düşündürmelidir (19, 46).

2.5.4. Santral sinir sistemi

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değışikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Klinik tablo bir ensefalopatidir. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, laterji, ajitasyon ve şuurda küntlük şeklinde klinik tablo ortaya çıkar. Özellikle yaşlı hastalarda şuur değışikliği, ağır sepsisin erken bulgusu olabilir. Hasta iyileşince serebral fonksiyonlar geri dönmektedir, ancak ensefalopati kötü proGram-negatifozla ilişkilidir (46).

2.5.5. Deri lezyonları

Sepsiste değışik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonları üç kategoride değeriendirebiliriz;

1.Deri ve derialtı dokusunun bakteriyel infeksiyonu,

2.Sepsise bağılı şok ve/veya DIC tablosu sonucu, bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları,

3.Mikroemboli ve immünkompleks vaskülit sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları; İnfektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir (46).

Stafilokok ve streptokok sepsislerinde deride metastatik infeksiyonlar ve selülit sıklıkla gözlenir. Bu Gram-pozitif bakteriyel selülit dışında, pirojenik veya eritrojenik toksinlerin etkilerine bağlı deride eritrodermi oluştururlar(45, 46).

Gram-negatif bakteriyel sepsislerde de selülit, erizipele benzer deri lezyonları ve fasiit görülebilir. *P.aeruginosa* sepsislerinde ektima gangrenozum adı verilen deri lezyonları oldukça patognomoniktir. Lezyon 1-5 cm çapında, yuvarlak veya oval, etrafı eritem ve indurasyon ile çevrili, ortası ince vezikül ile başlayan daha sonra nekroze olan bir ülserdir . Trombositopenik hastalarda lezyonun çevresi ekimotik olabilir. Bu lezyonların histopatolojik incelemeleri kapiller yatakta özellikle venöz tarafta bakteriyel invazyon ve trombüs ile karakterizedir. Bu olayda doku hasarı, bakteri invazyonu dışında *P.aeruginosa*'nin oluşturduğu protez (elastaz) enzimi ve ekzotoksinleri de sorumludur. Ektima tipi lezyonlar *P.aeruginosa* dışında, *Aeromonas hydrophila* infeksiyonlarında da görülür. Değişik deri lezyonları *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Bacteroides* türleri ile oluşan sepsislerde de görülebilir. Gram-negatif bakteriyel sepsislerde, ektima, hemorajik veziküller veya bullöz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (47).

2.5.6. Kan dolaşımı

Sepsisteki hastalarda miyokardiyal disfonksiyon sol ve sağ ventrikul ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ve sağ ventrikül end-diastolik volümünde artma ve kalp hızında ve kardiyak outputta artış şeklinde izlenir. Bu bulgular genellikle erken dönemde gözlenir. Erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır ve perfüzyon genellikle bozulmaz, arteriyel kan basıncı düşer. Bu dönemi şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi, taşikardi, takipne klinik olarak şok kabul edilmektedir. Deri sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstriksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluğu belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soğuk ve soluktur (soğuk şok). Tedavi

edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm gelişir (48).

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda nötrofilik lökositoz normal cevaptır. Ağır sepsisteki hastalarda doğal öldürücü hücreler ve CD4 T lenfositlerin sayısı azalmıştır. Bunun yanında dolaşımdaki B lenfositlerin sayısı artmıştır. Trombositopeni ağır sepsisteki hastalarda sık rastlanır ve pek çok sebebe bağlı gelişebilir; periferde immun olmayan yıkım ve kemik iliği supresyonu en önemli nedenlerdir (48).

Sepsis en sık akut dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Uzayan şok, DİK tablosunu ağırlaştırır. Deri ve mukozalarda peteşi, purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazende gangrenler görülebilir. Yara yerinden kanama, damardan enjeksiyon yerlerinden ve intraarteryel kateter yerlerinden sızıntı büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Gram-negatif bakteriyel sepsislerde DİK görülme sıklığı daha fazladır. DİK prevalansı enflamatuvar cevabın artması ile artmaktadır. Ağır sepsisteki hastalarda prevalans %30-50'ye kadar artmaktadır. Sıklıkla kullanılan tanı kriterleri; trombosit sayısının <100.000/mm³ veya hızlı düşüşü, plazmada fibrin yıkım ürünlerinin (D-dimer) bulunması, protrombin zamanının veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması (üst limitin 1,2 katına çıkması), plazmada antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörleri düzeylerinin düşmesidir (48).

Hipoglisemi sepsiste nadir görülmektedir. Genelde karaciğer, böbrek hastalığı veya malnutrisyonu olan hastalarda gelişir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte bu hastalarda sepsise bağlı adrenal yetmezlik akla gelmelidir. Adrenal yetmezliğe ait en sık saptanan bulgular hipotansiyon ve hipoglisemidir (70). Ancak tanı kriterleri tartışmalıdır. Septik şok adrenal glukokortikoidlerin salınımını uyarır ve bazal düzeyi artırır. Dışarıdan verilen ACTH'ya (250 µg) kortizol cevabının yetersiz alınması (<9 µg/dL) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (48).

Enfeksiyona akut metabolik cevapta glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direnci gelişir ve sonuç olarak da hiperglisemi izlenir. Hiperglisemi özellikle

diyabetik hastalarda veya glukoz içeren sıvı alan hastalarda izlenir (48). Ağır sepsisteki hastalarda, şokun olmadığı dönemlerde dahi, kan laktat konsantrasyonunda ve laktat-piruvat oranında artış izlenir. Glikolizdeki artış sonucu piruvat üretiminin artması, karaciğerde laktat klirensindeki bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon bu artışa katkıda bulunmaktadır (48).

2.5.7 Solunum sistemi

Sepsiste akciğer komplikasyonları hiperventilasyon, ARDS, solunum kaslarında yetersizliktir. Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, lökositöz veya hipotansiyon olmadan da gözlenebilir. Hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz (arteriyel CO₂ basıncı <30 mmHg) görülmesi sepsisi düşündürmelidir. Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da diffüz pnömoni gelişebilir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. Akut akciğer hasarının tanısı, pnömoni ve kalp yetersizliği olmadığı dışlandıktan sonra, arteriyel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon ile konur. ARDS veya şok akciğeri, Gram-negatif bakteriyel sepsislerde daha sık gözlenir. Bakteriyemik nekrotizan pnömoni, alveoler kapiller permeabilitesinin bozulmasına bağlı akciğer ödemi ve DİK'e bağlı akciğerlerde makro ve mikroembolizasyon ARDS de sorumlu tutulmaktadır. Akciğerin su hacmi artar, kompliyansı azalır solunum işi artar. Klinik tablo hipoksi, sağ sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. ARDS tablosu düzelen hastalarda iyileşme sonrası önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik gelişir. Restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma izlenir (16, 48).

Sepsiste hipotansiyon ile beraber oliguri gözlenir. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Hastanın saatte 20 ml'den az idrar çıkarması oligüri olarak tanımlanmaktadır. Bazen septik sok gelişmeden de hastalarda, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir. Bakteriyel endokardit, piyojenik organ infeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden infeksiyon odağı varlığında, glomerüler nedenli böbrek yetersizliği gelişebilir (48). Sepsise bağlı böbrek yetersizliği genellikle geri dönüşümlüdür.

Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık sık görülür. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür ancak ağır karaciğer yetmezliği nadir görülür (48).

Sepsisteki hastalardaki immun disfonksiyon sonucu latent Herpes simplex virus ve CMV enfeksiyonlarının reaktivasyonu cerrahi yoğun bakımdaki sepsis hastalarında tanımlanmıştır (48).

2.6. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri

YBÜ'lere kabul edilen hastalar çok farklı koşullarda olabildiğinden bu hastaların ve YBÜ'lerin morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi çok önemlidir. Bundan dolayı çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (49). Bu amaçla hastaya spesifik günlük ölçümlerden sağlanan hasta verileri kullanılmaktadır.

Skorlama sisteminin ideal bir model olarak kabul edilebilmesi için;

- Rutin ve kolay belirlenebilen değişkenlere dayanmalı,
- İyi kalibre edilebilmeli,
- Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalı,
- Değişik hasta popülasyonlarında uygulanabilir olmalı,
- Farklı ülkelerde uygulanabilmeli,
- Yoğun bakımdan taburcu olduktan sonraki fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini öngörebilmelidir.

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, kronolojik yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir. Hastalık ciddiyeti ise, anatomik olarak [(travmada-Injury Severity Score (ISS)) ya da fonksiyonlar üzerinden [nörolojik bozukluklarda Glasgow koma skoru (GKS)] değerlendirilebilir (50).

Yoğun bakıma yatışı sırasında bir çok hastanın tanısı belirlenememiş olduğundan tanıya dayalı skortlama sistemlerinin yerine fizyolojiye dayalı skortlama sistemleri kullanılmaktadır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik göstermektedir. Laboratuvar ve klinik değişiklikler kullanılarak hastalık ciddiyetini tanımlanmaktadır (51). Bu skorlar şunlardır:

1-Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE)

2-Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS),

3-Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model=MPM)

4-Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multibl Organ Dysfunction Score= MODS),

5-Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score= LODS)

6-Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score= SOFA) (51).

2.6.1. Yaygın Olarak Kullanılan Yoğun Bakım Skortlama Sistemleri

2.6.1.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi II Skoru:

İlk olarak 1981 de Knaus ve ark. (52) tarafından APACHE I geliştirilmiştir. YBÜ'lerde hastanın o anki akut fizyolojik durumu ile yaş ve kronik sağlık durumunu değerlendiren ve 34 parametreden oluşan bir sistemdir. Yapılması güç olduğu için kullanılmamaktadır.

APACHE II ise basitleştirilip güncelleştirilmiş bir puanlama sistemidir (Tablo 2.3). APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik bir şekilde elde edilebilir (52). Oniki fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi esasına dayanır. Hastanın genel durum, yaş ve oniki fizyolojik ölçümünün hastaneye kabulünü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate alır. En yüksek APACHE II skoru 71'dir ve yüksek APACHE II skoru ile mortalite arasında ilişki mevcuttur. Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde aşağı yukarı % 1'lik bir artışı gösterir. Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite % 25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu % 80'in üzerine çıkar (53). Uçgun ve ark. (54) çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (21 ve üstü), hipotansiyon, mekanik ventilasyon (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir (54). APACHE II skorunda kullanılan Glasgow koma skalası Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. APACHE II skorlama sistemi

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler						Düşük değerler					
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+1	+2	+3	+4	Puan	
Isı (rektal °C)	≥41	39-40.9		38.5-38.4	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9			
Ortalama arter basıncı(mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49			
Kalp hızı (atım/dakika)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39			
Solunum hızı(/dakika) (spontan/mekanik)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5			
Oksijenasyon FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥500	350-499	200-349		<200							
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55			
Arteriyel pH (tercih)	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15			
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15			
Sodyum(mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110			
Potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5			
Serum kreatinin (mg/dL)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6					
Akut renal yetmezlik X2												
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20			
Lökosit(/mm ³ x 1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1			
Glasgow koma skoru(GKS)												
Puan = 15-Gerçek GKS												
A. Toplam akut fizyolojik skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)												
B. Yaş puanı(yıl); <44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥75= 6 puan												
C. Kronik sağlık puanları; Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsupresyon varsa*												
a) opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif prospektif hasta=2 puan												
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C												
*Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma. Kardiyovasküler:İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar. Solunumsal; Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon. Renal; kronik hemodiyaliz, periton diyalizi. Immünsupresyon; Immünsupresör kemoterapi, yüksek doz steroid alımı(lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).												

Tablo 2.4. Glasgow Koma Skalası

Gözler Açık (E): • Spontan • Konuşmakla • Ağrılı uyaranla • Cevap yok	4 3 2 1
Motor Cevap (M) • İsteneni yapıyor • Ağrılı lokalize ediyor • Çekme tarzı yanıt • Anormal fleksör cevap • Anormal ekstensör cevap • Cevap yok	6 5 4 3 2 1
Sözel yanık (S) • Entübe • Anlamlı • Konfüzyonel • İlgisiz sözler • Anlamsız sözler • Cevap yok	E 5 4 3 2 1

2.6.1.2 Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi-1996 Skoru

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir (55). Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, “Ardışık organ yetmezliği değerlendirme” olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir (Tablo 2.5). Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılır ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır (55). Skor arttıkça mortalite oranı da artar

Tablo 2.5. Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA skoru)

Sofa puanı	0	1	2	3	4
Solunum	>400	301-400	201-300	101-200 solunum desteği ile	<100 solunum desteği ile
Koagülasyon (Trombosit Sayısı $\times 10^3/mm^3$)	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Karaciğer (Bilirubin mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler (Hipotansiyon mmHg, ilaçlar mikrogr/kg/dk)	OAB $\geq$ 70	OAB<70	Dopamin<5 veya Dobutamin herhangi bir doz	Dopamin>5 veya Epinefrin $\leq$ 0,1 veya Norepinefrin<0,1	Dopamin>15 veya Epinefrin>0,1 veya Norepinefrin>0,1
Santral Sinir Sistemi (Glasgow koma skoru)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Böbrek (kreatinin mg/dL veya idrar volümü)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500 ml/gün	>5 veya 200 ml/gün
Kısaltmalar: PaO ₂ : parsiyel oksijen basıncı, FiO ₂ : solunan havadaki oksijen oranı, OAB: Ortalama arteriyel basınç. Adrenerjik dozlar en az bir saat süreyle verilmelidir (doz: mikrogram/kg/dk)					

2.6.1.3. Travma Değerlendirme Skorları

Vücudun çeşitli yerlerindeki yaralanma ve travmanın tipi ve derecesi ile mortaliteyi tahmin etmek ve triaj sağlamak amacıyla travmalı hastalarda çeşitli değerlendirme skorları kullanılmaktadır. Travma skrolama sistemleri genel travma hastalarından geliştirildikleri için spesifik hasta gruplarında kullanılmaya uygun değildir (56).

2.6.2. Skrolama Sistemlerinin Yararları ve Kısıtlılıkları

Yoğun bakım hastalarında skrolama sistemlerinin kullanılması, hastalık ciddiyetinin ve yoğun bakım mortalitesi (genellikle ilk 28 gün) olasılığının sayısal olarak derecelendirilmesini sağlar. Ancak, taburculuktan sonraki mortalite ya da hastanın ulaşabileceği yaşam kalitesiyle ilgili yorum getirmez (57). Yoğun bakım hastalarında skrolama sistemlerinin kullanılmasıyla:

- Yatışı gereken hasta gruplarının standardizasyonu,
- Hastalık ciddiyetinin belirlenerek morbidite ve mortalite öngörüsü,
- Hastanın tedavisinin düzenlenmesi ve izlenmesi,
- Yoğun bakım ünitesinin değişik zamanlardaki performansının değerlendirilmesi,
- Yoğun bakımlar arasındaki performansın karşılaştırılması,
- Klinik çalışmalara katılacak hasta gruplarının tanımlanması,
- Sağlık alanında kaynakların daha iyi kullanılması sağlanabilmektedir.

2.6.3. Skrolama Sistemlerinin Değerlendirilmesi ve Modelin Kalibrasyonu

Bir skrolama sistemi geliştirildiğinde mortaliteyi tahmin etme yeteneğini göstermek için sistemin performansı değerlendirilir ve geçerliliği test edilir. Modelin kalibrasyonu ve tanımlanması daha sonra gerçekleştirilir. Kalibrasyon, öngörülen mortalite olasılığı ile gerçekte gözlenen mortalite oranı arasındaki ilişki değerlendirilerek sağlanır. Bu değerlendirmede model genellikle Hosmer-Lemeshow

C istatistik testiyle analiz edilir. Olasılık aralığına göre, beklenen ve gözlenen mortalite karşılaştırılır ve bir p değeri üretilir. Tahmin edilen mortalite ile gözlenen mortalitenin birbirine yakın olması kalibrasyonun iyi olduğunu gösterir (49).

2.7. Sepsis Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Hastalardan dikkatli hikaye alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, sepsise zemin hazırlayan hastalıkların ve predispozan faktörlerin (cerrahi girişim, transplantasyon, kemoterapi, travma) belirlenmesi hastaların değerlendirilmesinde ve erken tanısında önemlidir. Hastaların öykülerinde; seyahat hikayeleri, herhangi bir çevresel infeksiyon kaynağı ile temas olması belli bir infeksiyon olasılığı açısından ipucu verir.

İmmünoşüpresif ve nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt zayıf olması nedeniyle indurasyon, fluktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksudasyon gözlenmeyebilir. Hatta klasik üriner sistem infeksiyonu belirtileri, menenjit durumunda menengial irritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer infeksiyon odağının belirlenmesi ve sepsis tanısı oldukça zordur (45, 46, 48). Hastaların fizik muayeneleri özenle yapılmalı ve semptom, bulgular çok iyi değerlendirilmelidir. Klinik tanı laboratuvar bulgularıyla desteklenmelidir.

Hematolojik bulgular; genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı $12000/\text{mm}^3$ üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı $50-100 \text{ bin}/\text{mm}^3$ ulaşır. Lökosit sayısı $4000/\text{mm}^3$ altına inebilir. Özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği rezervi yeterli olmayan hastalarda lökopeni görülür. Lökopeni kötü bir prognostik bulgudur. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon, Döhle cisimleri ve vakuolizasyon görülür. Toksik granülasyon ve Döhle cisimleri bakteriyemi için spesifik kabul edilmemekte ancak vakuolizasyon bakteriyeminin önemli isareti kabul edilmektedir. Sepsiste eritrosit yapımı azalır, eğer infeksiyon uzamaz ise bu anemiye neden olmaz. DİK gelişen hastalarda, laboratuvar tanıda kullanacak spesifik bir test yoktur. Trombosit sayısında hızlı düşüş veya $100000/\text{mm}^3$ altında olması, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, plazma fibrin yıkım ürünlerinde artış ve koagülasyon inhibitörlerinin (antitrombin III ve protein C)

plazma seviyelerinin azalmasının gösterilmesi DİK tanısını koydurur. Plazma fibrinojen seviyesi, sepsisin erken döneminde normal sınırlarda olabilir, çünkü bu protein akut faz reaktanıdır. Ağır sepsislerde hipofibrinojenemi gelişir. DİK gelişen hastaların periferik kan yaymasında, eritrositlerde parçalanma ve sistositler görülür (45, 48). Kan gazları, sepsis takibinde önemlidir. Erken dönemde respiratuvar alkaloz daha sonra metabolik asidoz gelişir (58, 59).

Renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin seviyesi, şok varlığında veya olmadan da artabilir. Şok durumunda azotemi ve oligüri genellikle akut tubüler nekroz sonucu gelişir. İdrar sedimentinde fazla miktarda tubüler epitel ve granüler silendirler görülür. Artan potasyum miktarı rabdomiyolizi gösterebilir. Bu durum bazen şiddetli sepsis nedeni olabilir (59, 60).

Hepatobiliyer sistem tutulumu olmadan da sepsisli hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Özellikle direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilürubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyeleri normalin iki, üç katına kadar yükselebilir. Daha yüksek anormal karaciğer fonksiyonu altta yatan hepatik veya bilier kanal enfeksiyonunu gösterebilir. Giderek kötüleşen karaciğer fonksiyonları ise şiddetli sepsis komplikasyonu olan akalküloz kolesistit ve hepatosellüler hasarın göstergesi olabilir (58-60).

Sepsisin etyolojik tanısı primer enfeksiyon odağından yapılan kültür ve kan kültürleri ile konur. Hastalarda enfeksiyon odağına yönelik materyalden yapılan preparatın Gram boyası ile etken gösterilebilir. Hasta serumunda endotoksinlerin belirlenmesi Gram-negatif bakteriyel sepsis tanısı koydurabilir. Ampirik antibiyotik tedavisinde bu işlemler yol göstericidir. Kan kültürleri, aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınır. Aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilir. Serum endotoksin ve sitokinlerin (özellikle TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8) artan düzeylerinin belirlenmesi prognoz açısından önemlidir. Bu testler henüz rutin testler arasına girmemiştir (58-60).

Akciger grafisi tüm hastalara önerilmektedir. Pnömonik infiltrasyonlar, ARDS gelişen durumlarda bilateral diffüz infiltrasyon saptanır (48).

Ayrıca tanıda sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) oluşturan hastalıklar düşünülmelidir. Akut pankreatit, vaskülitler, multipl travmalar, yanık, akut DİK nedenleri, multipl akciğer embolileri, miyokard infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritematozus, aşırı kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon ve atelektazi gibi hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (46).

Bu iki durumun ayırıcı tanılarının yapılması, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlar. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olur (61).

Sepsisin erken tanımlanması, enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan SIRS'tan ayrılmasında kullanılan PCT, vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir biyomarkırdır (62).

2.8. Sepsiste Prognoz

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranları % 20-80 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlanmaktadır (23). Gram-negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı % 45-50 (23), Gram-pozitif bakteriyel sepsislerde % 20-30 ve anaerob sepsislerde ise ölüm oranı % 15-30'dur. Şok, DİK, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı % 70-90 arasında değişmektedir. Etkenlere göre de ölüm oranları farklılık gösterir. En yüksek ölüm oranı *P.aeruginosa* sepsislerinde bildirilmektedir (23).

Sepsiste prognozu etkileyen faktörler: (23)

- 1-Altta yatan hastalık (Nötropeni, hipogammaglobulinemi, diyabet, alkolizm, böbrek yetersizliği, solunum yetersizliği)
- 2- Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri gibi)
- 3- Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
- 4- Enfeksiyon kaynağı
- 5- Enfeksiyonun geliştiği yer (nozokomial)

- 6- Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
- 7- Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
- 8- Tedavinin başlanmasına kadar geçen zaman
- 9- İleri yaş

2.9. Prokalsitonin

Sepsisi olan hastalarda klinik sürekli olarak değiştiğinden klasik tanı testleri yetersiz kalabilmektedir. Örneğin, bakteriyemi tanısal bir bulgu olması yanında prognozu belirleyen bir faktördür. Fakat sepsis kliniği veren hastaların yarısından daha azında bakteriyemi tespit edilebilmektedir. Ateş ve lökositoz gibi, klinik semptomlar da tanı ve prognozu göstermede yetersiz olmakla beraber tedavi sürecinin takibinde de yetersiz kalmaktadır. Akut faz proteinlerinin, travma infeksiyon ve inflamasyonu takiben plazma konsantrasyonlarında bir artış olabilir. Bu durum akut faz proteinlerinden özellikle CRP'yi bir infeksiyon tanı kriteri haline getirmiştir. CRP'nin yanısıra prokalsitoninde sepsis tanı kriteri olarak son yıllarda ön plana çıkmıştır.

2.9.1. Tarihçe:

1980'li yılların sonlarında tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomalarında kalsitonin gibi PCT'nin de arttığı gösterilmiştir. Yine aynı yıllarda ciddi enfeksiyonu olan hastalarda immunoreaktif kalsitonin değerlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu yüksekliğin kalsitoninden çok, özgül tanımlama yöntemi olmaması nedeniyle saptanamayan PCT yüksekliği ile ilişkili olarak düşünülmüştür (63).

1992'de yanıklı hastalarda, PCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir (63) .

Prokalsitonin ilk kez Assicot ve ark. (63) tarafından 1993 de ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü gösterilerek sepsisle ilişkisi belirlenmiştir. Bunu izleyen pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Viral enfeksiyonlar,

alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır (62). Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artışın keşfi ile PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (63).

2.9.2. Prokalsitonin ve klinik önemi:

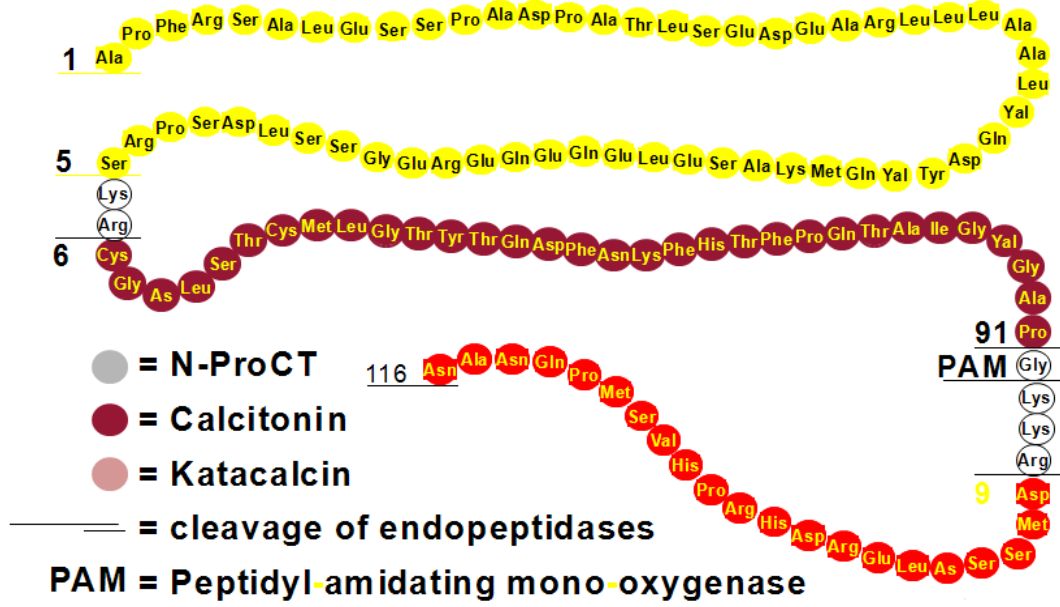
Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanıların yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir (61). İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametre vardır. Bazı özgül laboratuvar testleri, devam eden inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır (62). Prokalsitonin kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. PCT; vücut sıcaklığı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (62).

2.9.3. Prokalsitoninin moleküler yapısı ve üretimi:

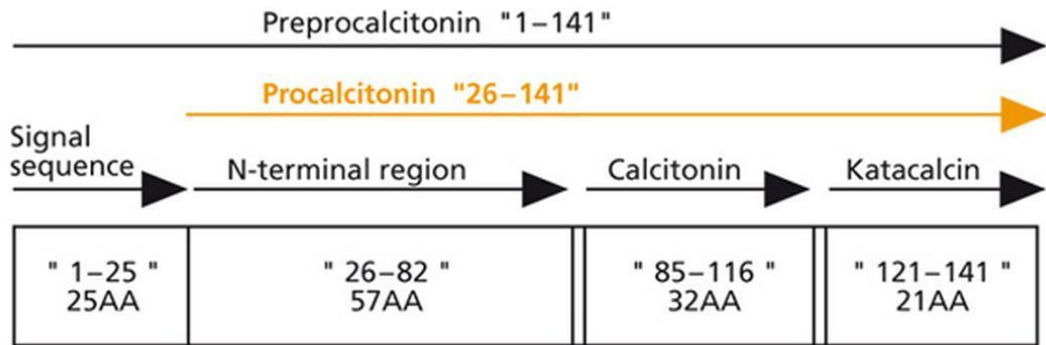
Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir (62, 64, 65).

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 aminoasitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi

(N-PCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 2.1). Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 aminoasitlik PCT ve daha sonra 32 aminoasitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (62, 64, 65) (Şekil 2.2)

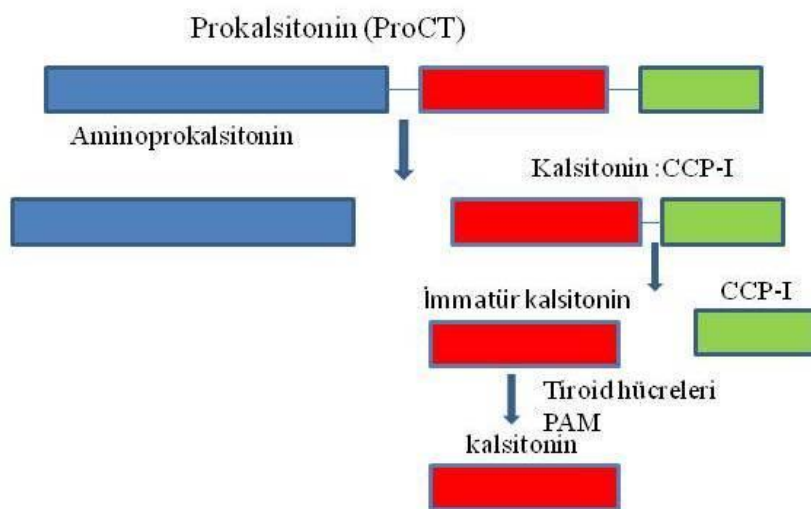


Şekil 2.1. Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü



Şekil 2.2. Prokalsitonini oluşturan yapılar

Bu protein bir sinyal dizisi (1-25.aminoasidler), N-PCT, Kalsitonin dizisi ve Katakalsin adı verilen PCT nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein prokalsitonindir. PCT enzimatik reaksiyon ile serbest N-PCT ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptit-l=CT: CCP-l) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla proteolize edilerek matur kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 2.3). Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-PCT) salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.05 ng/mL'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın, prokalsitoninin serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.



PCT'nin serumda 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır. Sağlıklı kişilerde PCT, 0.5 ng/mL'den ($<0,1$ ng/mL-ölçülemeyecek seviye) daha düşüktür. 0.5 ng/mL'nin üzerindeki tüm değerler anormal durumları akla getirmelidir. 0.5-2 ng/mL arasındaki değerler genellikle "hafif" yükselme olarak kabul edilir. 2-5 ng/mL arası "orta derecede" artıştır. 5 ng/mL'yi geçen değerler "çok yüksek" PCT seviyeleridir. 10 ng/mL'nin üzeri "ağır sepsisi" ve "septik şoku" düşündürür. Viral enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda serum PCT düzeyi 1 ng/mL'yi geçmez. Sepsis sırasında 2 ng/mL'nin üzerinde seyreden bu değer sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/mL'ye yükselebildiği görülmüştür (62).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanmasında bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (62, 65, 68). Bununla birlikte karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı prokalsitonin üretim yerleridir. Prokalsitoninin siklooksijenaz enzimi inhibisyonu mekanizması üzerinden, lenfositlerde prostaglandin ve tromboksan sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (69).

2.9.4. Prokalsitoninin Fizyolojik Özellikleri

PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir proteindir. Yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (62). PCT'nin oda ısısında stabil olması, ısıya, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması nedeniyle tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (65, 70). Yapılan çalışmalarda arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır.

PCT'nin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α en güçlü PCT indükleyicileridir (62, 68). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini enjeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotoksin enjeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. CRP düzeyleri yavaş artar ve 48. Saatte

pik yapar. PCT konsantrasyonları ise 2-4 saat sonra plazmada saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (62, 64). İnflamasyonun sonunda, IL-6 düştükten sonra PCT değeri düşmeye başlar. CRP değerindeki düşme çok daha sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (62, 68).

PCT'nin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalandığı düşünülmektedir. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında PCT birikiminin olmadığı ve plazma PCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (62).

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; Bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, major cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (62, 68).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin enjeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (62).

Oberhoffer ve ark. (71) septik olgularda hem bir inflamasyon parametresi olarak, hem de bir prognoz belirleyici olarak PCT'nin; lökosit sayısı, vücut ısı ve CRP'ye göre daha yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu ve bu üstünlüğünün receiver operating characteristic curve (ROC) eğrileri ile onayladığını bildirmişlerdir. Ayrıca, sepsisli hastalar, yoğun bakımda kaybedilen ve yaşayan hastalar olarak sınıflandırılmış ve kaybedilen olgularda PCT değerlerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.

Ugarte ve ark. (72) yaptıkları çalışmada septik şok bulguları başlayan olgularda PCT seviyelerinin arttığı ve enfekte olgularda yaşamayanların yaşayanlara göre daha yüksek PCT seviyelerine ulaştıklarını göstermişlerdir. Sepsis ile SIRS ayırıcı tanısında prokalsitonin duyarlılığı % 85, özgüllüğü % 91 olarak bulunmuştur (73). PCT; sepsis, enfeksiyon ve inflamasyon durumunda bağışıklık yanıtı düzenleyen çeşitli immünolojik fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar kemotaktik fonksiyonlar, indüklenabilir nitrik oksit sentaz modülasyonu ve sitokin indüksiyonu ve intravasküler sıvı ve damar tonusu (kalsitonin gen ilişkili peptid, adrenomedullin) ile ilgili peptid hormonların reseptörlere bağlamasını engellemedir (74, 75). Protein indüksiyonunu düzenler ve bu hücre-hücre etkileşimlerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Dolaşımdaki kan hücreleri, sitokinler üretir ancak PCT üretemez. Monositik hücrelerin doku içine migrasyonu PCT indüksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü sadece dokudaki monositik hücreler zaman-bağımlı bir şekilde PCT üretir ve adipositler ile diğer bu gibi hücrelerin teması in vitro olarak sürekli PCT yanıtını tetikler (76).

2.9.5. Prokalsitonin Kullanım Alanları

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut malarya, melioidosis ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmemektedir. Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenbilmesidir (62, 64, 65).

PCT enfeksiyonun ağırlık derecesinin belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtının izlenmesinde yararlı bir göstergedir. Ciddi enfeksiyonlar sırasında yüksek olan PCT düzeyleri, uygun tedavi ile düştüğü saptanmıştır. Bossink ve ark. (77) kan kültür pozitifliği saptanan olgularda PCT'nin ateş ve lökositozdan daha iyi bir tanısal gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Nawas ve ark. (78) çalışmasında sadece SIRS'ı olan hastalarda PCT düzeyini daha düşük, sepsisi olan hastalarda ise 10 kat, septik şoku olan hastalarda ise 50 kat daha yüksek bulmuşlardır.

Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış olsa bile, PCT üzerine belirgin bir etki yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (62).

2.9.6. Prokalsitonin Ölçümünün Potansiyel Faydaları

PCT sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarında anlamlı olarak yüksektir. Özellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde (ağır sepsis, septik şok) daha yüksek konsantrasyonlardadır (10). PCT seviyesi ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda viral veya fungal enfeksiyonu olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7, 79). Pediatrik ve erişkin hasta grubunda toplum kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni ve sepsisli hastaların takibinde giderek artan PCT düzeyleri kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (80, 81). PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi hasta üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın antibiyotik kullanımını % 20 -70 azalmasına neden olmaktadır (82, 83).

Spesifik endikasyonlarda:

Pankreatit: Daha az şiddetli steril pankreatit hastalarında düşük PCT düzeyleri, yüksek düzeyleri (> 0.5 ng / ml) ise enfekte nekrotik ve şiddetli pankreatiti olanlarda bildirilmiştir (82, 84).

Fungal enfeksiyon: Fungal enfeksiyonu olan hastalarda yüksek PCT düzeyleri bildirilmiştir, ancak invaziv fungal enfeksiyonlarda PCT düzeylerinde önemli bir artış yoktur. Giderek artan bir PCT düzeyi ve antibiyotik tedavisine yanıtın alınamaması invaziv ya da sistemik fungal enfeksiyonun belirtisi olabilir (83).

Bakteriyemi: Yüksek PCT düzeyi olan hastalarda daha yüksek olasılıkla bakteriyemi düşünülür, ancak düşük PCT düzeyi bakteriyemi dışlamaz (79, 85).

Transplantasyon: Transplant hastalarında, PCT akut rejeksiyon ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ayrım da geleneksel enfeksiyon markırlarına göre daha üstündür (86, 87).

2.9.7. Prokalsitonin Artışına Neden Olan Non Enfeksiyöz Nedenler

- 1- Major cerrahi ve travma
- 2- Ciddi yanıklar
- 3- Kardiyojenik şok,
- 4- Yenidoğanlarda doğum stresi
- 5- Isı şoku
- 6- Çeşitli tiplerde immün tedavi (granülosit transfüzyonu, antilenfosit globulin, anti-CD3 uygulaması), sitokin veya çeşitli antikorlar ile tedavi (alemtuzumab, interlökin 2, tümör nekroz faktörü α)
- 7- Akut graft versus host hastalığı olanlar (88).

Yapılan bazı çalışmalarda çeşitli otoimmün hastalıklarda (Kawasaki hastalığı, vaskülitin türleri) ve paraneoplastik sendromda PCT seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (89, 90).

2.9.8. Prokalsitonin'in Klinik Yararının Kanıtlandığı Disiplinler.

a) Dahili birimler

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

b) Hematoloji ve onkoloji

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

c) Transplantasyon

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

d) Pediatri

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

e) Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi

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

Sonuç olarak, bir enfeksiyon hastalığının tanısında en değerli yöntem, etkenin izole edilerek belirlenmesi olmasına karşın, bu her zaman olanaklı olmayabilir ve hastanın tanısının acil olarak konulması gerekebilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PCT, ağır bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında önemli bir belirteçtir (62).

2.9.9. Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) Prokalsitonin

Yoğun bakım hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda sepsis tanısında yükselen PCT düzeylerinin tanısal yarar incelenmiştir. Bu hasta grubu sepsis gelişimi için yüksek risk altındadır. Sepsisi olan hastalarda ağır sepsis veya septik şok gelişimi için artmış risk altındadır. Yoğun bakım hastalarında travma veya sepsis ile ilişkilendirilmemiş SIRS bulgularının olması tanıyı zorlaştırmaktadır (91).

Yapılan çalışmalarda PCT, YBÜ'si hastalarında sepsisin tanı doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir (91). Harbarth ve ark. (9) yoğun bakım hastalarında ortalama PCT düzeylerinin SIRS olanlarda, sepsis tanısı alan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek saptamıştır. Sepsis ve septik şokta ise giderek artış gösteren PCT düzeyleri tespit edilmiştir. Özellikle sepsisi SIRS hastalarından ayırmada PCT tanısal değeri vardır.

Yoğun bakım hastalarını kapsayan bir araştırmada, PCT, CRP düzeyi, lökosit sayısı ve gibi diğer non spesifik belirteçler ile karşılaştırıldığında sepsisi tanımlayan en iyi değer olduğu saptandı (92). CRP ve PCT'nin sepsisin tanısal doğruluğunun karşılaştırıldığı bir meteanaliz çalışmasında CRP için odds oranı 5.4 (3.2 - 9.21 % 95 güven aralığı ile) iken PCT (% 95 güven aralığı, 9.1-27.1) için 15.7 olarak bulunmuştur (7).

PCT günde bir kez ölçülerek yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı 90 gün-mortalite hesaplanmış ve PCT giderek artan seviyeleri olan hastaların ölüm oranı, PCT seviyesi düşük veya azalan seviyeleri olan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (7).

2.9.10. Gram Boyamaya Göre Prokalsitonin Seviyesi

Hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak Gram-negatif bakteriyemisi olan kritik yoğun bakım hastalarında, Gram-pozitif bakteriyemisi olanlara göre daha yüksek PCT seviyeleri saptanmıştır (4).

YBÜ'deki kritik hastalarda candidemi ile Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemisi olan hastaların ayrımının erken tanısında PCT'nin, candidemi saptamada ayırıcılık gücü CRP ve IL-6'ya göre daha üstündür (93, 94).

Kritik septik hastalarda düşük PCT değeri bakteriyemiden çok candidemi ile ilişkili olması daha muhtemeldir. PCT ve immün inflamasyon biyomarkır kombinasyonu bakteriyel sepsisi, kandidemiden ayrımında yardımcıdır (95).

2.10. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1

Myeloid hücrelerde eksprese olan tetikleme reseptörleri (TREM) olarak bilinen reseptör ailesi sepsiste bakteriyel patojenlere karşı inflamatuvar yanıt modülatörleri olarak son zamanlarda dikkati çekmiştir. Bu ailenin ilk tespit edilen üyesi TREM-1, inflamatuvar yanıtta yer alan 2000 yılında Bouchon ve ark. (12) tarafından tanımlanan bir moleküldür. TREM immünoglobulin süperailisinin bir üyesi olup ekstrasellüler fungal ve bakteriyel patojenlere maruziyet sonrası nötrofil, olgun monosit, makrofaj, myeloid dentritik hücre, mikrogila, osteoklast, trombositler üzerinde eksprese olmaktadır (11, 12, 96).

2.10.1. TREM-1 in Yapısı:

TREM ailesi; TREM-1, TREM-2, TREM-3 (fare), TREM like transkript (TLT)-1 ve TLT-2'den oluşmaktadır. TREM gen kümesi, insan kromozomunda 6p21 ve fare kromozomunda 17c3 üzerinde yer almaktadır (97). 6 TREM proteinleri sadece insanlarda ve farelerde bulunmaz, domuzlarda, sığırlarda, ineklerde ve tavuklarda da bulunur (98).

Tümü immunglobulin süperaillesinin üyeleridir. TREM-1 inflamatuvar yanıtta sorumlu nötrofiller ve monositlerde exprese olan ve üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı bir proteindir (12). TREM-2, TREM-3, TLT-1 ve TLT-2 rolleri daha az bilinmektedir. TREM-2 makrofajlarda inflamasyonun inhibisyonunda rol aldığı düşünülmektedir (99). İnsanlarda pseudogen olarak bulunan TREM-3 ise farelerde fonksiyoneldir (186). TLT-1 trombositler üzerinde exprese olan inhibitör bir reseptördür. TREM-3 ve TLT-2'nin fonksiyonları bilinmemektedir (99). TREM-1, 194-amino asitlik bir ectodomain, 29-amino asitlik lizin kalıntıları ile dolu bir transmembran bölgesi ve 5 amino asitlik kısa sitoplazmik kuyruğu olan 30-kDa'luk glikoprotein yapısında transmembranik bir proteindir (100). Yapılan çalışmalarda TREM-1 yapısı için çelişkili bilgiler ortaya konulmuştur. Bir çalışmaya göre baş ve kuyruk bölgesi arasında yüzeyleri bağlayan iki ligand olduğu öne sürülürken, diğer çalışmalar da ise, bir ligand bağlayıcı bölgeden oluştuğu belirtilmiştir (12, 101, 102).

Sepsis tedavisinde hızlı tanı ve etken mikroorganizmanın erken identifikasyonu ile hızla antibiyotik tedavisinin ve agresif destek tedavisinin hızla başlanması hedeflenmektedir (103).

2.10.2. TREM-1 Expresyonu ve Regülasyonu

TREM-1'in sitoplazmik bölümünün hücre içine sinyal iletme kapasitesi yoktur. Transmembran bölgesi aspartat artıkları içeren immünoresseptör tirozin-bağımlı aktivatör protein (ITAM) reseptör ve DNAX aktivatör protein-12 (DAP12) ile ilişkiye girip hücre içi sinyali oluşturmaktadır (12, 104). Transmembran bölgesinin pozitif yüklü lizini ile negatif yüklü aspartik asit içeren DAP-12 arasında bir tuz köprüsü oluşturur (104, 105).

Fosfolipaz-C ve ekstraselüler sinyal bağımlı kinaz (ERK1/2) nin fosforilasyonu çeşitli sinyal moleküllerinin aktivasyonuna yol açarak intraselüler kalsiyum artışına, proinflamatuvar sitokinlerin ve interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1 beta gibi çeşitli kemokinlerin ekspresyonuna neden olur (12). İntraselüler kalsiyum mobilizasyonu da miyeloid hücrelerde aktin hücre

iskeletinde değişiklikler oluşturur. Lipopolisakkarid ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin varlığında, insan nötrofil ve monositlerinde TREM-1 ekspresyonuna neden olmaktadır (11, 12, 96).

İn vitro yapılan çalışmalarda, anti-TREM-1 monoklonal antikor ile TREM-1 arasında çapraz bağlanma olduğunda IL-8 sekresyonu, nötrofillerden miyeloperoksidaz salınımı ve monositlerden monositik kemotaktik protein-1, IL-1β ve TNF-α sekresyonunun stimule olduğu gösterilmiştir (11) 62).

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda LPS ile uyarılmış endotokseminin monositlerde TREM-1 yüzey ekspresyonunu artırdığı ve TREM-1'in plazma çözünür formunun ekspresyonu ile sonuçlanmıştır (96). TREM-1 agonist monosit antikor uygulanması antijen sunan hücreleri, CD86 (+) T hücrelerini ve MHC II yapımını artırır (66). Bu alışmalar infeksiyon hastalıklarında doğal ve adaptif immun yanıtta TREM-1'in inflamatuvar yanıtta pozitif düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir (106).

2.10.3. TREM-1 Ve Toll Like Reseptör İlişkisi

Toll like reseptörler, patojen ilişkili mikrobiyal ürünleri tanıyan transmembran proteinlerdir. Monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi birçok hücre tipleri üzerinde eksprese olur ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur (107, 108). TLR ve TREM-1 arasında sinerjik bir ilişki vardır. Bu ilişki proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasına ve anti-inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonuna yol açar (109). TLR'in aktivasyonu, nükleer faktör kapa B'nin de yer aldığı sinyalizasyon ile TREM-1 ekspresyonunu arttırarak inflamasyon yanıtını düzenlemektedir. TREM-1 ile TLR2, TLR3, ya da TLR4'n kombinasyonu nötrofil ve monositlerde hücreyel inflamatuvar yanıtı güçlendirir (109).

2.10.4. Çözünür TREM-1

Enfeksiyon, bu reseptörün çözünür formunun salınımını indükler ve bu biyolojik sıvılar ve dokularda ölçülerek tanı aracı olarak kullanılabilir (96, 110, 111). sTREM-1 sinyal aktaramamaktadır. Fakat dolaşımında TREM-1 endojen ligandı ile yarışarak TREM-1 yolağının down regülasyonuna ve inflamasyonun küntleşmesine yol açar.

sTREM-1 oluşumunu açıklamak için iki mekanizma öne sürülmüştür. İlk mekanizma transmembranik bölge ve sitoplazmik kuyruktan yoksun ve doğrudan doğruya hücre içinden hücre dışı ortama salgılandığı ve bu proteini kodlayan alternatif bir mRNA'nın translasyonunu ile oluştuğu düşüncesidir 34. İkinci bir mekanizma ise memrana bağlı TREM-1'in proteolitik bölünmesi ile oluştuğudur. İkinci mekanizma yapılan bir çalışmada desteklenmiştir. 24 saat LPS stimülasyonu sonrası monosit ve nötrofiller üzerindeki hücre yüzey TREM-1 ekspresyonunun azaldığı ve sTREM-1 düzeyinin arttığı görülmüştür (112).

2.10.5. Tanı Aracı Olarak sTREM-1

sTREM-1 düzeyleri kritik hastalarda enfeksiyon tanı belirleyicisi olarak araştırılmıştır. sTREM-1 ile enfeksiyon arasındaki pozitif ilişki bronkoalveoler lavaj sıvısında sTREM-1 düzeylerinin inflamasyonun enfeksiyondan ayırt edebileceği düşünülmüştür (113).

Gibot ve ark. (114) yaptıkları çalışmada ventilatör ilişkili pnömoniye öngörmede bronkoalveoler lavaj sıvısında sTREM-1 düzeylerinin yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarda standart yöntemler kullanılmasına rağmen çok daha düşük duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (115).

Son çalışmalar, sTREM-1'in nonenfeksiyöz inflamatuvar sebeplerle de arttığı gösterilmiştir. Bu da enfeksiyon belirleyicisi olarak şüpheli karşılanmasına yol açmıştır. Örneğin, serum sTREM-1 düzeyleri ülseratif kolit ve crohn hastalığı tanısı

olan hastalarda da artmış olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada, akut pankreatitte enfeksiyon varlığı olmaksızın, serum sTREM-1 düzeyleri artmıştır. Deneysel akut pankreatit geliştirilen sıçanların serumlarında sTREM-1 düzeyi altı saat içinde artmıştır (116).

Buna karşılık yapılan diğer çalışmalarda TREM-1, sedef hastalığı, ülseratif kolit veya immün komplekslerin neden olduğu vaskülit gibi enfeksiyöz olmayan, inflamatuvar bozukluğu olan hastalardan alınan örneklerde yüksek bulunmamıştır (11).

TREM-1 in sepsiste ekspresyonu ile ilgili yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, sepsisi olan hayvanlarda TREM-1 ekspresyonunun periferik nötrofil, monosit, nötrofiller ve peritoneal makrofajların yüzeylerinde 3-5 kat arttığı tespit edilmiştir. Plasebo grubunda ise tüm hücre tiplerinde TREM-1 düzeyi düşük miktarda saptanmıştır (117).

Septik hastaların SIRS'lı hastalardan ayrımında bakılan plazma sTREM-1 düzeylerinin septik hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (118, 119). Sepsis ile enfeksiyon dışı ciddi sistemik inflamasyonu ayırt etmede sTREM-1 düzeylerinin ölçümü faydalıdır. Plazma sTREM-1 taban seviyeleri sepsisli hastalarda SIRS grubu hastalardan daha yüksektir ve SIRS-sepsis ayrımında çok yararlı bir parametre olarak görülmektedir. Enfekte olmayan kişilerde ortalama sTREM-1 seviyeleri 0-144 pg/mL iken sepsisli hastalarda ortalama 149 pg/mL (30-428 pg/mL) dir (118).

2.10.6. Sepsiste TREM-1 Ekspresyonu

TREM-1 in sepsiste ekspresyonu ile ilgili yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, sepsisi olan hayvanlarda TREM-1 ekspresyonunun periferik nötrofil, monosit, peritoneal makrofaj ve dalak makrofaj yüzeylerinde 3-5 kat arttığı tespit edilmiştir. Plasebo grubunda ise tüm hücre tiplerinde TREM-1 düzeyi düşük miktarda saptanmıştır (117). Sepsis sırasında hem hücre yüzeyinde TREM-1 ve hemde sTREM-1 düzeyinin artmış olması bu proteinin enfeksiyonun tanısında yararlı olduğu düşünülmüştür (114).

2.10.7. Takip Markırı Olarak TREM-1

Septik hastalarda ardışık plazma sTREM-1 konsantrasyonlarının ölçüldüğü çalışmalarda hayatta kalan hastalarda ölen hastalara göre daha düşük konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu nedenle plazma sTREM-1 düzeylerindeki progresif düşüş, sepsisin iyileşme döneminde olumlu bir klinik değerlendirme aracı olabilmektedir (120).

2.10.8. Tedavi Aracı Olarak TREM-1

Bouchon ve ark. (11), mTREM-1/IgG1 (murin ekstraselüler domain TREM-1, insan IgG1 Fc kısmı füzyon proteini) ile TREM-1 blokajının LPS-kaynaklı şok ve deneysel sepsise karşı farelerin korunmuş olduğunu göstermiştir. Bu nedenle TREM-1in ekstraselüler domain kısmını taklit eden bir sentetik peptid (LP17) tasarlanmış ve in vitro ve endotoksemili fare modelinde etkileri incelenmiştir. LPS ile kültüre edilmiş monositlerde, LP17 konsantrasyona bağımlı bir şekilde TNF- α ve IL-1 β üretimini azalttığı, fare modelinde de LPS ölümcül dozundan 60 dakika önce LP17 uygulaması ile doza bağımlı olarak ölüm oranı azaldığı görülmüştür. Kontroller ile karşılaştırıldığında endotoksemi başlangıcından sonra LP17 ile tedavinin % 30 oranında sitokin düzeylerini azaltarak LPS'e karşı önemli bir koruma sağladığı görüldü. Benzer sonuçlar, deneysel polimikrobiyal sepsis modelinde de elde edilmiştir (110). Septik hastalarda gözlenen yüksek sTREM-1 konsantrasyonlarının koruyucu etkisi olabileceğini savunan çalışmalar mevcut (117).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışma, prospektif ve tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Mayıs 2012 ve Kasım 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda cerrahi/medikal karma yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar alındı; 19-92 yaşları arasında toplam 61 olgu çalışmaya dahil edildi. Yoğun bakım ünitesine başvuruda veya takibi sırasında ilk yüksek ateşi veya hipotermisi gelişen ve en az iki SIRS kriteri bulunan hastalar çalışmaya alındı. On sekiz yaşın altındaki hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Örneklerin Toplanması:

Amerika Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri (SCCM/IDSA)'nin uzlaşısı raporuna göre; yoğun bakım hastalarında yeni ortaya çıkan 38.3°C ve üzeri vücut sıcaklığı ateş olarak, hipotermi ise merkezi vücut sıcaklığının 35°C altına düşmesi olarak kabul edildi. Bu hastaların ateşli veya hipotermik oldukları dönemde vital bulguları, kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı, koagülasyon parametreleri, kan kültürleri ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri için kan örnekleri alındı ve aynı gün hastalık şiddetinin göstergesi olarak APACHE II ve SOFA skorları hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, ek hastalıkları), klinik verileri, operasyon bilgileri, yoğun bakım ünitesine geldikleri klinik, klinik tanıları, taburculuk (ev, başka klinik) veya ölüm (yoğun bakım, hastane) durumları, antibiyotik kullanım bilgileri, olası sepsis odağı hastaların izlem formuna kaydedildi.

Hastaların YBÜ’de kaldığı süre (yoğun bakıma kabul ile yoğun bakım izlemini sonlandırma arasında geçen süre), mekanik ventilasyonda kaldığı süre, hastanede kaldığı toplam süre gün olarak kaydedildi.

Hastaların enfeksiyon odağı tespitine yönelik olarak idrar, balgam, endotrakeal aspirat, yara yeri, kateter ve periferik kan kültür üremeleri kaydedildi. Kan kültüründe üreme olan hastalar gram boyama özelliklerine göre Gram-pozitif ve Gram-negatif olarak kaydedildi. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda uygun antibiyoterapi rutin tedaviye eklendi.

Kan kültürü pozitif bakteriyemi, kan kültüründe bilinen patojenik mikroorganizmanın üremesi veya yaygın deri patojenlerinin (örn, *koagülaz negatif Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium spp.*, veya *Micrococcus spp.*) eş zamanlı iki kan kültüründe üremesi olarak tanımlandı.

Bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastaların ayrı ayrı 28 günlük hastane ve yoğun bakım ünitesi mortalitesi kaydedildi. 28 günlük YBÜ mortalitesi; YBÜ’nde takip sırasında ilk 28 günde YBÜ’de ölen hastalar olarak tanımlandı. Hastane mortalitesi ise hastanede ölüm olarak tanımlandı.

Çalışma grubundaki hastalar hergün ziyaret yapılarak klinik açıdan değerlendirildi.

3.2.1. Kan kültürleri

Kan kültürleri hastanemiz Merkez Laboratuvarında otomatize sistem (BACTEC 9240, BD Diagnostic Instrument Systems, USA) ile çalışıldı. Aerobik kan kültürü şişeleri aksi belirtilmedikçe beş gün süre ile cihazda takip edildi. Üreme sinyali vermiş kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekildi ve 37°C’de 24-48 saat inkübe edildi. Kültürde üreme olan örneklerin Gram boyaması yapıldı.

3.2.2. CRP Ölçümü

CRP (mg/L) için alınan serum örnekleri aynı gün hastanemiz Merkez Laboratuvarında NFL BN-II (Dade Behring, Almanya) cihazıyla nefelometrik yöntemle yapıldı.

Nefelometrik yöntem: Antijen-antikor bağlanması ile oluşan immün kompleks süspansiyonunu içeren küvete gönderilen monokromatik ışığın hem absorbe edilmesi hem de defleksiyona (sapmaya) uğratılması özelliğinden yararlanılan ölçümlerdir.

Dade Behring NFL BN-II: İmmunnefelometre esasına dayanan bir sistemdir. İnsan CRP'sine spesifik monoklonal antikorla kaplı polistren partiküller, CRP içeren örnek ile karşılaştığında agregasyon meydana gelir. Oluşan bu agregat örnek üzerine uygulanan ışık demetini dağıtır. Dağılan ışığın yoğunluğu, örnekteki CRP miktarı ile orantılıdır. Daha sonra konsantrasyonu bilinen standartla karşılaştırılarak elde edilen kantitatif sonuçlar mg/L cinsinden okunur.

3.2.3. PCT Ölçümü:

PCT için alınan serum örnekleri aynı gün hastanemiz Merkez Laboratuvarında Elecsys BRAHMS PCT 2010 analizöründe (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) elektrokemiluminesans (ECL) yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen kantitatif sonuçlar ng/L cinsinden okundu.

Chemiluminescent immunoassay (CL), özgül antijen antikor bağlanmasının gösterilmesinde bazı maddelerin kimyasal tepkimedenden sağlanan enerjinin gösterilmesi ile yapılan immünokimyasal ölçüm tekniğidir.

Kemiluminisans: Reaksiyon ürünlerinden bir tanesinin ışık olduğu kimyasal bir reaksiyondur. Örnek olarak "luminol" isimli kimyasal maddeye "peroksidaz" isimli başka bir madde etki ederse ürünlerinden bir kısmı ışık olmak

üzere bir reaksiyon oluşur. Elektroluminesans veya elektrokemiluminesans tekniğinde lüminesans özelliği için gerekli enerji elektrot tepkimesinden sağlanmaktadır.

3.2.4. sTREM-1 Ölçümü

Hastalardan rutin alınan kanlarla eş zamanlı olmak üzere sTREM-1 ölçümü için venöz kan örneği, tek kullanımlık 10 ml'lik, vakumlu, cam tüplere 5-7 ml olacak şekilde alındı. Kanlar santrifüj öncesi 30 dk beklendikten sonra 2500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip serumları çift örnek şeklinde ayrıldı. Serumlar çalışılincaya kadar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Koordinatörlüğü Merkez Laboratuvarı olanakları kullanılarak -80°C'de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü.

sTREM-1 düzeyleri Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi kullanılarak kantitatif-sandwich metodu kullanılarak CUSABIO Human TREM-1 ELİSA Kiti ile çalışıldı. Testin algılama aralığı: 31.25 pg/mL- 2000 pg/mL'dir. (inter assay CV % < 10, intra assay CV değeri % < 8 dir).

Nonkompetitif ölçüm (sandwich yöntemi);

- Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikorlar fazla miktarda adsorbe edilmiştir (immobilize antikorlar).
- Ölçüm tüpüne örnek pipetlenir.
- İnkübasyon süresince örnekteki antijenlerin hepsi immobilize antikorlar tarafından bağlanırlar; antikor-antijen kompleksleri oluşur.
- Yıkama ile antikor-antijen kompleksleri dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.
- Ölçüm tüpüne reaktif (enzim işaretli antikor içerir) pipetlenir.
- İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen-enzim işaretli antikor kompleksi oluşur.
- Yıkama ile primer antikor-antijen-enzim işaretli antikor kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.

- Enzimin substratı ortama eklenir.
- Renkli ürün oluşumu end-point veya kinetik ölçümle izlenerek ölçülür.
- Renkli ürün oluşumu, işaretli ligandın (serumdaki antijen veya antikor) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.
- Standart grafikten konsantrasyon belirlenir.

3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda, gruplar arasında farklılık incelenirken ikili gruplarda normal dağılan değişkenlerde Independent Samples t Test, normal dağılmayan değişkenlerde ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0.05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0.05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir. 28 günlük YBÜ mortalitesi, hastane mortalitesi ve bakteriyemik grupta ölenler ROC eğrisi altında kalan alanları ile sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerlerinin birlikte en yüksek olduğu nokta olan cutoff (kesim değeri) değerleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta karakteristikleri

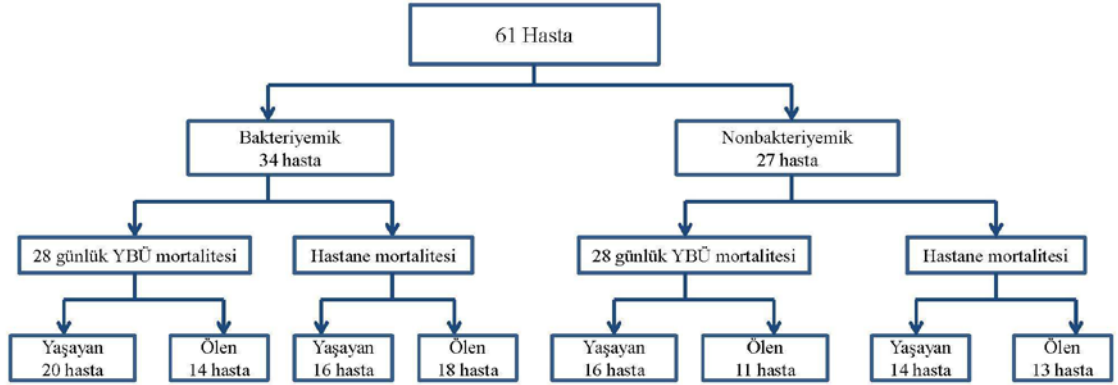
Bu çalışmaya Haziran 2012 ve Kasım 2012 tarihleri arasında yaşları 19 ile 92 arasında değişen toplam 61 hasta alındı. Hastalar karma yoğun bakım ünitesine yatışı sırasında ilk hipotermi veya yüksek ateş epizotunda alınan kan kültür sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. Kan kültüründe üreme olan hastalar bakteriyemik gruba (34 hasta, % 55.73), üreme olmayan hastalar ise nonbakteriyemik (27 hasta, % 44.26) gruba alındı. Bakteriyemik gruptaki 34 hasta, kan kültüründeki üremenin Gram boyama sonucuna göre Gram-pozitif (17 hasta) ve Gram-negatif grup (17 hasta) olarak ayrıldı.

Bakteriyemik gruptaki hastalar 28 günlük YBÜ'si ve hastane mortalitesine göre yaşayan [sırasıyla, 20 hasta (% 32.7), 16 hasta (% 26.2)] ve ölen [sırasıyla, 14 hasta (% 22.9), 18 hasta (% 29.5)] olarak ayrıldı.

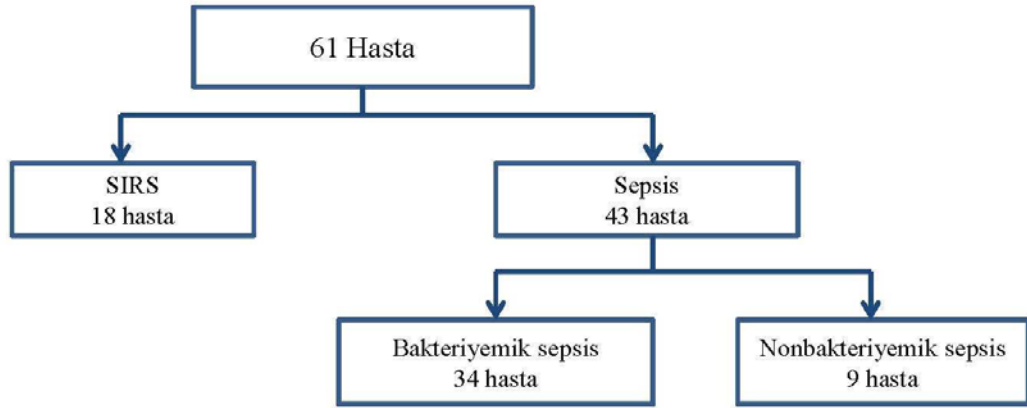
Nonbakteriyemik gruptaki hastalar 28 günlük YBÜ'si ve hastane mortalitesine göre yaşayan [sırasıyla, 16 hasta (% 26.2), 14 hasta (% 22.9)] ve ölen [sırasıyla, 11 hasta (% 18), 13 hasta (% 21.3)] olarak ayrıldı.

Çalışmaya alınan 61 hasta, ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care) konsensus konferansı kriterlerine göre sepsis ve SIRS olarak iki gruba ayrıldı (9). 18 hasta (% 26.5) SIRS grubuna, 43 hasta (% 70.49) sepsis grubuna dahil edildi. Sepsis grubundaki hastalar kan kültüründe üreme olup olmamasına göre bakteriyemik sepsis grubu (34 hasta, % 79.06) ve nonbakteriyemik sepsis grubu (9 hasta % 20.93) olarak iki alt grupta incelendi. Akış şeması Tablo 4.1 ve 4.2'de olduğu gibidir.

Tablo 4.1. Hastaların bakteriyemik nonbakteriyemik olarak sınıflandırılması



Tablo 4.2. Hastaların SIRS ve sepsis olarak sınıflandırılması



Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 53.1 ± 19.8 idi. Hastaların 37'si (% 60.6) erkek, 24'ü (% 39.3) ise kadındı. Tüm hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. YBÜ'de yatış süreleri 1-95 gün arasında değişmekte olup; medyan değeri 16 gün, hastanede yatış süreleri ise 4-116 gün arasında değişmekte olup; medyan değeri 32 gündü. Olguların mekanik ventilasyon süreleri ise 0-95 gün arasında değişmekte olup, medyan değeri 14 gündü.

Hastalar altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde; 39 hastada hipertansiyon, 25 hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı, 22 hastada diyabetes mellitus, 22 hastada kronik böbrek yetersizliği, 12 hastada immun supresif tedavi, 11 hastada solid organ tümörü (özefagus, akciğer, rektum, over, mesane, santral sinir sistemi), 8 hastada hematolojik malignite (multibl myelom, akut myeloid lösemi, lenfoma), 7 hastada çoklu travma, 6 hastada geçirilmiş serebrovasküler olay, 6 hastada transplantasyon, 6 hastada parankimal hematoma, 4 hastada son dönem böbrek yetersizliği, 4 hastada intrakranial kanama saptandı.

Bu çalışmada kan kültüründe üreme saptanan 34 hasta (% 55.7)'da üreyen etkenler sıklık sırasına göre; 10 hastada *Acinetobacter spp*, 9 hastada *metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok*, 4 hastada *S. aureus*, 4 hastada *Enterococcus spp.*, 2 hastada *Pseudomonas spp*, 1 hastada *E.coli* , 1 hastada *Klebsiella spp.*, 2 hastada *Stenotrophomonas spp.*, 1 hastada *Enterobacter spp.* saptandı.

Sepsise neden olan hastalıklar sırasıyla; 18 hastada alt solunum yolu enfeksiyonları, 10 hastada intraabdominal enfeksiyonlar, 4 hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 4 hastada deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, 4 hastada katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, 2 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu saptandı.

4.2. Bakteriyemik ve Nonbakteriyemik Gruplarda Parametrelerin Karşılaştırması:

Nonbakteriyemik ve bakteriyemik grupları arasında SOFA, APACHE II skorları, serum CRP, PCT düzeyleri, YBÜ yatış süresi, hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yaş ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak bakteriyemik grupta serum sTREM-1 değerleri nonbakteriyemik gruba göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bakteriyemik ve nonbakteriyemik gruplarda APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin (ort±ortanca) karşılaştırılması

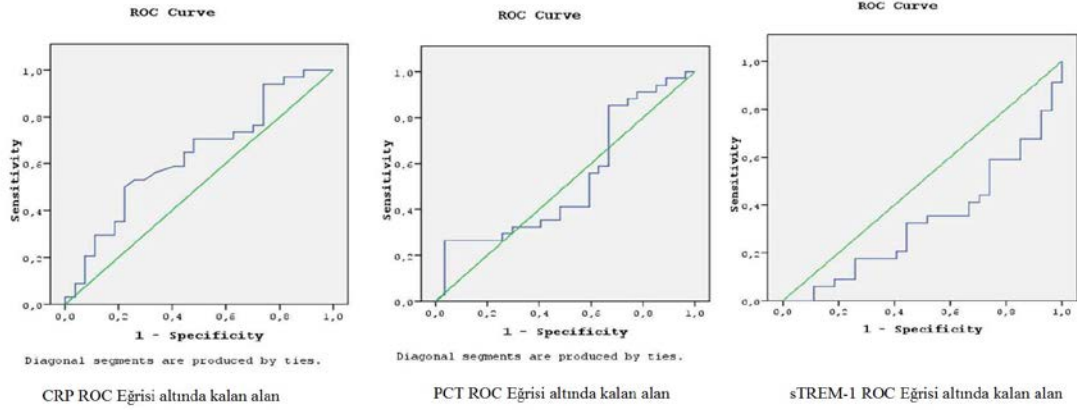
		Grup						p
		n	Ortalama	Ortanca	Min.	Mak.	SS	
APACHE II	Nonbakteriyemik	27	14,7	14,0	2,0	33,0	6,6	0,072
	Bakteriyemik	34	17,9	18,0	4,0	30,0	7,0	
	Toplam	61	16,5	16,0	2,0	33,0	6,9	
SOFA	Nonbakteriyemik	27	7,6	8,0	0,0	15,0	3,9	0,409
	Bakteriyemik	34	7,3	6,0	1,0	22,0	4,6	
	Toplam	61	7,4	7,0	0,0	22,0	4,3	
CRP	Nonbakteriyemik	27	115,0	87,3	0,8	478,0	104,6	0,074
	Bakteriyemik	34	160,1	156,5	7,3	503,0	113,9	
	Toplam	61	140,1	126,0	0,8	503,0	111,3	
PCT	Nonbakteriyemik	27	7,0	2,0	0,0	101,0	19,2	0,711
	Bakteriyemik	34	9,7	1,3	0,1	101,0	19,5	
	Toplam	61	8,5	1,4	0,0	101,0	19,2	
sTREM-1	Nonbakteriyemik	27	241,8	102,3	19,1	1433,7	355,4	0,024
	Bakteriyemik	34	112,3	50,8	9,8	779,5	165,4	
	Toplam	61	169,6	79,9	9,8	1433,7	272,0	

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA: Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sepsis Related Organ Failure Assessment: Sequential Organ Failure Assessment Score), CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, Min: minimum, Mak: maksimum, SS: standart sapma, ort: ortalama

Bakteriyemik hastalarda CRP, PCT, sTREM-1 değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alanları (Şekil 4.1), kesim değerleri (cut off), negatif öngördürücü değerleri [(negative predictive value), (NPD)], ve pozitif öngördürücü değerleri [(positive predictive value), (PPD)], ile özgüllük ve duyarlılıkları hesaplandı.

Bakteriyemisi olan hastalarda; CRP ve PCT için ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.634 (% 95 CI, 0.493- 0.775) ve 0.528 (% 95 CI, 0.377-0.678) olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı kesim değerleri (sırasıyla 125 mg/dL ve 1.48 ng/mL) elde edilmedi ($p>0.05$). sTREM-1 için ROC eğrisi altında kalan alan ise 0.331 (% 95 CI, 0.196-0.467) bulundu. Ancak ölen hastalarda sTREM-1 için istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değeri 88.07 pg/mL elde edildi ($p<0.05$). Bu kesim değerine göre özgüllüğü % 31.25, duyarlılığı % 41.38, PPD'i % 35.29, NPD'i

% 37.04 olarak hesaplandı. Bakteriye mik hastalar içinde sTREM-1 değeri 88.07 pg/mL'den büyük olanların % 41.38'i ölürken, sTREM-1 değeri 88.07 pg/mL'den küçük olanların ise % 31.25'i yaşadı.



Şekil 4.1. Bakteriye mik hastalarda CRP, PCT, sTREM-1 ROC eğimi altında kalan alan.

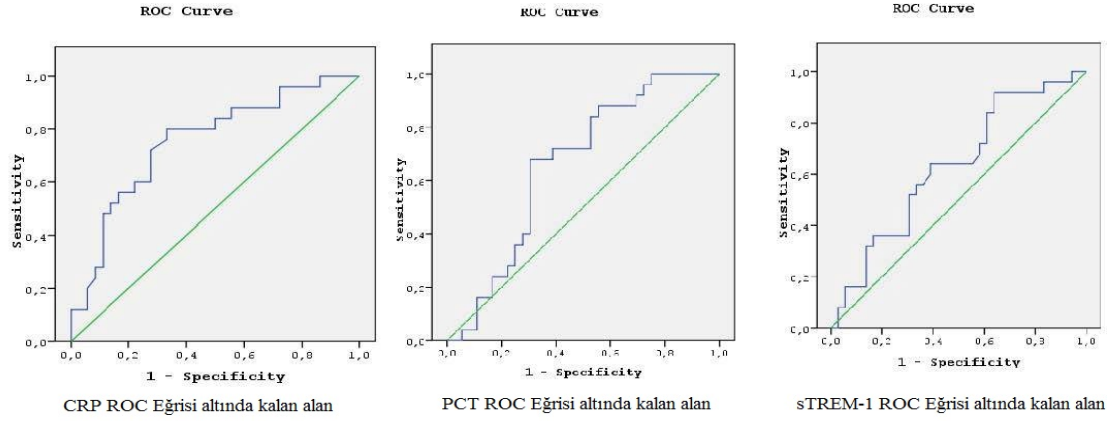
CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

4.3. 28 günlük YBÜ'si mortalite tahmininde CRP, PCT, sTREM-1:

28 günde YBÜ'de ölen hastaların CRP, PCT, sTREM-1 değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alanları (Şekil 4.2) ile, kesim değerleri, NPD, PPD ile özgüllük ve duyarlılıkları hesaplandı.

sTREM-1 için ROC eğrisi altında kalan alan 0.630 (% 95 CI, 0.489-0.771) olup istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değeri 88.07 pg/mL elde edilmedi ($p>0.05$). CRP ve PCT için ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.753 (% 95 CI, 0.628-0.878), 0.658 (% 95 CI, 0.521-0.795) olup istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değerleri sırasıyla 128 mg/dL, 1.53 ng/mL olarak elde edilmiştir ($p<0.05$). Bu kesim değerlerine göre özgüllük, duyarlılık, PPD, NPD'leri Tablo 4.4'te olduğu gibidir. YBÜ'deki hastaların serum CRP değeri 128 mg/dL'den büyük olanların % 64.28'i ölürken, 128 mg/dL'den küçük olanların % 78.78'i yaşamaktadır. Serum

PCT değeri 1.53 ng/mL'den büyük olan hastaların % 58.6'sı ölürken, 1.53 ng/mL'den küçük olanlar ise % 75'i yaşadı.



Şekil 4.2. 28 günlük YBÜ mortaliteleri ile CRP, PCT, sTREM-1'in ROC eğimi altında kalan alan (Kısaltmalar Şekil 4.1'de olduğu gibidir).

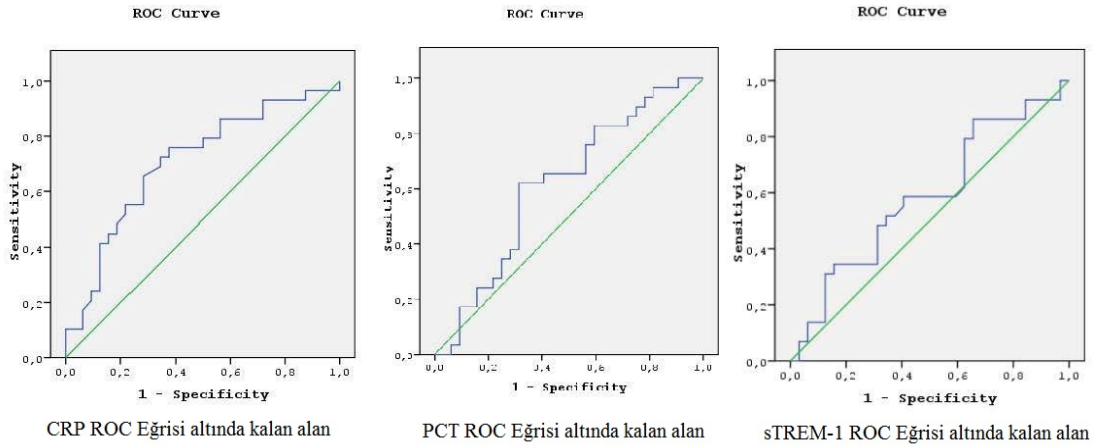
Tablo 4.4. 28 günlük YBÜ mortalitesi ile CRP, PCT, sTREM-1'in ROC eğrisi altında kalan alanları, üst ve alt limitleri, kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüğü ile PPD ve NPD

	AUC	Üst limit	Alt limit	Kesme değeri	duyarlılık	özgüllük	PPD	NPD	P değeri
CRP	0.753	0.628	0.878	128	% 64.28	% 78.78	% 72	% 72.2	0.001
PCT	0.658	0.521	0.795	1.53	% 58.6	%75.0	% 68	% 66.7	0.037
sTREM-1	0.630	0.489	0.771	88.07	-	-	-	-	0.086

NPD:negatif öngördürücü değer (negative predictive value), PPD:pozitif öngördürücü değer (positive predictive value), CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

4.4. Hastane mortalitesi tahmininde CRP, PCT, sTREM-1:

Çalışmaya dahil edilen hastanede ölen hastaların CRP, PCT, sTREM-1 değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alanları hesaplandı (Şekil 4.3). sTREM-1 ve PCT için ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.585 (% 95 CI, 0.440-0.730), 0.614 (% 95 CI, 0.472-0.757) olup istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değeri sırasıyla 80.87 pg/mL, 1.48 ng/mL elde edilmedi ($p>0.05$). CRP için ROC eğrisi altında kalan alan 0.707 (% 95 CI, 0.574-0.839) olup istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değeri 125 mg/dL elde edildi ($p<0.05$). Bu kesim değerine göre özgülüğü % 70, duyarlılığı % 64.5, PPD'i % 68.9, NPD'i % 65.6 olarak hesaplandı. Serum CRP değeri 125 mg/dL'den büyük olanların % 64.5'i ölürken, 125 mg/dL'den küçük olanların % 70'i yaşadı.



Şekil 4.3. Hastane mortalitesi tahmininde CRP, PCT ve sTREM-1 ROC eğrisi altında kalan alan (Kısaltmalar Şekil 4.1'de olduğu gibidir).

4.5. Nonbakteriyemik Grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesi

Nonbakteriyemik gruptaki yaşayan hastaların tüm parametreleri, 28 gün içinde YBÜ’de ölen nonbakteriyemik hastalarla karşılaştırıldığında, serum CRP düzeyinin ölenlerde, yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). SOFA skoru ve serum sTREM-1 değerleri ölenlerde daha yüksek saptanmasına rağmen APACHE II ve SOFA skorları ile PCT ve sTREM-1 değerlerinde yaşayanlar ve ölenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Nonbakteriyemik grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesinde, APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±ortanca)

		Nonbakteriyemik hastalar						p
		28 günlük YBÜ Mortalitesi						
		n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS	
APACHE II	Yaşayan	16	14,8	14,5	2,0	33,0	6,9	0,805
	Exitus	11	14,5	13,0	7,0	29,0	6,5	
	Toplam	27	14,7	14,0	2,0	33,0	6,6	
SOFA	Yaşayan	16	6,4	7,5	0,0	11,0	4,0	0,088
	Exitus	11	9,4	10,0	4,0	15,0	3,1	
	Toplam	27	7,6	8,0	0,0	15,0	3,9	
CRP	Yaşayan	16	74,3	59,9	0,8	295,0	74,3	0,005
	Exitus	11	174,2	138,0	19,8	478,0	116,9	
	Toplam	27	115,0	87,3	0,8	478,0	104,6	
PCT	Yaşayan	16	8,5	0,8	0,0	101,0	24,9	0,054
	Exitus	11	4,7	3,4	0,6	12,3	4,1	
	Toplam	27	7,0	2,0	0,0	101,0	19,2	
sTREM-1	Yaşayan	16	203,6	100,6	19,1	1433,7	340,8	0,444
	Exitus	11	297,3	102,7	42,1	1150,5	385,3	
	Toplam	27	241,8	102,3	19,1	1433,7	355,4	

Kısaltmalar, Tablo 4.3’te olduğu gibidir.

4.6. Bakteriyemik Grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesi

Bakteriyemik grupta, APACHE II ve CRP değeri 28 günde YBÜ'sinde ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). SOFA ve sTREM-1 değerleri ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksek olmakla beraber SOFA, PCT ve sTREM-1 değerleri ile YBÜ mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bakteriyemik grupta 28 günlük YBÜ Mortalitesinde APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±ortanca)

		Bakteriyemik hastalar							p
		28 günlük YBÜ Mortalitesi							
		n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS		
APACHE II	Yaşayan	20	15,8	14,0	4,0	30,0	7,7	0,026	
	Exitus	14	20,9	21,0	14,0	29,0	4,5		
	Toplam	34	17,9	18,0	4,0	30,0	7,0		
SOFA	Yaşayan	20	6,3	6,0	1,0	14,0	4,0	0,218	
	Exitus	14	8,8	8,5	3,0	22,0	5,2		
	Toplam	34	7,3	6,0	1,0	22,0	4,6		
CRP	Yaşayan	20	125,4	121,5	7,3	367,0	89,2	0,029	
	Exitus	14	209,6	200,5	42,7	503,0	129,6		
	Toplam	34	160,1	156,5	7,3	503,0	113,9		
PCT	Yaşayan	20	10,4	1,1	0,1	101,0	23,5	0,263	
	Exitus	14	8,7	2,1	0,4	41,5	12,5		
	Toplam	34	9,7	1,3	0,1	101,0	19,5		
sTREM-1	Yaşayan	20	98,1	41,7	9,8	779,5	173,2	0,119	
	Exitus	14	132,7	101,1	16,8	632,9	157,5		
	Toplam	34	112,3	50,8	9,8	779,5	165,4		

Kısaltmalar Tablo 4.3'te olduğu gibidir.

4.7. Nonbakteriyemik Grupta Hastane Mortalitesi

Nonbakteriyemik grupta serum CRP düzeyi, ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.05$). SOFA ve sTREM-1 değerleri ise ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen hastane mortalitesi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Nonbakteriyemik grupta hastane mortalitesinde, APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort±ortanca)

		Nonbakteriyemik hastalar						p
		Hastane Mortalitesi						
		n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS	
APACHE II	Yaşayan	14	14,6	14,5	2,0	33,0	7,3	0,981
	Exitus	13	14,7	13,0	7,0	29,0	6,1	
	Toplam	27	14,7	14,0	2,0	33,0	6,6	
SOFA	Yaşayan	14	6,0	7,0	0,0	11,0	4,1	0,058
	Exius	13	9,3	10,0	4,0	15,0	2,9	
	Toplam	27	7,6	8,0	0,0	15,0	3,9	
CRP	Yaşayan	14	80,0	63,7	1,0	295,0	76,9	0,049
	Exitus	13	152,7	130,0	0,8	478,0	119,8	
	Toplam	27	115,0	87,3	0,8	478,0	104,6	
PCT	Yaşayan	14	9,7	1,3	0,0	101,0	26,5	0,357
	Exitus	13	4,0	2,8	0,1	12,3	4,1	
	Toplam	27	7,0	2,0	0,0	101,0	19,2	
sTREM-1	Yaşayan	14	210,0	100,6	19,1	1433,7	361,8	0,577
	Exitus	13	276,0	102,7	24,4	1150,5	359,8	
	Toplam	27	241,8	102,3	19,1	1433,7	355,4	

Kısaltmalar Tablo 4.3'te olduğu gibidir.

4.8. Bakteriyemik Grupta Hastane Mortalitesi

Bakteriyemik gruptaki hastalarda, APACHE II skoru, ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.05$). SOFA, CRP ve sTREM-1 düzeyleri ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen, hastane mortalitesi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Bakteriyemik grupta hastane mortalitesinde, APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri (ort $\pm$ SS)

		Bakteriyemik hastalar					P
		Hastane Mortalitesi					
		N	Ortalama	Minimum	Maximum	SS	
APACHE II	Yaşayan	16	15,4	4,0	28,0	7,4	0,033
	Exitus	18	20,1	11,0	30,0	5,6	
	Toplam	34	17,9	4,0	30,0	6,8	
SOFA	Yaşayan	16	6,7	1,0	14,0	4,0	0,306
	Exitus	18	8,6	2,0	22,0	4,9	
	Toplam	34	7,7	1,0	22,0	4,5	
CRP	Yaşayan	16	132,7	7,3	367,0	95,0	0,067
	Exitus	18	199,6	42,7	503,0	116,7	
	Toplam	34	168,1	7,3	503,0	110,8	
PCT	Yaşayan	16	11,3	0,1	101,0	25,9	0,201
	Exitus	18	8,4	0,4	41,5	11,8	
	Toplam	34	9,8	0,1	101,0	19,4	
sTREM-1	Yaşayan	16	115,8	9,8	779,5	190,5	0,342
	Exitus	18	174,9	15,4	1150,5	281,9	
	Toplam	34	147,1	9,8	1150,5	241,5	

Kısaltmalar Tablo 4.3'te olduğu gibidir.

28 günlük YBÜ mortalitesi, nonbakteriyemik grupta % 40.7, bakteriyemik grupta % 41.2, hastane mortalitesi ise nonbakteriyemik grupta % 48.1, bakteriyemik grupta % 47.1 olarak saptandı.

4.9. SIRS ve Sepsis Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması

Bu çalışmaya dahil edilen 61 hastanın, ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine göre, 18'i SIRS grubuna 43'ü sepsis grubuna alındı. Septik hastalardaki APACHE II skoru, serum CRP ve PCT düzeyleri SIRS grubundaki hastalar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). Ancak serum sTREM-1 düzeylerinin, septik ve SIRS'lı hastalar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. SIRS ve sepsis gruplarında APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin (ort±ortanca) karşılaştırılması

		SIRS ve Sepsis						p
		n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS	
APACHE II	Sepsis	43	18,0	18,0	4,0	33,0	7,0	0,006
	SIRS	18	12,7	12,5	2,0	23,0	5,3	
	Toplam	61	16,5	16,0	2,0	33,0	6,9	
SOFA	Sepsis	43	7,8	7,0	1,0	22,0	4,2	0,270
	SIRS	18	6,5	7,0	0,0	15,0	4,5	
	Toplam	61	7,4	7,0	0,0	22,0	4,3	
CRP	Sepsis	43	166,3	166,0	1,0	503,0	115,0	0,001
	SIRS	18	77,6	52,3	0,8	295,0	71,6	
	Toplam	61	140,1	126,0	0,8	503,0	111,3	
PCT	Sepsis	43	8,9	2,4	0,1	101,0	17,4	0,010
	SIRS	18	7,5	0,6	0,0	101,0	23,6	
	Toplam	61	8,5	1,4	0,0	101,0	19,2	
sTREM-1	Sepsis	43	172,0	78,4	9,8	1433,7	294,8	0,693
	SIRS	18	164,0	96,6	19,1	934,3	215,2	
	Toplam	61	169,6	79,9	9,8	1433,7	272,0	

Kısaltmalar Tablo 4.3'te olduğu gibidir.

4.10. Bakteriyemik Sepsis ve Nonbakteriyemik Sepsis Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması

Kan kültüründe üreme olan septik hastalar (34 hasta), bakteriyemik sepsis grubuna kan kültüründe üreme olmayan septik hastalar (9 hasta) ise nonbakteriyemik sepsis grubunda incelendi. Bakteriyemik ve non bakteriyemik sepsis gruplarında APACHE II ve SOFA skorları ile serum CRP, PCT ve sTREM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Bakteriyemik sepsis ve nonbakteriyemik sepsis gruplarında APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin (ort $\pm$ SS) karşılaştırılması

		SEPSİS					P
		N	Ortalama	Minimum	Maksimum	SS	
APACHE II	Nonbakteriyemik sepsis	9	18,6	7,0	33,0	8,1	0,869
	Bakteriyemik sepsis	34	17,9	4,0	30,0	6,8	
	Toplam	43	18,0	4,0	33,0	7,0	
SOFA	Nonbakteriyemik sepsis	9	8,4	4,0	13,0	2,6	0,361
	Bakteriyemik sepsis	34	7,7	1,0	22,0	4,5	
	Toplam	43	7,8	1,0	22,0	4,2	
CRP	Nonbakteriyemik sepsis	9	159,6	1,0	478,0	137,2	0,622
	Bakteriyemik sepsis	34	168,1	7,3	503,0	110,8	
	Toplam	43	166,3	1,0	503,0	115,0	
PCT	Nonbakteriyemik sepsis	9	5,7	2,4	9,5	3,0	0,078
	Bakteriyemik sepsis	34	9,8	0,1	101,0	19,4	
	Toplam	43	8,9	0,1	101,0	17,4	
sTREM-1	Nonbakteriyemik sepsis	9	266,0	42,1	1433,7	450,8	0,188
	Bakteriyemik sepsis	34	147,1	9,8	1150,5	241,5	
	Toplam	43	172,0	9,8	1433,7	294,8	

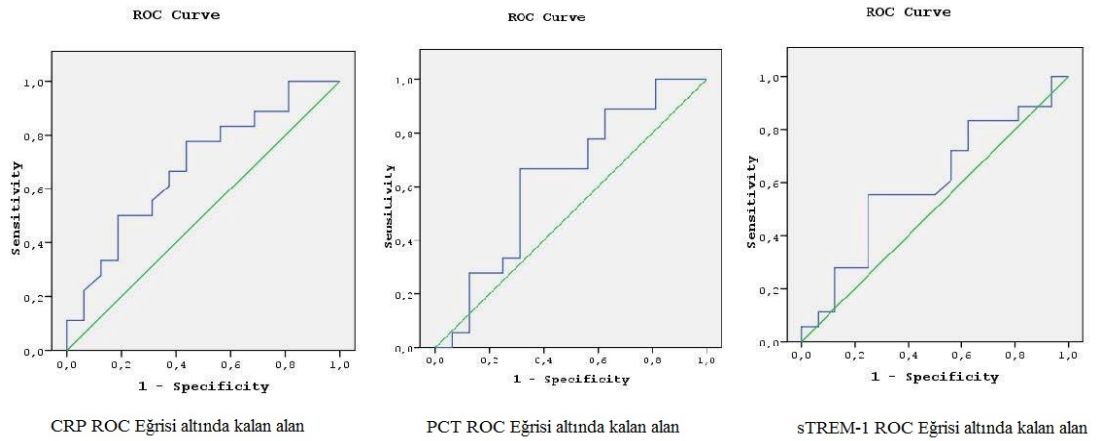
Kısaltmalar Tablo 4.3'te olduğu gibidir.

4.11. Sepsiste PCT, CRP, sTREM-1 için ROC Eğrileri Altında Kalan Alanlar

Sepsisi olan hastalarda ölenler ile sağ kalanlar arasında PCT, CRP, sTREM-1 için ROC eğrisi altında kalan alanları Tablo 4.11’de olduğu gibidir. Ancak her biri için istatistiksel olarak anlamlı bir cut off değeri elde edilmedi.

Tablo 4.11. Sepsisli hastalarda PCT, CRP, sTREM-1’in ROC eğrisi altında kalan alanları ve kesim değerleri

	AUC	Üst limit	Alt limit	Kesme değeri	P değeri
CRP	0.684	0.503	0.865	169.5	0.067
PCT	0.628	0.434	0.823	1.34	0.202
sTREM-1	0.595	0.400	0.791	61.21	0.343



Şekil 4.4. Sepsisli hastalarda PCT, CRP, sTREM-1 ROC eğrisi altında kalan alanları

CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

4.12. SIRS Hastalarında PCT, CRP, sTREM-1 için ROC Eğimleri

SIRS'ı olan hastalarda CRP, PCT, sTREM-1 için ROC eğimleri altında kalan alanlar Tablo 15'te gösterildiği gibidir. sTREM-1 için istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değeri elde edilmezken, PCT ve CRP için istatistiksel olarak anlamlı kesim değerleri bulundu.

Tablo 4.12. SIRS hastalarında CRP, PCT, sTREM-1'in ROC eğimi altında kalan alanları, üst ve alt limitleri, kesme değeri, duyarlılık ve özgüllük ile PPD ve NPD

	AUC	Üst limit	Alt limit	Kesme değeri	duyarlılık	özgüllük	PPD	NPD	P değeri
CRP	0.236	0.108	0.365	111.5	% 62.9	% 73	% 75	% 59.4	0.001
PCT	0.289	0.137	0.441	1.175	% 54.3	%61.5	% 65.5	% 50	0.010
sTREM-1	0.532	0.366	0.698	88.07	-	-	-	-	0.085

Kısaltmalar, Tablo 4.4'de olduğu gibidir.

4.13. Septik Hastalarda 28 günlük YBÜ'si mortalitesi ve Hastane Mortalitesi

Nonbakteriyemik sepsis ve bakteriyemik sepsisli grupta mortalite oranları Tablo 4.13'deki gibidir. Nonbakteriyemik ve bakteriyemik sepsisli hastalar arasında 28 günlük YBÜ'si mortalitesi ve hastane mortalitesi açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Tablo 4.13. Nonbakteriyemik ve bakteriyemik sepsisli hastalarda 28 günlük YBÜ'si ve hastane mortalitesi oranları

		SEPSİS					
		Nonbakteriyemik sepsis		Bakteriyemik sepsis		Toplam	
		N	%	N	%	N	%
28 Günlük YBÜ Mortalitesi	Yaşayan	4	44,4	20	52,9	22	51,2
	Exitus	5	55,6	14	47,1	21	48,8
	Toplam	9	100,0	34	100,0	43	100,0
Hastane Mortalitesi	Yaşayan	4	44,4	16	47,1	20	46,5
	Exitus	5	55,6	18	52,9	23	53,5
	Toplam	9	100,0	34	100,0	43	100,0

4.14. Gram Boyamalarına Göre Parametrelerin Karşılaştırma

Bakteriyemik gruptaki hastalar (n=34 hasta) gram boyamalarına göre incelendiğinde Gram-negatif (n=17) ve Gram-pozitif (n=17) gruplarına ayrıldı. Bu gruplar arasında yaş, APACHE II, SOFA skorları, serum CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri, YBÜ’nde yatış süresi, hastanede yatış süresi ve MV süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gram boyamalarına göre APACHE II, SOFA skoru ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri , yaş, YBÜ yatış süresi, hastanede yatış süresi, MV süresi (ort±ortanca),

		Gram boyama						p
		n	Ortalama	Ortanca	Min.	Mak.	SS	
Yaş	Gram-pozitif	17	56,2	58,0	21,0	80,0	19,3	0,705
	Gram-negatif	17	54,7	59,0	21,0	82,0	17,7	
	Toplam	34	55,5	58,5	21,0	82,0	18,3	
APACHE II	Gram-pozitif	17	19,1	19,0	4,0	30,0	7,6	0,234
	Gram-negatif	17	16,6	15,0	6,0	27,0	6,3	
	Toplam	34	17,9	18,0	4,0	30,0	7,0	
SOFA	Gram-pozitif	17	8,0	7,0	1,0	22,0	5,3	0,500
	Gram-negatif	17	6,6	6,0	2,0	16,0	3,9	
	Toplam	34	7,3	6,0	1,0	22,0	4,6	
CRP	Gram-pozitif	17	128,2	123,0	7,3	367,0	95,8	0,076
	Gram-negatif	17	192,0	175,0	41,5	503,0	124,1	
	Toplam	34	160,1	156,5	7,3	503,0	113,9	
PCT	Gram-pozitif	17	10,2	1,3	0,1	101,0	24,4	0,796
	Gram-negatif	17	9,1	1,3	0,5	41,5	13,6	
	Toplam	34	9,7	1,3	0,1	101,0	19,5	
sTREM-1	Gram-pozitif	17	153,2	78,4	9,8	779,5	218,0	0,438
	Gram-negatif	17	71,5	42,9	21,3	294,3	72,9	
	Toplam	34	112,3	50,8	9,8	779,5	165,4	
YBÜ Yatış süresi	Gram-pozitif	17	25,6	16,0	2,0	68,0	20,6	0,850
	Gram-negatif	17	26,2	16,0	5,0	68,0	21,7	
	Toplam	34	25,9	16,0	2,0	68,0	20,8	
Hastanede Yatış Süresi	Gram-pozitif	17	37,6	36,0	4,0	70,0	21,1	0,448
	Gram-negatif	17	45,8	41,0	7,0	113,0	27,4	
	Toplam	34	41,7	38,0	4,0	113,0	24,4	
MV Süresi	Gram-pozitif	17	20,0	16,0	0,0	48,0	15,7	0,756
	Gram-negatif	17	18,8	20,0	0,0	40,0	13,4	
	Toplam	34	19,4	18,0	0,0	48,0	14,4	

MV: Mekanik ventilasyon, diğer kısaltmalar Tablo 4.3’te olduğu gibidir.

Gram-pozitif grupta 28 günlük YBÜ mortalitesi % 35.3, Gram-negatif grupta % 47.1, hastane mortalitesi Gram-pozitif grupta % 41.2, Gram-negatif grupta % 52.9 olarak saptandı. Gram-pozitif ve Gram-negatif grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetersizliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste tıpkı miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay benzeri acil durumlarda olduğu gibi tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarını iyi bilmek, buna bağlı olarak erken dönemde tanı koymak ve tedaviye başlamak hayati önem taşımaktadır (121).

Sepsis, günümüzde modern tıp alanındaki ilerlemelere rağmen YBÜ’de mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. ABD’de her yıl yaklaşık 500,000 insan sepsis nedeniyle ölmektedir (18, 122). Sepsisin semptom ve bulguları nonspesifiktir. YBÜ deki hastalarda vücut ısısındaki değişiklikler, taşikardi, lökositoz, takipne gibi sistemik inflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları klinik tanıyı destekleyen ancak sepsise spesifik olmayan tetkiklerdir (123, 124). Kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerden mikroorganizmaların izolasyonu 48-72 saati bulmakta ve çoğu zaman da etken izole edilememektedir (125, 126). Bununla beraber laboratuvar sonuçları için beklenmesi nedeniyle tedaviler normal olarak gecikmektedir. Yapılan çalışmalarda klinik olarak sepsis tanı kriterleri bulunan hastaların % 30’undan fazlasında kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir (127). Bunun yanı sıra balgam, kateter, idrar gibi klinik örneklerden yapılan Gram boyama incelemesinin antimikrobiyal tedaviyi yönlendirebileceği ileri sürülmekle birlikte, boyama sonuçlarının kültür sonuçlarıyla uyumlu olmadığı, uygun antimikrobiyal tedavi için Gram boyama sonuçlarının yeterli bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (128).

Tanı ve tedaviye yanıtın izlemindeki yetersizlik özellikle SIRS ve sepsis gibi erken tanının çok önemli olduğu ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi, gerektiğinde tanı konduktan sonra tedavi modellerinin değiştirilmesini gerektiren kritik hasta gruplarında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sepsisin

progresyonunun durdurulması ve başarıyla tedavi edilebilmesi, erken tanı ile uygun ve zamanında verilen antibiyotik tedavisine bağlıdır. Sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, gereksiz tedaviden kaçınmak ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül bir laboratuvar testine ihtiyaç vardır. Bu nedenle tam olarak bakteriyemiye benzer hastalıklardan ayırma ve erken tanıya ulaşma YBÜ doktorları için zor olmuştur (129-131). Buna ek olarak yapılan klinik çalışmalar, erken müdahalenin septik şok ve ciddi sepsisin prognozunu önemli ölçüde geliştirdiği ve düşük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (132).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sepsisi erken, hızlı ve doğru olarak tanımlayabilecek, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek tek bir laboratuvar testi bulunamamıştır. Sepsiste diğer hastalıklara göre daha çok biyomarkır öne sürülmüştür. Yayınlanan 3370 çalışmayı inceleyen bir derlemede birçok immünolojik, hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergesinin tek başına veya birlikte etkinlikleri incelenmiş ve sepsis tanı ve prognozunda 178 farklı biyomarkır üzerinde çalışıldığı bildirilmiştir. Bir biyomarkırın tanımlanması, sepsisin erken tanısında, bakteriyeminin tespitinde ve prognoz tahmininde kritik hale gelmektedir. (62, 129-131).

Bütün bu bilgiler ışığında, sepsisin enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak gelişen SIRS olgularından ayırt edilmesinde, erken tanısında ve prognozunun belirlenmesinde yeni biyokimyasal ve immünolojik göstergelere ihtiyaç vardır.

Kronik hastalıklar veya cerrahi girişimler sepsis gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Çağatay ve ark. (133) yaptığı çalışmada, ağır toplum kökenli pnömoni, batın içi cerrahi girişim, selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalıklar, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumların sepsis gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Alberti ve ark. (23) 28 ünitenin katılımı ile yaptıkları

çok merkezli uluslararası epidemiyolojik sepsis çalışmasında hastaların, % 60'ında organ malignitesi, % 46.1'inde kronik böbrek yetersizliği, % 42'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve % 36.4'ünde diyabetes mellitus altta yatan hastalıklar olarak bildirilmiştir (23). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri açısından incelendiğinde; % 65'inde hipertansiyon , % 40.9'unda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, % 36'sında diyabetes mellitus, % 36'sında kronik böbrek yetersizliği, % 19. 6'sında immun supresif tedavi, % 18'inde solid organ tümörü (özefagus, akciğer, rektum, mesane, santral sinir sistemi, over), % 13.1'inde hematolojik malignite (multipl myelom, akut myeloid lösemi, lenfoma), % 11.4'ünde çoklu travma, % 9.8'inde geçirilmiş serebrovasküler olay, % 9.8'inde transplantasyon, % 9.8'inde parankimal hematoma, % 6.5'inde son dönem böbrek yetersizliği, % 6.5'inde intrakranial kanama mevcuttu.

Sepsis nedenleri, hastaneler arasında ve hastane içindeki birimler arasında farklılıklar gösterse de, yapılan pek çok çalışmada sepsisin en sık nedeninin solunum yolu enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir (118). Demirdağ ve ark. (134) 40 sepsisli hastada yaptığı çalışmada en sık enfeksiyon odağını sırasıyla; pulmoner sistem, üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal bölge olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak en sık sepsis nedeninin alt solunum yolu enfeksiyonları (% 41.8) olduğu, diğer nedenlerin ise sırasıyla intraabdominal enfeksiyonlar (% 23.2), cerrahi alan enfeksiyonları (% 9.3), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (% 9.3), katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (% 9.3), idrar yolu enfeksiyonları (% 4.6), santral sinir sistemi enfeksiyonları (% 2.3) ve üriner sistem enfeksiyonları (% 2.3) olduğu saptandı.

Pınar ve ark. (135) YBÜ'de 109 bakteriyemik sepsis hastasıyla yaptıkları çalışmada kan kültürlerinin % 58.7'sinde Gram-negatif bakteri izole edilmiştir. En sık Gram-negatif bakterinin *Escherichia coli* ve en sık Gram-pozitif bakterinin ise *Staphylococcus aureus* olduğu bildirilmiştir. Longxiang Su ve ark. (136) 144 YBÜ hastasında yaptıkları çalışmada hastaların % 39.2'sinde kan kültüründe üreme saptanmış, üreyen mikroorganizmaların 22'sini Gram-pozitif bakterilerin [*S. aureus* (% 27.5), KNS (% 25) ve *Enterococcus spp.* (% 2.5)], 12'sini Gram-negatif

bakterilerin: [*Acinetobacter baumannii* (% 10), *Escherichia coli* (% 10), *Klebsiella pneumoniae* (% 7.5)] ve 4'ünü ise *Candida albicans*'ın (% 10) oluşturduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreme olan 34 hastanın (% 55.7) 17'sinde Gram-negatif, 17'sinde Gram-pozitif üreme saptandı. En sık üreyen Gram-pozitif bakteri MRKNS (% 26.4) ve en sık üreyen Gram-negatif bakteri ise *Acinetobacter spp* (% 29) idi. Kan kültürlerinde üreyen diğer mikroorganizmalar ise *S. aureus* (% 11.7), *Enterococcus spp.* (% 11.7), *Pseudomonas spp.* (% 5.8), *Stenotrophomonas spp.* (% 5.8), *E.coli* (% 2.9), *Klebsiella spp.* (% 2.9), *Enterobacter spp.* (% 2.9) olarak saptandı.

Yoğun bakımda hastalığın ciddiyeti ve organ disfonksiyonlarının derecesini belirlemede, uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi ve hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmede skorum sistemleri kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan skorum sistemleri APACHE II ve SOFA'dır. Longxiang Su ve ark. (136) yaptıkları çalışmada yoğun bakımdaki hastaların ilk ateşi sırasında APACHE II ve SOFA skorları hesaplanmıştır. Sepsis grubundaki hastaların APACHE II ve SOFA skorlarının, SIRS grubuna göre önemli ölçüde yüksek olmasına rağmen bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastaların skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Pierre Emmanuel Charles ve ark. (4) YBÜ'de bakteriyemik ve non bakteriyemik hastaları değerlendirdiği çalışmada SOFA skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde saptanan ilk yüksek ateş veya hipotermi epizodunda, laboratuvar tetkikleri yapıldı; APACHE II skorları ve SOFA skorları hesaplandı. Bu çalışmada, sepsis grubundaki hastaların APACHE II skorları, SIRS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, SOFA skoru, sepsis grubunda yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastaların APACHE II ve SOFA skorları karşılaştırıldığında, Longxiang Su ile ark. (136) ve Pierre Emmanuel Charles ile ark. (4) yaptıkları çalışmalara benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Jie Zhang ve ark.(137) YBÜ’de takip ettikleri 52 septik hasta ile yaptıkları çalışmada, sepsis tanısı konulduğu gün hesaplanan SOFA ve APACHE II skorlarının 28 gün içinde ölen ve sağ kalan gruplar kıyaslandığında ölen grupta, sağ kalan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Gibot ve ark. (120) yoğun bakım ünitesinde septik hastalarla yaptıkları çalışmada ölen hastalar sağ kalan hastalar ile kıyaslandığında SOFA skorunun ölen hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada APACHE II ve SOFA skorları, bakteriyemik ve nonbakteriyemik hasta gruplarında, 28 günde yoğun bakım ünitesinde ve hastanede hayatını kaybeden hastalar ve sağ kalan hastalarda ayrı ayrı değerlendirildi. Bu çalışmada da diğer çalışmalara (120, 137) benzer olarak bakteriyemik gruptaki hastalarda APACHE II skoru, 28 günde YBÜ’nde ve hastanede ölen hastalarda, yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. SOFA skorları ise istatistiksel olarak anlamlı değildi, bununla birlikte ölen hasta grubunda, yaşayanlara göre daha yüksek saptandı. Nonbakteriyemik hasta grubunda, 28 günde YBÜ’nde ve hastanede ölen ve sağ kalanlar arasında, APACHE II ve SOFA skorları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar, sepsisli hastaların SIRS’tan ayırımında ve bakteriyemik hastaların prognozunun belirlenmesinde APACHE II skorunun kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sepsis ve SIRS ayırıcı tanısıyla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar, daha erken dönemde daha hızlı sonuç verebilen göstergeler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunların da başında PCT ve sTREM-1 gibi immunolojik göstergeler gelmektedir.

TREM-1, Bouchon ve ark. (12) tarafından 2000 yılında keşfedilen, özel olarak nötrofil ve olgun monositler üzerinde eksprese edilen, immunglobulin reseptör ailesinin bir üyesidir. TREM-1 ekspresyonu enfeksiyöz hastalıklarda artış göstermektedir. sTREM-1, vücut sıvıları içine salınan TREM-1’in çözünebilir formudur (12, 114).

Birçok çalışma sTREM-1’in çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda değerli bir tanısal biyomarkır olabileceğini göstermektedir (118, 138-140). Bununla beraber sTREM-1 konsantrasyonlarının neoplastik hastalıkların plevral efüzyonunda (138), peptik ülserli

hastaların mide sıvısında (141), akut pankreatit hastalarının serumlarında (142) ve travma sonrası (143) gibi enfeksiyonun eşlik etmediği durumlarda da artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle noninfeksiyöz SIRS hastalarının, septik hastalardan ayrımında, sTREM-1'in tanısallığı tartışmalıdır.

Son yıllarda sepsis ve SIRS ayırıcı tanısında sTREM-1'in tanısallığı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Rivera-Chavaz ve ark. (144) yoğun bakımda takip edilen 93 hastayı içeren çalışmada olguları SIRS (n=37) ve sepsis (n=56) grubu olarak sınıflandırmış ve septik hastalarda serum sTREM-1 seviyelerini, SIRS olanlara kıyasla daha yüksek saptamıştır. Porfyridis ve ark (145) akut respiratuvar hastalığı olan 68 hastayı (n=34 toplum kökenli pnömoni, n=34 nonbakteriyel pulmoner hastalık) kapsayan çalışmada, serum sTREM-1 seviyeleri, pnömonisi olan grupta, nonbakteriyel pulmoner hastalığı olan gruba göre daha yüksek ve CRP düzeylerine göre ise daha spesifik ve sensitif olarak saptanmıştır (145). Gibot ve ark.(146) yaptıkları çalışmada septik şoklu hastalarda, serum sTREM-1 düzeylerinin nonseptik şoklu hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine Jiong ve ark. (147) yaptıkları 13 klinik çalışmayı kapsayan bir metaanalizde (n=980; n=557 bakteriyel ve n=423 nonbakteriyel enfeksiyon), enfeksiyon tanısında serum sTREM-1'in güvenilir bir biyomarkır olduğu bildirilmiştir.

Tüm bu çalışmaların aksine sepsis ve SIRS ayırıcı tanısında sTREM-1'in güvenilir olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Youping Wu ve ark. (148) yaptıkları 11 klinik çalışmayı içeren toplam 1795 hastayı içeren bir metaanalizde [SIRS (n=1723), sepsis (n=1076) ve non- infeksiyöz SIRS (n= 647)] sTREM-1'in sepsisli hastalar ile SIRS'lı hastaların ayrımında global duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla % 79 (% 95 CI, 65 - 89) ve % 80 (% 95 CI, 69 - 88); ROC eğrisi altında kalan alan ise 0.87 (% 95 CI, 0.84 - 0.89) olarak saptanmıştır. Bu metaanaliz sonucuna göre plazma sTREM-1 düzeyinin erişkin hastalarda SIRS ve sepsis ayrımında orta derecede tanısallık performans gösterdiği ve sTREM-1'in tek bir biyomarkır olarak sepsis tanısını koymada yetersiz olduğu belirtilmektedir (148). Jaime Latour Perez ve ark. (149) YBÜ'de 114 kritik hastanın [ağır sepsis (n=24), SIRS (n=42), sepsis (n=5), septik şok (n=43)] sonuçlarını incelediklerinde sepsis

tanısı için sTREM-1 ROC eğrisi altında kalan alan 0.62 (% 95 CI, 0.51-0.72), 463.2 pg/mL kesme değeri için duyarlılığı 0.49, özgüllüğü, 0.79, PPD 0.80 ve NPD 0.47 olarak saptanmıştır. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz SIRS hastalarının ayrımında, sTREM-1 etkisinin zayıf olduğu görülmüş, aynı çalışmada sepsis tanısında PCT ve CRP değerlerinin sırasıyla ROC eğrisi altında kalan alanı 0.83, 0.75, duyarlılıkları, 0.73, 0.72 özgüllükleri, 0.88, 0.73 olarak hesaplanmıştır. Benzer olarak Christian Bopp ve ark. (150) cerrahi YBÜ’de yaptığı 65 hastadan [SIRS (n=11), ağır sepsis (n=39), septik şok (n=15)] oluşan çalışmada, sTREM-1 akut inflamasyonun erken döneminde SIRS ile sepsis arasındaki ayrım için uygun bulunmamıştır. SIRS, ağır sepsis ve septik şoklu hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma sTREM-1 konsantrasyonlarının anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır. Minou Adib-Conquy ve ark. (151) yaptıkları çalışmada da plazma PCT ve sTREM-1 düzeylerinin nonenfeksiyöz SIRS hastalarında da (kalp cerrahisi, kardiyak arrest sonrası postresüsitasyon sendromu) yüksek saptandığı gösterilmiştir. Karma yoğun bakım ünitesinde yaptığımız bu çalışmada sepsis (n=43) ve SIRS (n= 18) ayırıcı tanısında serum sTREM-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu sonuç, sTREM-1’in, SIRS ve sepsisli hastaları birbirinden ayırt ettiremediğini düşündürmektedir. Buna karşın septik hastalarda APACHE II, CRP ve PCT düzeylerinin SIRS’ı olanlardan yüksek olduğu saptandı.

sTREM-1’in CRP ve PCTye göre daha iyi bir sepsis göstergesi olduğunu belirten çalışmalar (114, 118, 120) yanı sıra bakteriyel enfeksiyonların tanısında CRP ve PCT’in, sTREM-1’e göre daha güvenilir olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (152, 153)

Kristian Kofoed ve ark. (153) yaptığı çalışmada acil servis ve enfeksiyon hastalıkları kliniğine başvuran, toplum kökenli enfeksiyonu olduğu düşünülen 151 SIRS’ lı hasta ile yaptıkları çalışmada bakteriyel enfeksiyon tanısında sTREM-1, PCT, CRP için ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.61 (95% CI 0.52 - 0.71), 0.72 (95% CI 0.63 - 0.79), 0.81 (95% CI 0.73 - 0.86) olarak bulunmuştur. Mitra Barati ve ark. (152) 132 hastadan oluşan çalışmada [sepsis (n=52), nonenfeksiyöz SIRS (n= 43), non SIRS (n=37)], septik hastalar ile nonenfeksiyöz

SIRS ve non SIRS hastalar karşılaştırıldığında, CRP düzeylerinin, sTREM-1 düzeylerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda da septik ve SIRS hastaların ayırımında serum CRP ve PCT düzeyleri, sTREM-1 düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Bakteriyemik hastalarda sTREM-1'in tanısal değerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. sTREM-1'i bakteriyemik ve non bakteriyemik hastaların ayırımında değerli bir biyomarkır olduğunu bildiren çalışmalar olmakla beraber bunun tersini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Mohammad-Taghi Arzanian ve ark. (154) hematolojik malignite ve solid organ tümörü olan febril nötropenik 65 çocuk ile yaptıkları çalışmada, bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastalarda sTREM-1 düzeyine bakılmış ve bakteriyemik hastalarda serum sTREM-1 düzeyinin (948.2 ± 592.9 pg/mL) nonbakteriyemik hastalara (76.3 ± 118.8 pg/mL) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. sTREM-1 için 525 pg/mL kesme değeri için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla % 84.6 ve % 100 olarak saptanmıştır. Ruiz-Gonzalez ve ark. (155) 124 toplum kökenli pnömonisi olan hasta ile yaptıkları çalışmada, bakteriyemik (n=11) hastaların serum sTREM-1 seviyesinin, nonbakteriyemik (n=111) hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Longxiang Su ve ark. (136) yaptığı çalışmada ise YBÜ'deki septik hastalar kan kültürü sonuçlarına göre kan kültürü pozitif (n=33) ve negatif grup (n= 51) olarak ayrılmış, serum sTREM-1 ve PCT seviyelerinin iki grupta da birbiriyle benzer olduğunu saptanmıştır (136). Kristian Kofoed ve ark. (153) yaptıkları çalışmada ise bakteriyemik hastalarda PCT ve CRP'nin güçlü tanısal biyomarkırlar olmasına rağmen sTREM-1'in tek başına kullanıldığında güçlü tanısal bir biyomarkır olmadığı ve diğer biyomarkırlar ile kombine edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bakteriyemik (n=34) ve non bakteriyemik (n=27) hastaların ayırımında serum CRP, PCT, sTREM-1 düzeylerinin anlamlı olmadığı gözlemlendi. Serum CRP ve PCT değerleri bakteriyemik grupta nonbakteriyemik gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sepsisin erken evrelerinde ölçülen serum sTREM-1 değerinin hastaların ölüm veya sağkalım tahmininde kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur

(120, 137, 156). Gibot ve ark. (120) dahili yoğun bakım ünitesinde 63 septik hasta (sağ kalan n=42, ölen n= 21) ile yaptıkları çalışmada, serum CRP ve sTREM-1 değerleri, ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük saptanırken, SOFA ve serum PCT değerleri daha yüksek saptanmıştır. Gibot ve ark. (117) 25 septik şok, 15 nonenfeksiyöz şoklu hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada, septik hastalarda serum sTREM-1 düzeyi, ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak ilginç olarak sTREM-1 plazma konsantrasyonlarının seri olarak alınan ölçümlerde sağ kalanlarda azalırken, ölenlerde stabil veya arttığı gözlenmiştir (146). Giamarellos-Bourboulis ve ark. (157) ventilatör ilişkili pnömoniye bağlı sepsisi olan 90 hastada yaptıkları çalışmada, Gibot ve ark (118, 120) aksine, serum sTREM-1 düzeylerini ölenlerde, sağ kalanlara göre daha yüksek saptamıştır. Zhang ve ark. (137) septik yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmada, serum sTREM-1, CRP, PCT değerleri ölen grupta sağ kalanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Phua J ve ark. (158) dahili yoğun bakım ünitesinde takip edilen 31 septik şoklu hastada (n=16 bakteriyemik, n=15 nonbakteriyemik) yaptıkları çalışmada, ölen ve sağ kalanlar arasında, ilk 3 gün bakılan serum sTREM-1 düzeylerinin, anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda serum CRP değeri bakteriyemik ve non bakteriyemik grupta 28 günde YBÜ'de ve hastanede ölenlerde sağ kalanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Serum sTREM-1 düzeyleri ise hem bakteriyemik hemde non bakteriyemik grupta 28 günde yoğun bakım ünitesinde ve hastanede ölen hastalarda, sağ kalanlardan istatistiksel öneme sahip olmasa da daha yüksek bulundu. Bu veriler yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastalarda erken dönemde ölçülen yüksek serum sTREM-1 düzeylerinin mortalite tahmininde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Christophe Clec'h ve ark. (159) septik şoklu hastalarda yaptıkları çalışmada serum PCT seviyeleri Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemili hastalar arasında anlamlı bulunmamıştır. Pierre Emmanuel Charles ve ark. (4) medikal YBÜ'de sepsisli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemik hastalarda yaptıkları çalışmada, serum PCT ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış ve serum PCT seviyesinin, Gram-negatif grupta Gram-pozitif gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada CRP değerleri arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bizim

çalışmamızda Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemik hastalar arasında serum CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri ve APACHE II, SOFA skorları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla beraber Gram-pozitif bakteriyemik hasta grubunda, serum sTREM-1 ve PCT düzeyleri ile APACHE II ve SOFA skorları daha yüksek iken, Gram-negatif grupta serum CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Pierre Emmanuel Charles ve ark. (4) yaptıkları çalışmada Gram-negatif bakteriyemi grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite % 40.4 iken Gram-pozitif grupta % 20.9 bulunmuştur ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda ise Gram-pozitif grupta 28 günlük YBÜ mortalitesi % 35.3, Gram-negatif bakteriyemi grubunda ise % 47.1 olarak saptandı ($p>0.05$).

Bu çalışmanın en önemli sınırlamaları, çalışmada 61 hastadan oluşan küçük bir örneklem grubunun kullanılması ve çalışmanın tek tip bir hasta popülasyonundan çok karma bir popülasyonda yapılmasıdır. Diğer sınırlamasıda sTREM-1 düzeylerinin her hastada sadece bir kez ölçülmüş olmasıdır. Bu çalışmada sTREM-1'in bakteriyemik hastalarda beklendiğinin aksine nonbakteriyemik hastalardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonucun altta yatan mekanizmasının bu çalışmanın protokolu ile açıklanması zordur. Tek bir ölçüm yerine seri ölçümlerin yapıldığı çalışmalar bu duruma açıklık getirebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karma yoğun bakım ünitesine kabulde yüksek ateş veya hipotermi sırasında alınan kan kültürleri sonucunda bakteriyemik ve nonbakteriyemik olan hastaların ayrımında ve septik hastaların SIRS'ı olan hastalardan ayrımında CRP, PCT, sTREM-1'nin etkinliği ve prognoz üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

Serum sTREM-1 düzeyleri, bakteriyemik hastalarda nonbakteriyemiklerden daha düşük olmakla birlikte, sTREM-1 bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastalar ile SIRS'lı ve sepsisli hastaları birbirinden ayırt ettirememiştir.

28 günde yoğun bakım ünitesinde bakteriyemik sepsisten kaybedilen hastalar ile 28 günde kaybedilen nonbakteriyemik hastalarda sTREM-1 düzeylerinin sağ kalanlardan, istatistiksel öneme sahip olmasada daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca 28 günde yoğun bakımda ölen bakteriyemik ve non bakteriyemik hastalarda yalnızca CRP düzeyleri yaşayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak bakteremik grupta 28 günde ölen hastalarda CRP düzeyleri yanısıra APACHE II düzeyleri de yaşayanlardan yüksek bulunmuştur.

Septik olan hastalarda SIRS'ı olanlara kıyasla APACHE II, PCT ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak da daha yüksek saptanmıştır. SOFA düzeylerinin ise sepsisi olan hastalarda istatistiksel öneme sahip olmasa da SIRS'ı olan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bakteriyemik hastalar Gram boyamalarına göre ayrıldığında SOFA ve APACHE II skorları ile PCT, CRP ve sTREM-1 düzeylerinin Gram-negatif ve Gram-pozitif grupta farklılık oluşturmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, elde edilen bu veriler doğrultusunda sTREM-1, karma yoğun bakım ünitesine kabulde ateşi veya hipotermisi olan heterojen hasta grubunda, SIRS ile sepsisin ve bakteriyemi ile nonbakteriyeminin ayrımında kullanılabilecek bir

biyomarkır değildir. Özel bir hasta populasyonlarında sTREM-1'in etkilerini saptamak için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesine Yüksek Ateş ve/veya Hipotermi İle Kabul Edilen Hastalarda, Bakteriyemi Tespitinde Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cell-1 Değerinin Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein İle Karşılaştırılması

Giriş: Yoğun bakım ünite (YBÜ)'nde takip edilen kritik hastalarda, sepsis tanısının erken konulması ve bakteriyemik hastaların erken tespiti, morbidite ve mortaliteleri yüksek olan septik hastalarda önem taşımaktadır. Bu nedenle sepsis tanısını ve bakteriyeminin erken tanısını sağlayan doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Bu çalışmanın amacı, YBÜ'nde bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastalar ile septik ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olan hastalarda serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin karşılaştırılması ve prognostik değerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Cerrahi/dahili YBÜ'nde takip edilen 43'ü sepsis 17'si SIRS tanısı alan toplam 61 hasta çalışmaya alındı. YBÜ'ne başvuruda veya takibi sırasında ilk yüksek ateşi veya hipotermisi gelişen hastalarda kan kültürleri ve CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri için kan örnekleri alındı ve aynı gün hastalık şiddetinin göstergesi olarak Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) ve Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorları hesaplandı. Hastalar kan kültür sonuçlarına göre 34 bakteriyemik hasta, 27 non bakteriyemik hasta olarak sınıflandırıldı. Aynı zamanda hastalar 28 günlük YBÜ ve hastane mortalitesine göre ölen ve sağ kalan gruplarına ayrılarak serum CRP, PCT, sTREM-1 düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Nonbakteriyemik ve bakteriyemik grupları arasında SOFA, APACHE II skorları, serum CRP, PCT düzeyleri karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bakteriyemik grupta serum sTREM-1 değerleri, nonbakteriyemik gruba göre sırasıyla 112.3 ± 50.8 , 241.8 ± 102.3 daha düşük

saptandı ($p<0.05$). Bakteriyemisi olan hastalarda; CRP, PCT, sTREM-1 için ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.634 (% 95 CI, 0.493- 0.775) ve 0.528 (% 95 CI, 0.377-0.678), 0.331 (% 95 CI, 0.196-0.467) olarak saptandı. 28 günde yoğun bakım ünitesinde bakteriyemik sepsisten kaybedilen hastalar ile 28 günde kaybedilen nonbakteriyemik hastalarda sTREM-1 düzeylerinin sağ kalanlardan istatistiksel öneme sahip olmasada daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Ayrıca 28 günde yoğun bakımda ölen bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastalarda yalnızca CRP düzeyleri yaşayanlardan daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Serum sTREM-1 düzeylerinin, sepsis ve SIRS'lı hastalar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Ancak septik hastalarda SIRS'ı olanlara kıyasla APACHE II, PCT ve CRP düzeyleri daha yüksek saptandı ($p<0.05$). SOFA düzeylerinin ise sepsisi olan hastalarda istatistiksel öneme sahip olmasada SIRS'ı olan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuçlar: sTREM-1, karma yoğun bakım ünitesine kabulde ateşi veya hipotermisi olan heterojen hasta grubunda, SIRS ile sepsisin ve bakteriyemi ile nonbakteriyeminin ayırımında kullanılabilecek bir biyomarkır değildir. Özel bir hasta popülasyonlarında sTREM-1'in etkilerini saptamak için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Bakteriyemi, C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Sepsis, Soluble Triggerring Receptor Expressed on Myeloid Cells-1

8. SUMMARY

Comparison of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell-1 value to procalcitonin and C-Reactive Protein for detecting patients with bacteremia accepted to Intensive Care Unit with hypothermia and high fever

Introduction: Early diagnosis of sepsis and early detection of bacteriemic patients on critical patients being followed up in Intensive Care Units, is of a great importance to septic patients with high mortality and morbidity. Therefore there is need for laboratory tests which can detect sepsis and bacteremia on early stage. Aim of this study is to compare serum levels of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), procalcitonin (PCT) ve C-reactive protein (CRP) and evaluate their prognostic values on ICU patients those with and without bacteremia, patients who have SIRS, and those are in sepsis.

Material and Method: 61 patients included in the study who are being followed in surgical/medical ICU with 43 of them in sepsis and 17 have SIRS. Blood cultures and blood samples for CRP, PCT, and STREM-1 levels taken from patients with high fever or hypothermia during administration to ICU and APACHE II and SOFA scores are calculated for the severity of disease on the same day. Based on blood cultures, 34 patients are classified as bacteremic, 27 classified as non-bacteremic. Patients are separated into died and survived groups based on 28 days ICU and hospital mortality, and afterwards association between CRP, PCT, sTREM-1 levels and prognosis are evaluated. Patients who had positive blood culture test are included in bacteremic sepsis group (34 patients) and those with negative results are included in nonbacteremic sepsis group (9 patient).

Results: No difference observed between nonbacteremic and bacteremic groups when SOFA, APACHE II, serum CRP, and PCT values are compared ($p>0.05$). sTREM-1 values were lower in bacteremic group compared to nonbacteremic group, 112.3 ± 50.8 , 241.8 ± 102.3 respectively ($p<0.05$). In

bacteremic patients, area under ROC curve for CRP, PCT, sTREM-1 calculated as 0.634 (% 95 CI, 0.493- 0.775) ve 0.528 (% 95 CI, 0.377-0.678), 0.331 (% 95 CI, 0.196-0.467) respectively. Not being statistically significant, sTREM-1 values of ICU patients died because of bacteremic sepsis and deceased nonbacteremic patients in 28 days were greater than patients who survived. Also CRP values of died bacteremic and non bacteremic ICU patients in 28 days were greater than those who survived ($p<0.05$) However, APACHE II score, PCT, and CRP values were higher in septic patients compared to patients with SIRS ($p<0.05$). Also not being statistically significant SOFA scores are found greater in patients with sepsis compared to patients with SIRS.

Conclusion: sTREM-1 is not a useful biomarker for acceptance in mixed ICU, in heterogen patient group with hyperthermia and hypothermia, for differentiation of SIRS and sepsis and bacteremia and nonbacteremia. New studies should be made for detecting the effects of sTREM-1 in a private patient population.

Key Words: Bacteriemia, C-Reactive Protein, Procalcitonin, Sepsis, Soluble Triggerring Receptor Expressed on Myeloid Cells-1

9. KAYNAKLAR

1. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 Jul;118(1):146-55.
2. Klaschik S, Lehmann LE, Raadts A, Book M, Hoeft A, Stuber F. Real-time PCR for detection and differentiation of gram-positive and gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol*. 2002 Nov;40(11):4304-7.
3. Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr;44(4):1342-6.
4. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*. 2008;8:38.
5. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2290-8.
6. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005 Aug 6;135(31-32):451-60.
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. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1996-2003.
8. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000 Mar-Apr;28(2):68-73.
9. 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 Aug 1;164(3):396-402.

10. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):977-83.
11. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001 Apr 26;410(6832):1103-7.
12. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 2000 May 15;164(10):4991-5.
13. Gibot S, Cravoisy A, Dupays R, Barraud D, Nace L, Levy B, et al. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(6-7):604-8.
14. Mandell G, Bennett J, Ricles D. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. In: DK H, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2587-99.
15. Ball J. What are the challenges of translating positive trial results in severe sepsis into clinical practice? A media roundtable debate, 18 March 2002, Brussels, Belgium. *Crit Care*. 2002 Jun;6(3):271-4.
16. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997 Jul 16;278(3):234-40.
17. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990 Jan 19;39(2):31-4.
18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
19. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
20. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):580-8.

21. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz ? ANKEM Derg. 2006.;20(Ek;2):40-2.
22. Yorgancı K. Sepsis Patofizyolojisi. Yoğun Bakım Dergisi. 2005;5(2):80-4.
23. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med. 2002 Feb;28(2):108-21.
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.
25. Aygün G. Sepsis ve Septik Şok,. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilen Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi. 2002 kışım;31 131-40.
26. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997 Apr;24(4):584-602.
27. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Intern Med. 1994 Jan 10;154(1):26-34.
28. Kurt C. Sepsisle ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. In: Y D, O D, editors. Güncel bilgiler ışığında sepsis2006. p. 17-26.
29. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med. 1988 May;148(5):1161-8.
30. Fontanals D, Sanfeliu I, Pons I, Mariscal D, Torra M. Evaluation of the BacT/Alert and VITAL blood culture systems for the diagnosis of bacteremia. Clin Microbiol Infect. 1998 Feb;4(2):88-93.
31. Palabıyıkloğlu İ, Bengisun JS, Oral M, Cansızoğlu F, Baran İ, Tulunay M. Reanimasyon Hastalarında Nozokomiyal Bakteriyemi Etkenleri Ve Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2000;1(1):7-10.

32. Dornbusch K, King A, Legakis N. Incidence of antibiotic resistance in blood and urine isolates from hospitalized patients. Report from a European collaborative study. European Study Group on Antibiotic Resistance (ESGAR). Scand J Infect Dis. 1998;30(3):281-8.
33. Durmaz G, Bolatlı T, Yıldız Ü, Akgün Y. 5148 kan kültürünün retrospektif değerlendirilmesi. . Türk Mikrobiyol Cem Derg. 1993;23(3):164-7.
34. Tünger A, Özkan F, Ulusoy S, Özer Ö, Özinel M, Tokbaş A. Kan kültürlerinden etken olarak soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Dergisi. 1995;8(2):71-4.
35. Çolak D, Günseren F, Şekercioğlu A. Toplum ve hastane kaynaklı bakteriyemilerden sıklıkla izole edilen bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1998;2:50-3.
36. Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006 Oct 19;355(16):1699-713.
37. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med. 1991 Sep 15;115(6):457-69.
38. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003 Jan 9;348(2):138-50.
39. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002 Dec 19-26;420(6917):885-91.
40. Doğanay M, AW T, G S, M D. Sepsis. Doğanay M, editor. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1996.
41. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 1999 Aug 19;341(8):586-92.
42. Öz H. Sepsis ve Organ Yetersizlikleri. In: Dikmen Y, Demirkıran O, editors. Güncel bilgiler ışığında sepsis 2006. p. 27-9.
43. Mete B. Sepsiste böbrek ve karaciğer. In: Dikmen Y, Demirkıran O, editors. Güncel bilgiler ışığında sepsis 2006. p. 35-43.
44. Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun Ö, Ünal S. Sepsiste klinik belirti ve bulgular. In: Uzun Ö, editor. Sepsis ve sekelleri'nde; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999. p. 1-15.

45. Young L. Sepsis syndrome. Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. New York: Churchill Livingstone; 1995.
46. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med. 1987 Nov;147(11):1895-906.
47. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. Arch Intern Med. 1993 Oct 11;153(19):2241-7.
48. Munford R. Sepsis, severe sepsis and septic shock. Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors. Newyork: Churchill Livingstone; 2005.
49. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skolama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(3):129-43.
50. Ball J, Redman J, Grounds R. Severity of illness scoring systems. Vincent J, editor. Berlin: Springer; 2002.
51. Sakarya M. yoğun bakımda skolama sistemleri. Tüzüner F, editor. Ankara: Nobel Tıp; 2010.
52. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29.
53. ten Boekel E, Vroonhof K, Huisman A, van Kampen C, de Kieviet W. Clinical laboratory findings associated with in-hospital mortality. Clin Chim Acta. 2006 Oct;372(1-2):1-13.
54. Uçgun İ, Metintaş M, Moral M. Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. Toraks Dergisi. 2003;4:151-60.
55. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10.
56. Ünal N, Özgencil E. Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skolama sistemleri. Cerrahi Dergisi. 2002(7):3.
57. Holmes C, Gregoire G, Russell J. Assessment of severity of illness. Hall J, Schmidt G, Wood L, editors. New York: The McGraw- Hill Company; 2005.

58. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med.* 1992 Sep;93(3):283-8.
59. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992 Mar;101(3):816-23.
60. Franson T, Hierholzer W, LaBrecque D. Frequency and characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis.* 1985(7):1.
61. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. . *Acta Anaesthesiol Scan.* 2002;46:398-404.
62. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. Stuttgart, New York: Thieme; 2000
63. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
64. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Jul;20(1):1-9.
65. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Aug;19(8):679-87; quiz 88.
66. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child.* 1999 Nov;81(5):417-21.
67. Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2001 Oct 20;131(41-42):595-602.
68. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57-61.
69. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol.* 1998 Mar;15(2):202-9.
70. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or

venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997 Aug;35(8):597-601.

71. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999 Sep;27(9):1814-8.

72. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):498-504.

73. Balc IC, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2003 Feb;7(1):85-90.

74. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):207-14.

75. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2009 Apr 17;57(14):1-134.

76. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 2002 Apr;30(2):134-44.

77. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis*. 1999 Aug;29(2):398-407.

78. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res*. 1996 Apr 18;1(7):331-3.

79. Guen CG, Delmas C, Launay E, Caillon J, Loubersac V, Picherot G, et al. Contribution of procalcitonin to occult bacteraemia detection in children. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(2):157-9.

80. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(5):R125.

81. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 1;171(1):48-53.
82. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, Cambaroudis A, Panesar S, Kinross J, et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg*. 2006 Sep;30(9):1713-21.
83. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo MG, Amato M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr*. 2004 Feb;93(2):216-9.
84. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):745-54.
85. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med*. 2004 Apr;11(4):393-6.
86. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Hobel G, Fraunberger P, Meiser B, et al. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol*. 1998 Dec;6(4):235-41.
87. Wagner FD, Jonitz B, Potapov EV, Qedra N, Wegscheider K, Abraham K, et al. Procalcitonin, a donor-specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I192-6.
88. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin*. 2011 Apr;27(2):253-63.
89. Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004 Apr 15;10(8):1115-20.
90. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem*. 2007 Mar;40(5-6):336-42.

91. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 1:S64-74.
92. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jan-Feb;72(1-2):69-80.
93. Charles PE, Dalle F, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Aube H, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2006 Oct;32(10):1577-83.
94. Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, Leon C, Saavedra P, Martin E. Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with *Candida* spp: new clues for the early recognition of invasive candidiasis? *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2146-50.
95. Fu Y, Chen J, Cai B, Zhang J, Li L, Liu C, et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia. *J Infect.* 2012 Apr;64(4):438-40.
96. Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg HH, Colonna M, van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol.* 2004 Dec 15;173(12):7131-4.
97. Allcock RJ, Barrow AD, Forbes S, Beck S, Trowsdale J. The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes NKp44. *Eur J Immunol.* 2003 Feb;33(2):567-77.
98. Ramanathan B, Minton JE, Ross CR, Blecha F. Characterization of bovine cDNA encoding triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1). *Vet Immunol Immunopathol.* 2004 Nov;102(1-2):85-9.
99. Turnbull IR, Gilfillan S, Cella M, Aoshi T, Miller M, Piccio L, et al. Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation. *J Immunol.* 2006 Sep 15;177(6):3520-4.
100. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during

the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol.* 2003 Apr 1;170(7):3812-8.

101. Kelker MS, Foss TR, Peti W, Teyton L, Kelly JW, Wuthrich K, et al. Crystal structure of human triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.47 Å. *J Mol Biol.* 2004 Sep 24;342(4):1237-48.

102. Radaev S, Kattah M, Rostro B, Colonna M, Sun PD. Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1. *Structure.* 2003 Dec;11(12):1527-35.

103. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):17-60.

104. Aoki N, Kimura S, Xing Z. Role of DAP12 in innate and adaptive immune responses. *Curr Pharm Des.* 2003;9(1):7-10.

105. Olcese L, Cambiaggi A, Semenzato G, Bottino C, Moretta A, Vivier E. Human killer cell activating receptors for MHC class I molecules are included in a multimeric complex expressed by natural killer cells. *J Immunol.* 1997 Jun 1;158(11):5083-6.

106. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology.* 2008;213(9-10):701-13.

107. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004 Jul;4(7):499-511.

108. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006 Jul 6;442(7098):39-44.

109. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis.* 2003 Jun 15;187 Suppl 2:S397-401.

110. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med.* 2004 Dec 6;200(11):1419-26.

111. Mahdy AM, Lowes DA, Galley HF, Bruce JE, Webster NR. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Apr;13(4):492-5.
112. Gomez-Pina V, Soares-Schanoski A, Rodriguez-Rojas A, Del Fresno C, Garcia F, Vallejo-Cremades MT, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol.* 2007 Sep 15;179(6):4065-73.
113. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp LM. Triggering receptor expressed on myeloid cells type 1 as a potential therapeutic target in sepsis. *Dimens Crit Care Nurs.* 2012 Jan-Feb;31(1):1-6.
114. Gibot S. Clinical review: role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis. *Crit Care.* 2005 Oct 5;9(5):485-9.
115. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobberingh EE, ten Velde G, Linssen CF, et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009 Jul;35(7):1265-70.
116. Kamei K, Yasuda T, Ueda T, Qiang F, Takeyama Y, Shiozaki H. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in experimental severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 May;17(3):305-12.
117. Gibot S, Massin F, Le Renard P, Bene MC, Faure GC, Bollaert PE, et al. Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: expression patterns in murine sepsis. *Crit Care Med.* 2005 Aug;33(8):1787-93.
118. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004 Jul 6;141(1):9-15.
119. Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Kollias S, Siasiakou S, Koronaios A, et al. Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock? *Clin Exp Immunol.* 2005 Oct;142(1):62-7.
120. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-

- 1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):792-6.
121. K. Yorgancı İS. Sepsis ve İlgili Tanımlamalar. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2005;5(2):75-9.
122. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):309-17.
123. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis.* 1997 Dec;176(6):1538-51.
124. Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG. Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest.* 1998 Jun;113(6):1533-41.
125. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet.* 1998 Oct 17;352(9136):1271-7.
126. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, et al. Serial interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2000 Oct;46(5):267-71.
127. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995 Jan 11;273(2):117-23.
128. Huemer G, Graninger W, Mauritz W. Bed-side infection screening of ICU patients using gram stained smears. *Eur J Anaesthesiol.* 1992 May;9(3):229-33.
129. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem.* 2004 Aug;50(8):1301-14.
130. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care.* 2005 Oct;11(5):473-80.
131. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005 Jan;351(1-2):17-29.

132. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
133. Çağatay AA. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. . *ANKEM Derg*. 2006;20(2):43-6.
134. K. Demirdağ MÖ, A. Gödekmerdan, M. Cihangiroğlu Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2003;16(1):21-4.
135. Pınar Turan ÖT, Galip Ekuklu, Aygöl Doğan Çelik,. Analysis of the patients with sepsis caused by gram positive and gram negative bacteria. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28(6):791-7.
136. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:157.
137. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:53.
138. Liu CL, Hsieh WY, Wu CL, Kuo HT, Lu YT. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respir Med*. 2007 May;101(5):903-9.
139. Collins CE, La DT, Yang HT, Massin F, Gibot S, Faure G, et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1768-74.
140. Determann RM, Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, Schultz MJ, van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med*. 2006 Aug;32(8):1243-7.
141. Koussoulas V, Vassiliou S, Demonakou M, Tassias G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1): a new mediator involved in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;18(4):375-9.

142. Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Takahiro N, et al. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2048-53.
143. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma*. 2007 Jun;62(6):1396-403; discussion 403-4.
144. Rivera-Chavez FA, Minei JP. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Oct;10(5):435-9.
145. Porfyridis I, Plachouras D, Karagianni V, Kotanidou A, Papiris SA, Giamarellou H, et al. Diagnostic value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and C-reactive protein for patients with lung infiltrates: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:286.
146. Gibot S, Le Renard PE, Bollaert PE, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure GC, et al. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005 Apr;31(4):594-7.
147. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):587-95.
148. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 Nov 29;16(6):R229.
149. Latour-Perez J, Alcalá-Lopez A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. 2010 Jun;43(9):720-4.
150. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Jun;26(6):504-7.
151. Adib-Conquy M, Monchi M, Goulenok C, Laurent I, Thuong M, Cavillon JM, et al. Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on

myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock*. 2007 Oct;28(4):406-10.

152. Barati M, Bashar FR, Shahrami R, Zadeh MH, Taher MT, Nojomi M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. *J Crit Care*. 2010 Jun;25(2):362 e1-6.

153. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11(2):R38.

154. Arzanian MT, Soltani B, Fahimzad A, Shiva F, Shamshiri AR, Karimi A. Association of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells levels in malignant febrile neutropenic patients with bacteremia and fungemia. *Iran J Pediatr*. 2011 Sep;21(3):301-6.

155. Ruiz-Gonzalez A, Esquerda A, Falguera M, Abdulghani N, Cabezas P, Bielsa S, et al. Triggering receptor (TREM-1) expressed on myeloid cells predicts bacteremia better than clinical variables in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011 Feb;16(2):321-5.

156. Su LX, Feng L, Zhang J, Xiao YJ, Jia YH, Yan P, et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care*. 2011;15(5):R250.

157. Giamarellos-Bourboulis EJ, Zakyntinos S, Baziaka F, Papadomichelakis E, Vitzili S, Koutoukas P, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med*. 2006 Feb;32(2):237-43.

158. Phua J, Koay ES, Zhang D, Lee KH. How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? *Anaesth Intensive Care*. 2008 Sep;36(5):654-8.

159. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 May;32(5):1166-9.

EKLER

EK 1: Hasta Takip Formu

Hasta bilgileri

Hasta adı-soyadı		Cinsiyet	
Hastaneye yatış tarihi		Protokol	
Yoğun bakım ünitesine yatış tarihi		Yaş	
Geldiği klinik / Yatış süresi		Geçirilmiş cerrahi (E/H)	

Yoğun bakıma geldiği yer

	Evet	Hayır	Not
Dâhiliye servisi	☐	☐	
Cerrahi servisi	☐	☐	
Acil servis	☐	☐	
Yoğun bakım	☐	☐	
Ameliyathane	☐	☐	
Diğer	☐	☐	

Lab. Ve Takip Parametreleri

Tarih	
CRP	
PROKALSİTONİN	
sTREM	
VUCÜT SICAKLIĞI	
BUN	
KREATİNİN	
LÖKOSİT	
TROMBOSİT	
HEMOGLOBİN	
HEMATOKRİT	
PA O2 / ARTER PH VEYA SERUM HCO3 (VENÖZ)	
OSMOLARİTE	
TOTAL PROTEİN	
ALBUMİN	
NA /K/ ORT.ARTER P/	
KALP HIZI / SOLUNUM SAYISI	

Skorlar	
	Tarih
APACHE II	
SOFA	

Hasta karakteristikleri	
Altta yatan hastalıkları	
Beyin kanaması	
Respiratuar yetmezlik	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	
Akut batın	
Çoklu travma	
SVO	
Tip II DM	
Koroner arter hastalığı	
Hipertansiyon	
Astım/KOAH	

Enfeksiyon Parametreleri				
Üreyen mo ve cinsi	tarih	Mo adı	Kx yeri	Antibiyogram
Gr(+)		1		
		2		
		3		
Gr (-)		1		
		2		
		3		
Viral		1		
Fungal		1		

Sepsise neden olan enfeksiyonlar

Alt solunum yolu enfeksiyonu	
İntraabdominal enfeksiyonlar	
Cerrahi alan enfeksiyonu	
Genitoüriner sistem enfeksiyonu	
Gastrointestinal sistem enfeksiyonu	
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	
Diğer	
Bilinmeyen	

Sonuç

	Sonuç	Not
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)		
Mekanik ventilator süresi		
Noninvaziv MV süresi		
Yoğun bakım sonucu		
Eve taburcu		
Servis		
Başka yoğun bakım		
Exitus		
Hastanede kalış süresi (gün)		
Hastane sonucu		
Mortalite 28. Gün		
Yoğun bakım		
Hastane		
Exitus nedeni, tarihi		

