T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BAKTERİYEMİK HASTALARDA PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE ENFEKSİYON ETKENİ VE ENFEKSİYON ODAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Büşra Dutağaç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BAKTERİYEMİK HASTALARDA PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE ENFEKSİYON ETKENİ VE ENFEKSİYON ODAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Büşra Dutağaç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlyas Dökmetaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizimle hem bilgilerini hem tecrübesini paylaşan, tezimin her aşamasında bana olan desteğini esirgemeyen, bize baba şefkati ile yaklaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Hastalara yaklaşımı, bilgi ve tecrübesinden asistanlık sürecimizde her zaman faydalandığımız, meslek hayatımda ve sosyal anlamda çok yardımını gördüğüm saygıdeğer Dr. Nuray Uzun'a,

Bizi her zaman başarı için teşvik eden, tezimin her aşamasında ilgilenen ve yardımcı olan, hem akademik hem sosyal anlamda bize her zaman yol gösteren ve bilgilerinden faydalandığım, zor zamanlarımdaki yardımlarını hiç unutamayacağım, gülen yüzlü saygıdeğer eğitim görevlim Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi'ye,

Yaşam enerjisi ile hiç yaşlanmayacağını düşündüğüm, her konudaki bilgisine hayran kaldığım ve uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer uzmanım Dr. Alper Gündüz'e,

Kendisine her konuda soru sorabildiğimiz ve bizden yardımını esirgemeyen, hem bilgi birikimini aktaran hem de bilgiye nasıl ulaşacağımızı gösteren saygıdeğer uzmanım Dr. Ahsen Öncül'e,

Her zaman güler yüzü ile hatırlayacağım, mesleğim ve hayata dair çok şey öğrendiğim, her zaman rahatlıkla konuşabildiğim sevgili abim, saygıdeğer uzmanım Dr. M. İsmet Zeren'e,

Şu an birlikte çalışmıyor olsak da kendisini iyi ki tanımışım dediğim, tezimin ilk aşamalarında birlikte çalıştığım ve çok desteğini gördüğüm, yaşam enerjisi ve bilgisiyle asistanlık hayatıma çok şey katan saygıdeğer uzmanım Dr. Aziz Ahmad Hamidi'ye,

Kendisiyle daha uzun zaman birlikte çalışmak istediğim ancak birlikte bulunduğumuz süreçte kendisinin tecrübe ve bilgisinden faydalandığım sevgili uzmanım Dr. Ahmet Sanlu Konuklar'a,

Kısa süre birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz, ancak bu zamanda bizden yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili uzmanımız Dr. Burcu İşler'e,

Eğitim hayatımın bir döneminde birlikte çalıştığım, tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, bende emekleri çok olan saygıdeğer Doç. Dr. Özlem Altuntaş ve Doç. Dr. Hayat Kumbasar'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği eğitim sorumlusu Doç. Dr. Banu Bayraktar, idari sorumlusu Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi, Radyoloji Kliniği eğitim sorumlusu Doç. Dr. Muzaffer Başak, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları idari sorumlusu Doç. Dr. Nazan Dalgıç, İç Hastalıkları eğitim sorumlusu Uz. Dr. Fatih Borlu'ya,

Bu hayattaki en büyük şanslarımdan, iyiki tanıdığım, sevgi ve muhabbetimizin hiç bitmeyeceği, en güzel zamanlarımın mimarı, en zorlu zamanlarımın destekçisi ve Hala Umutlu olan, dosttan öte kardeşlerim Dr. Derya Özyiğitoğlu, Dr. Ceren Atasoy, Dr. Özlem Gül ve Dr. Nazife Duygu Demirbaş'a,

Asistanlık zamanlarımın en zor günlerinde bana desteğini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Sinan Çetin, Dr. Merve Bedir, Dr. Yıldız Verdi, Dr. Safiye Nur Özcan, Dr. Emine Çelik, Dr. İrem Genç'e,

Çalışma arkadaşından öte olduğumuz, muhabbetimizin ve dostluğumuzun hiç bitmeyeceği, iyiki tanımışım dediğim canım iş arkadaşlarım Elif Karayel Bilgili, Demet Büyük Akbaş, Nuray Özmeral'e,

Birlikte nöbet tuttuğumuz, birlikte sevgi, saygı ve muhabbet çerçevesinde çalıştığımız zor şartların üstesinden geldiğimiz tüm sevgili hemşirelerimiz ve emekçi personellerimize,

Sağlık problemi nedeni ile en zor zamanlarımızda yanımızda olan ve koca bir aile olduğumuzu hissettiğim, emeklerini ve haklarını ödeyemeyeceğim tüm çalışma ekibime,

Benim için maddi manevi çok emek veren ve her zaman desteklerini yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerime,

Asistanlık hayatım içerisinde tanıştığım ve hayatımın kalan günlerini birlikte paylaşma kararı aldığım, hayatıma anlam katan ve bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, canım nişanlım ve gelecekteki eşim M. Fatih Çakıroğlu'na,

Sonsuz TEŞEKKÜRLER….

Dr. Büşra Dutağaç

İstanbul, 2019

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR ..... **i**
II. İÇİNDEKİLER ..... **iii**
III. ÖZET ..... **iv**
IV. ABSTRACT ..... **vi**
V. KISALTMALAR ..... **viii**
VI. TABLO LİSTESİ ..... **ix**
VII. ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**
VIII. GRAFİK LİSTESİ ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Risk Faktörleri 4
2.2. Epidemiyoloji 5
2.3. Patogenez 6
2.4. Kan kültürü 8
2.4.1.Kan Kültürünün Uygun Koşullarda Alınması 8
2.5. Prokalsitonin 9
2.5.1.Prokalsitoninin Molekül Yapısı ve Sentezi 9
2.5.2.Prokalsitonin Fizyolojik Özellikleri 12
2.5.3.Prokalsitonin Düzeyinin Klinik Kullanımı 16
2.5.4.Prokalsitonin ve Sitokinler 17
2.5.5.CRP ve Prokalsitonin İlişkisi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **19**
3.1. Veri toplama 20
3.2. Kan Kültürü 20
3.3. Prokalsitonin 21
3.4. İstatistik 21
4. BULGULAR **22**
5. TARTIŞMA **34**
6. SONUÇ **41**
7. KAYNAKLAR **43**
8. ÖZGEÇMİŞ **50**

III. ÖZET

BAKTERİYEMİK HASTALARDA PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE ENFEKSİYON ETKENİ VE ENFEKSİYON ODAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Giriş: Bakteriyel enfeksiyonun tanısı ve etken patojenin belirlenmesi için kan kültürü çok önemlidir. Ancak kan kültürü 24-48 saatte sonuç verdiğinden tedavi planlamasında yardımcı olabilecek başka biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin farklı inflamatuar yolakları uyarmasına bağlı olarak salınan sitokinlerin ve prokalsitonin düzeylerinde farklılıklar görülmektedir. Çalışmamızda bakteriyemisi olan hastalarda kan kültürü henüz sonuçlanmadan başlangıç prokalsitonin düzeyi ile bakterinin Gram boyanma özelliği ve enfeksiyon odağı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi **(**SBÜ) Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde retrospektif karşılaştırmalı vaka serisi olarak gerçekleştirildi. Haziran 2016 - Kasım 2017 tarihleri arasında 18 aylık dönemde kan kültüründe üreme olan ve eş zamanlı prokalsitonin düzeyine bakılan Yoğun Bakım Ünitesi ve diğer yataklı servislerde yatarak tedavi gören hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik izlem notları, konsültasyon notları, epikriz notları ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Prokalsitonin düzeyinin bakterinin Gram boyanma özlelliğini tahmin etme gücü ROC analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya kan kültüründe üreme olan ve eş zamanlı prokalsitonin düzeyi bakılan 214 hasta dahil edildi. Hastaların 103'ü (% 48,1) kadın, 111'i (%51,9) erkek, yaş ortalaması 66,86 ±17,4 olarak görüldü. Bakteriyemik olguların 122'sinde Gram negatif bakteri, 92'sinde Gram pozitif bakteri identifiye edildi. Gram negatif bakteri enfeksiyonunda prokalsitonin ortanca değeri 10.3 ng/ml, Gram pozitif bakteri enfeksiyonunda prokalsitonin ortanca değeri 2.14 ng/ml olarak görüldü. Gram negatif bakteri ile enfekte olguların prokalsitonin değerleri, Gram pozitif bakteri ile enfekte olguların prokalsitonin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek

saptandı. Gram negatif patojenler ile meydana gelen bakteriyemiyi öngörmek için prokalsitonin (PCT) cut off değeri 4,47 ng/ml olarak hesaplandı (%65,6 sensitif, %73.9 spesifik). Gram negatif bakteriler ile enfekte olguların trombosit değerleri, Gram pozitif bakteriler ile enfekte olguların trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Her iki grubun C-Reaktif Protein değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Bakteriyemilerde en sık izole edilen bakteri *E.coli*, en sık bakteriyemi nedeni üriner sistem enfeksiyonu olarak görüldü. İkinci sırada kaynağı bilinmeyen primer bakteriyemi olguları yer aldı. Yumuşak doku enfeksiyonu ve primer bakteriyemi olan olguların prokalsitonin düzeyleri anlamlı düşük; batın içi enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu olan olguların prokalsitonin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bakteriyemide kan kültürü henüz sonuçlanmadan bir saat içinde sonuç veren prokalsitonin, etken patojenin ve enfeksiyon bölgesinin tahmin edilmesine ve bunun sonucu olarak ampirik antibiyotik tedavisinin hızlı ve uygun bir şekilde düzenlenmesine katkı sağlayabilir.

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PROCALCITONIN LEVEL AND INFECTION AGENT AND INFECTION REGION IN BACTERAEMIC PATIENTS

Introduction: Blood culture is very important for the diagnosis of bacterial infection and identification of the causative pathogen. However, because blood culture results in 24-48 hours, there is a need for other biomarkers that may be helpful in treatment planning. The levels of cytokines and procalcitonin vary according to the stimulation of different inflammatory pathways by Gram-negative and Gram positive-bacteria. The aim of this study was to investigate the relationship between the initial procalcitonin level and the bacterial Gram staining and the infection site in patients with bacteremia before the end of the blood culture.

Materials and Methods: This study was carried out as a retrospective comparative case series at the University of Health Sciences (UHS), Şişli Hamidiye Etfal Health Research and Application Center. In the 18-month period between June 2016 and November 2017, the files of the patients who were treated at the intensive care unit and other inpatient services, were in the blood culture and concurrent procalcitonin levels reviewed retrospectively. Demographic characteristics, clinical follow-up notes, consultation notes, epicrisis notes and laboratory data were obtained from patient files. Procalcitonin level was evaluated by ROC analysis for predicting the Gram staining characteristics of bacteria. $p<0,05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 214 patients with blood culture grown pathogenes and the level of procalcitonin studied simultaneously were enrolled in this study. 103 (48,1%) of the patients were female and 111 patients (51,9%) were male. The mean age was 66.86 ± 17.4 years. Gram negative bacteria were detected in 122 of the bacteriemic cases and Gram-positive bacteria were identified in 92 of them. The median value of procalcitonin level was 10,3 ng / ml in the Gram negative bacterial infection, and the median value of procalcitonin level was 2,14 ng / ml in Gram positive bacterial

infection. The procalcitonin values of the cases infected with Gram negative bacteria were significantly higher than the procalcitonin values of the cases infected with Gram positive bacteria. Procalcitonin cut off value was calculated as 4,47 ng / ml to predict bacteremia with Gram negative pathogens. (65,6% sensitivity, 73,9% specific). Platelet levels of cases infected with Gram negative bacteria were found to be significantly lower than cases infected with Gram positive bacteria ($p<0,05$). No significant difference was found between the CRP values of both groups.

E.coli was the most common isolated agent in bacteriemic cases and the most common cause of bacteremia was urinary tract infection. The bacteriemic cases whose source was unknown were the second. Procalcitonin levels of patients with soft tissue infection and primary bacteremia were significantly lower, and procalcitonin levels were significantly higher in patients with intraabdominal infection and urinary tract infection.

Conclusion: Procalcitonin, which results in an hour before the end of the blood culture in bacteremia, may contribute to the prediction of the causative pathogen and the infection site and consequently the rapid and appropriate regulation of empirical antibiotic therapy.

V. KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AGE : Akut Gastroenterit
ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome
AST : Aspartat Aminotransferaz
ALT : Alanin Aminotransferaz
CALC-1 : Calcitonin -1
CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide
CRP : C-reaktif protein
DM : Diyabetes mellitus
ESBL : Expented Spectrum Beta Lactamases
HIV : Human Immunodeficiency Virus
IL : İnterlökin
KDE : Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTA : Lipoteikoik asit
LPS : Lipopolisakkarit
MODS : Multipl Organ Dysfunction Sendrom
m RNA : Massenger Ribonükleik Asit
PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
PCP : Pneumocystis Jiroveci (Carinii) Pneumonia
PCT : Procalcitonin
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSS : Santral Sinir Sistemi
TLR : Toll Like Receptor
TNF : Tümör Nekroz Faktör
YDE : Yumuşak Doku Enfeksiyonu

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar haricinde prokalsitonin düzeyini yükselten nedenler 15
Tablo 2: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı 22
Tablo 3: Kan kültürlerindeki üreme tipleri ve dağılım oranları 22
Tablo 4: Kan kültüründe üreme olan bakterilerin dağılımı 23
Tablo 5: Olguların kategorik ve sürekli değişkenlerinin dağılımı 25
Tablo 6: Olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı 27
Tablo 7: Bakterilerin Gram boyama özelliklerine göre olguların tanısal dağılımı ... 27
Tablo 8: Bakterilerin Gram boyama özelliklerine göre olguların geliş şikayetlerinin dağılımı 28
Tablo 9: Olguların tanılarına göre prokalsitonin değerleri ortalama dağılımı 29
Tablo 10: Bakterilerin Gram boyamalarına göre olguların laboratuvar değerleri ortalama dağılımı 30
Tablo 11: Bakteri subtiplerinde prokalsitonin düzeylerinin dağılımı 31
Tablo 12: Bakterinin Gram boyama özelliğini tahmin etmede prokalsitonin tetkik sonuçlarının tanı koyma gücü için çizilen ROC eğrisi sonuçları..... 32
Tablo 13: Prokalsitonin değerlerinde Gram negatiflere göre Gram pozitifleri tahmin etme gücü için hesaplanan cut off değerleri 33

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: TLR ile ilişkili hücre içi sinyal şeması 7
Şekil 2: Prokalsitoninin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü 10
Şekil 3: Preprokalsitoninin kalsitonin hormonuna dönüşümü..... 10
Şekil 4: İnflamasyon durumunda ve sağlıklı bireylerde prokalsitonin sentezi..... 12
Şekil 5: Prokalsitonin salınımı ve feedback mekanizması 17

VIII. GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: Bakterinin Gram boyama özelliğini tahmin etmede prokalsitonin tetkik sonuçlarının tanı koyma gücü için çizilen ROC eğrisi 32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bakteriyemi, erken tanı ve tedavisi gereken mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir durumdur (1). Kan kültürü bakteriyemide canlı mikroorganizmanın tespit edilmesinde altın standart kabul edilmektedir. Tanının kesinleşmesini ve etken patojenin tespit edilip hedefe yönelik tedavinin planlanmasını sağlar (2). Ancak kan kültürünün etken patojenin erken tespitinde kullanılması, 24-48 saatte sonuç verdiğinden pek mümkün değildir (3). Bu nedenle kan kültürleri henüz sonuçlanmadan bakteriyemiyi ve etken patojeni öngören ve klinik karar verilmesine yardımcı olabilecek başka biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun öncüsü bir proteindir. Esas olarak troidin C hücrelerinden ve akciğer nöroendokrin hücrelerinden üretilmekle birlikte inflamasyon durumunda tüm dokular prokalsitonin üretme potansiyeline sahiptir (4). Bakteriyel endotoksinlerin etkisi ile salınan sitokinlerden İnterlökin (IL)-6 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF)-alfa , prokalsitonin üretimi için güçlü uyaranlardır. Endotoksin etkisi ile salınan prokalsitonin, 6-12 saatte pik değerini yapar ve 24-48 saat yüksek kaldıktan sonra kan düzeyi düşmeye başlar. Normal sağlıklı bireylerde prokalsitonin düzeyi 0,1 ng/ml altında seyretmektedir (5). 0,5 ng/ml üzerindeki değerler patolojik kabul edilirken, ciddi enfeksiyon ve sepsis durumlarında 1000 ng/ml'ye yükselen değerler görülebilmektedir (6).

Prokalsitonin, sistemik bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (7). Sistemik inflamatuar hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda CRP ve sitokinler yükselirken, prokalsitonin düzeyinde belirgin yükselme olmamaktadır (8).

Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler hücre duvar yapısındaki bileşenlerin farklılığı ile ilişkili olarak inflamatuar kaskadın farklı yolaklarını etkilemektedir. Toll Benzeri Reseptör (Toll Like Reseptör, TLR)- 4 Gram negatif bakterilerin

lipopolisakkariti tarafından uyarılırken, TLR-2 Gram pozitif bakterinin lipoteikoik asidi tarafından uyarılır (9). Kaskadın farklı yolaklarının uyarımına bağlı olarak Gram negatif etkenler ile meydana gelen bakteriyemilerde daha fazla TNF-a, IL-1 ve IL-6 salınımı görülür (10). Lipopolisakkarit yapının etkisi ile salınan sitokin düzeyindeki artış daha yüksek prokalsitonin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde ve diğer yataklı servislerde yatarak tedavi gören ve bakteriyemisi olan hastalarda kan kültürü henüz sonuçlanmadan başlangıç prokalsitonin düzeyi ile bakterinin Gram boyanma özelliği ve enfeksiyon odağı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bakteriyemide kan kültürü henüz sonuçlanmadan bir saat içinde sonuç veren prokalsitonin, etken patojenin ve enfeksiyon bölgesinin tahmin edilmesine ve bunun sonucu olarak ampirik antibiyotik tedavisinin hızlı ve uygun bir şekilde düzenlenmesine katkı sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

Bakteriyemi, kanda canlı bakterinin bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konulur. Erken tanı ve tedavisi gereken mortalite ve morbiditesi yüksek bir durumdur (11). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde yaklaşık 600.000 kişiyi ve Avrupa'da her yıl 1.2 milyon insanı etkileyen ve etkilenen hastaların 30 gün içerisinde % 15'inin kaybedildiği ciddi sistemik bir enfeksiyondur (12). Bakteriyemik hastalarda enfeksiyon odağının ortadan kaldırılmadığı veya etkin tedavinin verilmediği durumlarda sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir (13). Yapılan bir çalışmada kan kültüründe üreme olan 270 hasta incelenmiş ve bunların %55'inde Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) , %5'inde ciddi sepsis ve % 3'ünde septik şok tespit edilmiştir (14). Etkin antimikrobiyal tedavinin başlanmasındaki gecikme kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (15).

Bakteriyemiler; primer (intravasküler) ve sekonder (ekstravasküler) olarak iki farklı kategoride incelenebilir. Primer bakteriyemilerde kan kültüründe mikroorganizma üremesine rağmen bu organizmaya ait anatomik odak saptanamaz. Sekonder bakteriyemi ise bilinen bir primer lokalizasyondan (üriner sistem, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, apseler vb.) kaynaklanmaktadır. Hem mevcut odaktan alınan kültürde (idrar kültürü, apse kültürü, solunum sekresyonu kültürü vb.) hem de kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın izole edilmesi ile tanı konur (1).

Kanda bakteriler 3 şekilde bulunabilirler:

1. Geçici bakteriyemi: Genellikle enfekte dokuya yapılan sistoskopi, endoskopi veya sigmoidoskopi gibi mekanik veya cerrahi girişimler sonrasında gelişir. Diş fırçalama gibi günlük aktivitelerden sonra da nadiren gelişebilir.
2. Aralıklı bakteriyemi: Genellikle doku ve organlardaki kapalı lezyonlardan (apse, ampiyem) veya pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, santral sinir

sistemi enfeksiyonu gibi lokalize bir alandan bakteriler önce lenfatik sisteme, oradan da ara sıra olmak üzere kana karışırlar.

3. Sürekli bakteriyemi: Enfekte kateterlerin bulunduğu hallerde, enfektif endokardit ve septik tromboflebit gibi durumlardaki intravasküler enfeksiyonlarda görülür (16).

2.1. RISK FAKTÖRLERI

Bakteriyemiye yatkınlık oluşturan durumlardan yaş önemli bir faktördür. İleri yaş ve prematürite bakteriyemi riskini arttırır. Komorbiditesi olan ve ileri yaştaki hasta popülasyonunun bakım evlerinde kalma ve hastanede yatma oranları daha yüksektir. Bu durum bakteriyemi gelişme riskini artırmaktadır (17).

Hematolojik ve non-hematolojik maligniteler, diyabet, diyaliz ihtiyacı gerektiren son dönem böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, immün yetmezlik sendromları, yanık ve dekübit ülseri gibi normal cilt bariyerinin bozulduğu durumlar kan dolaşım enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır. Uygulanan bazı girişimsel işlemler de bakteriyemiye neden olabilmektedir. İntravasküler kateterlerin yerleştirilmesi, özellikle batın ve genitoüriner sistem cerrahisi ve endoskopik işlemler bunlardan bazılarıdır. Kortikosteroid ve kemoterapi amaçlı kullanılan sitotoksik ajanlar da hücresel immün yanıtı etkileyerek bakteriyemi ve sepsis riskini artırmaktadır (18).

Enfeksiyonun birincil kaynağını belirlemek, bakteriyemisi olan bir hastanın yönetiminde oldukça önemlidir. Hastane dışında gelişen bakteriyemilerde en sık giriş kapısı üriner sistem ve solunum sistemi enfeksiyonları iken; nozokomiyal bakteriyemilerde damar içi kateter ve üriner sonda ilişkili enfeksiyonlar ilk sıralarda yer almaktadır. Yoğun bakım birimlerinde ise nozokomiyal pnömoniler bakteriyemi nedeni olarak ön plana çıkmaktadır (19).

Bakteriyemi nedeni ile hastanede yatan hastaların çoğunda eşlik eden komorbid hastalık mevcuttur. Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemi ile takip edilen 325 olgu ile yapılan bir çalışmada 315 hastada (%97) eşlik eden komorbid hastalık tespit edilmiştir (20).

Bu hastalarda görülen eşlik eden durumlar şu şekilde sıralanabilir;

1. Diyabetes mellitus (DM)
2. İmmün yetmezlik durumları; Solid organ transplantasyonu, kök hücre nakli, HIV infeksiyonu, steroid kullanımı, nötropeni
3. Karaciğer yetmezliği
4. Kronik akciğer hastalığı
5. Kronik hemodiyaliz
6. Serum albümin düzeyi <3 gr/dL
7. İdrar kaçırma, ürogenital sistem cerrahisi, prostat biyopsisi ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (20,21,22).

2.2. EPIDEMIYOLOJI

Bakteriyemiden sorumlu patojen, enfeksiyonun hastane ya da toplum kaynaklı olmasına ve enfeksiyonun olası birincil kaynağına göre farklılık gösterebilir. Coğrafi konum, hasta popülasyonu, ilaç direnci ve enfeksiyon kontrol önlemlerine göre de etken patojen değişiklik gösterebilir (17,23).

Gram negatif sepsise neden olan etken dağılımına bakıldığında çalışmalara göre farklı oranlar bildirilmekle beraber genel olarak en sık *E. coli, Klebsiella spp, P. aeruginosa, A. baumannii* etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 765 kan kültüründe üreme olan olgunun incelendiği bir çalışmada olguların 245'inde Gram negatif basil izole edilmiş olup bunlar sırasıyla *E.coli, Klebsiella spp, Acinetobacter spp* olarak izlenmiştir (24). İtalya'da yapılan bir çalışmada toplum kaynaklı Gram negatif bakterilerin sıklığı *E. coli* (%76), *P. aeruginosa* (% 7,9), *K. pneumoniae* (%5,4), *Proteus mirabilis* (%4,2), *Enterobacter spp.* (%3,7) olarak görülmüştür (25). Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin incelendiği başka bir çalışmada da *Acinetobacter baumannii* % 35,6 oranı ile ilk sırada yer almış, bunu % 14,7 ile *Pseudomonas spp.*, % 10,2 ile *E.coli*, % 9,4 ile *Klebsiella pneumoniae* izlemiştir (26).

Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında karşılaşılan en sık etkenler koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *S.aureus, Enterococcus spp.* ve streptokoklardır. Gram pozitif etkenler ile gelişen bakteriyemilerin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada sırasıyla tespit edilen patojenler; *S. aureus, Enterococcus spp, Streptococcus spp.* ve *Listeria spp.* olmuştur. KNS'ler bu çalışmaya dahil edilmemiştir (27). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada bakteriyemik hastalardan en sık izole edilen etkenler sırasıyla KNS (%25.9), *S. aureus* (%14.7), *Enterococcus spp.* (%10.6) olarak saptanmıştır (28).

2.3. PATOGENEZ

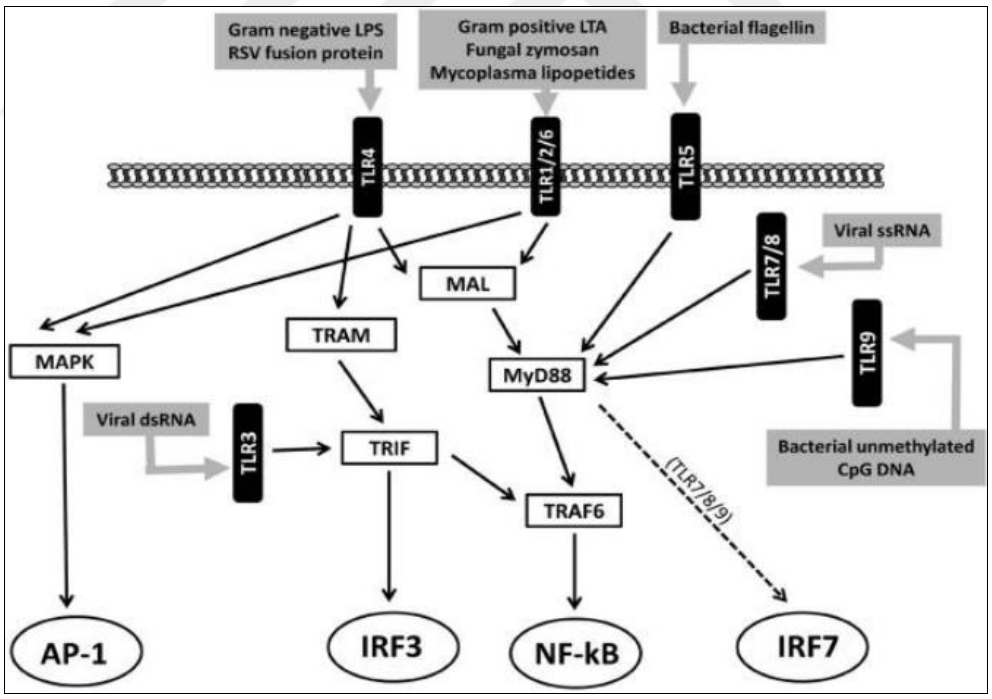
Doğal immün sistem, inflamasyon durumunda etkisini patojenlerde bulunan bir dizi moleküler yapıyı tanıyarak gerçekleştirmektedir. Bu moleküler yapılara ‘‘Hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (Pathogen Associated Moleculer Patterns, PAMP)" adı verilmektedir. Doğal immün sistem hücreleri (makrofaj, dendritik hücreler, mast hücreleri, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler) üzerinde PAMP tanıyan reseptörler bulunmaktadır. PAMP ile uyarılan bu reseptörlere ‘‘ Patojen kalıplarını tanıyan reseptör (Pattern Recognition Receptor, PRR)’’ adı verilmektedir. Toll like reseptör ailesi, bu reseptör grubu içerisinde sinyal iletimini sağlamaktadır (29).

Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin, bakteriyemi sırasında inflamatuar kaskadın başlangıcında farklı inflamatuar yolakları uyardığı invitro çalışmalarda açıkça belirtilmiştir. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerdeki hücre duvar yapısı ve bileşenlerindeki farklılıklar bu durumu açıklayabilir. Gram negatif bakterilerin ana hücre duvar bileşeni lipopolisakkaritler, Gram pozitif bakterilerin ana hüvre duvar bileşeni kalın peptidoglikan tabaka ve lipoteikoik asittir. Bu hücre duvar bileşenleri PAMP olarak görev yapmaktadır. Bu moleküler paternler immün sistemin TLR ve C tipi lektin reseptörü gibi reseptörler tarafından algılanır (30,31).

TLR-4 öncelikli olarak Gram negatif bakterilerin lipopolisakkariti tarafından uyarılırken, TLR-2 Gram pozitif bakterinin lipoteikoik asidi tarafından uyarılır. Bu reseptörlerin uyarımı ile aktivatör protein-1 (AP-1), nükleer faktör –kB (NF-kB),

interferon cevap faktörü-1 (IPF-1) gibi transkripsiyon faktörleri ile ilgili kaskad başlar **(Şekil-1)**. Bu üç faktör; TNF-alfa, IL-1 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini sağlar. Kaskadın farklı yolaklarının uyarımı, Gram negatif patojenler ile gelişen bakteriyemilerde daha yüksek plazma TNF-alfa düzeyi ile sonuçlanmıştır (32).

Lipopolisakkarit yapının hem klinik hem de hayvan çalışmalarında prokalsitonin salınımı için güçlü bir indükleyici olduğu belirtilmiştir (33,34). Yapılan çalışmalarda özellikle Gram negatif bakteri hücre membran yapısındaki lipopolisakkaritin ve salınan proinflamatuar sitokinlerin (IL-1b, IL-2, IL-6 ve TNF-alfa) farklı dokulardan prokalsitonin salınımı üzerinde belirgin uyarıcı etkiye sahip olduğu görülmüştür (10,35). Aynı zamanda Gram negatif bakteriyemilerde, bakteriyel translokasyon ve beraberindeki endotokseminin daha belirgin olması prokalsitonin düzeyindeki yükseklik ile ilişkilendirilmiştir (36). Tüm bu mekanizmaların sonucu olarak Gram negatif bakteri enfeksiyonları daha yüksek prokalsitonin düzeyi ile sonuçlanmaktadır (10).



Şekil 1: TLR ile ilişkili hücre içi sinyal şeması (32)

2.4. KAN KÜLTÜRÜ

Bakteriyemide mikroorganizmaların en kısa sürede saptanarak etkenin ortaya konulması ve etken kabul edilen patojenin antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılarak tedavinin doğru ve zamanında yönlendirilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında oldukça önemlidir. Hızlı tanı testlerinin gelişmesinde önemli başarılar elde edilmesine rağmen kan kültürü sorumlu patojenin tespit edilmesinde ve anti-enfektif ajanlara duyarlılıkların belirlenmesinde altın standarttır (37).

Ateş varlığı kan kültürü alınmasının en önemli nedenlerinden biridir. Ateşin yanı sıra üşüme, titreme, taşikardi ve taşipne gibi kanda mikroorganizmanın varlığını düşündürecek durumlarda da kan kültürü alınabilir. Yaşlı hastalarda bakteriyemik epizot sırasında ateş olmayabilir ya da düşük düzeyde olabilir. Bu hasta grubunda ateş olmadan yeni veya kötüleşen konfüzyonun enfeksiyonun belirtisi olabileceği ve bu durumlarda da kan kültürü alınması gerekliliği akılda tutulmalıdır. Ateş olmasa dahi yoğun bakım tedavisi altındaki hastada açıklanamayan pulmoner, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğunda, açıklanamayan lökositoz durumunda ve kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastalarda (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi) da kan kültürü alınabilir (38).

2.4.1. Kan Kültürünün Uygun Koşullarda Alınması

Bakteriyemiyi saptamak için antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce iki ayrı ven bölgesinden en az iki kan kültürü seti elde edilmelidir. Kan kültürü alınmadan önce yeterli cilt hazırlığı yapılmaması kontaminasyonun en önemli nedenidir. Deri antisepsisi yeterli düzeyde yapılmadığı durumda kan kültürlerinde kontaminasyondan sorumlu primer etkenler; KNS, *Corynebacterium spp, Propionibacterium spp, Bacillus spp* (*Bacillus anthracis* dışındakiler), *Micrococcus spp* ve viridans grubu streptokoklardır (38,39).

Yapılan çalışmalarda kandaki mikroorganizma sayısının en fazla olduğu dönemin ateş ve titremenin başlangıcından 1-2 saat önceki dönem olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bakteriler kandan temizlenmeden semptomlar ortaya çıktığında en kısa zamanda kan kültürünün alınması önerilir (16). Erişkinler için her ilave bir mililitre alınan kanın mikroorganizma saptanmasını %3 artırdığı görülmüş

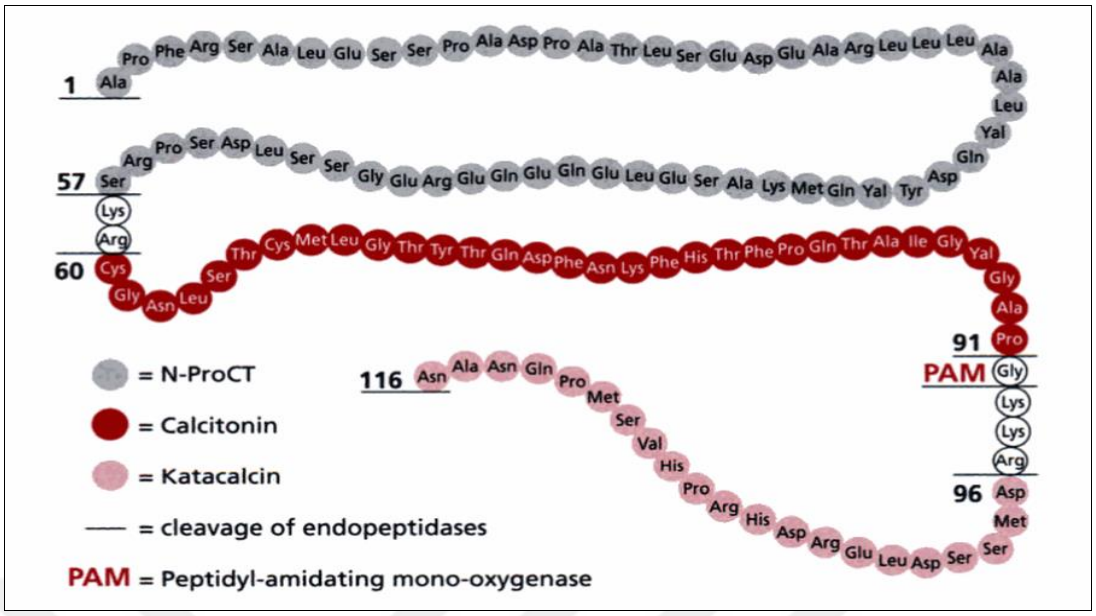
olup, her bir set kültür için en az 20 ml kan alınması önerilmektedir. Kan kültürü alınmadan önce kan kültür şişesinin başlığı %70 alkol dezenfektan ile silinmelidir. Kan kültürü için öncelikle örnek alınacak ven bölgesi seçildikten sonra ven palpe edilmelidir. Palpe edilen ven bölgesi %70 isopropil alkol/etil alkol ile temizlenmeli, kuruduktan sonra merkezden perifere doğru %1-2'lik iyot tentürü veya %10'luk povidon iyot uygulanmalıdır. İyot tentürü etkisini 30 saniye sonra gösterir. İyotun antiseptik özelliği zamana bağlı olduğundan maksimum antiseptik etkisini göstermesi için ise 1,5-2 dk. beklenmesi önerilmektedir (38). Tüm bu aşamaların ardından steril bir şekilde kan kültürü alınabilir.

2.5. PROKALSİTONİN

Prokalsitoninin enfeksiyon sırasında yükseldiği tesadüfen keşfedilmiştir. Bu keşiften sonra prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlarda bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yılların sonunda tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomlarında kalsitonin ile birlikte prokalsitonin düzeyinin de arttığı görülmüştür. 1992 yılında septisemi ile seyreden yanıklı hastalarda kalsitonin düzeyi normal seyrederken prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuştur. Dr. Gendel'in çocuklarda yaptığı bir çalışmada bakteriyel enfeksiyonu olanlarda kalsitonin düzeyi artmadan prokalsitonin düzeyinin yükseldiği ve antibiyotik tedavisi ile başlangıçtaki bu yüksek düzeyin gerilediği görülmüştür (40).

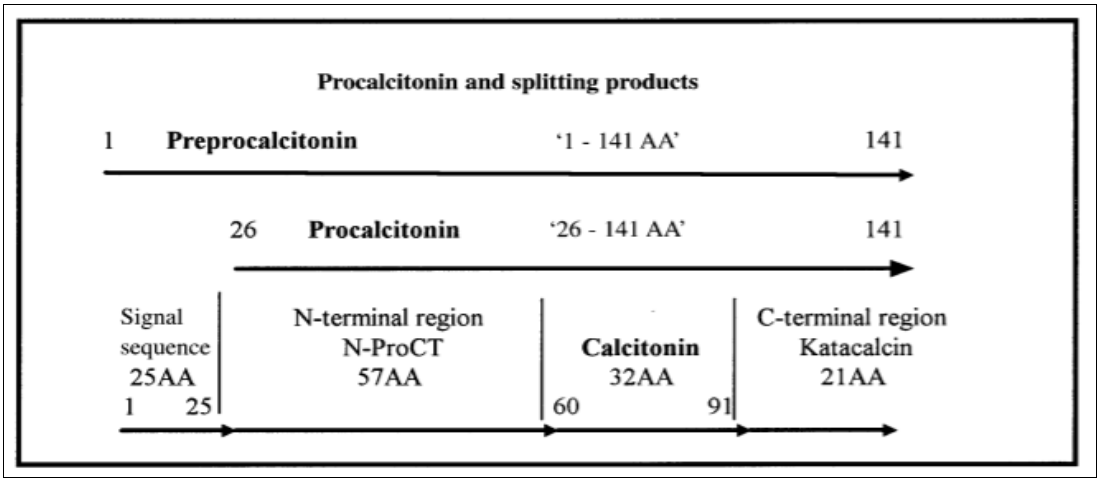
2.5.1. Prokalsitoninin Molekül Yapısı ve Sentezi

Prokalsitonin, 13 Kda molekül ağırlığında 116 aminoasitten oluşan öncü bir proteindir **(Şekil 2)**. Troid bezinin C hücrelerinden sentezlenen ve 32 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun prohormonu olarak kabul edilmektedir. Aktif kalsitonin hormonu, prokalsitoninin intraselüler proteolitik enzimlerle işlemden geçirilmesi sonucu meydana gelir (41,42).



Şekil 2: Prokalsitoninin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü (43)

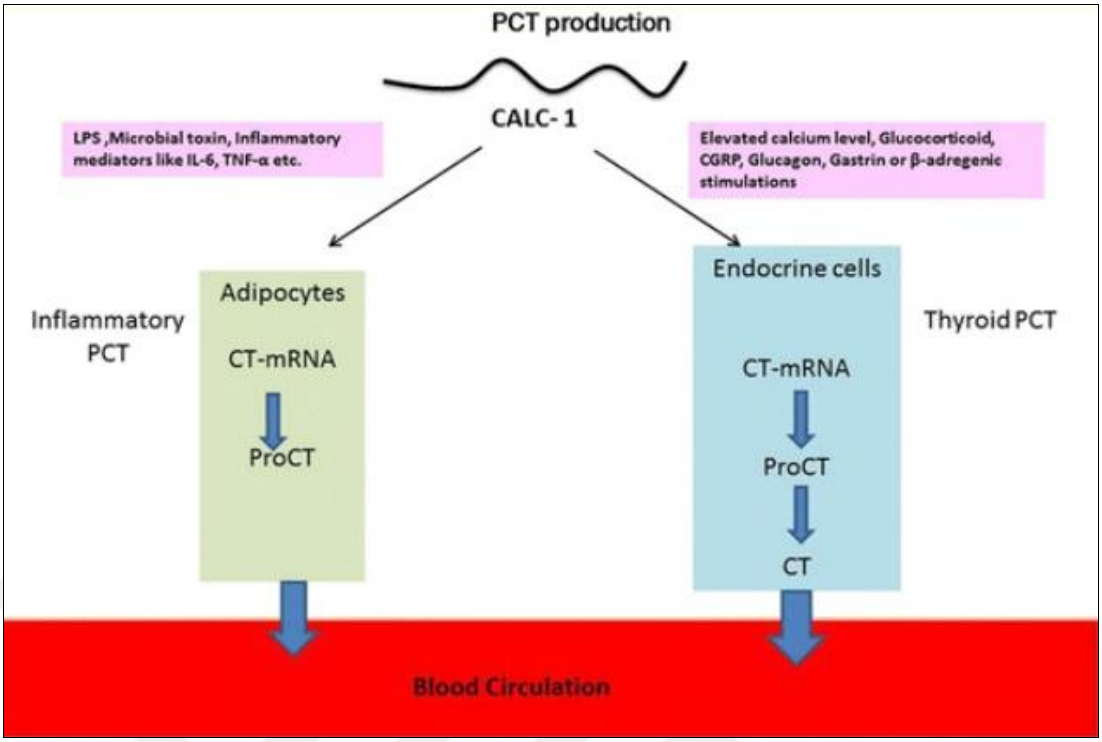
Prokalsitonin ve kalsitonin sentezi kompleks bir olaydır. Bu sentez 141 aminoaistten oluşan öncü proteinin (preprokalsitonin) translasyonu ile başlar. Kalsitonin (Calcitonin,CALC)-1 gen transkripsiyonundan sonra sentezlenen 16 kDA molekül ağırlığındaki bu öncü proteinde; bir sinyal dizisi, prokalsitonin N-terminal bölgesi, kalsitonin dizisi ve katakalsin olarak bilinen prokalsitonin C-terminal bölgesi bulunur (43)**(Şekil 3).**



Şekil 3: Preprokalsitoninin kalsitonin hormonuna dönüşümü (42)

Sinyal dizisi (Aminoasit 1-25 dizisi) proteinin endoplazmik retikuluma bağlanmasına aracılık eder ve endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bir endopeptidaz aracılığı ile ayrılır. Kalan protein 116 aminoasit içerir ve prokalsitonin olarak bilinir. Kalsitonin bu polipeptid dizisinin 60-91 aminoasit pozisyonunda yer alır. Prohormon konvertaz enzimi ile proteoliz sonrası prokalsitoninden N-prokalsitonin, kalsitonin ve katakalsin meydana gelir. İnflamatuar nedenlerle sentezlenen prokalsitoninde bu basamaklar inhibe olur ve prokalsitonin serumda bulunur (42).

Tiroid C hücrelerinde, CALC-1 geni; yüksek kalsiyum seviyesi, glukokortikoid, kalsitonin gen ilişkili peptid (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP) , gastrin, glukagon ve B adrenarjik uyarımla indüklenir. Bu uyarım sonrası sentezlenen prokalsitonin, kalsitonin hormonuna dönüşerek kana salınır. Bu nedenle sağlıklı bireylerde kan prokalsitonin düzeyi çok düşüktür. Ancak inflamatuar nedenlerle prokalsitonin üretimi, direk olarak lipopolisakkaritler ile veya IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuar mediyatörler tarafından dolaylı olarak uyarılabilir. Septisemi sırasında prokalsitonin bu yolaklar aracılığı ile farklı dokulardan üretilir. Hayvan deneyleri üzerinde yapılan çalışmalarda Gram negatif bakteri enfeksiyonu gelişmesi durumunda çeşitli doku ve hücrelerde prokalsitonin üretimi görülmüştür. Bu durumda bakılan lökositler, dalak, karaciğer, böbrek, pankreas, kolon, beyin ve adipositlerde prokalsitonin mRNA seviyesi önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (44).



Şekil 4: İnflamasyon durumunda ve sağlıklı bireylerde prokalsitonin sentezi (44)

Yapılan invitro çalışmalarda IL-6 ve TNF–alfa sitokinlerinin etkisi ile karaciğerde ve periferik mononükleer hücrelerde prokalsitonin ekspresyonu gösterilmiştir (35,45). Tiroidektomi yapılan hastalarda saptanan yüksek prokalsitonin düzeyi, tiroid dışı dokulardan enfeksiyon sırasında prokalsitonin üretimini desteklemektedir (7).

2.5.2. Prokalsitonin Fizyolojik Özellikleri

Ateş, bakteriyeminin önemli bir göstergesidir. Akut ateşli bir hastada bakteriyel enfeksiyonun erken tanımlanması oldukça önemlidir. Bu hastalarda bakteriyemiyi öngörmek için nabız hızı, lökosit sayısı ve CRP gibi parametreler tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (46). Prokalsitoninin, akut ateş ile başvuran bir hastada bakteriyemiyi öngörmek için diğer biyobelirteçlere göre daha üstün olduğu düşünülmektedir (47). Kan dolaşım enfeksiyonu şüphesi olan 1331 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada prokalsitonin düzeyi, kan kültüründe üreme olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (45). Prokalsitonin bakteriyel ve bakteriyel olmayan durumların ayırt edilmesinde oldukça yararlıdır.

Otoimmun, otoinflamatuar ve maligniteler ile enfeksiyöz hastalıklar arasında ayrımı öngören en yararlı laboratuvar belirtecidir (48).

Prokalsitonin bakteriyemiyi öngörmek ile birlikte antibiyotik reçete oranını azaltmakta, tedaviye yanıt ve prognoz hakkında hekime klinik pratikte yardımcı olmaktadır (44)(45). Toplum kaynaklı pnömoniler üzerinde yapılan bir çalışmada radyolojik bulgular ve akut solunum yolu semptomları ile birlikte çok düşük prokalsitonin düzeyinde (<0,1ng/L) bakteriyel pnömoni dışındaki tanıların düşünülmesi önerilmiştir (49). Yapılan çalışmalar prokalsitonin düzeyindeki artışın sepsis ile ilişkili olduğu ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortalitenin erken bağımsız bir belirteci olabileceğini göstermiştir (46).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Prokalsitonin düzeyi 2-6 saat içerisinde yükselmeye başlar ve 6-24 saatte pik seviyeye ulaşır (44)(50). Pik seviyesine ulaştıktan sonra dolaşımdaki prokalsitonin günlük yaklaşık %50 oranında plazmadan temizlenir (50). Yarılanma ömrü 20-24 saat olan prokalsitonin çok stabil bir protein olduğu için ideal bir biyobelirteç olarak bilinmektedir (43).

Sağlıklı bireylerde prokalsitoninin plazma konsantrasyonları 0,1 ng/ml düzeyinin altındadır ve 0,5 ng/ml üzerindeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (6,43). Prokalsitonin düzeyinin 0,5-2 ng/ml düzeyi hafif yüksek, 2-5 ng/ml orta düzeyde yüksek, >5 ng/ml çok yüksek olarak değerlendirilir. 10 ng/ml üzerindeki değerler sepsis, septik şok ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) ile ilişkilendirilmiş olup, 1000 ng/ml düzeyine yükselebildiği görülmüştür (43). Bakteriyel enfeksiyon dışında bazı durumlarda da prokalsitonin düzeyi yükselebilir; Bunlar yenidoğan (yaşamın ilk 48 saati), Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), majör travma, major cerrahi, ciddi yanık, pankreatit, P. falciparum sıtması, CD3 reseptör antagonisti kullanımı, ciddi ve uzamış kardiyojenik şok, ciddi invaziv fungal enfeksiyonlar, küçük hücreli akciğer kanseri ve tiroidin medüller karsinomudur (43,48).

Prokalsitonin düzeyi lokal bakteriyel enfeksiyon (kendini sınırlayan apse, tonsillit, sınırlı alanda yumuşak doku enfeksiyonu, lokal apandisit veya kolesistit) veya kolonizasyon durumunda belirgin yükselmez (50)(43). İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ile enfekte hastalarda sepsis kliniğinde prokalsitonin yükselirken; pneumocystis jiroveci (carinii) pnömonisi (Pneumocystis jiroveci Pneumonia, PCP), serebral toxoplazmozis ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda belirgin yükselmediği görülmüştür (51). Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste, immunsupresyon ya da nötropeni prokalsitonin salınımını belirgin etkilemez (43).

Bronşit ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenmesinin bakteriyel kaynaklı olduğunu ön görmede prokalsitonin oldukça yararlıdır. Antibiyotik tedavisinin prokalsitonin düzeyinin 0,25 ng/ml üzerinde olan hastalarda düşünülmesi öneriler arasındadır. Bu hastalarda prokalsitonin düzeyi, gereksiz antibiyotik reçetelenme oranını azaltabilir (52). Prokalsitonin, toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile takip edilen hastalarda tedavi sonlanımı için de yardımcı bir biyobelirteçtir. Hasta klinik iyileşme gösteriyorsa prokalsitonin seviyesi 0,25 ng/ml seviyesinin altına düştüğünde veya pik seviyenin %80 altına gerilediğinde tedavinin sonlandırılabileceği belirtilmiştir (48).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak bilinmemektedir. Poteoliz ile olduğu düşünülse de böbreklerin az miktarda rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6). Böbrek fonksiyonlarının dolaşımdaki prokalsitonin düzeyini etkilediğini gösteren açlışmalar mevcuttur. Dahaba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyalize girmeyen üremik hastalarda prokalsitonin başlangıç değeri 1,5 ng/ml olarak öngörülmüştür (53).

Tablo 1: Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar haricinde prokalsitonin düzeyini yükselten nedenler (50)

Koşullar	**Yorumlar**	**Beklenen aralık**
Cerrahi, travma, yanık ve inhalasyon	İlk gün pik yapar, hızla düşer. CRP 2-3. günde pik yapar, yavaş düşer .	< 2 ng/mL :Abdominal cerrahi veya travma/kardiyak cerrahi > 2 ng/mL : Major retroperitoneal, abdominal cerrahi veya karaciğer transplantasyonu
Kardiyojenik şok	Başlangıçta genelde düşük	Orta veya yüksek olabilir. (> 0,5 ng/mL, > 10 ng/mL)
Pankreatit	Düşük prokalsitonin genelde infeksiyöz olmayan, daha az şiddetli veya ödemli pankreatiti gösterir. Yüksek seviyeler genelde ciddi pankreatit olgularında görülür, enfekte nekroz ile ilişkili olabilir.	<0,2 ng / mL: Hafif veya ödemli pankreatit. > 0,5 ng/mL, > 10 ng/mL: Şiddetli pankreatit
Otoimmün hastalıklar	Kawasaki Sendromu Good Pasture's Sendromu Anti-nötrofil antikor pozitif vaskülit Otoimmün hepatit veya primer sklerozan kolanjit Still hastalığı	Genellikle 0,3-0,5 ng / mL'den daha az Nadiren > 1 ng / mL
Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu	Diyaliz hastalarında devamlı ve orta düzey yükseklik görülebilir. Hemodiyaliz sonrası düşebilir. Akut karaciğer yetmezliğinde yükselebilir.	0,1-2 ng / mL, sabit yükseklik
Uzamış ressüsitasyon, Miyokard infarktüsü	İlk gün pik yapar.	Uzamış CPR sonrası yükselir. Düzeyi prognoz ile ilişkili
Doğumdan sonra yenidoğanlar	İlk gün pik yapar.	Uyarlanmış referans aralığını kullanmak gerekir.
Malignitenin son evresi	Yavaş bir yükselme görülür.	Düşük düzeyde seyreder (0,5-2 ng / mL)

2.5.3. Prokalsitonin Düzeyinin Klinik Kullanımı

Dahili birimler;

1. Sepsisin erken tanınması ve sepsis ciddiyeti hakkında öngörüde bulunmak

2. Akut pankreatitte; enfeksiyon ve steril nekrozun ayrımı ile ilgili öngörüde bulunmak

3. Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etyolojisini erken öngörmek

4. Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmek

5. ARDS tablosunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etyoloji ayrımını öngörmek

Hematoloji ve Onkoloji;

1. Onkoloji hastalarında tümör lizis veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etyolojilerin ayrımını öngörmek
2. Kemoterapi alan ateşli hastalarda bakteriyel enfeksiyonu erken öngörmek

Transplantasyon

1. Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırtetmek
2. Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanmasını sağlamak

Pediatri

1. Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımını öngörmek
2. Bakteriyel ve viral pnömoni ayrımının öngörülmesi
3. Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmek

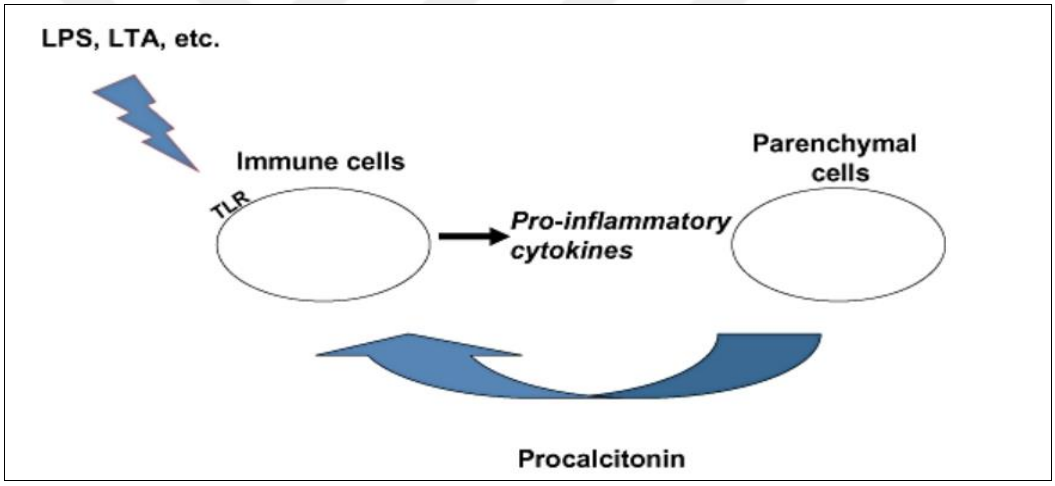
Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi

1.Postoperatif enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak

2. Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesi
3. Postoperatif sepsisin hızlı tanısı ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesi (6)

2.5.4. Prokalsitonin ve Sitokinler

Gram negatif bakteri hücre duvar yapısındaki lipopolisakkarit ve Gram pozitif bakteri hücre duvar yapısındaki lipoteikoik asit immün hücrelerdeki TLR ile etkileşime girer. Bu etkileşim ile salınan pro-inflamatuar sitokinler farklı dokulardaki parankimal hücrelerden prokalsitonin salınımını uyarır. Salınan prokalsitonin, feedback mekanizması ile immun sistemi daha çok uyararak daha fazla prokalsitonin salınımına neden olur (4).



Şekil 5: Prokalsitonin salınımı ve feedback mekanizması (4)

Bakteriyel endotoksinlerin etkisi ile ilk olarak TNF-alfa yükselir, ardından IL-6 yükselir. TNF-alfa 90. dakikada, IL-6 ise 180. dakikada pik yapar. Prokalsitonin endotoksin enjeksiyonu sonrası 2-4. saatlerde yükselmeye başlayıp, yaklaşık 6-8. saatlerde pik değerine ulaşır. İnflamasyonun sonunda IL-6 düzeylerinin düşmesi ile prokalsitonin düzeyi de düşmeye başlar. CRP düzeyinin ise prokalsitoninden daha geç yükselip daha geç gerilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41). Tüm bu mekanizmalara ek olarak enfeksiyon esnasında salınan TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6 gibi sitokinler, endoplazmik retikulumda prokalsitoninden kalsitonin dönüşümünü sağlayan proteolizi inhibe ederek prokalsitonin salınımında artışa neden olur (44).

2.5.5. CRP ve Prokalsitonin İlişkisi

CRP doku hasarı ve inflamasyon durumlarında hepatositlerde sitokinlerin etkisi ile sentezlenen bir akut faz reaktanıdır (54). CRP sentezi için IL-6 en güçlü uyarandır, TNF-alfa ve IL-1b düzenleyici mediyatör olarak görev alır. Sitokinlerin etkisi ile 4-6 saat sonra salınmaya başlar, 8 saatte bir ikiye katlanarak 36 saatte pik yapar. Normal plazma düzeyi 0,3-1,7 mg/L olarak izlenmiştir ve genellikle 10 mg/L üzerindeki değerler patolojik kabul edilir. Ciddi uyaran etkisi ile konsantrasyonu 500 mg/L düzeylerine yükselebilir (55). Enfeksiyon ve inflamasyon durumunda geç yükselmesi, yarılanma ömrünün uzun olması ve immunsupresyondan etkilenmesi dezavantaj olarak kabul edilmektedir (54).

CRP, inflamasyon etkisi ile yükselen oldukça duyarlı bir parametredir ve non infeksiyöz inflamasyon durulmlarında da (travma, yanık, akut pankreatit, sistemik inflamatuar hastalık, malignite ve miyokard infarktüsü) oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır (6). Yapılan çalışmalar viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımının öngörülmesinde, sistemik enflamasyonun non-infektif ve infektif nedenlerinin ayrıştırılmasında prokalsitonini, CRP' den daha üstün bulmuştur (56,57). Yapılan başka bir çalışmada prokalsitoninin CRP'ye göre sepsis için daha erken bir biyobelirteç olduğu ve prokalsitonin yüksekliğinin SOFA skorundaki yükseklik ile ilişkili olduğu görülmüştür (58). Prokalsitonin yarılanma ömrü CRP'den daha kısa olduğundan antibiyotiğe cevabın daha iyi takibini sağlar (59). Tüm bu nedenlerle prokalsitonin sepsis ve enfeksiyon nedenli inflamasyonu öngörmede CRP'den daha sık ve duyarlı olarak kullanılabilmektedir. Bu her iki parametre sepsis ve bakteriyeminin erken öngörülmesinde birlikte de kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde retrospektif karşılaştırmalı vaka serisi olarak gerçekleştirildi. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne göre 26/12/2017 tarih ve 913 numaralı karar ile etik kurul onayı almıştır. Haziran 2016 - Kasım 2017 tarihleri arasında 18 aylık dönemde Yoğun Bakım Ünitesi ve diğer yataklı servislerde yatarak tedavi gören ve kan kültüründe üreme olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 18 yaşından büyük hastalar
2. Kan kültürü alınan erken dönemde en az bir prokalsitonin düzeyine sahip hastalar
3. En az bir kan kültüründe üreme olan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. 18 yaşından küçük hastalar
2. Kan kültüründe üreyen etkenin enfeksiyon etkeni olarak düşünülmediği hastalar
3. Kan kültürünün alındığı sırada prokalsitonin testi yapılmamış hastalar
4. Altta yatan tiroid parafolliküler kanseri, barsak ve akciğerin nöroendokrin kanseri olanlar
5. Dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılamayan hastalar

Kan kültüründe tespit edilen mikroorganizmalar şu koşullara göre kontaminanttan ziyade klinik olarak ilgili patojen olarak düşünülmüştür :

1. Klinisyen tarafından bakteriyeminin nedeni olarak rapor edilen iki veya daha fazla kan kültüründe tespit edilen mikroorganizmalar

2. Tek kan kültüründe üreme tespit edilen ancak aynı atak sırasında şüphelenilen enfeksiyon bölgesinden alınan kültür sonuçları ile uyumlu olan mikroorganizmalar

3. Tek kan kültüründe üreme tespit edilen ancak şüpheli enfeksiyon hastalığının etyopatojenik ajanları arasında yer alan mikroorganizmalar (lober pnömonide *S. pneumoniae*) .

Tek kan kültüründe tespit edilen KNS, *Corynebacterium spp.* ve diğer cilt flora elemanları kültürde izole edildiğinde ve patojen rolü oluşturacak klinik ve laboratuvar bulguları yokluğunda kontaminant olarak değerlendirildi.

3.1. VERI TOPLAMA

Uygun kriterlere sahip hastaların hastane bilgisayar sistemindeki dosyalarından demografik özellikleri, klinik izlem notları, konsültasyon notları, epikriz notları ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların incelenen dosya kayıtlarından geliş şikayeti, eşlik eden komorbid durumlar, enfeksiyon kaynağı not edildi. Laboratuvar verilerinden kan kültüründe ve diğer enfeksiyon alanlarından alınan kültürlerde üreyen etkenler, etken mikroorganizmanın ürediği kan kültürü ile eş zamanlı olarak bakılan serum prokalsitonin, CRP, lökosit, PMNL yüzdesi, trombosit düzeyi, üre ve kreatinin düzeyleri kaydedildi.

3.2. KAN KÜLTÜRÜ

Her hastanın her bir set için 20 cc kanından inoküle edilen kan kültürü şişeleri BACTEC kan kültürü sistemi ile çalışılmıştır. Aerobik kan kültürü şişeleri aksi belirtilmedikçe beş gün süre ile cihazda takip edilmiştir. Üreme sinyali vermiş kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreme olması durumunda

mikroorganizmaların identifikasyonu MALDİ-TOF otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. PROKALSITONIN

Prokalsitonin, AQT90 FLEX analizörü ile immünosay teknolojisi kullanılarak ölçülmektedir. Tam kan örnekleri için prokalsitonin alt sınırı <0,12 ng/ml olarak belirlenmiştir.

3.4. İSTATISTIK

Verilerin istatistiksel analizleri IBM Statistics Version 24 proGramında yapıldı. Kategorik verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Pearson – Chi Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılım özellikleri Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile histoGram ve dal yaprak grafikleri ile incelendi. Prokalsitonin düzeyinin Gram negatif etkenler ile meydana gelen bakteriyemiyi tahmin etme gücü ROC analizi ile değerlendirildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Haziran 2016 - Kasım 2017 tarihleri arasında SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Yoğun Bakım Ünitesi ve diğer yataklı servislerde yatarak tedavi gören hastalar retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Kan kültüründe anlamlı üreme olan 554 hasta arasından başlangıçta eş zamanlı prokalsitonin düzeyi bakılan 214 hasta çalışmaya dahil edildi.

İstatistik verilerine göre değişkenlerin normal dağılım özelliğinde olmadığı görüldü. Bu nedenle karşılaştırmalar ortanca değerler üzerinden yapıldı.

Tablo 2: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	**n**	**%**	**Yaş**		**p**
			Ort.±SS	**Median (Min.-Max.)**	
Kadın	103	48,1	67,4±18,4	70 (19-100)	0,572
Erkek	111	51,9	66,3±16,4	69 (20-92)	
Total	214	100	66,8 17,4	69 (19-100)	

Hastaların 103'ü (% 48,1) kadın, 111'i (%51,9) erkek, yaş ortanca değeri 69 olarak görüldü **(Tablo 2).** İncelemeye alınan kadın ve erkek olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 3: Kan kültürlerindeki üreme tipleri ve dağılım oranları

	n	**%**
Gram pozitif bakteri enfeksiyonu	92	42,9
Gram negatif bakteri enfeksiyon	122	57,1
- Polimikrobiyal	4	1,9
- Monomikrobiyal	118	55,2

Çalışmaya alınan 214 bakteriyemik olgunun; 122'sinde Gram negatif bakteri, 92'sinde Gram pozitif bakteri üremesi olmuştur. Gram pozitif patojenler ile meydana gelen bakteriyemilerin tümü monomikrobiyal iken Gram negatif patojenler ile meydana gelen bakteriyemilerin 4' ü polimikrobiyaldir **(Tablo 3)**.

Tablo 4: Kan kültüründe üreme olan bakterilerin dağılımı

	n	**%**
Gram negatif bakterilerin dağılımı	**126**	
E.coli	65	51,6
Klebsiella spp	24	19,1
Enterobacter spp	8	6,3
Pseudomonas aureginosa	8	6,3
Acinetobacter baumanii	7	5,5
Proteus mirabilis	3	2,4
Salmonella enteridis	3	2,4
Morganella morganii	2	1,6
H. influenzae	1	0,8
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,8
Serratiae marscenses	2	1,6
Polimikrobiyal		
Klebsiella pneumoniae + E. coli		
P. aeruginosa + Serratia marscenses		
Bacteroides fragilis/Capnocytophaga sputygea	2	1,6
Gram pozitif bakterilerin dağılımı	**92**	
S. aureus	57	62
Enterococcus spp	14	15,2
KNS	9	9,8
S. pneumoniae	4	4,3
S. viridans	4	4,3
S. pyogenes	3	3,3
Listeria monocytogenes	1	1,1

Hastaların kan kültüründe üreyen bakteri dağılımı incelendiğinde 122 Gram negatif bakteri enfeksiyonunda 126 Gram negatif bakterinin etken olduğu görüldü. Kan kültüründen en sık izole edilen Gram negatif bakteriler sırası ile; *E.coli, Klebsiella spp ve Enterobacter spp* olarak izlendi. Bu sıralamayı *P. aureginosa* ve *Acinetobacter baumanii* takip etti. Polimikrobiyal üreme saptanan dört olgunun ikisinde *E.coli* ve *Klebsiella spp*, birinde *P. aeruginosa + Serratia marscenses,* diğerinde *Bacteroides fragilis + Capnocytophaga sputygea* eş zamanlı üreyen bakteriler olarak görüldü.

Gram pozitif etkenler ile meydana gelen 92 bakteriyemik olguda en sık izole edilen etkenler sırası ile *S.aureus, Enterococcus spp* ve *KNS* idi. Bu izolatları *S. pneumoniae, S. viridans, S. pyogenes* takip etti. SSS enfeksiyonu olan 1 olguda *Listeria monocytogenes* etken olarak görüldü **(Tablo 4)**

Tablo 5: Olguların kategorik ve sürekli değişkenlerinin dağılımı

	n	%
Tanı		
Akut gastroenterit (AGE)	3	1,4
Yumuşak doku enfeksiyonu (YDE)	20	9,3
Kan Dolaşım Enfeksiyonu(KDE)	31	14,5
Batın içi enfeksiyon	35	16,4
Üriner sistem enfeksiyonu	61	28,5
Pnömoni	12	5,6
Cerrahi alan enfeksiyonu	5	2,3
SSS enfeksiyonu	3	1,4
Febril nötropeni	5	2,3
Osteomiyelit	3	1,4
Bakteriyemi	36	16,8
Başvuru şikayeti		
Ateş	181	84,6
Bilinç bulanıklığı	77	36,0
Nefes darlığı	46	21,5
Öksürük	27	12,6
Bulantı-kusma	84	39,3
Dizüri	43	20,1
Cerrahi alanda eritem, akıntı	16	7,5
Kateter çevresi eritem, akıntı	7	3,3
İştahsızlık	46	21,5
İshal	15	7,0
Karın ağrısı	41	19,2
Ciltte eritem, ısı artışı	20	9,3
Halsizlik	23	10,7
Eşlik eden hastalık		
DM	64	30,0
Malignite	60	28,2
Serebrovasküler hastalık	43	20,2
Kardiyovasküler hastalık	53	24,9
Geçirilmiş abdominal cerrahi	16	7,5
Hemodiyaliz öyküsü	23	10,8
KBY	56	26,3

Hastaların tanısal dağılımları incelendiğinde; en sık bakteriyemi nedeni 61 hastada üriner sistem enfeksiyonu olarak tespit edildi (%28,5). Kaynağı belli olmayan hastalar primer bakteriyemi olarak değerlendirilmiş olup ikinci sırada yer aldı (%16,8). Bu tanısal sıralamayı olguların 35'inde (%16,4) batın içi enfeksiyon, 31'inde (%14.5) kan dolaşım enfeksiyonu, 20'sinde (%9,3) yumuşak doku enfeksiyonu takip etti . Kan dolaşım enfeksiyonu tanısı alan hastaların 8'inde infektif endokardit, 17'sinde kateter enfeksiyonu, 3'ünde tromboflebit, 3'ünde fistül enfeksiyonu mevcuttu. Diğer tanılar incelendiğinde; hastaların 12'sinde pnömoni saptanmış olup bu hastaların 6'sında Yoğun Bakım Ünitesi takibi sırasında ventilatör ilişkili pnömoni tanısı aldıkları görüldü. Bunların dışındaki 5 hastada febril nötropeni, 5 hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 3 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu ve 3 hastada akut gastroenterit tanısı mevcuttu **(Tablo 5)**.

Çalışmaya alınan hastaların başvuru şikayeti incelendiğinde; 214 hastanın 181 'inde (%84,6) en sık başvuru şikayeti ateş olarak izlendi. İkinci en sık başvuru şikayetinin (%39,3) bulantı ve kusma, üçüncü en sık başvuru şikayetinin (%36) bilinç bulanıklığı olarak görüldü **(Tablo 5).**

Eşlik eden komorbid durumlar incelendiğinde; Diyabetes mellitus 64 (%30) olguda mevcut olup en sık eşlik eden komorbid durumdu. Olguların 60'ında (%28,2) malignite eşlik ediyordu. Çalışmaya alınan olguların 43'ünde (%20,2) serebrovasküler hastalık, 16 olguda (%7,5) yakın zamanda geçirilmiş abdominal cerrahi, 56 olguda (%26,3) kronik böbrek yetmezliği eşlik eden komorbid durum olarak tespit edildi. Kronik böbrek yetmezliği olan 56 olgunun 23'ü hemodiyaliz tedavisi almakta idi **(Tablo 5)**.

Tablo 6: Olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı

Laboratuvar	**Median (Min.-Max.)**
Lökosit	11.700 (280-76.000)
PMNL (%)	87 (10-98)
Trombosit	178.000 (11.000-920.000)
Hemoglobin	10,3 (5,8-19,5)
CRP	178 (4,8-607)
Prokalsitonin	4,16 (0,04-417)
AST	28,5 (0,7-5497)
ALT	20 (0,7-2851)
Üre	63 (2,5-290)
Kreatinin	1,2 (0,14-9,44)

Çalışmaya alınan olguların laboratuvar değerleri incelendiğinde; lökosit düzeyinin ortanca değeri 11.700 x 10^9/L olarak hesaplandı. PMNL yüzdesi (sola kayma) ortanca değeri %87 olarak izlendi. Olguların trombosit düzeylerine bakıldığında ortanca değerinin 178.000 10^9/L, hemoglobin ortanca değerinin 10,3 gr/dl olduğu görüldü. Olguların CRP ortanca değeri 178 mg/L; prokalsitonin ortanca değeri 4,16 ng/ml olarak izlendi. **(Tablo 6)**.

Tablo 7: Bakterilerin Gram boyama özelliklerine göre olguların tanısal dağılımı

	Gram negatif		**Gram pozitif**		**p**
	n	**%***	**n**	**%***	
Tanı					
AGE	3	2,5	-	-	0,261
YDE	2	1,6	18	19,6	**0,001**
KDE	11	9,0	20	21,7	**0,009**
Batın içi enfeksiyon	25	20,5	10	10,9	0,060
Üriner sistem enfeksiyonu	59	48,4	2	2,2	**0,001**
Pnömoni	5	4,1	7	7,6	0,269
Cerrahi alan enfeksiyonu	2	1,6	3	3,3	0,654
SSS enfeksiyonu	2	1,6	1	1,1	1,000
Febrilnötropen	5	4,1	-	-	0,072
Osteomyelit	-	-	3	3,3	0,078
Bakteriyemi	8	6,6	28	30,4	**0,001**

* Sütun yüzdesidir

Bakterilerin Gram boyama özelliklerine göre olguların mevcut tanısal dağılımı incelendiğinde; Gram negatif bakterilerin neden olduğu en sık enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonu ve batın içi enfeksiyon olarak görüldü. Gram pozitif bakteriler ile gelişen en sık enfeksiyonlar kaynağı bilinmeyen bakteriyemiler ve kan dolaşım enfeksiyonları idi. Üriner sistem enfeksiyonuna neden olan etken patojenler arasında Gram negatif bakteriler anlamlı oranda yüksek görüldü. Yumuşak doku enfeksiyonu, kan dolaşım enfeksiyonu ve primer bakteriyemik olgular anlamlı oranda Gram pozitif bakteriler tarafından meydana gelmekte idi **(Tablo 7)**.

Tablo 8: Bakterilerin Gram boyama özelliklerine göre olguların geliş şikayetlerinin dağılımı

	Gram negatif		**Gram pozitif**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Geliş Şikayeti					
Ateş	103	84,4	78	84,8	0,943
Bilinç bulanıklığı	50	41,0	27	29,3	0,079
Nefes darlığı	15	12,3	31	33,7	***0,001***
Öksürük	13	10,7	14	15,2	0,320
Bulantı-kusma	61	50,0	23	25,0	***0,001***
Dizüri	39	32,0	4	4,3	***0,001***
Cerrahi alanda eritem, akıntı	6	4,9	10	10,9	0,101
Kateter çevresinde eritem, akıntı	3	2,5	4	4,3	0,466
İştahsızlık	33	27,0	13	14,1	***0,023***
İshal	10	8,3	5	5,4	0,424
Karın ağrısı	28	23,0	13	14,1	0,105
Ciltte eritem, ısı artışı	1	0,8	19	20,7	***0,001***
Halsizlik	15	12,3	8	8,7	0,400

*Sütun yüzdesidir

Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında en yüksek başvuru şikayeti ateş olarak görülmüştür. Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında bilinç bulanıklığı, bulantı ve kusma, dizüri sık görülen şikayetler iken; Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında nefes darlığı daha sık olarak görülmüştür. **(Tablo 8)**.

Hastaların geliş şikayetleri değerlendirildiğinde nefes darlığı ve ciltte eritem ile başvuran hastalarda Gram pozitif etkenlerin; bulantı-kusma, dizüri, iştahsızlık şikayetleri ile başvuran hastalarda ise daha yüksek oranda Gram negatif bakterilerin etken olduğu görüldü ($p<0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 9: Olguların tanılarına göre prokalsitonin değerleri ortalama dağılımı

Tanı	**Mevcut Enfeksiyon**	**Diğer Enfeksiyonlar**	**p**
	Median (Min.-Max.)	**Median (Min.-Max.)**	
AGE	2,7 (2,5-3,3)	4,3 (0,04-417)	0,619
YDE	2,03 (0,12-101)	4,7 (0,04-417)	**0,039**
KDE	2,9 (0,12-324)	4,2 (0,04-417)	0,577
Batın içi enfeksiyon	14 (0,21-417)	3,4 (0,04-324)	**0,005**
Üriner sistem enfeksiyonu	9,2 (0,04-245)	3,5 (0,12-417)	**0,047**
Pnömoni	4 (0,47-121)	4,1 (0,04-417)	0,739
Cerrahi alan enfeksiyonu	4,9 (1,12-7,5)	4,1 (0,04-417)	0,974
SSS enfeksiyonu	2,4 (2,12-2,87)	4,3 (0,04-417)	0,484
Febril nötropeni	13,4 (11-100)	4,1 (0,04-417)	0,056
Osteomiyelit	3,7 (1,48-10,7)	4,2 (0,04-417)	0,833
Bakteriyemi	1,1 (0,12-35)	5,2 (0,04-417)	**0,001**

Olguların tanılarına göre prokalsitonin düzeylerinin dağılımı incelendiğinde;

Yumuşak doku enfeksiyonu ve kaynağı belli olmayan primer bakteriyemi tanısı olan olguların prokalsitonin düzeyleri anlamlı düşük; batın içi enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu olan olguların prokalsitonin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) **(Tablo 8)**.

Tablo 10: Bakterilerin Gram boyamalarına göre olguların laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

Laboratuvar	**Gram negatif**	**Gram pozitif**	**p**
	Median (Min.-Max.)	**Median (Min.-Max.)**	
Lökosit	11.700 (280-76.000)	11.700 (830-50.000)	0,403
Lökosit (%)	88 (10-97)	86 (15-98)	0,501
Trombosit	169.500 (11.000-474.000)	186.500 (29000-920000)	**0,031**
Hemoglobin (g/dL)	10,4 (5,8-19,5)	10,25 (6,5-16)	0,739
CRP	188,5 (17-520)	172 (4,8-607)	0,337
Prokalsitonin	10,3 (0,04-417)	2,14 (0,12-176)	**0,001**
AST	29 (0,7-5497)	28,5 (2,7-678)	0,680
ALT	20 (0,7-2851)	20,5 (1-456)	0,771
Üre	63 (2,5-273)	62 (12-290)	0,653
Kreatinin	1,27 (0,14-9,44)	1,1 (0,22-8,55)	0,228

Gram negatif bakteriler ile meydana gelen bakteriyemilerde trombosit düzeyinin ortanca değeri 169.500 x 10^9/L olarak izlendi. Gram pozitif bakteriler ile meydana gelen bakteriyemilerde ise trombosit düzeyinin ortanca değeri 186.500 x 10^9/L olarak görüldü. Her iki grupta prokalsitonin düzeyleri incelendiğinde; Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin düzeyinin ortanca değeri 10,3 ng/ml olarak izlenirken; Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin düzeyinin ortanca değeri 2,14 ng/ml olarak hesaplandı. Olguların 24'ünde başlangıç prokalsitonin düzeyi 0,5 ng/ml düzeyinin altında izlenmiş olup bunların 17' sinde Gram pozitif bakteriler etken olarak görüldü.

Olguların bakterilerin Gram boyama özelliklerine göre laboratuvar değerleri dağılımı incelendiğinde; Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin düzeyi, Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının prokalsitonin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek; Gram negatif bakteriler ile enfekte olguların trombosit

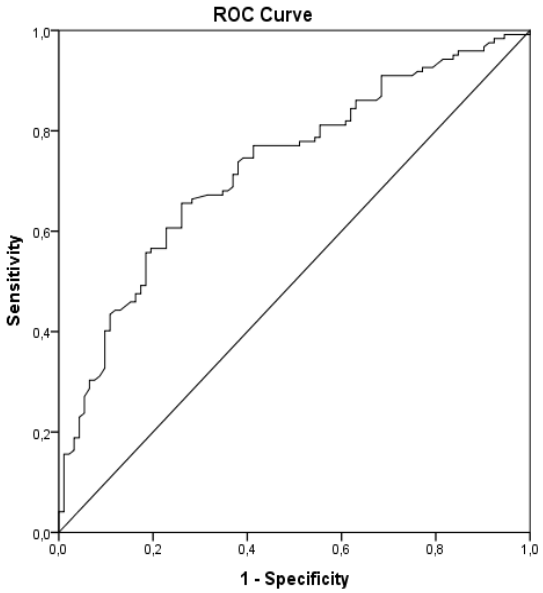
düzeyi, Gram pozitif bakteriler ile enfekte olguların trombosit düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). **(Tablo 10)**

Tablo 11: Bakteri subtiplerinde prokalsitonin düzeylerinin dağılımı

	n	**%**	**Prokalsitonin**
			Median (Min.-Max.)
Gram negatif bakteriler	**118**		**10,15 (0,04-417)**
E. coli	63	53,4	15 (0,04-417)
Klebsiella pneumoniae	22	18,6	22,5 (0,15-203)
Acinetobacter baumanii	7	5,9	4,7 (0,82-18)
Pseudomonas aeruginosa	7	5,9	11 (0,78-100)
Enterobacter cloace	5	4,2	34 (0,69-324)
Proteus mirabilis	3	2,5	4,7 (2,77-29)
Salmonella enteridis	3	2,5	2,7 (2,5-3,3)
Morganella morganii	2	1,7	11,1 (0,23-22)
Enterobacter aerogenes	1	0,8	0,8 (0,85-0,85)
Enterobacter asburie	1	0,8	17 (17-17)
Enterobacter kobei	1	0,8	10 (10-10)
H. influenza	1	0,8	4,8 (4,86-4,86)
Serratia marscenses	1	0,8	0,4(0,47-0,47)
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,8	2,5 (2,57-2,57)
Gram pozitif bakteriler	**92**		**2,14 (0,12-176)**
MSSA	40	43,5	3,2 (0,12-176)
MRSA	17	18,5	1,9 (0,18-38)
E. Faecalis	10	10,9	1,08 (0,27-7,05)
MRKNS	6	6,5	1 (0,4-6)
St. pneumoniae	4	4,3	7,7 (0,47-19)
E. faecium	3	3,3	2,7 (1,5-6,4)
St. dysgalactia	3	3,3	2,1 (0,69-4,1)
St. pyogenes	3	3,3	4 (0,77-4,47)
Staf. lugdunensis	2	2,2	1,1 (0,7-1,56)
E. avium	1	1,1	2,2 (2,28-2,28)
Listeria monocytogenes	1	1,1	2,1 (2,12-2,12)
MSKNS	1	1,1	0,12 (0,12-0,12)
St. anginosus	1	1,1	0,12 (0,12-0,12)

*polimikrobiyal olgular alınmamıştır.

Bakteri subtiplerine göre prokalsitonin düzeylerinin ortanca değeri incelendiğinde Enterobactereciae cinsi bakterilerde prokalsitonin düzeyi oldukça yüksek değerlerde görülmüştür. Nonfermentatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin düzeyi daha düşük izlenmiştir **(Tablo 11).**



Grafik 1: Bakterinin Gram boyama özelliğini tahmin etmede prokalsitonin tetkik sonuçlarının tanı koyma gücü için çizilen ROC eğrisi

Tablo 12: Bakterinin Gram boyama özelliğini tahmin etmede prokalsitonin tetkik sonuçlarının tanı koyma gücü için çizilen ROC eğrisi sonuçları

	Cut off	**Sensitivitite**	**Spesifite**	**AUC**	**%95 CI**	**p**
Gram pozitif	≤4,47	73,9	65,6	0,727	0,660 - 0,795	**<0,001**
Gram negatif	>4,47	65,6	73,9			

Bakteriyemiye neden olan etkenin Gram boyama özelliğini tahmin etmede prokalsitonin değerlerinin tanısal doğruluğunu değerlendirmek için ROC analizi yapıldı **(Grafik 1)**. Prokalsitonin düzeyinin bakterinin Gram boyama özelliğini tahmin etme gücü, ROC eğrisine göre AUC 0,727 değerinde hesaplanmıştır.

Tablo 13: Prokalsitonin değerlerinde Gram negatiflere göre Gram pozitifleri tahmin etme gücü için hesaplanan cut off değerleri

Prokalsitonin cut off	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Olasılık Oranı	Negatif Olasılık Oranı	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
≤0,12	5,43	99,18	6,63	0,95	83,3	58,2
≤0,5	22,83	92,62	3,09	0,83	70	61,4
≤1,12	36,96	86,07	2,65	0,73	66,7	64,4
≤2,06	48,91	77,05	2,13	0,66	61,6	66,7
≤4,47	73,91	65,57	2,15	0,4	61,8	76,9
≤10,3	81,52	49,18	1,6	0,38	54,7	77,9
≤25	90,22	32,79	1,34	0,3	50,3	81,6
≤80	96,74	16,39	1,16	0,2	46,6	87

Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonunun ayrımını öngören prokalsitonin için en iyi tanısal doğruluk, %73,9 duyarlılık ve %65,6 özgüllük ile 4,47 ng/ml cut off değerinde hesaplandı **(Tablo 12-13).**

5. TARTIŞMA

Bakteriyeminin erken tanınması ve uygun tedavinin en kısa sürede başlanması sağ kalımı artırmak için oldukça önemlidir. Bu nedenle son zamanlarda sepsisli hastalarda ‘‘kapı-iğne’’ zamanının çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (60). Bakteriyemi tanısı kan kültürü ile konulmaktadır ancak kan kültüründen etken patojenin identifikasyonu 24-48 saat sonra olmaktadır. Bu sürede daha erken dönemde hastanın tanısını öngören ve tedavisini yönlendirebilecek biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik bulgular ile birlikte bazı belirteçler erken tedavi gereken durumlarda patojenleri ön tanımlamaya yardımcı olabilir (60).

Prokalsitonin düzeyindeki yükselme konağın bakteriyel ajana verdiği sitokin yanıtıyla yakından ilişkilidir ve inflamatuar yanıt sırasında Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin farklı sinyal yolaklarının uyarımına bağlı olarak düzeyi değişkenlik göstermektedir. İnfektif endokardit tanısı alan hastalar ile yapılan bir çalışmada Gram negatif patojenler ile meydana gelen infektif endokardit olgularında prokalsitonin düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır (61). Yoğun bakım ünitesinde yatan 124 bakteriyemik sepsis olgusunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, prokalsitonin düzeyi Gram negatif patojenler ile gelişen bakteriyemide 7,31 ng/ml, Gram pozitif patojenler ile gelişen bakteriyemide 0,46 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemiyi öngörmek için prokalsitonin eşik değeri 1,3 ng/mL olarak hesaplanmıştır (62).

Brodska ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takipli sepsis tanısı konulan bakteriyemik 166 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemide prokalsitonin ortanca değeri 8,9 ng/ml, Gram pozitif etkenler ile gelişen bakteriyemide 0,73 ng/ml olarak görülmüştür. Gram negatif enfeksiyonlarda prokalsitonin ortanca değeri anlamlı yüksek saptanmıştır. Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonun ayrımını öngörmede prokalsitonin eşik değeri 1,5 ng/ml olarak hesaplanmıştır. (63). Sepsis tanısı ile takip edilen 280

hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada 108 olguda bakteriyemi saptanmış olup, Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin ortanca değeri (26,7 ng/ml), Gram pozitif enfeksiyonlarda hesaplanan prokalsitonin ortanca değerinden (0,84 ng/ml) anlamlı yüksek saptanmıştır. Gram negatif enfeksiyonları öngörmek için prokalsitonin cut off değeri 6,47 ng/ml olarak hesaplanmıştır (64). Jeong S ve arkadaşlarının kan kültüründe üreme olan 331 hasta ile yaptıkları çalışmada prokalsitonin ve CRP ortanca değerleri Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemilerde, Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır (57).

Sepsis tanılı 292 ve sepsis şüphesi olan 31 hastanın dahil edildiği ve 328 bakteriyemi atağının incelendiği bir çalışmada ise prokalsitonin ortanca değerleri Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında sırası ile 7,47 ng/mL ve 0,48 ng/ml bulunmuştur. Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin düzeyinin anlamlı yüksek olduğu çalışmada, Gram negatif bakteri enfeksiyonlarını öngörmek için prokalsitonin eşik değeri 2,44 ng/ml olarak hesaplanmıştır (31). Charles ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takip edilen 92 hastada gelişen 97 bakteriyemi atağı ile yaptıkları çalışmada Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin ortanca değeri (39 ng/ml), Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin ortanca değerinden (5,42 ng/ml) anlamlı yüksek saptanmış olup Gram negatif bakteriyemiyi öngören cut off değeri 16 ng/ml olarak hesaplanmıştır (60). Hattori T ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada Gram negatif etkenler ile meydana gelen bakteriyemide prokalsitonin ortanca değeri 4,59 ng/ml, Gram pozitif etkenler ile meydana gelen bakteriyemide prokalsitonin ortanca değeri 2,17 ng/ml olarak görülmüş olup Gram negatif bakteriyeminin öngörülmesindeki cut off değeri 0,9 ng/ml olarak hesaplanmıştır (46). Kan kültüründe üreme olan 214 hasta ile yapılan çalışmamızda Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin ortanca değeri 10,3 ng/ml iken, Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında 2,14 ng/ml olarak görülmüştür. Gram negatif bakteri üreyen olgulardaki prokalsitonin düzeyi, Gram pozitif bakteri üreyen hastalara göre anlamlı yüksektir. Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının ayrımını öngörmek için prokalsitonin cut off değeri 4,47 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Yapılan çalışmaların öncülüğünde prokalsitonin düzeyi Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının ayrımını öngörmek için

kullanılabilecek yardımcı bir biyobelirteç olabilir. Prokalsitoninin çalışıldığı metod, hasta populasyonu ve etken bakteri türlerine göre Gram negatif bakteri enfeksiyonunu öngören eşik değerleri değişebilir (65). Bununla birlikte S.Liaduat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Gram pozitif ve Gram negatif bakteri enfeksiyonları arasında prokalsitonin düzeyinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (66). Bu çalışma 50 hasta ile gerçekleştirildiğinden prokalsitonin düzeyinde farklılık olmaması yetersiz hasta sayısına bağlı olabilir.

Yapılan invitro çalışmalarda Enterobactericae grubundan bakteriler ile uyarılma sonucu invitro daha fazla IL-6 salınımı tespit edilmiştir. IL-6 sitokin düzeyindeki artış ile ilişkili olarak prokalsitonin düzeyinin daha yüksek izlendiği düşünülmektedir (67). Prokalsitonin düzeyi ile bakteri subgrupları arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş çaplı bir çalışmada 2699 kan kültüründe üreme olan hasta incelenmiştir. Bu çalışmada Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının prokalsitonin düzeyi Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarından anlamlı yüksek bulunmuş, bunlar arasında da en yüksek değerlere *E. coli* cinsi bakterilerde rastlanmıştır (33). ÇİN'de yapılan bir çalışmada *E.coli* ve *K. pneumoniae* sepsisinde prokalsitonin düzeyi diğer bakteriler ile gelişen sepsis atakları ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (31). Çalışmamızda Enterobacteriaceae cinsi bakterilerde prokalsitonin düzeyi oldukça yüksek değerlerde görülmüştür. Gram negatif bakteri enfeksiyonunun öngörüldüğü durumlarda çok yüksek prokalsitonin düzeyleri Enterobacteriaceae gurubu bakteri enfeksiyonlarını öngörebilir.

Prokalsitonin bakteriyemi ve sepsisin öngörülmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Charles ve arkadaşlarının 97 bakteriyemik hasta ile yaptıkları çalışmada 6 hastanın prokalsitonin düzeyi <0,5 ng/ml izlenmiş olup bunların 5'inde kateter kaynaklı bakteriyemi ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı konulmuş ve etken Gram pozitif bakteriler olmuştur (60). Kan kültüründe üreme olan 280 hasta ile yapılan başka bir çalışmada Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarından *S. epidermidis* ve *S. lugdunensis* izolatları ile gelişen bakteriyemilerde düşük prokalsitonin düzeyi (<0,5 ng/ml) izlenmiştir (68). Sheng Tao Yan ve arkadaşlarının 486 bakteriyemik atak ile yaptıkları başka bir çalışmada olguların %37,9'unda prokalsitonin düzeyi 0,5 ng/ml düzeyinin altında izlenmiştir. Bu yüzden prokalsitonin düzeyi düşük hastalarda

sepsisin ekarte edilemeyeceği belirtilmiştir (69). Çalışmamızda bakteriyemik 24 hastanın prokalsitonin düzeyi <0,5 ng/ml olarak izlenmiş olup bu hastalar incelendiğinde Gram pozitif bakteri enfeksiyonu oranı daha yüksek saptanmıştır. Yapılan bu çalışmaların öngörüsünde prokalsitonin düzeyinin <0,5 ng/ml izlendiği olgularda Gram pozitif etkenler ile gelişen enfeksiyonlar olabilir. Bununla birlikte prokalsitonin düzeyinin <0,5 ng/ml olması bakteriyemi ve sepsisi ekarte ettirmez. Hastalardan prokalsitonin nedeni ile alınan kan örnekleri sırasında henüz prokalsitonin seviyesi pik yapmamış olabilir. Özellikle nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlarda kan kültürü ve prokalsitonin düzeyi daha erken gönderilmiş olabileceğinden yanlış negatif olguların daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (70). Hastada prokalsitonin seviyesi düşük ancak olası bir bakteriyemi düşünülüyorsa tedaviye başlanmalı ve gereklilik halinde prokalsitonin düzeyi tekrarlanmalıdır.

Toplum kaynaklı enfeksiyonların önemli bir bölümünü üriner sistem enfeksiyonu oluşturur ve bu enfeksiyonlar ön planda Gram negatif basiller tarafından meydana gelmektedir (71). Bakteriyemisi olan 297 hasta ile yapılan bir çalışmada Gram negatif bakteriler ön planda izole edilmiş olup en sık *E.coli* ve *Klebsiella spp* etken olarak görülmüştür. Gram pozitif bakterilerden en sık izole edilen etken *S. aureus* olmuştur (46). C. Leli ve arkadaşlarının 586 bakteriyemik olgu ile yaptıkları çalışmada Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında *E.coli, Klebsiella spp* ve *P. aureginosa*; Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında *S. aureus, Enterococcus faecalis* ön planda izole edilen bakteriler olmuştur (72). H. Liu ve arkadaşlarının çalışmasında 648 kan kültüründe üreme olan olgu arasından 147 SIRS kriterlerini karşılayan ve başlangıç prokalsitonin ve CRP düzeyi bakılan olgular incelenmiştir. Gram negatif bakteriler ön planda izlenmiş olup bunlar arasında en sık *E.coli* ve *Klebsiella spp,* Gram pozitif bakterilerden en sık *S. aures* ve KNS izole edilmiştir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu etyolojisinde Gram pozitif etkenler, üriner sistem enfeksiyonunun etyolojisinde Gram negatif etkenler anlamlı yüksek saptanmıştır (36).

Altta yatan komorbid duruma bağlı olarak etken patojenler değişebilir. Portekiz'de yanık ünitesinde takipli 189 bakteriyemik hasta ile yapılan bir çalışmada Gram negatif bakterilerden en sık izole edilenler *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp,* Gram pozitif bakterilerden KNS olmuştur (73). Sheng Tao Yan ve

arkadaşlarının 486 bakteriyemik olguda yaptıkları çalışmada batın içi enfeksiyon ve üriner sistem enfeksiyonunda Gram negatif bakteriler ön planda görülürken, pnömonide Gram negatif ve Gram pozitif etkenlerin oranı benzerdir. Aynı çalışmada batın içi enfeksiyon ve üriner sistem enfeksiyonu tanısı olan olguların prokalsitonin ortanca değeri, pnömoni ve infektif endokardit olgularından anlamlı yüksek saptanmıştır (69). Charles ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takipli hastalar ile yaptığı çalışmasında Gram negatif bakteri enfeksiyonları içerisinde pnömoni tanısı alan olgular, Gram pozitif bakteri enfeksiyonları içerisinde yumuşak doku enfeksiyonu tanısı alan olgular ön planda görülmüştür. Aynı çalışmada yumuşak doku enfeksiyonunda prokalsitonin düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır ve bu sonuç Gram pozitif bakterilerin ön planda görülmesine bağlanmıştır (60). Çalışmamızda Gram negatif basiller daha yüksek oranda görülmüş (%57) olup bunlar arasında da en sık izole edilen Gram negatif bakteriler sırası ile; *E.coli ve Klebsiella spp* olmuştur. En sık izole edilen Gram pozitif bakteriler sırası ile *S.aureus, Enterococcus spp* ve KNS olarak belirlenmiştir. Hastaların tanısal dağılımında en sık üriner sistem infeksiyonu izlenmiş olup bunu batın içi enfeksiyon ve primer bakteriyemi izlemiştir. Üriner sistem enfeksiyonu ve batın içi enfeksiyonda prokalsitonin düzeyi anlamlı yüksek, yumuşak doku enfeksiyonu ve kaynağı belli olmayan bakteriyemide prokalsitonin düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur. Tüm bu çalışmaların eşliğinde görülmektedir ki *E.coli* ve *Klebsiella spp,* bakteriyemi ve sepsis tanısı konulan olgularda sıkça karşımıza çıkan Gram negatif bakterilerdir. Ancak çalışmamızda ve diğer çalışmalarda hasta grupları toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar olarak ayrılmamıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ve yanık ile takip edilen hastalarda nonfermentatif bakteriler de ön planda etken olarak karşımıza çıkabilir. Batın içi enfeksiyon ve üriner sistem enfeksiyonunda prokalsitonin düzeyinin yüksek olması ön planda Gram negatif bakteriler tarafından meydana gelmesine bağlanabilir. Yumuşak doku enfeksiyonunda Gram pozitif etkenlerin yüksek oranda saptanması prokalsitonin düzeyinin düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Prokalsitonin düzeyi sepsis ile takip edilen olgularda enfeksiyon bölgesi ile ilgili öngörüde bulunularak tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir.

CRP bakteriyel enfeksiyonların öngörülmesinde prokalsitonin ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır (56).Yoğun bakım ünitesinde takip edilen 166 bakteriyemik

hasta grubunda yapılan bir çalışmada Gram negatif ve Gram pozitif patojenler ile gelişen olguların CRP düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (63). H. Liu ve arkadaşlarının bakteriyemik olgularda yaptığı retrospektif çalışmada Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar arasında CRP oranları benzerdir (36). Bununla birlikte B. Bilgili ve arkadaşlarının 124 bakteriyemik sepsis hastasında yaptıkları çalışmada CRP ortanca değeri Gram negatif patojenler ile meydana gelen olgularda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada ROC eğrisi altında kalan alan prokalsitonin için 0,80 iken CRP için 0,61 olarak hesaplanmış olup Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemiyi öngörmede prokalsitonin değerinin daha başarılı olduğu görülmüştür (62). Li S ve arkadaşlarının yaptığı bakteriyemik sepsis olguları üzerindeki başka bir çalışmada CRP düzeyleri Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır . Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonları öngörmek için CRP eşik değeri 59,25 mg/L olarak hesaplanmıştır (%74 duyralılık, %65 özgüllük) (31). Yoğun bakım ünitesinde 259 sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanısı almış bakteriyemik hastaların incelendiği başka bir çalışmada Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemik olgularda CRP düzeyi ve IL-6 düzeyi Gram pozitif enfeksiyonlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada Gram negatif bakterilerin daha yüksek oranda septik şoka neden olduğu görülmüştür. Bu sonuç sepsiste Gram negatif bakterilerin daha güçlü inflamatuar yanıt geliştirdiği ile ilişkilendirilmiştir (74). Çalışmamızda Gram negatif ve Gram pozitif enfekte olgular arasında CRP düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. CRP düzeylerinin Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında anlamlı derecede yüksek saptandığı çalışmalar bakteriyemik sepsis olguları üzerinde yapılmıştır. Çalışmamıza ise sepsis kriterlerine bakılmaksızın kan kültüründe üreme olan hastalar dahil edilmiştir. Sepsis kliniği olan olgularda daha fazla miktarda sitokin salınımı Gram negatif bakteri enfeksiyonlarındaki daha yüksek CRP düzeyi ile ilişkili olabiliceği gibi CRP düzeyi bakteriyeminin pik yaptığı dönemde bakılmış olabilir. Sepsis kliniği gelişen hastalarda prokalsitonin ile birlikte CRP' nin yüksek değerleri Gram negatif bakteri enfeksiyonlarını öngörebilir.

Sepsis tanısı alan 315 hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek prokalsitonin düzeyi ve düşük trombosit düzeyi Gram negatif bakteri enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (75). Gram negatif bakteri enfeksiyonlarındaki trombosit düzeyi

ile ilişkili neonatal sepsis olguları üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 88 bakteriyemik sepsis olgusu ile yapılan bir çalışmada Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına göre trombositopeni görülme oranı anlamlı yüksek saptanmıştır (76). 154 neonatal sepsis üzerinde yapılan başka bir çalışmada Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında trombosit düzeyleri, Gram pozitif enfeksiyonlara göre anlamlı düşük saptanmıştır (77). Çalışmamızda Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda ölçülen trombosit düzeyi, Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına göre anlamlı düzeyde düşüktür. Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemiyi ön görmede prokalsitonin düzeyindeki yükseklik ve trombosit düzeyindeki düşüklük birlikte kullanılabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kan kültüründe üreyen bakteriler arasında Gram negatif bakteriler daha yüksek oranda görülmüştür. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler sırası ile; *E.coli ve Klebsiella spp* olmuştur. En sık izole edilen Gram pozitif bakteriler sırası ile *S.aureus, Enterococcus spp* ve KNS olarak belirlenmiştir. Hastaların tanısal dağılımında en sık üriner sistem infeksiyonu yer almıştır. Bunu batın içi enfeksiyon ve nedeni açıklanamayan primer bakteriyemi izlemiştir.

Çalışmamızda Gram negatif bakteriyemilerde prokalsitonin düzeyi Gram pozitif bakteriyemilere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bakteriyeminin erken döneminde kan kültürü ile birlikte alınan prokalsitonin yaklaşık bir saat sonra sonuç vermektedir. Sepsis ve bakteriyemi şüphesi olan hastada kan kültürü ve Gram boyama sonucu henüz belli olmadan erken dönemde prokalsitonin düzeyine bakılabilir. Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında prokalsitonin düzeyinin anlamlı yüksek olması, bakteriyeminin ve sepsisin erken dönemlerinde ampirik tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir.

İleri yaş ve komorbid durumların eşlik ettiği hasta gruplarında olduğu gibi semptom ve fizik muayene bulguları müphem olan hastalarda enfeksiyon bölgesinin belirlenmesi oldukça güçtür. Prokalsitonin düzeyi çalışmamızda enfeksiyon bölgelerine göre farklılık göstermiştir. Çalışmada incelenen hasta grupları arasında Gram negatif bakterilerin ön planda etken olduğu üriner sistem enfeksiyonu ve batın içi enfeksiyon durumunda daha yüksek prokalsitonin düzeyleri görülmüştür. Bu nedenle prokalsitonin erken dönemde enfeksiyon bölgesinin öngörülmesi ile ilgili yardımcı bir biyobelirteç olabilir.

Çalışmamızda Gram negatif bakterilerin trombosit değeri, Gram pozitif bakterilere göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Gram negatif bakteriyemiyi ön

görmede prokalsitonin düzeyindeki yükseklik ve trombosit düzeyindeki düşüklük birlikte kullanılabilir.

Bakteriyemi düşünülen hastalarda, ampirik antibiyotik seçimi enfeksiyon bölgesi, olası etkenler ve epidemiyolojik veriler doğrultusunda yapılmaktadır. Ancak bu seçim sırasında prokalsitonin düzeyinin de göz önüne alınması, klinisyenin doğru ve çabuk karar vermesine yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Tanyel E, Taşdelen F N, Sarıkaya-Genç H, Tülek N. Escherichia coli Bakteriyemisi Olan Olguların Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi/Klimik J. 2008;21(3):109–11.

2. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2019 Feb 14];19(4):788–802. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041144

3. Arai T, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, Oomura T, Hoshiai A, et al. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. Am J Emerg Med [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 Feb 14];32(4):330–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462198

4. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. Br J Pharmacol [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 Nov 17];159(2):253–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002097

5. Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. Crit Care [Internet]. 2003 Feb [cited 2019 Feb 14];7(1):85–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617745

6. Günal Ö. Sepsis ve prokalsitonin. Journal, Cumhur Med. 2009;31:502–12.

7. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2002 Jul [cited 2018 Oct 14];20(1):1–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127705

8. Aslan Ö, Demir M, Atay A, Kaya M, Hicri M. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon. Türk Klin Biyokim Derg. 2011;9(March):61–6.

9. Tietze K, Dalpke A, Morath S, Mutters R, Heeg K, Nonnenmacher C. Differences in innate immune responses upon stimulation with Gram-positive and Gram-negative bacteria. J Periodontal Res [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Feb 20];41(5):447–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953821

10. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. Immunity [Internet]. 1999 Oct [cited 2019 Feb 8];11(4):443–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10549626

11. Dagasso G, Conley J, Parfitt E, Pasquill K, Steele L, Laupland K. Risk factors associated with bloodstream infections in end-stage renal disease patients: a population-based study. Infect Dis (Auckl) [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2018 Nov 8];1–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156131

12. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Nov 11];19(6):501–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473333

13. Gunal O, Ulutan F, Erkorkmaz U. Prognostic Value of Procalcitonin in Sepsis Patients. Klimik Dergisi/Klimik J [Internet]. 2011;24(1):31–5. Available from: http://www.klimikdergisi.org/sayilar/5/buyuk/31-35.pdf

14. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. QJM [Internet]. 1996 Jul [cited 2018 Nov 4];89(7):515–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759492

15. Kang C, Kim S, Kim H, Park S, Choe Y, Oh M, et al. Pseudomonas aeruginosa Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. Clin Infect Dis [Internet]. 2003 Sep 15 [cited 2018 Nov 4];37(6):745–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12955633

16. Mylotte JM, Tayara A. Blood Cultures: Clinical Aspects and Controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2000 Apr 3 [cited 2018 Nov 11];19(3):157–63. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s100960050453

17. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2018 Nov 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723008

18. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev. 1997;10(3):444–65.

19. Doğanay M. Nozokomiyal Sepsis: Önemi ve Tanımlar [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: http://www.hastaneinfeksiyonlaridergisi.org/managete/fu_folder/1998-04/html/1998-2-4-179-181.htm

20. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of Gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. Am J Med [Internet]. 2002 Feb [cited 2018 Nov 14];112(3):204–11. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934301010920

21. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martínez JA, Marco F, et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than P. aeruginosa. QJM [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 Nov 14];96(3):227–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615987

22. Canzoneri CN, Akhavan BJ, Tosur Z, Andrade PEA, Aisenberg GM. Follow-up Blood Cultures in Gram-Negative Bacteremia: Are They Needed? Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Nov 13 [cited 2018 Nov 12];65(11):1776–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020307

23. Gikas A, Samonis G, Christidou A, Papadakis J, Kofteridis D, Tselentis Y, et al. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: A 3-year review. Infection [Internet]. 1998 May [cited 2018 Nov 10];26(3):155–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF02771841

24. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 14];45(1):48–54. Available from: http://tmc.dergisi.org/summary_en.php3?id=519

25. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Nov 14];21(12):849–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525919

26. Hazırolan G, Kanyılmaz D, Mumcuoğlu İ, Bodur H, Yetkin MA, Aksu N. Antimicrobial Susceptibility Pattern of Nosocomial Gram Negative Pathogens: Surveillance Data of Ankara Numune Education And Research Hospital (2011-2015). Ankem Derg [Internet]. 2016;30(1):24–30. Available from: http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_30_1_24_30.pdf

27. Neuner EA, Pallotta AM, Lam SW, Stowe D, Gordon SM, Procop GW, et al. Experience With Rapid Microarray-Based Diagnostic Technology and Antimicrobial Stewardship for Patients With Gram-Positive Bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2016 Nov 8 [cited 2018 Nov 14];37(11):1361–6. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X16001756/type/journal_article

28. Demirbakan H, Dağlar D, Yıldırım Ç, Öztürk F. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg. 2005;35:183–8.

29. İnci A, Bişkin Z. Toll-Like Reseptörler ve Protozoon Enfeksiyonlarındaki Rolleri. Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Derg. 2007;4(2):121–8.

30. Kumar S, Ingle H, Prasad DVR, Kumar H. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. Crit Rev Microbiol [Internet]. 2013 Aug 6 [cited 2019 Feb 6];39(3):229–46. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1040841X.2012.706249

31. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. J Res Med Sci [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 15];21(1):39. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904585

32. Gao H, Evans TW, Finney SJ. Bench-to-bedside review: Sepsis, severe sepsis and septic shock – does the nature of the infecting organism matter? Crit Care [Internet]. 2008 [cited 2019 Jan 28];12(3):212. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466647

33. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Oct 15];94(44):e1774. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554775

34. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1994 Dec 1 [cited 2018 Oct 14];79(6):1605–8. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.79.6.7989463

35. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. J Lab Clin Med [Internet]. 1999 Jul [cited 2019 Feb 8];134(1):49–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402059

36. Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. Irish J Med Sci (1971 -) [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2018 Oct 15];186(1):207–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139197

37. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. Front Microbiol [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 11];7:697. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27242721

38. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz B. Kan Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Etkili Olan Faktörler. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2005;12(4):277–80.

39. Murni IK, Duke T, Daley AJ, Kinney S, Soenarto Y. True Pathogen or Contamination: Validation of Blood Cultures for the Diagnosis of Nosocomial Infections in a Developing Country. J Trop Pediatr [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Mar 11];64(5):389–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177467

40. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 Nov 17];19(8):679–87; quiz 688. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10959733

41. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res [Internet]. 2000 [cited 2018 Oct 14];49 Suppl 1:S57-61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10984072

42. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 1998 Mar [cited 2018 Oct 14];15(2):202–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9587727

43. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.

44. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care [Internet]. 2017 Dec 3 [cited 2018 Nov 18];5(1):51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28794881

45. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med [Internet]. 2000 Feb [cited 2019 Feb 17];28(2):458–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708183

46. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami S, Nagayama M, Asami S, et al. Clinical Value of Procalcitonin for Patients With Suspected Bloodstream Infection. Am J Clin Pathol [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2018 Nov 27];141(1):43–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343736

47. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer J, et al. Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever. Clin Infect Dis [Internet]. 2002 Jul 15 [cited 2019 Jan 22];35(2):156–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087521

48. Schuetz P, Christ-crain M. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(5):575–87.

49. 49. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis [Internet]. 2007 Dec 2 [cited 2019 Feb 16];7(1):10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335562

50. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. Ann Lab Med [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Feb 16];34(4):263. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982830

51. Gérard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. J Infect [Internet]. 1997 Jul [cited 2019 Feb 17];35(1):41–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9279723

52. Procalcitonin-Guided Antibiotic Use. N Engl J Med [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2019 Feb 17];379(20):1971–3. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1811150

53. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. Intensive Care Med [Internet]. 2003 Apr 22 [cited 2019 Jan 22];29(4):579–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12652350

54. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler. Klimik Dergisi/Klimik J. 2015;28(3):96–102.

55. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. Intensive Care Med [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Feb 12];24(10):1052–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840239

56. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2019 Feb 12];39(2):206–17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307030

57. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. Clin Chim Acta [Internet]. 2012 Nov 12 [cited 2019 Feb 18];413(21–22):1731–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759977

58. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. Crit Care [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Feb 17];8(4):R234-42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312223

59. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an Acute Phase Marker. Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2019 Mar 26];38(5):483–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587126

60. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, 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 [Internet]. 2008 Mar 26 [cited 2018 Nov 27];8:38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366777

61. Kocazeybek B, Küçükoğlu S, Öner YA. Procalcitonin and C-Reactive Protein in Infective Endocarditis: Correlation with Etiology and Prognosis. Chemotherapy [Internet]. 2003 May [cited 2019 Feb 19];49(1–2):76–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714816

62. Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS, Sayan İ, Kasapoğlu US, Cinel İ. Diagnostic accuracy of procalcitonin for differentiating bacteraemic Gram-negative sepsis from Gram-positive sepsis. Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg [Internet]. 2018 May 15 [cited 2018 Oct 14];46(1):38–43. Available from: http://jtaics.org/jvi.aspx?pdir=tard&plng=eng&un=TARD-88965

63. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. Clin Exp Med [Internet]. 2013 Aug 27 [cited 2018 Nov 27];13(3):165–70. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10238-012-0191-8

64. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of Gram-negative bacteremia in patients with sepsis. Am J Med Sci [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Nov 27];349(6):499–504. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992537

65. He C, Wang B, Wang Y-F, Shen Y-C. Can procalcitonin be used to diagnose Gram-negative bloodstream infection? Evidence based on a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Oct 15];21(14):3253–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770957

66. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of Procalcitonin Serum Level for the Diagnosis of Bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2001 Aug 4 [cited 2019 Jan 27];20(8):524–7. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s100960100548

67. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. Blood [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2019 Feb 8];109(4):1574–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038528

68. Seki M, Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. Int J Gen Med [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Feb 20];Volume 9:325–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27757046

69. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. Am J Emerg Med [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2018 Oct 14];35(4):579–83. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675716309160

70. Pieralli F, Corbo L, Torrigiani A, Mannini D, Antonielli E, Mancini A, et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating Candida and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit. Intern Emerg Med [Internet]. 2017 Aug 4 [cited 2018 Oct 15];12(5):629–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28161884

71. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and prognosis of bacteremia: a 10-y study in a community hospital. Scand J Infect Dis [Internet]. 2002 [cited 2019 Feb 13];34(6):436–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160171

72. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections. Dis Markers [Internet]. 2015 Mar 17 [cited 2019 Feb 8];2015:1–8. Available from: http://www.hindawi.com/journals/dm/2015/701480/

73. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Frade J-G, Chaves C, et al. Evaluation of Procalcitonin Accuracy for the Distinction Between Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Sepsis in Burn Patients. J Burn Care Res [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Feb 15];40(1):112–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30481299

74. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. Crit Care [Internet]. 2010 [cited 2019 Feb 14];14(2):R27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202204

75. Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. Am J Emerg Med [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Oct 15];34(11):2150–3. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675716304958

76. Abbasoğlu A, Törer B, Ecevit A, Ulas Tuğcu A, Gülcan H, Tarcan A, et al. Yenidoğanlarda kültür pozitif sepsise eslik eden multi-organ yetmezliği. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg. 2013;56(4):169–74.

77. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? Pediatrics [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Apr 2];111:1411–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777561

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel bilgiler

Adı soyadı: Büşra Dutağaç

Doğum tarihi: 09.02.1988

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

E-posta adresi:busra_yonis@hotmail.com

Telefon:05058065529

II-Eğitimi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2013-2019

Selçuklu Tıp Fakültesi 2006-2012

Çankırı Fen Lisesi 2002-2006

Çankırı Tophane İlköğretim Okulu 1994-2002

III- Mesleki Deneyimi

Çankırı Ilgaz Toplum Sağlığı Merkezi – Çankırı

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, halen çalışıyor

IV- Bilimsel Etkinlikler

HIVENT Toplantısı -2017

KLİMİK Hepatit Akademisi- 2017

6. EKMUD Kongresi – 2017

7. EKMUD Kongesi – 2018