T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA PRESEPSİN VE TREM-1 ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hatice Kübra ALKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA PRESEPSİN VE TREM-1 ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hatice Kübra ALKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

İyi hekimliğin inceliklerini vurgulayan, bilgilerini, deneyimlerini aktaran bilgi ve becerimin artmasında katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Can Polat EYİGÜN ve Doç. Dr. Ayşe İNCİ'ye;

Asistanlığımın son 2 yılına girerken tanıma şansına eriştiğim, bilgi birikimini ve tecrübelerini aktarış şekli, etik ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, zorlu tez hazırlama sürecinde anlayış ve sabırla bana rehberlik eden saygıdeğer hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a;

Bir yıl gibi kısa bir sürede kendisinden çok şey öğrendiğim renkli kişiliği ve bakış açısıyla eğitim sürecimde iz bırakacak katkıları olan sayın Prof. Dr. Hayat KUMBASAR KARAOSMANOĞLU'na;

Sevgisi, bilgisiyle, anaçlığıyla her zaman desteğini yanımda hissettiğim, tez hazırlığı sürecimde de emekleri olan sayın Doç. Dr. Nagehan Didem SARI'ya;

Kliniğimizde ve laboratuvarda memnuniyetle beraber çalıştığım, nöbetlerde saat gözetmeksizin arayıp hasta danışabildiğim, iyi hekimler olarak yetişmemiz için katkıda bulunan Başasistan Uzm. Dr. Gülşen YÖRÜK, Uzm. Dr. Gülhan ÖZDEMİR, Uzm. Dr. Ümit TÖZALGAN, Uzm. Dr. Burçin ŞAHİN, Uzm. Dr. Merve ALTINKAYNAK, Uzm. Dr. Abdurrahman KAYA, Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ, Uzm. Dr. Özlem UZUNKAYA, Uzm. Dr. Mehmet Berfe CANBERK, Uzm. Dr. Ferda AKTAŞ ve Uzm. Dr. Belkıs YOLBURUN'a;

Yoğun bakımda çalışma sürecim boyunca her tür desteği sağlayan Uzm. Dr. Ayşe Nur SOYTÜRK'e ve tezimin laboratuvar sürecinde titizlikle yardımcı olan Uzm. Dr. Hilmi Furkan ARSLAN'a;

Pandemi sürecinin tüm zorluklarını beraber atlattığımız, birlikte keyifle çalıştığımız güzel anılar ve dostluklar biriktirdiğimiz uzman olan ve asistanlığı devam eden tüm çalışma arkadaşlarıma;

Gün içerisinde ve nöbetlerde çalışma koşullarımızı keyiflendiren, özveriyle çalışan sevgili hemşirelerimiz, sekreterimiz ve diğer tüm personellerimize;

Yaşamımın her anında yanımda olup bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan sevgili annem Süreyya BAĞIŞ ve babam Ahmet BAĞIŞ'a;

Her anımda desteğini hissettiğim sevgili eşim Mücahit Ahmet ALKAN'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Kübra ALKAN

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
KISALTMALAR IV
TABLOLAR VII
ŞEKİLLER VIII
ÖZET IX
ABSTRACT X
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Epidemiyoloji 8
2.1.3. Mikrobiyoloji 9
2.1.4. Tanı 10
2.1.4.1. Kan Kültürü: 10
2.1.4.2. Moleküler Testler: 12
2.1.4.3. Biyobelirteçler: 13
2.1.4.3.1. C-Reaktif Protein (CRP): 14
2.1.4.3.2. Prokalsitonin-PCT: 14
Prokalsitonin Fizyolojisi: 15
Prokalsitonin Klinik Kullanımı: 15
2.1.4.3.3. Presepsin (sCD14-ST): 16
Presepsin Fizyolojisi: 17
Presepsinin Klinik Kullanımı: 18
2.1.4.3.4. Myeloid Hücrelerde İfade Edilen Tetikleyici Reseptör-1[(The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM-1)]: 18
TREM-1 Patofizyolojisi: 19
sTREM-1 (Soluble TREM-1) : 20
2.1.4.3.5. CD64 (FcyRI): 22
2.1.4.3.6. SuPAR (Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor): 23
2.2. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU VE SEPSİS 25
2.3. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU 25

2.4. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ 27
2.4.1. APACHE II Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) 28
2.4.2. GKS (Glasgow Koma Skoru) 29
2.4.3. SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) 29
2.4.4. QSOFA (Quick Sequential/ Sepsis Organ Failure Assesment) 29
3.GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE TARİHİ 30
3.2. ARAŞTIRMANIN POPULASYONU 30
3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE LABORATUVAR ANALİZİ 31
3.3.1. Human Presepsin Ölçümü 32
3.3.2. Human sTREM-1 Ölçümü 33
3.4. ETİK KURUL ONAYI 33
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 34
4. BULGULAR 35
5.TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 64
7. KAYNAKLAR 66

KISALTMALAR

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

BAL : Bronkoalveoler Lavaj

BUN : Blood Urea Nitrogen
Kan Üre Azotu

CA : Kanser

CAE : Cerrahi Alan Enfeksiyonu

CD : Cluster of Differentiation
Farklılaşma Kümesi

CDC : Centers for Disease Control and Prevention
Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

CFU : Colony Forming Unit
Koloni Oluşturan Birim

CRP : C-reaktif Protein

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern
Hasar İlişkili Moleküler Kalıp

DAP-12 : Dnax Activating Protein-12
Dnax Aktive Edici Protein-12

DİK : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM : Diyabetes Mellitus

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EAA : Eğri Altındaki Alan

ELISA : Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay

EPİC : The Extended Prevalance of Infection in IntensiveCare
Yoğun Bakımda Enfeksiyonun Genişletilmiş Prevalansı

ESBL : Expended Spectrum of β-lactamase
Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz

FcϒR1 : Fc Gama Reseptörü 1

GKS : Glasgow Koma Skoru

GPI : Glikozilfosfotifil Inositol

HT : Hipertansiyon

IDSA : Infectıous Diseases of Society America

IFN-ɣ : İnterferon gama

IL-6 : İnterlökin 6

KDE : Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KPC : Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase
Karbapenemaz Üreten Klebsiella

LPB : Lipoprotein Binding Protein
Lipoprotein Bağlayıcı Protein

LPS : Lipopolisakkarit

MALDI-TOF : Matrix Associated Laser Desorption-Ionization-Time of Flight
Matris İlişkili Lazer Dezorpsiyon-iyonizasyon-Uçuş Süresi

mCD14 : Membrana Bağlı CD14

MHTT : Moleküler Hızlı Tanı Testleri

MIF : Makrofaj İnhibitör Faktör

MMP : Matrix Metalloproteinaz

MS : Multiple Skleroz

NDM : New Delhi Metallo-β-lactamase
Yeni Delhi Metallobetalaktamaz

OAB : Ortalama Arteryel Basınç

PaCO2 : Parsiyel Arteryel Karbondioksit Basıncı

PCT : Prokalsitonin

Ph : Potansiyel Hidrojen

PNA-FISH : Peptide Nucleic Acid Fluorescent in Situ Hybridization

PRR : Pattern Recognition Receptor
Kalıp Tanıma Reseptörü

qSOFA : Quick Sequential Organ Failure Assesment
Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

ROC : Receiver Operating Characteristic
Alıcı İşlem Karakteristiği

sCD14-ST : Soluble CD14-Subtype
Çözünür CD14 Subtipi, Presepsin

SHİE : Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyon

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SLC : Sneaking Ligand Construct
Gizli Ligand Yapısı

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SOFA : Sequential Organ Failure Assesment
Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket

SSC : Surviving Sepsis Campaign
Sepsis Sağkalım Kampanyası

sTREM-1 : Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1
Myeloid Hücreler Üzerinde İfade Edilen Tetikleyici Çözünebilir Reseptör-1

sUPAR : Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
Çözünür Ürokinaz-tip Plazminojen Aktivatör Reseptör

SVK : Santral Venöz Kateter

TLR : Toll-like Receptor

TLT : TREM-like Transcript

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

TPN : Total Parenteral Nutrisyon

TREM-1 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1
Myeloid Hücreler Üzerinde İfade Edilen Tetikleyici Reseptör-1

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Tablo 1: KDE komplikasyonları ve tanımları 8
Tablo 2: Hastaların demografik ve altta yatan hastalıklar yönünden temel özellikleri 36
Tablo 3: Hastaların biyobelirteçler, diğer laboratuvar ve klinik özellikler yönünden değerlendirilmesi 37
Tablo 4: TREM-1'in kan dolaşımı enfeksiyonunda tanısal performansının ROC analizi ile değerlendirilmesi 44
Tablo 5: CRP'nin kan dolaşımı enfeksiyonunda tanısal performansının ROC analizi ile değerlendirilmesi 46
Tablo 6: PCT'nin kan dolaşımı enfeksiyonunda tanısal performansının ROC analizi ile değerlendirilmesi 47
Tablo 7: Hastaların yoğun bakım skorlama sistemlerine göre değerlendirilmesi 48
Tablo 8: TREM-1 ve Presepsin'in diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu 51
Tablo 9: Hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizma türleri 53

ŞEKİLLER

Şekil 1: Enfeksiyon, SIRS ve sepsis arasındaki ilişki 7
Şekil 2: Presepsinin doğal bağışıklıktaki yeri 17
Şekil 3: TREM-1'in bakteriyel enfeksiyonlardaki rolü 19
Şekil 4: TREM-1 ve sTREM-1 21
Şekil 5: SuPAR yapısı ve oluşum mekanizması 24
Şekil 6: Hipotansiyon varlığına göre grupların karşılaştırılması 38
Şekil 7: Ateş varlığına göre grupların karşılaştırılması 39
Şekil 8: Taşikardi varlığına göre grupların karşılaştırılması 39
Şekil 9: Taşipne varlığına göre grupların karşılaştırılması 40
Şekil 10: TREM-1 değerine göre grupların karşılaştırılması 40
Şekil 11: CRP değerine göre grupların karşılaştırılması 41
Şekil 12: PCT değerine göre grupların karşılaştırılması. 41
Şekil 13: Albumin değerine göre grupların karşılaştırılması 42
Şekil 14: Açlık glukoz değerine göre grupların karşılaştırılması 42
Şekil 15: AST değerine göre grupların karşılaştırılması. 43
Şekil 16: ALT değerine göre grupların karşılaştırılması 43
Şekil 17: Laktat değerine göre grupların karşılaştırılması 44
Şekil 18: TREM-1 eşik değerini belirlemede ROC eğrisi 45
Şekil 19: CRP eşik değerini belirlemede ROC eğrisi 46
Şekil 20: PCT eşik değerini belirlemede ROC eğrisi 47
Şekil 21: GKS skoruna göre grupların karşılaştırılması 48
Şekil 22: APACHE II skoruna göre grupların karşılaştırılması. 49
Şekil 23: SOFA skoruna göre grupların karşılaştırılması 49
Şekil 24: qSOFA skoruna göre grupların karşılaştırılması 50
Şekil 25: Kan kültüründe üreme saptanan hastalarda enfeksiyon odağı dağılımı 52

ÖZET

Amaç: Kritik hasta popülasyonunun ağırlıklı olduğu yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonlarının (KDE) erken tanısında presepsin ve myeloid hücreler üzerinde ifade edilen tetikleyici çözünebilir reseptör-1 (sTREM-1) gibi yeni biyobelirteçlerin etkinliğini araştırmayı ve bu yeni biyobelirteçler ile rutin kullanımda olan belirteçler ve skorlama sistemlerinin korelasyonunu değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi Kliniğinde kesitsel olarak yürütülen çalışmamıza >48 saat yatan ≥18 yaş toplam 88 hasta dahil edildi. KDE tanısı alan 48 kişi vaka grubu ve diğer nedenlerle YBÜ'de yatmakta olan 40 kişi kontrol grubu olarak belirlendi. Hastaların demografik verileri, sigara kullanımı, kronik hastalıkları, vital bulguları (ateş, kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı), GKS, APACHE II, SOFA ve qSOFA skor değerleri, laboratuvar bulguları (lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı, CRP, PCT, D-dimer, albümin, glukoz, AST, ALT, serum laktat düzeyi, presepsin ve TREM-1), YBÜ enfeksiyon kaynağı ve kan kültürü sonuçları anket formuna kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS 28 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Ortalama yaşı 68 yıl olan tüm hastaların %56,8'i (n=50) erkeklerden oluşmaktaydı. Vaka ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve ek hastalık açısından benzer dağılıma sahipti. Her iki grup arasında sTREM-1 değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanırken (p=0,000), presepsin değeri açısından gözlenen fark anlamlı bulunmadı (0,8±2,1 ve 0,4±0,1, p=0,484). sTREM-1'in KDE'de tanısal performansını inceleyen ROC analizinde eğri altında kalan alan (0.764) anlamlı bulundu (p=0,000). En uygun eşik değeri 30 pg/mL belirlendi. Bu değerde duyarlılık %91.7, özgüllük %57.5, pozitif kestirim değeri % 72,1 ve negatif kestirim değeri % 85,2 idi. PCT ve CRP'nin eğri altında kalan alanları sırasıyla 0.887 ve 0.828 idi. Korelasyon analizinde sTREM-1 değeri ile PCT, APACHE II, qSOFA, SOFA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. sTREM-1 ile albümin, GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: sTREM-1, YBÜ'de yatan hastalarda KDE'nin erken tanısına katkı sağlayabilir. Presepsinin ise erken tanıda belirgin rolü kanıtlanmamıştır. Ancak umut vadeden bu iki belirtece yönelik literatüre eklenecek güncel araştırmalar ile KDE tanısında yol alınabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan dolaşımı enfeksiyonu, presepsin, sTREM-1, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the effectiveness of new biomarkers such as presepsin and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in the early diagnosis of bloodstream infections (BSI) in intensive care unit (ICU) patients, where the critically ill population is predominant, and to evaluate the correlation of these new biomarkers with those in routine use and scoring systems.

Materials and Method: A total of 88 patients aged ≥18 years, hospitalized for >48 hours, were included in our cross-sectional study, which was carried out in the Intensive Care Unit Clinic of Istanbul Training and Research Hospital between September 2021 and September 2022. Forty eight people diagnosed with BSI were determined as the case group and 40 people hospitalized in the ICU for other reasons were determined as the control group. Demographic data of patients, smoking, chronic diseases, vital signs (fever, blood pressure, heart rate, respiratory rate), GCS, APACHE II, SOFA and qSOFA score values, laboratory findings (leukocyte, neutrophil and platelet count, CRP, PCT, D-dimer, albumin, glucose, AST, ALT, serum lactate level, presepsin and TREM-1), ICU infection source and blood culture results were recorded in the questionnaire. SPSS 28 package program was used in the analysis of the data.

Results: Males comprised 56.8% (n=50) of all patients with a mean age of 68 years. The case and control groups had similar distribution in terms of age, gender and comorbidity. While a significant difference was found between the two groups in terms of sTREM-1 value (p=0,000), the difference observed in terms of presepsin value was not significant (0.8±2.1 vs. 0.4±0.1, p=0,484). In the ROC analysis examining the diagnostic performance of sTREM-1 in BSI, the area under the curve (0.764) was found to be significant (p=0,000). The most appropriate threshold value was determined as 30 pg/mL. At this value, the sensitivity was 91.7%, the specificity was 57.5%, the positive predictive value was 72.1%, and the negative predictive value was 85.2%. The areas under the curve of PCT and CRP were 0.887 and 0.828, respectively. In the correlation analysis, a statistically significant positive correlation was found between sTREM-1 value and PCT, APACHE II, qSOFA, SOFA. A statistically significant negative correlation was found between sTREM-1 and albumin, GCS.

Conclusion: sTREM-1 may contribute to the early diagnosis of BSI, in patients hospitalized in the ICU. The significant role of presepsis in early diagnosis has not been proven. However,

it is thought that with current studies to be added to the literature regarding these two promising markers, progress can be made in the diagnosis of BSI.

Key Words: Bloodstream infection, presepsin, sTREM-1, intensive care unit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), tüm dünyada özellikle hastane yatışı yapılan hastalarda en kritik morbidite ile mortalite sebeplerinden biridir (1).

Enfeksiyon hastalıklarının gidişatı sırasında ya da damar içi kateter, malignite, kemoterapi veya immünsüpresyona neden olan ilaç kullanımında, travma veya cerrahi girişimler gibi kolaylaştırıcı etmenlerin mevcudiyetinde bazı mikroorganizmaların kana geçişiyle bakteriyemi ve fungemi gelişebilmektedir. KDE, gerek komplikasyon gelişmeksizin kendini sınırlayan bir hastalıkla karşımıza çıkmakta, gerekse sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği vb. hayatı tehdit eden çeşitli klinik görünümlere sebebiyet vermektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının artan tanı ve tedavi imkânlarına rağmen halen tüm dünyada mortalitesi ve morbiditesinde artış devam etmektedir. Özellikle komorbiditesi fazla enfeksiyona eğilimi olan yaşlı, immünsüpresif tedavi kullanan hasta popülasyonunun artmış olması bu konudaki duyarlılığı arttırmaktadır. Risk gruplarında olan hastaların daha yakın takip edilerek enfeksiyonun başlangıç aşamasında tanınmasıyla dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi hayatı tehdit edici tablolara yol açmadan erken dönemde tanısı konularak enfeksiyon kontrol altına alınabilinir.

KDE, hastaneye yatarak tedavi ihtiyacı olan, kemoterapi veya hemodiyaliz gibi invaziv girişimlere sürekli maruz kalan hastalar ön planda olmakla birlikte, özellikle dirençli mikroorganizmalar ve invaziv girişimler gibi çoklu risk faktörlerinin bir arada olduğu yoğun bakım ünitelerinde, hastaların yatış süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerini mortalite ve morbiditelerini artırmaktadır. Hayati risk taşıyan KDE'lerde erken tanı ve tedavinin prognozu dolayısı ile sağ kalımı iyileştirdiği bilinen bir gerçektir (2).

Yaşam desteğinin cihazlar tarafından sağlandığı yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ateş, üşüme, titreme, takipne, hipotansiyon, taşikardi, yeni gelişen bilinç bulanıklığı gibi özgül olmayan klinik semptomların takibi imkânsız hale gelmektedir.

KDE tanısında halen günümüzde altın standart kabul edilen tanı yöntemi ise; uygun zamanda ve uygun koşullarda standartlara göre alınan kan kültürüdür. Kan kültürünün sonuçlandırılma süresi standart yöntemler uygulandığında minimum 48-72 saat, çeşitli durumlarda bu süre daha da uzamaktadır. Ayrıca kan kültürü sonucu, klinik ve laboratuvar

koşullar dikkate alınıp değerlendirildiğinde kan kültür seti adedi, alınan numunenin miktarı, elde ediş vakti ve tekniği, deri antisepsisine uyum, örneği alan sağlık personelinin bu konudaki eğitim düzeyi, kullanılan besiyeri çeşidi, inkübasyon şartları gibi neredeyse her aşamada çok sayıda etmenden etkilenmektedir. Uygun koşullar varlığında dahi KDE'lerin yalnızca %35'lik kısmında kan kültürü pozitifliğinin belirlendiği görüşü ifade edilmektedir (3,4). Patojenleri kan kültürleri aracılığıyla erken ve net olarak tanımlamak, hızlıca tedavinin kararlaştırılması veya revizyonu, etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, sağlık harcamalarının ve ölüm oranlarının azaltılması yönünden oldukça kritiktir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), nükleik asit hibridizasyon, DNA mikro dizilimi gibi çeşitli moleküler tanı testleri ve kütle spektrometrik yöntemler erken tanıya yönelik geliştirilse de yüksek maliyetli olmaları bu yeni prosedürlerin sıkça kullanımını sınırlamaktadır (3,5,6).

İstatistiklere göre sepsis hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonundan sonra 1 saat içerisinde doğru tanı konulup tedavi uygulanırsa sağkalım oranları %80 üzerine çıkarken, bu süre 6 saati bulduğunda sağkalım oranlarının %30 un altına düştüğü görülmüştür (7).

Hızlı tanının hayat kurtarıcı olduğu bu enfeksiyonlarda, araştırmacılar tanıyı desteklemek üzere kan kültürüne ek olarak, kanda doğrudan bakılabilen, hızlı sonuç alınabilecek kolay uygulanabilir biyobelirteçlerin arayışlarına girmiştir.

YBÜ'de rutin pratik kullanımda olan C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) inflamasyonun tanısı ile izleminde sıklıkla tetkik edilen biyobelirteçlerden bazılarıdır. Ancak tanıda tek başına etkin bir biyobelirteç henüz bulunamamıştır. Bunlar dışında son yıllarda araştırmacıların dikkatini çeken ülkemizde rutin kullanımda olmayan ancak yayınlanan çalışmalarla sepsis ve çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarda tanıda ve prognozda önemli bir yeri olduğu anlaşılan presepsin (sCD14-ST) ve TREM-1 (CD354) gibi moleküllerin etkinliği merak konusu olmaya devam etmektedir.

Presepsin (sCD14-ST), monosit/makrofaj gibi mononükleer hücrelerin yüzeyinde bulunan CD14 isimli reseptörün, immünolojik görevleri olduğu öne sürülen ancak hala işlevi net olarak bilinmeyen plazmada çözünebilen bir formudur (8).

TREM-1 (CD354), 6.kromozom üzerinde bir gen tarafından kodlanan enflamasyonun amplifikasyonunda, bakteriyel ve fungal patojenlere karşı hem doğal hem adaptif bağışık yanıtta rol aldığı öne sürülen myeloid hücreler başta olmak üzere çeşitli hücrelerin üzerinde bulunan immünglobulin süper ailesinin üyesi bir transmembran reseptörüdür. Etkilerinin

engellenmesi ile inflamasyon yanıtlarının azalabileceği bu sayede septik hastalarda sağ kalımın artacağı ve bu molekülü hedef alacak yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebileceği yönünde araştırmalar mevcut olsa da bu konu hala tartışmalıdır (9).

TREM-1'in çözünür formu olan sTREM-1 ise 27 kDa ağırlığında bir molekül olup, vücut sıvılarında seviyesi ölçülebilir. Sepsis, septik şok gibi kritik enfeksiyonların belirlenmesinde, enfeksiyöz nonenfeksiyöz inflamatuar yanıtın ayrımında sTREM-1 düzeylerinin incelenmesinin son derece önemli olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (9–11).

Bu çalışmada, mortalitenin yüksek olduğu bilinen KDE'de erken tanıyla hasta yönetiminin optimizasyonunun sağlanabileceği düşüncesiyle, kritik hasta popülasyonunun ağırlıklı olduğu YBÜ'de kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanısında yeni biyobelirteçlerden presepsin ve sTREM-1 etkinliği ve bu biyobelirteçlerin diğer laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemleri ile korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU

Önlenebilir özellikte olan kan dolaşımı enfeksiyonları ortaya çıktığında erken tanı konulup hızlı tedavi başlanmadığı takdirde komplikasyonlarla seyredebilen ve dünya genelinde ciddi bir sağlık yükü oluşturduğu bilinen enfeksiyonlardır.

2.1.1. Tanım

Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), klinik olarak enfeksiyon belirti ve bulgularına ek olarak kan kültür pozitifliği ile belgelenen canlı bakteriyel veya fungal mikroorganizmaların kanda varlığı ile tanımlanan enfeksiyonlardır (12). KDE tanısı koyabilmek için kan kültür kontaminasyonunun dışlanmış olması gerekmektedir.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), kan dolaşım enfeksiyonlarını aşağıdaki 3 kriterle tanımlamıştır (13).

1. Yenidoğan YBÜ hariç bir ya da daha fazla kan kültüründe bir ya da daha fazla fungal veya bakteriyel patojenin tanımlanması (birden çok mikroorganizma üremesi durumunda bunlardan biri koagülaz negatif stafilokok, basillus, korineform bakteri, alfa hemolitik streptokok, propionibacterium, mikrokok, non patojenik *Neisseria* gibi deri flora üyesi ise kontaminasyon habercisi sayılıp bu etken göz ardı edilmelidir.)
2. 1 yaşın üzerindeki hastalarda kan kültüründe cilt flora üyesi kontaminant bir mikroorganizma üretildi ise bu pozitif kültür sonucundan sonraki 24 saat içinde ateş (>38°C), titreme, hipotansiyon ile aşağıdaki 2 kriterden birinin bulunması
   a. Uygun mikrobiyolojik koşullarla 48 saat içerisinde farklı bölgelerden alınmış en az 2 kültürde aynı patojenin tanımlanmış olması
   b. İntravasküler kateterden 48 saat içerisinde alınan tek bir kan kültüründe mikroorganizmanın tanımlanması ve buna etkin antibiyotiğin başlanmış olması
3. 1 yaşın altındaki çocuklarda kan kültüründe etkenin tanımlanması ile 24 saat içerisinde vücut sıcaklığının >38°C veya <36°C ölçülmesi, apne, bradikardi belirtilerinden minimum bir adedinin gözlenmesi

14 gün içerisinde aynı mikroorganizmanın kan kültüründe tekrar tanımlanması farklı bir enfeksiyon süreci olarak nitelendirilmez (14).

Kaynağına göre mikroorganizmaların; lokalize bir enfeksiyon odağından kan dolaşımına transferi nedeniyle gelişirse sekonder KDE, tanımlanabilir tek kaynak kan dolaşımı ise primer KDE olarak adlandırılır**.**

Enfeksiyon kaynağına göre ise KDE; 3 kategoride incelenebilir (13-15).

1. Primer KDE: Odağı belirlenemeyen enfeksiyonlardır. (*Neisseria meningitidis* in neden olduğu dissemine enfeksiyonlar vb.)

2. Organ kaynaklı KDE: Anatomik alanlar veya sistemler (üriner, kardiyovasküler, solunum, abdominal) olarak kategorize edilmesi önerilen spesifik bir organ bölgesinden kaynaklanan enfeksiyonlar bakteriyolojik ve klinik veriler ile kanıtlanmış olmalıdır. Tedavide etkin ve erken antibiyotik tedavisine ek olarak enfekte doku veya organa cerrahi müdahale gerekli olabilir.

3. Kateter ilişkili KDE: Kateter dışı bir odağın olmaması şartı ile kateterin takılması üzerinden 48 saatten uzun bir süre geçtikten sonra gelişen minimum 1 kan kültürü ile izole edilmiş mikroorganizma ve enfeksiyon belirti ve bulgularının olması ile karakterizedir (16). Kateterin çekilmesi ile beraber klinik iyileşmenin görülmesi kateter ilişkili KDE için dolaylı bir veridir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) aşağıdaki 2 kriterden en az birinin varlığı ile kateter ilişkili KDE'yi tanımlamaktadır (17,18):

- Kateterden elde edilmiş kan ile perkütan yol ile elde edilen semikantitatif (>15 CFU/kateter segmenti) veya kantitatif (100 CFU/ kateter segmenti) kültürde aynı patojenin saptanması
- Eş zamanlı alınmış olan kültürler değerlendirildiğinde kateter /periferik kan kültürlerinde üremenin ≥3/1 oranında olması veya periferden minimum 2 saat önce kateterde üremenin gerçekleşmesi

Mikroorganizmanın bulaştığı alana göre KDE'yi, toplum kaynaklı KDE ve sağlık hizmeti ilişkili (SHİ) KDE olarak ikiye ayırmak mümkündür. Etkenlerin türü ve antibiyotik direnci, hastalığın prognozu bu 2 sınıfta da farklılık gösterebilmektedir (19).

Toplum kaynaklı KDE, hastaneye başvurunun ilk 48 saati içerisinde ortaya çıkmaktadır (*Salmonella typhi* gibi uzun inkübasyon süresi olan bir mikroorganizma izole edilmedikçe) (13).

Nozokomiyal ve SHİ enfeksiyonlar terimleri eş manada kullanılsa da nozokomiyal enfeksiyonların aslında SHİ enfeksiyonların bir alt grubu olduğu bilinmektedir.

Nozokomiyal KDE, hastaneye başvuru süresinden itibaren 48 saatin üzerinde süre ile yatışı devam eden ya da taburculuğunun üstünden en fazla 48 saat geçmiş hastalarda görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarını ifade etmekte iken, SHİ-KDE buna ek olarak son 1 ay içerisinde hanesinde hemşirelik hizmetleri gören, intravenöz tedavi uygulanan, hemodiyaliz kliniğine başvuran veya son 3 ay içerisinde minimum 2 gün hastane yatış öyküsü olan hastalarda görülen enfeksiyonları ifade etmektedir (19,20).

KDE, immün yanıt aktivasyonu ile beraber anormal hemodinamik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin görülmesine sebep olabilen bir durumdur. Klinik pratikte kendini sınırlayan bir hastalıktan, savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı yaşamı tehdit eden sepsis tablosuna kadar geniş bir aralıkta karşımıza çıkabilmektedir (21).

Literatürde KDE ile ilişkilendirilebilir aynı/benzer ya da komplikasyona sebep olduğunda ortaya çıkan klinik durumlar için farklı terimlere rastlanmaktadır. Bu klinik terimler aşağıda özetlenmiştir:

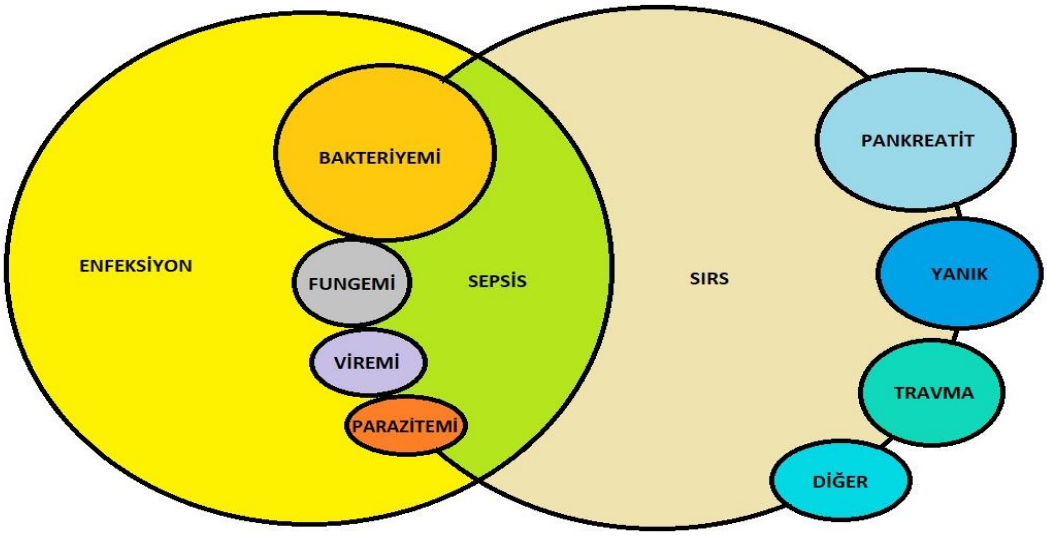
Bakteriyemi: Kan dolaşımında canlı bakteri varlığına verilen addır. Bu mikroorganizma mantar olduğunda fungemi, virüs olduğunda viremi, parazit olduğunda parazitemi olarak isimlendirilir (Şekil 1), (22).

Bakteriyemiler oluş şekline göre genel olarak üçe ayrılmaktadır (geçici, aralıklı, sürekli) (4,23).

A. Geçici bakteriyemiler: Konak savunması tarafından mümkün olduğunca kısa sürede yok edilebilir özellikteki bu çeşit bakteriyemi, kolonize veya kontamine mukozal yüzeylere uygulanan cerrahi (sistoskopi, kolonoskopi, endoskopi) ya da mekanik müdahaleler (diş fırçalama) sırasında ya da sonrasında ortaya çıkar.
B. Aralıklı bakteriyemiler: Henüz drene edilmemiş apse, ampiyem gibi odaklardan etken aralıklı olarak kana geçebilir ya da idrar yolları enfeksiyonu, pnömoni gibi lokalize enfeksiyonların varlığında ortaya çıkar.
C. Sürekli bakteriyemi: Septik tromboflebit, mikotik anevrizma, enfektif endokardit, yabancı maddeler yüzeyinde biyofilm varlığı gibi durumlarda, enfekte kateter varlığında intravasküler bir odaktan dolaşıma devamlı olarak mikroorganizma geçişi ile

karakterize bir tablodur. Etkeni kan kültüründe üretme olasılığı diğer bakteriyemi çeşitlerine oranla daha yüksektir. Bu 3 tip bakteriyemi kliniği değerlendirildiğinde KDE tanısında %100 kültür pozitifliği neden yakalanamıyor sorusunun yanıtlarından biri olabilir.

Kontaminasyon: Kan kültürü numunelerinin elde edilme veya işlem görme aşamasında yetersiz steril tekniklerin bir sonucu olarak kan dolaşımında bulunmayan mikroorganizmaların kültür pozitifliğine sebep olması durumuna verilen addır (24).



Şekil 1: Enfeksiyon, SIRS ve sepsis arasındaki ilişki (22).

Pasteur, Koch, Lister gibi bilim adamlarının 1900'lü yıllardaki çalışmaları ışığında sepsisin enfeksiyon kaynaklı bir durum olduğu düşünülmüş ve 1991- 2001 ve 2016 yoğun bakım dernekleri konsensusları aracılığıyla sepsis ile bağlantılı bazı klinik tabloların (SIRS, ciddi sepsis, septik şok, sepsis vb.) tanımları yapılmış, bazı tanımlarda değişikliğe gidilmiş, evrelendirme ve tedavi ilkelerinde yenilemeler uygulanmış ve 2004, 2008 ve 2012 ve 2021 senelerinde rehberler yayımlanmıştır (22,25).

Enfeksiyon: Konağın steril dokularının mikroorganizmalar tarafından kuşatılması veya mikroorganizmaların varlığına tepki olarak oluşan enflamasyon durumudur.

Tablo 1: KDE komplikasyonları ve tanımları (25).

SIRS (2016' da bu terim kaldırıldı ancak 2021 SSC tarafından tekrar gündeme getirildi)	**a) Vücut sıcaklığının** 38,3 ^{o}C ve üstünde veya 36 ^{o}C nin altında ölçümü (hipotermi), **b) Kalp tepe atımının** 90/dk üstünde olması **c) Lökosit sayısının** 12.000/mm³ üzerinde veya 4.000/mm³ altında ya da olgunlaşmamış (bant) form oranının %10 üstünde olması **d) Dakikadaki soluk sayısının** 20'nin üzerinde olması veya PaCO2 değerinin 32 mm Hg altında saptanması *4 bulgudan minimum 2'sinin bulunması ile ifade edilmekte iken, ancak 2016 yılında organize edilen sepsis-3 toplantısında bu tanım kaldırılmıştır.
Sepsis	Belgelenmiş enfeksiyon varlığına ek olarak hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu (SOFA skorunda 2 ve üstünde puan artışı—organ yetmezliği göstergesidir).
Şiddetli/ Ciddi sepsis (2016'da bu terim kaldırıldı)	Sepsis durumuna ek anatomik sistemlerden (solunumsal, hematolojik, renal, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, hepatik, sebebi bilinmeyen metabolik asidoz) biri veya daha fazlasında gözlemlenen organ yetmezliği *Sepsisin kendisi yeterince ciddiyet arz eden bir tablo olduğundan bu tanım da artık kullanımdan kalkmıştır.
Septik şok	Yeterince sıvı replasmanına rağmen OAB (ortalama arteryel basınç) değerinin 65 mmHg ve üzerinde kalabilmesi için vazopressör ilaca ihtiyaç duyulması ve serum laktat değerinin 2 mmol/L üstünde seyretmesi

2.1.2. Epidemiyoloji

Her yıl ortalama 582.000 KDE vakasının görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde, genel hastane masraflarına ek olarak ise her bir KDE, hasta başına en az 10.000-20.000 dolar harcama gerektirmektedir (26,27).

Avrupa'da ise KDE tanılı 1.200.000 vaka ve yılda 157.000 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir (26).

Asya ülkesi olan Tayland'da 2004 ve 2010 yılları arasında 10 hastaneden elde edilen veriler ışığında tespit edilen toplum kökenli KDE tanılı 15.251 hastanın 5722 (%37,5) sinin

ölümünün gerçekleştiği bildirilmiş ve bu yıllar arasında KDE insidansının yılda 100.000 kişi başına 16.7'den 38.1'e, KDE ilişkili ölüm oranının ise 100.000 kişi başına 6.9'dan 13.7'ye yükseldiği ifade edilmiştir (28).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri ışığında nozokomiyal enfeksiyonların ülkemizdeki sıklığı %13,4 olarak görülmekle beraber, yıllık maliyet hesabına yönelik net veriler mevcut olmamakta ve yapılmış bilinen bir çalışma bulunmamaktadır. %25,3'ü KDE olarak gözlemlenen nozokomiyal enfeksiyonların dağılımı incelendiğinde ise, %20,1'inin cerrahi alan enfeksiyonları (CAE), %19,5'inin ise üriner sistem enfeksiyonları ve %19,5'inin solunum yolları enfeksiyonları olduğu görülmektedir (29).

2.1.3. Mikrobiyoloji

Mikroorganizma spektrumu hasta ile ilgili olarak yaşa, risk faktörlerine, bulaştığı yere, özellikle sekonder KDE'lerde belirlenen odak tipine göre çeşitlilik göstermektedir.

KDE 3 temel grupta sınıflandırılabilir:

1-İmmün sistemi sağlam konaklarda görülen KDE – (genellikle toplum kaynaklı)

1.grup immünkompetan bireylerde genelde toplum kaynaklı olarak görülebilen KDE'ları şunları içerir: *Streptococcus pyogenes ve Neisseria meningitidis*'e bağlı hastalıklar, çocuk ve genç erişkinlerde doğal kapak endokarditi sırasında viridans streptokoka bağlı, influenza sonrası karşılaşılabilen *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*, tifoidal ve nontifoidal salmonella bakteriyemisi (30).

2-Fizyolojik olarak savunmasız konaklarda görülen KDE (yenidoğanlar ve yaşlılar)

İmmatür ve yaşlanmış olan immün sistemi olan bireylerde görülen *Listeria*, grup B streptokok, *Klebsiella* spp. ve *Candida* gibi patojenlere bağlı KDE'leri içerir (30).

3-Farmakolojik veya patolojik olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan durumu olan konaklarda görülen KDE (invaziv alet kullanımı, çoklu ilaç, komorbiditeler, cerrahi prosedürler, immünsüpresyon). Bu grup toplum ve hastane kökenli olabilen KDE'lerdir. Gram pozitif bakterilerden Gram negatif bakterilere ve mantarlara kadar herhangi bir mikroorganizma bu grup KDE'lerde etken olarak görülebilir. İnfeksiyöz komplikasyonların görülme sıklığının arttığı, diyabetes mellitus, kalıtsal veya kazanılmış immün yetmezlikli hastalardaki

enfeksiyonlar ile, sitotoksik, immünsüpresif tedavi ve ağır invaziv cerrahi girişimlere bağlı gelişebilen nozokomiyal ve sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar bu grupta yer alır. Modern tıbbın ilerleme süreci olumlu koşullar yanında olumsuz tablolara yol açmaktadır. Hastaların bir kısmının immün yanıt durumunun ve savunma mekanizmalarının zarar görmesi ve fırsatçı patojenlerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmesinde bu sürecin payı vardır (30).

Pozitif kan kültürlerinin %1-%17 sinden sorumlu olan anaerob bakteriler arasında ise en sık izole edilenler *Clostiridium*, *Bacteroides* ve *Fusobacterium* türleridir (31).

Toplum kökenli KDE'de genelde antibiyotik duyarlılığı yüksek mikroorganizmalar etken iken, SHİ kan dolaşımı enfeksiyonlarında çoklu ilaç direnci olan suşlar etken olarak görülmektedir (12).

2.1.4. Tanı

KDE'de mikrobiyal etkenin hızlıca tanımlanması, geniş spektrumlu antibiyoterapiden dar spektrumlu hedef antibiyotiğe derhal geçilmesini sağlayıp, potansiyel ilaç toksisitesinin, mortalitenin ve sağlık bakımı maliyetinin azalmasına ciddi ölçüde katkı sağlar (32,33).

Literatürle benzer olarak kan kültürü, moleküler hızlı testler ve çeşitli biyobelirteçlerin KDE tanısındaki yeri üzerinde durulmuştur.

2.1.4.1. Kan Kültürü:

Kan kültürü; sepsis ve KDE'nin geleneksel tanı yöntemleri içerisinde yer alıp klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına kabul edilen en kıymetli örneklerden biridir. Özellikle hastanede yatan hastalarda kanda mevcut olan mikroorganizmanın saptanmasında en önemli ve altın standart test olma özelliğini korumaktadır. Ancak doğru zamanda, doğru şekilde, yeterli miktarda kan örneği alınıp uygun şartlarda laboratuvara ulaştırıldığında kan kültürü uygun bir numune olarak kabul edilmelidir. Bu kurallara uyulmaması klinisyenleri kan kültüründe yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik sorunları ile karşı karşıya bırakmaktadır (4).

Kan kültürü alınmasını gerektiren klinik durumlar baz alındığında vital bulgular dikkatlice değerlendirilmelidir. Yeni gelişen veya uzun süredir olan sebebi bilinmeyen ateş /hipotermi varlığı, nabız ve solunum sayısında anormal artış, tansiyon düşüklüğü, bilinç durumunda değişiklik gibi kanda mikroorganizma varlığından şüphelenilen durumlarda

muhakkak en az 2 set kan kültürü alınmalıdır. Ateş KDE'de görülen sık bir bulgu olmasına karşın özellikle immün yanıtın ve savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu yenidoğanlar, yaşlılar ve nötropenik hastalarda KDE varlığında dahi ateş gözlenmeyebilir (34).

Bazı çalışmalarda ateş ve titreme başlamadan önceki 1-2 saatlik süreçte kandaki mikroorganizma sayısının en üst düzeyde olduğu ifade edilmiş olup semptomlar belirir belirmez mümkünse en kısa sürede kan kültürünün alınmasının gerekliliği vurgulanmıştır (35). Eğer hasta antibiyotik tedavisi altında ise kanda antibiyotik düzeyinin en düşük olduğu zaman tercih edilmelidir. Bu durumda kan kültürünün hastanın bir sonraki antibiyotik dozunu almadan hemen önce alınması en uygun yaklaşımdır (23).

'Bir kan kültür seti' deyimi tek bir damar girişimi ile alınıp kanın bölüştürüldüğü kültür şişelerinin tümünü ifade etmektedir. İdeal olarak bir set bir aerob ve bir anaerob olmak üzere toplam 2 şişeden oluşmalıdır. Hastanın kliniğine, tedavinin aciliyetine ve şüphelenilen enfeksiyona göre alınması gereken ideal kan kültürü set miktarı değişebilir. Ancak tek kan kültürü seti alınması yenidoğan dışında önerilmez. Tek kan kültür seti özellikle cilt flora üyeleri olan koagülaz negatif stafilokoklar ve gram pozitif basiller gibi olası kontaminasyona yol açabilen bakterilerin gerçek bakteriyemi etkenlerinden ayrımını sağlamada yetersiz kalmaktadır (4).

Kan içerisindeki bazı inhibitör maddelerin besiyerine oranının mikroorganizmanın üremesinde etkin bir rolü vardır. KDE olan hastalarda etkenin izole edilmesinde alınacak kan miktarının belli seviyede olması önemli bir faktördür. Kan miktarı 2 ml iken bu hacmin 10 katına çıkarılması ile pozitif kültürlerin oranının %30-50 kadar ciddi bir artış eğiliminde görüldüğü belirlenmiştir. Buna dayanarak kan kültürünün tanısal değeri ile alınan kan miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yetişkin bireyde ise her kan kültürü için 20-30 ml örnek alınması idealdir (4,36).

Kan kültürü alınmadan önce cilt antisepsisinin sağlanması oldukça önemlidir. Standart bir prosedür olarak seçilen bölgenin önce %70 alkol ile temizlendikten sonra %1-2'lik iyod tentürü, iodofor veya %2'lik klorheksidin ile silinmesi ve kurumasının beklenmesi önerilmektedir. Maksimum antiseptik etkinlik için ise 1,5 ila 2 dk nüfuz süresine ihtiyaç duyulmaktadır. Alındıktan sonra ise en geç 2 saat içerisinde kan kültür örnekleri laboratuvara ulaştırılmalıdır (37).

2.1.4.2. Moleküler Testler:

Moleküler hızlı tanı testleri (mHTT), KDE teşhisinde daha çok kan kültürüne alternatif bir umut ışığı olarak düşünülmüş ve bu testlerin etkili tedavi başlangıcına kadar olan süreyi kısaltabileceği öngörülmüştür. IDSA antimikrobiyal yönetim programlarına ek olarak mHTT kullanımını desteklemekte ise de yüksek başlangıç maliyetleri nedeniyle henüz geniş çapta uygulamaya geçirilmemiştir (32).

MHTT, kan kültür pozitifliği üzerinden 24 saat veya daha fazla bir süre geçmeden tanı koymaya yarayan bir dizi metodu içine alan testler olarak belirlenmiştir. PCR, matrix associated laser desorption-ionization-time of flight (MALDI-TOF), Peptide Nucleic Acid Fluorescent in Situ Hybridization (PNA-FISH), gram negatif ve pozitif bakteriler için kan kültürü nanoteknoloji mikrodizi sistemleri gibi metodlar mHTT grubu içerisindedir (32,38).

KDE'ye sebep olan etken genomunda türe özgü bölgeleri PCR metoduyla çoğaltmaya dayalı geniş spektrumlu PCR ve sekanslama prensibi ile çalışan, kan kültür sonucuna gerek duymadan tam kandan uygulanabilen SepsiTest (Molyzm, Almanya) 4 saat gibi kısa bir sürede 345'ten fazla bakteri, mantar, parazit saptayabilmekte ve patojen DNA'sı ile insan DNA'sını ayırabilme özelliğine sahip bir moleküler testtir. Antibiyotik kullanımından etkilenmemesi, sekanslama ile beraber en fazla 7 saat gibi bir sürede kültüre göre 2 kat fazla sonuç pozitiflikleri elde edilmesi hızlı tanıda kullanımını destekleyen özellikleridir. Ancak bu ürünün maliyetinin yüksek olması ve geri ödeme kapsamına girmemesi sınırlılıklarından biridir (29).

Bu grup testlerin bir kısmının kan kültür pozitifliği gerektirmeden çok geniş bir çerçevede mikroorganizmaları saptaması bir avantaj olarak gözükürken klinik sonuçlar ile ilgili sınırlı kanıtlarının olması üzerinde daha çok çalışma gerektirmesi ve yapılan çalışmalarda mortalite tahmini üzerine tutarlılık göstermemesi erken tanıda bu testlerin kullanımını tartışmalı hale getirmiştir. Bununla birlikte KDE'nin erken tanısında uzun inkübasyon süreleri beklemeden az bir sürede vücut sıvılarında saptanabilen ve maliyeti daha etkin olabileceği düşünülen bazı biyobelirteçlerin kullanılabilirliğine doğru yönelim artmaktadır.

2.1.4.3. Biyobelirteçler:

Normal koşullarda kanda veya vücut sıvılarında çok az bulunan veya hiç bulunmayıp enfeksiyon veya hastalık sırasında seviyesi artan genelde protein yapısındaki göstergelere biyobelirteç adı verilir.

Bir biyobelirtecin yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce standardizasyonun sağlanmış olması, hastalık sürecinde kullanımının uygun olduğunun belirtilmesi gereklidir (39).

Ateş, taşikardi, beyaz küre artışı gibi belirti ve bulgular kan dolaşımı enfeksiyonları için oldukça duyarlı ancak bazı infeksiyöz olmayan patolojilerden de etkilenebildikleri için kan dolaşımı enfeksiyonlarında spesifik göstergeler olarak kabul görmemektedir (40,41).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısında altın standart kan kültürüdür. Ancak kan kültürü örnekleri ile sonuç verme süreleri 48-72 saate kadar uzayabilmektedir ve üreme elde etme durumu öncesinde antibiyotik kullanımı, kontaminasyon gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Belirtilmesi gereken önemli bir nokta da YBÜ'deki enfekte hastaların yaklaşık %30'unun kan kültürlerinde tanımlanmış bir mikroorganizma yoktur (42,43). Kan kültürlerinin yanlış pozitiflik oranları da küçümsenmeyecek seviyededir. Mikrobiyolojik sonuçları beklerken tedavi ertelenebilmektedir. Bu durum olumsuz klinik sonuçlara, istenmeyen komplikasyonlara ve ölüme neden olabilmektedir. Sonuç olarak bu problemler bütünü klinisyenleri kan dolaşımı enfeksiyonlarını diğer hastalıklardan ayırıp erken tanı koyma aşamasında zorlamaktadır (44).

Bu nedenle etken ve etiyolojiye yönelik tanıda daha duyarlı, spesifik ve daha erken sonuç veren, tedaviye yanıtı değerlendirmeye yardımcı, prognozu ön görebilen bazı biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Bir dizi sitokin ve kemokinler (interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10, tümör nekrozis faktör (TNF), makrofaj inhibisyon faktörü (MIF), vb..), hücre yüzey belirteçleri (cluster of differantiation- farklılaşma kümesi 10 (CD10), CD14, CD18, CD64, vb..), reseptörler (Toll-like reseptör, TNF reseptör, TREM-1, ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü –suPAR), koagülasyon belirteçleri (antitrombin, D-dimer, fibrin, trombomodulin, gibi) ve akut faz proteinleri (Serum amiloid A, CRP, ferritin, prokalsitonin vb..) bu biyobelirteçler içerisinde yer almaktadır (45).

2.1.4.3.1. C-Reaktif Protein (CRP):

Molekül ağırlığı 106 kD olan karaciğerden sentezlenen 187 aminoasit içerikli 5 alt üniteye sahip pentraksin ailesine ait bir akut faz proteinidir (46). Tillett ve Francis tarafından 1930 yılında pnömokoka bağlı pnömonili hastalarda keşfedilmiştir.

Yaklaşık 20 saatlik bir yarılanma ömrü vardır. İnflamatuar bir uyarandan 4-6 saat sonra kanda seviyesi yükselerek 24-38. saatte maksimum düzeye ulaşır. Enflamasyon ve doku hasarı boyunca seviyesi yüksek seyreder. Enflamasyon sona erdikten 3-5 gün içinde ise normal seviyesine iner (47). Bu fizyoloji ışığında CRP düzeyinin günlük takibinden ziyade 3 günde bir takibinin klinik açıdan daha anlamlı olacağı düşünülmelidir.

Karaciğer doku kültürleri ile yapılan çalışmalarda IL-6'nın CRP mRNA sentezinin kuvvetli bir uyarıcısı olduğu gösterilmiştir (48,49).

CRP, hepatositlerden dolaşıma geçerek hasarlı hücre duvarı ile immün yanıtın şiddetlenmesinde rol alır. Bunu da kompleman aktivasyonuna yol açıp fagositik hücrelere bağlanan CRP-ligand komplekslerini oluşturarak sağlar (46).

CRP seviyesi yalnızca enfeksiyöz inflamasyon durumlarında yükselmemektedir. Cerrahi girişim, travma, bazı onkolojik hastalıklar, sistemik otoimmün hastalıklar da CRP'yi yükselten diğer nedenler arasındadır (50,51). Tek başına duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımı kan dolaşımı enfeksiyonları hakkında daha fazla fikir vermektedir. CRP, sadece tanıda değil antibiyoterapiye klinik yanıtı değerlendirme amacı ile de kullanılmaktadır. Birçok çalışmada tek CRP ölçümünden ziyade seri ölçümlerin prognoz ve tedavi takibinde daha yararlı olduğu belirtilmiştir (52).

Silvestre ve ark. 2009 yılında 158 hasta ile yaptıkları çalışmada ise CRP düzeylerinin sepsis tanısı ve prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olmadığını ifade etmişlerdir (53).

2.1.4.3.2. Prokalsitonin-PCT:

Kalsiyum homeostazında rol alan kalsitonin hormonunun öncüsü 13 kDa molekül ağırlığı olan 116 aminoasitlik bir prekürsör peptiddir. İnsan PCT'si, 11. kromozomda bulunan Calc-I geni tarafından kodlanır (54).

Sağlıklı bireylerde tiroid bezi C hücreleri ve yağ doku hücrelerinde üretilir ve serumda düzeyleri saptanamayacak derecede düşüktür (<0,01 ng/ml).

Sistemik enflamasyon varlığı tiroid dışı kalsitonin gen tanıma sürecini başlatır. Bu süreçte kalsitonin henüz saptanmamasına karşın olgunlaşmamış PCT kan dolaşımına salınır. Bu salınmanın ise uyarıcı endotoksin ve sitokinlerin sayesinde PCT'nin kalsitonine dönüşümündeki proteolitik basamağın inhibe olması ile gerçekleştiği düşünülmektedir (55).

Assicot ve arkadaşları tarafından 29 yıl önce mikrobiyal enfeksiyonlardan kaynaklanan sistemik enflamasyonun tanısında ve prognozunda bir biyobelirteç olarak tanımlanan PCT'nin hepatik, pulmoner, intestinal ve pankreas kökenli nöroendokrin hücrelerden de salınımının olduğu bilinmektedir (56,57).

Prokalsitonin Fizyolojisi: Enfeksiyon durumunda bakteriyel endotoksin uyarıcısı ile serumda PCT düzeyleri 2-4 saat sonra belirlenebilir ve bu süre CRP ye kıyasla daha kısadır. Pik değere ise 6-12 saat içerisinde ulaşır. 24-48 saat yüksek seviyede kalıp 2 gün sonunda bazal düzeye iner. Yarı ömrü 25-30 saattir (58).

Sistemik enfeksiyon tablosu olmayan bireylerde serum konsantrasyonları <0,05 ng /ml olarak görülmekte iken kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde ise enfeksiyon olmadığı halde 0,25 ng/ml ye kadar varan düzeylerde görülebilmektedir (59).

Buna karşın Meisner ve ark. YBÜ'de yatan 69 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bir araştırmada PCT yarılanma ömrünün renal disfonksiyon durumunda (kreatinin klirensi <30 ml /min) 26.1-33.1 saat, normal renal fonksiyon durumunda 22.3-28.9 saat olduğu ve bu iki grup karşılaştırıldığında yarılanma ömründe anlamlı ölçüde değişiklik olmadığı gösterilmiştir ki bu da renal atılımın PCT eliminasyonuna temel yol olarak katkıda bulunmadığına işaret etmektedir (60).

Prokalsitonin Klinik Kullanımı: Özellikle PCT'nin dolaşımdaki yüksek düzeyleri menenjit, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, kateter enfeksiyonları, cerrahi sonrası komplikasyonları içine alan ciddi bakteriyel enfeksiyonların varlığını gösterebilmekte ve prognoz hakkında fikir verebilmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonu şüphesi olan bireylerde yüksek serum PCT seviyeleri sıkça gözlenmiştir (61,62).

Prokalsitonin seviyesi ile bakteriyel yük arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur (63).

Gram negatif bakteriyemilerde, gram pozitif bakteriyemiye oranla daha yüksek PCT düzeyleri elde edilmiştir (64).

Klinik pratikte bakteriyel enfeksiyonu tespit edilen bireylerde antibiyoterapi başlangıcından itibaren 24 saat içerisinde PCT seviyelerinde %30 un üzerinde düşme gözlemlenmesi uygun antibiyotiğin seçildiğini ve enfeksiyonun denetim altında olduğunu göstermektedir (65).

Bu da bize özellikle kritik durumu nedeniyle YBÜ'de yatan hastalarda antibiyoterapi yanıtının ve klinik iyileşmenin değerlendirilmesiyle bağlantılı olarak PCT seviyesini monitörize etmenin gerekliliğini ve önemini kanıtlar.

Kritik enfeksiyonlarda ve sepsiste PCT'nin; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi her vizitte dikkatle değerlendirilen klinik parametrelere göre daha erken pozitifleşmesi tanıda etkin bir biyobelirteç olarak PCT'yi bir adım öne çıkarmıştır.

Ancak artmış PCT düzeyleri her zaman bakteriyel enfeksiyonları işaret etmeyebilir. Yanık, mekanik hasar cerrahi gibi travmalar, medüller tiroid CA, karsinoid sendrom, küçük hücreli akciğer CA gibi nöroendokrin tümörler ve sıcak çarpması, mezenterik iskemi, pankreatit, inhalasyon hasarı, vaskülitin bazı formları gibi nonenfeksiyöz sistemik inflamasyonlar da PCT seviyesini yükselten sebepler arasındadır. Ancak bu hadiselerdeki artış seviyesi bakteriyel enfeksiyonlardaki PCT artışı kadar anlamlı bulunmamıştır (66).

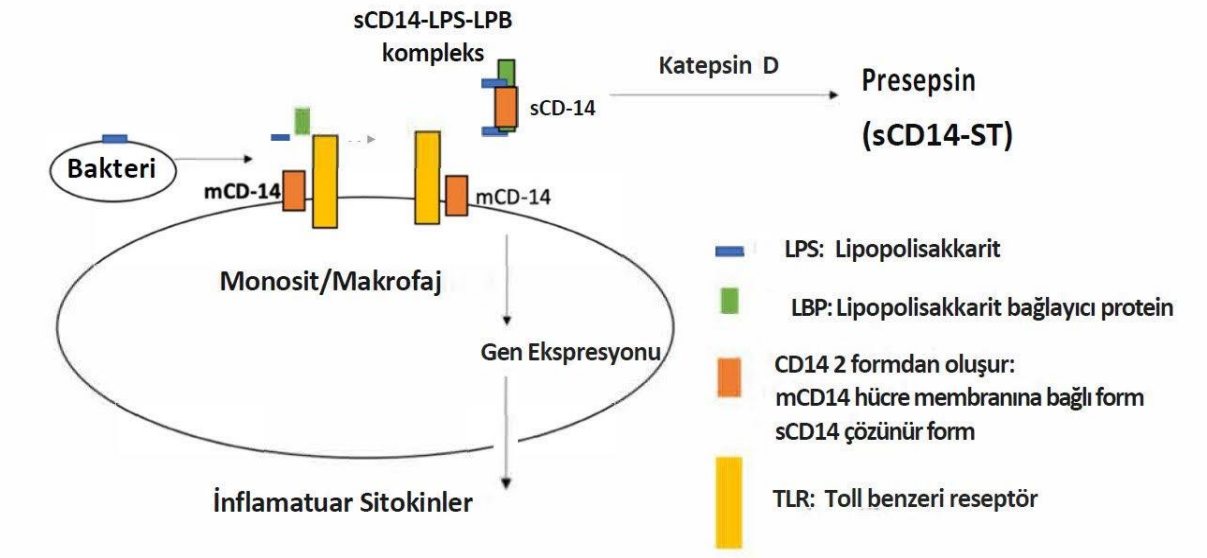
PCT'nin 0,5 ng/ml üzerindeki tüm seviyeleri anormal durum olarak değerlendirilmelidir (67).

2.1.4.3.3. Presepsin (sCD14-ST):

Monosit /makrofajların yüzey zarlarında bulunan bir glikoprotein olan CD14 isimli reseptörün plazmada ölçülebilen çözünür alt tipi s-CD14'ün N terminal fragmanı diğer adı ile presepsin ilk kez 2004 yılında sepsis belirteci olarak tanımlanmıştır (8).

İmmünolojik bir biyobelirteç olarak değerlendirilen presepsinin, kazanılmış bağışıklık sisteminin düzenleyici bir molekülü ve monosit fagositozunun uyarıcısı olabileceği düşünülse de biyolojik işlevi henüz iyi bilinmemektedir (68).

Presepsin Fizyolojisi: CD14 reseptörü aynı zamanda bir Toll-like reseptör (TLR) üyesidir. CD14 çözünür (sCD14) ve membrana bağlı (mCD14) form olmak üzere 2 alt formdan oluşur. sCD14 yapısının, CD14 reseptörünün kanda katepsin gibi proteazlar tarafından bölünmesi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Bu reseptör gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaları onların lipid, peptidoglikan gibi yüzey yapıları ile tanır. Bu tanıma lipopolisakkaritlerin (LPS) lipoprotein bağlayıcı proteinlerle (LBP) kompleks oluşturması sayesinde gerçekleşir (69). Bakteri varlığında TLR-4 ü aktive olarak proinflamatuar kaskadı başlatır. Enfeksiyöz ajanların monositleri aktive etmesi sırasında presepsin plazmaya salınır (70). Özetle bir dizi sinyal akışı ile immün yanıt cevabından sorumlu enzim aktivasyonu ve çeşitli sitokinlerin salınımı meydana gelir (Şekil 2), (71).



Şekil 2: Presepsinin doğal bağışıklıktaki yeri (71,72).

Presepsin seviyesinin enfeksiyon başlangıcının 2. saatinde artmaya başladığı, 3 saatte pik değere ulaştığı ve sonrasında 4-8 saatte kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir. Plazma yarı ömrü ise 4-5 saattir (73).

Hemodiyaliz alan bireylerde anlamlı olarak serum presepsin düzeylerinin arttığı görülmüş, hemodiyaliz almayan bireylerde ise glomerüler filtrasyon hızının azalması ile bağlantılı olarak presepsinin serum seviyelerinin yükselebileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle gelecek çalışmalarda kronik böbrek hastalarında sepsis tanısı koyabilmek için presepsine ait bir eşik değer belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (68).

Presepsinin Klinik Kullanımı: Birçok çalışmada presepsinin sepsisin ve septik şokun erken tanısında yararlı bir biyobelirteç olduğunun gösterilmesinin yanında sepsisin prognozunu öngörmede kullanılabileceği ifade edilmiştir (74).

Ölen bireylerde yaşayanlara kıyasla başlangıçta bakılan presepsin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüş özetle presepsin, sepsis prognozunu tahmin etmede değerli bir parametre olarak değerlendirilmiştir (70).

Presepsin konsantrasyonu, CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında lokalize enfeksiyonu olan ve sepsis hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (75).

2.1.4.3.4. Myeloid Hücrelerde İfade Edilen Tetikleyici Reseptör-1[(The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM-1)]:

Enflamasyon, bir immün sistemin bir organizmanın doku yaralanmasına veya enfeksiyona karşı verdiği tepkidir. Enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattında doğal bağışıklık temel rol almaktadır. Konak yanıtının tetiklenmesi ve patojenlerin tanınması bu hat sayesinde gerçekleşir. Doğal bağışıklıkta görev alan Toll-like reseptörleri (TLR), RIG-I like reseptörler (RLR), Nod-like reseptörler ve myeloid hücreler üzerinde ifade edilen tetikleyici reseptör ailesinden (TREM) özellikle de TREM-1'i içeren bir grup kalıp tanıma reseptörleri (PRR) ile bazı zararlı mikroorganizmalar tanınır (9).

TREM ailesi TREM-1, TREM-2, TREM-3 (fare), TREM like transkript (TLT)-1 ve TLT-2'den oluşmaktadır. TREM gen kümesi, insan kromozomunda 6p21 ve fare kromozomunda 17c3 üzerinde yer almaktadır (76). TREM proteinleri yalnızca insanlarda ve farelerde bulunmaz, domuzlarda, sığırlarda, ineklerde ve tavuklarda da bulunur. TREM-2, TREM-3, TLT-1 ve TLT-2 rolleri daha az bilinen proteinlerdir (77). TLT-1, trombositler yüzeyinde ifade edilen bir reseptör olarak keşfedilmiştir**.** TREM-2'nin inhibitör bir reseptör olarak makrofajlarda inflamasyonu engellemede rol alması mümkündür (78,79). Bu ailede yer alan TREM-1 (CD354) ise son yayınlarda en çok çalışılan aktivatör reseptördür.

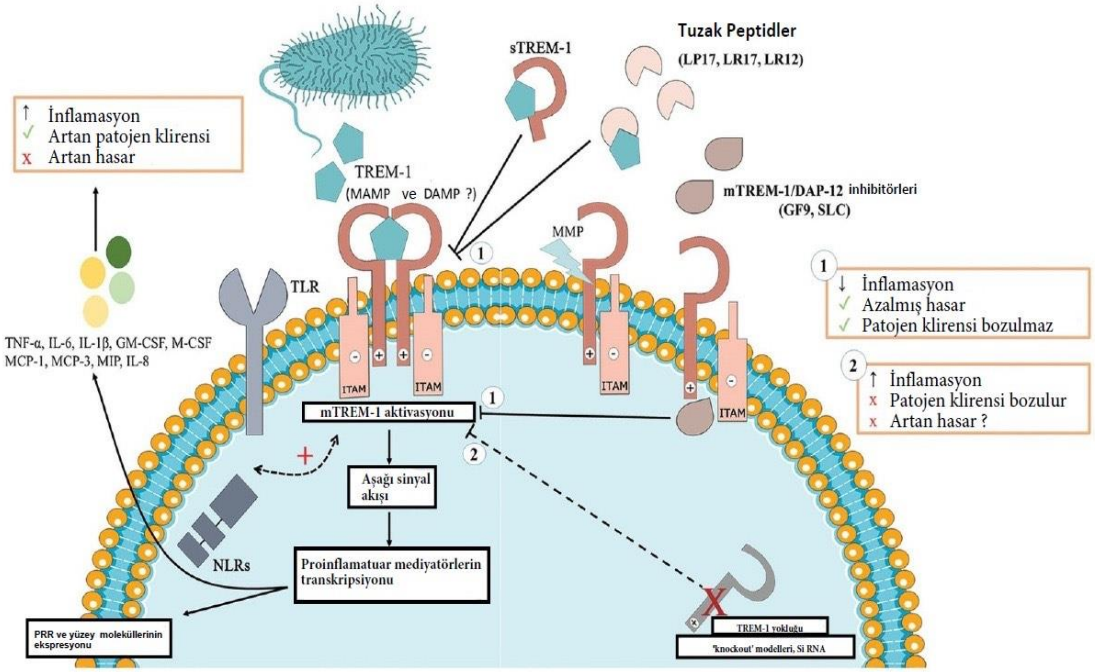
Enfeksiyon hastalıkları teşhis ve prognozu için geliştirilen duyarlı ve faydalı bir biyobelirteç örneği olarak ilk kez 22 yıl önce Bouchon ve ark tarafından tanımlanan TREM -1 (CD354), immünglobulin süper ailesinin üyesi bir transmembran reseptörüdür. 30 Kda boyutunda glikoprotein yapıdadır. Hücre dışı, kısa stoplazmik parça ve hücre içi bir parçadan

oluşur. Lizin kalıntıları bulunan transmembran alanı ile aspartat kalıntıları bulunan ITAM (immünoreseptör tirozin bağımlı aktivatör protein) reseptörü ile bağlantı kurar.

TREM-1 Monosit /makrofaj, nötrofil ve trombosit gibi myeloid hücrelerin ve epitelyal, endotelyal hücreler gibi nonmyeloid hücrelerin yüzeyinde ifade edilmektedir (9,80,81).

TREM-1 Patofizyolojisi: Bakteriyel enfeksiyonlarda membranla ilişkili TREM-1 (mTREM-1), muhtemelen MAMP (mikrobiyal ilişkili moleküler kalıp) ve DAMP (tehlike/hasar ilişkili moleküler kalıp) ligandlarını tanır. ITAM reseptörü ve bir sinyal iletim molekülü olan DAP-12 ile ilişki kurar. Aktivasyondan sonra mTREM-1 oligomerler oluşturur ve aşağı doğru bir sinyal akışıyla beraber, sitokin (TNF-alfa, IL-6 gibi), kemokin, transkripsiyon faktörleri ve yüzey molekülleri gibi bir dizi proinflamatuar mediyatörler salgılanır. İmmün sistem aktivasyonunun bakteriyel klirensi sağlamada faydalı etkileri olduğu bilinmesine rağmen aktivasyon şiddetlendiğinde bu durum doku hasarı ile sonuçlanabilir (Şekil 3), (82). TREM-1, patojenlere karşı inflamatuar yanıtı artırmak için Toll-like reseptörler (TLR) ile sinerji oluşturarak hareket eder, nihayetinde düzensiz konak yanıtına ve sepsis tablosu ile seyreden organ disfonksiyonuna neden olur (9,83,84).

TREM-1 dimerizasyonunun hücre içi sinyallerin aktivasyonunda ve iletiminde önemli bir adım olduğu keşfedilmiştir (85).



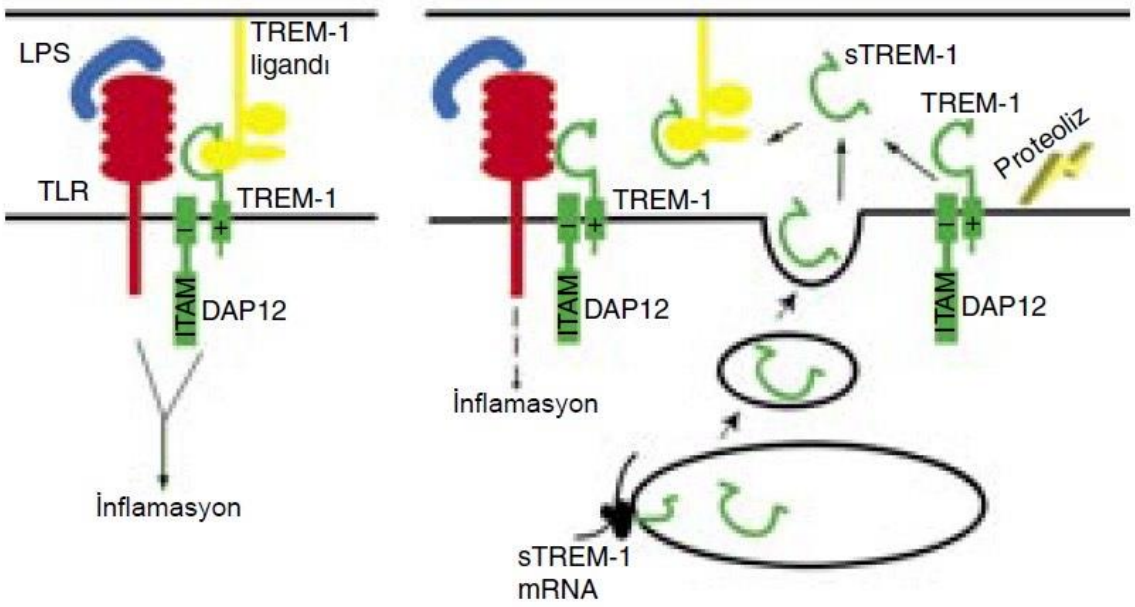
Şekil 3: TREM-1'in bakteriyel enfeksiyonlardaki rolü (82).

TREM-1'in bakteriyel enfeksiyonlardaki rolünü keşfetmek için hayvanlar üzerinde septik şok indüklenmesi yoluyla deneysel araştırmalar yapılmıştır. Bu yolla farklı yayınlarda TREM-1 ligandlarına TREM-1 yerine bağlanıp dolaylı yoldan TREM-1 aktivasyonunu inhibe eden tuzak reseptör adı verilen birkaç peptid yapıda molekül (LP17, LR17, LR12) ve TREM-1 ile DAP-12 adı verilen sinyal iletim molekülü arasındaki etkileşimi inhibe eden GF9 ve SLC kullanılmıştır (Şekil 3), (82,85–91). Bunlar arasında LR17 kökenli peptid olarak bilinen LR12'nin domuzlarda sepsis gelişimini önlediği belirlenmiş, insan sepsis tedavisinde ise randomize kontrollü klinik çalışmada faz 2 aşamasındadır (92). Sonuç olarak farmakolojik inhibisyon yolu ile farelerde sağ kalım oranlarının arttığı, plazmada proinflamatuar sitokinlerin seviyelerinin azaldığı görülmüş ve mTREM-1 blokajının gelecek bakteriyel enfeksiyonlarda ümit vadeden bir tedavi yöntemi olabileceği öngörülmüştür.

Farelerde TREM-1/3 ün tamamen yok edilmesi ile ise farmakolojik inhibisyonda görülenlerin aksine artmış mortalite, artan bakteriyel yük ve kötü prognoz ile sonuçlanmış bu da TREM-1'in patojene karşı savunmada önemli rolü olduğunu kanıtlar niteliktedir (82,93).

TREM-1 ile yapılan ilk araştırmalarda sadece enfeksiyöz hastalıklarda önemli bir rol üstlendiği düşünülürken, ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda nonenfeksiyöz hastalıkların da patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (94–96).

sTREM-1 (Soluble TREM-1) : TREM-1, hücre zarına bağlı formdaki ekspresyonuna ek olarak çözünür bir faktör (sTREM-1) olarak salınır (83). sTREM-1, aktif fagositik hücre zarlarından geçerek serum dahil insan vücut sıvılarında saptanabilir (97). Sinyal ileten bir molekül olmadığı, ancak kana salındığında endojen ligandlar için TREM-1 ile rekabet edebildiği belirtilmiştir (98,99). Oluşumu konusunda 2 hipotez mevcuttur. Önceki çalışmalar membrana bağlı form üretilirken aynı mRNA'dan üretilen bir izoform olarak ya da TREM-1'in bir matrix metalloproteinaz (MMP) tarafından proteolitik bölünmesi ile sTREM-1 salınımının gerçekleştiğini belirtmektedir (Şekil 4), (100–102).



Şekil 4: TREM-1 ve sTREM-1 (102).

sTREM-1'in TREM-1'in hücre yüzeyindeki aktivitesini tam olarak yansıtmaması aksine TREM-1'in ligandlarına bağlanarak enflamasyon amplifikasyonundaki rolünü engellemesi ve septik hastaların kanında yüksek seviyelerinin iyi sonuçlar ile ilişkili olması sTREM-1'i antiinflamatuar bir molekül olarak nitelendirmiştir. Adeta bu durumu kanıtlarcasına bazı çalışmalarda YBÜ'ye kabul edilip ölen hastaların yatışlarının ilk gününde serumlarında düşük sTREM-1 seviyeleri bulunmuştur (82,86,103).

sTREM-1 pnömonili hastaların bronkoalveolar lavajında (BAL) saptanabilir (104). Toplum kökenli pnömoni nedeniyle ölen hastalarda serum sTREM-1 seviyeleri ise nonenfeksiyöz pulmoner hastalıkları olanlara kıyasla yüksek bulunmuş (82,105,106).

Solunum sistemi enfeksiyonlarında solunum yolu örneklerinin yanı sıra diğer vücut sıvılarında da anlamlı yüksek sTREM-1 düzeyleri incelenmiştir (82). Bakteriyel keratitte gözyaşında (107), *Helicobacter pylori* ile enfekte hastaların mide suyunda (108,109), bakteriyel menenjitte beyin omurilik sıvısında (110) ve çocuklardaki bakteriyel diyare gibi bazı enfeksiyöz hastalıklarda (111) sTREM-1 seviyeleri incelenmiş ve sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Ancak diğer bakteriyel enfeksiyonlardaki rolü hala tartışmalıdır ve aydınlatmak için gelecekteki araştırmalar önem arz etmektedir.

SIRS, sepsis, pnömoni vb. çeşitli enfeksiyon hastalıkları tanısında faydalı olabileceğine dair görüş birliğiyle kapsamlı araştırmalar yapılmaya devam ederken; aynı zamanda inflamatuar bağırsak hastalıkları (Crohn), romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıkları da içeren bir grup hastalıkta serum sTREM-1 seviyelerinin yüksek saptandığı belirtilmiştir (112,113).

Bir çalışmada hastalarının plazmasında sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek sTREM-1 seviyeleri saptanmış ve SLE'de hastalık aktivitesinde yararlı bir belirteç olabileceği öngörülmüştür (114). Başka bir çalışmada eş zamanlı enfeksiyonu olan SLE'li bireylerle enfeksiyonu olmayan SLE'li bireylerin serum sTREM-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış ve bu hastalar arasında diagnostik ayrım yapılamayacağı ifade edilmiştir (115).

2.1.4.3.5. CD64 (FcyRI):

CD64, monomerik IgG (immünglobulin G) tipi antikorları yüksek afinite ile bağlayan bir Fc reseptörü olarak bilinen yapısal olarak monosit ve makrofaj hücrelerinin yüzeylerinde bulunan bir membran glikoproteinidir. İnsanlarda kromozom 1 üzerinde 3 farklı geni bulunan CD64, Fc-gama reseptörü 1 (FcyRI) olarak da adlandırılmaktadır (116,117).

Monosit ve makrofajların yanı sıra inaktive nötrofiller üzerinde de düşük miktarda bulunduğu bilinmekle beraber enfeksiyon veya endotoksemi gibi durumlar varlığında bakteri duvarı bileşenleri, proinflamatuar sitokinler gibi uyarıcı faktörlerle 4-6 saat içerisinde nötrofillerde CD64 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Konsantrasyonunda 2. saatte bir artış ve 6. saat sonunda daha belirgin bir artış ile bifazik bir ifade kalıbına sahiptir. Uyarıcı faktörlerin yokluğunda ise nötrofil yüzeyindeki CD64 ekspresyonunun 48 saat içerisinde azalıp 7 gün içerisinde bazal seviyelerine indiği bilinmektedir (118). İn vitro çalışılan kan örneklerinde nispeten stabil kalan ve flow sitometri ile kolayca saptanan CD64, sistemik enfeksiyon ve sepsiste uygun bir tanı belirteci olarak nitelendirilmiştir ancak YBÜ'de prognostik belirteç olarak CD64'ün rolü ile ilgili literatür bilgisi sınırlıdır (119–121).

Nötrofillerde CD64 ekspresyonun cinsiyete göre farklılık göstermediği ancak yaşa bağımlı olarak değişkenlik gösterdiği yenidoğanlarda yetişkinlere oranla yüksek CD64 seviyelerinin saptandığı ifade edilmektedir (122). Özellikle ağırlıklı olarak yenidoğan ve çocuklarda CD64'ün sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlardaki tanısal değerinin analiz edildiği yayınlar daha sık görülmekle beraber son yıllarda erişkinlerdeki etkinliği üzerine çalışmalar da görülmektedir (120,123).

Kritik 548 YBÜ hastasını içeren geniş gözlemsel bir çalışmada CD64'ün sepsis tanısında ROC analizinde 0,94 değer ile %89 duyarlılık ve %87 özgüllük saptanmış, CRP ile kombinasyonunda ise her iki belirteçteki anormal yüksekliğin %92 olasılıkla sepsis tanısı koydurduğu görülürken, ikisinin normal düzeylerinin ise %99 olasılıkla sepsisi dışladığı belirlenmiştir (124).

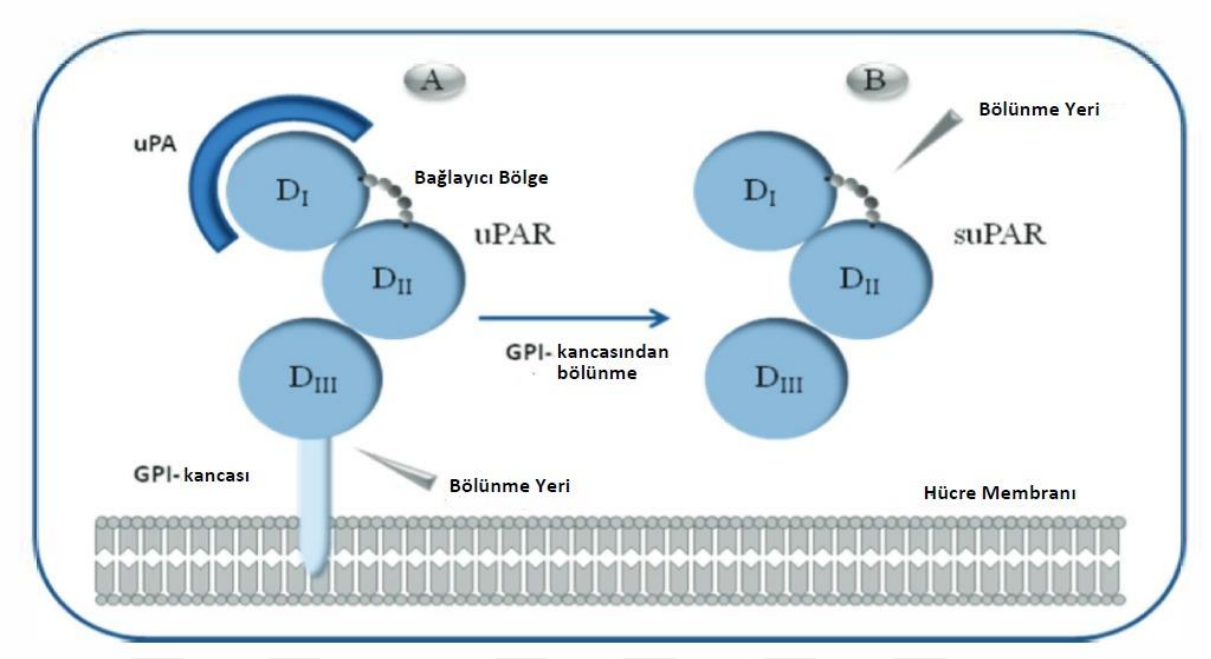
YBÜ'ye kabul edilen hastalarda bakılan nötrofillere özgü CD64, KDE patojenini saptamak için geliştirilen 16srRNA gen PCR'ından yararlanılan septik hastaları belirlemede faydalı ilk basamak test olarak onaylanmıştır (125).

CD64 düzeyinin birkaç saat içerisinde az miktarda kan ile çalışılabilir basit bir test olması avantajdır. Ancak CD64 ile ilgili olarak akış sitometri yöntemi çalışılan bir laboratuvara ihtiyaç duyması ve yayınlarda cut-off değerlerinin çeşitlilik göstermesi sınırlılıklarından biridir. Kritik hastalardaki seri ölçümlerinin kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ve prognozdaki yeri ile viral ve fungal kaynaklı sepsis tanısına ilişkin kısıtlı sayıda literatürün varlığı, bu belirteçle ilgili daha fazla sayıda araştırmaların yapılmasını gerekli kılmıştır.

2.1.4.3.6. SuPAR (Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor):

Ürokinaz tip plazminojen aktivatör yapısı (uPA); bir serin proteaz, reseptör (uPAR) ile inhibitörler olmak üzere 3 bileşene sahiptir. uPAR, monosit, makrofaj, T-lenfosit, nötrofil gibi immünitede görevli hücrelerin yanı sıra endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, megakaryositler ve tümör hücrelerinde bulunur (126). Glikozil-fosfatidilinositol (GPI) ile bağlı bir membran proteini olan uPAR; hücre yüzeyine bağlanmakla sınırlı kalmaz, enzimler aracılığıyla GPI kancasından bölünüp membrandan ayrılarak aynı zamanda çözünür bir form olan suPAR'ı oluşturur (127).

İlk olarak 1991 yılında Ploug ve ark. tarafından tanımlanan suPAR yapısal farklılıkları olan 3 çeşit formdan oluşur (Şekil 5), (126).



Şekil 5: SuPAR yapısı ve oluşum mekanizması (126).

SuPAR; kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveoler lavaj sıvısı, tükürük, meni gibi çeşitli vücut sıvılarında düzeyleri ölçülebildiği bilinen bir molekül olup hücre adezyonu, migrasyon, kemotaksi, farklılaşma, invazyon, proliferasyon, immün aktivasyon, dokunun yeniden toparlanması, sinyal iletimi gibi çeşitli immünolojik fonksiyonlarda rol almaktadır. LPS gibi bakteriyel bileşenlere, TNF-alfa, IFN-gama gibi inflamatuar sitokinlere yanıt olarak mononükleer hücreler ve T lenfositlerden yukarı regüle edilip salınır (118).

Serum düzeyleri açlık gibi faktörlerden etkilenmez ve konsantrasyonları gün boyu stabil seyretmektedir (128,129).

SuPAR seviyelerinin ileri yaş, sağlıksız beslenme, sigara kullanımı, düşük fiziksel hareketlilik gibi durumlardan etkilendiği ve bu koşulların varlığında yüksek seviyeler görüldüğü bilinmektedir (130).

İmmün sistemin aktivasyon durumunu yansıtan suPAR, enflamasyon derecesinin belirlenmesi için iyi bir belirteç olarak gözükmektedir. Yüksek suPAR seviyeleri, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıklarda immün yanıtın derecesi ile ilişkili olarak prognoz hakkında önemli bilgiler vermektedir.

Aktif tüberküloz, pürülan menenjit, HIV enfeksiyonu, sıtma, sepsis, siroz, multiple skleroz (MS), kanserler gibi bir dizi hastalıkta saptanan yüksek suPAR seviyeleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (131–134).

Yüksek SuPAR düzeylerinin sepsis, SIRS ve bakteriyemisi olan kritik hastalarda tanısal değerinin düşük olduğu ancak CRP, PCT gibi belirteçlere göre daha yüksek prognostik gücünün olduğu ve YBÜ'de sık kullanılan skorlama sistemleri ile yüksek korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (135). 2020 yılında yayınlanmış başka bir çalışmada ise 29'u SIRS ve 59'u sepsis olan hastaların serumlarında PCT ve suPAR düzeylerine başvurunun 1. 3. ve 7. günlerinde bakılmış, sepsis grubunda SIRS grubuna göre serum PCT ve suPAR seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve 1. günde bakılan suPAR'ın sepsisi PCT'ye göre tahmin etmede daha iyi bir tanı aracı olduğu belirlenmiştir (136).

2.2. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU VE SEPSİS

Birbiri ile ilişkili olduğu düşünülen KDE ve sepsis terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılsa da ikisi arasında patofizyolojiden kaynaklanan ince bir ayrıntı bulunmaktadır. KDE yalnızca hastalığa neden olan kan dolaşımında bir mikroorganizma varlığını (bakteriyemi fungemi, viremi gibi) ifade ederken, sepsis ise enfeksiyona karşı düzensiz, aşırı bir konak yanıtından kaynaklanan yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu tablosu ile karakterizedir. Sepsis patogenezi uzun yıllardır üzerinde tartışılmaya devam edilen çok farklı komponentleri olan karmaşık bir süreç olarak bilinmektedir (43).

Normal şartlar altında sağlıklı bir immün sistem KDE'yi komplikasyon gelişmeden vücuttan temizleyebilmektedir. Yani savunma mekanizmaları ile patojen kontrolü sağlanırsa KDE, sepsise ilerlememektedir. Bu da KDE vakalarının tümünün sepsis tablosu ile sonuçlanmayacağını ifade eder (43).

2.3. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU

Eski tanımı ile nozokomiyal enfeksiyon olarak bilinen sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların (SHİE) uzun yıllardan beri artan tedavi maliyetlerinin yanı sıra önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinen bir gerçektir. Sağlık kurumuna başvuru sırasında enfeksiyon bulgusu olmayan veya inkübasyon sürecinde olmayan, hastaneye başvurunun 3.günü ve ilerisinde gelişen, kurumda verilen hizmetle bağlantılı olarak taburculuk sonrasında enfeksiyonun tipine bağlı 7-10 gün içinde gelişen, cerrahi enfeksiyonlarda ise işleme bağlı

olarak 30-90 gün içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlar SHİE olarak tanımlanmaktadır. Protez gibi bir yabancı cisim varlığında ise bu süre 1 yıla kadar uzamaktadır (14,137).

SHİE, dünya genelinde ciddi bir sağlık problemi olup yataklı tedavi merkezlerinin kalite düzeyini göstermektedir. DSÖ tarafından yapılan araştırmalara göre 2011 yılında gözlemlenen bulgular ışığında, gelişmekte olan ülkelerde SHİE görülme oranı %5,7- %19,1 arasında değişkenlik gösterirken, diğer yandan gelişmiş ülkelerde %3,5- %12 oranları arasında farklılık göstermektedir (138,139).

SHİE'lerin büyük bir kısmını ise yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Dünya genelinde tahmin edilen YBÜ'lerinde enfeksiyon prevalansının %30 üstünde olması çarpıcı bir durumdur (140). Erken antibiyoterapi başlanması ile klinik sonuçları iyileştirmek ve mortaliteyi azaltmak özellikle bu hastalarda kritik önem arz etmektedir. Ancak özellikle son yıllarda bakterilerde görülen artan direnç eğilimi hastaların yaşamını tehdit etmekle birlikte klinisyenleri antibiyoterapi seçimi ve devamlılığı konusunda kısıtlamaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda SHİE hızı ise %1 ila %16,5 aralığında görülmüştür (141). YBÜ kliniklerinde ise %5,3- %65,3 aralığında değişen SHİE oranları vardır (142).

Yayımlanan 1982 yılındaki bir çalışmada genel tıbbi/cerrahi servis hastalarının hastanede kaldıkları süre boyunca enfeksiyona yakalanma riski %6 iken YBÜ'deki kritik hastalarda hastane enfeksiyonu gelişme riski %18 bulunmuştur (143). Yoğun bakım ünitelerinde 2-7 kat daha fazla hastane enfeksiyonu edinme riski vardır (144–146).

Klinisyenlerin karşılaştığı zor problemlerden biri olan KDE'nin ise, yoğun bakım ünitesine olan tüm yatışların %7 sinde ilk ay içerisinde meydana geldiği bilinmektedir (147).

Yoğun bakım ünitelerine yatışı olan hastalarda KDE ile ilişkili ölüm oranları %35-50'lere ulaşmaktadır**.** YBÜ'de takip edilen enfeksiyonu olmayan hastaların ölüm oranlarının ise daha düşük olduğu belirlenmiştir (148,149).

Özellikle YBÜ'ye yatış desteği gereken grup içerisinde yer alan yenidoğan ve yaşlı bireylerde olduğu gibi uç yaş noktalarında artmış KDE riski mevcut olsa da risk faktörlerini yaş ile sınırlamak mümkün değildir.

Santral venöz kateterler, invaziv mekanik ventilasyon, üriner kateter gibi invaziv alet kullanımındaki artış, diyabet, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, sirozun da içinde yer aldığı çoklu komorbiditeler, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı, deri kaybı ile giden dekübit ülserleri, artan solid organ ve kemik iliği nakilleri, immünsüpresyonun varlığı, malnütrisyon, uzayan yoğun bakım yatış süresi, kurumla ilgili olarak kötü fiziksel koşullar, personelin bilgi eksikliği, asepsi ve izolasyon prosedürlerine uyulmaması KDE riskini artıran faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda KDE odak göz önünde bulundurulduğunda ventilatör ilişkili pnömoni, santral kateter ilişkili, üriner kateter ilişkili, intraabdominal ve cerrahi alan enfeksiyonları ile kaynağı tanımlanmamış primer KDE olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Patojen dağılımı ise enfeksiyon odağına ve hastanın klinik özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ön planda gram pozitif bakterilerin neden olduğu KDE, total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalarda fungal etkenlerin ön planda olduğu KDE, hematolojik ve solid organ malignitelerinde gram negatif basillere bağlı KDE, yanık hastalarında ise *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu KDE daha sık görülmektedir (150,151).

Kan dolaşımı enfeksiyonları, 1995 yılında yayımlanmış EPIC araştırmasında %12'lik oranla bütün hastane enfeksiyonları arasında en sık görülen 4. enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir (152). Nozokomiyal kaynaklı KDE'lerin %85'inin kateter sebepli, bunlar arasında da özellikle santral venöz kateterlerin (SVK) önde gelen sebep olduğu bildirilmektedir (153).

Güncel bilgiler ışığında ülkemizde de önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak mikroorganizmaların giderek artan direnç geliştirme tablosu YBÜ'deki KDE tanılı hastaların yönetimini zorlaştırmaktadır (154).

2.4. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun bakımda farklı tanılarla takip edilmekte olan hastaların klinik durumlarındaki anlık değişimler, yaşam destek ünitelerinin desteği altında olduklarından farkedilememekte ağırlıklı bir kısmında şuurda bozulma durumu terapötik düzeyde sağlanmakta bu hastalarda klinik takiple mortaliteyi, morbiditeyi ve prognozu öngörmek zorlaşmaktadır. Bu zorluklara ek

olarak maliyeti azaltma ve kaynakların verimli kullanımı hedefi klinik karar ve uygulamalarda klinisyenlere rehberlik edecek bazı skorlama sistemlerinin kullanımını gündeme getirmiştir.

İlk olarak 1970'lerde gündeme gelen skorlama sistemleri, yıllar içerisinde yapılan klinik araştırmalarda yenilenmiş, 3. ve 4. jenerasyonları oluşturulmuştur (155).

Mortalite ve morbiditeyi öngörmede temelde skorlama sistemleri, prognozu ve organ yetmezliğinin derecesini belirleyici olarak 2 ayrı grupta sınıflandırılmış ve yoğun bakımlarda günlük pratikte bu şekilde kullanımları kabul görmüştür (156).

2.4.1. APACHE II Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

APACHE skorunun 4 versiyonu vardır. Prognostik skorlama sistemleri içerisinde yoğun bakım klinik pratiğinde en sık APACHE II skoru kullanılmaktadır. İlk geliştirilen skorlama sistemi APACHE I ilk olarak 1981 yılında tanımlanmış, vücudumuzun 7 ana organ sisteminin değerlendirildiği (kardiyovasküler, solunumsal, gastrointestinal, renal, nörolojik, metabolik ve hematolojik) 34 fizyolojik parametreden oluşan ve bunların her birine 0-4 arasında puan verilip bu puanların toplanması ile oluşan bir sistemdir. Hastalık şiddetinin tespitinde kullanılır (157).

Knaus ve ark tarafından 1985 yılında APACHE II skoru sadeleştirilmiş ve yenilenmiş form olarak geliştirilmiştir (158). Yaş, akut fizyolojik skoru ve kronik tıbbi durum olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Akut fizyolojik skoru belirlenirken hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatine ait en kötü değerler kaydedilir. Hesaplanabilen en yüksek puan 71 dir. Puanın artması mortalitenin artması ile kuvvetle ilişkilidir (157). Fizyolojik parametre sayısı 34'ten 12'ye düşürülmüş, laktat düzeyi, serum osmolaritesi, anerji için deri testi gibi APACHE I de bulunan parametreler APACHE II de yer almamıştır. Yine APACHE I den farkı, BUN yerine kreatinin, serum bikarbonatı yerine arteriyel pH kullanılmıştır.

Vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenizasyon, arteriyal pH, venöz HCO_3, sodyum, potasyum, serum kreatin, hematokrit, lökosit ve GKS (Glasgow Koma Skalası) APACHE II sistemi içerisinde değerlendirilen fizyolojik parametreler olarak yer almaktadır (158).

Hastalık tanılarının ve yoğun bakıma geliş tanısı, hematolojik maligniteler gibi bilgilerin detaylandırılmasıyla 1991 yılında APACHE III geliştirilmiş, 2006 yılında ise mekanik ventilasyon ve trombolitik tedavi uygulamalarının eklendiği APACHE IV yayınlanmış ancak

bu skorlama sistemleri için geliştirilen yazılım programına ücret talep edilmesi nedeniyle APACHE II kadar yaygın kullanım alanı bulamamıştır (159).

2.4.2. GKS (Glasgow Koma Skoru)

YBÜ'de akut beyin hasarı, travma gibi durumlarda nörolojik durumun hızlı bir şekilde değerlendirilip derecelendirilmesinde ve tedavi izleminde en sık kullanılan ölçektir. Sözel, göz ve motor yanıtın değerlendirildiği 3-15 aralığında puan verilen bu skorlamada tüm komutları en üst düzeyde yerine getiren hasta 15 puan alırken, tüm komutlara cevapsız olan hasta 3 puan alır**.** Ancak entübe, sedatize ve afazik hastalarda beyin sapı fonksiyon bozukluklarının evrelerini gerçekte yansıtamaması bu skorun bir eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır (159).

2.4.3. SOFA (Sequential Organ Failure Assesment)

Morbiditeyi, organ fonksiyon bozukluğunun derecesini değerlendiren 'organ yetmezliği skorlama sistemi' içerisinde yer alan SOFA, 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım derneği tarafından geliştirilmiştir (160). Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetmezliği olarak adlandırılmaktayken sepsis dışı sebeplere bağlı organ disfonksiyonlarının da değerlendirilmesinde yeterliliği belirlendiğinden ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi şeklinde açıklama değişikliğine gidilmiştir.

SOFA skoru 6 ana sistemde (santral sinir sistemi, solunum, kardiyovasküler, renal, karaciğer ve koagülasyon) organ yetmezliğini içerir. Her biri 0-4 puan arasında puan alır (160). Tanıdan ziyade mortaliteyi öngörmede faydalıdır.

2.4.4. QSOFA (Quick Sequential/ Sepsis Organ Failure Assesment)

Daha çok YBÜ dışında acil ve yataklı kliniklerde hayatı tehdit eden akut enfeksiyonlarda uyarıcı olan kolaylıkla hasta başı değerlendirilebilen bir skorlama sistemidir. 0-3 puan arasında kaydedilen parametrelerin olduğu bu skorlama SOFA kriterlerinin sadeleştirilmiş formu olarak kabul görmektedir. Her birine 1 puan verilen sistolik kan basıncı düşüklüğü (≤100 mmHg), mental durumda bozulma (GKS<15) ve yüksek solunum hızından (≥22/dk) oluşan 3 parametreye göre puanlandırılma yapılmaktadır. Toplam puanın ≥2 olması, hastane içi mortalite artışının göstergesi olarak değerlendirilmektedir (161).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE TARİHİ

‘’Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonunun Erken Tanısında Yeni Biyobelirteçlerin (Presepsin ve sTREM-1) Etkinliğinin Araştırılması’’ başlıklı araştırmamız tek merkezli, kesitsel, randomize kontrollü özellikte tasarlanmış olup, Eylül 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesi Kliniğinde yürütülmüştür.

3.2. ARAŞTIRMANIN POPULASYONU

Araştırmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi Kliniğinde >48 saat yatan 18 yaş ve üstü kadın ve erkeklerden oluşan toplam 88 hasta dahil edildi.

Araştırmamızda planlanan kriterlere uyan hastalara veya genel durumu itibariyle iletişim kurulamayan hastaların birinci derece yakınlarına araştırma hakkında bilgi verilip sözlü ve yazılı izinleri alınarak bilgilendirilmiş onam formu okutularak dolduruldu.

Anket formuna hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), protokol numarası, sigara kullanımı, kronik hastalıkları, vital bulguları (ateş, kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı), GKS, APACHE II, SOFA ve qSOFA skor değerleri, laboratuvar bulguları (lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı, CRP, PCT, D-dimer, albümin, glukoz, AST, ALT, serum laktat düzeyi, presepsin ve TREM-1), yoğun bakım enfeksiyon kaynağı, kan kültürü sonuçları kaydedildi. Presepsin ve TREM-1 dışındaki bu bilgilere hastanemiz elektronik veri tabanı PROBEL sistemi ve YBÜ’de rutin kullanılan hasta takip çizelgeleri aracılığıyla erişim sağlandı.

Yeni ortaya çıkan ateş yüksekliği (>38°C), titreme veya hemodinamik instabilite (hipotansiyon, taşikardi) gibi klinik bulguları olan hastalardan kan kültürü ve eş zamanlı serum örnekleri alındı. Kan kültüründe üreme olup kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan 48 kişi vaka grubu olarak ve herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayıp diğer nedenlerle yoğun bakımda yatmakta olan 40 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Vaka grubundaki tüm bireylerin yalnızca bir enfeksiyon epizodu araştırmamıza dahil edilmiştir. Aşağıda gösterilen dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri her iki grup için de geçerli kabul edildi.

Dahil edilme kriterleri;

- >48 saattir yoğun bakım ünitesinde yatan 18 yaş ve üstü erişkin hastalar
- Kendisi veya birinci derece yakını tarafından çalışmaya katılmayı onaylayanlar

Hariç tutulma kriterleri;

- 18 yaşından küçük hastalar
- Kanser, hematolojik malignite hastaları, kemik iliği veya organ transplant alıcıları
- İmmün düşkün hastalar (>1 mg/kg prednizolon alanlar), edinsel immün yetmezlikli hastalar, lökopeni ve nötropenisi olan hastalar
- Gebeler ve diyaliz hastaları
- COVID-19 enfeksiyonu tanısının ilk 10 günü içerisinde olan veya MAS tablosu olan (makrofaj aktivasyon sendromu) hastalar
- Kontaminasyon düşündüren kan kültürü üreme sonuçlarına sahip hastalar (tek şişede koagülaz negatif stafilokok (KNS), difteroid basil üremeleri vb.)
- Çalışmaya katılmayı reddedenler

3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE LABORATUVAR ANALİZİ

Hasta grubundan aynı anda farklı damarlardan alınan 2 set kan kültürü şişeleri BACT/ALERT® 3D (Biomerieux, Fransa) otomatize kültür cihazına yerleştirildi ve burada 5 gün inkübasyon planlandı. Şişeler arasında üreme sinyali verenlerden hazırlanan preparatlara Gram boyama uygulandı. Mac Conkey ve Koyun Kanlı Agar'a azaltma yöntemi ile ekim yapılarak 37°C de 24-48 saat etüvde bekletildi. Günlük olarak plaklar değerlendirildi. Bu metodlarla tanımlanamayan koloniler VITEK® 2 Compact (Biomerieux) otomatize sistemleri aracılığıyla tür düzeyinde identifiye edildi. Cilt flora üyesine ait mikroorganizma varlığı gibi kontaminasyon düşündüren tek şişe kan kültür üremeleri çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya dahil edilen kültür örnekleri ile eş zamanlı veya 24 saat içerisinde alınmış kan örneklerinde glukoz, CRP, PCT, WBC, nötrofil ve trombosit sayısı, laktat, D-dimer, AST, ALT, albümin değerleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan glukoz, albümin, kreatinin, AST, ALT, CRP, PCT testleri Roche cobas® 8000 biyokimya analizöründe ölçülmüştür.

Tam kan sayımı parametrelerinden nötrofil, lökosit, trombosit parametreleri Mindray BC-6800 Plus (Mindray Medical International Limited, Shenzhen, China) otoanalizöründe ölçülmüştür.

D-dimer testi STA Compact Max3 (Diagnostica Stago, France) cihazıyla immünotürbidimetrik yöntemle ölçülmüştür.

Kan gazında laktat seviyesi Siemens RAPIDLab® 1200 (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) cihazında ölçülmüştür.

Hastalardan venöz kan örnekleri 5 mL BD (Becton Dickinson, NJ, US.) vacutainer jelli plastik sarı kapaklı serum separatör tüplerine (SST) alındı. Tüp içeriğindeki pıhtı aktivatörü ile yeterli teması için 5-6 kez alt-üst edildi. Serum bölmeli tüplere uygun şekilde alınan numune, pıhtılaşmanın gerçekleşmesi için en az 20 dk bekletildikten sonra soğutmalı santrifüjde (2-8 °C) Beckman Coulter Allegra X-15R Centrifuge cihazında 15 dakika 1000xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serumlar 2 ayrı ependorf tüpüne paylaştırılarak -80 °C'de çalışılan güne dek saklandı.

Çalışma gününden 1 gün önce numuneler -80 °C'den çıkarılarak, önce -20 °C'ye yerleştirildi, sonrasında numunelerin +4 °C'ye yerleştirilerek çözülmesi sağlandı. Çalışma sabahında çalışmadan 1 saat önce ise numuneler +4 °C'den oda sıcaklığına alındı. Bu şekilde aşamalı olarak oda sıcaklığına getirme işlemi tamamlanmış oldu. Serum örnekleri çözündükten sonra vortekslenerek presepsin ve sTREM-1 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle (Synergy HT, Biotek Instruments, Inc., USA) cihazında çalışıldı.

3.3.1. Human Presepsin Ölçümü

Human Presepsin ELISA Kit katalog numarası: ELK8562 (ELK Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China) kitleri kullanılarak sandwich-ELISA yöntemiyle çalışma gerçekleştirildi. Human Presepsin kit insert bilgilerinde presepsin için analitik sensitivite (minimum en düşük ölçüm değeri): 0.058 ng/mL, saptama aralığı: 0.16-10 ng/mL, çalışma içi tekrarlanabilirlik (Intra-assay Precision : %CV <8% ve günler arası tekrarlanabilirlik (Inter-assay Precision) %CV <%10 olarak verilmiştir.

Bu kitte uygulanan test prensibi Sandwich enzim immünoassay'dir. Presepsin'e spesifik antikor (capture antibody) ile kaplanmış hazır mikro ELISA plate temin edilmiştir. 96'lık mikro ELISA kuyucuklarına standartlar ve numuneler eklenmiştir, ardından presepsin'e

özgü biyotinlenmiş konjuge antikor eklenmiştir. Daha sonra Horseradish Peroxidase'e (HRP) konjuge Avidin her mikroplate kuyusuna eklenmiştir ve inkübe edilmiştir. Sonrasında enzimle reaksiyona girecek olan TMB substrat solüsyonu her kuyucuğa eklenmiştir. Sadece presepsin molekülü, biotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge Avidin içeren kuyucuklar renkte bir değişiklik göstermiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi (stop solüsyonu) ilave edilerek sonlandırılmıştır ve renk değişimi (Optik Dansite) 450nm ±10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Daha sonra numunelerin optik dansitesi standart eğri ile karşılaştırılarak numunelerdeki presepsin konsantrasyonu belirlenmiştir.

3.3.2. Human sTREM-1 Ölçümü

Human sTREM-1 ELISA Kit katalog numarası: ELK9134 (ELK Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China) kitleri kullanılarak sandwich-ELISA yöntemiyle çalışma gerçekleştirildi. Human sTREM-1 kit insert bilgilerinde sTREM-1 için analitik sensitivite (minimum en düşük ölçüm değeri): 13.1 pg/mL, saptama aralığı: 31.3-2000 pg/mL, çalışma içi tekrarlanabilirlik (Intra-assay Precision): %CV <8% ve günler arası tekrarlanabilirlik (Inter-assay Precision): %CV <%10 olarak verilmiştir.

Bu kitte uygulanan test prensibi Sandwich enzim immünoassay'dir. sTREM-1'e spesifik antikor (capture antibody) ile kaplanmış hazır mikro ELISA plate temin edilmiştir. 96'lık mikro ELISA kuyucuklarına standartlar ve numuneler eklenmiştir, ardından sTREM-1'e spesifik biyotinlenmiş konjuge antikor eklenmiştir. Daha sonra Horseradish Peroxidase'e (HRP) konjuge Avidin her mikroplate kuyusuna eklenmiştir ve inkübe edilmiştir. Sonrasında enzimle reaksiyona girecek olan tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu her kuyucuğa eklenmiştir. Sadece sTREM-1 molekülü, biotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge Avidin içeren kuyucuklar renkte bir değişiklik göstermiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi (stop solüsyonu) ilave edilerek sonlandırılmıştır ve renk değişimi (Optik Dansite) 450nm ±10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Daha sonra numunelerin optik dansitesi standart eğri ile karşılaştırılarak numunelerdeki sTREM-1 konsantrasyonu belirlenmiştir.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Araştırmamız SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak 10.12.2021 tarihinde 2989 karar numarası ile onaylanmıştır.

‘’Yoğun Bakım Hastalarında Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Erken Tanısında Yeni Biyobelirteçlerin (TREM-1 ve Presepsin) Etkinliğinin Araştırılması ‘’ isimli araştırmamız için gerekli olan 1 adet HUMAN PRESEPSİN ELISA KİT 96 TEST/KUTU ve 1 adet HUMAN sTREM-1 ELISA KİT giderlerinin proje kapsamında hastane döner sermayesi tarafından karşılanması 25.01.2022 tarihinde Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunca uygun görülmüştür.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırmamız sonucunda ulaşılan bütün veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 28 paket programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test, Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fischer’s Exact test kullanıldı. Nicel verilerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlı olarak saptanan parametrelerin etki düzey ve cut-off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. *P* değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamız kan kültürlerinde kontaminasyon dışlanarak anlamlı üreme saptanıp kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan 48 kişilik bir vaka grubu ile benzer demografik özelliklere sahip herhangi bir enfeksiyon bulgusu taşımayan, 40 kişilik bir kontrol grubu olmak üzere yaşı 18 ve üzerinde olan >48 saattir YBÜ'de yatan toplam 88 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Seksen sekiz hastanın demografik özellikleri incelendiğinde %56,8'i (n=50) erkeklerden, %43,2'si (n=38) kadınlardan oluşmaktaydı. Tüm hastaların ortanca yaşı 68 yıl, ortalama yaşı 64,7 ± 17,5 yıldı (min 18- max 95). Sigara kullanma öyküsü hastaların 48'inde (%54,5) varken, 40'ında (%45,5) yoktu.

Her iki grupta cinsiyet dağılımı incelendiğinde vaka grubunun %56,3'ü (n=27) erkek, %43,8'ü (n=21) kadın iken, kontrol grubunun %57,5'i (n=23) erkek, %42,5'i (n=17) kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş dağılımında ise vaka grubunun yaş ortancası 68, ortalama yaşı 65,1 ± 17,1 yıl, kontrol grubunun yaş ortancası 67,5, ortalama yaşı ise 64,2 ± 18,2 yıldı. Sigara kullanım durumuna bakıldığında vaka grubunun %50'sinin (n=24) sigara kullanırken, %50'sinin (n=24) sigara kullanmadığı, kontrol grubunun %60'ının (n=24) sigara kullandığı, %40'ının (n=16) ise sigara kullanmadığı belirlendi (Tablo 2).

Ek hastalıklara bakıldığında hipertansiyon (HT) her iki grupta da en sık görülen hastalıktı. HT vaka grubunun %47,9'unda (n=23), kontrol grubunun ise %35'inde (n=14) ek hastalık olarak görüldü. Diyabetes mellitus (DM) ise her iki grupta da 2.sıklıkta görülen hastalık idi. Akut böbrek yetmezliği, astım bronşiale ve kalp ritm bozukluğu vaka grubunda görülmezken, bu üç tanının her biri kontrol grubunda yalnızca 1 hastada belirlendi. Sıtma tanısı ise vaka grubunda sadece 1 hastada mevcuttu (Tablo 2).

Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı ve ek hastalık (HT, DM, koroner arter hastalığı, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, atrial fibrilasyon, akut böbrek yetmezliği, astım bronşiale, sıtma, kalp ritim bozukluğu) oranları yönünden anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 2).

Hastaların demografik ve altta yatan hastalıklar yönünden temel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların demografik ve altta yatan hastalıklar yönünden temel özellikleri

		Kontrol Grubu			Vaka Grubu			P
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
Yaş		64.2 ± 18.2		67.5	65.1 ± 17.1		68.0	0.940
Cinsiyet	Erkek	23	57.5%		27	56.3%		0.906
	Kadın	17	42.5%		21	43.8%		
Sigara Kullanımı	Yok	16	40.0%		24	50.0%		0.348
	Var	24	60.0%		24	50.0%		
Ek Hastalık								
Hipertansiyon		*14*	*35.0%*		*23*	*47.9%*		0.222
Diyabetes mellitus		*10*	*25.0%*		*20*	*41.7%*		0.101
Koroner arter hastalığı		*3*	*7.5%*		*4*	*8.3%*		0.886
KOAH		*2*	*5.0%*		*9*	*18.8%*		0.052
Konj.kalp yetmezliği		*3*	*7.5%*		*7*	*14.6%*		0.297
Kr. böbrek yetmezliği		*5*	*12.5%*		*3*	*6.3%*		0.310
Atrial fibrilasyon		*1*	*2.5%*		*6*	*12.5%*		0.084
Akut böbrek yetmezliği		*1*	*2.5%*		*0*	*0.0%*		0.455
Astım bronşiale		*1*	*2.5%*		*0*	*0.0%*		0.455
Sıtma		*0*	*0.0%*		*1*	*2.1%*		1.000
Kalp ritim bozukluğu		*1*	*2.5%*		*0*	*0.0%*		1.000

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; Konj: Konjestif; Kr: Kronik

Tüm olguların klinik özelliklerinden vital bulguları (ateş, kalp hızı, solunum hızı, kan basıncı) biyobelirteçler ve diğer laboratuvar sonuçları ise Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların biyobelirteçler, diğer laboratuvar ve klinik özellikler yönünden değerlendirilmesi

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Sistolik kan basıncı		129.8 ± 19.8	127.5	117.5 ± 22.6	118.5	***0.009***
Diastolik kan basıncı		71.9 ± 13.9	72.5	64.2 ± 13.3	63.0	***0.010***
Ortalama arter basıncı (mmHg)		91.1 ± 13.0	90.7	81.9 ± 14.4	81.0	***0.002***
Hipotansiyon	Yok	36 90.0%		29 60.4%		***0.002***
	Var	4 10.0%		19 39.6%		
Ateş (°C)		36.3 ± 0.5	36.2	38.2 ± 0.7	38.2	***0.000***
Ateş yüksekliği	Yok	40 100.0%		9 18.8%		***0.000***
	Var	0 0.0%		39 81.3%		
Kalp hızı (dk)		84.2 ± 17.7	80.5	110.6 ± 23.6	111.0	***0.000***
Taşikardi	Yok	31 77.5%		17 35.4%		***0.000***
	Var	9 22.5%		31 64.6%		
Solunum hızı (dk)		18.7 ± 3.2	18.5	21.0 ± 6.8	21.0	0.129
Tasipne	Yok	40 100.0%		44 91.7%		0.123
	Var	0 0.0%		4 8.3%		
TREM-1 (pg/mL)		34.1 ± 17.0	28.7	120.8 ± 377.0	47.7	***0.000***
Presepsin (ng/mL)		0.4 ± 0.1	0.4	0.8 ± 2.1	0.4	0.484
WBC (10^9/L)		10.3 ± 4.3	9.3	11.7 ± 6.3	10.5	0.299
NEU (10^9/L)		8.3 ± 4.0	7.2	10.0 ± 5.9	8.6	0.140
PLT (10^9/L)		229.1 ± 130.8	193.0	203.1 ± 103.3	185.5	0.386
CRP (mg/L)		48.9 ± 63.9	26.6	145.1 ± 101.1	124.2	***0.000***
PCT (µg/L)		0.8 ± 4.0	0.1	7.4 ± 19.1	1.1	***0.000***
D-dimer (µg/L)		3168.6 ± 4071.2	2364.0	5424.0 ± 3423.2	5034.0	0.153
Albumin (g/L)		36.3 ± 6.5	34.6	26.6 ± 6.5	26.2	***0.000***
Glukoz (mg/dL)		140.7 ± 53.3	126.5	160.7 ± 58.2	156.0	***0.020***
AST (IU/L)		35.4 ± 67.7	19.0	49.5 ± 74.9	32.0	***0.001***
ALT (IU/L)		27.1 ± 47.0	12.0	34.1 ± 47.1	21.0	***0.016***
Laktat (mmol/L)		1.5 ± 0.7	1.4	2.1 ± 1.3	1.9	***0.006***

WBC: White blood cell (Beyaz küre hücresi); NEU: Nötrofil; PLT: Platelet; CRP: C-reaktif protein; PCT: Prokalsitonin; AST: Aspartat transaminaz; ALT: Alanin transaminaz

Vaka grubunda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) derecede daha düşüktü. Vaka grubunda hipotansiyon görülme oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$).

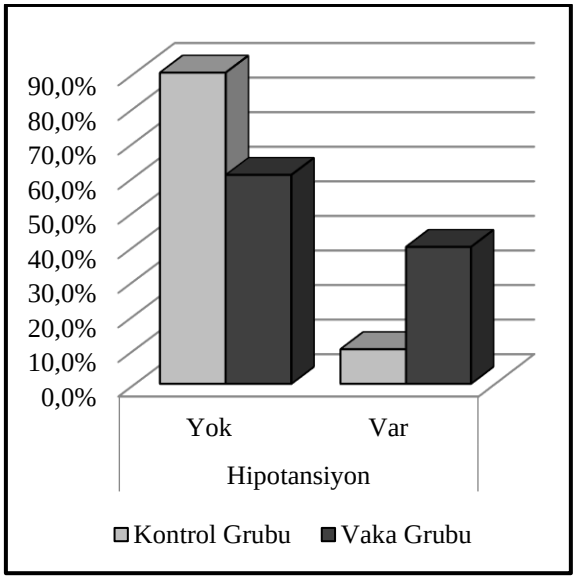
Vaka grubunda ateş değeri ve kalp hızı (/dk) kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Her iki grup arasında solunum hızı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,129$).

Vaka grubunda TREM-1 değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Presepsin değeri açısından vaka grubu ($0,8\pm2.1$) ve kontrol grubu ($0,4\pm0,1$) ortalamaları arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,484$).

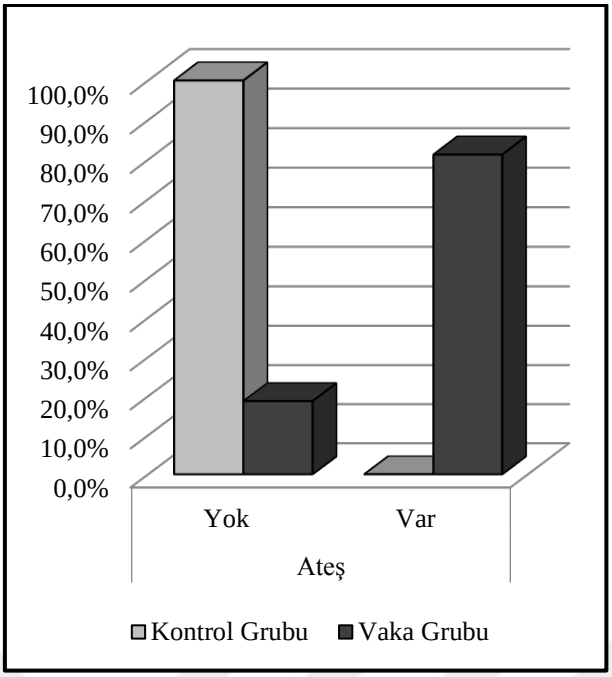
Gruplar arasında WBC, NEU, PLT, D-dimer değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda CRP, PCT, AST, ALT ve laktat değeri kontrol grubundan anlamlı ($p <0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda albumin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p <0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 3).

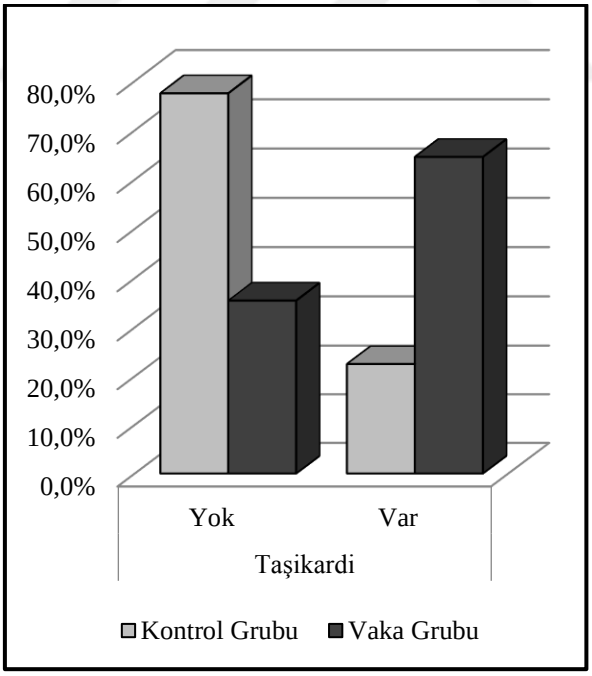
İki grupta karşılaştırmalı olarak hipotansiyon, ateş, taşikardi, taşipne, gibi fizik muayene bulgularının her biri sıra ile Şekil 6-9 ve hasta grupları arasında istatiksel olarak anlamlı saptanan laboratuvar parametrelerinin grafikleri (TREM-1, CRP, PCT, albumin, glukoz, AST, ALT, laktat) Şekil 10-17'de gösterilmiştir.



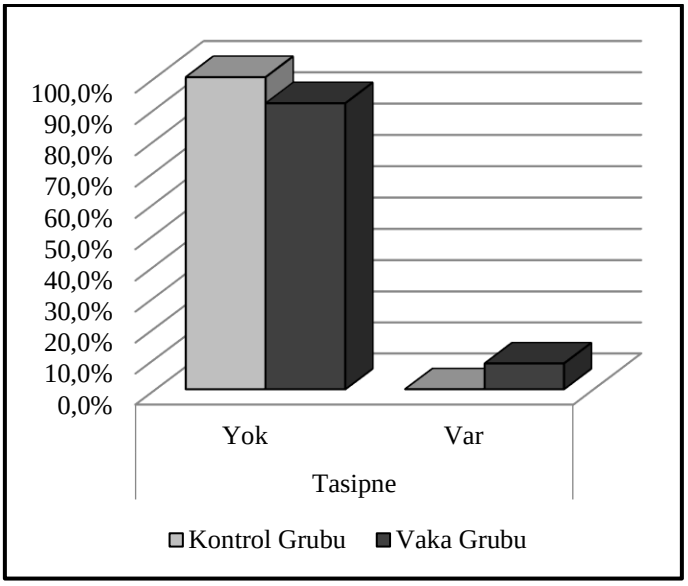
Şekil 6: Hipotansiyon varlığına göre grupların karşılaştırılması



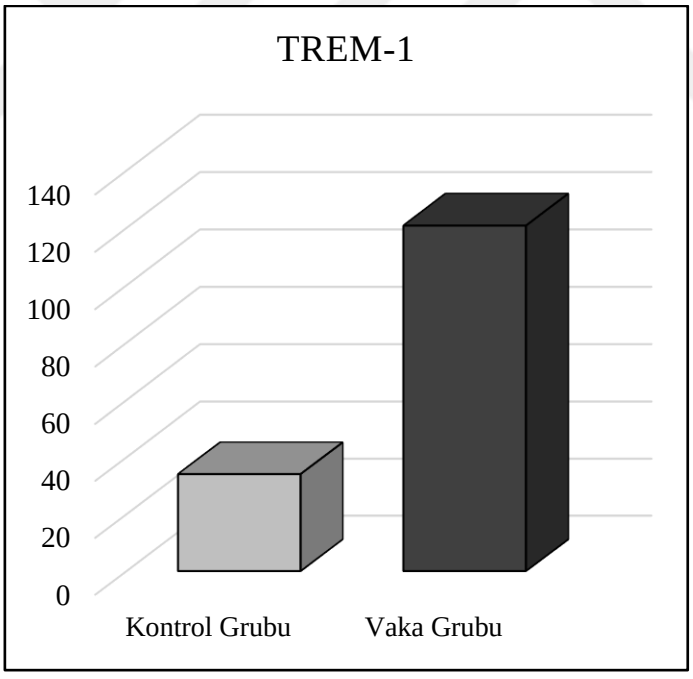
Şekil 7: Ateş varlığına göre grupların karşılaştırılması



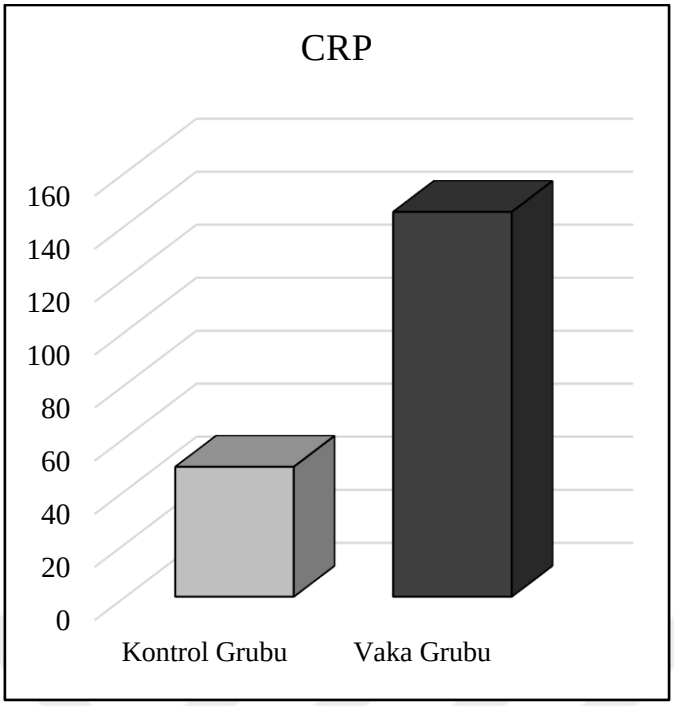
Şekil 8: Taşikardi varlığına göre grupların karşılaştırılması



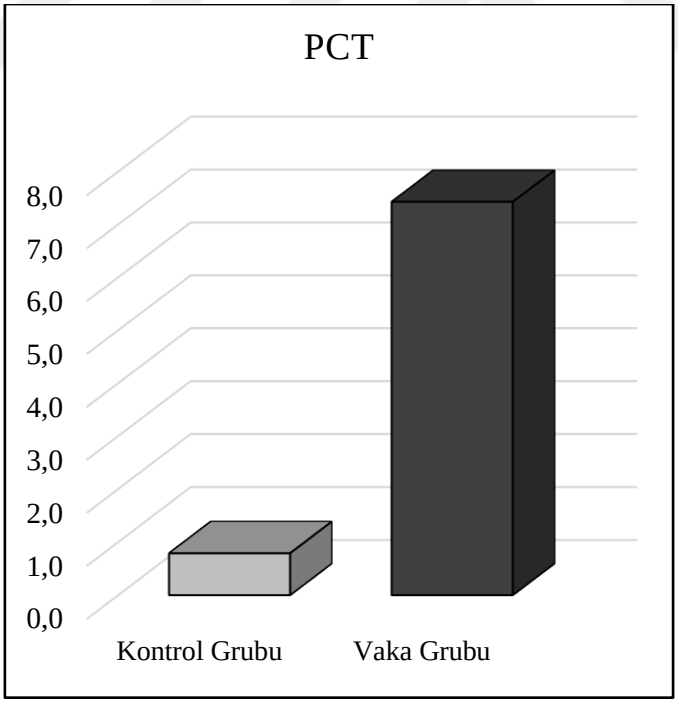
Şekil 9: Taşipne varlığına göre grupların karşılaştırılması



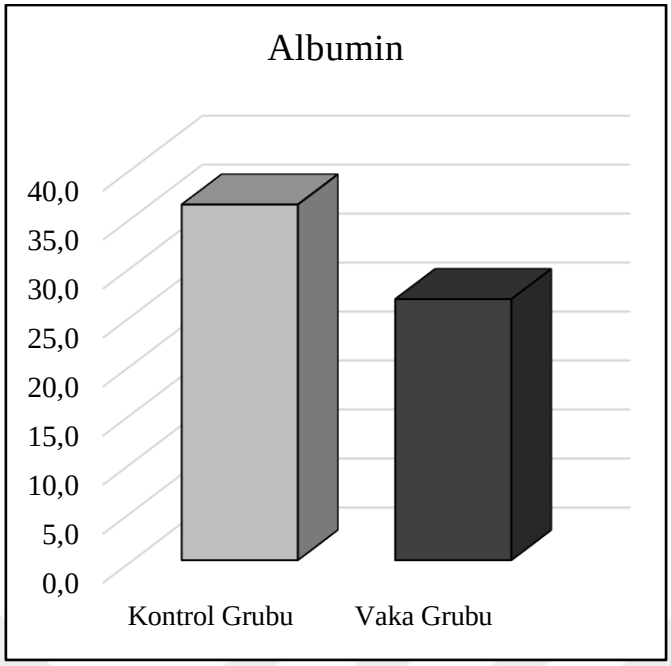
Şekil 10: TREM-1 değerine göre grupların karşılaştırılması. TREM-1: Triggering receptor expressed on myeloid cells-1



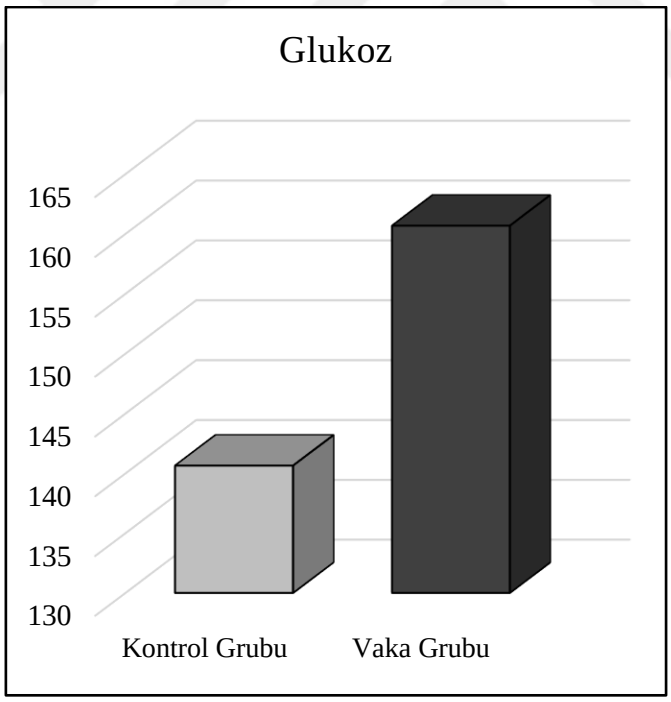
Şekil 11: CRP değerine göre grupların karşılaştırılması. CRP: C-reaktif protein



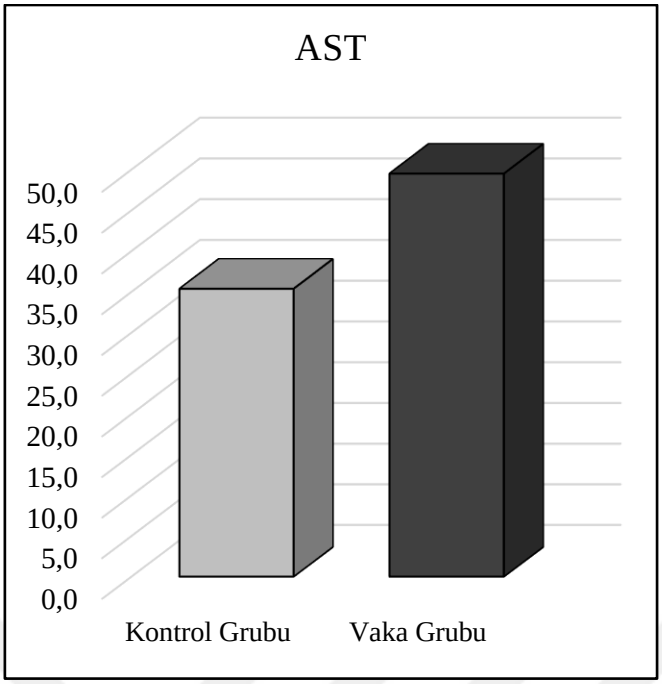
Şekil 12: PCT değerine göre grupların karşılaştırılması. PCT: Prokalsitonin



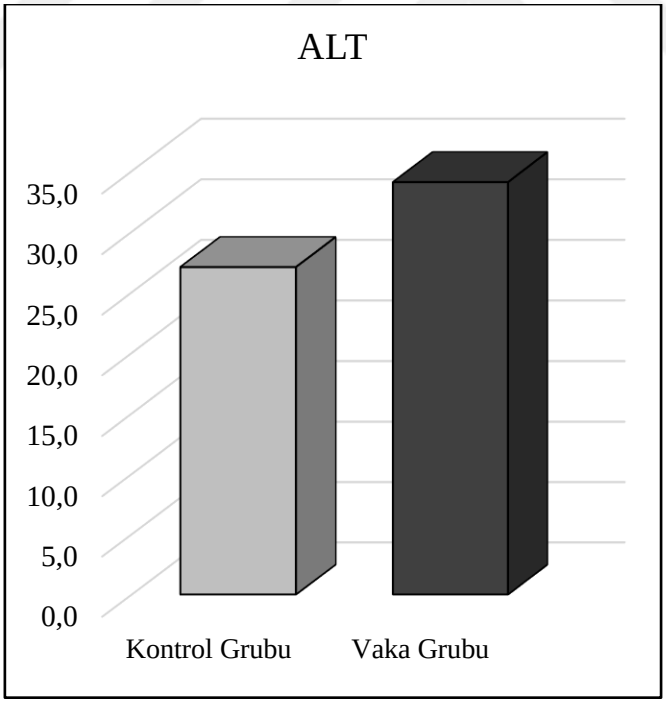
Şekil 13: Albumin değerine göre grupların karşılaştırılması



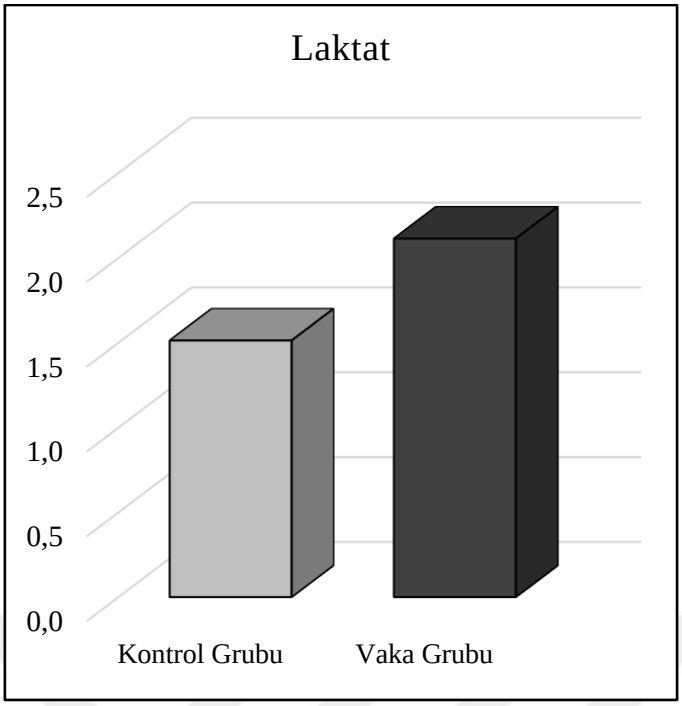
Şekil 14: Açlık glukoz değerine göre grupların karşılaştırılması



Şekil 15: AST değerine göre grupların karşılaştırılması. AST: Aspartat aminotransferaz



Şekil 16: ALT değerine göre grupların karşılaştırılması. ALT: Alanin aminotransferaz



Şekil 17: Laktat değerine göre grupların karşılaştırılması

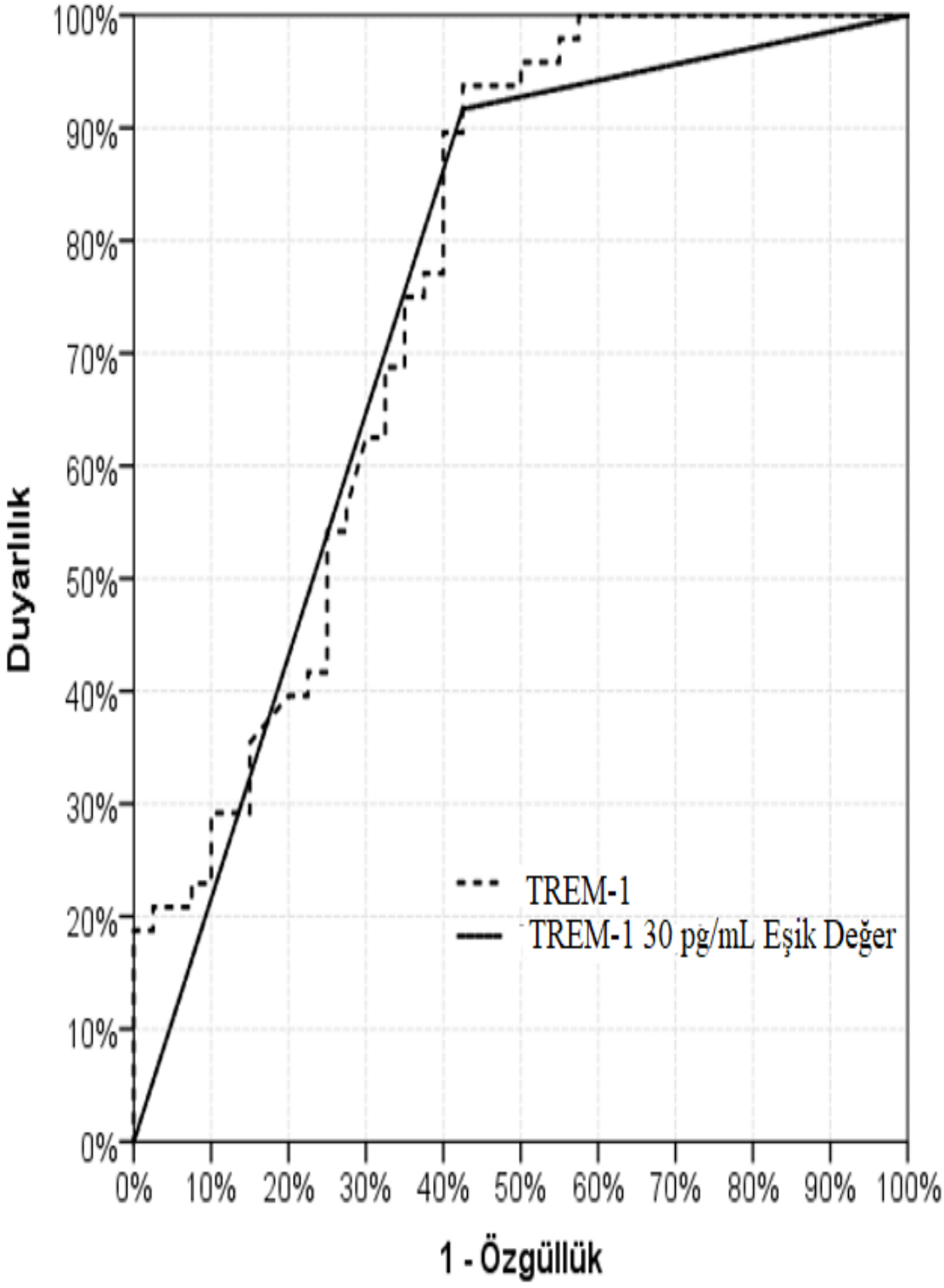
Kan dolaşımı enfeksiyonu tanılı vaka grubunu kontrol grubundan ayırmada TREM-1'in tanısal performansının öngörülmesi amacıyla yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın (EAA=0.764) istatiksel olarak anlamlı etkinliği gözlenmiştir ($p<0,05$). Kan dolaşımı enfeksiyonunun belirlenmesinde TREM-1 eşik değeri 30 pg/mL olarak tespit edilmiş olup, TREM-1 30 pg/mL eşik değerinin anlamlı (EAA =0.746) etkinliği görülmüştür. Bu eşik değer için duyarlılık %91,7, özgüllük %57,5, pozitif kestirim değeri % 72,1, negatif kestirim değeri % 85,2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: TREM-1'in kan dolaşımı enfeksiyonunda tanısal performansının ROC analizi ile değerlendirilmesi

	Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
TREM-1	0.764	0.660 - 0.867	***0.000***
TREM-1 30 Eşik Değer	0.746	0.638 - 0.854	***0.000***

		Kontrol	Vaka
TREM-1 Eşik Değer	≤ 30 pg/mL	23	4
	> 30 pg/mL	17	44

	%
Duyarlılık	91.7%
Pozitif Kestirim	72.1%
Özgüllük	57.5%
Negatif Kestirim	85.2%

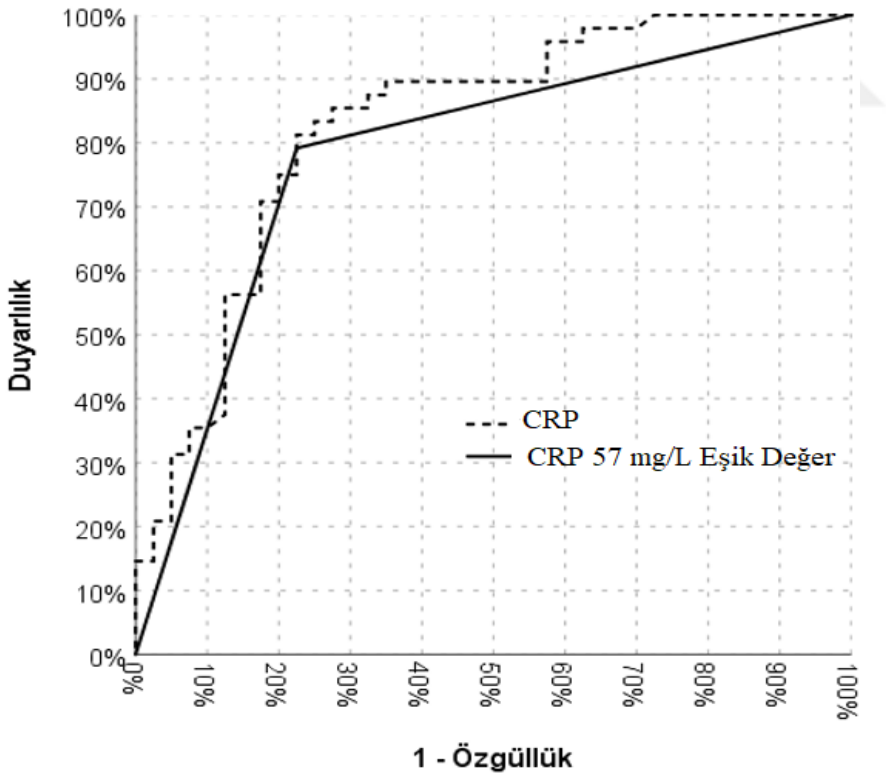


Şekil 18: TREM-1 eşik değerini belirlemede ROC eğrisi. ROC: Receiver operating characteristic

Kan dolaşımı enfeksiyonu tanılı vaka grubunun kontrol grubundan ayrımında CRP'nin tanısal performansının öngörülmesi amacı ile yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın (EAA= 0.828) istatiksel olarak anlamlı etkinliği gözlenmiştir ($p<0,05$). Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısının tahmininde CRP eşik değeri 57 mg/L olarak tespit edilmiş olup, CRP 57 mg/L eşik değerinin anlamlı (EAA=0.783) etkinliği görülmüştür. Bu eşik değer için duyarlılık %79.2, özgüllük %77.5, pozitif kestirim %80.9, negatif kestirim %75.6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: CRP'nin kan dolaşımı enfeksiyonunda tanısal performansının ROC analizi ile değerlendirilmesi

		Eğri Altı Alan		%95 Güven Aralığı	p
CRP		0.828		0.739 - 0.916	***0.000***
CRP 57 Eşik Değer		0.783		0.683 - 0.884	***0.000***
		Kontrol	Vaka		%
CRP Eşik Değer	≤ 57 mg/L	31	10	Duyarlılık	79.2%
	> 57 mg/L	9	38	Pozitif Kestirim	80.9%
				Özgüllük	77.5%
				Negatif Kestirim	75.6%



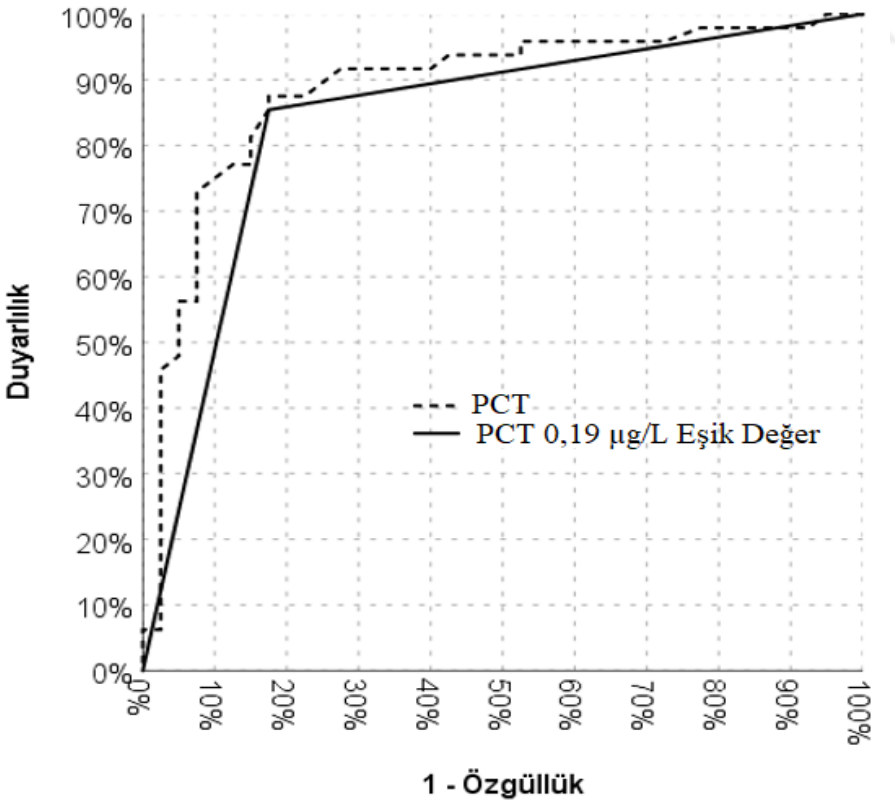
Şekil 19: CRP eşik değerini belirlemede ROC eğrisi. CRP: C-reaktif protein; ROC: Receiver operating characteristic

Kan dolaşımı enfeksiyonu tanılı vaka grubunun kontrol grubundan ayrımında PCT'nin tanısal performansının öngörülmesi amacı ile yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın (EAA= 0.887) istatiksel olarak anlamlı etkinliği gözlenmiştir ($p<0,05$). Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısının tahmininde PCT eşik değeri 0.19 µg/L olarak tespit edilmiş olup, PCT 0.19 µg/L eşik değerinin anlamlı (EAA=0.840) etkinliği görülmüştür. Bu eşik değer için duyarlılık %85.4, özgüllük %82.5, pozitif kestirim %85.4, negatif kestirim %82.5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: PCT'nin kan dolaşımı enfeksiyonunda tanısal performansının ROC analizi ile değerlendirilmesi

		Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
PCT		0.887	0.812 - 0.961	***0.000***
PCT 0.19 Eşik Değer		0.840	0.750 - 0.929	***0.000***
		Kontrol	Vaka	
PCT Eşik Değer	≤ 0.19 µg/L	33	7	
	> 0.19 µg/L	7	41	

	%
Duyarlılık	85.4%
Pozitif Kestirim	85.4%
Özgüllük	82.5%
Negatif Kestirim	82.5%



Şekil 20: PCT eşik değerini belirlemede ROC eğrisi. PCT: Prokalsitonin; ROC: Receiver operating characteristic

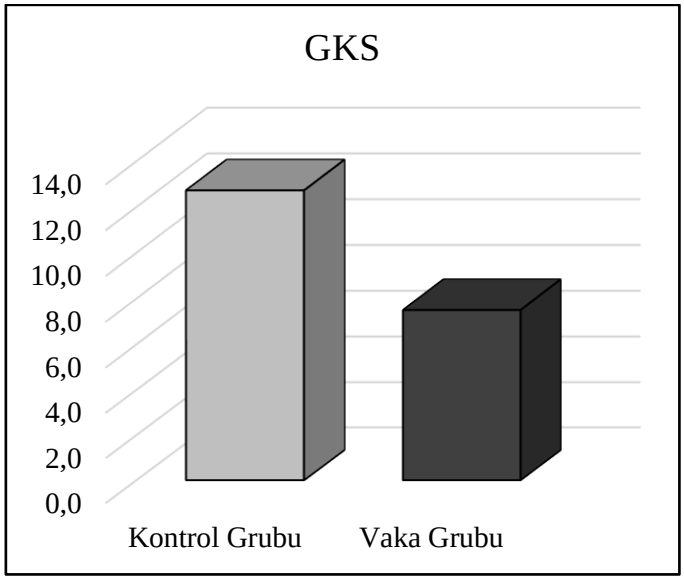
Vaka ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak 4 adet skorlama sisteminin sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. Vaka grubunda GKS skoru kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda APACHE, SOFA ve qSOFA skoru kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların yoğun bakım skorlama sistemlerine göre değerlendirilmesi

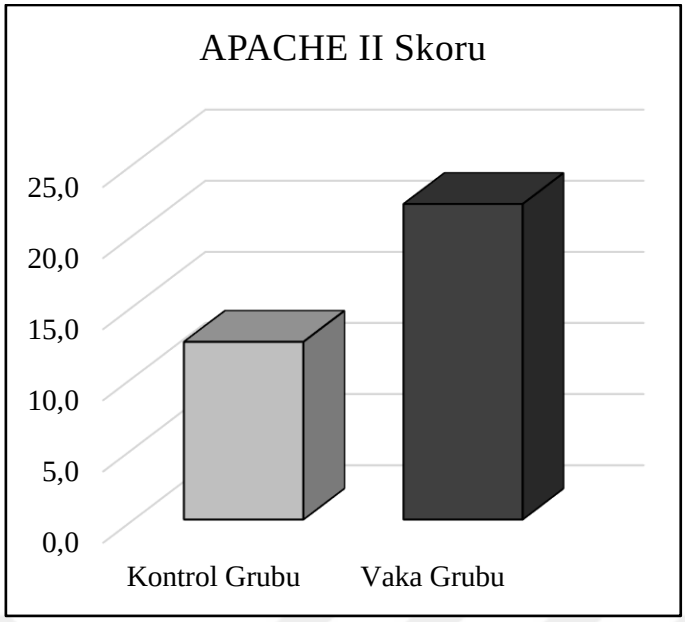
	Kontrol Grubu		**Vaka Grubu**		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
GKS	12.7 ± 3.7	15.0	7.5 ± 4.2	6.5	***0.000***
APACHE II skoru	12.5 ± 7.6	10.5	22.2 ± 5.9	23.0	***0.000***
SOFA skoru	3.7 ± 2.1	3.0	8.2 ± 3.2	8.0	***0.000***
qSOFA skoru	0.5 ± 0.6	0.0	1.5 ± 0.8	1.0	***0.000***

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma;

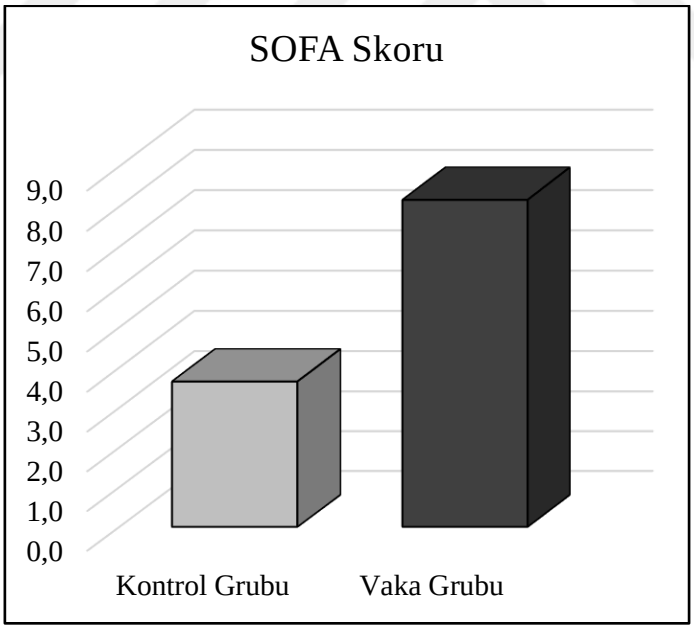
Kontrol ve vaka grubunda karşılaştırmalı olarak GKS, APACHE, SOFA ve qSOFA skorlarının her biri sırasıyla Şekil 21-24'te gösterilmiştir.



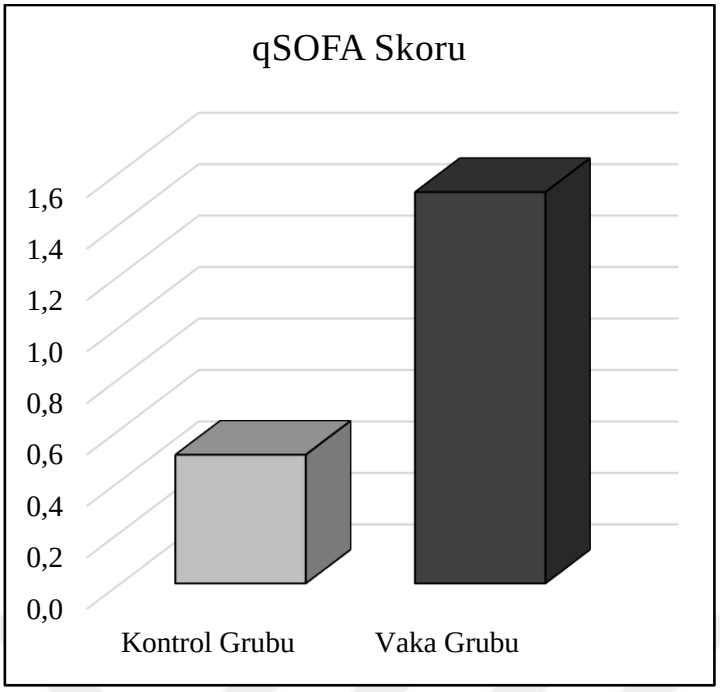
Şekil 21: GKS skoruna göre grupların karşılaştırılması. GKS: Glasgow koma skoru



Şekil 22: APACHE II skoruna göre grupların karşılaştırılması. APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation



Şekil 23: SOFA skoruna göre grupların karşılaştırılması. SOFA: Sequential organ failure assesment



Şekil 24: qSOFA skoruna göre grupların karşılaştırılması. qSOFA: Quick sequential organ failure assesment

Etkinliği araştırılan Presepsin ve TREM-1 isimli biyobelirteçlerin diğer laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemleri ile korelasyon analizi Tablo 8'de gösterilmiştir.

TREM-1 değeri ile PCT, APACHE skoru, SOFA skoru, qSOFA skoru arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur.

TREM-1 değeri ile albümin, GKS arasında anlamlı negatif ilişki gözlenmiştir.

TREM-1 değeri ile CRP arasında anlamlı kabul edilmeyen çok zayıf seviyede ilişki gözlenmiştir (r= 0,193, p=0,072).

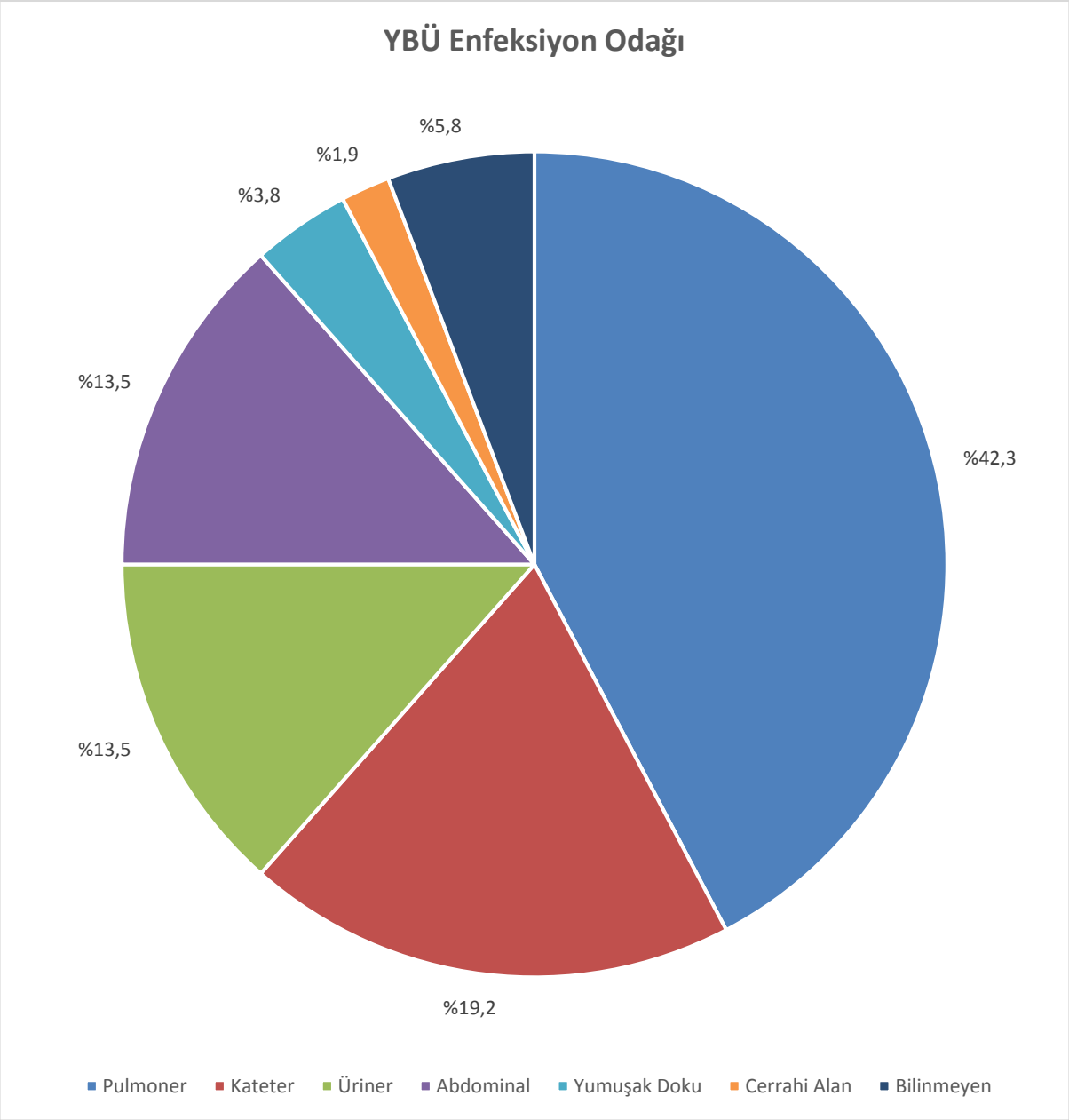
TREM-1 değeri ile WBC, NEU, PLT, laktat, D-dimer arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p> 0.05).

Presepsin değeri ile PCT, WBC, NEU, PLT, laktat, albumin, D-dimer, GKS, APACHE skoru, SOFA skoru, qSOFA skoru arasında anlamlı (p>0.05) ilişki gözlenmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: TREM-1 ve Presepsin'in diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

Laboratuvar Parametreleri	TREM-1		Presepsin	
	r*	p	r*	P
CRP	0.193	0.072	0.024	0.825
PCT	0.327	***0.002***	0.025	0.818
WBC	0.069	0.521	-0.038	0.723
NEU	0.095	0.380	-0.054	0.615
PLT	-0.037	0.730	0.180	0.093
Laktat	0.173	0.107	0.029	0.792
Albumin	-0.268	***0.012***	0.062	0.564
D-Dimer	0.011	0.959	0.108	0.608
GKS skoru	-0.243	***0.022***	-0.061	0.575
APACHE skoru	0.215	***0.044***	0.162	0.131
SOFA skoru	0.276	***0.009***	0.202	0.060
qSOFA skoru	0.288	***0.007***	0.138	0.201
*Spearman korelasyon katsayısı				

Araştırmaya alınan 48 hastalık vaka grubunda enfeksiyon kaynağı dağılımı incelendiğinde 22 hastada (%42,3) ilk sırada pulmoner enfeksiyon, 10 hastada (%19,2) kateter ilişkili enfeksiyon, 7 hastada (%13,5) üriner ve 7 hastada (%13,5) abdominal enfeksiyon, 3 hastada (%5,8) kaynağı bilinmeyen, 2 hastada (%3,8) yumuşak doku ve 1 hastada (%1,9) cerrahi alan enfeksiyonu saptanmıştır. Hastaların 3'ünde (%6,2) ise 2 veya üzerinde enfeksiyon odağı bulunmakta idi. Bu 3 hasta arasında 1 hastada pulmoner ve yumuşak doku enfeksiyonu, 1 hastada kateter ilişkili enfeksiyon ve cerrahi alan enfeksiyonu, 1 hastada ise pulmoner enfeksiyon, üriner enfeksiyon ve kateter ilişkili enfeksiyon beraberliği mevcuttu (Şekil 25).



Şekil 25: Kan kültüründe üreme saptanan hastalarda enfeksiyon odağı dağılımı

Kan dolaşımı enfeksiyonu tanılı vaka grubundaki 48 hastanın 29'unda (%60,4) gram pozitif, 22'sinde (%45,8) gram negatif, 2'sinde (%4,1) ise mantar üremesi saptanmıştır. Sekiz (%16,6) hastada ise birden fazla mikroorganizma üremesi saptanmıştır (Tablo 9).

Kan kültüründe üreyen gram pozitif mikroorganizmalarla görülme sıklıkları koagülaz negatif stafilokoklar %42,9, *Enterococcus faecalis* %7,1, *Enterococcus faecium* %5,4, *Staphylococcus aureus* %1,8 iken, gram negatif mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* %19,6, *Acinetobacter baumanii* %12,5, *Escherichia coli* %3,6, *Enterobacter cloacae* %1,8 ve

Burkholderia cepacia %1,8, mantarlar ise *Candida albicans* %1,8 ve *Stephanoascus ciferrii* %1,8 olarak belirlenmiştir. Tablo 9'da bakteriyemi ve fungemi saptanan hastaların kan kültürlerinde izole edilen etkenler ve oranları gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizma türleri

Mikroorganizma türleri	**n**	**%**
Koagülaz negatif stafilokoklar	24	42,9
Staphylococcus epidermidis	7	12,5
Staphylococcus hominis	7	12,5
Staphylococcus haemolyticus	4	7,1
Staphylococcus lugdunensis	3	5,4
Staphylococcus capitis	2	3,6
Staphylococcus auricularis	1	1,8
Klebsiella pneumoniae	11	19,6
Acinetobacter baumanii	7	12,5
Enterococcus faecalis	4	7,1
Enterococcus faecium	3	5,4
Escherichia coli	2	3,6
Enterobacter cloacae	1	1,8
Burkholderia cepacia	1	1,8
Candida albicans	1	1,8
Stephanoascus ciferrii	1	1,8
Staphylococcus aureus	1	1,8
Toplam	56	100

5.TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları dünya genelinde hastanelerde yatış sürelerini uzattığı, antibiyotik kullanım oranlarını ve sağlık bakım harcamalarını artırdığı bilinen tanısı ve tedavisi geciktiğinde bir dizi komplikasyona sebep olup hayati tablolara ilerleyen ciddi enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Sepsisin habercisi kabul edilen kan dolaşımı enfeksiyonlarının hastane enfeksiyonları içerisindeki sıklığı göz ardı edilemeyecek oranlarda olup özellikle yoğun bakım ünitelerinde çoklu risk etmenlerinin etkisi ile sıklıkla ortaya çıktığı bilinmektedir.

Her ne kadar KDE'de altın standart tanı uygun koşullar sağlanarak alınmış kan kültüründe mikroorganizmanın gösterilmesi olsa da kültür sonuçlarında gecikmeler, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik gibi olumsuz durumların yaşanması sonuçları hızlandıracak özgüllüğü ile duyarlılığı yüksek alternatif tanı testlerinin keşfi fikrine doğru bilim insanlarını yönlendirmiştir. Sepsiste etkin tedavinin geciktiği her bir saat süresince mortalite artışı kaçınılmaz olurken daha erken tanı koyan belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (118). Ancak günümüze kadar yapılan araştırmalarda 200'den fazla biyobelirteç saptanmasına rağmen sepsiste hücresel ve hümoral immün yanıt patogenezinin karmaşıklığı nedeniyle etken mikroorganizmaları hızlı ve doğru tanımlayacak özgüllük ile duyarlılığı yüksek tek bir biyokimyasal, immünolojik veya mikrobiyolojik gösterge bulunamamıştır (162,163).

Son yıllarda patofizyolojisi oldukça karmaşık olan sepsis alanında yayınlanan çalışmalarda, mikroorganizmaların ivedilikle tanısını mümkün kılabilen moleküler testlere ek olarak patojenlerin hareketlendirdiği konak inflamatuar cevabına ait ipucu belirteçler ilgi odağı haline gelmiştir. Bu durum tanıda ve prognozda hücresel immün yanıtta rolleri araştırılmış ancak yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerde rutin kullanımda olmayan aralarında presepsin (sCD14- ST) ve TREM-1 (CD354) gibi hücre yüzey reseptörlerinin yer aldığı bir grup çeşitli biyolojik belirteçleri gündeme getirmiştir. Bu iki biyolojik belirtecin serum seviyelerinin artışı çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste dikkat çekmiştir (68,81,164–166). Buna dayanarak özellikle klinik sepsis tanılı hastalarda ölüm ile karşılaşmadan hem erken tanıda hem de tedavi düzenlenmesinde serumda presepsin ve TREM-1 düzeylerinin faydalı göstergeler olarak kullanımda yer alacağı düşünülmektedir.

Araştırmamızda yoğun bakım hastalarında yeni biyobelirteçlerin (TREM-1 ve presepsin) serum düzeylerindeki artışın kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanısına katkı sağlayabileceği hipotezinden yola çıkılarak hastanemiz YBÜ'ye yatışının üzerinden 48 saatten

fazla bir süre geçmiş olan hastalar arasında CDC kriterlerine göre alınan kan kültürleri ile KDE tanısı doğrulanmış 48 hastanın eş zamanlı serumlarında sTREM-1 ve presepsin düzeylerini inceleyerek herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayan 40 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırdık. Literatürdeki çalışmaların çoğu bu biyobelirteçlerin erken tanıdaki etkinliği üzerine genelde sepsis şiddetine göre (septik şok, ağır sepsis vb.) sınıflandırıldığı gruplar arasında karşılaştırma sonuçlarını değerlendirirken, biz ön planda kan dolaşım enfeksiyonu tanılı ve enfeksiyon bulgusu olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma sonuçlarını değerlendirdik.

Çalışmamıza demografik özellikleri ve ek hastalıkları yönünden birbirine benzer özellikteki iki hasta grubu dahil edildi. Malignitesi olanlar, immün düşkün hastalar, gebeler ve diyaliz hastalarında biyobelirteçlerin serum seviyelerinin etkilenebilir olması nedeniyle yorumlaması güç kabul edildiğinden bu hasta grupları çalışmamıza alınmadı.

TREM-1, immünglobulin süper aile elemanlarından monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin yüzeylerinde ifade edilen, karşılaşılan bakteri ve fungus gibi patojenlere karşı sinyal iletiminde rol alan DAP-12 gibi bazı proteinlerle etkileşerek inflamatuar yanıtın çoğaltılmasında görevli membran reseptörlerinden biridir (9). TREM-1 reseptör sayısı arttığında, çözünür formu olarak bilinen sTREM-1 kana, alveoler sıvı, bağırsak sıvısı gibi vücut sıvılarına salınır ve bu bölgelerde düzeyleri ölçülebilir (44). Sharif ve arkadaşlarının çalışmasında TREM-1'în doğal immünite ve bakteriyel enfeksiyonlardaki etkinliği incelenmiş, sepsis ve septik şok tanılı hastalarda artmış TREM-1 ekspresyonu gözlemlenmiştir (96). Yapılan bazı çalışmalarda sTREM-1'in serum düzeylerinin sepsis hastalarında izlenen enfeksiyonun ağırlığı ile bağlantılı olduğu gösterilirken aynı zamanda sTREM-1'in, sepsisin erken tanısında katkısı olabilecek bir parametre olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir (164,167,168). Nonenfeksiyöz inflamasyon durumunda savunma hücrelerinin yüzeylerinde çok az düzeyde ifade edildiği ve sepsis ağırlığını öngörmede etkin olduğu öne sürülen TREM-1'in 2000 yılında keşfinden bu yana çeşitli hastalıklardaki rolü araştırılmıştır (169,170). sTREM-1 konsantrasyonlarının şu ana kadar sepsis dışında bakteriyel keratitte gözyaşı sıvısında (107), malignite tanılı hastaların plevral effüzyonlarında (171), solunum yolu enfeksiyonlarında BAL'da (172), peptik ülserde mide sıvısında (173), akut pankreatitte (174) ve enfeksiyonun birliktelik göstermediği travma sonrasında (175) serumda yükseldiği bildirilmiştir.

Çin'de 2020 yılında yayımlanan bir çalışmada bir hastanenin 6 yıllık süreçte yoğun bakım ünitesine başvuran hastalardan 60 sepsis tanılı hasta ve aynı dönemde hastanede sepsis dışı sebeplerle yatan 60 olgu kontrol grubu olarak seçilmiş bu hastalardan sepsisli hastalarda başvuru gününde bakılan sTREM-1 plazma seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş ($p<0.01$). Sepsisli hastaların sağ kalan alt grubunda ve ölen alt grubunda 1. 4. ve 7. günlerde, taburculuk veya ölüm gününde sTREM-1'in plazma düzeylerinde değişiklikler gözlemlenmiş. Septik şok grubundaki sTREM-1 plazma seviyeleri sepsis grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (176). Türkiye'den Özdemir ve ark. nın bir çalışmasında febril nötropenili pediatrik hastaların KDE tanısında TREM-1'in tanısal değerleri araştırılmış kan kültürleri pozitif ve negatif gruplar arasında 1. 2. ve 7. günlerde sTREM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (177). Rivera-Chavez ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada cerrahi YBÜ'de SIRS semptomları olup enfeksiyonu olmayan 37 hasta ve enfeksiyon şüphesi olup mikrobiyolojik ve klinik kanıtlarla enfeksiyon tanısı alan 56 hasta olarak toplam 93 hastanın serum sTREM-1 seviyeleri incelenmiştir. Enfeksiyonu olan hastalarda SIRS'lı hastalara göre sTREM-1 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup sTREM-1 için 230 pg/mL bir kesme değeri alındığında SIRS enfeksiyon ayrımında %96 duyarlılık ve %91 özgüllük belirlenmiştir (178). Bir başka çalışmada enfeksiyon kanıtı olmayan SIRS grubu ile enfeksiyon kanıtlı sepsis grubunun YBÜ başvurularının 1. ve 7. günlerinde sepsis grubunda SIRS grubuna kıyasla anlamlı farklılıkla sTREM-1 düzeyleri daha yüksek belirlenmiş, 49 pg/mL lik bir eşik değerde EAA= 0.93 olarak sTREM-1 duyarlılığı %100, özgüllüğü %84 bulunmuştur (170). Bizim çalışmamızda ise erişkin hastaların değerlendirildiği KDE tanılı grupta serum sTREM-1 seviyeleri 47.7 pg/ml ortanca değer ile, 28.7 pg/ml ortanca değerli kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Yine çalışmamızda sTREM-1'in kan dolaşımı enfeksiyonunu öngörmede tanısal performansının incelenmesi amacıyla yapılan ROC analizinde sTREM-1 minimum eşik değeri 30 pg/mL olarak alındığında Eğri altında kalan alanın 0.746 (0.638-0.854) olarak %91.7 duyarlılık, %57.5 özgüllük, %72.1 pozitif prediktif değer, %85.2 negatif prediktif değer ile anlamlı etkinlik saptanmıştır. Ek olarak çalışmamızda sTREM-1 serum seviyesine bir kez bakılmış, tekrarlayan örneklerde düzeyleri takip edilememiş olup yükselme veya düşme eğilimi ve prognostik açıdan değerlendirilememiştir.

Karmaşık patofizyolojisi ile bilinen sepsis kliniğinin habercisi KDE'de, sTREM-1'in yüksek serum seviyelerinin ve serumda farklı eşik değerlerindeki yüksek duyarlılığının gösterilmiş olması, erken tanıya yönelik biyobelirteçler arasında sTREM-1'i dikkate değer bir

noktaya taşımaktadır. Bu nedenle sTREM-1'in rutin kullanımı yaygınlaştırılarak KDE'nin erken tanısında oldukça fayda sağlanabilir.

Presepsin, mikroorganizmaların bazı yüzey yapılarını çeşitli aracı proteinlerle tanıyarak monositlerin fagositik işlevlerinin artışına neden olurken plazmaya salınan doğal bağışık yanıtın elemanı kabul edilen hücre yüzey reseptörlerinden olan CD14' ün çözünür parçasıdır. 2004 yılında keşfedilen bu molekülün aynı zamanda sepsis tanısındaki değeri ortaya konulmuştur (69).

Zhang ve ark. tarafından 11 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde presepsinin sepsis tanısı için etkin faydalı bir biyobelirteç olduğu ancak tek başına sepsisi saptamak veya dışlayabilmek için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (179,180). Türkiye'de Biçer ve arkadaşlarının 138'i sepsis, 45'i sepsis dışı nedenlerle YBÜ'de takip edilen 183 hastanın dahil edildiği çalışmasında sepsis ve sepsis dışı nedenlerle izlenen hasta grupları arasında incelenen presepsin düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediği ($p=0.261$) saptanmış, herhangi bir kültür (kan, idrar, trakeal aspirat vb.) üremesi olan hastalarda ise presepsin seviyeleri kültür üremesi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.002$) (181). Febril nötropenili pediatrik hastalardaki KDE'de presepsinin tanısal değerinin incelendiği çalışmada bakteriyemik ve bakteriyemisi olmayan gruplar arasında 1. 2. ve 7. günlerde presepsin düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (177). Bir başka çalışmada yarısı sepsis tanılı yarısı sepsis dışı sebeplerle tanı alan toplam 120 hastadan oluşan bir YBÜ'de, sepsisli hastalarda başvuru gününde bakılan presepsinin kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüm değerleri görülmüş ($p<0.01$). Birinci, 4. ve 7. günlerde izlenen sepsisli hastaların plazma presepsin düzeylerinde değişiklikler gözlenirken, septik şok grubunda plazma presepsininin sepsis grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek değerleri elde edilmiştir ($p<0.05$) (176). Farklı bir YBÜ çalışmasında incelenen 247 hastada sepsis tanısında presepsin cut-off değeri 670 ng/L olarak alındığında sırasıyla duyarlılık ve özgüllük oranları %70,3, %81,3 saptanmıştır (182). Septik artrit (SA) tanılı 18 ve osteoartrit tanılı 28 hasta ile yapılan bir çalışmada sinoviyal sıvıda ve kanda presepsin düzeyleri incelenmiştir. Bu düzeylerin SA hastalarında anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmış, sinoviyal sıvıda %100 duyarlılık ve %100 özgüllük sergilemiştir. Özetle; Presepsin'in, SA tanısı için potansiyel yeni bir biyobelirteç olabileceği görüşü edinilmiştir (183). Japonya'da bir merkeze idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran 50 hastada presepsin seviyeleri incelenerek septik şoku göstermede yararlı bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (184). Bizim çalışmamızda ise KDE tanılı vaka grubu (0,8±2.1) ve kontrol grubu (0,4±0,1) ortalamaları arasında presepsin değeri açısından gözlenen fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,484). Bu sonucun bakteriyemi varlığının ispatı için eş zamanlı alınan kanda görülen kültür pozitifliği ile presepsinin pik düzeyinin aynı döneme denk gelmemiş olabileceği ve çalışmamızda ardışık serum örneklerinde presepsin bakılamamış olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

CRP, yoğun bakım ünitelerinde inflamatuar veya enfeksiyöz süreci öngörmede, tedaviye yanıt takibinde, mortaliteyi öngörmede sık kullanılan yol gösterici biyolojik belirteçlerdendir (185). CRP, uzun yarı ömrü ve travma, operasyon, nonenfeksiyöz inflamatuar süreçler gibi durumlardan etkilendiğinden enfeksiyonlara özgüllüğünün düşük olması nedeniyle genellikle kombine kullanımda yer alır (186). PCT ise kan kültür üremelerinde ve şiddetli enfeksiyonlarda daha yüksek seyir gösterdiği kanıtlanmış yarı ömrü kısa ancak pahalı bir biyobelirteç olarak bilinmektedir. Antibiyotik başlangıcı seçiminde PCT kılavuzluğunun faydasına ait çelişkiler var olsa da PCT seviyelerinin gerek immünsüpresif tedavilerden etkilenmeme özelliği ile, gerekse bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'ye kıyasla artan duyarlılığı ile acil ve YBÜ'de bakteriyemi ve sepsis tanısında PCT'nin kıymetli belirteçlerden biri olduğu kanıtlanmıştır (187). Bununla beraber sepsisle ilgili çoğu araştırmada vurgulanan sepsis tanı ve takibinde bu belirteçlerin tek başlarına kullanımları yerine kombine kullanımlarının veya alternatif tanı belirteçleri ile kullanımlarının daha iyi bir tercih olduğu yönündedir (188–190).

Enfeksiyöz duruma göre kategorilere ayrılan 23 hasta ile yapılan bir çalışmada YBÜ'de serumda 50 mg/L eşik değerinde CRP seviyelerinde %98.5 duyarlılık, %75 özgüllük ile yüksek oranda sepsis düşünülebileceği ileri sürülmüştür (191). Zincircioğlu ve ark. tarafından 2021 yılında yayımlanmış yaşlı hastalarda enfeksiyon ve sepsiste CRP'nin tanısal değerinin araştırıldığı çalışmalarında sepsis ayrımında 57.5 mg/L'lik eşik değerinde CRP duyarlılığı %79.3, özgüllüğü ise %71.5 bu değerde EAA=0.795 (0.71–0.88; p <0.001) olarak saptanmıştır (192). Çalışmamızda CRP'nin ortanca değeri anlamlı olarak KDE tanılı grupta (124.2 mg/L), kontrol grubuna (26.6 mg/L) göre daha yüksek saptandı (p=0.000). Literatürle paralel olarak çalışmamızda KDE tanılı hastaların ayrımında 57 mg/L eşik değerinde CRP tespitinde EAA=0.783 (0.683-0.884; p<0.001) etkinliği görülmüş ve bu değerde duyarlılık %79.2, özgüllük %77.5, pozitif kestirim değeri %80.9, negatif kestirim değeri %75.6 olarak belirlenmiştir. CRP'nin düşük özgüllüğü nedeniyle KDE tanısında tek başına kullanımı önerilmese de erken tanıda destekleyici kanıtlar sunan bir biyobelirteç olarak ele alınıp değerlendirilebilir.

Sepsis hastalarındaki kan kültür pozitifliğini öngörmede PCT'nin tanısal ve prognostik yararlılığı araştırılan bir çalışmada eşik değer sepsis (n=82) tanısında 0.58 ng/mL, bakteriyemi (n=52) tanısında ise 4.68 ng/mL olarak belirlendiğinde sırasıyla EAA=0.99, 0.94 etkinlik ile bu değerlerde sırasıyla duyarlılıklar %97.5, %73, özgüllükler ise %95.8, %96.6 olarak saptanmıştır (193). Aksaray ve ark. nın çalışmasında sepsisin erken teşhisinde PCT 1.57 ng/ml alındığında duyarlılık %67.3 özgüllük %65.7 olarak belirlenmiştir (194). Diğer bir çalışmada kritik hastalardaki sepsis teşhisinde PCT için en iyi eşik değerin 1.1 ng/mL olduğu ifade edilerek bu noktada duyarlılık ile özgüllük sırasıyla %82 ve %68 olarak hesaplanmıştır (195). Çalışmamızda ortalama PCT seviyeleri KDE tanılı grupta (1.1 µg/L) kontrol grubuna (0.1 µg/L) kıyasla anlamlı olarak (p=0.000) daha yüksek saptanırken, KDE tanılı hastaların ayrımında 0.19 µg/L eşik değerinde PCT seviyesi ile EAA= 0.840 (0.750-0.929; p<0.001) etkinliği izlenmiş ve bu kesim noktasında duyarlılık %85.4, özgüllük %82.5, pozitif kestirim değeri %85.4, negatif kestirim değeri %82.5 olarak elde edilmiştir. PCT değerinin KDE olan hastaların tanısında kullanıma uygun ve oldukça yararlı bir belirteç olduğu görülmektedir. Bizim sonuçlarımız, pratikte kullanılan diğer laboratuvar testleriyle birlikte PCT için uygun eşikleri göstererek PCT değerinin yorumlanmasına katkı sağlamaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde organ yetmezliklerinin evresinin tespitinde, hastalığın ağırlığını belirlemede, uygulanan üst düzey tedavilere yanıtların irdelenmesi ve iyileşmenin tahmininde skorlama sistemleri rutin olarak kullanılmaktadır. APACHE II ve SOFA YBÜ'de bu hedeflere yönelik en sık kullanılan skorlama sistemleridir. Bir araştırmada SOFA ve APACHE II' nin septik hastalarda mortalite oranlarını ve gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmede yeterli olabilecekleri ifade edilmiştir (196). APACHE II >15 olmasının YBÜ enfeksiyonlarının edinilmesinde risk faktörlerinden biri olduğu görüşü belirtilmiştir (197).

Acil serviste presepsinin erken tanı ve prognostik değerinin; APACHE II skoru ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ağır sepsisin tahmininde, presepsin ve APACHE II skoru kombinasyonunun ROC eğrisinin; tek başına APACHE II skorununkinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu, sırasıyla septik şok ve sepsis hastalarında 28 günlük mortaliteyi değerlendirmede ise tek başına presepsinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tüm sepsis alt gruplarında presepsin APACHE II skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir (198). Sepsis kaynaklı hastane içi mortalitenin tahmininde presepsin düzeyinin incelendiği bir çalışmada presepsin SOFA skoru ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (r=0.396, p=0.000) (199). Çalışmamızda da presepsin ile SOFA skoru arasında anlamlı olmayan çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir (r=0.202, p=0.06).

Yaygın kullanımları olan skorlama sistemleri ile sTREM-1 arasındaki ilişki düzeylerine bakıldığında ise Dimopoulou ve arkadaşlarının çalışmasında septik şok hastalarının 1. günden 7. güne kadar olan takibinde sTREM-1 düzeyleri ile SOFA skoru arasında orta seviyede pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0.345, p=0.048) (200). Sepsisli hastalarda hastaneye kabulün 1. günü bakılan serum sTREM-1 düzeylerinin endotel disfonksiyonu belirteçleri ve laktat seviyesine ek olarak SOFA skoru (r=0.340, p<0.001) ve APACHE II (r=0.295, p<0.001) skoru ile de pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir (201). Bir başka YBÜ merkezli 85 sepsis hastası içeren çalışmada 0.1.3. ve 5. günlerde serumda sTREM-1 seviyelerine bakarak 3. günde septik şok veya ağır sepsis gelişimi ve bu hastalar arasında 28 günlük mortaliteyi tahmin etmek amaçlanmış, 0.günde incelenmiş sTREM-1 seviyeleri ile SOFA (r=0.47, p<0.001) ve APACHE II (r=0.46, p<0.01) skorları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (202). Sepsis prognozunda sTREM-1'in rolünü araştıran bir çalışmada sTREM-1 ile APACHE skoru arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon varlığı gösterilmiştir (r=0.657, p<0.01) (203). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sTREM-1 ile skorlama sistemlerinden APACHE II (r=0.215, p=0.044), SOFA (r=0.276, p=0.009) ve qSOFA (r=0.288, p=0.007) skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Erken tanıda sTREM-1 kullanımının etkili olacağı kanısına ulaşılmıştır. Bu skorlama testleri ile YBÜ'deki hastalarda KDE tanısında vücut sıvılarında bakılan bazı biyobelirteçlerin düzeyleri arasında anlamlı bağlantı olduğunun gösterilmesi klinisyenlere çok yönlü bir bakış açısı kazandırabilir erken ve en uygun tedavi konusunda yardımcı olabilir.

Sepsisin belirlenmesi amaçlı yaygın kullanımı olan QSOFA skoru, hesaplama kolaylığı nedeniyle hızlı ve basit bir test olarak ön plana çıkan sadeleştirilmiş bir skorlama sistemidir (204). GKS ise bilinç evresinin analizinin yanı sıra YBÜ'deki kronik hastaların monitörizasyonunun takibinde kullanılan temel bir skorlama sistemidir. Akut ateşle polikliniklere başvuran 507 yetişkin arasında mortaliteyi öngörmede aralarında sTREM-1'in de bulunduğu çeşitli mediatörlerin klinik skorlama sistemlerinden qSOFA ve GKS'nin prognostik doğruluğunu güçlendirip güçlendirmediği araştırılmış, sTREM-1'in 28 günlük mortalitede en iyi prognostik belirteç olmasının yanı sıra sTREM-1 eklendiğinde qSOFA ve GKS'nin prognostik gücünün arttığı saptanmıştır (205). Çalışmamızda GKS ortalamaları vaka grubunda (7.5±4.2), kontrol grubuna (12.7±3.7) göre anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Yine çalışmamızda ulaştığımız bir bulgu olarak sTREM-1 ile GKS arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.243, p=0.022). Bilinç durumunda akut kötüleşme GKS puanını

düşürüp qSOFA skorunu yükseltirken, aynı zamanda KDE habercisi olabilir ve bu durumda eş zamanlı serumda sTREM-1 gibi tanı biyobelirteçlerinin yüksek seviyeleri görülebilir.

Albümin; enfeksiyon, malignite, böbrek hastalıkları gibi durumlarda inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen doku hasarında hem karaciğerden üretiminin azalması hem katabolizmanın sentezden hızlı gerçekleşmesi ile düzeylerinde azalma görülen bir proteindir (206). Sepsis şiddetinin belirlenmesinde ve mortaliteyi öngörücü olarak albüminden yararlanıldığı bilinmektedir (207). Sepsiste tek başına tanı belirteci olarak kullanılmayan albüminin ancak CRP/albümin oranının değeri ile sepsis dahil olmak üzere birçok klinik durumda tanısal ve prognostik belirteç olarak araştırıldığı bilinmektedir (208). Hipoalbümineminin enfeksiyon ile bağlantısını öne çıkaran bazı sepsis çalışma bulguları bağımsız bir risk göstergesi olarak albüminin kullanılabileceğini ifade etmiştir (209). Wildi ve ark. nın çalışmasında poliklinikler ve acillere kabul edilen hastaların arasında kültürlerinde üreme olanların albümin değerleri kontrollere göre daha düşük gözlemlenmiştir (35 g/L, 39 g/L) (210). Negatif akut faz proteinlerinden biri olan albümin literatürle örtüşecek şekilde çalışmamızda KDE tanılı grupta (26.2 g/L) ortanca değer ile kontrol grubuna (34.2 g/L) göre daha düşük değerde olup istatiksel ($p<0,05$) farklılık saptanmıştır. Literatürde yalnızca spontan bakteriyel peritonit teşhisinde sTREM-1'in asit albümin ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışma görülmüştür (211). Ancak serum albümininin sTREM-1 ile korelasyonun değerlendirildiği çalışma görülememiştir. Çalışmamızda serum sTREM-1 ile serum albümini arasında ise düşük seviyede anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.268$, $p=0.012$). Her ne kadar enfeksiyona spesifik olmadığı bilinse ve tek başına kullanımından kaçınılsa da albüminin bir negatif akut faz reaktanı olarak düşük seviyelerinin KDE tanısına katkısının olabileceği unutulmamalıdır. Bununla beraber albüminin etkinliği araştırılan biyobelirteçlerle korelasyon varlığının gösterilmesi bu fikri destekler niteliktedir.

Genel olarak hızlı başlangıçlı seyriyle karşımıza çıkan kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın klinik belirtileri arasında yüksek ateş (yaşlılarda ve immünsüpresiflerde her koşulda gözlenmeyebilir), üşüme, titreme, hipotansiyon, kalp atım hızında ve solunum sayısında artış, uykuya meyil, bulantı, kusma yer almaktadır (212). Çalışmamızda KDE'li hasta grubunda ateş değeri, kalp hızı ve hipotansiyon görülme oranı kontrol grubundan istatistiksel ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ateş, taşikardi ve hipotansiyonu olan hastalarda KDE olabileceği hatırlanmalı, ivedilikle kan kültürü alınmalı, KDE veya sepsise yönelik olarak gecikmeden uygun ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanılmalıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonlar tanı ve tedavi için uygulanan kateterizasyonların da etkisi ile hasta güvenliğinde tehdit oluşturup artan mortalite ve maliyetin önde gelen nedenlerinden biri olmaktadır (213).

Yetmiş beş ülkeden 1265 yoğun bakım ünitesinin katılımı ile gerçekleşen EPİC 2 çalışmasında (42), KDE; YBÜ'ye yatırılan enfekte hastaların %15 inde gözlenmiş aynı zamanda en sık 3. enfeksiyon olma özelliği göstermiştir**.** İlk sırada akciğer (%64), 2. sırada ise abdominal kaynaklı enfeksiyonların (%20) yer aldığı ifade edilmiştir. Enfekte hastaların %70'inde pozitif kültür sonuçları görülürken bu pozitifliklerin %62'sini gram negatif, %16'sını fungal etkenlerin ve %47 sini gram pozitif etkenlerin oluşturduğu saptanmıştır (148). Kore'de bir 3. basamak hastanenin yoğun bakım ünitesinin 5 yıllık retrospektif incelenmesinde en yaygın KDE sebepleri kateter ilişkili KDE (%29,4) ve ventilatör ilişkili pnömoni (%20,9) olarak saptanmıştır (144)**.** Ülkemizde İstanbul ilinde yapılan çok merkezli hastane çalışmasında 1548 KDE tanılı hastanın 200'ünde (%12,6) sekonder KDE saptanmıştır. Bu 200 hastanın 158'i (%79) YBÜ, 42'si diğer yataklı servislerde yatanlar olarak belirlenmiş olup YBÜ'de ilk sırada solunum yolu enfeksiyonu (%37,9) odak görülmüştür (214). Gelişmekte olan 8 ülkenin 55 YBÜ'nün incelendiği çok merkezli bir çalışmada nazokomiyal enfeksiyonlara bakıldığında ilk sırada %41 oranda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), 2. sırada %30 oranla kateter ilişkili KDE, ardından %29 oranında kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları saptanmıştır (215). Yeşilbağ ve ark. nın bir üniversite hastanesinin YBÜ'de enfeksiyon gelişen 56 hastada sıklık sırasıyla %50 oranında VİP, %28,8 kateter ilişkili KDE, %11,5 oranla üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir (216). Çalışmamızda enfeksiyon odaklarına ve dağılımına bakıldığında ise ilk sırada %42,3'ünü pulmoner enfeksiyon, ardından %19.2'sini kateter ilişkili KDE, %13.5'ini üriner sistem enfeksiyonu ile %13.5'ini abdominal enfeksiyonun oluşturduğu belirlenmiş olup bu sonuçların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Polonya'da 2022 yılında yayınlanmış bir YBÜ'de KDE'ler ile ilgili olarak 2007-2019 yılları arasını kapsayan tek merkezli retrospektif bir çalışmada gram negatif basillerin en sık izole edilen mikroorganizmalar oldukları gösterilmiştir. Bunların sıklık sırasıyla *Acinetobacter baumanii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* olduğu belirlenmiştir. İzole edilen gram pozitif koklar arasında ise en sık Stafilokoklar ve bunların çoğunluğu da metisilin dirençli KNS olarak belirlenmiştir. Enterokoklar ise 2. sırada izole edilen mikroorganizmalar olarak görülmüştür (217). Türkiye 2021 yılı SHİE Surveyans Ağı raporuna göre KDE etiyolojisinde 8222 adet mikroorganizma tanımlanmış bunlar içerisinde ilk

sırada gram (+) koklar (n=2677) yer almıştır. Sıklık sırasıyla *Enterobacterales* ailesi (n=2542), non-fermantatif gram (-) bakteriler (n=2032) takip etmiştir. Gram (+) koklar arasında en fazla *Enterococcus* spp, *Enterobacterales* ailesi içerisinde en çok *Klebsiella* spp, non-fermantatif gram (-) ler içerisinde ise en sık *Acinetobacter* spp tanımlanmıştır (218). Çalışmamızda ise 48 hastada 16 çeşit mikroorganizma izolasyonu ile toplam 56 etken üretilmiş olup bu etkenler en sık gram pozitif mikroorganizmalar (n=32), 2. sıklıkla gram negatif basiller (n=22) ve mantarlardan (n=2) oluşmaktaydı. Gram pozitif kok sınıfının büyük çoğunluğunda KNS (n=24) yer almakta iken, gram negatif basillerin yarısını ise *Klebsiella pneumoniae* (n=11) oluşturmakta idi. Epidemiyolojik ve klinik veriler baz alındığında YBÜ'ye sahip merkezlerin her birinde etken türlerinin ve dağılım oranlarının değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, maliyet yüksekliği nedeniyle presepsin ve sTREM-1 düzeylerinin tek seferde bakılan ölçümlere dayalı olup seri takiplerde incelenememiş olmasıdır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan hastaların erken tanısında yeni biyobelirteçlerden presepsin ve sTREM-1'in etkinliği ve bu biyobelirteçlerin diğer laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemleri ile arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan hastalarda, enfeksiyon bulgusu taşımayan hastalara göre serumda daha yüksek sTREM-1 ve presepsin seviyeleri gözlendi. Ancak sTREM-1 seviyelerindeki yükseklik anlamlı ($p<0.01$) bulunurken, presepsin seviyeleri arasında izlenen fark anlamlı ($p=0.484$) bulunmadı. KDE'nin erken tanısında ön planda sTREM-1'den yararlanılabileceği düşünüldü.

sTREM-1'in tanısal performansının öngörülmesi amacıyla yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın (EAA=0.764) istatiksel olarak anlamlı etkinliği gözlenmiştir. KDE'nin belirlenmesinde sTREM-1 kesim noktası >30 pg/ml olarak referans alındığında %91.7 duyarlılık, %57.5 özgüllük, %85.2 pozitif kestirim değer, %72.1 negatif kestirim değer elde edilmiştir.

Biyobelirteçlerin KDE tanısındaki etkinlik düzeyleri irdelendiğinde KDE tanısında en iyi etkinlik PCT (EAA=0.887) belirtecinde gözlenirken, sırasıyla CRP (EAA=0.828) ve sTREM-1 (EAA=0.764) PCT'yi takip etmiştir.

YBÜ'de sTREM-1 ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenmiş ($r=0.193$, $p=0.072$), sTREM-1 ile PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.327$, $p=0.002$). STREM-1 ile albümin arasında ise zayıf düzeyde negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0.268$, $p=0.012$).

Presepsin ile SOFA skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok zayıf düzeyde korelasyon varlığı dikkat çekmiştir ($r=0.202$, $p=0.06$).

Çalışmamızda sTREM-1 ile ölçümleri kaydedilen GKS ($r=-0.243$, $p=0.022$), APACHE II ($r=0.215$, $p=0.044$), SOFA ($r=0.286$, $p=0.009$) ve qSOFA ($r=0.288$, $p=0.007$) skorlama sistemlerinin tümü arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda sTREM-1 molekülünün KDE erken tanısına katkı sağlayabileceği düşünüldü. Başta kan alınma saati ve günü gibi faktörlerin serum presepsin düzeylerini etkileyebileceği ve bu molekülün düzeylerinin değişkenliğinde rol oynayabileceği öngörüldü. Bu moleküllerle ilgili daha kapsamlı bilgilerin yapılacak prospektif ve çok merkezli araştırmalarla elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Araştırma kapsamında herhangi bir bireysel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: How to obtain, process, report, and interpret. Vol. 19, Clinical Microbiology and Infection. 2013.

2. Peri AM, Harris PNA, Paterson DL. Culture-independent detection systems for bloodstream infection. Vol. 28, Clinical Microbiology and Infection. 2022.

3. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostics and biomarkers. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4).

4. Başustaoğlu A. Kan Dolaşımı Örnekleri (Kan Kültürü) Rehberi (2017) Kan kültürü Uygulama Kılavuzu (2013) Klimud Ankara. 2017 Sep;11–20.

5. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. South African Medical Journal. 2010;100(12).

6. Karakoç AE. Güncel rehberler ışığında sepsis, klasik ve hızlı tanı yöntemleri, ulusal hemokültür rehberi. ANKEM Derg. 2014;46–51.

7. Guolong C, Jing Y, Haibo Q. [Chinese guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2014]. Chinese Society of Critical Care Medicine. 2015 Jun;27(6):401–26.

8. Yaegashi Y, Shırakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother. 2005 Jan;11(5):234–8.

9. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Expressed on Neutrophils and Monocytes Be Triggered by TREM-1, a Novel Receptor Cutting Edge: Inflammatory Responses Can. J Immunol References [Internet]. 2000;164:4991–5. Available from: http://www.jimmunol.org/content/164/10/4991http://www.jimmunol.org/content/164/10/4991.full#ref-list-1.

10. Gibot S, Cravoisy A, Dupays R, Barraud D, Nace L, Levy B, et al. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. Scand J Infect Dis. 2007;39(6–7).

11. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-onzález A, Martínez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. European Respiratory Journal. 2009;34(6).

12. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. Intensive Care Med [Internet]. 2020;46: 266–84. Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05950-6.

13. Blood Stream Infection (BSI) Definition, Australian Commision on Safety and Quality in Healh Care [Internet]. [cited 2023 Jan 2]. Available from: https://www.safetyandquality.gov.au.

14. Sağlık Bakanlığı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Surveyans Rehberi [Internet]. Ankara; 2017 [cited 2022 Nov 27]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Ulusal_Saglik_Hizmeti_Iliskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Rehberi_Versiyon_1.pdf.

15. CDC. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) Event. 2014. [Internet]. 2014 [cited 2014 Sep 25]. Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf.

16. Haddadin Y, Annamaraju P, Regunath H. Central Line Associated Blood Stream Infections. 2022.

17. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven D, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. Vol. 49, Clinical Infectious Diseases. 2009.

18. Ulusoy S, Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği DİKEÖÇG. Damar içi kateter infeksiyonlarının önlenmesi kullanım kılavuzu. 2006.

19. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137(10).

20. Watson CM, Al-Hasan MN. Bloodstream infections and central line-associated bloodstream infections. Vol. 94, Surgical Clinics of North America. 2014.

21. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: The role of gram-negative bacteremia. Vol. 1, Annual Review of Pathology. 2006.

22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644–55.

23. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: Clinical aspects and controversies. Vol. 19, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2000. https://doi.org/10.1007/s100960050453

24. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4).

25. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, JAMA- Journal of the American Medical Association. 2016.

26. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clinical Microbiology and Infection. 2013 Jun 1;19(6):501–9.

27. Kilgore M, Brossette S. Cost of bloodstream infections. Am J Infect Control. 2008 Dec;36(10): S172.e13.

28. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study. PLoS One. 2013;8(1).

29. Malhan BS, Ünal S, Arslan AH, Metan G, Kavuncubaşı Ş. Sepsiste Etkenin Tanımlanması İçin Kan Örneğinde Kullanılan Moleküler Hızlı Tanı Testleri Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu. ANKARA; 2019 Feb.

30. Viscoli C. Bloodstream Infections: the peak of the iceberg. Virulence. 2016 Apr 2;7(3):248–51.

31. Bal Aksu G, Eren Topkaya A, Gözalan A, Karahan ZC, Karakoç E, Metin DY, et al., editors. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. 2nd ed. ANKARA: Efsun AKBAŞ; 2022.

32. Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The cost-effectiveness of rapid diagnostic testing for the diagnosis of bloodstream infections with or without antimicrobial stewardship. Vol. 31, Clinical Microbiology Reviews. 2018.

33. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. 2015; Available from: http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.157.

34. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz B. Kan Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Etkili Olan Faktörler. Journal of Turgut Ozal Medical Center. 2005 Aug 1;12(4):277–80.

35. Bennett I, Beeson Pb. Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects. Yale J Biol Med. 1954;26(4).

36. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on Blood Cultures. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2010;43(4).

37. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. Vol. 19, Clinical Microbiology Reviews. 2006.

38. Timbrook TT, Morton JB, Mcconeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. Vol. 64, Clinical Infectious Diseases. 2017.

39. Wagner JA, Williams SA, Webster CJ. Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs. Vol. 81, Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2007.

40. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... Vol. 25, Critical Care Medicine. 1997.

41. Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clinical microbiology and infection. 2005 Feb;11(2):101–8.

42. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units [Internet]. Available from: https://jamanetwork.com/.

43. Huerta LE, Rice TW. Pathologic Difference between Sepsis and Bloodstream Infections. Vol. 3, The journal of applied laboratory medicine. 2019.

44. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2012;12.

45. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review [Internet]. 2010. Available from: http://ccforum.com/content/14/1/R15.

46. du Clos TW. Function of C-reactive protein. Ann Med [Internet]. 2000;32(4):274–8. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iann20.

47. Póvoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. Vol. 28, Intensive Care Medicine. 2002.

48. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: New evidence for direct antiinflammatory effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(6).

49. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. Clinica Chimica Acta. 2015 Feb;440(2):97–103.

50. Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. American Journal of Emergency Medicine. 2013;31(1).

51. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. Immunol Res. 2013;56(1).

52. Lee S, Kim YO, Ryu JA. Clinical usefulness of early serial measurements of C-reactive protein as outcome predictors in patients with subarachnoid hemorrhage. BMC Neurol. 2020;20(1).

53. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? Intensive Care Med. 2009;35(5).

54. Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. Medicina (B Aires). 2013;73(5).

55. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Crit Care Med. 2004;32(8).

56. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. The Lancet. 1993;341(8844).

57. Yeon cho S, Hyunchoi J. Biomarkers of Sepsis. Infect Chemother. 2014.

58. Günal Ö, Barut HŞ. Sepsis ve Prokalsitonin. Cumhuriyet Tıp Dergisi. 2009;502–12.

59. Horns H, Draenert R, Nistal M. Procalcitonin (PCT) [Internet]. 2021 Jun. Available from: https://bit.

60. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Medicine, Supplement. 2000;26(2).

61. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(5).

62. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: A prospective observational study. BMC Res Notes. 2014;7(1).

63. Soreng K, Levy HR. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis. Clin Microbiol Newsl. 2011 Nov 15;33(22):171–8.

64. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: Review of the literature. Vol. 36, Infection. 2008.

65. Gendrel D. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Cesk Pediatr. 2001;56(3).

66. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dis J. 2000 Aug;19(8):679–87.

67. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. Thieme. Michael M, editor. Stuttgart, New York; 2000.

68. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. Vol. 111, Biomedicine and Pharmacotherapy. 2019.

69. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. Worl J Emerg Med. 2014;5(1):16–9.

70. Koh JS, Kim YJ, Kang DH, Lee JE, Lee SI. Usefulness of presepsin in predicting the prognosis of patients with sepsis or septic shock: a retrospective cohort study. Yeungnam Univ J Med. 2021;38(4).

71. Piccioni A, Santoro MC, de Cunzo T, Tullo G, Cicchinelli S, Saviano A, et al. Medicina Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review. 2021; Available from: https://doi.org/10.3390/medicina.

72. Erkilet M. Yenidoğan servisinde yatan hastalarda sepsis değerlendirmesinde yeni nesil biyobelirteç presepsinin rolü ve mevcut biyobelirteçlerle karşılaştırılması / The role of the new generation of biomarker preceps in the assessment of sepsis in the neonated service and the comparison with current biomarkers. [Kayseri]: Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi; 2021.

73. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. Journal of Infection and Chemotherapy. 2012;18(6).

74. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Clin Chem Lab Med. 2013 Jun 5;51(10):2053–62.

75. Shozushıma T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011 Dec;17(6):764–9.

76. Allcock RJN, Barrow AD, Forbes S, Beck S, Trowsdale J. The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single lgV domain receptors and includes NKp44. Vol. 33, European Journal of Immunology. 2003.

77. Ramanathan B, Minton JE, Ross CR, Blecha F. Characterization of bovine cDNA encoding triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1). Vet Immunol Immunopathol. 2004;102(1–2).

78. Ögücü Durğun S. Yoğun bakım ünitesine yüksek ateş ve/veya hipotermi ile kabul edilen hastalarda, bakteriyemi tespitinde soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 değerinin prokalsitonin ve c-reaktif protein ile karşılaştırılması Comparison of soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 value to procalcitonin and c-reactive protein for detecting patients with bacteremia accepted to intensive care unit with hypotermia and high fever. [Ankara]: Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi; 2013.

79. Turnbull IR, Gilfillan S, Cella M, Aoshi T, Miller M, Piccio L, et al. Cutting Edge: TREM-2 Attenuates Macrophage Activation. The Journal of Immunology. 2006;177(6).

80. Ramanathan B, Ernest Minton J, Ross CR, Blecha F. Cloning of porcine triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and its induction by lipopolysaccharide, peptidoglycan, and Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. Dev Comp Immunol. 2005;29(1).

81. Cao C, Gu J, Zhang J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases.

82. Matos A de O, Dantas PH dos S, Silva-Sales M, Sales-Campos H. TREM-1 isoforms in bacterial infections: to immune modulation and beyond. Vol. 47, Critical Reviews in Microbiology. 2021.

83. Jolly L, Carrasco K, Salcedo-Magguilli M, Garaud JJ, Lambden S, van der Poll T, et al. STREM-1 is a specific biomarker of TREM-1 pathway activation. Cell Mol Immunol [Internet].2021;18:2054–6. Available from: https://doi.org/10.1038/s41423-021-00733-5.

84. Jolly L, Carrasco K, Derive M, Lemarié J, Boufenzer A, bastien Gibot S. Targeted endothelial gene deletion of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 protects mice during septic shock. Available from: https://academic.oup.com/cardiovascres/article/114/6/907/4817465.

85. Carrasco K, Boufenzer A, Jolly L, le Cordier H, Wang G, Heck AJ, et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils. Cell Mol Immunol [Internet]. 2018; Available from: https://doi.org/10.1038/s41423-018-0003-5.

86. Gibot S, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia [Internet]. Vol. 350, n engl j med. 2004. Available from: www.nejm.org.

87. Derive M, Bouazza Y, Sennoun N, Marchionni S, Quigley L, Washington V. Soluble TREM-like transcript-1 regulates leukocyte activation and controls microbial sepsis. Journal of immunology (Baltimore :1950). 2012 Jun 1;188(11):5585–92.

88. Derive M, Boufenzer A, Bouazza Y, Groubatch F, Alauzet C, Barraud D, et al. Effects of a TREM-like transcript 1-derived peptide during hypodynamic septic shock in pigs. Shock. 2013;39(2).

89. Gattis JL, Washington AV, Chisholm MM, Quigley L, Szyk A, McVicar DW, et al. The structure of the extracellular domain of triggering receptor expressed on myeloid cells like transcript-1 and evidence for a naturally occurring soluble fragment. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(19).

90. Sigalov AB. SCHOOL of nature: ligand-independent immunomodulatory peptides. Vol. 25, Drug Discovery Today. 2020.

91. Sigalov AB. A novel ligand-independent peptide inhibitor of TREM-1 suppresses tumor growth in human lung cancer xenografts and prolongs survival of mice with lipopolysaccharide-induced septic shock. Int Immunopharmacol. 2014;21(1).

92. François B, Wittebole X, Ferrer R, Mira JP, Dugernier T, Gibot S, et al. Nangibotide in patients with septic shock: a Phase 2a randomized controlled clinical trial. Intensive Care Med. 2020;46(7).

93. Klesney-Tait J, Keck K, Li X, Gilfillan S, Otero K, Baruah S, et al. Transepithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1. J Clin Invest [Internet]. 2013;123. Available from: http://www.jci.org.

94. Gibot S. Clinical review: Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis. Vol. 9, Critical Care. 2005.

95. Roe K, Gibot S, Verma S. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1): a new player in antiviral immunity? 2014; Available from: www.frontiersin.org.

96. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. Immunobiology. 2008 Sep 7;9(10):701–13.

97. Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. Mediators Inflamm. 2020;2020.

98. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. Journal of Experimental Medicine. 2004;200(11).

99. Mahdy AM, Lowes DA, Galley HF, Bruce JE, Webster NR. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis. Clinical and Vaccine Immunology. 2006;13(4).

100. Weiss G, Lai C, Fife ME, Grabiec AM, Tildy B, Snelgrove RJ, et al. Reversal of TREM-1 ectodomain shedding and improved bacterial clearance by intranasal metalloproteinase inhibitors. 2017; Available from: www.nature.com/mi.

101. López-Collazo Fernández-Ruiz E, Arnalich F, Fuentes-Prior García P, Vallejo-Cremades T, Alexandro Rodríguez-Rojas I, del Fresno C, et al. Monocytes Lipopolysaccharide-Stimulated Human Ectodomain from Metalloproteinases Shed TREM-1. J Immunol References [Internet]. 2007;179:4065–73. Available from:http://www.jimmunol.org/content/179/6/4065http://www.jimmunol.org/content/179/6/4065.full#ref-list-1.

102. Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. Vol. 7, Nature Immunology. 2006.

103. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. Crit Care Med. 2005;33(4).

104. Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. Vol. 2, Clinical medicine & research. 2004.

105. Tejera A, Santolaria F, Diez ML, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Riera A, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): Value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. Cytokine. 2007;38(3).

106. Porfyridis I, Plachouras D, Karagianni V, Kotanidou A, Papiris SA, Giamarellou H, et al. Diagnostic value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and C-reactive protein for patients with lung infiltrates: an observational study [Internet]. 2010. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/286.

107. Yamaguchi T, Calvacanti BM, Cruzat A, Qazi Y, Ishikawa S, Osuka A, et al. Correlation between human tear cytokine levels and cellular corneal changes in patients with bacterial keratitis by in vivo confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(11).

108. Koussoulas V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Barbatzas C, Pimentel M. Serum sTREM-1 as a surrogate marker of treatment outcome in patients with peptic ulcer disease. Dig Dis Sci. 2011;56(12).

109. Piroozmand A, Soltani B, Razavizadeh M, Matini AH, Moosavi GA, Salehi M, et al. Comparison of gastric juice soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and C-reactive protein for detection of Helicobacter pylori infection. Electron Physician. 2017;9(12).

110. Determann RM, Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, Schultz MJ, van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: A biomarker for bacterial meningitis. Intensive Care Med. 2006;32(8).

111. Al-Asy HM, Gamal RM, Albaset AMA, Elsanosy MG, Mabrouk MM. New diagnostic biomarker in acute diarrhea due to bacterial infection in children. Int J Pediatr Adolesc Med. 2017;4(2).

112. Kuai J, Gregory B, Hill A, Pittman DD, Feldman JL, Brown T, et al. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines. Rheumatology (Oxford). 2009;48(11).

113. Saurer L, Rihs S, Birrer M, Saxer-Seculic N, Radsak M, Mueller C. Elevated levels of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with IBD do not correlate with intestinal TREM-1 mRNA expression and endoscopic disease activity. J Crohns Colitis. 2012 Oct 1;6(9):913–23.

114. Bassyouni IH, Fawzi S, Gheita TA, Bassyouni RH, Nasr AS, el Bakry SA, et al. Clinical Association of a Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Immunol Invest. 2017;46(1).

115. Molad Y, Pokroy-Shapira E, Kaptzan T, Monselise A, Shalita-Chesner M, Monselise Y. Serum soluble triggering receptor on myeloid cells-1 (sTREM-1) is elevated in systemic lupus erythematosus but does not distinguish between lupus alone and concurrent infection. Inflammation. 2013;36(6).

116. Hulett MD, Hogarth PM. The second and third extracellular domains of FcgammaRI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. Moleculer ımmunology. 1998;989–96.

117. Ernst LK, van de Winkel JG, Chiu IM, Anderson CL. Three genes for the human high affinity Fc receptor for IgG (Fc gamma RI) encode four distinct transcription products. J Biol Chem. 1992 Aug;267(22):15692–700.

118. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. Eur J Intern Med. 2017;45.

119. Hoffmann JJML. Neutrophil CD64: A diagnostic marker for infection and sepsis. Vol. 47, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2009.

120. Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil cd64 a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: A brief review. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2020;24(12).

121. Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, Wang K. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-021-06064-0.

122. Layseca-Espinosa E, Pérez-González LF, Torres-Montes A, Baranda L, de la Fuente H d., Rosenstein Y, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. Pediatric Allergy and Immunology. 2002;13(5).

123. Cao LL, Wang WW, Zhao L, Li JR, Kong XM, Zhu YN. Neutrophil CD64 index for diagnosis of infectious disease in the pediatric ICU: a single-center prospective study. BMC Pediatr. 2022 Dec 15;22(1):718.

124. Dimoula A, Pradier O, Kassengera Z, Dalcomune D, Turkan H, Vincent JL. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically Ill patients. Clinical Infectious Diseases. 2014;58(6).

125. Rogina P, Stubljar D, Lejko Zupanc T, Ihan A, Skvarc M. Neutrophil CD64 molecule expression can predict bloodstream infection in septic shock patients. Vol. 55, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2017.

126. Thunø M, MacHo B, Eugen-Olsen J. SuPAR: The molecular crystal ball. Vol. 27, Disease Markers. 2009.

127. de Bock CE, Wang Y. Clinical Significance of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) Expression in Cancer. Vol. 24, Medicinal Research Reviews. 2004.

128. Østergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. Scand J Infect Dis. 2004;36(1).

129. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. SuPAR as a prognostic biomarker in sepsis [Internet]. 2012. Available from: http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/2.

130. Haupt TH, Rasmussen LJH, Kallemose T, Ladelund S, Andersen O, Pisinger C, et al. Healthy lifestyles reduce suPAR and mortality in a Danish general population study. Immunity and Ageing. 2019;16(1).

131. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, Heyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, et al. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. Journal of Infectious Diseases. 2005;191(8).

132. Djoba Siawaya JF, Ruhwald M, Eugen-Olsen J, Walzl G. Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection. Vol. 11, International Journal of Infectious Diseases. 2007.

133. Min HY, Doyle L v., Vitt CR, Zandonella CL, Stratton-Thomas JR, Shuman MA, et al. Urokinase receptor antagonists inhibit angiogenesis and primary tumor growth in syngeneic mice. Cancer Res. 1996;56(10).

134. Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, Lisak RP, Dore-Duffy P. Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect of glatiramer acetate (copolymer 1). Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8(6).

135. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. 2012.

136. Sharma A, Ray S, Mamidipalli R, Kakar A, Chugh P, Jain R, et al. A comparative study of the diagnostic and prognostic utility of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and procalcitonin in patients with sepsis and systemic inflammation response syndrome. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2020;24(4).

137. Sönmez A, Öztürk ŞB, Abacıgil F. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Epidemiyolojisi ve Sürveyansı. Journal of Nursing Science, Dergi Park. 2021 Apr 29;4(1):41–5.

138. Kurt M, Yazıcı G. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesinde Kanıta Dayalı Uygulamalar, Turkish Journal of Health Research. 2021.

139. World Health Organization, Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf.

140. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, Büyüktuna SA, Baran AI, Akgül F, et al. Evaluation of infections in intensive care units: A multicentre point-prevalence study. Mikrobiyol Bul. 2019;53(4).

141. Büke Ç, Sipahi OR, Taşbakan M, Yamazhan T, Bilgin A, Ulusoy S, et al. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen İnfeksiyonların Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Infection. 2005 Jan;19(1):67–73.

142. Taşbakan M, Sipahi OR, Pullukçu H, Büke Ç, Aydemir Ş, Tünger A, et al. Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Hastane İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi. 2006;45(2):127–30.

143. Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW. High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. Crit Care Med. 1982;10(6).

144. Lim SJ, Choi JY, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, et al. Intensive care unit-acquired blood stream infections: a 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. Infection. 2014;42(5).

145. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russell BS, Miller PJ, Ponce de Leon S, et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: An overview with emphasis on epidemics. Infection Control. 1983;4(5).

146. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. Am J Med. 1991;91(3 SUPPL. 2).

147. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: A reappraisal. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(8).

148. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, Saporito L, Raineri SM, Mammina C, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. Infect Drug Resist. 2015;8: 287–96.

149. Timsit JF, Laupland KB. Update on bloodstream infections in ICUs. Vol. 18, Current Opinion in Critical Care. 2012.

150. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schønheyder HC, Rothman KJ, Sørensen HT. Short-term mortality of bacteraemia in elderly patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2006;132(1).

151. Brusselaers N, Monstrey S, Snoeij T, Vandijck D, Lizy C, Hoste E, et al. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. American Journal of Critical Care. 2010;19(6).

152. Vincent JL. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1995;274(8).

153. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Vol. 35, Clinical Infectious Diseases. 2002.

154. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. Vol. 7, Virulence. 2016.

155. Sakarya M. Skorlama Sistemleri. Türk Yoğun Bakım Derneği. 2006;4(2).

156. Özdemir L. Yoğun Bakım Ünitelerinde Skorlama Sistemlerinin Kullanımı. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2014 Mar 23;91–100.

157. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med. 1981;9(8).

158. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10).

159. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi. 2010 Sep 12;9(3):129–43.

160. Lambden S, Laterre PF, M Levy M, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care. 2019 Nov 27;23(1).

161. Abdullah SMO bin, Grand J, Sijapati A, Puri PR, Nielsen FE. qSOFA is a useful prognostic factor for 30-day mortality in infected patients fulfilling the SIRS criteria for sepsis. American Journal of Emergency Medicine. 2020;38(3).

162. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. Crit Care. 2020;24(1).

163. Malkoç M, Vanizör Kural B. Presepsin: A Promising Novel Biomarker for the Detection of Sepsis. 2021;8(3):553–7.

164. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012;16(6).

165. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: A meta-analysis. Vol. 35, Intensive Care Medicine. 2009.

166. Chang W, Peng F, Meng SS, Xu JY, Yang Y. Diagnostic value of serum soluble triggering expressed receptor on myeloid cells 1 (sTREM-1) in suspected sepsis: A meta-analysis. BMC Immunol. 2020;21(1).

167. Su L, Liu C, Li C, Jiang Z, Xiao K, Zhang X, et al. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. Inflammation. 2012;35(6).

168. Su L, Feng L, Song Q, Kang H, Zhang X, Liang Z, et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction. Mediators Inflamm. 2013;2013.

169. Wang B, Chen G, Zhang J, Xue J, Cao Y, Wu Y. Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. Shock. 2015;44(3).

170. El-Din AN, Abdel-Gawad AR, Abdelgalil W, Fahmy NF. Evaluation of strem1 and supar biomarkers as diagnostic and prognostic predictors in sepsis patients. Infect Drug Resist. 2021;14.

171. Liu CL, Hsieh WY, Wu CL, Kuo HT, Lu YT. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: A marker of inflammatory disease. Respir Med. 2007;101(5).

172. Shi JX, Li JS, Hu R, Li CH, Wen Y, Zheng H, et al. Diagnostic Value of sTREM-1 in Bronchoalveolar Lavage Fluid in ICU Patients With Bacterial Lung Infections: A Bivariate Meta-Analysis. PLoS One. 2013;8(5).

173. Koussoulas V, Vassiliou S, Demonakou M, Tassias G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1): A new mediator involved in the pathogenesis of peptic ulcer disease. In: European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2006.

174. Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Takahiro N, et al. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis. Crit Care Med. 2008;36(7).

175. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. 2007;62(6).

176. Chen M, Zhu Y. Utility of sTREM-1 and presepsin (sCD14-ST) as diagnostic and prognostic markers of sepsis. Clin Lab. 2020;66(4).

177. Özdemir ZC, Düzenli-Kar Y, Canik A, Küskü-Kiraz Z, Özen H, Bör Ö. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. Turkish Journal of Pediatrics. 2019;61(3).

178. Rivera-Chavez FA, Minei JP. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 Is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. Surg Infect (Larchmt). 2009;10(5).

179. Zhang J, Hu Z de, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 94, Medicine (United States). 2015.

180. Alkan S, Yıldız E, Çinpolat HY, Oğuz Mızrakçı S. Presepsin ve COVID 19: Literatürün Gözden Geçirilmesi. Ege Tıp Bilimleri Dergisi. 2021 Aug;4(2):69–72.

181. Biçer H, Çırak Z, Özkan E, Önal Y, Özçelik F, Kaplan M. A new biomarker for early diagnosis in patients with sepsis in intensive care units: presepsin. Journal of Medicine and Palliative Care. 2020;1(2):19–22.

182. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. BMC Anesthesiol. 2014;14(1).

183. Imagama T, Tokushige A, Seki K, Seki T, Nakashima D, Ogasa H, et al. Early diagnosis of septic arthritis using synovial fluid presepsin: A preliminary study. Journal of Infection and Chemotherapy. 2019;25(3).

184. Sekine Y, Kotani K, Oka D, Nakayama H, Miyazawa Y, Syuto T, et al. Presepsin as a predictor of septic shock in patients with urinary tract infection. BMC Urol. 2021;21(1).

185. 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. Vol. 39, Clinical Infectious Diseases. 2004.

186. Dolin HH, Papadimos TJ, Stepkowski S, Chen X, Pan ZK. A Novel Combination of Biomarkers to Herald the Onset of Sepsis Prior to the Manifestation of Symptoms. Vol. 49, Shock. 2018.

187. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. Vol. 52, Yonsei Medical Journal. 2011.

188. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. Journal of Hospital Infection. 2006;63(2).

189. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. Int J Gen Med. 2016;9.

190. Bell K, Wattie M, Byth K, Silvestrini R, Clark R, Stachowski E, et al. Procalcitonin: A marker of bacteraemia is SIRS. Anaesth Intensive Care. 2003;31(6).

191. 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. 1998;24(10).

192. Zincircioğlu Ç, Rollas K, Güldoğan I, Sarıtaş A, Özkarakaş H. Diagnostic value of procalcitonin and C reactive protein for infection and sepsis in elderly patients. Turk J Med Sci. 2021 Oct 21;51(5):2649–56.

193. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić-Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. Med Glas. 2018;15(2).

194. Aksaray S. Diagnostic value of sTREM-1 and procalcitonin levels in the early diagnosis of sepsis. North Clin Istanb. 2016.

195. Li HX, Liu ZM, Zhao SJ, Zhang D, Wang SJ, Wang YS. Measuring both procalcitonin and C-reactive protein for a diagnosis of sepsis in critically ill patients. Journal of International Medical Research. 2014;42(4).

196. Marin-Marín D, Soto A. Comparison of prognostic scoring systems in the prediction of mortality and complications from sepsis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(1).

197. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish University Hospital. Jpn J Infect Dis. 2005;58(5).

198. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. Crit Care. 2013;17(5).

199. Wen MY, Huang LQ, Yang F, Ye JK, Cai GX, Li XS, et al. Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria. Ther Clin Risk Manag. 2019;15.

200. Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, Kotanidou A, Livaditi O, Augustatou C, et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes. Inflammation Research. 2009;58(3).

201. Kung C te, Su CM, Hsiao SY, Chen FC, Lai YR, Huang CC, et al. The prognostic value of serum soluble trem-1 on outcome in adult patients with sepsis. Diagnostics. 2021;11(11).

202. Jedynak M, Siemiatkowski A, Mroczko B, Groblewska M, Milewski R, Szmitkowski M. Soluble TREM-1 Serum Level can Early Predict Mortality of Patients with Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2018;66(4).

203. Sun J, Song SD, Zhao HJ. Expression of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in septic patients and its relation with prognosis. Chinese Critical Care Medicine. 2011;23(5).

204. Shahsavarinia K, Moharramzadeh P, Arvanagi RJ, Mahmoodpoor A. Qsofa score for prediction of sepsis outcome in emergency department. Pak J Med Sci. 2020;36(4).

205. Richard-Greenblatt M, Boillat-Blanco N, Zhong K, Mbarack Z, Samaka J, Mlaganile T, et al. Prognostic accuracy of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1)-based algorithms in febrile adults presenting to tanzanian outpatient clinics. Clinical Infectious Diseases. 2020;70(7).

206. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. American Journal of Medicine. 2020;133(6).

207. Schmidt de Oliveira-Netto AC, Morello LG, Dalla-Costa LM, Petterle RR, Fontana RM, Conte D, et al. Procalcitonin, C-Reactive Protein, Albumin, and Blood Cultures as Early Markers of Sepsis Diagnosis or Predictors of Outcome: A Prospective Analysis. Clinical Pathology. 2019;12.

208. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. PLoS One. 2013;8(3).

209. Lichtenauer M, Wernly B, Ohnewein B, Franz M, Kabisch B, Muessig J, et al. The lactate/albumin ratio: A valuable tool for risk stratification in septic patients admitted to ICU. Int J Mol Sci. 2017;18(9).

210. Wildi K, Tschudin-Sutter S, Dell-Kuster S, Frei R, Bucher HC, Nüesch R. Factors associated with positive blood cultures in outpatients with suspected bacteremia. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011;30(12).

211. Medetalibeyoğlu A, Çelik S, Deniz R, Çaparali EB, Köse M, Akpınar TS, et al. Spontan Bakteriyel Peritonitin Tanısında sTREM-1 Molekülünün Tanısal Değeri. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;83(4):390–6.

212. Doğanay M. Sepsiste Klinik Tanı ve Tedavi. Yoğun Bakım Dergisi. 2002;44–9.

213. Dizbay M, Baş S, Gürsoy A, Şimşek H, Maral I, Aktaş F. Invasive device-related infection surveillance in intensive care units of Gazi University in 2006-2007. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2009;29(1).

214. Daldaban Dinçer Ş, Aksaray S. İstanbul Anadolu Kuzey Hizmet Bölgesi'ndeki Sekonder Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Karakteristik Özellikleri. J Turk Soc Intens Care. 2022;20(1):38–43.

215. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Álvarez-Moreno C, Mehta Y, Higuera F, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. Ann Intern Med. 2006;145(8).

216. Yesilbag Z, Karadeniz A, Basaran S, Kaya FO. Nosocomial infections and risk factors in intensive care unit of a university hospital. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015;6(3).

217. Tomaszewski D. Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit: a Single-Center Retrospective Bacteriological Analysis Between 2007 and 2019. Pol J Microbiol [Internet]. 2022;2022(2):263–77. Available from: https://doi.org/10.33073/pjm-2022-025.

218. Hekimoğlu CH, Süzük Yıldız S. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2021 [Internet]. ANKARA; 2022 Jun [cited 2023 Jan 2]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf.