SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

SEPSİS OLGULARINDA PLAZMA PRESEPSİN (sCD14-ST) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Alper Tahmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA 2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

SEPSİS OLGULARINDA PLAZMA PRESEPSİN (sCD14-ST) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Alper Tahmaz

Doç. Dr. Nefise Öztoprak Çuvalcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde önemli katkıları olan, tez çalışmam esnasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Nefise Öztoprak Çuvalcı'ya

Eğitim sürem içerisinde bana yapmış oldukları katkılarından dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Derya Seyman ve Uzm. Dr. Hande Berk Cam'a,

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli uzman abla ve ağabeylerime,

Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Uzm. Dr. Filiz Kızılateş'e ve tezimin istatistik çalışmaları boyunca yardımcı olan dostum Atila Gürgen'e,

Dâhiliye, radyoloji ve pediatri rotasyonlarımda eğitimime emeği geçen tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Beş yıl boyunca birlikte çalıştığım eş kıdemlim Dr. Ümit Rezzukoğlu'na ve kısa bir dönem çalışmış olsak bile gelmelerini uzun süre beklediğim asistan arkadaşlarıma,

Odalarını ve muhabbetlerini benimle paylaşan ve hiç unutamayacağım servis hemşireleri, laboratuvar teknisyeni, enfeksiyon kontrol hemşireleri, servis personeli ve adını, unvanını tek tek sayamayacağım tüm hastane doktor ve personeline,

Hem eğitim hem de hayatım boyunca benden sevgi ve desteğini esirgemeyen anne ve babama,

Zorlu asistanlık hayatımda bana her açıdan destek olan, sevgisini hep yanımda hissettiğim, bana hayatımın en güzel hediyesi kızımızı veren sevgi dolu fedakâr eşim Serçin'e ve asistanlık süremin bana kazandırdığı en kıymetli değer olan kızım Melis'e sonsuz teşekkürler…

Dr. Alper TAHMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **iv**

İÇİNDEKİLER **v**

KISALTMALAR **vi**

TABLOLAR **ix**

ŞEKİLLER **x**

ÖZET **xi**

ABSTRACT **xiii**

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ 6
SEPSİS ETİYOLOJİSİ 6
SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ 7
SEPSİS TANISI VE BİYOBELİRTEÇLER 9
1. C-reaktif protein (CRP) 13
2. Prokalsitonin (PCT): 14
3. Presepsin (sCD14-ST): 15
4. Miyeloid hücreler üzerinde sentezlenen tetikleyici reseptör birin çözünen formu (sTREM-1): 18
5. Çözünebilir ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR): 19
6. Pro-Adrenomedulin (pro-ADM): 19

YÖNTEM VE GEREÇLER **21**

ÖRNEKLEM SEÇİMİ 21
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI 21
İSTATİSTİKSEL ANALİZ 23

BULGULAR **25**

TARTIŞMA **36**

SONUÇ **41**

KAYNAKLAR **42**

ÖZGEÇMİŞ **52**

EKLER **53**

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut böbrek yetmezliği
ALP	Alkalen fosfataz
BAL	Bronkoalveoler lavaj
C3a	Kompleman 3a
C5a	Kompleman 5a
CRP	C reaktif protein
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
DM	Diyabetes mellitus
E.coli	*Escherichia coli*
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EMB	Eosin methylene-blue lactose sucrose
G-CSF	Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	Granülosit-monosit-koloni-stimulan faktör
HIV	Human immunodeficiency virus
HSP	Hemafagositik sendrom
HT	Hipertansiyon
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IL-2	İnterlökin 2
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8

İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKKA	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
LBP	LPS-bağlayıcı protein
LPS	Lipopolisakkarid
mCD14	Membrane CD14
NO	Nitrik oksit
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PAF	Platelet aktive edici faktör
PCT	Prokalsitonin
proADM	Pro adrenomedullin
ROC	Receiver Operating Characteristic
S.aureus	*Stafilococcus aureus*
S.epidermis	*Stafilococcus epidermis*
S.pneumonia	*Streptococcus pneumoniae*
SCCM	Society of Critical Care Medicine
sCD14	Soluble CD14
sHLA-G	Human leukocyte antigen G
sIL-2R	Soluble IL-2 reseptor
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
sTNFRI	Soluble TNF reseptörleri inhibitorleri
sTREM-1	Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1
suPAR	Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor
TKP	Toplum kökenli pnömoni
TLR	Toll-like reseptör

TNF	Tümör nekrozis faktör
TSST	Toksik şok sendromu toksinleri
VİP	Ventilatörle ilişkili pnömoni
WBC	Lökosit sayısı
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
YDE	Yumuşak doku enfeksiyonu

TABLOLAR

Tablo 1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Kriterleri (3) 3
Tablo 2 Sepsis Tanı Kriterleri [2001] (30) 4
Tablo 3 SOFA Skorlama Sistemi (32) 5
Tablo 4 Sepsiste Biyobelirteçlerin Tiplendirilmesi (19) 12
Tablo 5 Sepsiste Yeni Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi [(19) numaralı yayından uyarlanmıştır] 13
Tablo 6 Sepsis ve Non-Sepsis Olgu Grubunun Karşılaştırılmasında Presepsin, PCT, CRP ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi (89) 17
Tablo 7 Hastane Yatışının Birinci Günü ve Tedavinin İkinci Günü Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 26
Tablo 8. Hastalık Şiddetine Göre WBC Düzeylerinin Karşılaştırılması 26
Tablo 9. Hastalık Şiddetine Göre CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması 27
Tablo 10 Hastalık Şiddetine Göre Laktat Düzeylerinin Karşılaştırılması 27
Tablo 11. Hastalık Şiddetine Göre Albumin Düzeylerinin Karşılaştırılması 27
Tablo 12 Hastalık Şiddetine Göre Presepsin Düzeylerinin Karşılaştırılması 29
Tablo 13 Hastane Yatışın Birinci Günü ve Tedavinin İkinci Günü Presepsin Düzeylerinin Tanıya ve Bakteriyemi Varlığına Göre Karşılaştırması 29
Tablo 14 Presepsin Düzeylerinin Hastalık Şiddetine Göre Tanısal Değeri 35
Tablo 15 Presepsin Düzeylerinin Tanısal ve Prognostik Değeri 40

ŞEKİLLER

Şekil 1 Hastane Yatışının Birinci Günü SOFA Kriteri ve Presepsin Düzeyinin Korelasyonu 30
Şekil 2 Olgu ve Kontrol Grubu Karşılaştırıldığında Presepsin Düzeyinin Değerlendirmesi 30
Şekil 3 Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Presepsin Düzeyinin Değerlendirmesi 31
Şekil 4 Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Albumin, CRP, Laktat, Presepsin, ESH ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi 31
Şekil 5 Septik Şok ile Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Presepsinin Düzeyinin Değerlendirmesi 32
Şekil 6 Septik Şok ile Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Albumin, CRP, Laktat, Presepsin, ESH ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi 33
Şekil 7 Septik Şok ve Sepsis Olguları Karşılaştırıldığında Presepsin Düzeyinin Değerlendirmesi 34
Şekil 8 Septik Şok ve Sepsis Olguları Karşılaştırıldığında Albumin, CRP, Laktat, Presepsin, ESH ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi 34

ÖZET

Sepsis erken tanı ve tedavi gerektiren morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sepsisin erken tanısı için referans aralıkları belirlenmiş spesifik bir test yoktur. Septik olguların erken tanısı ve prognozunun öngörülebilmesi için yeni ve duyarlı biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Presepsin son yıllarda kullanılmaya başlayan yeni bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda septik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis veya septik şoklu olgularda rutin kullanıma girmemiş olan presepsinin tanısal ve prognostik değeri araştırıldı.

Çalışmaya 42'si olgu (28'i SIRS, sekizi sepsis ve altısı septik şok), 23'ü sağlıklı kontrol olarak toplam 65 kişi dahil edildi. Hastane yatışının birinci günü SIRS, sepsis veya septik şok olgularının presepsin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması ve hastalık şiddetiyle presepsin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması, presepsinin tanısal ve prognostik değeri açısından önemlidir [Olgu 687,5 pg/ml, sağlıklı kontrol 71,5 pg/ml ($p<0,001$), SIRS 412 pg/ml, sepsis 1207 pg/ml, septik şok 2833 pg/ml; ($p=0,002$)]. Presepsin düzeyleri hastane yatışının birinci gününde bakteriyemik olan ve olmayan olguların ayrımında da yararlı bulundu [1927,5 pg/ml / 479 pg/ml ($p=0,007$)]. Ayrıca presepsin düzeyi tedavi öncesinde, tedavi sonrasına göre daha yüksek saptandı [687,5 pg/ml; 425 pg/ml ($p<0,001$)]. Hastane yatışının birinci gününde presepsin ile CRP ve SOFA skoru arasında pozitif korelasyon [(r:0,427, p:0,005), (r:0,557, $p<0,001$)]; albüminle arasında ise negatif korelasyon saptandı (r: -0,440, p:0,004). Sepsis ve septik şok olgularının presepsin düzeylerini, SIRS olguları ve sağlıklı gönüllülerin presepsin düzeyiyle karşılaştırdığımız ROC analizinde AUC 0.902'ydi; presepsinin eşik değeri 477 pg/ml olarak alındığında iki grup birbirinden % 85,7 duyarlılık ve %76,4 özgüllükle ayrılabilmekteydi.

Sonuç olarak presepsin, sepsisin tanısal ve prognostik açıdan değerlendirilmesinde kullanımı kolay ve etkili bir biyobelirteçtir. Günümüzde sepsisin erken tanısında presepsin düzeyleri birçok çalışmada kullanılmıştır ancak tedavi değişikliğine etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Presepsinin klinik pratikte SIRS, sepsis ve septik şok olgularının tanısının doğru koyulması, hastalık şiddetinin

belirlenmesi ve tedavi izleminde yaygın olarak kullanılması için büyük ölçekli, bağımsız kohortlu yeni çalışmalarla değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, CD14, presepsin, sCD14-ST, sepsis, SIRS

ABSTRACT

Sepsis is a disease with high morbidity and mortality and requires early diagnosis and treatment. There is no specific test with precisely defined reference intervals for early diagnosis of sepsis. There is a need for new and more sensitive markers for early diagnosis and prognosis prediction of sepsis. Presepsin is a new biomarker that has been used in recent years. The aim of this study was to investigate the diagnostic and prognostic value of presepsin which was not entered into routine clinical use in patients with SIRS and sepsis.

Forty two patients (28 SIRS, eight sepsis and six septic shock) and 23 healthy control (totally 65 people) were included to the study. The fact of presepsin level of patients with SIRS, sepsis and septic shock was higher than control group at the first day of hospitalization and positive correlation between PCP levels and severity of disease is important in terms of diagnostic and prognostic value of presepsin. [presepsin levels: patients, 687,5 pg/ml; healthy control 71,5 pg/ml ($p<0,001$); SIRS 412 pg/ml; sepsis 1207 pg/ml; septic shock 2833 pg/ml; ($p=0,002$)]. Presepsin was found valuable in distinguish the patients with bacteremia [1927,5 pg/ml versus 479 pg/ml ($p=0,007$)]. Presepsin level was high before antimicrobial therapy [687,5 pg/ml versus 425 pg/ml ($p<0,001$)]. There was positive correlation between PCP, CRP and SOFA score [(r:0,427, p:0,005), (r:0,557, $p<0,001$)]. There was a negative correlation between PCP and albumin (r: -0,440, p:0,004). In the ROC analysis comparing the presepsin levels of patients with sepsis and septic shock with patients with SIRS and healthy volunteers; AUC was 0.902; when the threshold level was 477 pg/ml, the sensitivity was 85,7% and specificity was 76,4%.

As a result, presepsin is an easy and effective biomarker for diagnostic and prognostic use of sepsis. Nowadays presepsin levels have been used in many studies in the early diagnosis of sepsis, but there is insufficient data on its effectiveness of treatment variability. In clinical practice; in order to verify diagnosis of SIRS, sepsis and septic shock cases, determination of disease severity and to be widely used in treatment monitoring of SIRS, sepsis and septic shock, presepsin should be evaluated with large-scale and independent cohort new studies.

Key words: Biomarker, CD14, presepsin, sCD14-ST, sepsis, SIRS

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis; birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu veya organ yetmezliğine kadar giden, ölümcül olabilen bir klinik tablodur (1). Sepsis özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan olgularda sık karşılaşılan morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde sepsiste kullanılan birçok yeni tedavi yöntemine rağmen tanıdaki gecikmeler nedeniyle mortalite oranları halen yüksektir (2). Sepsisin klinik ve laboratuvar bulgularının özgüllüğü düşük olduğu için sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olan enfeksiyon dışı durumlardan ayrımı da zordur (3,4). SIRS'ın en sık görülen bulguları olan vücut ısısındaki değişimler, lökositoz ve taşikardi enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etiyolojiyi belirlemek için yeterince duyarlı ve özgül değildir. Sepsisin başlangıç dönemindeki özgün olmayan bu bulgular gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (5).

Biyobelirteçler kişide normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya farmakolojik yanıtları değerlendirebilen ve objektif olarak ölçülebilen indikatörlerdir. Özellikle yaşlı ve komorbit hastalığı olanlarda, klinik semptomların özgül olmaması ve tanı testlerinin kısıtlılıkları nedeniyle, biyobelirteçler, gerek tanı konulurken, gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun belirlenmesinde, popülaritesi ve kullanımı giderek artan biyolojik moleküllerdir. Ancak halen sepsiste erken tanı ve tedaviye yanıtın izlemi için referans aralıkları net olarak belirlenmiş özel bir biyobelirteç yoktur (6–17).

Sepsiste en sık kullanılan biyobelirteçler C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonindir (PCT). Ancak bu iki biyobelirteç sepsisi diğer inflamatuvar olaylardan ayırmakta ve prognozu belirlemede yeteri kadar etkili olamamaktadırlar (18). Son yapılan çalışmalara göre sepsis erken tanısında ve prognozu belirlemede presepsin, CRP ve PCT'ye göre daha başarılı bir yeni biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (19).

Presepsin, sepsis tanısında kullanılan yeni bir biyobelirteç olup CD14'ün bir alt türüdür. CD14, monositler, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, B hücreleri, dendritik hücreler, gingival fibroblastlar, keratinositler ve insan bağırsak epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin yüzeyinden eksprese edilir. Çözünebilir CD14 (sCD14), membranöz CD14'ten (mCD14) ayrılma yoluyla veya yukarıda bahsedilen hücrelerden sekresyon yoluyla üretilir. sCD14 plazmada, katepsin D ve diğer proteazlar tarafından parçalanır ve 13 KD'luk N-terminal fragmanları son zamanlarda sCD14-ST veya presepsin olarak adlandırılan sCD14'ün bir alt türü oluşur (20–24). Presepsin plazmada bulunur ve üretimi enfeksiyonla ilişkilidir. Presepsinin biyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamıştır ancak doğrudan T ve B hücreleri ile etkileşerek hücresel ve humoral bağışıklığın düzenleyici faktörlerinden olduğu bilinmektedir (21,25).

Son yıllarda sepsisle ilgili çalışmalar etken mikroorganizmanın hızlı tanısının yanı sıra mikroorganizmanın tetiklediği konak inflamatuvar yanıtına ait bazı göstergelerin tanısal değeri üzerinde yoğunlaşmıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sepsisi erken, hızlı ve doğru olarak tanımlayabilecek, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek tek bir biyobelirteç bulunamamıştır. Bu çalışmada SIRS, sepsis ve septik şok tanılı belli bir enfeksiyon odağı saptanan olguların hastaneye yatışının birinci günü ve tedavinin 48. saatinde presepsin, lökosit, CRP, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), albumin ve laktat değerlerine ve sağlıklı kontrol grubunda ise sadece presepsin düzeyine bakıldı. Presepsinin tanısal ve prognostik değeri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Son yıllarda sepsis ve septik şok yoğun bakım ünitelerinde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. Sağlık hizmetlerindeki gelişmelere rağmen sepsise bağlı mortalite halen yüksektir ve koroner yoğun bakım ünitesi dışında ölümlerin en sık ikinci nedenidir (5,26,27) .

Sepsis ve sepsis benzeri klinik tablolar için tanımlama ve derecelendirme yapmak zordur. 1992 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (American College of Clinical Pharmacy) ve Yoğun Bakım Derneği'nin (Society of Critical Care Medicine) katılımıyla yapılan toplantıda SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok terimlerinin tanımı yapılmıştır (28).

SIRS özgül olmayan herhangi bir uyarana karşı bağışıklık sisteminin tetiklenmesine bağlı gelişen sistemik bir yanıttır. 1992 yılında Uluslararası Sepsis uzlaşı toplantısında yapılan tanımlamaya göre Tablo 1'de gösterilen kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunmasıdır (3).

Tablo 1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Kriterleri (3)

1. Vücut ısısı >38 °C ya da <36 °C
2. Kalp hızı >90 atım/dk
3. Solunum sayısı > 20/dk ya da PaC02< 32 mmHg
4. Beyaz küre sayısı >12.000 hücre/mm3, <4000 hücre/mm3 veya >%10 immatür hücre görülmesidir.

PaCO2 : Karbondioksit parsiyel basınç

Enfeksiyöz nedenlerin dışında pankreatit, iskemi, multiple travma ve doku hasarı vb. nonenfeksiyöz patolojilerde de SIRS gelişebilir (29). 2001 yılında Uluslararası Sepsis Tanımları Konferans'ında 1992 yılında yapılan tanımlamalar geçerli kalmıştır, fakat daha iyi tanımlama ve sınıflandırma oluşturabilmek için bu kriterlere ek olarak Tablo 2'deki kriterler eklenmiştir (30).

Tablo 2 Sepsis Tanı Kriterleri [2001] (30)

GENEL BELİRTEÇLER • Ateş (>38.3°C) • Hipotermi (< 36°C) • Nabız > 90/dk • Takipne • Şuur değişikliği • Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 mL/kg/gün) • Hiperglisemi >140 mg/dl (diyabet yokluğunda)	**İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER** • Lökositoz (BK>12.000/mm^3) • Lökopeni (BK<4000/mm^3) • %10'dan fazla band formasyonu • CRP > 2 SD • Prokalsitonin > 2 SD

HEMODİNAMİK BELİRTEÇLER
• Arteriyel hipotansiyon
  ○ SKB < 90 mmHg veya
  ○ OAB < 70 veya
  ○ SKB da 40 mmHg'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi
• SvO2 > %70
• Kardiyak indeks > 3,5 L/dakika
	ORGAN FONK. BOZUKLUKLARI
	• Arteriyel hipoksemi (PaO2/FiO2<300)
	• Akut oligüri (<0.5 mL/kg/h)
	• Kreatinin artışı 0.5 mg/dl
	• Koagülasyon anormalliği INR>1.5 aPTT>60
	• İleus
	• Trombositopeni < 100,000
	• hiperbilirubinemi (total bilirubin>4 mg/dl)

DOKU PERFÜZYON BOZUKLUĞU • Hiperlaktatemi (> 1mmol/L) • Kapiller geri dolumda azalma	

SKB: Sistemik kan basıncı, OAB: Ortalama arteriyel basınç, SD: standart deviasyon, SvO2: Mikst venöz oksijen saturasyonu

Güncel bilgilerle patofizyolojinin daha iyi anlaşılmış olması ve bazı tanımların çağdışı kalması ya da kafa karıştırıcı olması gibi sebeplerle tanımlamalarla ilgili Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European society of intensive medicine) ve SCCM tarafından 2016'da yapılan Sepsis 3.0 isimli toplantıda sepsisle ilgili tanımları değiştirme kararı aldı. SIRS, sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları terk edildi, sepsis ve septik şok tanımları değiştirildi (31).

Sepsis, 1992 yılından beri kullanılan tanıma göre SIRS ile birlikte kanıtlanmış ya da SIRS'a neden olabilecek olan bakteriyemi, fungemi gibi şüpheli sistemik veya pnömoni, piyelonefrit gibi lokalize enfeksiyon bulunmasıydı (3,30). Ancak Sepsis 3.0 toplantısında eski sepsis tanımı dışlandı ve sepsis konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı gelişen organ disfonksiyonu şeklinde tanımlandı. Buna göre sepsis, sepsisle ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi (Sepsis-related Organ Failure Assessment-SOFA) skoru ≥2 olan hastalarda

kanıtlanmış veya şüpheli sistemik veya lokalize enfeksiyon bulunması olarak tanımlandı [Tablo 3] (31).

Tablo 3 SOFA Skorlama Sistemi (32)

SOFA puanı	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Solunum (PA02/FİO2)	>400	301-400 Solunum desteği var/yok	201-300 Solunum desteği var/yok	101-200 Solunum desteği var	<100 Solunum desteği var
Koagülasyon (trombosit sayısı*103/mm3)	>150	101-150	51-100	21-50	<20
Karaciğer (biluribin mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler (hipotansiyon mmhg,ilaçlar qg/kg/dk)	OAB>70	OAB<70	Dopamin<5 veya dobutamin herhangi bir doz	Dopamin>5 veya epinefrin ≤0,1 veya norepinefrin≤0,1	Dopamin>15 veya epinefrin >0,1 veya norepinefrin>0,1
Böbrek (kreatinin mg/dl veya idrar volümü) ml/gün	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500 ml/gün	>5 veya <200 ml/gün

Adrenerjik ilaçlar en az 1 saat süreyle verilmelidir.(doz mikrogram/kg/dk), OAB: Ortalama arteriyel basınç

1992 yılında uzlaşı toplantısında tanımlanan, 2001 yılında da herhangi bir değişiklik yapılmayan septik şok, yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğunun devam etmesiydi (27,33). Bu tanım Sepsis 3.0 toplantısında değiştirildi. Yeni tanıma göre septik şok; ciddi dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerin birliktelik gösterdiği sepsis ile karşılaştırıldığında daha fazla mortalite riski olan sepsisin bir alt kümesi olarak tanımlandı. Septik şok kriterleri; sepsis varlığı ile birlikte yeterli sıvı replasmanına rağmen ortalama arteriyel basıncın

(mean arterial pressure - MAP) ≥65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressor ihtiyacı olması ve laktat düzeyinin > 2 mmol/l olmasıdır (31).

SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Sepsis morbiditesi ve mortalitesinin yüksek olması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (34). Sepsis insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl artmaya devam etmektedir. Bu artışın muhtemel sebepleri arasında her geçen gün kronik hastalığı veya kanser olan hasta sayısının artması, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) epidemisi, kemik iliği ve organ nakli hastalarının sayısının artması olabilir (35–37). ABD hastane kayıtlarına göre yılda 500.000-660.000 yeni sepsis olgusu görülmektedir. Sepsis insidansı olarak 300/100.000 olarak belirtilmektedir. Sepsise bağlı kaba mortalite oranı % 35'tir (38). Çoğu batı ülkelerini kapsayan bir çalışmada sepsis insidansının 22-240/100.000 (çoğunluğu 149-240), ağır sepsis insidansının 13-300/100.000, septik şok insidansının ise 11/100.000 olduğu belirtilmektedir (39).

Ülkemizde sepsisle ilgili yeterli veri yoktur ancak ABD'deki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi beklenir. Hacettepe Üniversitesi'nde yatan hastalarda yapılan çalışmada Gram negatif sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur. Bu oranın sadece Gram negatif bakterilerden meydana gelen sepsis olduğu düşünülürse ve bir o kadarda Gram pozitif bakterilerden meydana gelen sepsis geliştiği varsayılırsa toplam oran yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir ki bu oranlar oldukça yüksektir (40).

SEPSİS ETİYOLOJİSİ

Sepsis en sık bakteriyel ajanlara bağlı olarak meydana gelir. Bakteriler dışında virüsler ve mantarlarda sepsis veya septik şok neden olabilirler (41). Sepsisli hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Bu oranlar sepsis evresiyle değişmekte olup, kan kültüründe üreme oranları sepsiste %17, ciddi sepsiste %25 ve septik şokta ise %69 olarak bulunmuştur (13).

Toplumda kazanılmış sepsis olgularında en sık rastlanan etken mikroorganizmalar; *Escherichia coli (E.coli), Streptococcus pneumoniae (S.pneumonia)* ve *Stafilococcus aureus* (*S.aureus)*'tur. Hastane kaynaklı sepsise neden olan mikroorganizmalarsa yıllara göre bazı değişiklikler göstermiştir. Antibiyotiklerden önce 1950'li yıllarda Gram pozitif bakteriler ön plandayken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile Gram negatif bakteriler artan oranda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (40,43).

Günümüzde Gram negatif bakteriler olan *E.coli, Klebsiella sp, Pseudomonas sp* vb. (%50-60) en sık etkenlerdir. Bunu takiben Gram pozitif bakteriler olan *S.aureus, S.pneumonia, Stafilococcus epidermis (S.epidermis)*(% 35-40) gelmektedir. Mantarlar (% 3-5) ve virüsler daha nadir sepsis etkenleri arasındadır (44). Tüm sepsis olgularının %5-15'inden anaeroplar sorumludur. En sık *Bacteroides fragilis ve Fusobacterium türleri* izole edilmektedir (45).

SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ

Enfeksiyon mikroorganizmanın konak savunma sistemiyle karşılıklı etkileşimi sonucu oluşur. Konak savunma mekanizmalarının bozulması, enfeksiyonlara zemin hazırlar. Konak savunma mekanizmaları anatomik bariyer, hücresel savunma sistemi (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve nonspesifik humoral savunma sistemi olmak üzere üç gruba ayrılır. Mikroorganizmalara karşı organizmayı koruyan en önemli savunma sistemi anatomik bariyerdir (46).

Sepsis konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı olarak gelişen organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanmaktadır (31). Araştırmacılar konağın enfeksiyona karşı pasif kalmadığını; hasar oluşturan geniş spektrumlu endojen inflamatuvar mediyatörler ürettiğini fark etmişlerdir. Sonuç olarak, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişikliklerin ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır (42,47–49).

Mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır. Gram negatif bakteri endotoksinleri, üzerine en çok araştırma yapılan toksinlerdir. Endotoksin lipopolisakkarid yapısında olup lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Gram pozitif bakterilerde ise peptidoglikan ve teikoik asitler gibi hücre duvarı

yapısal komponentleri, kapsül antijenleri ve ekzotoksinleri (*S.aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri [TSST], *Streptococcus pyogenes*'in pirojenik toksinleri, vb.), mantarların hücre duvarı antijenleri ile virus veya parazit antijenleri inflamasyona neden olabilir. Bu antijenler ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositik hücrelerin CD14 reseptörüne bağlanarak mononükleer fagositik hücreleri uyarırlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek γ-interferon, interlökin 2 (IL-2), interlökin 4 (IL-4), granülosit-monosit-koloni-stimulan faktörün (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (42,47). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun iyileşmesinde çok yararlıdır ancak çok fazla sentezlenerek dolaşıma karışmaları halinde yaygın endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması, şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır (42,47).

Endotoksin ayrıca kompleman sistemini de aktive eder. Açığa çıkan kompleman 3a (C3a) ve kompleman 5a (C5a) bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese edeci faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur (42,47).

Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarır. Koagülasyon sistemi önce ekstrinsik yol, sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik yol üzerinden aktive olur. Koagülasyon sisteminin aktive olması mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşumu ile organ yetersizliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya da yol açar, böylece hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülebilir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolizise neden olur. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir (42,47).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediyatör ve sitokinlerle dengelenmeye ve düzenlenmeye çalışılır. Interlökin 10 (IL-10) anti-inflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Diğer antiinflamatuvar sitokinler ise çözünebilir TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleridir. Septik hastalarda bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedeni de lenfosit apopitozudur. Septik hastalar genellikle lenfopeniktir, Bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında azalma görülür. Septik hastaların önemli bir kısmında görülen T hücre yanıtında azalma ve anerji, ilk başta ortaya çıkan proinflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik aşırı bir karşı inflamatuvar yanıttır (42,47–49).

Lipopolisakkarid (LPS)'in enfeksiyon kaskadını başlatabilmesi için konak hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14 hücre membranında (mCD14) olduğu gibi dolaşımda (sCD14) da görülebilir. Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da bulunur, ancak sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar. CD14'ün keşfi ile konağın LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılmış olsa da mCD14'ün hücre içine bir uzanımı yoktur. Dolayısıyla LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğini açıklamak mümkün değildi. Ancak "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile bu belirsizlik ortadan kalkmıştır. TLR-4 bir LPS reseptörüdür. Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı özel reseptörler tanımlanmıştır. Tek bir TLR, tek bir mikrobiyolojik yapıya değil birden çok hatta farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görür. Ancak TLR-2 esas olarak Gram pozitif hücre duvar yapılarını tanır. TLR'lerdeki bu çeşitlilik aslında belli bir enfeksiyöz etkene karşı farklı olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir (47,49–51).

SEPSİS TANISI VE BİYOBELİRTEÇLER

Sepsis tanısı için kullanılan spesifik bir test yoktur. Hastalardan alınan ayrıntılı anamnez ve yapılan dikkatli fizik muayene tanıda çok önemlidir. Hastada öncelikle sepsise neden olabilecek sebepler değerlendirilir. Yapılan cerrahi müdahale, transplantasyon, kullanılan immünsüpresif tedavi veya kemoterapi alımı

gibi durumlar ve seyahat öyküsü araştırılmalıdır. İmmünsüpresif bireylerde enfeksiyon odağının belirlenmesi ve sepsis tanısının konması daha zordur (52,53).

Tanı laboratuvar bulgularla da desteklenmelidir. Tam kan sayımında genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı sıklıkla 12000/mm^3 üstündedir. Nadiren lökomoid reaksiyon gelişebilir ve lökosit sayısı 50-100 bin/mm^3 kadar çıkabilir. Sepsiste diğer önemli tanı testi kan gazıdır, erken dönemde respiratuvar alkaloz hakimken ilerleyen dönemde metabolik asidoz gelişir (54,55).

Sepsis patogenezindeki gelişmelere rağmen kontrol edilemeyen enfeksiyonlar dışında pankreatit, iskemi, major travma veya yanıklar gibi pek çok nonenfeksiyöz patolojiler de aşırı inflamasyona yani SIRS'a neden olabilir (29).

Sepsis ayırıcı tanısında SIRS yapan tüm sebepler; akut pankreatit, travmalar, yanıklar, vaskülitler, pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü, diabetik ketoasidoz, akut adrenal yetmezlik, masif aspirasyon ve atelektazi, malign hipertermi, tümör lizis sendromu, subaraknoid kanama ve akut DIC düşünülmelidir (43,53).

Septik olup sistemik enfeksiyonu olan olgular ile bakteriyolojik veya klinik enfeksiyon kanıtı olmayan SIRS olgularını ayırt etmek güçtür. SIRS'ın en sık görülen bulguları olan vücut ısısındaki değişimler, lökositoz ve taşikardi enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etiyolojiyi belirlemek için duyarlı ve özgül değildir. Bakteriyolojik kanıt sepsis için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak negatif kan kültür sonucu sepsisi dışlamaz, kültür pozitifliği ile klinik belirtiler eş zamanlı saptanmayabilir. Çoklu kan kültür alınması ve uzun süre bekletilmesi pozitif kültür ihtimalini arttırmaktadır (5).

Sonuç olarak yaygın kullanılan klinik ve laboratuar parametreler çok duyarlı ve özgül olmadığı için enfeksiyöz etiyolojiyi saptayabilecek erken dönem saptanabilen belirteçlere ihtiyaç vardır (5). SIRS'ın enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerini ayırt edebilmek için çeşitli laboratuvar testleri gündeme gelmiştir. En sık kullanılanlar PCT, CRP, TNF-α, soluble TNF reseptörleri, IL-1, IL-1 reseptör antagonisti, IL6, IL-8, E-selektin, soluble interselüler adezyon molekülü 1, protein C, lökosit elastaz, granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF), C3a, eritropoetin, serum

amiloid protein, neopterin, plazma nitrit/nitrat konsantrasyonudur (43). Bunlar içerisinde SIRS'ın enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerinin ayrımında PCT ve CRP daha yararlı bulunmuştur (56,57).

Bakteriyel enfeksiyonların tanısında altın standart kültür yöntemleri olmakla birlikte, tanı için belli bir süre gerektirmeleri, günlük uygulamada sorun yaratmaktadır. Bu nedenle antibakteriyel tedaviye çoğu kez ampirik olarak başlanmaktadır. Öte yandan bakteriyel enfeksiyonların başlıca belirti ve bulgusu olan ateş, birçok viral ve fungal enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilmektedir. Biyobelirteçler kişide normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya farmakolojik yanıtları değerlendirebilen ve objektif olarak ölçülebilen indikatörlerdir. Biyobelirteçlerin potansiyel kullanım alanları, prognozu belirleme, antibiyotik tedavisini yönetme, sepsis tedavisi sırasında tedavi yanıtını değerlendirme, sepsis etkenleri arasında Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyel enfeksiyonu ayrımını yapmak, sepsis komplikasyonlarını ve organ fonksiyon bozukluğunu ön görmektir. Özellikle yaşlı ve komorbit hastalığı olanlarda, klinik semptomların özgül olmaması ve tanı testlerinin sınırlılıkları nedeniyle, biyobelirteçler, gerek tanı konulurken, gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun belirlenmesinde, popülaritesi ve kullanımı giderek artan biyolojik moleküllerdir. Sepsiste erken tanı ve tedaviye yanıtın izlemi için referans aralıkları net olarak belirlenmiş spesifik bir test yoktur (6–17). Birçok biyobelirteç sepsiste kullanılabilir, ancak henüz klinik uygulamada duyarlılık ve özgüllüğü değerleri yüksek olan tek bir biyobelirteç yoktur. Bu nedenle biyobelirteçlerin birkaçının bir arada kullanılması tanı, tedavi veya prognoz değerlendirmesi açısından daha yararlıdır (19,58).

Günümüzde 170'ten fazla biyobelirteç tanımlanmıştır. Bu biyobelirteçler tanı, izlem, derecelendirme ve prognositik olmak üzere dört tipe ayrılabilir. Tanısal biyolojik belirteçler, bir hastalık durumunun varlığını veya yokluğunu, plazma konsantrasyonlarında belirgin bir artış veya azalma ile tespit eder. İzlem biyobelirteçleri hastalığın gelişimini, özellikle terapötik müdahalelere yanıt olarak, plazma düzeylerinde meydana gelen dinamik değişiklikler ile hastalıkları izlemeye izin verir. Derecelendirme belirteçleri, bir olgu popülasyonunu belirli kesme

seviyeleri ve plazma konsantrasyonlarına dayanarak hastalık şiddetine göre sınıflandırabilir. Prognositik biyobelirteçler hastalık sürecinin sonucunu öngörmeye izin verir; esas olarak ölüm veya önemli komplikasyonları belirlemek için kullanılmaktadırlar (21).

Biyobelirteçler ayrıca yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar. Sitokinler (IL-6, IL8, IL-10, TNF-α), hücre membranı biyobelirteçleri (HLA-DR, E-selektin, CD14, CD64), reseptör biyobelirteçler (TLR2, TLR4, TREM-1), koagülasyon faktörleri (fibrin yıkım ürünleri, antitrombin-III, D-dimer), endotel disfonksiyonu ile ilişkili biyobelirteçler (Laminin, neopterin, P-Selectin), vazodilatasyonla ilişkili biyobelirteçler (elastin, kopeptin), organ fonksiyon bozukluğuna bağlı biyobelirteçler (Atrial natriüretik peptid, brain natriüretik peptid), akut faz proteinleri (CRP, pentraksin 3, serum amiloid A) ve çözünebilir reseptörler [sCD-14, soluble TNF reseptörleri inhibitörleri (sTNFRI)] gibi birçok biyomolekülün biyobelirteç olarak kullanımı araştırılmaktadır. Ancak henüz hiçbiri tanı koyma, prognozu belirleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede CRP ve PCT'ye üstün bulunamamıştır (13,59). Erişkinlerde, sTREM-1, suPAR, proADM ve presepsin kabul edilebilir hassasiyet ve özgüllük nedeniyle umut verici biyobelirteçlerdir (19) (Tablo 4).

Tablo 4 Sepsiste Biyobelirteçlerin Tiplendirilmesi (19)

Biyobelirteç	Prognostik Değeri	Diagnositik Değeri	Kullanıldığı Hastalık
CRP	YOK	VAR	Sepsis
PCT	VAR	YOK	Sepsis, Pnömoni
sTREM-1	VAR	VAR	Sepsis, Pnömoni, menenjit
Pro-ADM	VAR	YOK	Pnömoni
suPAR	VAR	YOK	Sepsis, tüberküloz
Presepsin	VAR	VAR	SIRS, Sepsis, DIC, Pnömoni

CRP ve PCT en sık kullanılan sepsis biyobelirteçlerindendir. Bu iki biyobelirteç sepsisi diğer inflamatuvar olaylardan ayırmakta ve prognozu belirlemede yeteri kadar etkili olamamaktadırlar (18). Ancak son yapılan çalışmalara göre sepsis erken tanısında ve prognozu belirlemede presepsin daha başarılı bir yeni biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (19) (Tablo 5).

Tablo 5 Sepsiste Yeni Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi [(19) numaralı yayından uyarlanmıştır]

Biyobelirteç	Düzeyi	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	NPD	PPD	Prevalans(%)	Tipi	Çalışma
sTREM-1 (pg/ml)	40–755	79	80	0.87	70	86	1113/1795 (62)	Tanısal	(60)
Pro-ADM (nmol/l)	4.86	53	84	0.72	77	64	47/137 (34,7)	Prognostik	(61)
suPAR (ng/ml)	10	80	77	0.79	95	42	27/125 (21,6)	Tanısal	(62)
	8.9	66	64	0.73	76	50	94/258 (36,43)	Tanısal	(63)
Presepsin (pg/ml)	2866	79	62	0.70	87	45	55/189 (29)	Tanısal	(64)
	1606	72	70	0.74	71	71	71/100 (71)	Prognostik	(65)
	317	71	86	0.82	52	93	372/859 (43,3)	Tanısal	(66)
	556	62	67	nr	78	48	283/859 (32,94)	Prognostik	(66)
	600	88	81	0.887	80	89	38/185(20,5)	Tanısal	(67)
	729	81	63	0.783	94	30	37/226(16,4)	Tanısal	(68)
	430	88	82	0.937	80	89	73/118(61,8)	Tanısal	(69)

AUC: Eğri altında kalan alan, NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer, nr: bildirim yapılmamış.

1. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein doku hasarı ve inflamasyon durumunda salınan bir akut faz proteinidir (70). Genellikle inflamasyon varlığında TNF-α, IL-6 ve IL-1β gibi sitokinlerin kontrolünde karaciğerde sentezlenir. Normal plazma düzeyi 0.3-1.7 mg/lt'dir. Ancak inflamatuvar uyarıyla düzeyi yükselir (70). Enfeksiyonun başlamasını izleyerek dördüncü-altıncı saatlerde salınmaya başlar; her sekiz-on saatte bir ikiye katlanarak 36-50. saatlerde en yüksek düzeyine ulaşır, yarı ömrü 19 saattir (70–72). CRP düzeyi inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, cerrahi operasyon, travma, yanık, akut pankreatit, akut miyokard infarktüsü gibi yükselirken kortikosteroid veya siklosporin gibi immünsüpresif tedavilerle oluşan immunsüpresyon durumunda baskılanmaktadır (73).

CRP genellikle aynı klinik bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımının yapılmasında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesinde ve komplikasyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Tek bir değeri değil klinik bulgularla birlikte seri ölçümlüleri

hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir (74,75). Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur (75,76).

2. Prokalsitonin (PCT):

PCT, 116 aminoasitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kilo dalton (kD) olan bir proteindir. PCT'nin aminoasit dizilimi kalsitonin prohormonu ile eşdeğerdir. Normal sağlıklı bireylerde inflamasyon durumunda bakteriyel endotoksinler, IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak, çoğunlukla tiroid bezindeki C hücrelerinden ve karaciğerden salgılanır (77).

PCT düzeyleri stimülasyonu takiben iki-dört saat içinde artar ve altı ile 24 saat içinde maksimuma ulaşır. CRP'den farklı olarak PCT düzeyleri nötropeni, immün yetmezlik ve antiinflamatuvar ilaç kullanımından (steroid veya non-steroid) etkilenmez. Enfeksiyonun şiddeti ve inflamatuvar yanıtın yoğunluğuna bağlı olarak serum PCT düzeyleri değişir. Serum değerlerinde yükselme ve bu değerlerin süreklilik göstermesi, hastalık için kötü prognostik faktördür. Kullanılan tekniğe bağlı olarak kan PCT düzeyleri 19-150 dakikada tespit edilebilir. PCT'nin yarı ömrü 24 saattir (53,54).

Sağlıklı kişilerde PCT düzeyi 0,5 ng/ml'den daha düşüktür, 0,5 ng/ml'nin üzerindeki tüm değerler anormal kabul edilir. 10 ng/ml'nin üzeri ağır sepsisi ve septik şoku akla getirmelidir. Viral ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda, küçük cerrahi girişimlerde genellikle serum PCT düzeyi 1 ng/ml'yi geçmez. Sepsiste ise PCT 2ng/ml'nin üzerinde seyreder, 1000 ng/ml'ye kadar da yükselebilir (14).

Prokalsitonin; enfeksiyona bağlı sistemik inflamatuvar yanıtın belirteci olarak son yıllarda dikkat çekmektedir. PCT, özellikle bakteriyel enfeksiyonda, sepsis ve septik şokta indüklenir. Viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, cerrahi operasyonlar ve major travmalarda PCT düzeyi değişmez veya çok az artar. Bu nedenle bakteriyel ve nonbakteriyel inflamasyonun ayırıcı tanısında PCT kullanılmaktadır (5). Ancak enfeksiyon ve sepsis belirteci olarak PCT'nin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Yenidoğanda stres, sıcaklık şoku, akut graft-

versus-host hastalığı ve granülosit transfüzyon, antilenfosit globülin, antiCD3, sitokinler (IL-2 veya TNF-α) gibi tedavilerin sonucunda, bazı otoimmün hastalıklarda (Kawasaki hastalığı) ve paraneoplastik hastalıklarda PCT düzeylerinde artışlar görülebilmektedir (79,80).

3. Presepsin (sCD14-ST):

Presepsin, sepsis tanısında kullanılan yeni bir biyobelirteç olup CD14'ün bir alt türüdür. CD14, monositler, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, B hücreleri, dendritik hücreler, gingival fibroblastlar, keratinositler ve insan bağırsak epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin yüzeyinden eksprese edilir. CD14, LPS'ler ve LBP kompleksleri için spesifik bir yüksek afiniteli reseptördür. LPS ile tetiklenen apopitozu düzenler ve inflamatuvar kaskadı aktive ederek sistemik inflamatuvar yanıta yol açar. Ayrıca CD14, Gram pozitif bakterilerin ana hücre duvarı bileşeni olan peptidoglikanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli bakteri ürünlerinin tanınmasında yer alır (21–24).

CD14'ün mCD14 ve sCD14 olmak üzere iki formu vardır. sCD14, mCD14'ten ayrılma yoluyla veya yukarıda bahsedilen hücrelerden sekresyon yoluyla üretilir. sCD14 plazmada, katepsin D ve diğer proteazlar tarafından parçalanır ve 13 kD'luk N-terminal fragmanları son zamanlarda sCD14-ST veya presepsin olarak adlandırılan sCD14'ün bir alt türü oluşur (20,21). Presepsin plazmada bulunur ve üretimi enfeksiyonla ilişkilidir. Presepsinin biyolojik rolü ayrıntılı bir şekilde aydınlatılmamıştır; doğrudan T ve B hücreleri ile etkileşerek hücresel ve humoral bağışıklığın düzenleyici faktörlerinden olduğu bilinmektedir (21,25).

Presepsin sepsiste iki saat gibi kısa bir sürede hızlı bir şekilde artar, üç saatte pik yapar, dört-sekiz saatte düzeyi azalmaya başlar. Presepsin düzeyi koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, kan şekeri yüksekliği gibi durumlarda da arttığı için özgüllüğü zayıftır (81). Diğer yandan enfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS grubundan olan major travma hastalarında eğer enfeksiyöz bir komplikasyon yoksa Presepsin değerleri 500 pg/ml üzerine çıkmaz. Bu açıdan Presepsinin PCT ve

TNF, IL-6 veya IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlere göre özgüllüğü daha yüksektir (82).

Sağlıklı erişkinlerde presepsin normal değerleri çok düşük olmakla beraber üst sınır 320 pg/ml olarak belirtilmiştir (81). Shozushima ve arkadaşları presepsin konsantrasyonunun SIRS bulgusu olan hasta grubunda 333.5 pg/ml, lokal enfeksiyon bulguları olan hasta grubunda 721 pg/ml, sepsis grubunda 817.9 pg/ml, ve şiddetli sepsis grubunda 1992.9 pg/ml olarak saptanmıştır (82). Sepsisli ve septik şoklu hastalar, sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında presepsin düzeyinde anlamlı artış saptanmış ve bu artışın hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82–84). Liu ve arkadaşları acil servise başvuran 859 SIRS hastasını incelemişler. PCT'nin hastalık şiddetini belirleme üzerine olan etkisini ancak septik şok evresinde tespit edebilmişlerdir. Presepsinin (0.84), PCT (0.741) veya APACHE II (0.744) gibi klinik skorlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir AUC değeri olduğunu saptanmış (66). Ulla ve arkadaşları acil servise başvuran 106 sepsis ve septik şoklu hasta ile 83 SIRS hastasını karşılaştırmış. Sepsis ve septik şoklu hastaları SIRS'lı hastalardan ayırmada presepsin için en iyi tanısal sınır değeri 600pg/ml olarak bulmuşlar. [duyarlılık % 78,95 (% 95 CI, 69.4 ila 86.6) ve özgüllüğü % 61.90'dı (% 95 CI, 50.7 ila 72.3)] (64).

Liu ve arkadaşları acil servise başvuran 359 toplum kökenli pnömoni (TKP) ve 214 ciddi TKP olgularını incelenmişler. Ciddi TKP olgularında presepsin ortanca düzeyleri TKP olgularından daha yüksekti [689 (395,5-1225,5) pg/ml, 400 (231,5-691,5) pg/ml (P <0.0001)]. ARDS olgularında presepsin ortanca düzeyleri ARDS'si olmayan olgulardan daha yüksekti [777 (423,8-1307) pg/ml, 416 (253-753,3) pg/ml (P <0,0001)]. DİC olgularında presepsin ortanca düzeyleri DİC'i olmayan olgulardan daha yüksekti [723 (441-1542,5) pg/ml, 427,0 (266,5-779,5) pg/ml (P <0,0001)]. 28 günlük takipte presepsin düzeyleri hem TKP hem de ciddi TKP'li mortal seyreden olgularda (588,0 [333-891] pg/ml, 781 [437-1427] pg/ml) hayatta kalan TKP'li ve ciddi TKP'li olguların presepsin düzeyine (361 [218-589] pg/ml, 520 [352-1014,5] pg/ml) göre daha yüksekti (P <0,0001) (85).

Vodnik ve arkadaşları acil servise akut batın kliniği ile gelen 60 hastayı postoperatif dönemde değerlendirmişler. Enfeksiyon bulgusu olan 30 hastaya sepsis,

enfeksiyon bulgusu olmayan 30 hastaya ise SIRS tanısı koyulmuş. Bu çalışmada presepsin eşik değeri 630 pg/ml alındığında sepsis ile SIRS ayrımı yüksek duyarlılık ve özgüllükle yapılabildiği gösterilmiştir (duyarlılık %100, özgüllük %93) (86).

Urbonas ve arkadaşları Pediatrik Onkoloji servisinde yatmakta olan 37 olguda gelişen 62 febril nötropeni atağı incelenmiş, olgular sepsis ve nedeni bilinmeyen ateş (bakteriyemi saptanmayan lokal enfeksiyonu olan olgular) olarak gruplandırılmış. PCT ve soluble IL-2 reseptörleri bakteriyel enfeksiyonu saptamada anlamlı bulunurken (p:0,0002, p:0,0186), presepsin ve sHLA-G (human leukocyte antigen G) bakteriyel enfeksiyonu saptamada anlamlı bulunmamış (p=0,8199, p=0,066), (87).

Hou ve arkadaşları nefrolitiyazisli hastalarda yaptıkları çalışmada SIRS bulguları olan ve olmayan olgu gruplarında presepsin değerlerini karşılaştırmışlar. Presepsin ortanca değeri SIRS grubunda SIRS olmayan gruba göre yüksek saptanmış [452 ng/ml-178 pg/ml (p<0,001)] (88).

Madenci ve arkadaşları 37 yanık olgusu American Burn Assosiation (ABA) kriterlerine göre sepsis açısından incelenmiş. Olguların 26'sı sepsis, 11'i non-sepsis olarak sınıflandırılmış. Sepsis grubunda presepsin, PCT ve CRP yüksek olduğu ancak presepsin ve PCT'nin CRP ye göre daha ön planda olduğu belirtilmiş (Tablo 6) (89).

Tablo 6 Sepsis ve Non-Sepsis Olgu Grubunun Karşılaştırılmasında Presepsin, PCT, CRP ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi (89)

	Sepsis grubu ortanca değeri (2,5–97,5 %)	**Non-sepsis grup ortanca değeri (2,5 –97,5%)**	**P değeri**
Presepsin (pg/ml)	847 (207–12364)	332 (64–1523)	<0.0001
PCT (ng/ml)	2.04 (0.206–87,4)	0.293 (0,034–10,55)	0.0012
CRP (mg/l)	133 (37–206)	52 (3–204)	<0.0001
WBC (hücre/ml)	13,200 (2950–35250)	12,000 (4955–35767)	0.9902

Nanno ve arkadaşları sekonder hemafagositik sendromlu (HSP) hematolojik maligniteli 14 olguyu değerlendirdikleri çalışmada presepsin, soluble IL-2 reseptör

(sIL-2R), ferritin, TNF-α, IFN-γ, IL-6 ve IL-10'un fagositik aktiviteyi, tedavi yanıtını ve prognozu göstermedeki değerini incelemişler. Tedavi yanıtı ve prognozu gösterme açısından diğer biyobelirteçlerin tekli veya birlikte kullanımı anlamlı bulunmamış. Ancak presepsin 1,935 pg/ml'den ve sIL-2R 4,585 U/ml'den büyük olan olgularda presepsin ve sIL-2R 'nin birlikte kullanılması HSP'li olgularda tedavi yanıtını ve mortaliteyi değerlendirmede anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (90).

Ishikura ve arkadaşları sepsisle ilişkili DIC hastalarında yeni bir kriter belirlemek üzere yaptıkları çalışmada 82 olgu değerlendirilmiş. Olgular sepsis olan (n:43) ve olmayan (n:39) ile DIC olan (n:36) ve DIC olmayan (n:46) şeklinde gruplandırılmış. Sepsisli hastalarda presepsin >647pg/ml, DIC'li hastalarda presepsin >899 pg/ml olarak alındığında yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir (%93,%76-%83,%78) (91).

Demirpençe ve arkadaşları 59 Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) olgusunu hastalık şiddetine göre hafif (n:15), orta (n:33) ve ciddi (n:11) olarak üç gruba ayırmışlar. Presepsin düzeylerini inceledikleri çalışmalarında olguların ciddiyeti arttıkça presepsin düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlar (ortalama presepsin değerleri; hafif olgularda 1,204 pg/ml, orta olgularda 1,464 pg/ml, ciddi olgularda 2,007 pg/ml). KKKA olgu grubunda ortalama presepsin düzeyleri (1,499 pg/ml) sağlıklı kontrol grubunun presepsin düzeylerine (430 pg/ml) göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ($p<0.05$) (92).

4. Miyeloid hücreler üzerinde sentezlenen tetikleyici reseptör birin çözünen formu (sTREM-1):

Miyeloid hücreler üzerinde sentezlenen tetikleyici reseptör bir (TREM-1) immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir (19). TREM-1'in çözünür formu (sTREM-1) plazma, plevral sıvı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, idrar ve beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvıları içinde bulunur (19). Vaskülit veya sedef hastalığı gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda zayıf olarak eksprese edilirken, bakteri ve mantar enfeksiyonu varlığında sentezi belirgin olarak artar (93).

sTREM-1 eşik değeri 60 ng/ml alındığında sepsis veya septik şoklu hastaların SIRS olgularından ayrımı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (%96, %89). (94). Gibot ve arkadaşları YBÜ'de takip edilen pnömoni şüphesi olan mekanik ventilatöre bağlı olan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) 148 olguyu incelemişler. BAL örneğinde sTREM-1 düzeyi ile pnömoni ilişkisini incelemişler. TKP'li olguların %95'inde, ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olgularının %100'ünde ve pnömonisi olmayan olguların %10'unda BAL'da sTREM-1 düzeyi ≥5 pg/ml bulunmuş. BAL'da sTREM-1 eşik değer ≥5 pg/ml alındığında pnömonisi olan ve olmayan olguları %98 duyarlılık ve %90 özgüllük ile ayırdığını saptamışlardır (95).

5. Çözünebilir ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR):

Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) çözünür biçimi olan suPAR immünolojik aktivasyonun yeni bir biyobelirtecidir. Membrana bağlı ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün endotel hücreleri, monositler, lenfositler ve nötrofil yüzeyinden ayrılması ile suPAR oluşur (19). suPAR çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir ve hücre göçü, adezyon, anjiyojenez, fibrinoliz ve hücre proliferasyonu gibi sayısız immünolojik fonksiyonlara katılır. İnflamasyon sırasında kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında suPAR saptanabilir (96). Yüksek serum suPAR konsantrasyonlarının, aktif tüberkülozlu hastalarda ve inflamatuvar hastalıklarda, mortaliteyi öngörmede etkili bulunmuştur (19). suPAR düzeylerinin akut enfeksiyonlarda arttığı, ancak tanı değerlerinin CRP, PCT veya sTREM-1 gibi diğer biyobelirteçlerden üstün olmadığı gösterilmiştir (62,63). Loonen ve ark acil servise başvuran 20 sepsis 105 SIRS tanılı 125 hastayı incelemiş. suPAR'ın tanısal doğruluğunu değerlendiren çalışmada, duyarlılık %80, özgüllük %77 bulunmuştur (97).

6. Pro-Adrenomedulin (pro-ADM):

Adrenomedülin (ADM), immün modüle edici, metabolik ve vazodilatatör etkiye sahip, 52 aminoasitlik bir peptittir. Dokulardaki üretimi, organlarda kan

akışının devam etmesine yardımcı olur (6,19,98). Aynı zamanda bakterisidal bir aktiviteye sahiptir (6,19). Proadrenomedülinin (pro-ADM), ADM'den oluşan, daha kararlı bir peptittir. (6,19). Pro-ADM, prognostik değere sahip bir biyolojik belirteçtir. Pnömonili ve/veya yoğun bakımda bakıma ihtiyacı olan daha ağır hastaları tanımlamak için kullanılabilir (98). Angeletti ve ark. dahiliye ve cerrahi servislerinde yatan 200 sepsis, 90 SIRS olgusu ve 30 sağlıklı gönüllüde PCT ve pro-ADM'nin kullanımını araştırmışlar. 200 sepsis olgusunda pro-ADM ve PCT birbiri ile korale olarak SIRS olguları ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ($p<0.0001$). PCT ve pro-ADM birlikte kullanımı, septik olguların %99.8'ini saptamış (99).

YÖNTEM VE GEREÇLER

ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Prospektif vaka kontrol çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde 01 Şubat 2017-15 Ekim 2017 tarihleri arasında yatan SIRS/Sepsis tanı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. SIRS tanısı 2001, sepsis ve septik şok tanısı 2016 yılında düzenlenen uluslararası Sepsis 3.0 konferansından yapılan tanımlamalara göre koyuldu (5-7). Çalışmaya dahil edilen 42 olgunun 28'i SIRS, sekizi sepsis, altısı septik şoktu. Ayrıca çalışmaya 23 sağlıklı yetişkin de kontrol grubu olarak edildi. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12.2016 tarih ve 1/7 sayılı etik kurul onayı sonrasında başlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18 yaş üstü olmak
2. İki veya daha fazla SIRS kriteri olmak
3. Klinik ve biyokimyasal olarak olası ya da kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olmak

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

1. 18 yaş altı olması
2. Gebe olması
3. Kalp yetmezliği olması
4. Son bir ayda antibiyotik kullanımı olması
5. Son bir ayda major cerrahi veya travma geçirmesi
6. Malignite tanısı olması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, hastaneye yatış nedeni, hastaneye yatış şekli (acil servisten veya poliklinikten), altta yatan ek sistemik hastalıkları ve SOFA skoru kaydedildi.

Olguların kliniğe başvurusunda itibaren ilk 24 saat içinde ve tedavinin ikinci gününde ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı, glaskow koma skoru kaydedildi. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 48. saatinde hemogram, ESH, CRP, biyokimya ve kan gazı örnekleri alındı. Olgu grubunda ise plazma presepsin düzeyi için hem yatışının ilk 24 saatinde hem de tedavinin ikinci gününde beş cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi, elde edilen plazma örnekleri -70 derecede saklandı. Her olguda yatış anında bir set kan kültürü alındı. Takiplerde ateşi devam eden olgularda ilave bir veya iki set daha kan kültürü alındı. İdrar yolu enfeksiyonu ön tanısı ile yatan olgularda yatış anında bir adet idrar kültürü alındı; idrar kültüründe üreme olan olgularda tedavinin 48. saatinden sonra bir adet daha idrar kültürü alındı. Yumuşak doku enfeksiyonu (YDE) enfeksiyonu ön tanısı ile yatan olguların hiçbirinde açık yara tespit edilmediği için yara kültürü alınamadı.

Kan kültürleri BacT/ALERT 3D isimli cihazda yedi gün takip edildi, üreme olan kan kültürlerinden alınan örnekler %5 koyun kanlı agar ve eosin methylene-blue lactose sucrose (EMB) agara seyreltme ekim yöntemi kullanılarak ekildi ve etüvde 24 saat bekletildi. Üreyen bakteriler için Müller Hilton agarda disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram çalışıldı. İdrar kültürleri %5 koyun kanlı agar ve EMB yaygın ekim tekniği ile ekildi ve üreme olanlarda Müller Hilton agarda disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram çalışıldı. Sağlıklı kontrol grubunda sadece plazma presepsin düzeyini belirlemek için bir kan örneği alındı ancak kan veya idrar kültür örneği alınmadı. Olgu grubunda CRP Beckman Coulter AU5800 ve AU680 (Beckman Coulter, ABD), tam kan sayımı Beckman Coulter LH 700 (Beckman Coulter, ABD) ve laktat Radiometer ABL 700 (Radiometer, Danimarka) ile çalışıldı.

Olgu grubunda plazma presepsin düzeyi için hem yatışın ilk 24 saatinde hem de tedavinin ikinci gününde ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere iki kez beş cc kan örnekleri alındı. Sağlıklı gönüllülerden bir kez EDTA'lı tüpe beş cc kan örneği alındı. Kan örneklerinin 4000 devirde 10 dakika santrifüjü ile elde edilen plazma örnekleri -70 derecede saklandı.

Olgu ve sağlıklı kontrol gruplarının plazma presepsin düzeyleri, kompakt kemilüminesan immünoanalizör PATHFAST aygıtı (Mitsubishi Chemical Europe

GmbH, Düsseldorf, Germany) ile PATHFAST Presepsin kiti kullanılarak kemilüminesan enzim immünoanaliz yöntemi ile aynı anda çalışıldı.

Bu yöntemde plazmadaki presepsin, anti-presepsin antikorlarına bağlanarak alkalen fosfataz (ALP) etiketli antikorlar ve antikor kaplı manyetik partiküller ile bir immünokompleks oluşturur. Bağlanmamış ALP etiketli antikorların çıkarılmasından sonra bir kemilüminesan substrat, immünokomplekse eklenir. 10 dakikalık bir inkübasyon periyodundan sonra, enzim reaksiyonu ile üretilen lüminesans, ışık emisyonunun ölçümünü kullanarak numunelerde presepsinin konsantrasyonunu hesaplamak için bir foto çoğaltıcı tarafından tespit edilir (64,100).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın verileri elektronik ortamda SPSS 20.0 istatistik programına aktarıldı. Veri kontrol ve analizler bu programda yapıldı. Kategorik olan değişkenler yüzde olarak ifade edilirken sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Grup (kategorik) karşılaştırmalarında ki-kare analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında öncelikli olarak Kolmorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile normal dağılıma uygunluk testi yapıldı; normal dağılıma uyan değişkenler iki ortalama arasındaki farkların önemlilik testi; normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Birden fazla grup karşılaştırmasında ise normal dağılıma uyan değişkenlerde ANOVA, normal dağılıma uymayan değişkenlerin olması halinde Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Olgu grubunun korelasyon analizi öncesinde normal dağılıma uygunluk testleri yapıldı, veriler normal dağılıma uyan parametrelerden oluşuyorsa Pearson korelasyon, normal dağılıma uymayan parametrelerin olması halinde Spearman korelasyon testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılık p değeri ile gösterildi, p değeri <0,05 olan sonuçlar anlamlı, >0.05 olan sonuçlar ise anlamsız olarak kabul edildi.

Presepsin, CRP, ESH, albumin, laktat ve lökosit düzeylerinin hastalık şiddetini tahmin edebilmedeki etkinlikleri Receiver Operating Characteristic (ROC)

analizi ile incelendi, eğri altında kalan alanlar hesaplanarak etkinlikler karşılaştırıldı. Analizler MedCalc Statistical Software version 13.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2014) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 65 kişinin 42'si olgu, 23'ü sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Yaş ortanca değerleri olgu grubunda 62,5 yıl (min:20, max:92); kontrol grubunda 41 yıl (min:26, max:59) olarak saptandı. Olgu grubunun yaş ortanca değeri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). Cinsiyetler açısından olgu ve kontrol grubunda farklılık gözlenmedi ($p=1,000$). Olgu grubunun %76,2'si (32/42) acil servisten; %23,8'i (10/42) poliklinikten değerlendirilerek hastaneye yatırıldı. Hastaların %59,5'i (25/42) idrar yolu enfeksiyonu (IYE); %40,5'si (17/42) YDE ön tanısı ile yatırılmıştı.

Olgular yatışında 2001 SIRS tanı kriterlerine ve 2016 Sepsis 3,0 tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde %66,7'si (28/42) SIRS, %19,0'u (8/42) sepsis ve %14,3'ü (6/42) septik şoktaydı. Sepsis ve septik şok grubunda SOFA skoru SIRS grubuna göre daha yüksek saptandı ($p1<0,001$, $p2<0,001$).

Olguların %35,7'sinde (15/42) diyabetes mellitus (DM), %28,6'sında (12/42) hipertansiyon (HT), %28,6'sında (12/42) akut böbrek yetmezliği (ABY) saptandı. Ancak kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite veya immunsüpresif tedavi alma öyküsü saptanmadı.

Hastane yatışının birinci gününde ölçülen ateş, kalp hızı, WBC, PNL, CRP ve laktat düzeyleri tedavinin ikinci gününe göre yüksek saptandı ($p<0,05$), ancak albumin ve ESH değerlerinde bir fark yoktu ($p>0,05$), (Tablo 7).

Hastalık şiddeti ile hastane yatışının birinci günü ve tedavinin ikinci günü WBC ve CRP değerleri arasında fark saptanmadı (Tablo 8-9). Hastane yatışın birinci gününde septik şok grubunda laktat düzeyleri SIRS ve sepsis olgularına göre yüksek saptandı ($p:0,023$) (Tablo 10). Albumin negatif faz reaktanı olduğu için tedavinin ikinci günü saptanan albumin düzeyi sepsis ve septik şoklu olgularda SIRS olgularına göre daha düşüktü ($p:0,006$) (Tablo 11).

Tablo 7 Hastane Yatışının Birinci Günü ve Tedavinin İkinci Günü Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-Max	p*
Ateş yatışın birinci günü	42	37,9	0,9	37,9	36,3-39,9	***<0,001***
Ateş tedavinin ikinci günü	42	36,9	0,4	36,9	36,3-38,5	
Kalp hızı yatışın birinci günü	42	99,6	15,1	97,0	76-126	***<0,001***
Kalp hızı tedavinin ikinci günü	42	83,0	9,0	83,0	68-108	
WBC yatışın birinci günü	42	16957,1	8192,4	16150	3900-42000	***<0,001***
WBC tedavinin ikinci günü	42	11864,2	7182,0	9550	1900-36800	
PNL yatışın birinci günü	42	14442,8	7757	13600	2200-38400	***<0,001***
PNL tedavinin ikinci günü	42	9042,8	6879	6800	1000-32900	
CRP yatışın birinci günü	42	146,1	80,2	136,0	103-486	***<0,001***
CRP tedavinin ikinci günü	42	67,1	35,8	60,0	40-370	
ESH yatışın birinci günü	42	67,1	35,8	60,0	4-140	0,061
ESH tedavinin ikinci günü	42	73,5	31,9	70,5	18-140	
Laktat yatışın birinci günü	42	2,6	5,9	1,6	0,7-39,9	***0,037***
Laktat tedavinin ikinci günü	42	1,6	2,3	1,2	0,7-16,0	
Albumin yatışın birinci günü	42	2,9	0,5	2,9	1,6-4,0	0,490
Albumin tedavinin ikinci günü	42	2,8	0,5	2,9	1,3-3,7	

*Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 8. Hastalık Şiddetine Göre WBC Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-max	p*	Fark
Wbc yatışın birinci günü							
SIRS	28	16885,7	7266,8	16200,0	6900-31800	0,978	-
Sepsis	8	18225,0	12388,0	15100,0	3900-42000		
Septik Şok	6	15600,0	6748,0	17550,0	6100-23300		
Wbc tedavinin ikinci günü							
SIRS	28	12146,4	7716,2	9350,0	5700-36800	0,822	-
Sepsis	8	11062,5	7498,7	10750,0	1900-23200		
Septik Şok	6	11616,6	4602,3	9900,0	7000-11800		

*Kruskal- Wallis Testi

Tablo 9. Hastalık Şiddetine Göre CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-max	p*	Fark
CRP yatışın birinci günü							
SIRS	28	228,1	85,0	197,5	103,0-445,0	0,072	-
Sepsis	8	198,0	67,5	189,0	120,0-325,0		
Septik Şok	6	311,5	102,2	270,0	224,0-486,0		
CRP tedavinin ikinci günü							
SIRS	28	145,5	86,0	136,0	40-370	0,673	-
Sepsis	8	133,0	59,3	138,0	62-223		
Septik Şok	6	166,3	84,6	151,5	87-285		

*Kruskal- Wallis Testi

Tablo 10 Hastalık Şiddetine Göre Laktat Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-max	p*	Fark
Laktat yatışın birinci günü							
SIRS	28	3,0	7,3	1,2	0,8-39,9	***0,023***	1-3
Sepsis	8	1,5	0,4	1,6	0,7-1,9		2-3
Septik Şok	6	2,5	0,8	2,2	2,0-4,3		
Laktat tedavinin ikinci günü							
SIRS	28	1,8	2,8	1,2	0,7-16,0	0,995	-
Sepsis	8	1,3	0,4	1,2	1,0-2,3		
Septik Şok	6	1,4	0,6	1,3	0,7-2,2		

*Kruskal- Wallis Testi

Tablo 11. Hastalık Şiddetine Göre Albumin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-max	p*	Fark
Albumin yatışın birinci günü							
SIRS	28	3,0	0,4	3,0	2,3-4,0	0,134	-
Sepsis	8	2,7	0,6	2,8	1,6-3,5		
Septik Şok	6	2,5	0,4	2,6	2,0-3,0		
Albumin tedavinin ikinci günü							
SIRS	28	3,0	0,4	3,0	2,2-3,7	***0,006***	1-2
Sepsis	8	2,5	0,6	2,6	1,3-3,2		1-3
Septik Şok	6	2,4	0,4	2,3	2,1-3,3		

*Kruskal- Wallis Testi

Olgulardan hastane yatışında ve tedavinin 48 saatinde olmak üzere toplamda 84 adet kan kültürü alındı. Tedavi öncesi hastane yatışının birinci gününde alınan kan kültüründe üreme (bakteriyemi) olanların oranı %19 (8/42) idi. Bakteriyemik olguların dördü SIRS, ikisi sepsis, ikisi septik şok hasta grubundaydı. Bakteriyemik olguların %62,5'inde (5/8) Gram negatif bakteri, %37,5'unda (3/8) Gram pozitif

bakteri üredi. Bakteriyemik olguların tamamında tek etken üredi, bakteriyemik olguların hiç birinde tedavinin ikinci gününde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı.

İYE tanılı olgularda hastane yatışının ilk günü alınan idrar kültürlerinin %60'ında (15/25) üreme saptandı. Üremelerin %60'ı (9/15) *E.coli* %33,3'ü (5/15) *Klebsiella sp*. %6,6'sı (1/15) *Proteus sp*. idi. İki olgunun idrar kültürü kontamine kabul edildi, bu iki hastanın bir gün sonra alınan kontrol idrar kültürlerinde üreme saptanmadı.

Hastane yatışının birinci günü olgularda saptanan presepsin ortanca değeri 687,5 pg/ml (115-10049 pg/ml), kontrol grubuna göre 71,5 pg/ml (44,1-170 pg/ml) yüksek saptandı (p<0,001). Hastane yatışının birinci günü yapılan presepsin ölçümleri [687,5 pg/ml (115-10049 pg/ml)] tedavinin ikinci günü [425 pg/ml (50,3-4890 pg/ml)] yapılan ölçümlere göre yüksekti (p<0,001). Sepsis ve septik şok grubunda bu ölçümler SIRS grubuna göre daha yüksek saptandı (p1:0,002, p2:0,001) (Tablo 12). Hastane yatışının birinci günü ve tedavinin ikinci günü hastalık ciddiyeti ile presepsin arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla r: 0,448, 0,423; p<0,001, 0,001). Hastane yatışının birinci gününde bakteriyemik saptanan olgularda presepsin değeri [1927,5 pg/ml (389-10049 pg/ml)] bakteriyemik olmayan olgu grubuna [479 pg/ml (115-7539 pg/ml)] göre yüksekti (p:0,007). Tedavinin ikinci gününde kan kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Hastane yatışının birinci günü Gram negatif bakteriyemisi olguların [2343 pg/ml (1344-10049 pg/ml)] Gram pozitif bakteriyemisi olan olgulara [864 pg/ml (389-2206 pg/ml)] göre presepsin değerleri yüksek saptandı (p:0,101). Hastane yatışının ilk günü İYE tanısı olan olguların presepsin değerleri YDE tanısı olanlara göre daha yüksekti (p:0,035) (Tablo 13).

Tablo 12 Hastalık Şiddetine Göre Presepsin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-max	p*	Fark
Presepsin yatışının birinci günü							
SIRS	28	1119,8	2127,4	412,0	115-10049	***0,002***	1-2
Sepsis	8	1635,1	1561,0	1207,0	460-5228		1-3
Septik Şok	6	3577,3	2833,0	2833,0	973-7538		
Presepsin tedavinin ikinci gün							
SIRS	28	483,7	911,2	223,0	50,3-4890	***0,001***	1-2
Sepsis	8	985,8	593,8	769,0	434-2146		1-3
Septik Şok	6	664,3	313,4	691,5	169-1055		

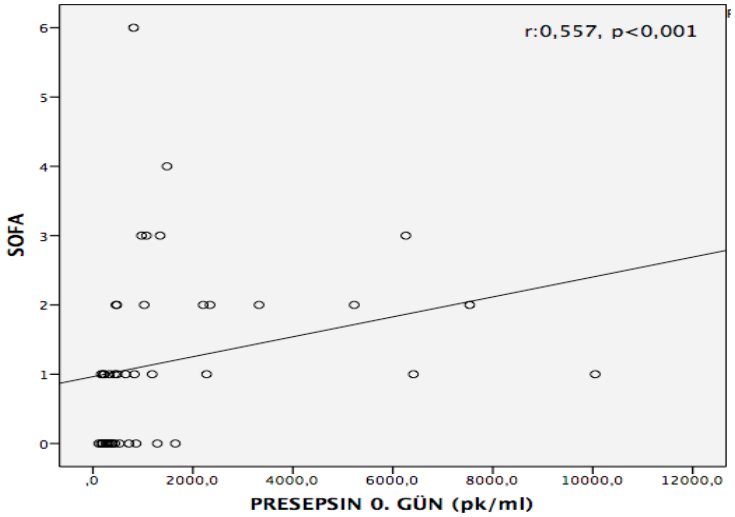
*Kruskal- Wallis Testi

Tablo 13 Hastane Yatışın Birinci Günü ve Tedavinin İkinci Günü Presepsin Düzeylerinin Tanıya ve Bakteriyemi Varlığına Göre Karşılaştırması

		n	Ortalama	SS	Ortanca	Min-Max	p*
Presepsin yatışın birinci günü (pg/ml)							
IYE		**25**	**1891,7**	**2457,7**	**1027**	**161-10049**	***0,035***
	Bakteriyemi (-)	19	1233,8	1674,4	814	161-6412	
	Bakteriyemi (+)	6	3975,1	3471	2274,5	1344-10049	***0,003***
YDE		**17**	**1094,5**	**1862,5**	**435**	**115-7538**	
	Bakteriyemi (-)	15	1157	1980	435	115-7538	
	Bakteriyemi (+)	2	626,5	335,8	626,5	389-864	*0,551*
Presepsin tedavinin ikinci günü (pg/ml)							
IYE		**25**	**620**	**508,7**	**475**	**111,0-2146**	**0,053**
	Bakteriyemi (-)	19	497	375,9	417	111-1500	
	Bakteriyemi (+)	6	1006,8	705,2	769,5	256-2146	***0,036***
YDE		**17**	**583,4**	**1138,7**	**208**	**50,3-4890**	
	Bakteriyemi (-)	15	614	1211	208	50,3-4890	
	Bakteriyemi (+)	2	352	305,4	352	136-568	0,765

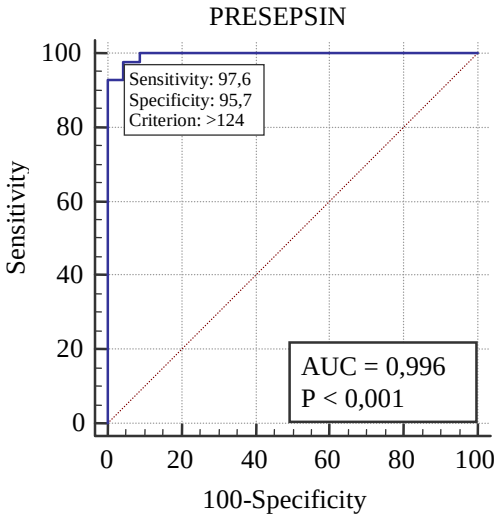
*Mann-Whitney U testi

Hastane yatışın birinci gününde presepsin ve CRP arasında pozitif korelasyon (r:0,427, p:0,005), SOFA skoru ile presepsin arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,557, p<0,001) (Şekil 1), presepsin ve albümin arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0,440, p:0,004). Tedavinin ikinci gününde presepsin ve CRP arasında pozitif korelasyon (r:0,354, p:0,021), presepsin ve albümin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,611, p<0,001).



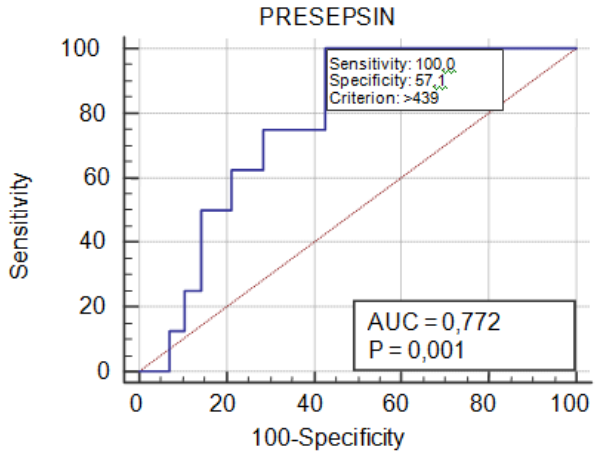
Şekil 1 Hastane Yatışının Birinci Günü SOFA Kriteri ve Presepsin Düzeyinin Korelasyonu

Hastane yatışının birinci günü presepsin eşik değer 124 pg/ml olarak alındığında SIRS, sepsis ve septik şok olgularının presepsin ölçümlerinin duyarlılığı %97,6 ve özgüllüğü %95,7 idi [AUC 0,996 (p<0,001)] (Şekil 2).

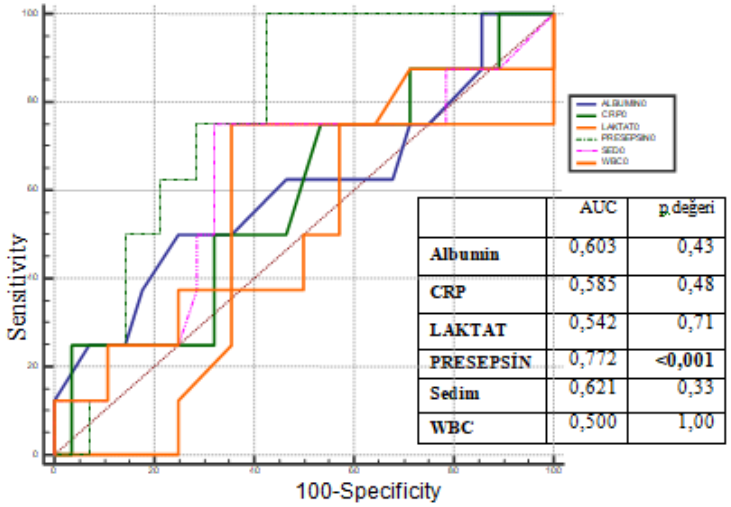


Şekil 2 Olgu ve Kontrol Grubu Karşılaştırıldığında Presepsin Düzeyinin Değerlendirmesi

Hastane yatışının birinci günü presepsin eşik değeri 439 pg/ml olarak alındığında sepsis olgularını SIRS olgularından ayırmada duyarlılık %100 ve özgüllük %57,1 idi [AUC 0,772 (p<0,001)](Şekil 3). Ancak bu gruplar arasında albumin, CRP, laktat, ESH ve WBC ölçümlerinde fark saptanmadı (Şekil 4).



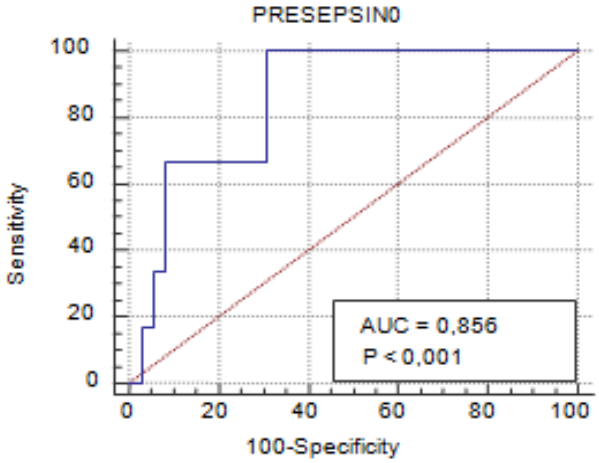
Şekil 3 Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Presepsin Düzeyinin Değerlendirmesi



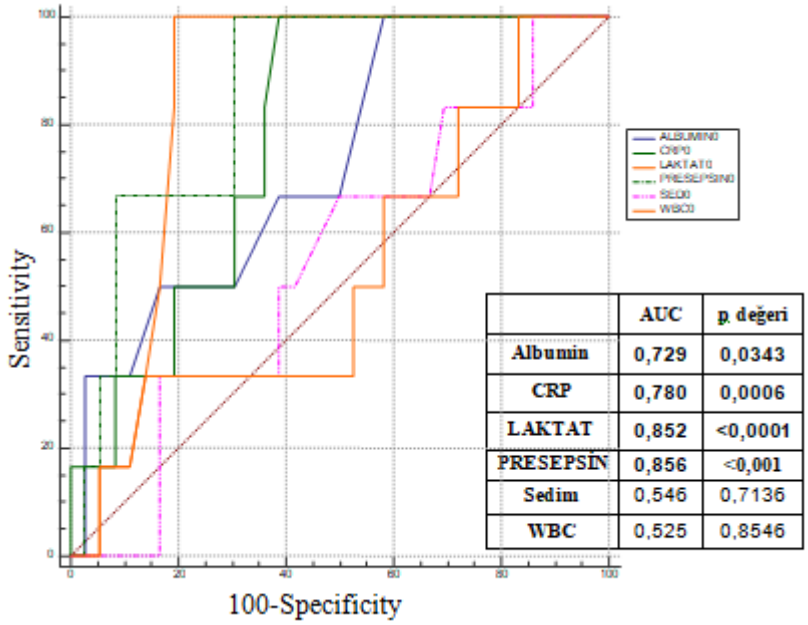
	AUC	p değeri
Albumin	0,603	0,43
CRP	0,585	0,48
LAKTAT	0,542	0,71
PRESEPSİN	0,772	**<0,001**
Sedim	0,621	0,33
WBC	0,500	1,00

Şekil 4 Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Albumin, CRP, Laktat, Presepsin, ESH ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi

Hastane yatışının birinci günü presepsin eşik değeri 864 pg/ml olarak alındığında septik şok olguları, sepsis ve SIRS olgularından %100 duyarlılık ve %69,4 özgüllükle ayrılmaktaydı [AUC 0,856 (p<0,001)] (Şekil 5). Hastane yatışının birinci günü CRP eşik değeri 208 mg/L olarak alındığında septik şok olguları SIRS ve sepsis olgularından %100 duyarlılık ve %61,1 özgüllükle ayırılmaktaydı [AUC 0,780 (p=0,001)]. Hastane yatışının birinci günü laktat eşik değeri 1,9 mmol/L olarak alındığında septik şok olguları SIRS ve sepsis olgularından %100 duyarlılık ve %80,6 özgüllük ayırılmaktaydı [AUC 0,852 (p<0,001)]. Hastane yatışının birinci günü albumin eşik değeri 3 g/dl olarak alındığında septik şok olguları SIRS ve sepsis olgularından %100 duyarlılık ve %41,7 özgüllükle ayrılmaktaydı [AUC 0,729 (p=0,034)]. Sonuç olarak hastane yatışının birinci günü septik şok olgularının SIRS ve sepsis olgularından ayrımında presepsin, CRP, laktat ve albumin düzeyleri anlamlı bulundu (Şekil 6).



Şekil 5 Septik Şok ile Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Presepsinin Düzeyinin Değerlendirmesi

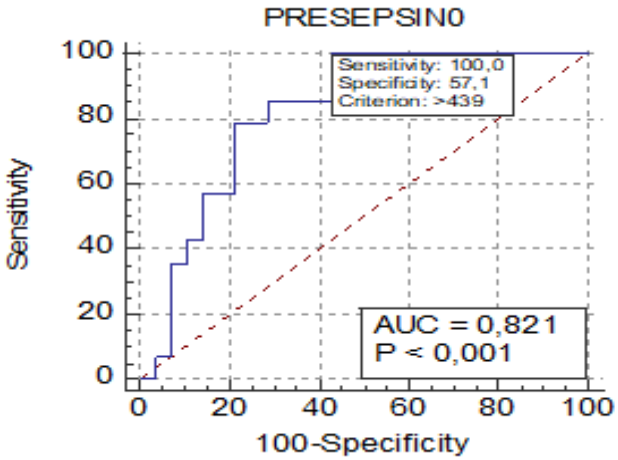


	AUC	p değeri
Albumin	0,729	0,0343
CRP	0,780	0,0006
LAKTAT	0,852	<0,0001
PRESEPSİN	0,856	<0,001
Sedim	0,546	0,7136
WBC	0,525	0,8546

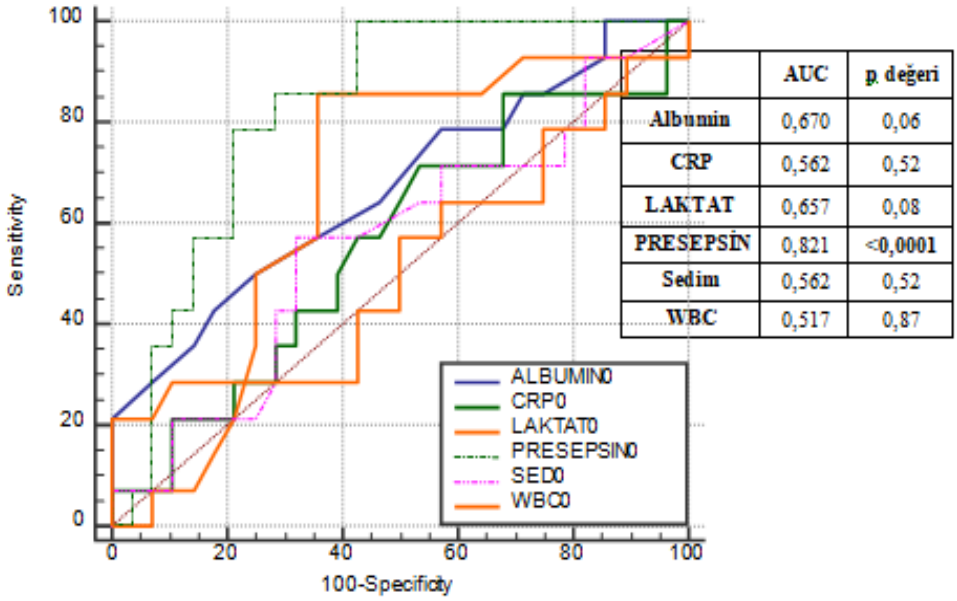
Şekil 6 Septik Şok ile Sepsis ve SIRS Olguları Karşılaştırıldığında Albumin, CRP, Laktat, Presepsin, ESH ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi

Hastane yatışının birinci günü presepsin eşik değeri 439 pg/ml olarak alındığında septik şok ve sepsis olgularını SIRS olgularından ayırmada duyarlılık %100 ve özgüllük %57,1 idi [AUC 0,821 (p<0,001)](Şekil 7). Septik şok ve sepsis olgularının SIRS olgularından ayrımında sadece presepsin anlamlıydı (p<0,001) (Şekil 8).

Sonuç olarak çalışmamızda presepsinin SIRS, sepsis ve septik şok olgularında hastalık şiddetinin belirlenmesinde tanısal değeri yüksek olan bir biyobelirteç olduğu saptanmıştır (Tablo 14).



Şekil 7 Septik Şok ve Sepsis Olguları Karşılaştırıldığında Presepsin Düzeyinin Değerlendirmesi



	AUC	p değeri
Albumin	0,670	0,06
CRP	0,562	0,52
LAKTAT	0,657	0,08
PRESEPSİN	0,821	<0,0001
Sedim	0,562	0,52
WBC	0,517	0,87

Şekil 8 Septik Şok ve Sepsis Olguları Karşılaştırıldığında Albumin, CRP, Laktat, Presepsin, ESH ve WBC Düzeylerinin Değerlendirmesi

Tablo 14 Presepsin Düzeylerinin Hastalık Şiddetine Göre Tanısal Değeri

	Eşik değer (pg/ml)	**AUC**	**p değeri**	**Duyarlılık %**	**Özgüllük %**	**NPD**	**PPD**
Septik şok, Sepsis, SIRS olguları ile sağlıklı kontrol olgularının karşılaştırılması	124	0,996	<0,0001	97,6	95,7	95,7	97,6
Sepsis olguları ile SIRS olguları ve sağlıklı kontrol karşılaştırılması	439	0,875	<0,0001	100	76,4	100	40
Sepsis olguları ile SIRS olgularının karşılaştırılması	439	0,772	0,0006	100	57,1	100	40
Septik Şok olguları ile Sepsis ve SIRS olgularının karşılaştırılması	864	0,856	<0,0001	100	69,4	100	35,3
Septik şok ve sepsis olguları ile SIRS olgularının karşılaştırılması	439	0,821	<0,0001	100	57,1	100	53,8

TARTIŞMA

Sepsis konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtı sonucu gelişen organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (31). Sepsis ve septik şok YBÜ'de morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir (5,26,27). Sepsiste erken tanı ve tedavi hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi en çok etkileyen faktördür. Ancak SIRS ve sepsis olgularını ayırt etmek her zaman çok kolay değildir (5,101). Ayrıca enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etiyolojiyi belirlemek için de SIRS bulguları tek başına duyarlı ve özgül değildir. Mikrobiyolojik olarak enfeksiyonun doğrulanması için altın standart kan kültürü başta olmak üzere kültür pozitifliğinin gösterilmesidir ancak kültürde üreme tespit edilmemesi enfeksiyonun dışlanması için yeterli değildir. Klasik mikrobiyolojik yöntemlerle sepsis tanısı alan hastaların sadece %30-70'inde kan kültüründe üreme saptanmaktadır (4,5,68,102–105). Ayrıca bu yöntemlerle kültür sonuçlarının en erken 2-3 günlük bir sürede elde edilmesi de sepsis hastalarında tanıda gecikmeye neden olmaktadır (5,105). Sonuç olarak sepsis tanısında kullanılan klinik ve laboratuar parametreler çok duyarlı ve özgül olmadığı için enfeksiyöz etiyolojiyi erken dönemde saptayabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (5).

Biyobelirteçler kullanılarak normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya farmakolojik tedavi yanıtları objektif olarak ölçülebilir ve değerlendirebilir. Günümüzde sepsiste tanı, tedavi yanıtı ve prognozu belirlemede biyobeliteçlerin kullanımı giderek artmaktadır (6–9,11–17). CRP ve PCT sepsiste sık kullanılan biyobelirteçlerindendir. Ancak bu iki biyobelirteç sepsisi diğer inflamatuvar olaylardan ayırmakta ve prognozu belirlemede yeterli değildir (18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni bir biyobelirteç olan presepsin, sepsis erken tanısını ve prognozunu belirlemede daha başarılı bulunmuştur (19).

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde yatan SIRS/Sepsis tanı kriterlerini karşılayan 42 olgu ve 23 sağlıklı erişkin gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplam 65 kişi dahil edildi. Yaş ortanca değerleri olgu grubunda 62,5 yıl (min:20, max:92); kontrol grubunda 41,0 yıl (min:26, max:59) olarak saptandı. Olgu grubunun yaş ortanca değeri kontrol

grubundan daha yüksekti (p<0,001). Çalışmamızdaki gruplar arasındaki yaş farklılığının, kontrol grubu olarak alınan kişilerin çoğunlukla sağlıklı genç erişkinlerden oluşmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Cinsiyetler açısından olgu ve kontrol grubunda farklılık gözlenmedi (p=1,000). Presepsin biyobelirteciyle yapılan benzer çalışmalarda presepsin değerlerinin yaş ve cinsiyet ile farklılık göstermediği saptanmıştır (64,67,100,106,107).

Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler arasında altta yatan DM, kalp yetmezliği, KBY gibi kronik hastalıklar; AIDS, sitotoksik ve immünsupresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsupresyon yaratan durumlar yer almaktadır (30,108–111). Çalışmamızda olguların %35,7'sinde (15/42) diyabetes mellitus (DM), %28,6'sında (12/42) hipertansiyon (HT), %28,6'sında (12/42) akut böbrek yetmezliği (ABY) saptandı. Presepsin değerlerinin yükselmesi KBY'li olgularda kreatinin klirensindeki azalmaya bağlı olabileceği için (67,107,112) ayrıca KBY'li veya maligniteli hastaların presepsin düzeylerinin yorumlanması güç olduğu için bu hasta grupları çalışmamıza dahil edilmedi.

Sepsis etiyolojisinde en sık pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, İYE ve YDE izlenmektedir (30,78,110,113,114). Çalışmamızda olgu grubunda saptanan en sık etiyoloji İYE (%59,5) ve YDE idi (%40,5). Literatürde pnömoniler en sık sepsis nedeniyken, hastanemizde pnömoni tanısıyla yatırılan hastalar göğüs hastalıkları kliniğince takip edildiği için çalışmamızda etiyolojiler arasında pnömoni yer almamaktadır. Aynı şekilde çalışmamızda cerrahi kliniklerde yatan veya YBÜ'de takip edilen hastalar dahil edilmediği için intraabdominal enfeksiyonlar ve kan dolaşımı enfeksiyonları da etiyoloji sıralamasında yer almamaktadır.

Sepsiste yaş, altta yatan hastalık, enfeksiyonun toplum kökenli veya sağlık hizmetleriyle ilişkili olması, kişinin immün durumu ve enfeksiyonun yerine göre etken dağılımı değişkenlik göstermektedir. Gram negatif bakteriler %45-65, Gram pozitif bakteriler %30-45 ve mantarlar %10-15 oranında sepsis etkeni olarak saptanmaktadır (46–48). Çalışmamızda da olguların %19'unda (8/42) kan kültürü üremesi saptandı. Bakteriyemik olguların %62,5'inde (5/8) Gram negatif bakteriler, %37,5'inde (3/8) Gram pozitif bakteriler etkendi. Çalışmamızda olguların çoğunluğunun etiyolojisinin İYE olması nedeniyle sepsis etkeni olarak Gram negatif

bakteriler ön plana çıkmıştır. Olgu çeşitliliğinin az olması ve uzun süreli antibiyotik kullanımı olan olgumuz olmaması nedeniyle üreyen etkenlerin içinde mantarların yer almadığını düşünmekteyiz. Literatürde İYE'de en sık *E.coli, Klebsiella sp., Proteus sp*. ve *Enterococcus sp.* etken olarak saptanmaktadır (49–51). Çalışmamızda İYE tanılı olgu grubunda hastane yatışının birinci günü alınan idrar kültürlerinde benzer şekilde en sık saptanan etkenler *E.coli* ve *Klebsiella sp* idi.

Presepsinin tanısal ve prognostik değerini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (Tablo 15). Çalışmamızda hastane yatışının birinci günü SIRS, sepsis veya septik şok olan olgularda presepsin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve hastalık şiddeti ile presepsin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunun saptanmış olması, presepsin biyobelirtecinin tanısal ve prognostik değeri açısından önemlidir [Olgu 687,5 pg/ml, sağlıklı kontrol 71,5 pg/ml (p<0,001), SIRS 412 pg/ml, sepsis 1207 pg/ml, septik şok 2833 pg/ml; (p=0,002)].

Benzer çalışmalardan biri olan Liu ve arkadaşlarının çalışmasında da presepsin düzeyinin tanısal ve prognostik değeri saptanmıştır [sağlıklı kontrol 130 pg/ml, SIRS 212 pg/ml, Sepsis 325 pg/ml, Septik şok 1084 pg/ml (p<0.001)] (66). Shozushima'nın çalışması yine presepsinin prognostik değeri açısından önemlidir [sağlıklı gönüllülerde 294,2 ± 121,4 pg/ml; SIRS 333,5 ± 130,6 pg/ml; sepsis 817,9 ± 572,7 pg/ml; şiddetli sepsis 1992,9 ± 1509 pg/ml] (p<0.0001) (82). Vodnik ve arkadaşlarının acil servise akut batın kliniği olan olgularda presepsin düzeyi sepsis olgularında SIRS'lı olgulara göre yüksek saptanmıştır [1508.3 ± 866.6 pg/ml, 430 ± 141.3 pg/ml; (p<0.0001)] (86). Yine Hou ve arkadaşlarının nefrolitiyazisi olan, SIRS bulguları olan ve olmayan olgularda yaptığı çalışmada presepsin düzeyinin tanısal değeri saptanmıştır [452 ng/ml, 178 pg/ml (p<0.001)] (88).

Çalışmamızda presepsin değerinin bakteriyemik olan ve olmayan olguların ayrımında da yararlı olabileceği tespit edilmiştir [1927,5 pg/ml / 479 pg/ml (p=0,007)]. Ancak Gram negatif bakteriyemi saptanan olgularda presepsin düzeyleri Gram pozitif bakteriyemi saptanan olgulardan yüksek olmasına rağmen [2343 pg/ml-864 pg/ml (p=0,101)] Presepsinin etken ayrımında anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamıza benzer şekilde Romualdo'nun çalışmasında da acil servise başvuran SIRS'lı olgulardan bakteriyemik olanlarda presepsin düzeyleri olmayanlara

göre yüksek saptanmıştır [1219 pg/ml, 606 pg/ml (p<0,001)]. Ancak presepsin düzeyleri Gram negatif bakteriyemi saptanan olgularda Gram pozitif bakteriyemi saptanan olgulara göre daha yüksek saptanmasına rağmen [1552 pg/ml, 1085 pg/ml; p=0.808] presepsinin etken ayrımında kullanılamayacağı görülmektedir (68). Kato'nun çalışmasında da 21 bakteriyemik, 63 enfeksiyöz SIRS ve 71 enfekte olmayan SIRS olgusu incelenmiş; Presepsin düzeyleri bakteriyemik olguları saptamada anlamlı bulunmuştur [1886 pg/ml, 1073 pg/ml ve 520 pg/ml (p<0,001)] (115).

Presepsin tedavi takibi açısından da faydalı olabilecek bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda presepsin düzeyi tedavi öncesinde, tedavi sonrasına göre daha yüksek saptandı [687,5 pg/ml; 425 pg/ml (p<0,001)]. Sepsiste tedavi etkinliğini değerlendiren çalışmalardan biri olan Ulla ve arkadaşlarının çalışmasında acil servise başvuran SIRS, sepsis ve septik şoklu olgularda tedavi öncesi presepsin düzeyi, tedavinin 24. ve 72. saatindeki presepsin düzeylerinden yüksek saptanmıştır (p=0,0444) (64). Benzer şekilde Özdemir ve arkadaşları erken yenidoğan sepsisi olan infantlarda tedavi öncesi presepsin düzeylerinin tedavinin üçüncü ve yedinci günündeki presepsin düzeyinden yüksek olduğu saptanmıştır [T0 704,2±223.5 pg/ml, T3 554.27±144.45 pg/ml, T7 457.67±91.18 pg/ml (p<0.001)] (116)

Çalışmamızda sepsis ve septik şok olgularının presepsin düzeylerini, SIRS olguları ve sağlıklı gönüllülerin presepsin düzeyi ile karşılaştırdığımız ROC analizinde AUC 0.902'ydi; presepsin için eşik değer 477 pg/ml olarak alındığında iki grup birbirinden % 85,7 duyarlılık ve %76,4 özgüllükle ayrılabilmiştir. Shozushima'nın çalışmasında lokal enfeksiyon, sepsis ve septik şok ile SIRS ve sağlıklı kontrollerinin ROC analizinde AUC sırasıyla presepsin 0.845, PCT 0.652, CRP 0.815 olarak saptanmış; presepsin için sınır değer 399 pg/ml olarak alındığında iki grup birbirinden % 80,3 duyarlılık, %78,5 özgüllük ile ayrılabilmiştir. Sepsis ve septik şok grubu ile SIRS grubunun ROC analizinde ise AUC sırasıyla presepsin 0.879, PCT 0.666, CRP 0.856 olarak saptanmış; presepsin için eşik değer 415 pg/ml olarak alındığında sepsis ve septik şok, SIRS'tan % 80.1 duyarlılık, %81 özgüllük ile ayrılabilmiştir (82). Başka bir çalışmada SIRS olgularından bakteriyel enfeksiyonu olan ve olmayanların ROC analizinde AUC sırasıyla presepsin 0.908, PCT 0.905, IL-6 0.825 olarak saptanmış; presepsin için eşik değer 600 pg/ml olarak alındığında

bakteriyel enfeksiyon varlığı % 87.8 duyarlılık ve %81.4 özgüllükle saptanmıştır (67). Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen presepsin eşik değeri literatürde yer alan eşik değerlerle (399-600 pg/mL) benzer düzeyde saptandı (67,82).

Tablo 15 Presepsin Düzeylerinin Tanısal ve Prognostik Değeri

Biyobelirteç	**Düzeyi**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**	**AUC**	**NPD**	**PPD**	**Prevalans(%)**	**Tipi**	**Çalışma**
Presepsin (pg/ml)	2866	79	62	0.70	87	45	55/189 (29)	Tanısal	(64)
	1606	72	70	0.74	71	71	71/100 (71)	Prognostik	(65)
	317	71	86	0.82	52	93	372/859 (43,3)	Tanısal	(66)
	556	62	67	nr	78	48	283/859 (32.94)	Prognostik	(66)
	600	88	81	0.887	80	89	38/185 (20,5)	Tanısal	(67)
	729	81	63	0.783	94	30	37/226 (16,4)	Prognostik	(68)
	430	88	82	0.937	80	89	73/118 (61,8)	Tanısal	(69)
	399	80	79	0.845	NR	NR	24/41 (58,5)	Tanısal	(82)
	630	100	98	0.999	NR	NR	30/130 (23,1)	Prognostik	(86)
	389	75	88	0.846	NR	NR	39/64 (60,9)	Tanısal	(88)
	539	80	75	0.772	59	91	29/69 (42)	Prognostik	(116)
	926	57	79	0.70	NR	NR	21/155(13,5)	Prognostik	(115)

AUC: Eğri altında kalan alan, NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer, NR: bildirim yapılmamış.

Çalışmamızda septik şok olguları ile sepsis ve SIRS olgularının CRP düzeyini karşılaştırdığımız ROC analizinde AUC 0.780 idi; CRP için eşik değer 208 mg/L olarak alındığında iki grup birbirinden % 100 duyarlılık ve %61.1 özgüllükle ayrılabildiği saptandı. Ayrıca hastane yatışının birinci gününde presepsin ve CRP değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r:0,427, p:0,005). Literatürde benzer şeklide Behnes ve arkadaşları 116 sepsis ve septik şok ön tanılı olguyu inceledikleri çalışmalarında presepsin ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$) (117). Chenevier-Gobeaux ve arkadaşları acil servise başvuran 144 SIRS olgusu ve 54 sağlıklı gönüllüyü inceledikleri çalışmalarında yine presepsin ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ($p<0.001$) (112). Ancak

Mussap'ın yenidoğanlarda 15 SIRS ve 25 sepsis olgusunu inceledikleri çalışmasında presepsin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanamamıştır (p1= 0.666, p2=0.083) (118).

Çalışmamızın bazı kısıtlıkları mevcuttur, bunlardan biri çalışmada olgu grubunun sadece Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde yatan hastalardan alınmış olmasıdır. Bu durum SIRS, sepsis ve septik şok olgularının etiyolojisi, altta yatan hastalıkları, etken dağılımı gibi pek çok konuda kısıtlılığa neden olmuştur. Yine hastaların hiçbirisinde viral veya fungal enfeksiyon olmaması da diğer bir kısıtlılıktır. Ayrıca yeterli maddi kaynak bulunamaması nedeniyle sadece hastane yatışının birinci günü ve tedavinin ikinci günü alınan örneklerde presepsin düzeylerine bakılabilmiştir. Kaynak yeterli olsa idi daha sık aralıklarla presepsin düzeylerine bakılıp daha ayrıntılı inceleme yapılabilirdi. Presepsinin tanısal, prognostik ve tedavi etkinliğini belirlemedeki öneminin vurgulanması açısından daha geniş örneklemli, daha geniş olgu grubunu içeren ve daha uzun izlemli çalışmaların yararlı olacağı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Sepsis karmaşık bir patofizyolojik tablo olduğu için pratikte tanısal, prognostik ve tedavi etkinliğini gösterecek ideal tek bir biyobelirteç henüz bulunamamıştır. Ancak birden çok biyobelirtecin birlikte kullanımının daha etkili olduğu da bilinmektedir. Presepsin, enfeksiyonun erken döneminde monositler, makrofajlar ve nötrofiller başta olmak üzere çeşitli hücrelerin yüzeyinden eksprese edilen, CD14'ün bir alt türü olan, yeni bir biyobelirteçtir. Presepsinin sepsisin erken tanısında ve enfeksiyon dışı hastalıkların ayrımında değerli bir biyobelirteç olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak presepsin düzeylerinin sepsis prognozunda veya tedavi değişikliği konusundaki etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Bu çalışmada presepsinin tanısal ve prognostik değeri araştırılmıştır. Presepsinin klinik pratikte SIRS, sepsis ve septik şok olgularının tanısının doğru koyulması, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve tedavi izleminde yaygın olarak kullanılması için büyük ölçekli, bağımsız kohortlarla planlanan yeni çalışmalarla değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Balk RA. SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK Definitions, Epidemiology, and Clinical Manifestations. Crit Care Clin. 2000;16(2):179–92.

2. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med. 2000;28(4):977–83.

3. 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. Chest. 1992;101(6):1644–55.

4. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. Jama. 1995;273(2):117–23.

5. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann a., Reinhart K. Procalcitonin — A new indicator of the systemic response to severe infections. Infection. 1997;25:329–34.

6. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. Klimik Derg. 2015;28(3):96–102.

7. Dupuy A-M, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles P-E, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I–currently available biomarkers for clinical use in acute infections. Ann Intensive Care. 2013;3(1):22.

8. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis C a, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Academia and Clinic The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy : Ann Intern Med. 2013;138(1):1–12.

9. Bachmann LM, Jüni P, Reichenbach S, Ziswiler HR, Kessels AG, Vögelin E. Consequences of different diagnostic “gold standards” in test accuracy research: Carpal Tunnel Syndrome as an example. Int J Epidemiol. 2005;34(4):953–5.

10. Bossuyt PM, BM P, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The stard statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and elaboration. Ann Intern Med [Internet]. 2003 Jan 7;138(1):W1-12. Available from: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1

11. Wang H, Zhang P, Chen W, Feng D, Jia Y, Xie L, et al. Serum MicroRNA Signatures Identified by Solexa Sequencing Predict Sepsis Patients’ Mortality: A Prospective

Observational Study. Moormann AM, editor. PLoS One. 2012 Jun 15;7(6):e38885.

12. Phillip R, Dellinger MD. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit care med. 2008;36(1):296–327.

13. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005 Mar;100(suppl 1):217–21.

14. Marshall JC, Vincent J-L, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. Crit Care Med. 2003 May;31(5):1560–7.

15. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? Curr Opin Crit Care. 2005;11(5):473–80.

16. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89–95.

17. Strimbu K, Tavel JA. NIH Public Access. 2011;5(6):463–6.

18. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. Crit care. 2010;14(1):R15.

19. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. Biomed Res Int. 2014;2014.

20. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): Development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. Clin Chem Lab Med. 2011;49(5):937–9.

21. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: New clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. J Matern Neonatal Med. 2011;24(SUPPL. 2):13–5.

22. Spada S, Cuccu A, Mussap M, Testa M, Puddu M, Pisu C, et al. Reliability of procalcitonin in neonatology. Experience in 59 preterm newborns. J Matern Neonatal Med. 2009;22(SUPPL. 3):96–101.

23. Yin K, Dang SC, Zhang JX. Relationship between expression of triggering receptor-1 on myeloid cells in intestinal tissue and intestinal barrier dysfunction in severe acute pancreatitis. World J Emerg Med. 2011;2(3):216–21.

24. Grunwald U, Kruger C, Westermann J, Lukowsky A, Ehlers M, Schutt C. An enzyme-linked immunosorbant assay for the quantification of soluble CD14 in biological fluids. J Immunol

Meth. 1992;155:225–32.

25. Rey Nores JE, Bensussan a, Vita N, Stelter F, Arias M a, Jones M, et al. Soluble CD14 acts as a negative regulator of human T cell activation and function. Eur J Immunol. 1999;29(1):265–76.

26. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2013;369(9):840–51.

27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013;39(2):165–228.

28. Kylänpää-Bäck M. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:864–74.

29. Yorgancı K, Sepsis Sİ. ilgili tanımlamalar. Yoğun bakım Derg. 2005;2:75–9.

30. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive Care Med. 2003;29(4):530–8.

31. CW S, VX L, TJ I, al et. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):762–74. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0288

32. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22(7):707–10.

33. Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. Crit Care Med. 2013;41(11):2600–9.

34. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Crit care. 2009;13(1):120.

35. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med. 2001;29(7):S109–16.

36. Kurt C. Sepsis ile İlişkili Tanımlar , Epidemiyoloji , İnsidans ve Klinik. 2006;17–26.

37. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348(16):1546–54.

38. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology

of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303–10.

39. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. J Glob Health [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 May 3];2(1):10404. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198133

40. Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clin Infect Dis. 1992;15(5):866–73.

41. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Jama. 1997;278(3):234–40.

42. Bone RC. The Pathogenesis of Sepsis. Ann Intern Med [Internet]. 1991 Sep 15 [cited 2017 May 3];115(6):457. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872494

43. Doğanay M. Meşe Alp E. Infeksiyon Hast ve mikrobiyolojisi 3rd ed, Istanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;877–97.

44. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(6):701–6.

45. Wesoly C, Kipping N, Grundmann R. Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis. Zeitschrift fur Exp Chir Transplantation, und Kunstl Organe Organ der Sekt Exp Chir der Gesellschaft fur Chir der DDR. 1989;23(4):213–6.

46. Munford RS. Sepsis ve septik sok. In: Harrison's Principles of Internal medicine. 15. baskı. 2014. p. 799–804.

47. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002;420(6917):885–91.

48. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348(2):138–50.

49. Karaali R, Tabak F. Sepsis Patogenezi. Klin Gelişim Derg. 2009;71–5.

50. Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006;355(16):1699–713.

51. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit Care Med. 2009;37(1):291–304.

52. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med [Internet]. 1987 Nov [cited 2017 May 7];147(11):1895–906.

Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3314762

53. Young L. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors Principles and Practice of Infectious Diseases 2nd edition New York: Churchill Livingstone. 1995. p. 690–705.

54. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 1999;341(8):586–92.

55. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest. 1992;101(3):816–23.

56. Reny J-L, Vuagnat A, Ract C, Benoit M-O, Safar M, Fagon J-Y. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. Crit Care Med. 2002;30(3):529–35.

57. Marik PE. Definition of sepsis: Not quite time to dump SIRS? Crit Care Med. 2002;30(3):706–8.

58. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. Shock. 2013;40(5):358.

59. Agilli M, Sener I, Yesildal F, Honca T, Aydin I, Akgul E, et al. A New Marker For The Diagnosis Of Sepsis: Presepsin. J Investig Biochem [Internet]. 2012;1(1):55–7. Available from: http://www.scopemed.org/?mno=18512

60. 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. Intensive Care Med. 2012;38(9):1418–28.

61. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. Swiss Med Wkly [Internet]. 2012;(March):1–8. Available from: http://doi.emh.ch/smw.2012.13542

62. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: A community study from Guinea-Bissau. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):686–92.

63. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care.

2011;15(1):1–14.

64. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: A multicenter prospective study. Crit Care [Internet]. 2013;17(4):R168. Available from: http://ccforum.com/content/17/4/R168

65. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit care. 2014;18(1):R6.

66. 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 [Internet]. 2013;17(5):1. Available from: Critical Care

67. 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. J Infect Chemother. 2012;18(6):891–7.

68. Romualdo LG de G, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. Clin Biochem [Internet]. 2014;47(7–8):505–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.02.011

69. Kweon OJ, Choi JH, Park SK, Park AJ. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. J Crit Care [Internet]. 2014;29(6):965–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.014

70. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004;39(2):206–17.

71. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med. 2002;28(3):235–43.

72. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102(1):25–36.

73. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. Clin Chim acta. 2005;351(1):17–29.

74. Husain T, Kim D. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. Univ Pennsylvania Orthop J [Internet]. 2002;13–6. Available from: http://www2.aaos.org/shoulder/OC/Mart/MartLinks/ESR in Orthopaedics.pdf

75. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J. 1997;16(8):735–47.

76. Mackowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis in fever. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc. 2005. p. 703–715.

77. Becker KL, Müller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides: structure, molecular biology, and effects. In: Principles of Bone Biology (Second Edition). Elsevier; 2002. p. 619–39.

78. Mehanic S, Baljic R. The Importance of Serum Procalcitonin in Diagnosis and Treatment of Serious Bacterial Infections and Sepsis. Mater Socio Medica [Internet]. 2013;25(4):277. Available from: http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=47894

79. Akar HH. Enflamatuar Biyobelirteçler. :77–94.

80. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. Korean J Intern Med. 2013;28(3):285–91.

81. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). Clin Chim Acta [Internet]. 2011;412(23–24):2157–61. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.024

82. Shozushima 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;17(6):764–9.

83. Glück T, Silver J, Epstein M, Cao P, Farber B, Goyert SM. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis. Eur J Med Res. 2001;6(8):351–8.

84. Colo Brunialti MK, Martins PS, De Carvalho HB, Machado FR, Barbosa LM, Salomao R. TLR2, TLR4, CD14, CD11B, and CD11C expressions on monocytes surface and cytokine production in patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock. Shock. 2006;25(4):351–7.

85. Liu B, Yin Q, Chen Y, Zhao Y, Li C. ScienceDirect Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. Respir Med [Internet]. 2014;108(8):1204–13.

Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.005

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

87. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cytokine. 2013;62(1):34–7.

88. Hou Y-S, Wang H, Chen H, Wu L-F, Lu L-F, He Y. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. Biomed Res Int [Internet]. 2015;2015. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L602527219%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1155/2015/792572%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=23146141&id=doi:10.1155%2F2015%2F792572&atitle=Pathfast+presepsin+assay+for+ea

89. Çakir Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağasi A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. Burns. 2014;40(4):664–9.

90. Nanno S, Koh H, Katayama T, Hashiba M, Sato A, Makuuchi Y, et al. Plasma Levels of Presepsin (Soluble CD14-subtype) as a Novel Prognostic Marker for Hemophagocytic Syndrome in Hematological Malignancies. Intern Med [Internet]. 2016;55(16):2173–84. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/16/55_55.6524/_article

91. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. Crit Care. 2014;18(1):R19.

92. Demirpençe Ö, Doğan HO, Erşan S, Şahin M, Şahin H, Bakır M. Presepsin levels of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Jpn J Infect Dis. 2016;69(6):505–9.

93. Brenner T, Fleming T, Uhle F, Silaff S, Schmitt F, Salgado E, et al. Methylglyoxal as a new biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. Crit Care. 2014;18(6):683.

94. Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. Clin Med Res [Internet]. 2004;2(3):181–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15931355

95. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. N Engl J Med. 2004;350(5):451–8.

96. Thunø M, MacHo B, Eugen-Olsen J. SuPAR: The molecular crystal ball. Dis Markers. 2009;27(3–4):157–72.

97. Loonen AJM, De Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. PLoS One. 2014;9(1):1–7.

98. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. Endocr Rev. 2000;21(2):138–67.

99. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. Clin Chem Lab Med. 2013;51(5):1059–67.

100. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. Clin Chim Acta. 2016;460.

101. Zou Q, Wen W, Zhang X-C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med. 2014;5(1):16–9.

102. 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;12:1–10.

103. Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. In: Jenson H, Baltimore R, editors. Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 279–95.

104. Çapraz H. Sepsis, septik şok olgularında tanı, takip ve prognoz kriteri olarak prokalsitonin, CRP, mannoz bağlayan lektin düzeylerinin önemi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 2007.

105. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368–77.

106. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. Biochem Medica. 2015;25(1):64–8.

107. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis

or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. Intensive Care Med. 2015;41(1):12–20.

108. Onyenekwu CP, Okwundu CI, Ochodo EA. Procalcitonin, C-reactive protein, and presepsin for the diagnosis of sepsis in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(4).

109. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med. 2002;28(2):108–21.

110. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence. 2014;5(1):4–11.

111. Mikrobiyoloji K, Dal A. Seps s gel m n kolayla tiran faktörler ve seps s patogenez. 2006;20(Ek 2):43–6.

112. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: The need for adapted threshold values? Clin Chim Acta [Internet]. 2014;427:34–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.019

113. Lai C, Chen S, Wang C, Wang J, Su C, Liao C, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. J Am Geriatr Soc. 2010;58(3):518–22.

114. 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):297–302.

115. Campbell JI, Kanters S, Bennett JE, Thorlund K, Tsai AC, Mills EJ, et al. Comparative Effectiveness of Induction Therapy for Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis: A Network Meta-Analysis. Ofid [Internet]. 2015;2(Suppl 1):1–8. Available from: http://ofid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/01/ofid.ofu038.short

116. Ozdemir AA, Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. Am J Perinatol. 2017;34(6):550–6.

117. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. Crit Care. 2014;18(5):1–13.

118. Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, Ottonello G, Coghe F, Comite P, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. Clin Chim Acta [Internet]. 2015;451:65–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.025

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	Alper Tahmaz
Doğum yeri ve tarihi	Denizli 11.03.1987
Uyruğu	T.C.
Medeni durumu	Evli
Askerlik durumu	Yaptı
İletişim adresi ve telefonu	Kızıltoprak Mah. 943 sok. No 7 Berendi apt. Kat 3 No 8 Muratpaşa / ANTALYA alpertahmaz@hotmail.com 05533658720
Yabancı dili	İngilizce

II- Eğitimi

Bandırma Zübeyde Hanım İlköğretim Okulu	1998
Bandırma İlköğretim Okulu	2001
Bolvadin Anadolu Lisesi	2005
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Prastiysen Doktor	2012
Asistan Doktor	2013

IV- Mesleki Deneyimi

Afyonkarahisar Emirdağ Devlet Hastanesi	2012

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Kizilates F, **Oztoprak N**, Tahmaz A, Aydin A, Berk H, Seyman D, Yildiz M., Healthcare-associated infections in patients with cancer, J Turgut Ozal Med Cent. 2016; 23(2): 167-170, doi: 10.5455/jtomc.2016.01.014
- Yapıcı, O, Berk, H, Öztoprak, N, Seyman, D, Tahmaz, A, & Merdin, A. (2017). Can Ratio of Neutrophil-to-Lymphocyte Count and Erythrocyte Sedimentation Rate in Diabetic Foot Infecti on Predict Osteomyelitis and/or Amputation?. *Hematology reports*, *9*(1).

EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Sepsis Olgularında Plazma Presepsin (sCD14) Düzeyinin Araştırılması" 2016-03**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü. ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Varlık Mah. Kazım Karabekir Cad. Muratpaşa /ANTALYA
	TELEFON	0242 2494400 - 4217
	FAKS	
	E-POSTA	etik.kurul.07@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz:Tanısal etkinlik			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DİĞER BİLGİLER	Belge Adı		Açıklama	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzm.Dr.Özlem GİRAY
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Sepsis Olgularında Plazma Presepsin (sCD14) Düzeyinin Araştırılması" 2016-03**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
ÇIKARAR BİLGİLERİ	**Karar No:1/7**	**Tarih: 22/12/2016**	
	Çalışmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Uzm.Dr.Özlem GİRAY**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uzm.Dr .Özlem GİRAY	Tıbbi Farmakoloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr. Özkan KÖSE	Ortopedi	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr. Esin YILMAZ	Tıbbi Biyokimya	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr. Osman Zekai ÖNER	Genel Cerrahi	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr. Aysel DERBENT UYSAL	Kadın Doğum	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uz.Dr.Belkıs KOÇTEKİN	Fizyoloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☒	
Doç.Dr.A.Metin SARIKAYA	Nefroloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☒	KATILMADI
Sos.Hiz.Uz.Ayten KAYA KILIÇ	Sosyal Hizmetler	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm.Dr. İshak Abdurrahman IŞIK	Çocuk Gastroenteroloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uz.Dr.Hülya KARAKILINÇ	Halk Sağlığı	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☒	KATILMADI
Dr.Ecz. Özlem BATU	Eczacı	Serbest Eczacı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Av. Mehmet ORAKÇI	Hukuk	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☒	KATILMADI

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzm.Dr.Özlem GİRAY
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.