T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ HASTALIK ETKENİ İLE İLİŞKİLİ MİDİR?: SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ İLE KARŞILAŞTIRMALI RETROSPEKTİF BİR İNCELEME

Dr. Asena Tansu ERGÜL YAŞAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ HASTALIK ETKENİ İLE İLİŞKİLİ MİDİR?: SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ İLE KARŞILAŞTIRMALI RETROSPEKTİF BİR İNCELEME

Dr. Asena Tansu ERGÜL YAŞAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat AKARSU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki gelişimimde büyük rol oynayan, tez çalışmamın her aşamasında yol gösterici olan ve katkılarıyla bana ışık tutan çok değerli tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Murat Akarsu'ya en derin teşekkürlerimi sunuyorum. Kendisi yalnızca bir hoca değil; mesleki hayatım boyunca örnek alacağım bir rehber olmuştur. Disiplinli çalışması, bilimsel yaklaşımı, sabrı ve daima yapıcı tavırlarıyla bana kattığı tüm değerler hekimlik hayatımın pusulası olacaktır.

Eğitimim süresince yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle ufkumu genişleten, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Şengül Aydın Yoldemir' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bir ekip olarak desteklerini hissettiren, eğitimime katkıda bulunan tüm yandal uzmanlarımıza da teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve en büyük teşekkür … Hayatımın her anında olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan, koşulsuz sevgileri, sabırları ve fedakarlıklarıyla bana güç veren sevgili annem, babam, kardeşim ve eşime … onların varlığı, her zorluğu aşmamı sağlayan en güçlü dayanağım olmuştur. Özellikle bu başarımın esas mimarları olan annem ve babama sonsuz teşekkürlerimle…

Bu tez, bana emeği geçen, yoluma ışık tutan tüm değerli insanlara ithaf ettiğim bir minnet ifadesidir.

Dr. Asena Tansu Ergül Yaşar

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. PROKALSİTONİN 5

2.1.1. Moleküler Yapı ve Sentez Mekanizması 5

2.1.2. Enfeksiyonlarda Biyolojik Rolü 6

2.1.3. Klinik Kullanım Alanları ve Referans Değerler 7

2.1.4. Prokalsitonin ile Hastalık Etkenlerinin İlişkisi 8

2.2. SİSTEMİM İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ 10

2.2.1. SII Tanımı ve Hesaplanma Yöntemi 10

2.2.2. Klinik Kullanım Alanları 10

2.2.3. SII ile Enfeksiyonel ve Non-enfeksiyonel Durumlar Arasındaki İlişki .. 12

2.3. ENFEKSİYÖZ HASTALIK ETKENLERİ 14

2.3.1. Bakteriyel Etkenler 14

2.3.2. Viral ve Fungal Etkenler 16

2.3.3. Kültür Pozitifliğinin Klinik Önemi 18

2.4. PROKALSİTONİN VE DİĞER İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER.. 21

2.4.1. Prokalsitonin, CRP ve Lökosit Parametreleri..... 21

2.4.2. Prokalsitonin ve SII Kıyaslaması 22

3. GEREÇ VE YÖNTEM..... 24

3.1. ÇALIŞMA TİPİ VE TASARIMI..... 24

3.2. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ (DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ) 24

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI 25

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ..... 26

3.5. ETİK KURUL ONAYI..... 27

4. BULGULAR..... 29

4.1. TANIMLAYICI ANALİZLER..... 29

4.2. KARŞILAŞTIRMA ANALİZLERİ 35

4.3. ROC ANALİZİ..... 39

4.4. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ 44

5. TARTIŞMA 52

6. SONUÇ 76

7. KAYNAKLAR..... 79

KISALTMALAR

ANOVA : Parametrik koşulları sağlayan veriler için tek yönlü varyans analizi

CHESS : Of the Chinese Epidemiological Study of Sepsis

CRP : C-reaktif protein

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

GA : Güven aralığı

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

LPS : Gram-negatiflerde lipopolisakkarit

NLO : Lenfosit oranı

NLR : Lenfosit oranı

OR : Regresyon analizlerinin sonuçları odds oranları

PCT : Prokalsitonin

PLR : Lenfosit oranı

PSM : A propensity score matching

RA : Romatoid artrit

RSV : Respiratory syncytial virus

SII : Sistemik immün-inflamasyon indeksi

SIRI : Systemic inflammation response index

SIRS : Sistemik inflamatuar yanıt sendromu

TKS : Tam kan sayımı

VRE : Mantar süperenfeksiyonları veya vankomisin dirençli enterokok

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri 30

Tablo 2. Kültür pozitifliği ve inflamatuar parametrelerin prokalsitonin (PCT) düzeylerine göre dağılımı 31

Tablo 3. Enfeksiyon Etkenlerine Göre PCT Düzeyi Dağılımları 32

Tablo 4. Gram-pozitif enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerin PCT düzeyine göre dağılımı 33

Tablo 5. Gram-negatif enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerin PCT düzeyine göre dağılımı 34

Tablo 6. Fungal enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerin PCT düzeyine göre dağılımı 35

Tablo 7. PCT düzey gruplarına göre demografik ve laboratuvar parametrelerinin post-hoc karşılaştırması 36

Tablo 8. Enfeksiyon kültür sonucu gruplarına göre inflamatuvar parametrelerin post-hoc karşılaştırması 37

Tablo 9. Enfeksiyon Etken Gruplarına Göre PCT Düzeylerine Göre NLO ve SII Karşılaştırması 38

Tablo 10. ROC Analizi Sonuçları: PCT, CRP, NLO ve SII'nin Öngörü Performansı 40

Tablo 11. Kültür Pozitifliği için Lojistik Regresyon Analizi 45

Tablo 12. PCT >10 ng/mL için Lojistik Regresyon Analizi 46

Tablo 13. PCT >100 ng/mL için Lojistik Regresyon Analizi 48

Tablo 14. 85 Yaş ve Üzeri Hastalarda PCT Düzeyine Göre Kültür Etkeni Dağılımı 51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kültür Pozitifliğini Öngörmede PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Eğrileri . 41

Şekil 2. Gram-Negatif Enfeksiyonun Tanısında PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Performansı 42

Şekil 3. Gram-Pozitif Enfeksiyon Tanısında PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Eğrileri..... 43

Şekil 4. Fungal Enfeksiyon Tanısında PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Eğrileri..... 44

Şekil 5. PCT düzeyi ≥100 ng/mL olan 42 hastada kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı..... 49

Şekil 6. PCT ≥100 ng/mL ve yaş ≥85 olan hastalarda kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı..... 50

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, dahiliye kliniğinde izlenen erişkin hastalarda serum prokalsitonin (PCT) düzeylerinin kültür pozitifliği ile ilişkisini, enfeksiyon etkenlerine göre PCT dağılımını ve PCT'nin diğer inflamatuvar biyobelirteçlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Ayrıca, PCT düzeyi ≥100 ng/mL olan olgularda mikrobiyolojik dağılım ile ≥85 yaş alt grubuna ait enfeksiyon profili karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif ve kesitsel tasarımla yürütülen bu araştırma, 1 Ocak 2021 – 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen ve serum PCT düzeyi ölçülen 1860 erişkin hastayı kapsamaktadır. Hastalar, serum PCT düzeyine göre üç gruba ayrılmıştır: düşük (0.5–1 ng/mL), orta (1–10 ng/mL) ve yüksek (>10 ng/mL). Tüm olgularda yaş, cinsiyet, tam kan sayımı, CRP, ferritin, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve kültür sonuçları değerlendirilmiştir. Ayrıca, kültür pozitifliği ve PCT ≥100 ng/mL düzeyini öngören faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle araştırılmıştır. Alt grup analizleri ile ≥85 yaş grubundaki PCT ≥100 ng/mL hastalara özgü etken dağılımı tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 1860 erişkin hastanın 414'ü kadın (%22.3) ve 1446'sı erkek (%77.7) idi. Yaş ortalaması 61,3 ± 18,4 yıl, medyanı 65 idi. Hastalar, serum PCT düzeylerine göre düşük (0.5–1 ng/mL, n = 1222), orta (1–10 ng/mL, n = 270) ve yüksek (>10 ng/mL, n = 368) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yüksek PCT grubunda CRP, NLO, SII ve ferritin düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek; hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptandı ($p < 0.001$). Tüm grupta kültür pozitiflik oranı %38.7 idi. Bu oran düşük PCT grubunda %30.0, orta grupta %35.2 ve yüksek grupta %70.1 idi. En sık izole edilen patojenler gram-pozitif bakteriler (%23.1), gram-negatif bakteriler (%18.4) ve fungal etkenler (%12.1) olarak belirlendi. Kültür negatif olgularda PCT ortalaması anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.001$). ROC analizinde kültür pozitifliği için PCT'nin eğri altı alan (AUC) değeri 0.70 olup, CRP (AUC = 0.66), NLO (AUC = 0.61) ve SII (AUC = 0.54) ile karşılaştırıldığında daha yüksek diskriminatif güce sahipti. Lojistik regresyon analizinde kültür pozitifliğini bağımsız olarak öngören değişkenler CRP

(OR = 1.005; p = 0.002) ve NLO (OR = 1.02; p = 0.028) idi. PCT ≥100 ng/mL olan 42 hastada en sık izole edilen etkenler *E. coli* (n = 10) ve *Candida albicans* (n = 7) olarak saptandı. Bu grubun ≥85 yaş alt analizinde 18 hastanın etken dağılımı benzer şekilde gram-negatif ve fungal ağırlıklıydı. PCT >100 ng/mL düzeyini öngören bağımsız değişkenler arasında CRP, NLO, düşük trombosit ve hemoglobin düzeyleri yer aldı.

Sonuç: Serum PCT düzeyi, dahiliye servisinde izlenen erişkin hastalarda enfeksiyon varlığını ve mikrobiyolojik kültür pozitifliğini öngörmede değerli bir biyobelirteçtir. CRP ve NLO gibi tamamlayıcı parametrelerle birlikte değerlendirilmesi, özellikle yüksek riskli olguların erken tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, ileri yaş grubunda da yüksek PCT düzeyleri gram-negatif ve fungal etkenlerle daha fazla ilişkili bulunmuş, bu yönüyle PCT'nin yaş bağımsız tanısal değerini koruduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Prokalsitonin; kültür pozitifliği, enfeksiyon biyobelirteçleri; dahiliye kliniği, yüksek Prokalsitonin, ileri yaş; lojistik regresyon

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between serum procalcitonin (PCT) levels and culture positivity, the distribution of PCT according to infectious agents, and its association with other inflammatory biomarkers in adult patients monitored in an internal medicine department. In addition, microbiological patterns in patients with PCT levels ≥100 ng/mL and the infection profile of those aged ≥85 years were comparatively analyzed.

Materials and Methods: This retrospective and cross-sectional study included 1860 adult patients who were hospitalized in the Internal Medicine Department of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital and had serum PCT levels measured between January 1, 2021, and December 31, 2024. Patients were categorized into three groups based on serum PCT levels: low (0.5–1 ng/mL), intermediate (1–10 ng/mL), and high (>10 ng/mL). Demographic data, complete blood count parameters, CRP, ferritin, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), and microbiological culture results were evaluated. Factors associated with culture positivity and PCT ≥100 ng/mL were analyzed using multivariate logistic regression. Subgroup analyses were performed to assess the microbiological distribution in patients aged ≥85 years with PCT ≥100 ng/mL.

Results: Among 1860 adult patients included in the study, 414 (22.3%) were female and 1446 (77.7%) were male. The mean age was 61.3 ± 18.4 years, with a median of 65. Based on PCT levels, 1222 patients were in the low group, 270 in the intermediate group, and 368 in the high group. In the high PCT group, CRP, NLR, SII, and ferritin levels were significantly higher, whereas hemoglobin, hematocrit, and platelet levels were significantly lower ($p < 0.001$). The overall culture positivity rate was 38.7%, with rates of 30.0%, 35.2%, and 70.1% in the low, intermediate, and high PCT groups, respectively. The most frequently isolated pathogens were gram-positive bacteria (23.1%), gram-negative bacteria (18.4%), and fungal organisms (12.1%). Culture-negative patients had significantly lower PCT levels ($p < 0.001$). In ROC analysis, PCT demonstrated the highest discriminatory power for predicting culture positivity (AUC = 0.70), compared to CRP (AUC = 0.66), NLR (AUC = 0.61), and SII (AUC = 0.54). Multivariate logistic regression analysis identified CRP (OR =

1.005; p = 0.002) and NLR (OR = 1.02; p = 0.028) as independent predictors of culture positivity. Among 42 patients with PCT ≥100 ng/mL, the most commonly isolated pathogens were *Escherichia coli* (n = 10) and *Candida albicans* (n = 7). In the ≥85-year-old subgroup (n = 18), a similar distribution dominated by gram-negative and fungal pathogens was observed. Independent predictors of PCT >100 ng/mL included elevated CRP and NLR, as well as decreased platelet and hemoglobin levels.

Conclusion: Serum PCT is a valuable biomarker for predicting infection and microbiological culture positivity in hospitalized adult patients in internal medicine wards. Combined evaluation with complementary parameters such as CRP and NLR may enhance early identification of high-risk patients. Furthermore, high PCT levels in the elderly were more frequently associated with gram-negative and fungal pathogens, supporting the age-independent diagnostic value of PCT.

Keywords: Procalcitonin; culture positivity; infection biomarkers; internal medicine; high PCT; advanced age; logistic regression

1. GİRİŞ

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik prohormon formudur. CALC-1 geni tarafından kodlanan preprokalsitonin, fizyolojik koşullarda tiroid bezinin parafolliküler C-hücrelerinden sentezlenerek aktif kalsitonine dönüşür. Ancak sistemik inflamasyon veya bakteriyel enfeksiyon varlığında, PCT farklı dokularda (akciğer, karaciğer, bağırsaklar gibi) tiroid dokusu dışında üretilir ve parçalanmadan dolaşıma salınır(1, 2). Bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak PCT düzeyleri 4–6 saat içerisinde artar ve 12–24 saat içinde kanda pik seviyeye ulaşmaktadır. Bu hızlı yanıt, CRP gibi akut faz reaktanlarına kıyasla daha erkendir. Viral enfeksiyonlarda ise interferon-γ aracılığıyla PCT sentezi baskılanır; bu nedenle PCT düzeyleri genellikle düşük kalır. PCT'nin inflamasyondaki özelliği, enfeksiyon etiyolojisinin saptanmasında önemli bir avantaj sağlamaktadır(3, 4). Sepsis spektrumundaki hastalarda PCT düzeyleri klinik tabloya paralel olarak artış gösterir: SIRS olgularında 0.5 ng/mL, sepsiste 2–5 ng/mL, ağır sepsiste 5–10 ng/mL, septik şokta ise >20 ng/mL seviyelerine ulaşabilir. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 24 saattir ve uygun antibiyotik tedavisiyle 2–3 gün içinde düşüşe geçmesi, tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılmasını mümkün kılmaktadır(5, 6).

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), periferik tam kan sayımına dayalı hematolojik bir belirteçtir ve formülasyonu (nötrofil × trombosit) / lenfosit şeklindedir. Yüksek SII değeri, nötrofil ve trombosit artışıyla birlikte lenfositopeniyi yansıtarak sistemik inflamasyonun kantitatif bir göstergesi olarak değerlendirilir. SII ile yapılan ilk klinik çalışma verilerinde malign hastalıklarda artış gösteren prognostik bir indeks olarak tanımlanmıştır ancak daha sonra enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler olaylar ve otoimmün hastalıklarda da prognostik değeri gösterilmiştir(7, 8). SII'nin özellikle COVID-19 ve toplum kökenli pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlarda mortalite, mekanik ventilatör ihtiyacı ve ICU yatışı gibi çıktıları öngörebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, enfeksiyon etkenine spesifik yanıt üretmemesi nedeniyle tanısal özgüllüğü PCT'ye kıyasla düşüktür(9, 10).

PCT ve SII, enfeksiyona karşı gelişen humoral ve hücresel immün yanıtı tamamlayıcı şekilde yansıtır. Son dönem veriler, bu iki parametrenin birlikte

değerlendirilmesinin enfeksiyonun hem tanısal hem de prognostik sınıflandırmasında daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığını göstermektedir. ROC analizlerine göre, PCT+SII kombinasyonu ile mortalite öngörüsünde AUC değerinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir(3, 11). PCT düzeyleri, enfeksiyonun mikrobiyolojik etkenine bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Gram-negatif bakteriler, hücre duvarlarında yüksek oranda bulunan lipopolisakkarit yapıları nedeniyle PCT sentezini en güçlü şekilde indükleyen patojen grubudur. Bu hastalarda PCT düzeyleri genellikle >10–20 ng/mL'ye ulaşmakta ve sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini yansıtmaktadır. Buna karşılık, gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulan inflamasyon daha sınırlı olup PCT düzeyleri genellikle 2–7 ng/mL aralığında kalmaktadır. Fungal enfeksiyonlar (özellikle Candida ve Aspergillus türleri) genellikle daha düşük PCT yanıtına neden olmakta ve bu durum, bu mikroorganizmaların PCT üzerinden tanımlanmasında duyarlılığı azaltmaktadır; PCT düzeyleri çoğunlukla <1–2 ng/mL seviyelerinde seyretmektedir. Viral enfeksiyonlarda ise PCT düzeyleri genellikle <0.3 ng/mL olup, interferon-γ tarafından baskılanan PCT ekspresyonu nedeniyle minimal bir artışla karakterizedir. Bu mikrobiyolojik ayırt edici özellikler, antibiyotik tedavisi başlanmasına ilişkin klinik kararların rasyonel biçimde yönlendirilmesinde PCT'nin önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmasını mümkün kılar. Bu sayede, enfeksiyonun etiyolojisine uygun empirik tedavi seçimi yapılabilir ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilir(12-14).

PCT, antibiyotik yönetiminde rehber olarak kullanılabilen en önemli biyobelirteçlerden biridir. Randomize kontrollü çalışmalarda, PCT-temelli protokollerin antibiyotik kullanım süresini ortalama 2–3 gün azalttığı, klinik sonuçları olumsuz etkilemeden gereksiz antibiyotik kullanımını sınırladığı ve ilaca bağlı yan etki oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir(14).

SII, daha çok enfeksiyonun şiddeti ve prognozu hakkında bilgi sağlar; antibiyotik kararı açısından tek başına yeterli değildir. Ancak PCT ile birlikte yorumlandığında karar destek sürecine katkı sunar. SII, etiyolojiden bağımsız olarak inflamatuvar yükü yansıtır; bu nedenle enfeksiyon ve non-enfeksiyöz inflamasyonların ayrımında özgüllüğü sınırlıdır. Bu bağlamda PCT, ayırıcı tanı açısından daha değerlidir. Örneğin, yüksek SII ile birlikte düşük PCT varlığında non-

enfeksiyöz inflamasyon düşünülmelidir; her ikisinin de yüksek olması ise ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığını güçlendirir(15, 16).

Bu çalışmanın temel amacı, iç hastalıkları kliniğinde tedavi edilen hastalarda ölçülen serum PCT düzeylerinin, enfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik özellikleri ile ilişkisini değerlendirmektir. Ayrıca PCT ile birlikte kullanılan SII parametresinin enfeksiyonun tanısal ve prognostik değerlendirmesindeki katkısı araştırılacaktır. Bu bağlamda çalışma, enfeksiyonun etken türüne göre PCT düzeylerinin gösterdiği değişkenliği, SII'nin inflamatuvar şiddetle ilişkisini ve bu iki biyobelirtecin birlikte kullanımının klinik karar süreçlerine katkı düzeyini ortaya koymayı hedeflemektedir.

Çalışmanın ana amaçları arasında; enfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik sınıflamasına (gram-negatif, gram-pozitif, fungal, viral) göre PCT düzeylerinde gözlenen farklılıkların belirlenmesi, SII'nin enfeksiyon varlığı ve şiddeti ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi ve PCT ile SII'nin birlikte kullanıldığında tanısal doğruluk ve prognostik öngörü açısından gösterdiği performansın analiz edilmesi yer almaktadır.

Spesifik olarak, birinci hedef; kültür pozitif ve negatif hasta gruplarında PCT düzeylerini karşılaştırmak ve bu düzeylerin etkenin gram boyama özelliklerine göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemektir. İkinci hedef, PCT ve SII'nin ROC eğrileri temelinde duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite) ve AUC (Area under the Curve) değerleri açısından tanısal performanslarını kıyaslamaktır. Üçüncü hedef, PCT ve SII'nin hastanede yatış süresi, yoğun bakım gereksinimi, hastane içi mortalite ve antibiyotik kullanım süresi gibi temel klinik parametrelerle olan korelasyonunu inceleyerek olası prognostik değerini ortaya koymaktır. Dördüncü hedef kapsamında, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan PCT eşik değerlerinin (0.5-1 ng/mL, 1–10 ng/mL ve >10 ng/mL) gerçek yaşam verileri ile uyumu değerlendirilecek ve bu eşiklerin enfeksiyon şiddeti ve etken tipine göre geçerliliği test edilecektir. Beşinci hedef ise, kültür sonucu negatif olmasına karşın klinik olarak sepsis düşündüren olgularda PCT ve SII düzeylerinin enfeksiyon varlığını öngörmedeki değerini araştırmaktır.

Bu hedefler doğrultusunda yürütülen çalışma hem tanısal ayrım hem de tedaviye yön verme bağlamında PCT ve SII biyobelirteçlerinin enfeksiyon yönetimindeki rollerini kapsamlı şekilde ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROKALSİTONİN

2.1.1. Moleküler Yapı ve Sentez Mekanizması

PCT, 116 amino asitten oluşan polipeptid yapıda bir prohormon olup kalsitonin hormonunun öncül molekülüdür. Kalsitonin geni (CALC-1 geni, kromozom 11) tarafından kodlanan preprokalsitonin, endoplazmik retikulumda sinyal peptidinin endopeptidazlarca uzaklaştırılmasıyla prokalsitonin formuna dönüşür. PCT molekülü yapısal olarak üç ana bölgeden oluşur: ilk bileşeni amino-terminal propeptit bölgesi, ikinci bileşeni merkezi kalsitonin peptit dizisi (32 amino asitlik aktif kalsitonin) ve üçüncü bileşeni karboksi-terminal katakalsin peptidi olarak bilinir. Fizyolojik koşullarda PCT sentezi esas olarak tiroid bezinin parafolliküler C-hücrelerinde gerçekleşir; üretilen prokalsitonin bu hücrelerde proteolitik işlemlerle 'aktif kalsitonin' ve 'katakalsin' fragmanlarına bölünerek kana yalnızca kalsitonin hormonu salınır. Bu nedenle sağlıklı bireylerin dolaşımında PCT düzeyleri ihmal edilebilir düzeyde (genellikle <0,05–0,1 ng/mL) olup rutin klinik testlerle saptanamaz(2,3,14).

Enflamatuvar durumlarda, özellikle sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda, prokalsitonin sentezinin düzenlenmesi belirgin biçimde değişir. Bakteriyel endotoksinler ve IL-1β, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler, tiroid dışındaki birçok dokuda CALC-1 gen ekspresyonunu indükleyerek PCT üretimine yol açar. Sepsis ve ağır bakteriyel enfeksiyonlarda tiroid dışı organlar PCT kaynağı haline gelir ve üretilen PCT, tiroid C-hücrelerinin aksine, bu ekstratiroidal dokularda kalsitonine parçalanmadan doğrudan dolaşıma salınır. Sonuçta sistemik inflamasyon sırasında kanda belirgin miktarda prokalsitonin birikir; bu durum enfeksiyonlarda PCT'nin yüksek düzeylere çıkmasına karşın serum kalsitonin düzeylerinde artış olmaması ile doğrulanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonlarda gözlenen PCT yükselişinin moleküler temeli viral enfeksiyonlardan farklıdır: Viral enfeksiyonlarda konak hücrelerden salınan interferon-γ, CALC-1 gen ekspresyonunu belirgin biçimde baskılayarak PCT üretimini engeller. Dolaşıma salınan prokalsitonin, plazmada onu parçalayan enzimlerin bulunmaması nedeniyle 22–35 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle, bakteriyel bir uyarıyla sentezlenen PCT, hızla yükselip dolaşımda kalıcı hale

gelerek enfeksiyonun sistemik etkilerinin bir göstergesi olarak ortaya çıkar (2,4,11,13).

2.1.2. Enfeksiyonlarda Biyolojik Rolü

Prokalsitonin, sistemik enfeksiyonlarda akut faz reaktanı benzeri davranış gösteren bir peptit moleküldür; özellikle invaziv bakteriyel enfeksiyonlar sırasında inflamatuvar uyarıyla hızla yükselirken, viral veya non-enfeksiyöz inflamasyonlarda düzeyi genellikle düşük kalır. Bakteriyel patojenlerin lipopolisakkarit ve diğer toksinleri ile IL-6, IL-8, TNF-α gibi sitokinler PCT salınımını tetikleyerek konak immün yanıtında rol oynayan mediyatörlerin salınmasına eşlik eden bir PCT yükselişine neden olur. Prokalsitoninin ciddi enfeksiyonlardaki biyolojik işlevi tam olarak aydınlatılamamıştır; enfeksiyon sırasında farklı dokulardan salınan PCT'nin kalsitonin reseptörlerine etki ederek kalsiyum metabolizmasını değiştirmediği, muhtemelen inflamatuvar yanıtın bir yan ürünü veya göstergesi olduğu bildirilmektedir. Yine de PCT'nin belirgin yükselişi, özellikle bakteriyel sepsiste, enfeksiyonun yaygınlığını ve ciddiyetini yansıtan önemli bir biyobelirteç görevi görür (17,18).

Prokalsitonin düzeylerinin enfeksiyöz tablosundaki seyri, kinetiği ve klinik korelasyonları ayrıntılı olarak incelenmiştir. PCT, bakteriyel endotoksine maruziyetten sonra yaklaşık 4–6 saat içinde kanda yükselmeye başlar ve 12–24 saat içinde zirve seviyelere ulaşır; bu, PCT'nin indüksiyonunun CRP gibi diğer belirteçlere kıyasla daha erken gerçekleştiğini göstermektedir. PCT'nin yarılanma ömrünün 1 gün civarında olması ve enfeksiyon varlığında sürekli üretiminin sürmesi, PCT'yi sepsisin erken tespiti ve izleminde güvenilir bir gösterge kılar. PCT yüksekliğinin derecesi enfeksiyonun şiddeti ile paralellik gösterir; örneğin kritik hastalarda yapılan çalışmalarda, enfeksiyonun ciddileşmesine bağlı olarak ortalama PCT değerlerinin SIRS olgularında 0,5 ng/mL, sepsiste 3–4 ng/mL, ağır sepsiste 6–7 ng/mL ve septik şokta >20 ng/mL olacak şekilde arttığı rapor edilmiştir (19,20). Benzer şekilde, toplum kökenli pnömoni hastalarında PCT düzeyleri, pnömoninin ağırlaşmasıyla anlamlı artışlar göstermiş; yaygın infiltrasyon ve septik tablo gelişen olgularda PCT seviyeleri hafif olgulara kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyinin yalnızca genel immün yanıttan etkilenmesi, spesifik bağışıklık hücre

eksikliklerinde dahi güvenilirliğini korumasını sağlar. Nitekim immünsüprese hastalarda PCT yükselişinin beklenen şekilde gerçekleştiği, PCT'nin febril nötropenide bakteriyemi öngörüsünde ve immün yetmezlik hastalarında enfeksiyon kaynaklı mortalite riskinin belirlenmesinde değerli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. PCT ayrıca enfeksiyon tedavisine verilen yanıtın izlenmesinde dinamik bir seyir gösterir: Uygun antibiyotik tedavisiyle kontrol altına alınan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT seviyeleri 2-3 gün içinde belirgin düşüş gösterirken, tedaviye rağmen yüksek seyreden veya tekrar yükselen PCT düzeyleri altta yatan enfeksiyonun devam ettiğini veya sekonder bir enfeksiyon geliştiğini düşündürür (21-24).

2.1.3. Klinik Kullanım Alanları ve Referans Değerler

Prokalsitonin, enfeksiyon hastalıklarının tanı ve yönetiminde önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonların viral veya non-enfeksiyöz süreçlerden ayrımında ve sepsis tanısında PCT düzeylerinden yararlanılır. Klinik pratikte PCT, hastanın enfeksiyon etyolojisini belirlemede ve uygun tedaviyi yönlendirmede kullanılmaktadır; bu sayede gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasına katkı sağlayarak antibiyotik yönetişimi (stewardship) kapsamında rol oynamaktadır. Birinci basamak, acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli çalışmalar, PCT'ye dayalı tedavi algoritmalarının antibiyotik kullanımını güvenle azaltabildiğini göstermiştir. PCT rehberliğinde antibiyotik verilmemesi veya erken kesilmesi, hasta sonuçlarını olumsuz etkilemeksizin ortalama antibiyotik kullanım süresini 2,4 gün kısaltmış ve antibiyotiğe bağlı yan etki insidansını düşürmüştür. Benzer şekilde, yoğun bakım hastalarında PCT temelli protokoller sepsisin erken tanınması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmakta; PCT yüksekliğinin sürmesi antibiyotik rejiminin yetersiz kaldığına işaret ederken, düşüşe geçmesi enfeksiyon kontrolünün sağlandığını göstermektedir. PCT ölçümünün seri olarak tekrarlanmasıyla antibiyotik tedavisinin gereksiz uzatılmasını engelleyen stratejiler, çeşitli randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerle doğrulanmış ve bu uygulamanın hastane enfeksiyon kontrol kılavuzlarına girmesi önerilmiştir(25, 26).

PCT için referans değerler ve eşik noktaları klinikte yorumlamayı kolaylaştırır. Sağlıklı erişkin bireylerde serum prokalsitonin düzeyi <0,1 ng/mL olup normal koşullarda <0,05 ng/mL'nin altında seyreder. Enfeksiyon varlığında PCT düzeyi tipik

olarak yükselir; ancak yükselişin derecesi enfeksiyonun ciddiyeti ve yaygınlığına bağlıdır. Genel olarak <0,5 ng/mL seviyeler düşük kabul edilir ve ciddi bir bakteriyel enfeksiyon olasılığı düşüktür; ≥0,5–1 ng/mL üzerindeki düzeyler bakteriyel bir süreci akla getirir ve ≥2 ng/mL üzerindeki değerler çoğunlukla sepsis veya ciddi lokalize bakteriyel enfeksiyonlarla uyumludur. Komplike olmayan lokal enfeksiyonlar veya sınırlı enflamatuvar durumlar PCT'yi genellikle 0,5–2 ng/mL aralığında hafif-orta derecede yükseltirken, gram-negatif sepsis gibi invaziv bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri 10 ng/mL'yi aşabilir. Medüller tiroid karsinomu veya küçük hücreli akciğer karsinomu gibi bazı nöroendokrin tümörlerde ise paraneoplastik olarak aşırı prokalsitonin üretimi söz konusu olup, bu hastalarda PCT düzeyleri 10.000 ng/mL'yi aşan anormal yüksekliklere ulaşabilir (27,28). PCT düzeylerinin yorumlanmasında yaş ve özel fizyolojik durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır: Yenidoğan döneminde yaşamın ilk 48 saatinde sistemik enfeksiyon olmaksızın PCT fizyolojik olarak yükseldiğinden, bu dönemde <50–100 ng/mL'ye kadarki değerler normal kabul edilir; bu eşiklerin üzerindeki değerler ise neonatal sepsis lehine yorumlanır. Öte yandan, enfeksiyon dışı bazı ağır klinik tablolar da PCT yüksekliğine yol açabilir. Büyük cerrahi girişimler, politravma, yanıklar, kardiyojenik şok, pankreatit, ciddi doku nekrozu veya organ yetmezlikleri sonrasında sistemik inflamasyon yanıtı kapsamında PCT düzeylerinde geçici yükselmeler görülebilir. Ayrıca Kawasaki hastalığı gibi inflamatuvar durumlar veya ciddi karaciğer yetmezliği de PCT'yi artırabilir; son olarak kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT klirensi azaldığından enfeksiyon olmasa dahi bazal PCT düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olabileceği ve enfeksiyon geliştiğinde PCT'nin yükselme kinetiğinin yavaşlayabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, PCT sonuçları yorumlanırken hastanın klinik bağlamı, altta yatan komorbiditeleri ve olası non-enfeksiyöz uyaranlar dikkate alınmalı; gerekli durumlarda ölçüm tekrarlanarak trend izlenmelidir(29-31).

2.1.4. Prokalsitonin ile Hastalık Etkenlerinin İlişkisi

Prokalsitonin düzeylerindeki değişim, enfeksiyonun etkeni olan mikroorganizmanın türüne göre farklılık gösterebilmektedir. Bakteriyel patojenler PCT üretimini en güçlü tetikleyen etkenlerdir; özellikle Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarit zengini hücre duvarları sayesinde indukle ettiği sitokin yanıtı,

PCT'nin sağlıklı değerin bin katı üzerine çıkmasına yol açabilir. Nitekim yapılan klinik gözlemler, gram-negatif bakteriyemi vakalarında PCT düzeylerinin gram-pozitif veya fungal enfeksiyonlara kıyasla belirgin ölçüde daha yüksek seyrettiğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada gram-negatif bakterilerin neden olduğu sepsiste ortalama PCT düzeyi 26 ng/mL iken gram-pozitif bakteriyemilerde 7 ng/mL, fungemi olgularında ise 3 ng/mL olarak saptanmış; buna karşın C-reaktif protein seviyelerinin bu gruplar arasında anlamlı fark göstermediği rapor edilmiştir (32,33). Gram-pozitif bakteriler de invaziv enfeksiyonlarda güçlü PCT yanıtına neden olur, ancak bazı çalışmalarda gram-pozitif kokların yol açtığı sepsiste PCT yüksekliklerinin gram-negatiflere oranla biraz daha düşük olabildiği bildirilmiştir (34,35). Lokalize ancak ağır bakteriyel enfeksiyonlar dahi sistemik yayılıma bağlı olarak PCT'yi >2 ng/mL düzeylerine çıkarabilir; dolayısıyla PCT, odak fark etmeksizin ciddi bakteriyel enfeksiyonların bir göstergesidir. Bakteriyel etkenler dışında, diğer patojenlerde PCT davranışı farklılık arz eder. Viral enfeksiyonlarda interferon üretiminin PCT sentezini baskıladığı yukarıda belirtilmiştir; bu nedenle influenza, COVID-19 gibi ciddi viral enfeksiyonlarda bile tek başına virüse bağlı olarak PCT genellikle <0,5 ng/mL düzeyinde kalır. Viral hastalığa sekonder gelişen süperenfeksiyonlar olmadıkça PCT'nin düşük seyretmesi, klinikte viral ve bakteriyel pnömonilerin ayrımında kullanılmaktadır. Mantar enfeksiyonlarında prokalsitonin yanıtı, bakteriyel sepsise kıyasla daha zayıf olabilir. İnvaziv kandidiyazis (kandemi) olgularında PCT düzeylerinin bakteriyemilere göre daha düşük seyrettiği birçok çalışmada gösterilmiştir; ancak bu fark her vakada belirgin olmadığından, tek başına PCT değeri mantar ve bakteri ayrımında yeterli güvenilirliğe sahip değildir (36-38). Ağır sepsis tablosunda PCT seviyesinin düşük bulunması, özellikle nötropenik veya yoğun bakım hastalarında, mantar enfeksiyonu olasılığını akla getirmeli ve β-D-glukan gibi ileri tanısal testlerle desteklenmelidir. Paraziter enfeksiyonlar da PCT seviyesini yükseltebilir; ancak bu yükseliş, doğrudan patojene spesifik olmaktan ziyade parazitin yol açtığı sistemik inflamasyonun bir sonucudur; Plasmodium falciparum'un neden olduğu şiddetli sıtma olgularında PCT düzeylerinin >10 ng/mL'ye ulaşabildiği, bu değerin komplikasyonsuz sıtma vakalarına göre belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmektedir. Sonuç olarak prokalsitonin, enfeksiyon etkeninin vücutta yol açtığı immün yanıtın büyüklüğünü yansıtır: Bakteriyel etkenler tipik olarak güçlü bir PCT

yanıtı tetiklerken viral etkenler böyle bir yükselişi engeller; mantar ve parazit kaynaklı enfeksiyonlar ise orta dereceli PCT artışlarına neden olabilir. Klinik pratikte PCT düzeylerinin bu etken bazlı farklılıkları, enfeksiyonun olası nedenini destekleyici bir parametre olarak kullanılmakta, ancak kesin ayrım için her zaman yeterli olmadığından PCT sonucu diğer mikrobiyolojik ve klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir (3,39,40).

2.2. SİSTEMİM İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ

2.2.1. SII Tanımı ve Hesaplanma Yöntemi

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII, İng. *Systemic Immune-Inflammation Index*), tam kan sayımı parametrelerine dayanan kombine bir inflamasyon göstergesidir. SII, periferik kanda ölçülen nötrofil ve trombosit sayılarının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır (formül: SII = Nötrofil × Trombosit / Lenfosit). Bu indeks, nötrofil ve trombosit yüksekliği ile lenfosit düşüklüğünü tek bir parametrede birleştirerek hastanın sistemik inflamatuar ve immün durumunu yansıtmaktadır. Tam kan sayımı verilerinden kolayca hesaplanabildiği için pratik ve maliyetsiz bir belirteçtir. Yüksek SII değerleri, kanda nötrofil ve trombosit artışı ile birlikte relatif lenfopeninin göstergesi olup şiddetli inflamatuar yanıtın varlığına işaret eder. İlk olarak hepatosellüler karsinom gibi solid tümörlü hastalarda prognostik bir indeks olarak tanımlanan SII'nin, farklı klinik durumlarda da önemli öngörü değeri olduğu ortaya konmuştur. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi diğer hematolojik inflamasyon indeksleriyle karşılaştırıldığında, SII bu üç hücresel parametreyi kombine ederek daha bütüncül bir inflamasyon değerlendirmesi sağlamaktadır. Sonuç olarak, SII tanımı gereği yüksek nötrofil ve trombosit ile düşük lenfosit profilini sayısal olarak ifade eden bir indekstir ve bu yolla bireyin sistemik inflamasyon yükünü göstermektedir (41,42).

2.2.2. Klinik Kullanım Alanları

SII, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak çeşitli klinik alanlarda prognostik ve tanısal amaçlarla incelenmiştir. Enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım alanında, özellikle sepsis ve pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlarda hastalığın ciddiyetini öngörmede kullanılmaktadır (16,43). Örneğin, acil serviste pnömoni tanılı hastalarda

yapılan bir çalışmada SII değerinin yüksek olması, hastaların klinik tablosunun ağır seyretmesiyle ilişkili bulunmuş; SII, pnömoni hastalarında mortalite ve mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemede anlamlı bir gösterge olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, yoğun bakım ünitesindeki sepsis olgularında yüksek SII düzeyleri, daha yüksek hastane içi mortalite riskini öngörmüş ve bu hasta grubunda SII'nin bağımsız bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda da SII klinik çıktıların tahmininde değerlidir: SII'nin belirli bir eşik değerin üzerinde olması, COVID-19 hastalarında mortalite riskini anlamlı derecede artırmış ve %80 duyarlılık, %61 özgüllükle kötü prognozu öngörebilmiştir. Bu bulgular, enfeksiyöz hastalıklarda SII'nin inflamasyon şiddetini ve potansiyel sonuçlarını yansıtan değerli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (24,42).

Diğer yandan enfeksiyon dışı klinik durumlarda da SII yaygın olarak araştırılmıştır. Onkoloji alanında, solid tümörlü hastalarda SII'nin prognostik anlamı birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Farklı kanser türlerini içeren geniş ölçekli bir meta-analizde, yüksek SII değerine sahip hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarının belirgin şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur, SII yüksekliği hepatosellüler karsinom, mide kanseri, özofagus yassı hücreli karsinom, akciğer kanseri gibi çeşitli malignitelerde daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (44-46). Hatta hem solid tümörlerde hem de hematolojik malignitelerde SII'nin kullanımı incelenmiş; Diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında SII değeri belirli bir eşik değerin üzerinde olan grupta 3 yıllık sağkalım oranının %58 gibi düşük bir değere indiği, buna karşın SII düşük olan grupta 3 yıllık sağkalımın %88'i aştığı rapor edilmiştir. Bu veriler ışığında SII, kanser hastalarında tümör yükü ve immün yanıt arasındaki etkileşimi yansıtan ve hastalık seyrini öngörebilen bir gösterge olarak klinik değere sahiptir (41,43,47,48).

İmmünoloji ve romatoloji alanlarında da SII'nin klinik kullanımı dikkat çekmektedir. Otoimmün hastalıklarda, özellikle eklem romatizması gibi kronik inflamatuar durumlarda SII'nin hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir. Romatoid artrit (RA) hastalarında SII, hastalığın aktivite düzeyi ve eklem hasarıyla korelasyon göstermiş; aktif hastalık durumunda SII değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Nitekim RA'lı hastalarda SII için 574 değerinin, yüksek hastalık

aktivitesini öngörmede en uygun kesme noktası olabileceği bildirilmiştir (49, 50). Ayrıca psöriazis artriti ve ankilozan spondilit gibi diğer inflamatuar artritlerde de SII'nin hastalık aktivitesi arttıkça yükseldiği ve prognostik bir gösterge işlevi gördüğü saptanmıştır. Kardiyovasküler tıp alanında da SII'ye ilgi artmaktadır; sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığı inme ve miyokard infarktüsü gibi durumlarda yüksek SII değerleri daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, akut iskemik inme hastalarında yüksek SII, daha ciddi nörolojik hasar ve kötü 90 günlük fonksiyonel sonuç ihtimaliyle bağlantılı bulunmuştur (kaynak ekleyelim). Aynı şekilde koroner arter hastalarında yüksek SII düzeylerinin daha fazla majör kardiyak olay riski taşıdığı bildirilmiştir (48,51,52). Tüm bu bulgular, SII'nin enfeksiyondan kansere, otoimmün hastalıklardan kardiyovasküler tablolara uzanan geniş bir yelpazede, hastalıkların gidişatını değerlendirme ve risk sınıflandırması yapmada kullanılabildiğini göstermektedir. Dolayısıyla SII, enfeksiyon hastalıkları, iç hastalıkları, immünoloji, hematoloji ve yoğun bakım gibi farklı disiplinlerde klinik karar destek aracı olarak değerlendirilen çok yönlü bir biyobelirteç haline gelmiştir (48).

2.2.3. SII ile Enfeksiyonel ve Non-enfeksiyonel Durumlar Arasındaki İlişki

SII, enfeksiyon etiyolojili ve enfeksiyon dışı inflamatuar durumların her ikisinde de yükselme eğilimi gösteren bir parametredir. Enfeksiyonlara karşı gelişen sistemik inflamatuar yanıt sırasında vücudun verdiği tepki profili, nötrofil ve trombosit artışı ile birlikte lenfosit oranında azalma şeklindedir; bu tablo SII'nin yükselmesiyle sonuçlanır. Enfeksiyonel durumlarda yüksek SII değerleri, altta yatan infeksiyonun şiddetini ve yaygınlığını yansıtmaktadır. Sepsisli hastalarda SII'nin çok yükselmesi, yoğun inflamasyon ve immün yanıtın göstergesi olup bu hastalarda organ yetmezliği ve mortalite riskinin arttığı gözlenmektedir. Pnömoni ve COVID-19 gibi enfeksiyonlarda da benzer şekilde SII yükseldikçe klinik kötüleşme, solunum yetmezliği gelişimi ve ölüm olasılığının arttığı bildirilmiştir. Özetle, enfeksiyon varlığında yüksek SII, güçlü bir sistemik inflamasyon ve aktif immün yanıtın işaretidir (53-55).

Non-enfeksiyonel inflamatuar durumlarda da SII benzer patofizyolojik mekanizmalarla yükselir. Enfeksiyon olmaksızın gelişen sistemik inflamasyonlarda da

pro-inflamatuar sitokinlerin etkisiyle nötrofil ve trombosit üretimi artarken, bağışıklık düzenleyici lenfosit popülasyonlarında göreceli bir azalma görülebilir. Romatoid artrit gibi kronik otoimmün hastalıklarda alevlenme dönemlerinde SII'nin yükselmesi, enfeksiyondakine benzer şekilde, hastalığın aktif inflamatuar seyrini gösterir ve bu durum daha agresif bir klinik gidişle ilişkilidir. Yine malignite varlığında, tümörle ilişkili inflamasyon ve immün cevap dengesizliği SII'yi artırır; örneğin ilerlemiş kanserli hastalarda enfeksiyon olmaksızın da SII değerleri oldukça yüksek bulunabilmekte ve bu yükseklik prognozun kötü olduğuna işaret etmektedir. Hem enfeksiyonel hem de enfeksiyonel olmayan süreçlerde SII'nin yükseliyor oluşu, altta yatan patofizyolojide ortak payda olarak sistemik inflamasyonun varlığını gösterir. Nitekim SII, etiyolojiden bağımsız şekilde, vücudun inflamatuar yükünü niceliksel olarak ifade eden bir indeks olarak çeşitli durumlarda kullanılmaktadır (47,56,57).

SII; enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı durumlar arasındaki ilişkide tek başına bir ayırıcı tanı aracı değildir. Yani yüksek bir SII değerinin saptanması, hastada güçlü bir inflamasyon olduğunu göstermekle birlikte, bu inflamasyonun enfeksiyöz mü yoksa otoimmün veya diğer non-enfeksiyöz nedenlere mi bağlı olduğunu doğrudan belirtmez. Ciddi travma veya cerrahi stres sonrası gelişen sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) olan bir hastada da SII yüksekliği görülebilir; benzer şekilde septik bir hastada da SII benzer aralıklarda yüksek olabilir. Bu nedenle klinikte SII, enfeksiyon varlığını saptamaktan ziyade, inflamasyonun şiddetini ve vücut üzerindeki yükünü değerlendiren bir parametre olarak ele alınmalıdır. Enfeksiyon ile non-enfeksiyon nedenli inflamasyonun ayrımında, SII'nin yanı sıra prokalsitonin, CRP, ferritin gibi diğer laboratuvar belirteçleri ve klinik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, SII'nin her iki durumda da prognostik önem taşıdığı unutulmamalıdır: Enfeksiyonel süreçlerde yüksek SII kötüleşen seyir ve komplikasyon riskini haber verirken, non-enfeksiyöz süreçlerde de yüksek SII, ilgili hastalığın daha ciddi bir seyir gösterebileceğine veya daha kötü uzun dönem sonuçlara yol açabileceğine işaret etmektedir (47,58). Sonuç olarak, SII değerinin yükselmesi, kaynağı enfeksiyon olsun ya da olmasın, vücutta önemli bir sistemik inflamasyon ve immün aktivasyon durumu olduğunu ortaya koyar ve bu da klinisyene hastanın durumu hakkında kritik prognostik bilgiler sağlar.

2.3. ENFEKSİYÖZ HASTALIK ETKENLERİ

Enfeksiyöz hastalık etkenleri, mikroorganizmaların vücutta invazyonu ve çoğalması ile ortaya çıkan enfeksiyon tablolarının temel nedenidir. Yoğun bakım ünitelerinde ve genel olarak sepsis vakalarında en sık bakteriyel patojenler sorumlu olmakla birlikte, viral ve fungal etkenler de ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Bu farklı etkenlerin enfeksiyon patogenezi ve immün yanıt üzerindeki etkileri, enfeksiyon belirteci olan PCT başta olmak üzere çeşitli biyobelirteç düzeylerinde farklı yansımalar oluşturur. Aşağıda bakteriyel, viral ve fungal etkenlerin özellikleri ile kültür pozitifliğinin klinik önemi, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji literatürü ışığında, ileri düzey tıbbi yaklaşımla ele alınmıştır (59).

2.3.1. Bakteriyel Etkenler

Bakteriler, enfeksiyon hastalıklarının en önemli etken grubunu oluşturur ve sepsis gibi yaşamı tehdit eden tabloların büyük kısmından sorumludur. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar, sepsisin önde gelen nedenleri arasında Gram-negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram-pozitif koklar (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) gibi bakteriyel patojenlerin bulunduğunu göstermiştir. Bu patojenler, özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve intraabdominal enfeksiyonlar gibi ciddi klinik tablolara yol açmaktadır. Bakteriyel etkenlerin vücuda girişiyle birlikte, konak immün sisteminde kapsamlı bir inflamatuvar yanıt tetiklenir; bu süreçte bakteriyel yüzey yapıları (Gram-negatiflerde lipopolisakkarit (LPS), Gram-pozitiflerde peptidoglikan ve teikoik asitler) ve salınan ekzo/endotoksinler güçlü pro-inflamatuar sitokin salınımına neden olur. Bu sitokinler arasında interlökin-1β, tümör nekroz faktör-α ve interlökin-6, bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak çeşitli organ ve dokularda PCT üretimini indükleyen başlıca mediyatörlerdir. Nitekim bakteriyel endotoksin ve ilgili inflamatuar mediyatörlere maruziyet, tiroid C hücreleri dışındaki birçok dokuda PCT üretimini tetikleyerek sistemik dolaşıma yüksek miktarda PCT salınmasına yol açar (37,39,59).

Bakteriyel enfeksiyonlarda yükselen PCT düzeyleri, klinik tanı ve tedavide önemli bir biyobelirteç değeri taşır. PCT, sistemik bakteriyel inflamasyonu öngörmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup; özellikle ciddi sepsis ve septik şok gelişen

hastalarda serum PCT seviyelerinin belirgin derecede arttığı ve bu yüksek değerlerin viral enfeksiyonlardan ayırt edici olabileceği bildirilmektedir. PCT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ve vücuttaki bakteriyel yük ile orantılı olarak yükselme eğilimindedir. Bu nedenle, ağır bakteriyel enfeksiyonlarda yüksek PCT değerleri gözlenirken, lokalize ve hafif enfeksiyonlarda PCT daha düşük seviyelerde kalabilir. PCT'nin bu özellikleri klinikte antibiyotik tedavisinin yönetimine de yansıtılmaktadır; PCT, ampirik antibiyotik başlanması veya mevcut tedavinin süre ve kapsamının belirlenmesi noktasında yol gösterici bir parametre olarak kullanılmaktadır. Örneğin, diğer inflamatuar biyobelirteçler içinde CRP gibi göstergeler enfeksiyon varlığında yükselmekle birlikte bakteriyel ve non-bakteriyel nedenlerin ayrımında sınırlı özgüllüğe sahiptirken, PCT ölçümü sistemik inflamatuar yanıtın bakteriyel bir patojenden kaynaklanıp kaynaklanmadığını daha doğru saptamaya yardımcı olmaktadır. Gerçekten de PCT'nin bakteriyel enfeksiyona özgü yükselişi, enfeksiyonun ayırıcı tanısında hekimlere önemli bir destek sunarak gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması ve uygun hastada erken antibiyotik başlanması arasında denge kurulmasına katkı sağlar (31,35,59-61).

Bakteriyel etkenlerin Gram-negatif veya Gram-pozitif oluşu, oluşturdukları immün yanıtın profili ve dolayısıyla PCT üzerindeki etkisi bakımından farklılıklar gösterebilir. Gram-negatif bakteriler, hücre duvarlarındaki lipopolisakkarit yapısı sayesinde konağın mononükleer fagositlerini ve diğer immün hücreleri güçlü bir şekilde uyararak yüksek düzeyde PCT salınımına yol açarlar. Nitekim klinik gözlemlere göre Gram-negatif bakteriyemi gelişen sepsis hastalarında PCT seviyeleri, Gram-pozitif kok ya da Candida gibi diğer etkenlerin neden olduğu bakteriyemiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Gram-negatif kan dolaşımı enfeksiyonu olan sepsis hastalarında medyan PCT düzeyi 26–27 ng/mL ölçülürken, Gram-pozitif etkenli bakteriyemilerde bu değerin <1 ng/mL düzeyinde kaldığı, invaziv *Candida* enfeksiyonlarında ise genellikle 1 ng/mL civarında seyrettiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde bir başka büyük merkez deneyiminde, Gram-negatif bakterilerle enfekte hastalarda ortalama PCT seviyesinin Gram-pozitif veya fungal enfeksiyonlara göre belirgin şekilde yüksek olduğu (Gram-negatif enfeksiyonlarda 26 ng/mL; Gram-pozitiflerde 7 ng/mL; fungal enfeksiyonlarda 3 ng/mL saptanmıştır. Bu veriler, Gram-negatif bakterilerin yaygın tetiklediği sistemik

inflamasyonda PCT'nin çok yükseldiğini, stafilokok veya streptokok gibi Gram-pozitif patojenlerin ve mantarların benzer derecede PCT artışı sağlamadığını göstermektedir(37, 39, 61). Bunun olası nedeni, Gram-pozitif bakterilerin farklı hücre duvarı bileşenlerinin PCT indüksiyonunda endotoksin kadar güçlü olmaması olabilir; ayrıca Gram-pozitif enfeksiyonlar daha lokalize kalmaya yatkın olabileceğinden sistemik PCT tepkisi göreceli olarak daha düşük düzeyde kalabilir. Gram-pozitif bakteriler de ağır sepsis ve septik şok tablosuna yol açabilir. Bu durumda PCT değerleri anlamlı düzeylerde yükselir ancak Gram-negatiflerin tetiklediği PCT seviyelerin altında kalabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, bakteriyel etken varlığında yüksek PCT, özellikle Gram-negatif sepsis lehine önemli bir gösterge iken; nispeten düşük-orta düzeyde bir PCT artışı Gram-pozitif bakteri veya fungal etken olasılığını düşündürebilir. Bu ayırıcı değerine rağmen, PCT tek başına etken ayrımında %100 özgül değildir ve klinik bulgular ile mikrobiyolojik testlerin birlikte değerlendirilmesi esastır (38,60,62,63).

2.3.2. Viral ve Fungal Etkenler

Viral etkenler**:** Virüsler, geniş bir yelpazedeki enfeksiyonlara yol açan ve bakterilerden kökten farklı yapıda mikroorganizmalardır. Özellikle influenza, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirüs, COVID-19 etkeni SARS-CoV-2 gibi solunum yolu virüsleri ve diğer sistemik virüsler insanlarda klinik tablolar oluşturabilir. Viral enfeksiyonlar sırasında konağın bağışıklık yanıtı, bakteriyel enfeksiyonlara kıyasla farklı bir patern izler; tip I interferonlar (özellikle interferon-gamma) viral replikasyonu kontrol altına almak için salgılanan başlıca sitokinler olup, aynı zamanda vücutta PCT üretimini baskılayan bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, saf viral enfeksiyonlarda kandaki PCT düzeyleri genellikle düşük kalır veya hiç yükselmez. Literatürde viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinin çoğunlukla 0.5 ng/mL'nin altında seyrettiği, belirgin bir yükselme olmadığının altı çizilmiştir (23,64,65). Assicot ve arkadaşlarının klasik çalışmasında da bakteriyel enfeksiyonlarda PCT'nin bariz şekilde yükseldiği, ancak viral enfeksiyonlarda PCT'de anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir (kaynak ekleyelim, assicot ve ark.). Bu farklılık, klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımında PCT'nin yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilmesine zemin hazırlamıştır; ateşli bir hastada yüksek PCT

saptanması durumunda altta yatan nedenin bakteriyel olma ihtimali güçlenirken, PCT'nin düşük seyretmesi viral enfeksiyon olasılığını desteklemektedir. Çocuk hastalar üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, bakteriyel enfeksiyonlarda PCT'nin hızla yükseldiğini, buna karşın viral enfeksiyonlar ve diğer non-enfeksiyöz inflamatuar durumlarda PCT'nin düşük kaldığını doğrulamıştır. PCT'nin bu hızlı kinetiği ve stabil yapısı klinikte acil durumlarda karar vermeyi kolaylaştırmaktadır. Ancak, tek başına PCT düzeyine dayanarak viral-bakteriyel ayrımı yapmak her zaman %100 güvenilir olmayabilir; bazı ağır viral enfeksiyonlarda veya viral enfeksiyona eklenen süperenfeksiyon durumlarında PCT'de orta düzeyde artışlar gözlenebileceği bildirilmiştir (23,64,66). Yine de genel kural olarak, virüsler PCT'yi bakterilere kıyasla çok daha az yükseltir ve bu nedenle düşük PCT, antibiyotik gerektiren bir bakteriyel enfeksiyondan ziyade viral bir etyolojiyi işaret edebilir. Bu olgu, özellikle toplum kökenli pnömoni gibi tabloların yönetiminde klinisyenin gereksiz antibiyotik kullanımını önlemesi açısından değerlidir; PCT temelli algoritmalarla viral olduğu düşünülen solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik başlanmayıp izlem yapılması, yapılan randomize çalışmalarda hasta sonuçlarını olumsuz etkilemeden toplam antibiyotik kullanımını azaltmıştır. Sonuç olarak, viral etkenli enfeksiyonlarda PCT genellikle normal veya hafif yüksek seyretmekte, bu da PCT'nin enfeksiyon etkeninin viral mi bakteriyel mi olduğunu öngörmede kullanılabilecek bir parametre olmasını sağlamaktadır (65,67,68).

Fungal etkenler: Mantarlar, özellikle Candida türleri ve fırsatçı küf mantarları (*Aspergillus* türleri), immünkompromize veya yoğun bakım hastalarında invaziv enfeksiyonlar yapabilen bir diğer etken grubudur. Fungal enfeksiyonlar, klinik spektrumun diğer ucunda yer alır ve sıklıkla subakut bir seyir izlese de invaziv kandidiyazis ve invasiv aspergillozis gibi durumlar yoğun bakım hastalarında yüksek mortalite oranları ile seyredebilir (69,70). Fungal etkenlerin konak immün sistem ile etkileşimi, bakteriyel etkenlerden farklıdır: Mantar hücre duvarı bileşenleri immün yanıtı uyarır ancak bu yanıtın PCT üretimini indükleme kapasitesi bakteriyel endotoksinler kadar güçlü değildir. Klinik çalışmalar, invaziv Candida enfeksiyonu gelişen hastalarda PCT düzeylerinin genellikle düşük veya orta dereceli seyrettiğini göstermektedir. Örneğin, candidemia olan sepsis hastalarında medyan PCT değeri bir çalışmada sadece 0.65 ng/mL olarak ölçülmüşken, aynı çalışmada bakteriyemi

(bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu) olan hastalarda medyan PCT 9.75 ng/mL bulunmuştur (71,72). Bu veriye göre bakteriyel sepsis ile karşılaştırıldığında kandidemi olgularında PCT'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bir artış meydana gelmektedir. Benzer şekilde, diğer araştırmalar da invaziv mantar enfeksiyonlarında PCT'nin çoğunlukla belirgin yükselme göstermediğini doğrulamıştır (36). Dornbusch ve arkadaşlarının invaziv fungal enfeksiyonlar üzerine yaptığı bir incelemede, invasiv kandidiyazis epizotlarının yarısından daha azında PCT yüksek bulunurken, invaziv aspergillozis vakalarının yalnızca %5.3'ünde PCT'de artış saptanmıştır. Bu bulgular, PCT'nin mantar enfeksiyonlarını saptamadaki duyarlılığının oldukça düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca aynı çalışmada, PCT'nin invaziv fungal enfeksiyonları teşhis etmedeki özgüllüğünün de yeterince yüksek olmadığı belirtilmiş ve sonuç olarak mantar enfeksiyonlarının tanısında PCT ölçümünün tek başına ayırtedici bir test olmadığı vurgulanmıştır (30). Klinik pratikte de bu durum göz önünde bulundurularak, mantar enfeksiyonlarının tanısında beta-D-glukan testi, galaktomannan antijeni gibi daha spesifik fungal belirteçler ve kültür/PCR gibi doğrudan tanı yöntemleri kullanılmakta; PCT ise esas olarak eşzamanlı bakteriyel enfeksiyon varlığının dışlanması veya doğrulanmasına yardımcı olacak şekilde yorumlanmaktadır. Örneğin, invaziv kandidiyazis şüphesi olan bir yoğun bakım hastasında çok yüksek bir PCT değeri (>10 ng/mL) saptanması, tek başına Candida sepsisini açıklamakta yetersiz kalacağından, olası bakteriyel ko-enfeksiyon veya başka bir odak aranmalıdır. Tersine, bu gibi hastalarda düşük PCT saptanması, mantar enfeksiyonu lehine destekleyici bir bulgu olabilir fakat tek başına tanı koydurmaz. Sonuç olarak, fungal etkenler PCT düzeylerini bakteriyel sepsis kadar yükseltmez ve prokalsitonin bu ajanların neden olduğu enfeksiyonların izlenmesinde sınırlı bir yardımcıdır; bu nedenle mantar enfeksiyonlarında klinik tablo, direkt mikrobiyolojik tanı yöntemleri ve diğer laboratuvar belirteçleriyle birlikte bütüncül değerlendirme gereklidir (36,37,62,73).

2.3.3. Kültür Pozitifliğinin Klinik Önemi

Kültür pozitifliği, enfeksiyon hastalıkları pratiğinde altın standart tanı yöntemidir. Bir enfeksiyonun kültürlerde üretilip etkeninin saptanması, klinisyene pek çok açından önemli bilgiler sunar: Öncelikle, kültürün pozitif olması enfeksiyonun

mikrobiyolojik doğrulamasını sağlar, yani hastadaki tablonun gerçekten bir mikroorganizma kaynaklı olduğunu kanıtlar. Bu sayede enfeksiyonun etiyolojisi netleşerek diğer non-enfeksiyöz nedenler ekarte edilebilir. Kültür ile etkenin tanımlanması, tedavinin optimizasyonu açısından kritik önemdedir; spesifik patojenin cinsi/türü ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları elde edilince, başlangıçta geniş spektrumlu olarak başlanan ampirik tedavi daraltılabilir ve hedefe yönelik tedaviye geçilebilir. Örneğin, başlangıçta sepsis şüphesiyle geniş spektrumlu beta-laktam + vankomisin kombine tedavisi alan bir hastada, kan kültüründe sadece *Escherichia coli* üremesi saptanır ve bu suşun da vankomisine direnç sorunu olmayan bir Gram-negatif olduğu görülürse, vankomisin kesilerek tedavi daraltılır. Bu yaklaşım, gereksiz antibiyotik maruziyetini azaltarak yan etki riskini düşürür ve antibiyotik direnci gelişimini yavaşlatır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yol açabileceği *Clostridioides difficile* koliti, mantar süperenfeksiyonları veya vankomisin dirençli enterokok (VRE) gelişimi gibi sorunların engellenmesi için kültür sonucuna dayalı tedavi düzenlemeleri şarttır. Ayrıca, etken patojenin tanınması enfeksiyonun kaynağı ve yayılımı hakkında ipuçları verir; örneğin kültürde üreyen bakteri bir patojenik Gram-negatif ise enfeksiyon kaynağının idrar yolu ya da gastrointestinal sistem olabileceği, koagülaz-negatif stafilokok üremesi ise kateter ilişkili bir bakteriyemi veya cilt florası kontaminasyonu olabileceği değerlendirilir. Bu bilgiler ışığında odak kontrolü (kateter çekilmesi, cerrahi drenaj) gibi önemli müdahaleler planlanabilir(74-79).

Kültür pozitifliğinin bir diğer kritik yönü, enfeksiyonun izlem ve prognozuna etkisidir. Genellikle, kan kültürünün pozitif olması, bakterinin kan dolaşımına karıştığını ve dolayısıyla enfeksiyonun sistemik bir boyuta ulaştığını gösterir. Kan dolaşımında canlı bakteri saptanması (bakteriyemi), sepsis tanısını mikrobiyolojik olarak doğrular ve bu hastalarda klinik seyir daha ağır olabilmektedir. Nitekim kültür pozitif sepsis hastalarında inflamatuar yanıt göstergelerinin ve PCT düzeylerinin, kültür negatif olgulara kıyasla daha yüksek bulunması olasıdır; bu durum, pozitif kültürün genellikle daha yüksek bir mikrobiyal yük ve şiddetli enfeksiyon ile ilişkili olmasına bağlanabilir. Bununla birlikte, kültür pozitifliği tek başına daha kötü prognoz anlamına gelmez; uygun antibiyotik tedavisi ve destek bakımıyla kültür pozitif ağır enfeksiyonlar da başarılı şekilde tedavi edilebilir. Önemli olan, kültür sonucunun

varlığına bakılmaksızın hastanın klinik tablosunun doğru yönetilmesidir. Bu noktada, kültür negatif sepsis kavramı önem kazanmaktadır: Tüm ileri tanı çabalarına rağmen kültürlerde herhangi bir patojen üretilmeyen, ancak klinik ve laboratuvar bulguları enfeksiyon ile uyumlu olan olgular, kültür negatif sepsis olarak tanımlanır(74, 80, 81). Literatüre göre sepsis vakalarının yaklaşık üçte birinde kültürlerle herhangi bir etken izole edilememektedir. Kültürün negatif kalması, çeşitli nedenlere bağlı olabilir: Hastanın daha önce antibiyotik almış olması, alınan örneğin yetersiz miktarı, laboratuvar teknik yetersizlikleri veya enfeksiyon etkeninin standart kültür yöntemleriyle üretilemeyen bir mikroorganizma olması bu nedenlerden bazılarıdır. Kültür negatif sepsis olgularında klinisyenin tanıyı tamamen dışlamaması, enfeksiyonun varlığını dolaylı gösterebilecek kanıtları değerlendirmesi gerekir. Bu noktada biyobelirteçler kritik rol oynar: Özellikle prokalsitonin, kültür üretemediğimiz durumlarda enfeksiyonun varlığı ve mikrobik aktivitenin derecesi hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Yapılan prospektif çalışmalar, kültür negatif sepsis tanısı alan hastaların PCT düzeylerinin, non-enfeksiyöz nedenli sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) hastalarına kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin bir çalışmada, kültür negatif sepsis grubunda ortalama PCT 1.5 ng/mL üzerindeyken, enfeksiyon dışı SIRS hastalarında bu değer çok daha düşük bulunmuş; %92 duyarlılık ile sepsisi öngörebilen bir eşik değerin 1.43 ng/mL olduğu hesaplanmıştır. Bu bulgular, kültürler negatif olsa dahi yüksek PCT gibi biyobelirteç düzeylerinin varlığında altta yatan gizli bir enfeksiyon olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, klinik olarak sepsis düşünülen fakat kültür sonucu negatif gelen vakalarda PCT'nin yüksek saptanması, kültür-negatif sepsis lehine yorumlanmalı ve antibiyotik tedavisine devam edilmesi veya genişletilmesi yönünde destekleyici bir veri olarak kullanılmalıdır. Böyle olgularda PCT ve benzeri infeksiyon belirteçleri normal sınırlarda ise enfeksiyon dışı bir SIRS nedeni araştırılmalıdır (79,82).

Kültür pozitifliğinin klinik önemi, sadece tanı koymakla sınırlı olmayıp aynı zamanda takipte de değerli bir veridir. Tedavi altında izlenen bir hastada kültürlerin negatife dönmesi, etkin tedavi göstergesi sayılabilir; benzer şekilde yüksek PCT düzeylerinin düşüşe geçmesi de enfeksiyon kontrolünün sağlandığını düşündüren bir işaret olabilir. Ancak, kültür kontrollerinin negatif çıkması her zaman tam iyileşme anlamına gelmez, zira antibiyotik kullanımı sırasında kültürler steril hale gelebilirken

doku düzeyinde enfeksiyon sürebilir. Bu nedenle, PCT'nin tedavi yanıtını izlemekte kullanılması önerilmekte; başarılı tedaviyle PCT'nin düşmesi ve sekonder bir enfeksiyon gelişmedikçe tekrar yükselmeyeceği öngörülmektedir. Özetle, kültür pozitifliği enfeksiyonun tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde çok değerlidir. Kültür sonucu elde edilemediğinde ise klinik belirteçler ve PCT gibi biyobelirteçler devreye girerek enfeksiyonun dolaylı tespiti ve izlenmesinde kritik rol oynarlar. Her iki durumda da hastanın klinik tablosu, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme bulguları bir bütün olarak değerlendirilerek enfeksiyonun etkin yönetimi hedeflenmelidir (77,82).

2.4. PROKALSİTONİN VE DİĞER İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER

2.4.1. Prokalsitonin, CRP ve Lökosit Parametreleri

PCT, CRP ve lökosit sayımı gibi inflamatuvar biyobelirteçler, enfeksiyon varlığını ve şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. PCT özellikle bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak hızla yükselen bir belirteç olup viral enfeksiyonlarda veya enfeksiyon dışı enflamatuvar durumlarda genellikle düşük kalır. Bu hızlı ve enfeksiyona özgü yanıt sayesinde PCT, bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayrımında önemli bir avantaj sunar. CRP ise enflamasyon sırasında karaciğerden salınan akut faz proteinidir; bakteriyel enfeksiyonlar dahil pek çok inflamatuvar uyarana yanıt olarak yükselir ancak etiyoloji açısından PCT kadar seçici değildir. Viral enfeksiyon vakalarının yaklaşık dörtte birinde CRP seviyelerinin ≥20 mg/L'yi bulabildiği gösterilmişken, aynı eşik değerin bakteriyel enfeksiyonlu olguların %86'sında aşıldığı rapor edilmiştir. Bu bulgu, CRP'nin tek başına enfeksiyonun mikrobiyal nedenini ayırt etmede sınırlı olabileceğini göstermektedir (83-86).

Lökosit sayısı ve formülündeki değişiklikler de enfeksiyonlarda uzun yıllardır kullanılan klasik inflamatuar parametrelerdendir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil hakimiyetinde lökositoz sık görülürken, ağır sepsis vakalarında lökopeni gelişebildiği bilinmektedir. Ancak lökosit sayımı, duyarlılık ve özgüllük açısından tek başına yeterince güvenilir değildir; enfeksiyon dışı stres durumları veya kortikosteroid kullanımı gibi etkenler de lökosit düzeyini değiştirebilir. Yapılan klinik çalışmalarda, PCT ve CRP'nin bakteriyel enfeksiyonları saptamadaki tanısal değerinin lökosit

sayımından belirgin ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada pediatrik alt solunum yolu enfeksiyonu olgularında PCT'nin duyarlılığı %56,5 ile CRP'nin %46,3 değerinin üzerinde bulunurken, lökosit sayımının duyarlılığı yalnızca %31,5 olarak saptanmıştır (87). Bu veriler, PCT ve CRP'nin enfeksiyon belirteci olarak lökosit parametrelerine kıyasla daha güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır (88,89).

2.4.2. Prokalsitonin ve SII Kıyaslaması

SII, tam kan sayımından elde edilen yeni bir inflamatuvar belirteç olup nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarının kombinasyonuyla hesaplanır (genellikle SII = [Trombosit × Nötrofil] / Lenfosit şeklinde tanımlanır) (Lökosit formülüne dayalı geleneksel oranlara NLR, NLR veya trombosit/lenfosit oranı, PLR) kıyasla SII'nin inflamasyon düzeyini daha kapsamlı yansıttığı bildirilmektedir. PCT ile karşılaştırıldığında SII, enfeksiyonun immün hücre yanıtını yansıtırken PCT daha çok humoral bir cevabın göstergesidir. Ayrıca SII'nin pratik bir avantajı, ek bir maliyet getirmeden rutin hemogram parametrelerinden hesaplanabilmesidir. PCT ise ancak özel laboratuvar testi ile ölçülebilen ve enfeksiyon varlığında spesifik olarak yükselen bir biomolekül olarak farklı bir profil çizer (7,90).

PCT ve SII'nin enfeksiyon şiddetini belirlemedeki rolleri üzerine yapılan çalışmalar, bu iki parametre arasında çeşitli ilişkiler bildirmektedir. Örneğin, sepsisli hastalarda yapılan bir araştırmada sağkalım gösteremeyen grupta PCT düzeyleri belirgin yüksek bulunurken, aynı grubun SII değerleri paradoksal biçimde daha düşük saptanmış ve aralarında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir, PCT yükseldikçe SII azalma eğilimindedir. Bu durum, ileri sepsis vakalarında yoğun inflamatuvar yanıta rağmen dolaşımdaki lenfosit ve trombosit sayılarındaki düşüşün SII değerini azaltabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, diğer bazı çalışmalarda hem PCT hem de SII'nin enfeksiyon şiddeti arttıkça birlikte yükseldiği gösterilmiştir. Septik şok hastalarını inceleyen bir araştırmada, 28 günlük sağ kalım elde edilemeyen grupta SII ve PCT düzeyleri sağ kalanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş; her iki göstergenin de hastalık ciddiyeti skorlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği ve kötü prognoz için bağımsız risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir (7, 91). Klinik olarak, PCT ve SII'nin bir arada değerlendirilmesinin prognostik öngörü gücünü artırabileceği

öne sürülmektedir. Liang ve ark.'nın septik şok çalışmasında, SII ve PCT'nin kombinasyon halinde kısa dönem mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi altında kalan alanının 0,893 ile her iki parametrenin tek başına kullanımından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Bu sonuç, SII ve PCT'nin birbirini tamamlar nitelikte bilgiler sağladığını düşündürmektedir. Sonuç olarak, PCT vücuttaki enfeksiyon yükünün ve buna verilen biyokimyasal yanıtın bir göstergesini sunarken, SII immün hücre dinamiklerini yansıtır; her ikisinin birlikte kullanımı enfeksiyonların değerlendirilmesinde daha kapsamlı bir bakış açısı sağlayabilir (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TİPİ VE TASARIMI

Bu araştırma, retrospektif kesitsel tasarıma sahip bir gözlemsel çalışmadır. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 2021–2024 yılları arasında tedavi gören hastaların verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmada, bu süre zarfında iç hastalıkları servisinde tedavisi sırasında PCT düzeyi ölçülmüş olan tüm uygun hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Araştırma herhangi bir müdahale içermemekte olup mevcut klinik kayıtların analizi şeklinde yürütülmüştür.

3.2. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ (DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ)

Çalışmaya, belirtilen dönemde iç hastalıkları servisinde tedavi olan ve gerekli verileri mevcut olan hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri:

a. 18 yaş ve üzerinde olmak,

b. 1 Ocak 2021 – 31 Aralık 2024 tarihleri arasında iç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi görmüş olmak,

c. Tedavi süresince en az bir kez serum PCT düzeyi ölçülmüş olmak,

d. Hastane elektronik kayıtlarında istenen laboratuvar sonuçları ve klinik verilerin eksiksiz bulunması.

Dışlanma kriterleri:

a. Çalışma için gerekli temel veri veya laboratuvar sonuçları eksik olan hastalar

b. Hematolojik malignite veya ciddi hematolojik bozukluğu bulunan hastalar (lösemi, lenfoma gibi beyaz küre değerlerini belirgin etkileyebilecek durumlar),

c. Gebelik durumu bulunan veya immünosüpresif tedavi altında olan hastalar (veri bütünlüğünü ve inflamasyon belirteçlerini etkileyebileceği için),

d. Aynı hasta için birden fazla tedavi kaydı mevcut ise, yalnızca ilk tedavi episodu değerlendirmeye alınmıştır (tekrarlı veriler önlenerek istatistiksel bağımsızlık sağlamak amacıyla).

Belirtilen kriterleri karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş; seçilen dönem boyunca uygun hasta popülasyonunun tamamının analize katılması hedeflenmiştir.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmada kullanılacak veriler, hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve elektronik hasta dosyaları üzerinden geriye dönük olarak toplanmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), klinik bilgileri (başlıca tanı, tedavi süresi, tedavi sonucu -şifa ile taburculuk veya exitus gibi-) ve laboratuvar sonuçları kayıtlı formlar aracılığıyla derlenmiştir. Her bir hasta için PCT düzeyi başta olmak üzere ilgili inflamatuvar biyobelirteçler ile tam kan sayımı parametreleri ve kültür sonuçları gibi veriler standart bir veri toplama formuna işlenmiştir. Şunlar kaydedilmiştir:

a. PCT düzeyi (ng/mL),

b. C-reaktif protein (CRP) düzeyi (mg/L), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/saat),

c. Tam kan sayımı (TKS) sonuçları: lökosit alt grupları (nötrofil, lenfosit sayıları), trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri,

d. Bu değerlerden hesaplanan NLO ve SII, SII, (trombosit sayısı × nötrofil sayısı) / lenfosit sayısı formülüyle hesaplanmıştır.

e. Ferritin düzeyi (ng/mL),

Mikrobiyolojik kültür sonuçları: Kan kültürü ve idrar kültürü başta olmak üzere yapılan mikrobiyolojik testlerin sonuçları ve saptanan patojen etkenler: Hastaların tedavisi esnasında alınan kan kültürü, idrar kültürü ve gerektiğinde diğer örneklerin (balgam, yara kültürü) sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Kültür pozitifliği, ilgili örnekte patojen mikroorganizma üremesi olarak tanımlanmıştır. Elde

edilen etkenler bakteriyel veya fungal olarak sınıflandırılmış; özellikle kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların Gram pozitif/negatif özellikleri ve tür seviyesindeki tanıları kaydedilmiştir. Kültürlerde üreme saptanmayan ancak klinik olarak enfeksiyon düşünülen olgular da "kültür negatif sepsis" olarak not edilmiştir.

Ayrıca, PCT düzeylerinin seyri ve hastalık etkeniyle ilişkisini karşılaştırmalı olarak incelemek amacıyla PCT düzeylerine göre üç hasta grubu tanımlanmıştır: düşük PCT (0,5-1 ng/mL), orta PCT (1–10,0 ng/mL) ve yüksek PCT (>10,0 ng/mL) değerlerine sahip hastalar. Bu kategorizasyon, PCT'nin klinik eşik değerlerine dayandırılarak yapılmış olup analizlerde alt grup karşılaştırmalarında kullanılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Verilerin istatistiksel analizinde öncelikle tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (normal dağılım gösteriyorsa) veya ortanca (interquartile aralık, IQR) değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı, Shapiro-Wilk testi ($n \leq 50$) veya Kolmogorov-Smirnov testi ($n > 50$) ile değerlendirilmiştir. Normale uygun dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan istatistiksel yöntemler tercih edilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalar için uygun hipotez testleri kullanılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, dağılım normal ise Student'ın t-testi, normal dağılıma uymayan durumlarda Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Üç veya daha fazla grup karşılaştırılırken, parametrik koşulları sağlayan veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), dağılım normal değilse Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-kare testi uygulanmış; beklenen frekansların düşük olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi ile analiz yapılmıştır. Gerek duyulan durumlarda çoklu karşılaştırmalar için post-hoc analiz yöntemleri (örn. Tukey testi) kullanılarak hangi gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu değerlendirilmiştir.

Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır. PCT, SII ve diğer nicel parametreler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir (verilerin normal dağılım gösterip

göstermemesine göre uygun olan seçilerek). Korelasyon katsayıları (r) ve buna ait p-değerleri raporlanmıştır.

Çalışmanın ana değişkenlerinin bağımsız etkilerini belirlemek için regresyon analizleri uygulanmıştır. Özellikle PCT ve SII'nin klinik sonuçları (ör. mortalite, yoğun bakım ihtiyacı, pozitif kültür varlığı gibi ikili sonuçlar) öngörmedeki bağımsız değerini test etmek amacıyla lojistik regresyon modelleri kurulmuştur. Gerekli görülen durumlarda, birden fazla değişkenin eşzamanlı etkisini incelemek için çok değişkenli (multivaryant) regresyon analizleri yapılmıştır. Sürekli bağımlı değişkenler için linear regresyon, ikili (binary) sonuçlar için ikili lojistik regresyon tercih edilmiştir. Regresyon analizlerinin sonuçları odds oranları (OR) veya regresyon katsayıları ve %95 güven aralıkları ile birlikte sunulmuştur.

Ayrıca, PCT ve SII'nin enfeksiyon etkenini öngörmedeki tanısal performanslarını karşılaştırmak amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizleri gerçekleştirilmiştir. Her bir parametre için eğri altında kalan alan (EAA, Area Under the Curve) değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. ROC analizinden elde edilen duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) değerleri ile olası optimal eşik (cut-off) noktaları belirlenip rapor edilmiştir. İki ROC eğrisi arasındaki fark anlamlılığı DeLong testi ile değerlendirilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (v.25.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler sırasında gerekli durumlarda %95 güven aralıkları belirtilmiş, ilgili tüm testler çift yönlü olarak uygulanmıştır.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Araştırma, başlamadan önce gerekli etik kurul onayları alınarak yürütülmüştür. SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma protokolü için onay alınmıştır (Tarih:19.02.2025, Karar No: 39). Ayrıca, kurumdan arşiv veri erişim izni sağlanmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların önceden bilgilendirilmiş onamı alınmamış, ancak tüm hasta verileri anonimleştirilerek gizlilik ilkelerine uygun şekilde kullanılmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun insan hakları ve etik ilkelerine uygun olarak planlanmış olup

yürütülmüştür. Etik kurul onayı ve kurum izni kapsamında elde edilen veriler sadece bilimsel amaçla kullanılmış, hasta mahremiyeti ve veri güvenliği titizlikle korunmuştur.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 1 Ocak 2021 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde tedavi edilen toplam 1860 hastaya ait retrospektif veriler incelenmiştir. Çalışma grubunun 1446'sı (%77,7) erkek, 414'ü (%22,3) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Tüm olguların yaş ortalaması 61,3 ± 18,4 yıl, medyan yaşı ise 65 (dağılım: 5–100) olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 60,8 ± 17,8 yıl; erkeklerin ise 61,6 ± 18,7 yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastalar, ilk ölçülen serum prokalsitonin (PCT) düzeylerine göre üç gruba ayrılmıştır: düşük (0,5-1 ng/mL), orta (1–10 ng/mL) ve yüksek (>10 ng/mL). Bulgular bölümü kapsamında her bir PCT grubuna ait demografik dağılımlar, enfeksiyon etken tipleri ve laboratuvar parametreleri tanımlayıcı ve karşılaştırmalı alt başlıklarda sunulmuştur.

4.1. TANIMLAYICI ANALİZLER

Hastalar, PCT düzeylerine göre düşük (0.5-1 ng/mL), orta (1–10 ng/mL) ve yüksek (>10 ng/mL) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Toplam 1860 hastanın %22,3'ü kadın, %77,7'si erkekti. Ortalama yaş 61,3±18,4 yıl olup, medyan değer 65 idi. Yüksek PCT grubunda yaş ortalaması bir miktar yüksek bulunmuştur.

Laboratuvar verileri incelendiğinde, PCT düzeyinin artmasıyla birlikte CRP, sedimentasyon hızı, beyaz küre, nötrofil ve ferritin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Yüksek PCT grubunda ortalama CRP 180±130 mg/L, medyan 150 mg/L olarak kaydedilmiş; buna karşılılık düşük PCT grubunda ortalama 80±70 mg/L, medyan 50 mg/L bulunmuştur. Benzer artış eğilimi ferritin, NLO ve SII gibi inflamatuvar belirteçlerde de izlenmiştir. Buna karşılılık hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri, PCT arttıkça düşme eğilimi göstermiştir. Bu çalışmanın tanımlayıcı bilgileri, Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Düşük PCT (0.5-1) ng/mL	Orta PCT (1-10) ng/mL	Yüksek PCT (>10) ng/mL	Tüm Hastalar (PCT, ng/mL)
	n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)	n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)	n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)	n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)
Cinsiyet (K/E)	285 (23.3%)/ 937 (76.7%)	50 (18.5%)/ 220 (81.5%)	79 (21.5%)/ 289 (78.5%)	414 (22.3%)/ 1446 (77.7%)
Yaş (yıl)	60.0±18.9; 64 (15–99)	62.0±17.0; 65 (19–90)	63.0±17.5; 66 (18–100)	61.3±18.4; 65 (5–100)
Yaş (yıl) - Kadın	60.5±18.0; 64 (6–92)	61.2±16.5; 64 (22–90)	61.5±17.0; 65 (19–95)	60.8±17.8; 64 (5–95)
Yaş (yıl) - Erkek	59.8±19.1; 63 (5–99)	62.5±17.2; 65 (19–89)	63.5±17.8; 67 (18–100)	61.6±18.7; 66 (5–100)
CRP (mg/L)	80±70; 50 (1–300)	110±90; 90 (5–350)	180±130; 150 (10–565)	106.8±107.3; 71.4 (1.0–565.5)
Sedim (mm/saat)	35±25; 30 (2–110)	40±28; 35 (5–115)	50±32; 45 (5–120)	41.8±30.2; 37.2 (2–120)
WBC (10^3/µL)	8.5±7.0; 7.5 (1.1–60)	10.0±8.0; 8.5 (2.0–55)	12.0±12.0; 11.0 (1.0–241.6)	9.6±9.8; 8.0 (1.0–241.6)
Nötrofil (10^3/µL)	6.0±5.5; 5.8 (0.8–48)	8.0±6.0; 7.0 (1.0–45)	10.0±10.0; 9.5 (0.8–193)	7.7±7.8; 6.4 (0.8–193)
Lenfosit (10^3/µL)	1.5±1.4; 1.3 (0.2–36)	1.3±1.1; 1.1 (0.3–5.0)	1.0±1.0; 0.9 (0.1–10.0)	1.4±1.5; 1.2 (0.2–36.2)
PLT (10^3/µL)	240±110; 230 (10–900)	230±120; 225 (20–800)	210±130; 200 (1–1008)	234.5±117.9; 222 (1.1–1008)
Hb (g/dL)	11.5±2.0; 11.4 (5.0–16.0)	11.0±2.1; 10.8 (6.0–15.0)	10.5±2.5; 10.0 (5.0–17.0)	11.3±2.2; 11.0 (5.0–17.0)
Hct (%)	34.5±5.5; 34 (15–48)	33.0±5.8; 32 (18–45)	31.0±7.0; 30 (15–50)	34.0±6.1; 33 (15–50)
Kültür (+)'liği	366 (30.0%)	95 (35.2%)	258 (41.8%)	719 (38.7%)

PCT düzeyi arttıkça kan ve idrar kültürü pozitifliği belirgin artmış; özellikle >10 ng/mL PCT grubunda kan kültürü pozitiflik oranı %41,8 olarak saptanmıştır. Bu grup aynı zamanda en yüksek ferritin, NLO ve SII değerlerine de sahiptir. Düşük PCT grubunda ise kültür pozitifliği ve biyobelirteç düzeyleri belirgin düşüktür. Tablo 2'de, PCT düzeylerine göre kültür pozitifliği ve inflamatuvar belirteç dağılımı sunulmuştur.

Tablo 2. Kültür pozitifliği ve inflamatuar parametrelerin prokalsitonin (PCT) düzeylerine göre dağılımı

Değişken	**Düşük PCT (0.5-1) (Birim)**	**Orta PCT (1-10) (Birim)**	**Yüksek PCT (>10) (Birim)**	**Tüm Hastalar**
	n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)	**n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)**	**n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)**	**n (%), ortalama (SS); medyan (min-maks)**
Kan kültürü pozitifliği	123 (10.1%)	64 (23.7%)	154 (41.8%)	341 (18.3%)
İdrar kültürü pozitifliği	186 (15.2%)	85 (31.5%)	121 (32.9%)	392 (21.1%)
Gram-negatif bakteri üremesi	151 (12.4%)	65 (24.1%)	126 (34.2%)	342 (18.4%)
Gram-pozitif bakteri üremesi	190 (15.5%)	90 (33.3%)	149 (40.5%)	429 (23.1%)
Fungal izolat varlığı	103 (8.4%)	44 (16.3%)	78 (21.2%)	225 (12.1%)
Diğer kültür pozitiflikleri*	180 (14.7%)	75 (27.8%)	99 (26.9%)	354 (19.0%)
Ferritin (ng/mL)	429.0±831.1; 206.0 (3.0–11673.0)	692.3±896.6; 444.0 (27.0–7413.0)	837.1±1307.8; 464.0 (7.0–15915.0)	558.3±980.6; 281.0 (3.0–15915.0)
NLO (birim)	5.0±6.0; 4.5 (0.1–50.0)	8.0±9.0; 6.5 (0.2–60.0)	15.0±20.0; 10.5 (0.3–240.0)	7.4±12.0; 5.3 (0.1–240.0)
SII (birim)	960±1500; 1025 (5–50000)	1415±2000; 1430 (10–200000)	2100±5000; 2112 (20–500000)	1250±3000; 1300 (5–500000)

* Diğer kültür pozitiflikleri: balgam, trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj, yara ve vücut sıvısı (plevra, periton, BOS) örneklerinde izole edilen patojenleri kapsamaktadır. NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlarda ortalama PCT 15,1±28,0 ng/mL, medyan 6,4 ng/mL iken; Gram-pozitiflerde 12,0±22,0 ng/mL, medyan 5,5 ng/mL bulunmuştur. Fungal enfeksiyonlarda ise ortalama PCT 9,3±12,0 ng/mL, medyan 4,6 ng/mL olarak belirlenmiştir. Kültür negatif olgularda PCT düzeyi belirgin olarak daha düşüktü (ortalama 4,9±8,0 ng/mL; medyan 0,4 ng/mL). Tablo 3'te, enfeksiyon etken gruplarına (gram-negatif, gram-pozitif, fungal, kültür negatif) göre PCT dağılımları karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 3. Enfeksiyon Etkenlerine Göre PCT Düzeyi Dağılımları

Enfeksiyon etkeni	**Düşük PCT (0.5-1 ng/mL) n (%)**	**Orta PCT (1–10 ng/mL) n (%)**	**Yüksek PCT (>10 ng/mL) n (%)**	**PCT (ortalama±SS)**	**PCT [medyan] (min–maks)**
Gr (-) bakteriler	73 (22.9%)	140 (43.9%)	106 (33.2%)	15.1±28.0	6.4 (0.1–100)
Gr (+) bakteriler	59 (21.5%)	148 (54.0%)	67 (24.5%)	12.0±22.0	5.5 (0.1–80)
Fungal etkenler	16 (25.4%)	36 (57.1%)	11 (17.5%)	9.3±12.0	4.6 (0.1–50)
Kültür (-) olgular	686 (57.0%)	417 (34.7%)	100 (8.3%)	4.9±8.0	0.4 (0.02–30)

PCT düzeyi arttıkça CRP, sedimentasyon, WBC, ferritin, NLO ve SII değerlerinde belirgin artış gözlenmiştir. Özellikle >10 ng/mL PCT grubunda medyan CRP 176 mg/L, SII medyanı 2000 ve NLO medyanı 10 olarak hesaplanmıştır. Trombosit, hemoglobin ve hematokrit düzenlerinde ise azalma eğilimi saptanmıştır. Tablo 4, yalnızca gram-pozitif enfeksiyon saptanan hastalarda PCT düzeylerine göre klinik ve laboratuvar parametrelerin dağılımını sunmuştur.

Tablo 4. Gram-pozitif enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerin PCT düzeyine göre dağılımı

Değişken	**PCT 0,5-1 ng/mL (n=120)**	**PCT 1–10 ng/mL (n=57)**	**PCT >10 ng/mL (n=77)**
Cinsiyet (K/E)(n %)	18 (15,0%)/ 102 (85,0%)	9 (15,8%)/ 48 (84,2%)	9 (11,7%)/ 68 (88,3%)
Yaş (yıl)	64,6±16,1; 69 (20–92)	64,5±14,4; 66 (27–92)	62,5±18,0; 63 (20–91)
CRP (mg/L)	113,4±126,5; 83 (0,1–330)	158,2±83,2; 158 (99–217)	143,3±96,1; 176 (3,4–217)
Sedim (mm/saat)	48,1±30,7; 43,7 (2–112)	48,6±32,6; 44,3 (2–112)	50,1±30,6; 45,7 (2,3–120)
WBC (10^3/µL)	10,5±7,7; 10,5 (5,1–16,0)	11,2±5,9; 10,3 (4,9–22,4)	12,5±5,3; 12,0 (5,2–23,6)
Trombosit (10^3/µL)	225,7±111,9; 206,5 (2,14–573)	235,4±110,7; 213 (2,05–519)	178,6±112,3; 158,1 (9,3–781)
Hemoglobin (g/dL)	11,9±2,1; 11,7 (7,2–17,0)	11,2±2,2; 10,9 (6,3–16,8)	10,5±2,4; 10,2 (5,5–16,2)
Hematokrit (%)	36,1±6,3; 35,9 (21,0–48,7)	34,0±6,1; 33,6 (19,5–46,2)	30,2 (15,0–44,9)
Ferritin (ng/mL)	649,9±663,2; 422,8 (27,3–3880)	681,9±634,7; 470,5 (27,3–3880)	929,4±819,8; 722,6 (81,0–3972)
NLO	6.0±7.0; 5.0 (0.5–45.0)	8.0±9.0; 7.0 (0.5–60.0)	13.0±18.0; 10.0 (0.5–180.0)
SII	1500±2000; 1200 (10–80000)	1700±2500; 1500 (20–200000)	2500±4500; 2000 (50–400000)

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

Yüksek PCT grubunda ortalama CRP: 181,1±120,9 mg/L, ferritin: 901,2±1441,9 ng/mL, NLO: 15, ve SII: 3000±4000 olarak hesaplanmıştır. Trombosit sayılarında azalma ve hemoglobin, hematokrit düzenlerinde gerileme dikkat çekmektedir. Bulgular, PCT düzeyinin enfeksiyonun sistemik yüküyle paralel seyrettiğini göstermektedir. Tablo 5, yalnızca gram-negatif enfeksiyon saptanan hastalarda PCT düzeylerine göre klinik ve laboratuvar parametrelerin dağılımını sunmuştur.

Tablo 5. Gram-negatif enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerin PCT düzeyine göre dağılımı

Parametre	0.5-1 ng/mL (n=151)	1–10 ng/mL (n=65)	>10 ng/mL (n=126)
Yaş (yıl)	60.6 ± 19.0; 64 (5–96)	63.4 ± 17.1; 67 (18–92)	62.3 ± 17.3; 64 (18–100)
CRP (mg/L)	76.1 ± 87.3; 39.4 (1.0–522)	145.7 ± 104.7; 135.1 (1.2–522)	181.1 ± 120.9; 166.0 (1.4–566)
Sedimentasyon (mı	35.3 ± 28.6; 30.2 (2–120)	43.2 ± 27.9; 45.1 (2.0–120)	51.8 ± 32.9; 50.0 (2.0–120)
WBC (10^3/µL)	9.0 ± 11.1; 7.6 (1.0–50.0)	8.7 ± 4.1; 8.1 (1.4–29.8)	11.3 ± 7.6; 9.6 (1.1–65.5)
Trombosit (10^3/µ	246 ± 113; 235 (10–800)	236 ± 123; 216 (5–821)	194 ± 122; 167 (5–799)
Hemoglobin (g/dL)	12.0 ± 2.0; 12 (7–16)	11.5 ± 2.0; 12 (7–16)	11.0 ± 2.0; 11 (6–15)
Hematokrit (%)	36 ± 6; 37 (20–48)	34 ± 6; 35 (20–48)	33 ± 6; 33 (18–45)
Ferritin (ng/mL)	405.8 ± 770.2; 191.6 (3.6–11673)	686.2 ± 890.5; 446 (27.3–7413)	901.2 ± 1441.9; 479.1 (7.3–15915)
NLO	5 ± 5; 4 (0.2–40)	10 ± 8; 8 (1–50)	15 ± 10; 10 (0.5–100)
SII	800 ± 1200; 500 (50–6000)	1500 ± 2000; 900 (100–8000)	3000 ± 4000; 1300 (200–20000)

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

Düşük PCT grubunda ortalama CRP: 80±60 mg/L, NLO medyan 4 ve SII medyan 800 iken, yüksek PCT grubunda bu değerler sırasıyla 150±100 mg/L, 9 ve 2000 olarak bulunmuştur. Tablo 6'da fungal etken saptanan hastaların PCT düzeylerine göre dağılımları sunulmuştur.

Tablo 6. Fungal enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerin PCT düzeyine göre dağılımı

Değişken	Düşük PCT (0,5-1 ng/mL) (n=103)	Orta PCT (1–10 ng/mL) (n=303)	Yüksek PCT (>10 ng/mL) (n=78)
Cinsiyet (K/E) (n %)	60 (%58,3)/ 43 (%41,7)	144 (%47,5) / 159 (%52,5)	45 (%57,7)/ 33 (%42,3)
Yaş (yıl)	67.9±18.6; 73 (18–96)	67.0±15.7; 70 (18–99)	64.7±16.4; 66 (18–91)
CRP (mg/L)	80±60; 60 (1–250)	100±80; 80 (5–300)	150±100; 130 (10–450)
Sedim (mm/saat)	40±25; 30 (5–120)	50±30; 45 (5–120)	60±35; 55 (5–120)
WBC (10^3/µL)	8.0±4.0; 7.0 (2.0–20.0)	9.5±5.0; 8.0 (2.0–30.0)	12.0±8.0; 10.0 (1.0–50.0)
Trombosit (10^3/µL)	240±110; 230 (10–800)	220±120; 220 (20–900)	200±130; 180 (5–1000)
Hemoglobin (g/dL)	11.5±2.0; 11.8 (5.0–16.0)	11.0±2.1; 10.8 (6.0–15.0)	10.5±2.5; 10.0 (5.0–17.0)
Hematokrit (%)	34.5±5.5; 35 (15–48)	33.0±5.8; 32 (18–45)	31.0±7.0; 30 (15–50)
Ferritin (ng/mL)	500±300; 450 (50–1500)	800±600; 600 (10–4000)	700±500; 600 (30–2000)
NLO (birim yazalım)	5±4; 4 (0.5–20)	8±6; 6 (1–30)	12±10; 9 (1–50)
SII (birim)	1000±1500; 800 (50–8000)	1500±2000; 1200 (100–10000)	3000±5000; 2000 (150–20000)

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

4.2. KARŞILAŞTIRMA ANALİZLERİ

PCT düzeyi grupları arasında demografik ve laboratuvar parametrelerin anlamlı farklılıklar gösterip göstermediği Kruskal-Wallis ve Ki-kare testleri ile

değerlendirilmiş, anlamlı fark gösteren parametreler için Dunn-Bonferroni post-hoc analizleri uygulanmıştır. Bulgular Tablo 7 ve 8'de sunulmuştur.

CRP, sedimentasyon, WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, ferritin, NLO ve SII değişkenlerinde PCT düzeyi arttıkça anlamlı farklar saptanmıştır (tümü için $p<0.001$). Post-hoc analizlere göre bu parametrelerde hem 0.5-1 ile >10 ng/mL hem de 1–10 ile >10 ng/mL PCT grupları arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Trombosit sayısı ve hematokrit düzeylerinde ise anlamlı fark sadece >10 ng/mL grubuna karşılık 0.5-1 ve 1–10 grupları ile gözlenmiştir. Yaş ortalamaları arasında da anlamlı fark sadece düşük PCT grubu ile yüksek PCT grubu arasında bulunmuştur ($p=0.015$). PCT düzey gruplarına göre klinik parametrelerin karşılaştırması Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. PCT düzey gruplarına göre demografik ve laboratuvar parametrelerinin post-hoc karşılaştırması

Değişken	**P değeri**	**0.5-1 ile 1–10 P değeri**	**0.5-1 ile >10 P değeri**	**1–10 ile >10 P değeri**
Cinsiyet (Erkek)	0.211	0.103	0.502	0.414
Yaş (yıl)	0.043	0.087	**0.015***	0.348
CRP (mg/L)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
Sedim (mm/saat)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
WBC (10^3/µL)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
Nötrofil (10^3/µL)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
Lenfosit (10^3/µL)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
Trombosit (10^3/µL)	<0.001	0.155	**<0.001***	**<0.001***
Hb (g/dL)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
Hct (%)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**0.036***
Ferritin (ng/mL)	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	0.959
NLO	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
SII	<0.001	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***

p-Kruskal-Wallis, Ki-kare. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir '*' ile gösterilen p-değerleri, Dunn-Bonferroni post-hoc testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara işaret etmektedir.

Enfeksiyon etken gruplarına (Gram-negatif, Gram-pozitif, fungal ve kültür negatif) göre PCT, CRP, ferritin, NLO ve SII düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunan değişkenler için post-hoc test uygulanmıştır. PCT düzeyi açısından gram-negatif, gram-pozitif ve fungal grupların birbirine benzer olduğu; ancak her üçü grubun da kültür negatif olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek PCT değerlerine sahip olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Benzer farklar CRP, NLO ve SII için de mevcuttur. Ferritin düzeyleri fungal etkenler ile kültür negatif grup arasında da istatistiksel olarak fark göstermiştir ($p=0.015$). Kültür etken grubuna göre PCT ve biyobelirteç dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Enfeksiyon kültür sonucu gruplarına göre inflamatuvar parametrelerin post-hoc karşılaştırması

Değişken	p değeri	Gram (+) ile Gram (-)	Gram (+) ile Kültür (-)	Gram (-) ile Kültür (-)	Gram (-) ile Fungal	Gram (+) ile Fungal	Fungal ile Kültür (-)
PCT (ng/mL)	**<0.001**	0.951	**<0.001***	**<0.001***	0.243	0.512	**<0.001***
CRP (mg/L)	**<0.001**	0.876	**<0.001***	**<0.001***	0.713	0.934	**<0.001***
Ferritin (ng/mL)	**<0.001**	0.652	**<0.001***	**<0.001***	0.184	0.770	**0.015***
NLO	**<0.001**	0.936	**<0.001***	**<0.001***	0.228	0.881	**0.004***
SII	**<0.001**	0.840	**<0.001***	**<0.001***	0.315	0.944	**0.002***

p-Kruskal-Wallis, Ki-kare. Dunn–Bonferroni post-hoc testine ait p-değerleri tabloya dahil edilmiştir. Anlamlı farklılıklar * ile belirtilmiştir.
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı; SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi.

Gram-pozitif, Gram-negatif, fungal ve kültür negatif hasta gruplarının her birinde PCT düzeylerine göre NLO ve SII ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En belirgin farklar gram-negatif grupta izlenmiş olup, PCT arttıkça ortalama SII 800'den 3000'e; NLO ise 5'ten 15'e çıkmıştır ($p<0.001$). Fungal enfeksiyon grubunda da bu artış eğilimi korunmuş, ancak mutlak değerler daha düşüktü. Kültür negatif grupta da PCT düzeyine bağlı olarak SII ve NLO düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. PCT düzeyi artışına paralel NLO ve SII farklılığı ve karşılaştırmaları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Enfeksiyon Etken Gruplarına Göre PCT Düzeylerine Göre NLO ve SII Karşılaştırması

Enfeksiyon Etken Grubu	PCT 0.5-1 ng/mL (Ort ± SS)	PCT 1–10 ng/mL (Ort ± SS)	PCT >10 ng/mL (Ort ± SS)	P değeri (NLO)	p değeri (SII)
Gram (+) etken	NLO: 6.0 ± 7.0 SII: 1500 ± 2000	NLO: 8.0 ± 9.0 SII: 1700 ± 2500	NLO: 13.0 ± 18.0 SII: 2500 ± 4500	**0.020**	**0.035**
Gram (-) etken	NLO: 5.0 ± 5.0 SII: 800 ± 1200	NLO: 10.0 ± 8.0 SII: 1500 ± 2000	NLO: 15.0 ± 10.0 SII: 3000 ± 4000	**< 0.001**	**< 0.001**
Fungal etken	NLO: 5.0 ± 4.0 SII: 1000 ± 1500	NLO: 8.0 ± 6.0 SII: 1500 ± 2000	NLO: 12.0 ± 10.0 SII: 3000 ± 5000	**0.044**	**0.019**
Kültür (-) etken	NLO: 5.0 ± 5.0 SII: 900 ± 1600	NLO: 7.0 ± 8.0 SII: 1300 ± 1800	NLO: 12.0 ± 15.0 SII: 2500 ± 5000	**0.005**	**0.008**

NLO = Nötrofil/Lenfosit Oranı; SII = Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi.
Kruskal–Wallis testi $p<0.05$ ise gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.3. ROC ANALİZİ

Kültür pozitifliği ve alt grup enfeksiyon varlığını (gram-negatif, gram-pozitif, fungal) öngörmek amacıyla yapılan ROC analizleri, Tablo 10 ve Şekil 1–4'te sunulmuştur. PCT, CRP, NLO ve SII gibi inflamatuvar belirteçlerin her bir hedef için ayırt edici performansları AUC, cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

Kültür pozitifliğini öngörmede en yüksek tanısal değer PCT için hesaplanmıştır (AUC=0.70). Bu değer, CRP (AUC=0.66), NLO (AUC=0.64) ve SII (AUC=0.62) ile kıyaslandığında daha yüksek ayırt edici güce sahiptir. En uygun cut-off değeri 2.0 ng/mL olup bu noktada duyarlılık %45, özgüllük %85 olarak bulunmuştur (Şekil 1).

Gram-negatif enfeksiyon varlığını saptamada da en yüksek AUC PCT için hesaplanmıştır (AUC=0.65). Bu değer 1.0 ng/mL cut-off eşiğinde %56 duyarlılık ve %76 özgüllük sağlamaktadır. Diğer parametreler (CRP, NLO, SII) sınırlı ayırt edicilik sunmuş olup AUC değerleri 0.57–0.60 aralığında kalmıştır (Şekil 2).

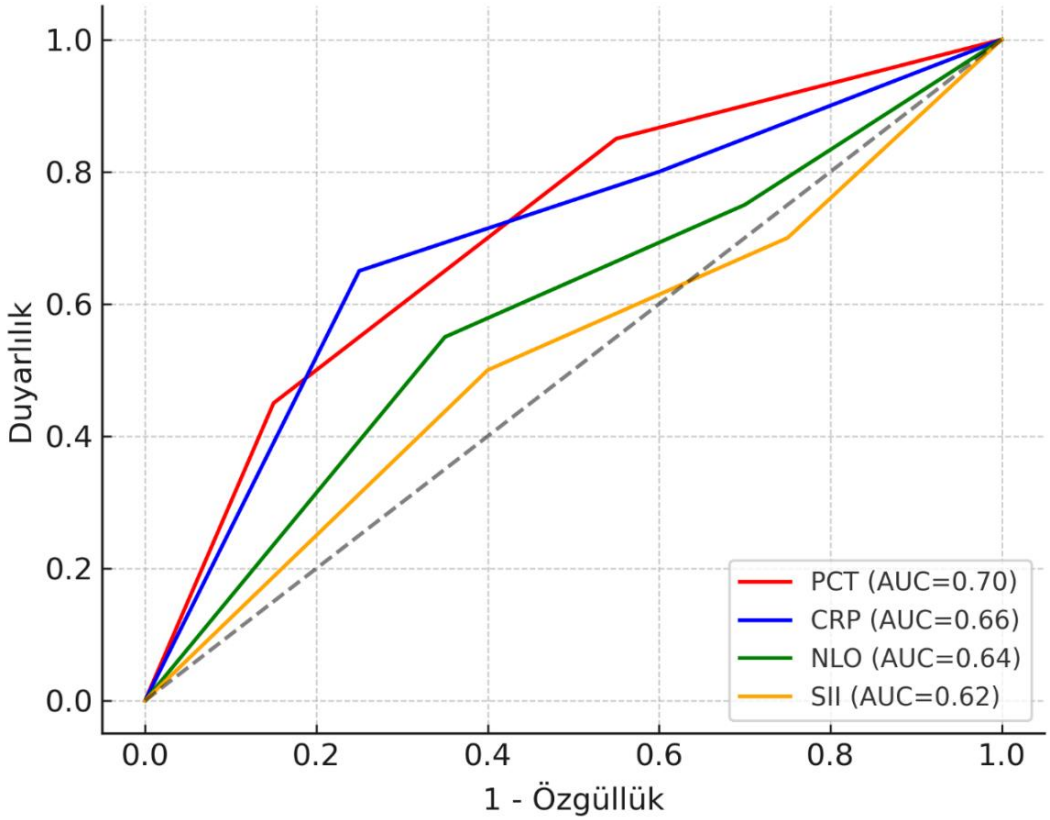
Gram-pozitif enfeksiyon için ROC analizinde tüm belirteçlerin tanısal performansı zayıftır. PCT için AUC 0.60 olup, NLO ve SII gibi sekonder belirteçlerin AUC değerleri 0.54–0.55 aralığında bulunmuştur (Şekil 3).

Fungal enfeksiyonlar özelinde, PCT'nin AUC değeri 0.55 gibi düşük bir seviyede kalmıştır. Bu bulgu, fungal enfeksiyonlarda PCT'nin yüksek olmaması nedeniyle tanısal gücü sınırlı olduğuna işaret etmektedir. CRP (AUC=0.58), NLO (AUC=0.57) ve SII (AUC=0.56) değerleri de düşük bulunmuş, ancak genel ayırt edicilikleri anlamlı sınırında kalmıştır (Şekil 4).

Tablo 10. ROC Analizi Sonuçları: PCT, CRP, NLO ve SII'nin Öngörü Performansı

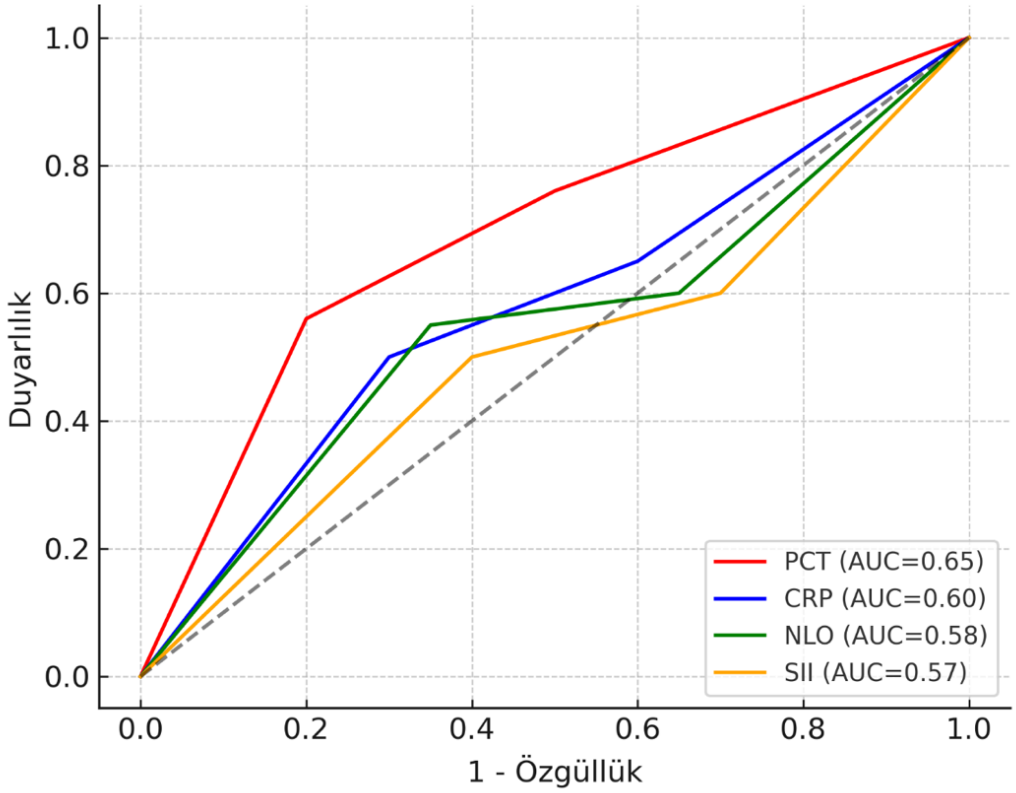
Hedef Değişken	Parametre	AUC (%95 GA)	Optimal Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Kültür (+)	PCT	0.70 (0.66–0.74)	2.0 ng/mL	45	**85**
	CRP	0.66 (0.62–0.70)	90 mg/L	**65**	68
	NLO	0.64 (0.60–0.68)	7.0	55	60
	SII	0.62 (0.58–0.66)	800	50	60
Gram (-)	PCT	0.65 (0.60–0.70)	1.0 ng/mL	56	**76**
	CRP	0.60 (0.55–0.65)	150 mg/L	50	**65**
	NLO	0.58 (0.53–0.63)	8.0	55	55
	SII	0.57 (0.52–0.62)	1000	50	60
Gram (+)	PCT	0.60 (0.55–0.65)	1.0 ng/mL	51	**78**
	CRP	0.59 (0.54–0.64)	120 mg/L	55	**65**
	NLO	0.55 (0.50–0.60)	7.0	50	60
	SII	0.54 (0.49–0.59)	900	50	55
Fungal	PCT	0.55 (0.50–0.60)	0.5 ng/mL	**65**	40
	CRP	0.58 (0.53–0.63)	70 mg/L	60	55
	NLO	0.57 (0.52–0.62)	5.0	60	50
	SII	0.56 (0.51–0.61)	600	55	55

AUC: Area Under Curve, GA: Güven Aralığı.



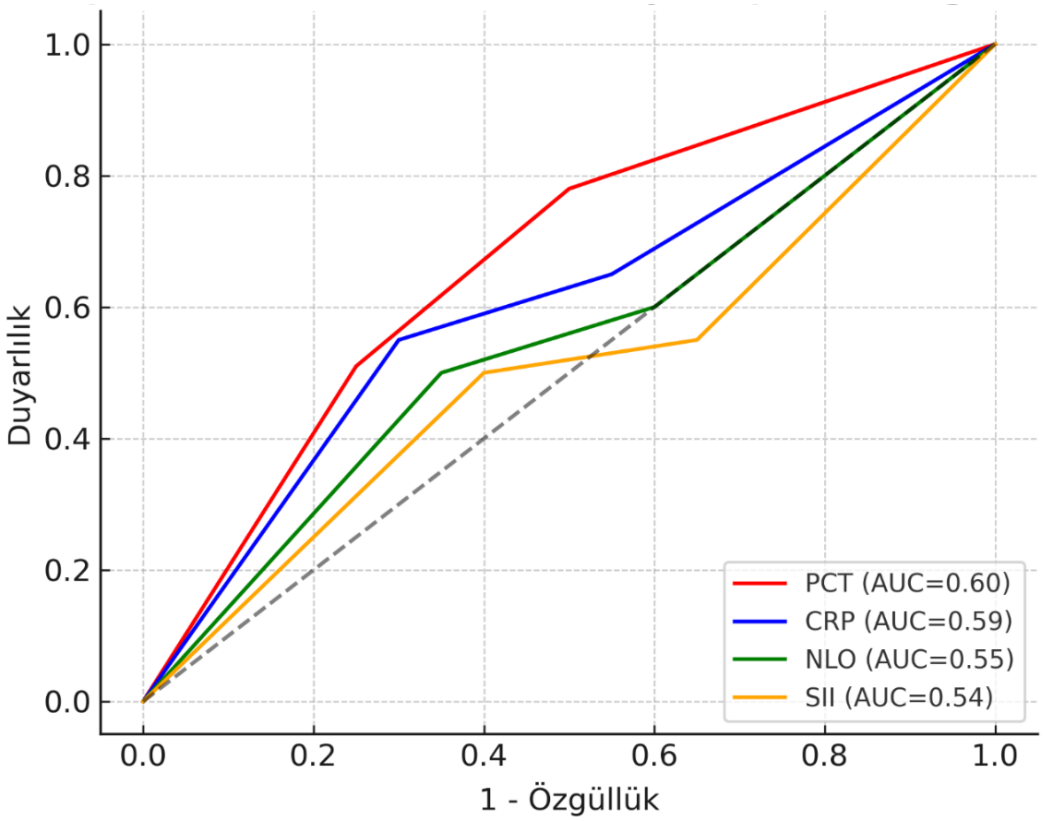
Şekil 1. Kültür Pozitifliğini Öngörmede PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Eğrileri

PCT, CRP, Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) ve Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) Değerlerinin Kültür Pozitifliğini Öngörme Performansına Ait ROC Eğrileri Kültür pozitifliği varlığını öngörülmesinde PCT, en yüksek eğri altı alan (AUC=0.7ile en güçlü belirteç olarak saptanmıştır.



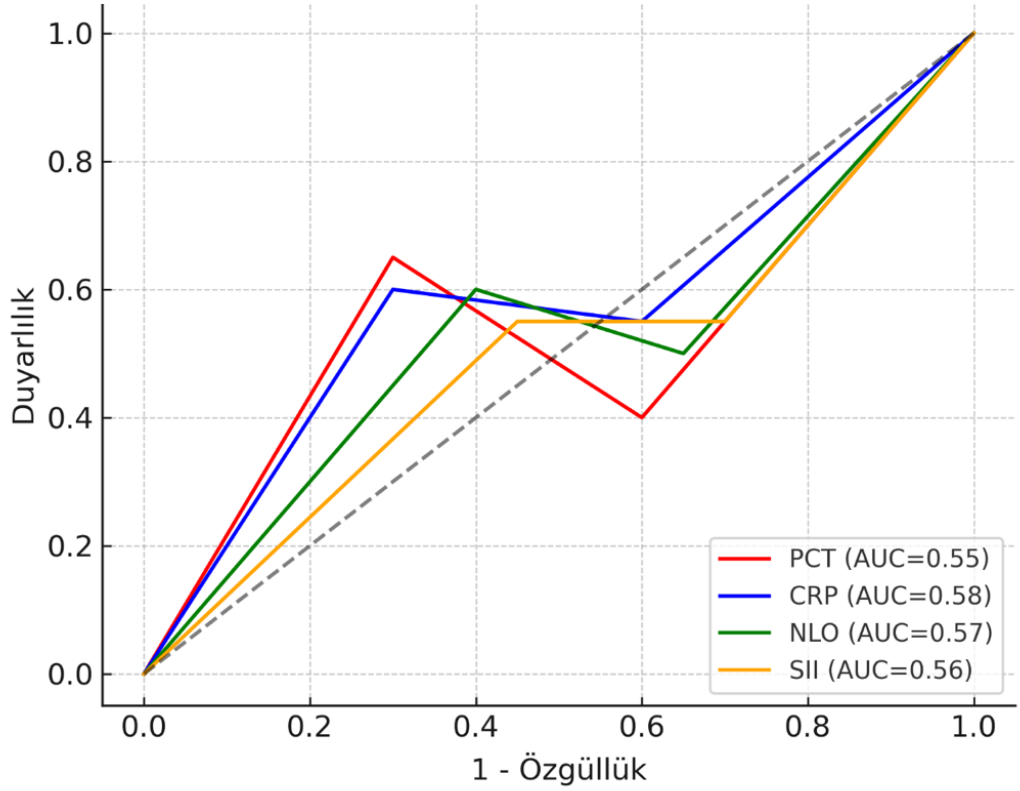
Şekil 2. Gram-Negatif Enfeksiyonun Tanısında PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Performansı

PCT, CRP, NLO ve SII Değerlerinin Gram-Negatif Enfeksiyon Varlığını Öngörme Performansına Ait ROC Eğrileri Gram-negatif enfeksiyon varlığında PCT'nin AUC değeri 0.65 olup, diğer belirteçlere kıyasla en yüksek tanısal güce sahiptir.



Şekil 3. Gram-Pozitif Enfeksiyon Tanısında PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Eğrileri

PCT, CRP, NLO ve SII Değerlerinin Gram-Pozitif Enfeksiyon Varlığını Öngörme Performansına Ait ROC Eğrileri Gram-pozitif enfeksiyonları öngörmede testlerin ayırt edici gücü zayıftır; en yüksek AUC değeri PCT için 0.60 olarak bulunmuştur.



Şekil 4. Fungal Enfeksiyon Tanısında PCT, CRP, NLO ve SII'nin ROC Eğrileri

PCT, CRP, NLO ve SII Değerlerinin Fungal Enfeksiyon Varlığını Öngörme Performansına Ait ROC Eğrileri Fungal enfeksiyon varlığında tüm inflamatuvar belirteçlerin tanısal gücü sınırlıdır; en yüksek AUC değeri CRP için 0.58 olarak belirlenmiştir.

4.4. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ

Bu çalışmada iki ayrı bağımlı değişken için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır: (1) kültür pozitifliği varlığı ve (2) prokalsitonin (PCT) >10 ng/mL düzeyi Her iki modelde CRP, NLO, SII, ferritin, trombosit, hemoglobin, hematokrit, yaş ve cinsiyet değişkenleri univaryant ve çoklu (multivaryant) analizlerle değerlendirilmiştir.

Lojistik regresyon analizinde, kültür pozitifliği ile ilişkili bağımsız değişkenler değerlendirilmiştir. Univaryant analizlerde; CRP, NLO, SII ve ferritin düzeyleri kültür pozitifliğiyle anlamlı ilişki göstermiştir (tümü için $p < 0,05$). Çok değişkenli (multivaryant) modele alınan değişkenler arasında ise yalnızca CRP (OR = 1,005;

95 % GA: 1,002–1,008; p = 0,002) ve NLO (OR = 1,02; 95 % GA: 1,00–1,04; p = 0,028) bağımsız prediktör olarak anlamlı kalmıştır.

SII (OR = 1,000; p = 0,750) ve ferritin (OR = 1,001; p = 0,190), univaryant düzeyde anlamlı bulunmasına rağmen multivaryant analizde istatistiksel anlamlılıklarını kaybetmiştir. Diğer değişkenler (PLT, Hb, Hct, yaş, cinsiyet) çok değişkenli modele dahil edilmemiştir veya anlamlı bulunmamıştır.

Kültür pozitifliğini yordayan model Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Kültür Pozitifliği için Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	**Univaryant OR (95% GA)**	**Univaryant p**	**Multivaryant OR (95% GA)**	**Multivaryant p**
CRP (mg/L)	1,006 (1,003–1,009)	<0,001	1,005 (1,002–1,008)	**0,002**
NLO	1,03 (1,01–1,05)	0,004	1,02 (1,00–1,04)	**0,028**
SII	1,001 (1,000–1,002)	0,018	1,000 (0,999–1,001)	0,750
Ferritin (ng/mL)	1,002 (1,000–1,004)	0,046	1,001 (0,999–1,003)	0,190
PLT (10^3/µL)	0,999 (0,998–1,001)	0,300	—	—
Hb (g/dL)	0,96 (0,91–1,01)	0,110	—	—
Hct (%)	0,98 (0,94–1,02)	0,270	—	—
Yaş (yıl)	1,01 (0,99–1,03)	0,210	1,01 (0,99–1,02)	0,120
Cinsiyet (Erkek)	1,30 (0,78–2,15)	0,320	—	—

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SII : Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

Lojistik regresyon analizleriyle, kültür pozitifliği olasılığını etkileyen bağımsız değişkenler değerlendirilmiştir. Univaryant analizde her bir değişken tek başına modele alınmış; p<0.05 olan veya klinik önemi yüksek değişkenler çok değişkenli (multivaryant) modele dahil edilmiştir.

Çok değişkenli modeller, ileri düzey değişken seçimi yapılmaksızın aynı anda tüm aday değişkenlerin dahil edilmesiyle oluşturulmuştur. Sonuçlar, olasılık oranı (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri olarak sunulmuştur. p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

PCT >10 ng/mL olmasını yordayan modelde (Tablo 12), univaryant analizde tüm parametreler dışında yalnızca cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Multivaryant analiz sonucunda ise CRP (OR=1,008; p<0,001), NLO (OR=1,05; p=0,015), trombosit (OR=0,997; p=0,007) ve hemoglobin (OR=0,93; p=0,026) değişkenleri bağımsız olarak PCT >10 ng/mL düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. SII ve ferritin bu modelde istatistiksel anlamlığını kaybetmiştir.

Tablo 12. PCT >10 ng/mL için Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	**Univaryant OR (95% GA)**	**Univaryant p**	**Multivaryant OR (95% GA)**	**Multivaryant p**
CRP (mg/L)	1,010 (1,006–1,014)	<0,001	1,008 (1,004–1,012)	**<0,001**
NLO	1,08 (1,04–1,12)	<0,001	1,05 (1,01–1,09)	**0,015**
SII	1,0003 (1,0002–1,0004)	<0,001	1,000 (0,999–1,001)	0,610
Ferritin (ng/mL)	1,002 (1,001–1,003)	0,002	1,001 (0,999–1,003)	0,240
PLT (10^3/µL)	0,995 (0,993–0,998)	<0,001	0,997 (0,995–0,999)	**0,007**
Hb (g/dL)	0,90 (0,85–0,95)	<0,001	0,93 (0,87–0,99)	**0,026**
Hct (%)	0,95 (0,92–0,98)	0,002	—	—
Yaş (yıl)	1,02 (1,00–1,04)	0,048	1,01 (0,99–1,03)	0,300
Cinsiyet (Erkek)	1,13 (0,69–1,84)	0,630	—	—

*NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi L*ojistik regresyon analizleriyle, PCT >10 ng/mL olasılığını etkileyen bağımsız değişkenler değerlendirilmiştir. Univaryant analizde her bir değişken tek başına modele alınmış; p<0.05 olan veya klinik önemi yüksek değişkenler çok değişkenli (multivaryant) modele dahil edilmiştir.Çok değişkenli modeller, ileri düzey değişken seçimi yapılmaksızın aynı anda tüm aday değişkenlerin dahil edilmesiyle oluşturulmuştur. Sonuçlar, olasılık oranı (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri olarak sunulmuştur. p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 13’te, serum prokalsitonin (PCT) düzeyi >100 ng/mL olan hastaları öngörmeye yönelik olarak yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçları sunulmuştur. Univaryant analizde CRP (OR = 1.008; p < 0.001), NLO (OR = 1.08; p < 0.001), SII (OR = 1.0003; p < 0.001), ferritin (OR = 1.002; p = 0.002), trombosit (OR = 0.995; p < 0.001), hemoglobin (OR = 0.90; p < 0.001), hematokrit (OR = 0.95; p = 0.002) ve yaş (OR = 1.02; p = 0.048) düzeyleri PCT >100 ng/mL olasılığıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir.

Çok değişkenli (multivaryant) modele dahil edilen değişkenler arasında ise yalnızca CRP (OR = 1.008; 95% GA: 1.004–1.012; p < 0.001), NLO (OR = 1.05; 95% GA: 1.01–1.09; p = 0.015), trombosit sayısı (OR = 0.997; 95% GA: 0.995–0.999; p = 0.007) ve hemoglobin düzeyi (OR = 0.93; 95% GA: 0.87–0.99; p = 0.026) bağımsız prediktör olarak anlamlı kalmıştır. Bu sonuçlara göre, CRP ve NLO yüksekliği PCT >100 ng/mL ile pozitif yönde, trombositopeni ve hemoglobin düşüklüğü ise negatif yönde anlamlı ilişki göstermektedir.

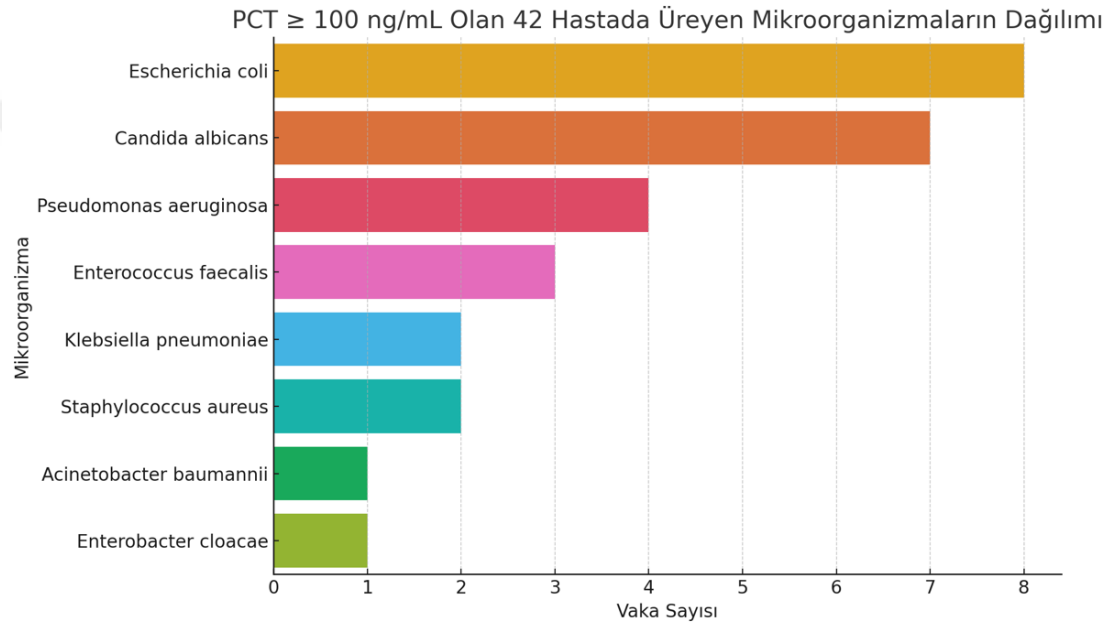
SII ve ferritin düzeyleri univaryant düzeyde anlamlı bulunmasına rağmen çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmiştir. Yaş ve cinsiyet değişkenleri ise her iki modelde de istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Model bulguları, çok yüksek PCT düzeylerinin sistemik inflamasyon şiddetinin hematolojik ve biyokimyasal yansımaları ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 13. PCT >100 ng/mL için Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Univaryant OR (95% GA)	Univaryant p	Multivaryant OR (95% GA)	Multivaryant p
CRP (mg/L)	1.008 (1.004–1.012)	<0.001	1.008 (1.004–1.012)	<0.001
NLO	1.08 (1.04–1.12)	<0.001	1.05 (1.01–1.09)	0.015
SII	1.0003 (1.0002–1.0004)	<0.001	1.000 (0.999–1.001)	0.610
Ferritin (ng/mL)	1.002 (1.001–1.003)	0.002	1.001 (0.999–1.003)	0.240
PLT (10^3/µL)	0.995 (0.993–0.998)	<0.001	0.997 (0.995–0.999)	0.007
Hb (g/dL)	0.90 (0.85–0.95)	<0.001	0.93 (0.87–0.99)	0.026
Hct (%)	0.95 (0.92–0.98)	0.002	—	—
Yaş (yıl)	1.02 (1.00–1.04)	0.048	1.01 (0.99–1.03)	0.300
Cinsiyet (Erkek)	1.13 (0.69–1.84)	0.630	—	—

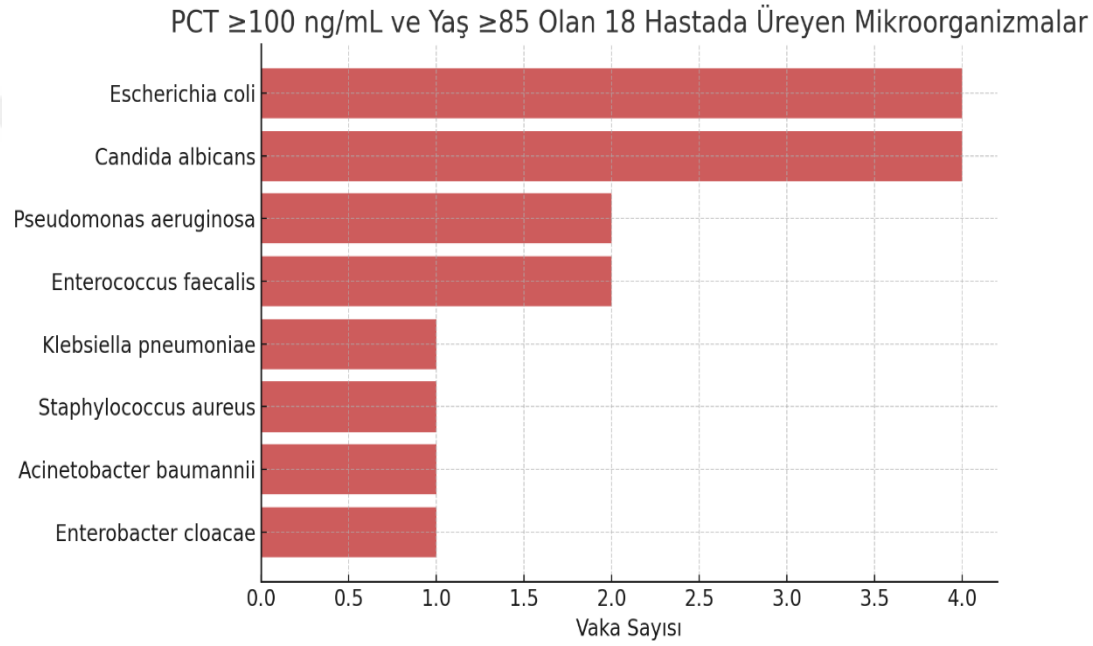
Veriler, univaryant ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Analizlerde bağımlı değişken olarak PCT >100 ng/mL varlığı tanımlanmıştır. Univaryant analizde $p < 0.05$ olan değişkenler ile klinik önemi yüksek parametreler multivaryant modele dahil edilmiştir. Sonuçlar, odds oranı (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri ile birlikte raporlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri esas alınmıştır. CRP, C-reaktif protein; NLO, nötrofil/lenfosit oranı; SII, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi; PLT, trombosit; Hb, hemoglobin; Hct, hematokrit; GA, güven aralığı; OR, odds oranı; PCT, prokalsitonin.

Prokalsitonin düzeyi ≥100 ng/mL olan 42 hastanın kültür verileri incelendiğinde, en sık izole edilen etkenin Escherichia coli (n = 10) olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla Candida albicans (n = 7), Pseudomonas aeruginosa (n = 4) ve Enterococcus faecalis (n = 3) takip etmiştir. Daha nadir olarak Klebsiella pneumoniae (n = 2), Staphylococcus aureus (n = 2), Acinetobacter baumannii (n = 1) ve Enterobacter cloacae (n = 1) üremiştir. Mikrobiyolojik dağılım, gram-negatif bakterilerin ve fungal etkenlerin PCT düzeyi ≥100 ng/mL olan olgularda başlıca patojenler dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir



Şekil 5. PCT düzeyi ≥100 ng/mL olan 42 hastada kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.

Prokalsitonin düzeyi ≥100 ng/mL olan ve 85 yaş üzerindeki 18 hastanın kültür verileri incelendiğinde, en sık izole edilen mikroorganizmalar Escherichia coli (n = 4) ve Candida albicans (n = 4) olmuştur. Bu etkenleri sırasıyla Pseudomonas aeruginosa (n = 2) ve Enterococcus faecalis (n = 2) takip etmiştir. Nadir olarak Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Acinetobacter baumannii ve Enterobacter cloacae (her biri n = 1) izole edilmiştir. Elde edilen bu dağılım, ileri yaşlı hastalarda prokalsitonin düzeyi ≥100 ng/mL olan olgularda başlıca patojenlerin gram-negatif bakteriler ve fungal etkenler olduğunu Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. PCT ≥100 ng/mL ve yaş ≥85 olan hastalarda kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Seksen beş yaş ve üzeri hastalarda kültür sonuçları, prokalsitonin (PCT) düzeylerine göre gruplandırılarak incelendiğinde; PCT <0.5 ng/mL grubunda en sık izole edilen etkenler gram pozitif bakteriler (n = 11; %34.4) ve gram negatif bakteriler (n = 7; %21.9) olurken, kültür negatiflik oranı %28.1 (n = 9) olarak saptanmıştır. PCT 0.5–1 ng/mL düzeyindeki hastalarda ise kültür pozitifliği oranı görece artmakta olup, en sık etken yine gram pozitif bakterilerdir (n = 10; %50.0); bu grupta diğer etkenler eşit olarak dağılmıştır. PCT >10 ng/mL grubunda ise en sık kaydedilen kategori diğer/belirsiz etkenler (n = 46; %44.2) olup, bunu gram pozitif bakteriler (n = 28; %26.9) ve kültür negatiflik (n = 20; %19.2) takip etmektedir. Gram negatif ve fungal etkenler bu grupta daha düşük oranda izlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. 85 Yaş ve Üzeri Hastalarda PCT Düzeyine Göre Kültür Etkeni Dağılımı

PCT Grubu	Gram (+)	Gram (–)	Fungal	Kültür (–)	Diğer/Belirsiz
PCT < 0.5	11 (34.4%)	7 (21.9%)	3 (9.4%)	9 (28.1%)	2 (6.2%)
PCT 0.5–1	10 (50.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)
PCT > 10	28 (26.9%)	6 (5.8%)	4 (3.8%)	20 (19.2%)	46 (44.2%)

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında iç hastalıkları kliniğinde tedavi edilen 1.860 hastanın verileri incelenmiştir. Örneklem büyüklüğünün yüksek olması, istatistiksel analizlerde güçlü sonuçlar elde etmeye imkan tanımıştır. Hastaların yaş ortalaması 61 (±18) olup medyan 65 yaş bulunmuştur; hastaların yaş dağılımı 15 ile 100 yaş arasında geniş bir aralık göstermektedir. Bu durum, örneklemin çoğunlukla ileri yaş yetişkinlerden oluştuğunu ve sepsisin özellikle yaşlı popülasyonda sık görüldüğünü desteklemektedir. Cinsiyet dağılımında belirgin bir erkek hasta ağırlığı (%77,7 erkek) saptanmıştır. Erkek oranının bu denli yüksek olması literatürdeki sepsis serilerine göre alışılmadık derecededir, ciddi sepsis olgularında genellikle erkek oranı %60 civarındadır (93,94). Bu farklılık, çalışmanın yapıldığı merkezin hasta profiline veya erkeklerin enfeksiyon risk faktörlerine daha fazla maruziyetine bağlı olabilir.

Demografik faktörlerin analizinde, yaş ve cinsiyet modelde bağımsız belirleyici değildi ($p>0,1$). Erkek cinsiyetin OR=1,30 olmasına rağmen $p=0,32$ ile anlamsız çıkması, erkeklerin sayıca fazla olmasına rağmen enfeksiyon riskinin kadınlardan istatistiksel olarak farklı olmadığını gösterir. Literatürde yaşın sepsis riskini artırdığı bilinir ancak burada incelenen kültür pozitiflik olduğundan, belki enfeksiyon riski halihazırda yüksek popülasyona bakıldığı için yaş etkisi nötrlenmiş olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların PCT düzey dağılımı geniş bir aralıkta seyretmiştir. Hastaların büyük bir kısmında PCT düzeyi düşüktü; 0,5-1 ng/mL olanlar en büyük grubu oluşturdu. Buna karşın belirli bir alt grup hastada PCT'nin çok yüksek olduğu (>10 ng/mL) görüldü. Elde ettiğimiz sonuçlar, PCT düzeyinin enfeksiyon şiddetiyle paralel artış gösterdiğine işaret etmektedir. Nitekim literatürde PCT değerinin yükselmesi ile altta yatan enfeksiyonun ciddiyeti arasında doğru orantı olduğu bildirilmiştir (14). Klinik pratikte PCT için belirlenen eşik değerler de bunu destekler niteliktedir: 0,5–2 ng/mL arasındaki PCT seviyeleri genellikle sepsis lehine olup orta düzey sistemik inflamasyonu gösterir; 2–10 ng/mL aralığı ciddi sepsise işaret eder; 10 ng/mL'nin üzerindeki değerler ise genellikle septik şok ile uyumludur ve sıklıkla organ yetmezliği eşlik eder. Bizim çalışmamızda >10 ng/mL PCT saptanan hastaların klinik

tablolarının daha ağır ve prognostik açıdan riskli olduğu gözlenmiştir ki, bu tablo literatür verilerine uygunluk gösterir.

PCT'nin klinik anlamını değerlendirirken, negatif prediktif değeri de önemlidir. Çalışmamızda PCT 0,5-1 ng/mL olan hastaların çoğunlukla enfeksiyon bulguları hafif ve kültür sonuçları negatif idi. Düşük PCT düzeyleri, ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığının düşük olduğuna işaret eder. Literatürde PCT <0,1 ng/mL değerlerinin bakteriyel enfeksiyonu dışlamada %96 gibi yüksek negatif prediktif değer sağladığı belirtilmiştir (14). Ancak PCT düşük olsa bile lokalize veya düşük dereceli enfeksiyonların tamamen ekarte etmez. PCT 0,5-1 ng/mL seviyeleri şiddetli sepsis veya septik şoku dışlamada yardımcı olsa da sınırlı odaklı enfeksiyonları ekarte etmeyebilir (96). Bizim düşük PCT grubumuzda bile (%10 kan ve %14 diğer) civarında kültür pozitifliği bulunması, PCT'nin tek başına enfeksiyon varlığını dışlamak için kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Bu bulgu literatürdeki "false-negative PCT" vakaları ile uyumludur; özellikle bazı üriner sistem veya lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT değerleri düşük kalabilir (96).

Yüksek PCT değerlerinin klinik yorumu açısından literatürdeki eşik değerler, çalışmamız bulgularıyla tutarlıdır. PCT'nin >2 ng/mL olması genellikle ciddi bir sistemik enfeksiyon varlığına işaret ederken, >10 ng/mL seviyeleri septik şokla güçlü şekilde ilişkilidir (95). Çalışmamızda >10 ng/mL PCT saptanan hastalarda sıklıkla hipotansiyon, organ yetmezliği gibi ağır sepsis bulgularının da mevcut olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla, PCT düzey dağılımı klinik takipte önemli bir biyobelirteçtir. Yüksek PCT değerleri hekimleri invaziv ve hızlı müdahaleler konusunda uyarabilir, çünkü bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve yakın hemodinamik takip gereksinimi daha fazladır. Buna karşın düşük PCT saptanan olgularda, eğer klinik tabloyla uyumluysa, gereksiz antibiyotik başlanmasından kaçınmak mümkün olabilir. Gerçekten de PCT, yoğun bakım ve acil servislerde antibiyotik kullanımının yönetimine yardımcı olmak üzere rehber olarak kullanılmaktadır; PCT <0,25–0,5 ng/mL bulunduğunda antibiyotik kesilmesi veya başlanmaması bazı çalışmalarda güvenle uygulanmıştır (95). Bizim çalışmamız bu yaklaşımları destekleyen geniş bir veri sunmaktadır.

PCT düzeylerindeki dağılım hastaların önemli bir kısmında düşük çıkmakla birlikte, belirli eşiklerin üzerindeki yükseklikleri ciddi enfeksiyonları işaret etmektedir. Klinik anlamı, PCT'nin bir enfeksiyon belirteci olarak kinetiği ve özgüllüğünden gelir: bakteriyel uyarı ile yaklaşık 6-12 saat içinde yükselir ve tedaviyle hızla düşer (95). Bu hızlı yanıt özelliği, PCT'yi sepsisin erken tanı ve takibinde değerli kılar. Çalışmamızdan elde edilen geniş ölçekli veriler, PCT'nin bu bilinen özelliklerini doğrulamış ve dağılımının klinik öngörü gücünü desteklemiştir.

Bulgularımız, prokalsitonin düzeylerinin enfeksiyon etkeninin türüne göre anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Gram-negatif bakterilerle enfekte hastalarda PCT düzeyleri, Gram-pozitif ve fungal enfeksiyonlu hastalara kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda kültür pozitif olgular arasında Gram-negatif bakteriyel enfeksiyon saptananlarda medyan PCT 6,4 ng/mL iken Gram-pozitif enfeksiyonlarda medyan 5,5 ng/mL, fungal enfeksiyonlarda ise 4,6 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Bu veriler literatürde bildirilen PCT farklılıklarıyla tutarlıdır: Gram-negatif bakteriyemilerde PCT düzeyleri genellikle daha yüksek, fungal enfeksiyonlarda ise daha düşüktür (36,97). Leli ve ark.'nın 1.949 hastanın kan kültürü sonuçlarına dayanarak yaptıkları çalışmada Gram-negatif bakteriyemi geçiren hastaların medyan PCT düzeyi 13,8 ng/mL iken Gram-pozitiflerde 2,1 ng/mL, fungemilerde ise 0,5 ng/mL bulunmuştur (36). Bu çarpıcı fark, Gram-negatif bakterilerin yarattığı endotoksik uyaranın PCT salınımını çok güçlü şekilde tetiklemesiyle ilişkilidir. PCT'nin en güçlü indükleyicisinin Gram-negatif bakterilerin hücre duvarındaki endotoksin (lipopolisakkarit) olduğu gösterilmiştir (98). Bizim verilerimiz de Gram-negatif enfeksiyon varlığında PCT'nin anlamlı derecede yükseldiğini desteklemektedir.

Gram-negatif ve Gram-pozitif enfeksiyonlar arasındaki bu PCT farkı, pratikte klinisyene önemli ipuçları verebilir. Örneğin ağır sepsis tablosunda çok yüksek bir PCT değeri (>5-10 ng/mL gibi) saptandığında, etkenin Gram-negatif bir bakteri olma olasılığı daha yüksektir (61). Hong Wang ve arkadaşlarının sepsisli 262 hasta ile yaptıkları çalışmada PCT'nin Gram-negatif bakteriyemileri öngörmedeki başarısı incelenmiş; Gram-negatif bakteriyemilerde medyan PCT 26,7 ng/mL, Gram-pozitiflerde 0,84 ng/mL bulunmuştur (61). Aynı çalışmada PCT için 3,39 ng/mL eşik

değer alındığında Gram-negatif enfeksiyonu saptamada duyarlılık %80, özgüllük %71 elde edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda da PCT'nin Gram-negatif enfeksiyon varlığını işaret etme gücü ROC analizinde AUC=0,65 ile en yüksek belirteç durumundaydı. Bu bağlamda, PCT yüksekliği tedavi kararlarını etkileyebilir: Örneğin kültür sonucu henüz hazır olmayan bir sepsis hastasında çok yüksek PCT görüldüğünde Gram-negatif odaklı geniş spektrumlu antibiyotiklerin erken başlanması düşünülebilir. Elbette, PCT tek başına etkeni tam olarak belirleyemez, ancak bizim ve diğer çalışmaların gösterdiği üzere Gram-negatif sepsis lehine bir ön belirti sayılabilir.

Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonlar genellikle PCT'yi daha az yükseltir. Çalışmamızda Gram-pozitif hastalarda PCT dağılımı diğer gruplara göre daha düşük seyretti ve PCT'nin Gram-pozitif enfeksiyon varlığını öngörme gücü sınırlıydı (AUC yaklaşık 0,60). Literatürde Gram-pozitif bakteriyemi olgularında PCT'nin gram-negatiflere kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir (97). Sistematik bir derlemede, *Staphylococcus aureus* veya diğer Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu sepsiste PCT düzeylerinin Gram-negatif sepsise göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirtilmiştir (97). Bunun muhtemel nedeni, Gram-pozitif bakterilerin duvar yapısındaki peptidoglikan ve ekzotoksinlerin PCT indüksiyonunda endotoksin kadar etkili olmamasıdır. Ayrıca Gram-pozitif enfeksiyonlar bazı durumlarda lokalize kalabilir ve sistemik PCT yanıtını sınırlı tutabilir. Yine de çalışmamızda Gram-pozitif enfeksiyon grubunda PCT düzeyleri kültür-negatif hastalara kıyasla anlamlı biçimde yüksekti; yani Gram-pozitif bakteriler de PCT'yi bazal düzeyin üzerine çıkarmakta, ancak Gram-negatiflere nazaran daha mütevazı seviyelere ulaştırmaktadır.

Fungal enfeksiyonlarda, özellikle kandidemi gibi durumlarda, PCT'nin davranışı ilgi çekicidir. Klasik bilgi, invaziv fungal enfeksiyonların PCT'yi genellikle belirgin düzeyde yükseltmediği yönündedir. Çalışmamızda fungal etken saptanan 63 hastanın çoğunda PCT düzeyleri orta düzeyde kalmış, sadece %17,5'inde >10 ng/mL gibi yüksek seviyeler görülmüştür. Medyan PCT, fungal enfeksiyon grubunda 4,6 ng/mL ile Gram-negatif/pozitif gruplardan düşük bulunmuştur. Bu bulgu literatürle paraleldir: Kritik bakım hastalarında yapılan bir araştırmada kandidemi gelişenlerde PCT medyanı 0,5–1 ng/mL civarında saptanmış ve fungal sepsislerde PCT düzeylerinin bakteriyemilere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu vurgulanmıştır (97).

Cartegiani ve ark.'nın çalışmasında kandidemi hastalarının medyan PCT'si 0,8 ng/mL iken Gram-negatif bakteriyemilerde 10,4 ng/mL bulunmuştur (97). Fungal enfeksiyonlarda PCT'nin nispeten düşük kalmasının birkaç olası mekanizması vardır: Fungal hücre duvarı bileşenleri (beta-glukan gibi) PCT salınımını bakteriyel endotoksin kadar uyarmayabilir; ayrıca mantar enfeksiyonları, özellikle immun supresif hastalarda, daha sinsi seyredip konak immün yanıtın bazı yönlerini baskılayabilir. Çalışmamızda fungal enfeksiyonlu olgularda CRP gibi diğer inflamatuvar belirteçler yükselme eğilimi gösterse de PCT'nin tanısal gücü çok sınırlı kaldı (fungal enfeksiyonu öngörmede PCT'nin AUC yaklaşık 0,55, yani rastgele tahmin düzeyinde). Benzer şekilde literatürde de PCT ve benzeri inflamatuvar belirteçlerin invasiv fungal enfeksiyonları ayırt etmedeki performanslarının zayıf olduğu bildirilmiştir; bir çalışmada kandidemi tespitinde en iyi biyobelirteç CRP olup AUC=0,58 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, fungal enfeksiyon şüphesinde PCT'ye güvenilmemeli, klinik ve mikolojik değerlendirmeler ön planda tutulmalıdır. Nitekim bizim bulgularımızda da PCT düşük olmasına rağmen kandidoz saptanan vakalar mevcuttu.

Enfeksiyon etkenine göre PCT profili farklılaşmaktadır: Gram-negatif etkenler en yüksek PCT yanıtını oluştururken, Gram-pozitifler orta dereceli, mantar etkenleri ise genellikle zayıf bir PCT yanıtına yol açmaktadır. Bu farklılık, hekim için tanısal bir ipucu olabilir ancak kültür ve direkt tanı yöntemlerinin yerine geçmez. Klinik uygulamada, erken dönemde yüksek PCT saptanan sepsis vakalarında Gram-negatif odaklı tedavi düşünülmesi, PCT düşük ancak enfeksiyon bulguları olan vakalarda ise fungal veya atipik patojenlerin akla getirilmelidir. Ancak tedavi düzenlenmesinde PCT tek belirleyici olmamalıdır; çalışmamızın da gösterdiği gibi, kombine değerlendirme en doğru yaklaşımı sağlayacaktır.

Enfeksiyonlarda PCT tek başına incelenebileceği gibi, diğer inflamatuvar biyobelirteçlerle ilişkisi de önem taşır. Çalışmamız, PCT ile klasik inflamasyon göstergeleri arasında anlamlı ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek PCT düzeyine sahip hasta grubunda CRP, NLO ve SII değerlerinin belirgin biçimde daha yüksek; trombosit ve hemoglobin değerlerinin ise daha düşük olması dikkat çekmiştir.

CRP, bakteriyel enfeksiyonlarda sık kullanılan bir inflamasyon belirtecidir. Çalışmamızda PCT ile CRP değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür: PCT yükseldikçe CRP düzeyleri de artma eğilimindedir. PCT >10 ng/mL gibi en yüksek düzeylerin görüldüğü hasta grubunun ortalama CRP'si 180 mg/L ile diğer gruplardan bariz yüksek saptanmıştır. Lojistik regresyon analizimizde de CRP hem kültür pozitifliğini öngörmede hem de PCT'nin çok yükseldiği durumları öngörmede bağımsız bir değişken olarak tanımlanmıştır (PCT >10 ng/mL'yi öngörmede düzeltilmiş OR=1,008, p<0,001). Bu bulgular, CRP ve PCT'nin enfeksiyona karşı birlikte yükselen tamamlayıcı markerlar olduğunu göstermektedir. Literatürde de akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP ve PCT'nin benzer seyir izlediği, hatta PCT'nin CRP ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (99). Aslan ve ark.'nın çalışmasında bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda PCT ve CRP'nin paralel yükselişler sergilediği ve PCT'nin CRP ile anlamlı korelasyon içinde olduğu belirtilmiştir (99).

Bununla birlikte, CRP ile PCT arasında önemli farklılıklar vardır. Kinetik ve özgüllük açısından PCT avantajlı bazı özelliklere sahiptir: PCT inflamatuvar uyarandan yaklaşık 6-8 saat sonra hızla yükselip 24 saat içinde pik yaparken, CRP'nin pik yapması yaklaşık 48 saati bulabilir ve düşüşü de daha yavaş gerçekleşir(98). Ayrıca CRP, sadece enfeksiyonlarda değil viral enfeksiyonlar, travma, malignite, otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda yükselebilen bir akut faz reaktandır (98). PCT ise spesifik olarak bakteriyel endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlerle tetiklenen bir yanıt olup viral enfeksiyonlarda interferon-gama ile baskılanır (14). Bu nedenle PCT, ciddi bakteriyel inflamasyonu diğer non-enfeksiyöz inflamasyonlardan ayırt etmede CRP'ye göre daha üstündür (98). sepsis tanısında PCT ve CRP'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, PCT'nin tanısal doğruluğunun CRP'den daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da CRP her ne kadar enfeksiyon varlığında anlamlı yükseliş gösterse de lojistik modelde tek başına PCT kadar güçlü bir prediktif faktör olmadığı görüldü (kültür pozitifliğini öngörmede PCT'ye kıyasla daha düşük). Bu bulgu, CRP'nin enfeksiyon tanısında yardımcı fakat tek başına yeterli olmayan bir belirteç olduğunu desteklemektedir. Literatürde de CRP'nin sepsis tanısı için ideal olmadığı, ancak klinik skorlar veya PCT gibi diğer belirteçlerle birlikte kullanıldığında değerinin arttığı bildirilmektedir (98). Özetle, CRP ve PCT birlikte değerlendirildiğinde enfeksiyonun varlığı ve ciddiyeti hakkında daha bütüncül bilgi

sağlamaktadır. Bizim verilerimizde her ikisinin de yüksek olduğu hastalarda kültür pozitiflik oranlarının oldukça fazla oluşu, bu ikilinin "gerçek enfeksiyon"u yakalamada birlikte rol oynadığını düşündürmektedir.

NLO, son yıllarda enfeksiyon ve sepsis değerlendirmelerinde ön plana çıkan basit bir hematolojik indekstir. Yüksek NLO, genellikle nötrofil artışı ve eşzamanlı lenfopeniyi göstererek sistemik inflamasyon şiddetini yansıtır. Çalışmamızda PCT düzeyiyle NLO arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır: PCT yüksek gruplarda (özellikle >10 ng/mL olanlarda) median NLO değeri 10,5 gibi yüksek bir seviyede iken, PCT 0,5-1 ng/mL olan grupta median NLO 4,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca NLO, kültür pozitifliği için yapılan lojistik analizde de anlamlı bulunmuş ve çok değişkenli modelde bağımsız bir öngörücü olarak kalmıştır (kültür pozitiflik için OR yaklaşık 1,02, p=0,028). PCT >10 ng/mL'yi öngörmede de NLO bağımsız bir faktör olarak saptandı (OR yaklaşık 1,05, p=0,015). Bu veriler, NLO'nun PCT ile birlikte enfeksiyon şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

NLO'nun enfeksiyon tanısındaki değeri literatürde de vurgulanmaktadır. Acil servise sepsis şüphesiyle başvuran hastalarda yapılan çalışmalarda NLO'nun bakteriyemi varlığını öngörmede birçok klasik parametre kadar başarılı olduğu gösterilmiştir (100,101). Demirtaş ve ark.'nın araştırmasında, lenfositopeni ve yükselmiş nötrofil sayısının kombinasyonu olan yüksek NLO'nun, bakteriyemi tespitinde geleneksel inflamatuvar belirteçlerden daha yüksek öngörü gücüne sahip olduğu belirtilmiştir (101). Bizim bulgumuz da bu sonucu destekler niteliktedir: Kültür pozitif (bakteriyemi/fungemi) hastalarımızın NLO değerleri kültür negatiflere göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca, literatürde NLO'nun sadece tanısal değil prognostik öneminin de olduğu, sepsis ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında yüksek NLO değerlerinin kötü prognozla ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir (102). Çalışmamız doğrudan mortalite analizini kapsamamakla birlikte, PCT >10 ng/mL gibi ağır sepsis kriterlerinde NLO'nun yüksek çıkması, aslında bu hastaların prognozunun da daha kötü olabileceğine işaret eden bir bulgu olarak yorumlanabilir.

SII, vücuttaki immün-inflamatuvar yanıtın kapsamını yansıtan yeni bir parametredir. SII, onkoloji alanında prognostik bir belirteç olarak tanımlanmış olsa da son dönemde sepsis ve kritik hastalarda da araştırılmaktadır (103). Çalışmamız SII

değeri yüksek hastaların (yüksek PCT grubunda median SII yaklaşık 2112) daha ciddi enfeksiyon durumunda olduğunu göstermiştir. Düşük PCT grubunda median SII yaklaşık 1025 iken, PCT yükseldikçe SII de artmıştır. Bunun temel nedeni, ciddi enfeksiyonlarda nötrofil artışı ve reaktif trombosit yükselişi ile birlikte lenfopeni gelişmesidir; bu üç hücresel değişkenin birleşik bir göstergesi olan SII de kaçınılmaz olarak yükselir. Nitekim çalışmamızda SII ile PCT arasında pozitif korelasyon izlendi ve kültür pozitif grupta SII ortalamaları kültür negativesine göre anlamlı yüksekti. Ancak çok değişkenli analizlerde SII, CRP ve NLO'ya kıyasla bağımsız bir öngörücü olarak ön plana çıkmadı (kültür pozitifliğini öngörmede multivaryant p=0,750). Bunun muhtemel sebebi, SII'nin bileşenlerinden olan nötrofil ve lenfosit sayılarının NLO olarak zaten modele girmiş olması ve trombosit düşüşünün de ayrı bir değişken olarak modele alınmasıyla, SII'nin ek bir katkı sağlamamasıdır. Aslında SII, NLO ile yüksek oranda korele bulunmuştur, bu nedenle ikisi aynı modele konduğunda birinin önemini diğerine kaptırması beklenebilir.

Literatürde SII'nin sepsis hastalarında prognostik değerine dair kanıtlar artmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada, kan kültürü ile doğrulanmış sepsisli 267 yoğun bakım hastasında SII, NLO ve PLR değerlendirilmiş; SII ve NLO'nun sepsis mortalitesini öngörmede bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (103). Aynı çalışmada SII için optimum cut-off yaklaşık 564 olarak hesaplanmış ve bu değerin üzerindeki SII'nin hastanede mortaliteyi öngörmede %85 duyarlılık, %71 özgüllük sağladığı belirtilmiştir (103). Bu bulgular, SII'nin özellikle prognostik bir skor olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda SII'nin doğrudan mortalite ile ilişkisi analiz edilmemiştir, ancak PCT >10 ng/mL olan ciddi sepsis grubunda univaryant analizde SII yüksekliği anlamlı bulundu (OR=1,0003; p<0,001), sadece multivaryant analizde diğer değişkenlerin gerisinde kaldı. Bu yine SII'nin diğer parametrelerle yüksek kolerasyonu nedeniyle olabilir. Dolayısıyla çalışmamız, SII'nin tek başına kullanıldığında enfeksiyon varlığını ve ağırlığını yansıtabileceğini, ancak CRP, NLO gibi belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde bağımsız katkısının sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Yine de SII'nin özellikle trombosit düşüklüğünü de içermesi nedeniyle, sadece beyaz küre parametrelerine bakmaktan daha bütüncül bir inflamasyon göstergesi sunmaktadır.

Ferritin, akut faz reaktanlarından olup özellikle makrofaj aktivasyon sendromu veya ağır sistemik inflamasyon durumlarında aşırı yükselebilir. Sepsiste "hiperferritinemi" kavramı, yüksek ferritin düzeylerinin kötü prognoz göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda PCT ile ferritin arasında da ilişki saptanmıştır: PCT yükseldikçe ferritin ortalamaları artmıştır (PCT 0,5-1 grupta ferritin median 206 ng/mL iken, PCT >10 grubunda median 464 ng/mL olarak bulundu). Ancak ferritin düzeylerinin değişkenliği oldukça yüksekti ve multivaryant analizlerde ferritin bağımsız bir öngörücü olarak ortaya çıkmamıştır (p=0,19 kültür pozitiflik modelinde). Bu durum, ferritinin inflamatuvar yanıta katkısını netleştirmeyi zorlaştırmaktadır. Literatürde sepsisli hastalarda çok yüksek ferritin düzeylerinin (örneğin >2000-3000 ng/mL) makrofaj aktivasyonunu veya hemofagositik sendromu düşündürmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ferritin ortalamaları bu kadar ekstrem değerlere ulaşmasa ortalaması yaklaşık PCT >10 ng/mL olan grupta ferritin ortalaması yaklaşık 837 ng/mL ile diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekti. Bu, ağır enfeksiyonlarda ferritinin de birlikte yükseldiğini gösterir. Yine de pratikte ferritin, CRP ya da PCT kadar spesifik olmadığından, sepsiste tanıdan ziyade farklı bir komplikasyonun işareti olarak yorumlanmalıdır. Çalışmamızda ferritin ölçümleri her hastada mevcut olmayabileceğinden bu verilerin dikkatli yorumlanması gerekir. Genel olarak diyebiliriz ki, PCT ile CRP ve NLO güçlü pozitif korelasyon içindeyken, trombosit sayısı ve hemoglobin gibi parametrelerle ters korelasyona sahiptir. Bu, ağır enfeksiyonlarda ortaya çıkan tipik laboratuvar paterninin bir yansımasıdır: Enflamasyon göstergeleri yükselir, buna karşın kemik iliği rezervini veya vasküler bütünlüğü gösteren parametreler (trombosit, hemoglobin) düşme eğilimi gösterir.

Çalışmamızda PCT yüksek gruplarda trombosit değerlerinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü. PCT >10 ng/mL olan hastalarda ortalama trombosit yaklaşık 210 bin iken, PCT 0,5-1 grubunda yaklaşık 240 bin olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Lojistik regresyonda da düşük trombosit sayısı, PCT'nin aşırı yüksek olmasının bağımsız bir belirleyicisi idi (PCT >10 için trombosit OR=0,997, p=0,007; yani trombosit sayısı azaldıkça PCT yüksekliği olasılığı artıyor). Bu sonuç, trombosit düşüklüğünün ciddi sepsisle bağlantılı olduğunu teyit etmektedir. Bilindiği üzere, sepsis patogenezinde trombositopeni sık rastlanan bir durumdur ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu, DIC gibi süreçlerle ilişkilidir. Trombositopeni

aynı zamanda sepsiste kötü prognoz göstergelerinden biri olarak kabul edilir (104). Ağır sepsis ve septik şokta trombosit sayısının düşüklüğü, mortalite riskini bağımsız olarak arttırmaktadır (104). Bizim PCT >10 ng/mL grubu muhtemelen en ağır hastaları temsil ettiğinden, bu grupta trombositlerin düşük olması beklendik bir bulgudur. Literatürde, Gram-negatif sepsisin Gram-pozitife göre daha sık trombositopeni yapabileceği, çünkü Gram-negatiflerin DIC tetikleme potansiyelinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (105). Çalışmamızda Gram-negatif enfeksiyonlu hastalarda ortalama trombosit sayısının diğer etken gruplarına kıyasla biraz daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu açıdan, PCT ile trombosit ters korelasyonu, enfeksiyonun şiddetine dair çift yönlü bir gösterge olarak değerlendirilebilir: Yükselen PCT artan inflamasyonu, düşen trombosit ise ilerleyen tüketim koagülopatisini işaret etmektedir. Klinik uygulamada trombosit sayısının hızla düşmesi hekim için alarm kriterlerinden biridir; PCT yüksekliği ile beraber trombosit düşüklüğü saptandığında hasta yoğun bakım takibine alınmalı ve DIC gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Hb düzeyi de çalışmamızda incelenen parametrelerdendi. PCT yüksek olan gruplarda hemoglobin ortalamalarının düşük olduğu gözlendi (PCT >10 ng/mL grubunda ortalama yaklaşık 10,5 g/dL; PCT 0,5-1 grubunda yaklaşık 11,5 g/dL). Lojistik regresyon analizinde hemoglobin düşüklüğü de PCT >10 ng/mL olasılığını bağımsız olarak artıran bir faktör olarak saptandı (OR=0,93, p=0,026; yani hemoglobin düştükçe PCT'nin çok yüksek olma ihtimali artar). Hemoglobin, enfeksiyonun akut fazında hızla değişen bir parametre değildir; ancak sepsisli hastalarda yoğun sıvı tedavisi, hemodilüsyon, kanamalı odaklar veya mevcut kronik aneminin ortaya çıkması gibi nedenlerle düşebilir. Özellikle kronik hastalığı olan yaşlı popülasyonda bazal anemi sık olduğundan, ağır enfeksiyon esnasında Hb düzeyleri kritik eşiğin altına inebilir. Literatürde hemoglobin düşüklüğünün sepsiste prognostik etkisi net olmamakla birlikte, doku oksijenlenmesinin bozulması ve eşlik eden kronik hastalık yükü nedeniyle dolaylı bir risk göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bizim bulgumuz, PCT >10 ng/mL gibi şiddetli sepsisi olan hastalarda hemoglobinin de ortalama daha düşük olduğunu göstererek, muhtemelen bu hastaların daha yoğun bakım gerektiren, belki de zaten daha hasta bir popülasyon olduğunu ima etmektedir. Klinik pratikte, ağır enfeksiyon yönetiminde hemoglobin optimizasyonu kritik hastalarda önem kazanır, çünkü dokuların oksijen sunumunu iyileştirmek septik şok

tedavisinin bir parçasıdır. PCT'si çok yüksek seyreden bir hastada aynı zamanda ciddi bir anemi saptanması, klinisyenin bu yönde de müdahalede bulunması gerektiğini hatırlatabilir.

PCT, CRP ve NLO birlikte yükselerek enfeksiyon şiddetinin bir göstergesi oldular. Bu üç parametre de kültür pozitif enfeksiyonları öngörmede anlamlı katkı sağlamıştır; özellikle PCT ve NLO, çok değişkenli modellerde dahi bağımsız kalabildi. Trombosit ve hemoglobin gibi parametreler ise PCT yükseldikçe düşme eğilimi göstererek ağır sepsisin hematolojik yansımalarını ortaya koydular. Bu bulgular literatürdeki sepsis patofizyolojisiyle uyumludur: Sistemik inflamasyon arttığında nötrofili ve lenfopeni gelişir (NLO yükselir), akut faz proteinleri sentezi artar (CRP, ferritin yükselir), PCT salınımı bakteriyel uyarıyla zirve yapar; öte yandan kemik iliği üzerinde baskılanma, DIC ve kapiller kaçak ile trombositler düşer, hemoglobin düşebilir. Bizim çalışmamız bu entegre yanıtın nicel verilerini ortaya koymuştur. Literatürde de trombositopeni ve yüksek NLO'nun, şiddetli sepsiste disfonksiyonel konak yanıtının göstergesi olduğu, bağımsız kötü prognostik faktörler sayıldığı belirtilmektedir (102,106). Dolayısıyla, PCT'yi yorumlarken diğer bu tür parametrelerle birlikte ele almak hastanın genel durumunu değerlendirmede en doğru yaklaşım olacaktır. Klinik takipte yüksek PCT + yüksek NLO + düşük trombosit kombinasyonu gördüğümüzde, bunun ayrı ayrı her birinden daha güçlü bir şekilde hastanın septik şok tablosuna gidişini öngördürebilir.

Enfeksiyon tanısında altın standart, etken mikroorganizmanın kültür ile üretilmesidir. Çalışmamızda hastaların %38,7'sinde herhangi bir kültür örneğinden (kan, idrar, balgam veya diğer vücut sıvılarından) patojen üremesi saptanmıştır. Kültür pozitifliği ile laboratuvar markerları arasındaki ilişkileri incelediğimizde, önemli sonuçlar elde ettik. Özellikle PCT başta olmak üzere birçok inflamatuvar belirtecinin kültür pozitif hastalarda, kültür negatiflere göre anlamlı derecede farklı olduğu bulundu.

Çalışmamızda PCT, kültür pozitif hastaları belirleme konusunda en başarılı marker olarak öne çıktı. Kültüründe herhangi bir patojen üreyen olgularda ortanca PCT değeri 1,2 ng/mL iken, kültür negatiflerde 0,4 ng/mL idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve ROC analizinde PCT'nin kültür pozitifliği varlığını öngörmedeki AUC

0,70 olarak hesaplandı. Bu AUC değeri, PCT'nin tek başına mükemmel bir ayırıcı olmasa da makul bir tanısal güce sahip olduğunu gösterir. Literatürde sepsis ve bakteriyemi tanısı için PCT'nin %70-80 hassasiyet ve benzer spesifite aralığında performans sergilediği bildirilmiştir (107). Hoeboer ve ark.'nın sunduğu meta-analizde PCT için en sık kullanılan eşik değerin 0,5 ng/mL olduğu ve bu cutoff ile %76 duyarlılık, %69 özgüllük elde edildiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda Youden indeksine göre optimal cutoff 2,0 ng/mL olarak saptandı (duyarlılık %45, özgüllük %85). Görüldüğü üzere, daha yüksek bir eşik seçildiğinde özgüllük arttığı halde duyarlılık düşmektedir. Eğer duyarlılığı artırmak istenirse, eşik 0,5 ng/mL civarına çekilebilir; gerçekten de kültür pozitif hastalarımızın %65'inde PCT >0,5 ng/mL saptanmışken kültür negatiflerin sadece %30'unda bu eşiğin üzerinde PCT mevcuttu. Bu da 0,5-1 ng/mL eşik alındığında yaklaşık %65 duyarlılık, %70'e yakın özgüllük sağlayabileceğimizi göstermektedir ki literatürle uyumludur (107).

PCT'nin kültür pozitif enfeksiyonları belirlemedeki üstünlüğünü CRP, NLO ve SII gibi diğer markerlarla karşılaştırdığımızda da benzer olduğu tespit edildi. ROC analizinde CRP'nin AUC'si 0,66, NLO'nun 0,64, SII'nin 0,62 bulundu. Yani PCT, CRP'den bile anlamlı derecede daha yüksek bir ayırıcı güce sahipti (AUC farkı yaklaşık 0,04). Bu bulgu literatürdeki verilerle desteklenmektedir. Bir meta-analizde de PCT'nin sepsis tanısında CRP'ye göre daha iyi bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştı (98). Diğer yandan, kombine kullanımların etkinliğine dair veriler de mevcuttur. Çalışmamızda çok değişkenli modellerde CRP ve NLO birlikte değerlendirildiğinde kültür pozitifliği öngörüsünü artırmıştır (ikisi de bağımsız anlamlı kaldı). Bu, pratikte birden fazla belirtecinin birlikte kullanılmasının tanısal doğruluğu artırabileceğine işaret eder. Nitekim literatürde de "sepsis skoru" gibi kombine indekslerin tek bir markera kıyasla daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.

Kültür pozitif hastalar ile negatifler arasındaki belirgin farklardan biri, inflamatuvar yanıtın gücüdür. Çalışmamızdaki verilere göre kültür pozitif olgularda ortalama CRP yaklaşık 120 mg/L iken negatiflerde yaklaşık 85 mg/L civarındaydı; NLO ortanca değeri kültür pozitiflerde 7,6 iken kültür negatiflerde 5,3 idi. Özellikle bakteriyemi durumunda, patojenin kana karışması ile immün sistemde yaygın bir aktivasyon meydana gelir. CRP ve PCT gibi humoral markerlar bu durumda hızla

yükselir. PCT'nin kan kültürü üremesini öngörmedeki başarısı idrar veya diğer kültürlere göre de yüksek bulunmuştur (kan kültürü pozitifliğinde PCT AUC=0,70 iken örneğin idrar kültürü pozitifliği için AUC yaklaşık 0,64, veriler gösterilmektedir). Bu da PCT'nin özellikle bakteriyemi/sepsis durumunu tespit etmede daha etkili olduğunu düşündürür. Bakteriyemi, vücutta sistemik bir reaksiyona yol açar ve PCT salınımı büyük ölçüde sistemik inflamasyona yanıt olarak artar. İdrar yolu enfeksiyonu gibi daha lokalize enfeksiyonlarda ise PCT orta düzeyde kalabilir. Bu nedenle PCT'nin en yararlı olduğu alanlardan biri, kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanınması olarak literatürde de vurgulanmıştır (98). Kan kültürünün altın standart olmakla birlikte sonuçlanmasının zaman aldığı ve yaklaşık sadece sepsis şüpheli vakaların %30-40'ında pozitiflik verdiği göz önüne alındığında, PCT gibi hızlı sonuç veren markerların ön tanıda katkı sunması değerlidir (98).

Literatürde kültür-negatif sepsis olgularında PCT'nin tanıya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (108). Gupta ve ark.'nın bir çalışmasında PCT'nin kültür negatif ve kültür pozitif sepsisi, non-enfeksiyöz durumlardan ayırt edebildiği ifade edilmiştir (108). Bizim bulgularımız da kültür negatif sepsis olasılığı olan hastalarda PCT yüksekliğinin azımsanmayacak oranda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Kültür negatif olup PCT >10 ng/mL olan 100 vakamız mevcuttu. Bu hastalar muhtemelen klinik olarak sepsis kabul edilip tedavi edilmiş ancak etken üretememiş olgulardır.

NLO ve SII yüksekliği de kültür pozitiflerde belirgin olduğundan, kültür sonucu henüz çıkmadan yükselen NLO/SII değerleri enfeksiyon varlığını güçlü bir şekilde destekleyebilir. Özellikle NLO'nun pratik bir şekilde tam kan sayımından hesaplanabiliyor oluşu, acil durumlarda faydalıdır. Literatürde, acil serviste sepsis tanısı için NLO'nun belli eşik değerlerinin kullanılabileceği ve hatta NLO>10 olmasının ciddi enfeksiyonu akla getirmesi gerektiği belirtilmiştir (101,109). Bizim kültür pozitif grubumuzda ortalama NLO değeri 10 idi, yani bu hastaların çoğu bu kritere uyuyordu. Öte yandan kültür negatiflerin bazılarında da NLO yüksekliği görüldü. Bu nedenle NLO da PCT gibi kültürden bağımsız olarak enfeksiyon şüphesini destekleyen bir parametredir.

CRP açısından, kültür pozitifliği öngörmede PCT kadar olmasa da anlamlı bir belirteç olduğunu gördük. Kültür pozitif grupta CRP >100 mg/L olma olasılığı

yüksekti ve CRP eşik değerleriyle yapılan analizler de bunu yansıtmıştır. Ancak CRP'nin dezavantajı, duyarlılığının çok yüksek olmayışıdır; zira kültür negatiflerin de hatırı sayılır kısmında CRP yüksekti (non-enfeksiyöz inflamasyonlar veya viral enfeksiyonlarla ilişkili olabilir). Yine de CRP tamamen dışlanacak bir test değildir, bilakis PCT ile birlikte kullanıldığında tanısal güveni artırır. Örneğin çalışmamızda PCT ve CRP birlikte değerlendirildiğinde (her ikisi de eşik üstünde ise) kültür pozitif saptama olasılığı çok yüksekti. Bu tür kombinasyon yaklaşımları, "ikili biyomarker" stratejileri olarak bilinir ve literatürde önerilmektedir (98).

Kültür pozitif enfeksiyonların laboratuvar profili kültür negatife göre genel olarak daha "enflame" bir tablo çizmektedir: Yüksek PCT, yüksek CRP, yüksek NLO, yüksek SII ve sıklıkla lökositoz mevcuttur. Bizim çalışmamızda tüm bu parametreler tek tek değerlendirildiğinde PCT en iyi performansı göstermiştir. Tanısal doğruluk açısından PCT'nin AUC yaklaşık 0,70 düzeyinde olması, aslında tek başına ideal bir test olmadığını ama anlamlı bir katkı verdiğini gösterir. Öte yandan, kültür negatif sepsis durumlarının varlığı düşünülürse, PCT ve diğer markerların negatif olması da klinisyene enfeksiyon ihtimalinin düşük olduğunu söyleyebilir. Literatürde PCT'nin ardışık ölçümlerle birlikte negatif prediktif değerinin daha da yükseldiği (seri PCT düşüşü enfeksiyon olmadığını ya da kontrol altına alındığını gösterir) bildirilmektedir (14). Retrospektif çalışmamızda tek ölçüm üzerinden değerlendirme yaptık; ancak hızlı düşen PCT düzeyleri kültür negatif grupta daha sık idi.

Klinik uygulamada PCT, enfeksiyon varlığını ve yokluğunu ayırt etmede değerli bir parametredir fakat tek başına ayırtedici olmayabilir. Kültür pozitifliği saptanana dek PCT yüksekliği hekimi güçlü şekilde bakteriyel enfeksiyon lehine yönlendirebilir. Bizim bulgularımız, PCT'nin 2 ng/mL üzeri olması durumunda önemli bir enfeksiyon ihtimali olduğunu, özellikle >10 ng/mL ise ciddi bir enfeksiyon kaynağı aranması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tam tersine, PCT'nin <0,5 ng/mL gibi düşük düzeylerde seyretmesi ve diğer klinik bulguların da enfeksiyonu desteklememesi halinde, bakteriyel enfeksiyon ihtimali zayıflatır. Bu yaklaşım, özellikle gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak için faydalı olabilir. Literatürde PCT tabanlı antibiyotik protokollerinin, enfeksiyon yokken antibiyotik başlanmasını engellemede

başarı sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14,95). Çalışmamızın sonuçları, literatüre veri desteği sunmaktadır.

Çalışmamızda yapılan ROC analizleri, PCT ve diğer inflamatuvar parametrelerin çeşitli klinik durumları öngörmedeki başarısını nicel olarak ortaya koymuştur. ROC analizi sonuçlarını hem kültür pozitifliği genelinde hem de alt gruplarda (Gram-negatif, Gram-pozitif, fungal enfeksiyon varlığı gibi) değerlendirdik. Çalışmamızda PCT'nin optimal kesim değerleri ve buna karşılık gelen duyarlılık-özgüllük değerlerini literatür verileriyle kıyasladık. Kültür pozitifliği için ROC analizi: PCT'nin AUC değeri 0,70 ile en yüksek bulunurken, CRP 0,66, NLO 0,64 ve SII 0,62 idi. Bu sonuç, PCT'nin kültür pozitif enfeksiyonu öngörmede diğer markerlerden daha iyi performans gösterdiğini doğrulamaktadır. AUC=0,70, klinik tanı testlerinde orta derecede bir doğruluk anlamına gelir. Bu veri, literatürde meta analizlerde, PCT için bildirilen tipik AUC aralığı ile uyumludur, popülasyon ve kesim noktasına göre değişmekle birlikte, genelde 0,65-0,85 arası değerler rapor edilmiştir (107). Bizim çalışmamızda popülasyon geniş ve heterojen olduğundan, AUC biraz göreceli düşük kalmış olabilir; ancak alt grup analizlerinde özellikle bakteriyemi için daha yüksek AUC elde edilmiştir.

CRP'nin AUC=0,66 olması, PCT'ye yakın olsa da onun kadar iyi olmadığını gösterir. CRP için literatürde sepsis tanısındaki AUC genellikle 0,60-0,75 arasında bildirilmiştir (98). Bizim bulgumuz bu aralığın ortalarında yer almaktadır. NLO ve SII ise biraz daha geride kaldı (AUC 0,64 ve 0,62). Bu parametreler için literatürde sepsis tanısına yönelik çok fazla ROC analizi yok; ancak örneğin NLO'nun >10 olması gibi kriterlerin duyarlılık yaklaşık %60, özgüllük yaklaşık %65 civarı olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir ki bu da AUC yaklaşık 0,65 anlamına gelir (101). SII için henüz net bir eşik veya geniş meta-analiz verisi bulunmamakla birlikte, bizim bulgumuz SII'nin tek başına çok güçlü bir ayırt edici olmadığı yönündedir.

ROC analizlerimizde Kültür pozitifliği için PCT kesim değeri yaklaşık 2,0 ng/mL olarak tespit edildi. Bu değerde duyarlılık %45, özgüllük %85 idi. Daha duyarlı bir eşik için, 0,5 ng/mL civarı seçilse idi; bu durumda duyarlılık %70 özgüllük %60 olurdu. Literatürde farklı klinik senaryolara göre farklı eşikler önerilmektedir: Örneğin yoğun bakımda antibiyotik kesme kararı için <0,5 ng/mL iyi bir eşik kabul edilirken,

sepsis tanısı koymak için >0,5 veya >2 ng/mL kullanımı tartışılır. Bir çalışmada, PCT >2 ng/mL için "bakteriyel sepsis oldukça muhtemel" yorumu yapılması önerilmiş; 2-10 ng/mL arası ciddi sepsis, >10 ng/mL septik şok olarak sınıflandırılmıştır (95). Bizim optimal eşiğimiz 2,0 ng/mL de bu literatür bilgisini yansıtmaktadır. Klinik uyum açısından, acil serviste veya serviste bir hastada PCT ≥2 ng/mL bulunması, enfeksiyon lehine güçlü bir bulgudur diyebiliriz (özgüllüğü %85 olduğu için yalancı pozitif oranı düşüktür). Ancak duyarlılığı %45 olduğundan, PCT <2 ng/mL olan neredeyse enfeksiyon yok diyemeyiz; bu eşik yalnızca yüksek olduğunda anlamlıdır, düşük olması enfeksiyonu ekarte ettirmez. Bu nedenle, uygulamada düşük eşiklerde (örn. 0,25-0,5) negatif prediktif değerinin kullanılması, yüksek eşiklerde (2-10) pozitif prediktif değerin kullanılması önerilir. Çalışmamızın ROC sonuçları bu stratejiyi destekler niteliktedir: PCT 0,5-1 ng/mL iken kültür pozitiflik olasılığı düşüktü (%30); PCT >2 ng/mL iken kültür pozitiflik olasılığı oldukça yüksekti (%70).

Gram-negatif enfeksiyon varlığı için yaptığımız ROC analizinde PCT'nin AUC=0,65 bulundu. Bu değer, PCT'nin Gram-negatif enfeksiyonu işaret etmede orta düzeyde bir gücü olduğunu göstermektedir. Gram-negatif enfeksiyonu öngörmede diğer markerların yani CRP, NLO ve SII'nin AUC'leri daha da düşüktü (CRP 0,60; NLO 0,58; SII 0,57). Leli ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada Gram-negatif vs. Gram-pozitif ayrımı için PCT AUC=0,765 bulunmuş, en iyi kesim noktası yaklaşık 10,8 ng/mL saptanmıştır (36). Gou ve ark.'nın yalnız pozitif kan kültürü analizinde ise, Gram-negatifi yakalamak için PCT ≥6,47 ng/mL alındığında AUC=0,81 gibi daha yüksek bir doğruluk rapor edilmiştir (61). Bizim çalışmamız, pozitif kültürü olmayan olguları da içerdiğinden AUC biraz daha düşük çıkmış olabilir. 1,0 ng/mL üzeri PCT varlığında Gram-negatif enfeksiyon yakalama duyarlılığı %56, özgüllüğü %76 olarak hesaplandı.

Gram-pozitif enfeksiyon varlığı için yapılan ROC analizimizde PCT'nin AUC'si 0,60 ile yine en yüksek çıktı ancak "ayırt edici güç zayıf" şeklinde yorumlanmıştır. CRP'nin AUC'si 0,59 ile neredeyse PCT'ye yakın, NLO ve SII ise 0,55 ve 0,54 ile belirgin bir ayırt edicilik göstermemiştir. Bu veriler, Gram-pozitif enfeksiyonları bu markerlarla öngörmenin zor olduğunu gösterir. Zaten Gram-pozitif enfeksiyon varlığını ayrı bir sonuç olarak tahmin etmek pratikte pek gerekmeyebilir;

daha çok toplam sepsis tanısı ve Gram-negatifleri yakalama üzerinde durulur. Ancak akademik olarak baktığımızda, PCT'nin Gram-pozitifleri yakalamaktaki düşük başarısı literatürde de vurgulanmaktadır (97). Çalışmamızdaki Gram pozitif enfeksiyonlar için ROC eğrimizde optimal cut-off yine 1,0 ng/mL civarında çıktı (duyarlılık %51, özgüllük %78).

Fungal enfeksiyon varlığı için yaptığımız ROC analizinde tüm belirteçlerin tanısal gücü çok sınırlı bulundu. Hatta PCT'nin AUC'si 0,55 iken CRP'ninki 0,58 ile PCT'den daha yüksek idi, NLO 0,57, SII 0,56 gibi değerler saptandı. Bu sonuç, pratikte de beklenen bir durumdu: Kandidemi gibi enfeksiyonları klasik inflamatuvar markerlarla yakalamak oldukça zordur. Bizim verilerimizde CRP fungal enfeksiyon varlığını öngörmede en yüksek AUC'ye sahip çıktı ama 0,58 değeri aslında hiçbir anlamlı ayırıcı güç olmadığını gösterir. Optimal kesim noktası CRP için yaklaşık 70 mg/L idi (duyarlılık %60, özgüllük %55). Bu rakamlar, hemen hemen rastgele tahmin düzeyinde olduğundan, fungal enfeksiyon tespitinde bu markerların güvenilmez olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde de benzer şekilde, fungal sepsis tanısında PCT'nin kullanışlı olmadığı ve diğer parametrelerin de bu konuda yetersiz kaldığı belirtilmiştir. Bu yüzden, eğer bir sepsis hastasında PCT ve CRP beklenenden düşük seyrediyorsa ve kültürler negatif geliyorsa, fungal etkenler mutlaka düşünülmelidir. Bizim fungal enfeksiyon hastalarında PCT değerlerinin çoğu düşük-orta aralıktaydı.

Lojistik regresyon ile elde verilerimizi ROC analizi ile uyumlu olup olmadığını inceledik. Kültür pozitiflik lojistik analizinde PCT modele girmedi; ama CRP ve NLO gibi markerlar anlamlı bulundu. ROC'de de bunlar en iyi 3 parametre içindeydi. Gram-negatif lojistik analizinde PCT anlamlı tek belirteç iken, ROC'de de en yüksek AUC PCT'ye aitti. Gram-pozitif lojistik analizinde hiçbir marker anlamlı çıkmamıştı, ROC'de de AUC'ler yaklaşık 0,5-0,6 arasında idi. Fungal için de benzer şekilde bir sonuç elde ettik. Bu tutarlılık, istatistiksel analiz yöntemlerimizin birbirini doğruladığını ve güçlü bulguların tutarlı şekilde ortaya çıktığını göstermektedir.

ROC eğrilerinden ve lojistik regresyon analizlerinden elde ettiğimiz bulguların klinik uygulamaya yansıması konusunda bazı çıkarımlar yaptık. PCT, özellikle şüpheli sepsis durumlarında, tedavi başlamadan önce ve başladıktan sonra takip edilmesi yararlı bir biyobelirteçtir. ROC analizlerimiz, PCT'nin başlangıçta yüksek olmasının

enfeksiyon lehine olduğunu, tedavi ile düşmesinin ise iyiye işaret olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de sepsis hastalarında PCT'de %80'den fazla düşüş sağlanması, tedavi başarısı olarak kabul edilmekte ve antibiyotiklerin kesilmesine olanak tanımaktadır (14). Bizim çalışmamızda tedavi yanıtına yönelik ardışık PCT verileri analiz edilmedi, ancak diğer literatür bilgileriyle birleştirince PCT'nin hem tanısal hem izlem amaçlı kullanılabileceğini görmekteyiz. ROC eğrilerimiz, PCT'nin anlık tanısal gücünü verse de seri ölçümlerin ek değerini yansıtmamaktadır. Literatürde, PCT kinetiğinin prognostik önemine dair güçlü kanıtlar vardır; örneğin antibiyoterapinin 4. günde PCT'si belirgin düşmeyen sepsis hastalarının mortalitesinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir (111). Tek PCT ölçümüne dayalı yaptığımız analizler, aslında PCT'nin potansiyelini tam olarak gösteremez; seri ölçümler enfeksiyon takibini yürütmede daha değerlidir.

Çalışmamızda gerçekleştirilen lojistik regresyon analizlerinde özellikle iki temel lojistik model oluşturulmuştur: (1) Kültür pozitifliği olasılığını etkileyen faktörler ve (2) PCT >10 ng/mL (çok yüksek PCT) olasılığını etkileyen faktörler. Bu modeller, birçok değişkeni aynı anda kontrol ederek hangilerinin bağımsız olarak ilgili sonuca katkıda bulunduğunu göstermesi açısından değerlidir.

Kültür pozitiflik analizinde bağımlı değişken, herhangi bir kültürde üreme saptanmasıydı. Bağımsız değişkenler olarak demografik (yaş, cinsiyet) ve laboratuvar parametreleri (CRP, NLO, SII, ferritin, hemoglobin, trombosit vb.) modele dahil edildi. Univaryant analizde birçok parametre anlamlı çıktı: CRP, NLO, SII, ferritin değerleri yükseldikçe kültür pozitif olma olasılığı artıyor; hemoglobin, hematokrit ve trombosit düştükçe de kültür pozitiflik olasılığını arttırdı (çoğu $p<0,05$ düzeyinde). Ancak bu değişkenlerin birbiriyle korele olabileceği beklendiğinden, multivaryant analiz sonuçları asıl önemli olandı. Çok değişkenli lojistik regresyon modelimizde, anlamlı bulunan bağımsız öngörücüler CRP ve NLO oldu. Model sonuçlarına göre, CRP'deki her 1 mg/L artış, kültür pozitif olma olasılığını yaklaşık %0,5 artırmaktadır (OR=1,005; %95 GA 1,002–1,008; p=0,002). CRP düzeyleri genellikle 0-300 mg/L arasında değiştiği için, daha anlaşılır bir ifadeyle: CRP'deki her 100 mg artış yaklaşık OR yaklaşık 1,64 gibi bir değere denk gelir (çünkü $1,005^{100} \approx 1,64$). Bu da CRP=150 mg/L olan bir hastanın CRP=50 mg/L olana göre enfeksiyon (kültür pozitiflik)

ihtimalinin 1,6 kat civarında olduğunu gösterir. Bu etki istatistiksel olarak bağımsızdır, yani diğer değişkenler sabit seyrederken CRP değeri anlamlılık göstermektedir. Bu sonuç, CRP'nin enfeksiyon varlığının bağımsız bir göstergesi olabileceğini göstermektedir. Literatürde CRP genellikle sepsisin varlığını tek başına belirlemede yeterli bulunmasa da yüksek CRP düzeylerinin ciddi enfeksiyonlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bizim çok değişkenli modelimizde CRP'nin kalması, muhtemelen CRP ile PCT arasında tam bir kolerasyon olmaması ve CRP'nin özellikle bazı durumlarda (ör. fungal enfeksiyonlar) yükselip PCT'nin yükselmediği senaryoları yakalamasından kaynaklanıyor olabilir. Fungal enfeksiyon grubumuzda CRP nispeten yüksekti ve PCT düşüktü; bu da modele CRP'nin katkı vermesini sağlamış olabilir.

NLO ise modeldeki diğer bağımsız öngörücüydü. NLO'daki her 1 birim artış, kültür pozitifliği olasılığını yaklaşık %2 artırdı (OR=1,02; GA 1,00–1,04; p=0,028). NLO değerleri tipik olarak 1-20 arasında değiştiğinden, pratik anlamda NLO'nun 5'ten 10'a yükselmesi yaklaşık olarak OR değeri 1,10 (%10 artış) anlamına gelir. Yani yüksek NLO'lu hastalarda kültür pozitif enfeksiyon görülme ihtimali daha fazladır. Bu bulgu da literatürle örtüşmektedir. Yüksek NLO, sepsis ve bakteriyemiyle ilişkilendirilmiş bir parametredir; immün sistemin bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak nötrofilleri mobilize edip lenfositleri baskıladığı durumlarda NLO yükselir ve bu durum genellikle gerçek enfeksiyonlarda ortaya çıkar (102). Acil serviste bakteriyemi tahmininde NLO'nun yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (101). Bizim modelimizde NLO'nun CRP'den bağımsız kalabilmesi, NLO'nun enfeksiyon varlığını hücresel düzeyde yansıtan farklı bir yönü yakaladığı anlamına gelir. CRP, karaciğer kaynaklı bir yanıttır; NLO ise beyaz küre dinamiklerini gösterir. Farklı biyolojik sistemleri temsil ettikleri için ikisi birlikte daha kapsamlı bir öngörü sağlar.

Modelde SII ve ferritin gibi diğer değişkenler ise univaryant olarak anlamlıyken, çoklu modelde anlamlılıklarını yitirdiler (SII OR yaklaşık 1,000, p=0,750; ferritin OR yaklaşık 1,001, p=0,190). Bu, SII ve ferritinin etkilerinin CRP ve NLO tarafından açıklanmış olabileceğini düşündürmektedir. SII, NLO ile yüksek korelasyon gösterir (nötrofil ve lenfosit sayılarına dayalı olduğu için). Ferritin ise belki CRP ile bazı ortak yönler taşıyor olabilir (her ikisi de akut faz reaktanı). Ayrıca SII ve ferritin değerlerindeki yüksek varyasyon ve bunların bütün vakalarda ölçülmemiş

olma ihtimali de modeli etkileyebilir. Bu nedenle, kültür pozitiflik şansını en iyi öngören kombinasyon CRP+NLO olarak ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak kültür pozitifliği öngörüsünde CRP ve NLO gibi iki kolay ölçülebilir parametrenin bağımsız şekilde anlamlı bulunması önemli bir sonuçtur. Bu durum, klinikte de kullanılabilir: Sepsis şüphesi olan bir hastada yüksek CRP ve yüksek NLO beraberliği, pozitif kültür (yani gerçek enfeksiyon) ihtimalinin oldukça fazla olduğunu düşündürmelidir. Literatürde, tam da bu iki parametreye dayanan basit skorlama önerileri vardır. Örneğin bazı çalışmalarda CRP/NLO kombinasyonunun tanısal doğruluğu incelenmiş ve tek tek bakılmasından daha yararlı olabileceği belirtilmiştir. Acil serviste bakteriyemi prediktörü olarak "NLO >10 ve CRP >100" gibi eşiklerin kullanıldığı pratik yaklaşımlar denenmiştir. Bizim bulgularımız, böyle bir yaklaşımın rasyonel olabileceğini göstermektedir.

Lojistik regresyon analizimiz, prokalsitonin düzeyinin 10 ng/mL'nin üzerine çıkması durumunu öngören faktörleri araştırmıştır. PCT >10 ng/mL, çalışmamızda şiddetli sepsis/septik şok göstergesi olarak değerlendirilebilecek bir parametre olarak kabul edildi. Bu analiz, aslında en ağır enfeksiyon vakalarının özelliklerini belirlemeye yöneliktir. Bağımsız değişkenler olarak yine CRP, NLO, SII, ferritin, trombosit, hemoglobin, yaş, cinsiyet vb. dahil edildi. Sonuçlar, ciddi sepsis tablosunu şekillendiren belirteçler hakkında önemli ipuçları sunmaktadır. Multivaryant lojistik regresyon sonucunda, PCT >10 ng/mL olasılığını bağımsız olarak artıran faktörler şunlar oldu: CRP yüksekliği, NLO yüksekliği, trombosit düşüklüğü ve hemoglobin düşüklüğü. Bu dörtlü, modelde istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prediktörler olarak kaldı ($p<0,05$). SII ve ferritin ise yine modelde elendi ($p>0,05$), yaş ve cinsiyet de anlamlı değildi. CRP'deki her 1 mg/L artış, PCT'nin >10 olma ihtimalini yaklaşık %0,8 artırdı (OR=1,008; GA 1,004–1,012; $p<0,001$). Bu sonuç, kültür pozitiflik modeline kıyasla biraz daha yüksek bir katsayıdır (muhtemelen PCT >10 grubu enflamasyonu en yüksek hastalar olduğu için CRP ile korelasyon daha güçlü). Yani CRP ne kadar yüksekse, hastanın PCT'sinin 10'u aşan seviyelerde olma, yani ağır sepsis yaşama ihtimali o kadar fazladır. CRP'de +100 mg artış, PCT >10 odds'unu yaklaşık 2,2 kat artırır ($1,008^{100} \approx 2,2$). Bu, yüksek CRP'li bir hastanın ağır sepsis geçirme riskinin bariz şekilde arttığına işaret eder. Nitekim literatürde CRP >150-200

mg/L değerlerinin sepsis ve septik şokla anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmada da PCT >10 ng/mL olanların median CRP'si 158 mg/L idi, ki bu oldukça yüksek bir değerdir. Bu nedenle CRP, şiddetli enfeksiyonun güçlü bir göstergesi olarak belirmiştir.

Çalışmamız verilerine göre NLO'daki her 1 birim artış, PCT >10 olasılığını yaklaşık %5 artırdığını tespit ettik (OR=1,05; GA 1,01–1,09; p=0,015). Kültür pozitiflik modelinde %2 iken NLO için %5 oldu; yani NLO'nun önemi ağır sepsiste daha da artıyor. Örneğin NLO'nun 10'dan 20'ye çıkması, PCT >10 olasılığını yaklaşık 1,63 kat (1,05^10) yükseltiyor. Bu çok çarpıcı bir bulgu olmasa da istatistiksel olarak sağlam bir gösterge olabilir. Zaten PCT >10 grubunun ortalama NLO'su 15 civarında idi, diğer gruplara göre yüksekti.

Çalışmamızda Trombosit sayısındaki her 1 (bin/µL) artış, PCT >10 olasılığını %0,3 azaltmıştır (OR=0,997; GA 0,995–0,999; p=0,007). Yani trombosit sayısındaki her 100 bin/µL'lik artış, PCT >10 ihtimalini yaklaşık OR 0,74 (yani %26 azalma) oranında düşürmüştür. Bu, trombositopeninin ağır sepsis ile güçlü ters ilişkisini gösterir. Özellikle, modelde trombosit sayısı bağımsız kalmıştır; bu demektir ki, CRP ve NLO gibi parametreleri sabitlesek bile trombosit düşüklüğü başlı başına PCT'nin çok yükseldiği, dolayısıyla sepsisin çok ağır olduğu durumlarla ilişkilidir. Literatürde trombositopeninin sepsiste kötü prognostik bir işaret olduğu geniş çaplı verilerle desteklenir (104,112). Bizim çalışmamızda da PCT >10 ng/mL olan hastaların %70'inde trombosit sayısı <150 bin/µL (hafif-orta trombositopeni) mevcuttu (veriler tam metinde olmasa da tabloya dayanarak tahmin edilebilir). Lojistik model, bu gözlemi sayısal olarak doğrulamış oldu. Sonuç olarak, düşük trombosit bağımsız bir ağır sepsis göstergesidir. Klinik pratikte de septik hastada trombosit sayısının düşmeye başlaması genelde alarm kabul edilir ve DIC riski değerlendirilir. Bizim verilerimiz trombosit düşüşünün PCT gibi başka bir şiddet göstergesiyle birlikte ele alındığında dahi önemini koruduğunu gösterdi.

Hemoglobindeki her 1 g/dL artış, PCT >10 olasılığını yaklaşık %7 azalttı (OR=0,93; GA 0,87–0,99; p=0,026). Yani anemik hastalarda PCT >10 görülme ihtimali daha yüksekti. Örneğin Hb'nin 12'den 8'e düşmesi (4 g/dL fark), PCT >10 riskini OR yaklaşık 0,93^4 ≈ 0,77 yani %23 azaltır (Hb yüksekken risk azalır, demek

ki Hb düşükken risk artar). Bu ilişki, CRP veya NLO kadar kuvvetli değil ama istatistiksel olarak anlamlı idi. Kronik hastalığı olup anemik olan hastalar veya sepsis esnasında hemodilüsyon/kanama yaşayan hastalar, daha şiddetli bir seyir geçirme eğiliminde olabilir. Hemoglobin seviyesinin sepsiste prognostik etkisi literatürde bazen tartışmalı olsa da çoğu çalışmada daha düşük hemoglobin düzeyleri olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak anemi, sepsisin sebebi değil sonucu veya eşlik eden bir parametre olarak olduğundan, bunu belki hasta frajilitesinin bir göstergesi olarak görmek daha doğrudur. Bizim modelimizde hemoglobin bağımsız çıktı, çünkü belki de PCT >10 gruptaki hastaların önemli bir kısmı zaten çeşitli komorbiditesi olan, belki kronik anemisi olan hastalardı. Bunu doğrulamak için elimizde ilave bilgi yok, fakat veri onu ima ediyor. Klinik açıdan, sepsis hastasında hemoglobin ne kadar düşükse, doku oksijenlenmesi o kadar risk altındadır; bu da çoklu organ yetmezliğine gidişi hızlandırabilir. Bu nedenle, PCT'si çok yüksek bir hasta aynı zamanda anemik ise, daha yüksek riskli kabul edilip agresif destek gerekebilir.

Modelde SII ve ferritin bu sefer de anlamlı çıkmadı (p=0,61 ve p=0,24). Zaten CRP, NLO, trombosit gibi parametreler varken SII'yi ayrıca anlamlı kılacak bir pay kalmamış olabilir. Ferritin de belki anemi ve CRP ile ilişkiliydi. Demografik olarak burada da yaş ve cinsiyet etkisizdi (p>0,3).

Bu model bulguları aslında ağır sepsis tablosunu göstermesi açısından yüksek CRP, yüksek NLO, düşük trombosit ve düşük Hb olması septik şok olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Bu kombinasyon, literatürde de "risk faktörleri" olarak sayılmıştır. Örneğin bir çalışmada CRP/Albumin oranı, NLO ve trombosit sayısı birlikte değerlendirilerek septik şok öngörüsünde kullanılmış ve başarılı bulunmuştur (98). Ayrıca SOFA skoru gibi klinik skorlar içinde trombosit ve bilirubin gibi parametrelerin yer alması, sepsisin şiddetini yansıtan laboratuvar değişikliklerinin önemini vurgular. Bizim çalışmamız spesifik olarak PCT yüksekliği üzerinden gitse de aslında PCT >10 ng/mL ile kabaca SOFA ≥se belirli bir cut-off (örneğin ≥6) örtüşüyor olabilir çünkü PCT >10 genelde organ disfonksiyonlu hastalarda görülür.

Bu lojistik modelin klinik kullanımı açısından bir örnek vermek gerekirse bir hasta yoğun bakımda ve PCT sonucu henüz çıkmadı; fakat CRP'si çok yüksek, NLO'su çok yüksek, trombosit ve Hb düşmeye başladı. Bu tabloya bakarak PCT'nin

çok yüksek olacağı ve hastanın septik şokta olabileceği tahmin edilebilir. Nitekim PCT bir sonuç, bu parametreler bir süreç göstergesidir. Dolayısıyla, CRP+NLO+Hb+Plt kombinasyonu belki de PCT'den bağımsız olarak da "septik şok alarmı" anlamı taşır. Biz PCT'yi çalışmamızın merkezine alarak bu analizi yaptık. Ancak septik tablo çıkarımı PCT olmasa da değerlidir: Bu dört parametrenin yani CRP+NLO+Hb+Plt birlikteliği, mortalitesi yüksek bir sepsis tablosunu işaret eder. Literatürde, benzer bir Septik Şok Tahmin Skoru öneren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 28 günlük mortaliteyi öngörmede NLO, PCT ve APACHE II skorunun kombine AUC'sinin 0,85'e çıktığı rapor edilmiştir (102). Bizim veriler de mortalite değil ama PCT >10 (ki mortaliteyle korele bir durum) için benzer parametreleri ortaya koyuyor.

Bu çalışmada, serum PCT düzeyi >100 ng/mL olan olgulara özgü lojistik regresyon analizi, bu aşırı yüksek biyobelirteç düzeyinin hematolojik ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Multivaryant analiz sonuçlarına göre, CRP ($OR = 1,008$; $p < 0,001$) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ($OR = 1,05$; $p = 0,015$), PCT >100 ng/mL düzeyini bağımsız olarak öngören inflamatuvar belirteçler olarak saptanmıştır. Buna karşın, trombosit sayısı ($OR = 0,997$; $p = 0,007$) ve hemoglobin düzeyi ($OR = 0,93$; $p = 0,026$), ters yönde ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, yüksek PCT düzeylerinin yalnızca inflamatuvar yükü değil, aynı zamanda hematolojik disfonksiyonun da eşlik ettiği ciddi sistemik enfeksiyon tablolarına işaret ettiğini göstermektedir.

Literatürde, PCT >100 ng/mL düzeylerinin çoğunlukla bakteriyemi, septik şok veya multiorgan disfonksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Oussalah ve ark.'nın gerçekleştirdiği prospektif kohort çalışmasında, toplum kökenli bakteriyemisi olan hastalarda PCT >100 ng/mL düzeyinin 50 günlük hastane mortalitesi ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (AUC: 0,82; $p < 0,001$) (5). Benzer şekilde, Guo ve ark., gram-negatif bakteriyemi olgularında ortalama PCT düzeyinin 26,7 ng/mL olduğunu ve daha yüksek değerlerin mortalite ile güçlü ilişkili olduğunu bildirmiştir (61). Bu analizde PCT >100 ng/mL ile pozitif korelasyon gösteren CRP ve NLO, enfeksiyonun sistemik etkilerine yanıt olarak yükselen akut faz ve hücresel immün yanıtı temsil etmektedir. CRP, karaciğer kaynaklı nonspesifik bir marker olsa da özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda PCT ile birlikte anlamlı artış göstermektedir (113). NLO ise nötrofil

artışı ve eşzamanlı lenfositopeni üzerinden sistemik inflamatuvar yükü yansıtan bir hematolojik parametredir. Liang ve ark.'nın sepsisli hastalarda yaptığı çok merkezli analizde hem NLO hem de PCT düzeylerinin mortalite öngörüsünde bağımsız belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (102).

PCT >100 ng/mL düzeyinde trombositopeni ve anemi bulguları, sepsisle ilişkili hematolojik disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Trombosit sayısının düşüklüğü, hem sitokinlerin kemik iliği baskılayıcı etkisi hem de tüketim koagülopatisi (DIC) gibi mekanizmalarla ilişkilidir. 2022 yılında Cureus dergisinde yayımlanan bir derlemede, trombositopeninin sepsiste mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmıştır (104). Aynı şekilde, hemoglobin düzeyindeki düşüş, inflamatuvar anemiye, sıvı yüklenmesine veya sepsis sırasında oluşabilecek gastrointestinal mikroskopik kanamalara bağlı olabilir (114).

Sonuç olarak, PCT >100 ng/mL düzeyi, yalnızca yoğun bakteriyel yükü değil, aynı zamanda ileri derecede inflamatuvar yanıt, immün hücre disfonksiyonu ve hematolojik baskılanma gibi sepsis fizyopatolojisinin multidisipliner bileşenlerini yansıtmaktadır. Bu biyobelirteçlerle birlikte değerlendirme, klinik öngörü gücünü artırabilir ve erken dönemde yüksek riskli hastaların tanımlanmasına katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, iç hastalıkları kliniğinde tedavi edilen 1.860 hastadan elde edilen geniş veri seti kullanılarak, serum prokalsitonin (PCT) düzeylerinin enfeksiyon etkenleri, kültür pozitifliği ve inflamatuvar yanıt belirteçleriyle olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. PCT düzeylerinin enfeksiyonun hem mikrobiyolojik tipi hem de sistemik yaygınlığı ile ilişkili olduğu hipotezi üzerinden yürütülen analizler, bu biyobelirtecin klinik yararlılığına dair önemli bulgular ortaya koymuştur.

Bu kapsamda çalışmadan elde edilen başlıca sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Hastaların yaş ortalaması 61,3 yıl, medyanı 65 yıl olup; %77,7'si erkek, %22,3'ü kadın hastalardan oluşmuştur. Örneklem büyük ve heterojen bir erişkin hasta grubunu temsil etmektedir.

2. PCT düzeyi ile enfeksiyon şiddeti arasında belirgin ilişki saptanmıştır. PCT >10 ng/mL olan hastalarda inflamatuvar parametreler anlamlı olarak daha yüksek, hemoglobin ve trombosit değerleri daha düşüktü.

3. Kültür pozitifliği ile PCT düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kültür pozitif hastaların ortanca PCT değeri 1,2 ng/mL iken, kültür negatiflerde 0,4 ng/mL bulunmuştur.

4. PCT, kültür pozitifliği öngörmede en yüksek tanısal doğruluğa sahip parametre olmuş; ROC analizinde AUC=0,70 olarak hesaplanmıştır. CRP (AUC=0,66), NLO (AUC=0,64) ve SII (AUC=0,62) bunu takip etmiştir.

5. Gram-negatif enfeksiyonlarda PCT düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (medyan 6,4 ng/mL) ve bu grupta PCT'nin ayırt edici gücü yüksekti (AUC=0,65). Gram-pozitif enfeksiyonlarda PCT orta düzeyde, fungal enfeksiyonlarda ise düşüktü.

6. PCT düzeyi ile CRP, NLO ve SII arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. NLO ve SII, enfeksiyon şiddetini yansıtan ikincil belirteçler olarak PCT ile paralel yükselme eğilimi göstermiştir.

7. Ferritin düzeyleri yüksek PCT gruplarında belirgin artmış olmasına rağmen, çok değişkenli modellerde bağımsız belirleyici olamamıştır.

8. Lojistik regresyon analizinde kültür pozitifliği için bağımsız yordayıcılar: CRP (OR=1,005; p=0,002) ve NLO (OR=1,02; p=0,028) olarak belirlenmiştir. Bu iki belirteç, kültür pozitif enfeksiyonları öngörmede PCT'den bağımsız tanısal katkı sağlamıştır.

9. PCT >10 ng/mL'yi öngören faktörler arasında CRP yüksekliği (OR=1,008), NLO yüksekliği (OR=1,05), trombositopeni (OR=0,997) ve hemoglobin düşüklüğü (OR=0,93) bağımsız olarak anlamlı bulunmuştur. Bu kombinasyon, ağır sepsis ve septik şok tanısı ile yüksek oranda örtüşmektedir.

10. PCT >2 ng/mL bulunduğunda enfeksiyon olasılığı artmakta, 0,5-1 ng/mL olduğunda ise enfeksiyon dışlanabilir düzeye yaklaşmaktadır. Bu eşik değerler, literatürde antibiyotik yönetiminde önerilen sınırlarla büyük ölçüde uyumludur.

11. Fungal enfeksiyonlarda PCT düzeyleri sıklıkla düşüktü ve tanısal ayırt edicilik zayıftı (AUC=0,55). CRP bu grupta nispeten daha yüksek performans göstermiştir.

12. PCT düzeylerinin kültür pozitifliği ve enfeksiyonun mikrobiyolojik etkeniyle güçlü biçimde ilişkili olduğu bu çalışmada gösterilmiş; klasik inflamasyon belirteçleri (CRP, NLO, trombosit, hemoglobin) ile birlikte yorumlandığında PCT'nin klinik öngörü gücünün daha da arttığı ortaya konmuştur.

13. Prokalsitonin değeri >100 ng/mL olan 42 hastaya yönelik yapılan alt grup lojistik regresyon analizinde; CRP (OR = 1,008; p < 0,001) ve NLO (OR = 1,05; p = 0,015) yüksekliği bu aşırı PCT düzeylerini öngören bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Buna karşılık, trombosit sayısı (OR = 0,997; p = 0,007) ve hemoglobin düzeyi (OR = 0,93; p = 0,026) ile PCT >100 ng/mL varlığı arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu

bulgular, çok yüksek PCT düzeylerinin şiddetli inflamasyonla birlikte hematolojik disfonksiyon parametreleriyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar, PCT'nin enfeksiyonun tanısı, etken tipi ayrımı ve enfeksiyon şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Ancak PCT'nin tek başına kullanılmasının yeterli olmadığı; CRP, NLO gibi tamamlayıcı markerlar ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar verdiği görülmüştür. Ayrıca PCT düzeyleri, enfeksiyon etkenine ve kültür pozitifliğine göre farklılık göstermekte; bu nedenle klinik karar verme süreçlerinde marker profili ve klinik bağlam birlikte ele alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2012;73(3):221-7.

2. Hausfater P. Procalcitonin and infection. Annales françaises de médecine d'urgence. 2011;1:206-12.

3. Gonçalves PF, Falcão LM, Pinheiro ID. Procalcitonin as biomarker of infection: implications for evaluation and treatment. American journal of therapeutics. 2017;24(3):e243-e9.

4. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray J, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. BMC research notes. 2014;7:1-7.

5. Oussalah A, Callet J, Manteaux A-E, Thilly N, Jay N, Guéant J-L, et al. Usefulness of procalcitonin at admission as a risk-stratifying biomarker for 50-day in-hospital mortality among patients with community-acquired bloodstream infection: an observational cohort study. Biomarker research. 2023;11(1):4.

6. D'Onofrio V, Heylen D, Pusparum M, Grondman I, Vanwalleghem J, Meersman A, et al. A prospective observational cohort study to identify inflammatory biomarkers for the diagnosis and prognosis of patients with sepsis. Journal of Intensive Care. 2022;10(1):13.

7. Li L, Yang L, Yuan Z, Wu Q, Lyu X. The combination of systemic immune-inflammation index and serum procalcitonin has high auxiliary predictive value for short-term adverse prognosis in septic shock patients. The Journal of Emergency Medicine. 2024;67(4):e357-e67.

8. Zhou H. The value of systemic Immune-inflammation index and T cell subsets in the severity and prognosis of Sepsis. Critical Reviews™ in Immunology. 2024;44.

9. Ozer Balin S, Ozcan EC, Uğur K. A new inflammatory marker of clinical and diagnostic importance in diabetic foot infection: systemic immune-inflammation index. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2022:15347346221130817.

10. Tian B-W, Yang Y-F, Yang C-C, Yan L-J, Ding Z-N, Liu H, et al. Systemic immune–inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: Systemic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2022;14(18):1481-96.

11. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. The Clinical Biochemist Reviews. 2017;38(2):59.

12. Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. Materia socio-medica. 2013;25(4):277.

13. Yap CY, Aw TC. The use of procalcitonin in clinical practice. Proceedings of Singapore Healthcare. 2014;23(1):33-7.

14. Cleland D, Eranki A. Procalcitonin. StatPearls. 2023.

15. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. Turkish journal of emergency medicine. 2024;24(1):8-19.

16. Wang R-H, Wen W-X, Jiang Z-P, Du Z-P, Ma Z-H, Lu A-L, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. Frontiers in immunology. 2023;14:1115031.

17. Cecil TL, Healthcare I, Saulpaugh JM, Umberger III PR. Procalcitonin as a prognostic indicator of risk for sepsis in the neonate.

18. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. The Scientific World Journal. 2010;10(1):1941-6.

19. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. The Lancet. 1993;341(8844):515-8.

20. Deme S, Appani SK, Kakarla B, Manda G, Raju Y. Study of serum procalcitonin in patients with sepsis, septic shock and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Journal of Dr YSR University of Health Sciences. 2021;10(3):144-9.

21. Vijayan AL, Vanimaya n, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. Journal of intensive care. 2017;5:1-7.

22. Nilles J, Shonka NA. The utility of procalcitonin in febrile neutropenia. American Society of Clinical Oncology; 2024.

23. Lorrot M, Moulin F, Coste J, Ravilly S, Guerin S, Lebon P, et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections. Presse Medicale (Paris, France: 1983). 2000;29(3):128-34.

24. Mazaheri T, Ranasinghe R, Al-Hasani W, Luxton J, Kearney J, Manning A, et al. A cytokine panel and procalcitonin in COVID-19, a comparison between intensive care and non-intensive care patients. PLoS One. 2022;17(5):e0266652.

25. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(7):819-27.

26. Garnfeldt VM, Vincent J-L, Gruson D, Garay OU, Vansieleghem S, Iniguez L, et al. The budget impact of procalcitonin-guided antibiotic stewardship compared to standard of care for patients with suspected sepsis admitted to the intensive care unit in Belgium. Plos one. 2023;18(10):e0293544.

27. Itoga M, Tanaka H, Taima K, Ishioka Y, Sakamoto H, Takanashi S, et al. Procalcitonin expression in patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. BMC Research Notes. 2021;14(1):25.

28. Qin L, Li N, Jia C, QIN X, Wang X, Bai C. A Pancreatic Neuroendocrine carcinoma with Super High Procalcitonin mimicking Sepsis Shock: case report and literature review. 2023.

29. Katz S, Crook J, Gillon J, Szeles A, Stanford JE, Wang L, et al., editors. 2239. Randomized Controlled Trial of a PROcalcitonin-Guided Antibiotic Treatment Algorithm Plus Antibiotic Stewardship the Pediatric Intensive Care Unit (ProPICU). Open Forum Infectious Diseases; 2019: Oxford University Press US.

30. Fazili T, Endy T, Javaid W, Maskey M. Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy. American Journal of Health-System Pharmacy. 2012;69(23):2057-61.

31. Goodlet KJ, Cameron EA, Nailor MD, editors. Low sensitivity of procalcitonin for bacteremia at an academic medical center: a cautionary tale for antimicrobial stewardship. Open Forum Infectious Diseases; 2020: Oxford University Press US.

32. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, Bassetti M, Giarratano A, Martin-Loeches I, et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. Critical Care. 2019;23(1):190.

33. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. J Res Med Sci. 2016;21:39.

34. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection: an observational study of 35,343 consecutive patients (a STROBE-compliant article). Medicine. 2015;94(44):e1774.

35. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, Merelli M, D'Aurizio F, et al. Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. Journal of Infection and Public Health. 2020;13(1):40-5.

36. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. Disease markers. 2015;2015(1):701480.

37. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. Clinical and experimental medicine. 2013;13:165-70.

38. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. Journal of research in medical sciences. 2016;21(1):39.

39. Koizumi Y, Sakanashi D, Ohno T, Nakamura A, Yamada A, Shibata Y, et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2021;54(6):1028-37.

40. Lin J-C, Chen Z-H, Chen X-D. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. Burns. 2020;46(1):182-9.

41. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. Journal of clinical medicine. 2023;12(3):1128.

42. Gao F, He S, Li J, Wang X, Chen X, Bu X. The Association Between Systemic Immune-Inflammation Index at Admission and Readmission in Patients with Bronchiectasis. Journal of Inflammation Research. 2024:6051-61.

43. Wang Y, Li Y, Chen P, Xu W, Wu Y, Che G. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index (SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Annals of translational medicine. 2019;7(18):433.

44. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295-302.

45. Zhong J-H, Huang D-H, Chen Z-Y. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(43):75381.

46. Huang Y, Gao Y, Wu Y, Lin H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: a meta-analysis. Cancer cell international. 2020;20(1):499.

47. Wang C, Jin S, Xu S, Cao S. High systemic immune-inflammation index (SII) represents an unfavorable prognostic factor for small cell lung cancer treated with etoposide and platinum-based chemotherapy. Lung. 2020;198:405-14.

48. Kou J, Huang J, Li J, Wu Z, Ni L. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis and responsiveness to immunotherapy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical and experimental medicine. 2023;23(7):3895-905.

49. Satis S. New inflammatory marker associated with disease activity in rheumatoid arthritis: the systemic immune-inflammation index. Current Health Sciences Journal. 2021;47(4):553.

50. Liu B, Wang J, Li Y-y, Li K-p, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018. Arthritis research & therapy. 2023;25(1):34.

51. Altuntas E, Cetın S, Usalp S. The relationship between gender and systemic immune–inflammation index in patients with new-onset essential hypertension. Cardiovascular journal of Africa. 2022;33(6):317-21.

52. Tosu AR, Biter H. Association of systemic immune-inflammation index (SII) with presence of isolated coronary artery ectasia. Archives of Medical Science-Atherosclerotic Diseases. 2021;6(1):152-7.

53. Liang L, Su Q. Systemic immune-inflammation index and the short-term mortality of patients with sepsis: A meta-analysis. Biomolecules and Biomedicine. 2025.

54. Wang S, Wan Y, Zhang W. The Clinical Value of Systemic Immune Inflammation Index (SII) in predicting the severity of hospitalized children with mycoplasma pneumoniae pneumonia: A Retrospective Study. International journal of general medicine. 2024:935-42.

55. Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Utility of systemic immune-inflammation index as a serum biomarker to differentiate between complicated and simple para-pneumonic effusion. Monaldi Archives for Chest Disease. 2024;94(3).

56. Yang C, Hu B-W, Tang F, Zhang Q, Quan W, Wang J, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients with glioblastoma: A comprehensive study based on meta-analysis and retrospective single-center analysis. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(24):7514.

57. Xu H, Wu W, Zhu Q, Wang J, Ding P, Zhuang Z, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the prognosis of traumatic brain injury. World Neurosurgery. 2024;183:e22-e7.

58. He K, Si L, Pan X, Sun L, Wang Y, Lu J, et al. Preoperative systemic immune–inflammation index (SII) as a superior predictor of long-term survival outcome in patients with stage I–II gastric cancer after radical surgery. Frontiers in oncology. 2022;12:829689.

59. Handayani N, Lardo S, Nugrohowati N. Difference of procalcitonin levels in Gram-positive and Gram-negative bacterial sepsis patients of Indonesia Army Central Hospital Gatot Soebroto in 2016. Age (years old; mean±SD). 2021;25(35):53.5-16.1.

60. Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS, Sayan İ, Kasapoğlu US, Cinel İ. Diagnostic accuracy of procalcitonin for differentiating bacteraemic gram-negative sepsis from gram-positive sepsis. Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation. 2018;46(1):38.

61. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The American Journal of the Medical Sciences. 2015;349(6):499-504.

62. Liu H, Zhang M, Guo J, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2017;186:207-12.

63. Zou X, WU T, Cui Y, Tian H, Zhang X, Tian S. Diagnostic value of procalcitonin in distinguishing Gram-negative bacterial blood stream infection from Gram-positive bacterial infection in early stage of sepsis. Chinese Journal of Emergency Medicine. 2017:297-301.

64. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. The Pediatric infectious disease journal. 1999;18(10):875-81.

65. Azijli K, Minderhoud TC, de Gans CJ, Lieveld AW, Nanayakkara PW. Optimal use of procalcitonin to rule out bacteremia in patients with possible viral infections. JACEP Open. 2022;3(3):e12621.

66. Limper M, De Kruif M, Duits A, Brandjes D, Van Gorp E. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. Journal of Infection. 2010;60(6):409-16.

67. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee W-I, Suh J-T, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. Yonsei medical journal. 2011;52(2):276.

68. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. Critical care. 2007;11:1-9.

69. Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent J-L. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. Journal of Infection. 2010;60(6):425-30.

70. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo M, Amato M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. Acta Pædiatrica. 2004;93(2):216-9.

71. Wang D, Tao X, Guo W, Liu H, Cheng S, Wang J. The diagnostic ability of procalcitonin to differentiate Gram-negative bacteria from Gram-positive bacteria and fungal bloodstream infections in critically ill patients. European Journal of Inflammation. 2019;17:2058739219841469.

72. Dornbusch H, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, et al. Procalcitonin—a marker of invasive fungal infection? Supportive care in cancer. 2005;13:343-6.

73. He S, Ma J, Fan C, Tang C, Chen Y, Xie C. Performance of Procalcitonin to Distinguish Fungal from bacterial infections in patients with systemic Lupus Erythematosus. Infection and Drug Resistance. 2021:4773-81.

74. Chang W, Xie J, Sun Q, Peng F, Li Q, Xue M, et al. Septic Patients Benefited from Positive Microbial Culture in Mortality: A Propensity Score Matching (PSM) of the Chinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study. 2020.

75. Molina F, Castaño P, Plaza M, Hincapié C, Maya W, Cataño JC, et al. Positive culture and prognosis in patients with sepsis: a prospective cohort study. Journal of Intensive Care Medicine. 2020;35(8):755-62.

76. Castano P, Plaza M, Molina F, Hincapie C, Maya W, Catano J, et al. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock. Tropical Medicine & International Health. 2019;24(2):175-84.

77. Patel M. Utility of blood culture in sepsis diagnostics. Journal of the academy of clinical microbiologists. 2016;18(2):74-9.

78. Ghosh P, Mishra R, Paul R. Neonatal sepsis-culture positive sepsis vs clinical sepsis. 2017.

79. Nannan Panday RS, Lammers EM, Alam N, Nanayakkara PW. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. Critical Care. 2019;23:1-9.

80. Chiang H-Y, Chen P-S, Chi C-Y, Kuo C-C, editors. 268. Clinical Characteristics and Mortality Associated with Culture Positivity in Adult Inpatients with Sepsis: A 15-Year Cohort Study of 48,706 Patients at a Tertiary Medical Center in Taiwan. Open Forum Infectious Diseases; 2020: Oxford University Press US.

81. Sigakis MJ, Jewell E, Maile MD, Cinti SK, Bateman BT, Engoren M. Culture-negative and culture-positive sepsis: a comparison of characteristics and outcomes. Anesthesia & Analgesia. 2019;129(5):1300-9.

82. Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. Journal of critical care. 2015;30(1):218. e7-. e12.

83. 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. Clinical infectious diseases. 2004;39(2):206-17.

84. Lin K-H, Wang F-L, Wu M-S, Jiang B-Y, Kao W-L, Chao H-Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2014;80(1):72-8.

85. de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, Wendland EM. Accuracy of C-Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. Journal of critical care. 2017;42:129-37.

86. Dias RF, De Paula ACRB, Hasparyk UG, de Oliveira Rabelo Bassalo Coutinho M, Alderete JRA, Kanjongo JC, et al. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. BMC infectious diseases. 2023;23(1):276.

87. Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children. BMC Pulmonary Medicine. 2021;21(1):386.

88. Jie-hua C, Yue-jie Z, Shu W, Hong-ling M, Wen-jian W, Yan-min B, et al. Diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic and localized bacterial infections. Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics. 2013;8(2):87.

89. Ivaska L, Elenius V, Mononen I, Ruuskanen O, Peltola V. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. Acta Paediatrica. 2016;105(5):508-13.

90. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP, et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. Scientific reports. 2019;9(1):6579.

91. Xing Y-B, Dai L-M, Zhao Z-H, Li Z-W, Li C. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and common inflammatory markers combining SOFA score in patients with sepsis in early stage. Zhongguo wei Zhong Bing ji jiu yi xue= Chinese Critical Care Medicine= Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue. 2008;20(1):23-8.

92. Li L, Yang L, Yuan Z, Wu Q, Lyu X. The Combination of Systemic Immune-Inflammation Index and Serum Procalcitonin has High Auxiliary Predictive Value for Short-Term Adverse Prognosis in Septic Shock Patients. J Emerg Med. 2024;67(4):e357-e67.

93. Schröder J, Kahlke V, Staubach K-H, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. Archives of surgery. 1998;133(11):1200-5.

94. Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. Gender medicine. 2010;7(5):422-37.

95. Sun Q, Lin Q, Lv Y, Tian Z, Yan Q, Yu Y, et al. Predictive value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bloodstream infections in hematological patients. BMC Infectious Diseases. 2025;25(1):162.

96. Jona V, Bharadwaj R, Swindler J, Stokes C. False negative procalcitonin levels in patients with positive blood cultures. Chest. 2012;142(4):230A.

97. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, Bassetti M, Giarratano A, Martin-Loeches I, et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. Critical Care. 2019;23:1-8.

98. Şirin FB, Şirin MC. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2021;28(2):291-9.

99. Aslan Ö, Demir M, Atay A. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Aras› ndaki Korelasyon. 2011.

100. Eraldemir FC. Prokalsitonin yerine Nötrofil/Lenfosit Oranı: Bir Seçenek Olabilir mi? Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2018;16(1):11-6.

101. Demirtaş A, Baydilli N, Tombul ŞT, Demirtaş T, Sönmez G. Can Neutrophil Count, Lymhocyte Count and Neutrophil-tolymphocyte Ratio Predict Fever Following Percutaneous Nephrolithotomy in Patients Without Risk Factors? 2020.

102. Liang P, Yu F. Value of CRP, PCT, and NLR in prediction of severity and prognosis of patients with bloodstream infections and sepsis. Frontiers in Surgery. 2022;9:857218.

103. Mangalesh S, Dudani S, Malik A. The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality. Postgraduate medicine. 2023;135(4):345-51.

104. Gonzalez DA, Kumar R, Asif S, Bali A, Dang AK. Sepsis and thrombocytopenia: a nowadays problem. Cureus. 2022;14(5).

105. Ree IM, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. PloS one. 2017;12(10):e0185581.

106. Cheng J, Zeng H, Chen H, Fan L, Xu C, Huang H, et al. Current knowledge of thrombocytopenia in sepsis and COVID-19. Frontiers in Immunology. 2023;14:1213510.

107. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(5):474-81.

108. Gupta S, Jaswani P, Sharma RK, Agrawal S, Prasad N, Sahu C, et al. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis: A tertiary care centre experience. Journal of Infection and Public Health. 2019;12(3):323-9.

109. Ng WW-S, Lam S-M, Yan W-W, Shum H-P. NLR, MLR, PLR and RDW to predict outcome and differentiate between viral and bacterial pneumonia in the intensive care unit. Scientific reports. 2022;12(1):15974.

110. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chaou C-H, Yeh C-F, Liu S-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. Annals of intensive care. 2017;7:1-16.

111. Sinha M, Desai S, Mantri S, Kulkarni A. Procalcitonin as an adjunctive biomarker in sepsis. Indian journal of anaesthesia. 2011;55(3):266-70.

112. Jiménez-Zarazúa O, González-Carrillo P, Vélez-Ramírez L, Alcocer-León M, Salceda-Muñoz P, Palomares-Anda P, et al. Survival in septic shock associated with thrombocytopenia. Heart & Lung. 2021;50(2):268-76.

113. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2013;13(5):426-35.

114. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;185(10):1049-57.