

# Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Ve Septik Şok Belirtileri Olan Hastalarda Prokalsitoninin Tanısal Ve Prognostik Değeri

The Diagnostic And Prognostic Value Of Procalcitonin Level In Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome And Septic Shock Symptoms

Ayşegül SEREMET KESKİN<sup>1</sup>, Deniz ATAKENT<sup>2</sup>, Güven ÇELEBİ<sup>3</sup>, Nihal PİŞKİN<sup>4</sup>, Hande AYDEMİR<sup>5</sup>, Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI<sup>6</sup>, Ayça Görkem MUNGAN<sup>7</sup>, Firuzan KÖKTÜRK<sup>8</sup>

## ÖZET

Sepsis, teşhis yöntemlerindeki ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen özellikle şok, multiorgan yetmezliğiyle komplike olduğunda yüksek mortalite ve morbiditeye sahip klinik tablodur. Bu nedenle sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, gereksiz tedaviden kaçınmak ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı, özgül laboratuvar testine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) ve septik şok belirtileri olan hastalarda prokalsitoninin (PCT) tanısal ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza SIYS, sepsis, ağır sepsis, septik şok bulguları olan hastalar alındı. Hastalar 14 gün boyunca takip edildi. Hastaların çalışmaya alındığı ilk gün (T0), 3. gün (T3), 7. gün (T7) ve 10. günlerde (T10); PCT, c-reaktif protein (CRP), sedimentasyon ve lökosit değerlerine bakıldı. Tanıda, SIYS, sepsis ayrımının yapılmasında, sepsiste mortalite tahmini açısından prognostik faktör olarak PCT, CRP, sedimentasyon ve lökosit düzeylerinin değeri araştırıldı.

Çalışmaya toplam 94 hasta alındı. T0'da bakılan PCT, CRP değerlerindeki fark gruplar (SIYS, sepsis, ağır sepsis, septik şok) arasında anlamlıydı. PCT, SIYS grubu dışında tüm gruplarda anlamlı olarak yüksek saptandı. CRP, septik şok grubundaki hastalarda SIYS grubundakilere göre anlamlı olarak yüksekti. Sedimentasyon ve lökosit değerleri için gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hastalar 14 günlük takip sürecinde ex olanlar ve yaşayanlar olarak ikiye ayrıldığında 0, 3 ve 7. Günlerde ölçülen PCT değerleri ex olan hastalarda daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Sedimentasyon değerlerinde ise ex olan ve yaşayan hastalar arasında tüm ölçümlerde anlamlı fark saptanmadı. Hastalar takip süresi sonunda değerlendirildiğinde yapılan tüm PCT ölçümlerinde (0, 3, 7, 10. gün) yaşayan hastalarda zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak; PCT'nin sepsisli hastalarda sepsis, SIYS ayrımında ve hasta takibinde prognozun belirlenmesinde önemli ve klinisyene yol gösterici bir belirteç olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** CRP, infeksiyon, lökosit, prokalsitonin, sedimentasyon, sepsis

<sup>1</sup> Uzman Doktor, SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, E mail: aseremetkeskin@yahoo.com, Orcid no: 0000-0002-9224-4999

<sup>2</sup> Prof. Dr. Medlab® tanı merkezi, E mail: akdumand@yahoo.com, Orcid no:0000-0002-8429-6181

<sup>3</sup> Prof. Dr. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı, Email: guvencelebi@yahoo.com, Orcid no: 0000-0003-4035-6864

<sup>4</sup> Prof. Dr. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı, Email: nihal\_piskin@yahoo.com, Orcid no:0000-0002-5963-592X

<sup>5</sup> Prof. Dr. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı, Email: drhaydemir@yahoo.com, Orcid no: 0000-0003-0652-2048

<sup>6</sup> Doç.Dr., SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, E mail: nefiseoztoprak@yahoo.com, Orcid no: 0000-0001-6382-2229

<sup>7</sup> Prof.Dr., Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı, E mail: agorkem.mungan@beun.edu.tr, Orcid no:0000-0001-6560-7696

<sup>8</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilimdalı, E mail: furuzan.kokturk@beun.edu.tr, Orcid no: 0000-0001-6560-7696



## ABSTRACT

Despite new advancements in the diagnosis and treatment of sepsis, its mortality and morbidity is still high especially when complicated with shock and multiorgan dysfunction. For that reason there is a need to have a specific and sensitive laboratory test which will guide the clinician for the accurate and early diagnosis of sepsis, for monitoring the effectiveness of treatment and deciding the accurate time to end treatment in order to avoid unnecessary treatment. In this study the diagnostic and prognostic value of PCT in patients with SIRS and septic shock symptoms were evaluated. A total of 94 patients, ages ranging between 22 and 75 with SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock symptoms were included in the study. They were followed for 14 days. PCT, CRP, erythrocyte sedimentation rates, peripheral blood leucocyte levels were recorded on the first day of the follow up period before the start of antibacterial treatment (T0), on the third day (T3), seventh day (T7) and tenth day (T10). The importance of PCT, CRP, erythrocyte sedimentation rates, peripheral blood leucocyte levels in the differential diagnosis of SIRS and sepsis and their prognostic value were evaluated. On T0 PCT and CRP levels were significantly different between the groups ( $p<0.001$ ,  $p=0.046$  respectively) but there were no significant difference in erythrocyte sedimentation rates and peripheral blood leucocyte levels between the groups ( $p=0.058$ ,  $p=0.684$  respectively). PCT levels were significantly high in all groups except in patients with SIRS. CRP levels were significantly higher in patients with septic shock than in patients with SIRS but there were no significant difference between the other groups. Patients who died during the follow up period were grouped as "died patients" and patients who were alive at the end of 14 days were grouped as "alive patients". On T0, T3, T7 PCT levels were significantly higher in died patients than the alive patients ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.019$  respectively). CRP and leucocyte levels were significantly different on T3 ( $p=0.03$ ,  $p=0.02$  respectively) but there were no significant difference on T0 and T7 between the two groups (respectively for CRP  $p=0.257$ ,  $p=0.355$ , for leucocyte levels  $p=0.492$ ,  $p=0.147$ ). There were no significant difference in erythrocyte sedimentation rates at all times between the two groups (respectively  $p=0.942$ ,  $p=0.403$ ,  $p=0.621$ ). When patients were finally assessed at the end of the follow up period, a significant decrease in PCT levels were observed in alive patients ( $p<0.001$ ). In conclusion, we think that PCT is an important marker which guides the clinician in the differential diagnosis of sepsis and SIRS and when evaluating the prognosis.

**Key words:** CRP, infection, , leucocyte, procalcitonin, , sedimentation, sepsis

## GİRİŞ

Sepsis, özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan yaşlı, bağımsızlığı baskılanmış ve durumu kritik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (Müler, vd. 2000:977-83) . Birçok yeni tedavi modellerine rağmen tanı ve tedavideki gecikmeler nedeni ile YBÜ' lerde mortalite oranlarında sepsis birinci sırada yer almaktadır (Minio, vd. 2012data brief) . Hastanede gerçekleşen ölümlerin %30-50'sinin sepsise bağlı geliştiği düşünülmektedir (Lui, vd.2014:90-92). Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları özgül olmadığından sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIYS) neden olan enfeksiyon dışı durumlardan ayırımı da zordur (Günel, vd.2011:31-5). İnflamatuvar belirteç olarak kullanılan; ateş, lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) gibi parametrelerin çoğu değişik güvenilirlikte ve nonspesifiktir. Sepsisin tanısındaki güçlükler nedeni ile yeni belirteçlerin bulunmasına yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Sepsisin tanısı ve takibinde kullanılan önemli bir belirteç de prokalsitonindir (PCT).

PCT, sepsiste gelişmekte olan inflamatuvar reaksiyonların şiddetinden etkilenen kalsitonin öncüsü bir prohormondur. Sağlıklı bireylerde PCT düzeyi ya çok düşük ( $<0.15$  ng/ml) veya saptanamayacak düzeydedir. Sepsis ve ciddi invazif bakteriyel enfeksiyon olgularında serum PCT düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği ve uygun antibiyotik tedavisi ile düzeyinin hızla düştüğü bilinmektedir. Bununla birlikte ağır viral enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar hastalıklarda PCT düzeyi değişmemektedir (Meisner.2000, Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. Stuttgart: Thieme).

PCT, 116 aminoasitten (aa) oluşan, moleküler ağırlığı 13 kilodalton (kD) olan bir proteindir. PCT'nin aa dizilimi kalsitonin prohormonu ile eşdeğerdir. Normal sağlıklı bireylerde aktif kalsitonin tiroid bezinin C-hücreleri tarafından yapılır ve salgılanır (Günel, vd.2011:31-5). Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanmış sepsisli hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır. İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden de salındığı bilinmektedir (Meisner.2000, Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, Maruna, vd.200:57-61). PCT yarılama ömrü 25-30 saat kadardır.

Sağlıklı kişilerde PCT, 0,5 ng/ml'den daha düşüktür. 0,5-2 ng/ml arasındaki değerler genellikle hafif yükselme olarak kabul edilir. 2-5 ng/ml arası orta derecede artış, 5 ng/ml'yi geçen değerler çok yüksek PCT seviyeleridir. 10 ng/ml'nin üzeri ağır sepsisi ve septik şoku düşündürür. Viral enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda serum PCT düzeyi 1 ng/ml'yi geçmez. Sepsis PCT değerini 1000 ng/ml'ye kadar yükselttiği görülmüştür (Meisner.2000, Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, Maruna, vd.200:57-61).

Bu çalışmada SIYS ve septik şok belirtileri olan hastalarda PCT'nin tanısal ve prognostik değerinin araştırılması planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında hastanemize başvuran enfeksiyon hastalıkları kliniğince izlenen SIYS, sepsis, ağır sepsis veya septik şok belirtileri olan belli bir enfeksiyon odağı saptanan veya saptanamayan 94 hasta dahil edildi. 75 yaş üzeri hastalar, terminal dönem kanser hastaları, gebeliği olanlar ve masif kan transfüzyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Sepsis tanısı ve derecelendirilmesi 1992 ACCP/SCCM konsensus konferans tanımlarına göre yapıldı. Tüm hastalar 14 gün boyunca takip edildi. Hastaların çalışmaya alındığı ilk gün (T0) ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, glaskow koma skoru kaydedildi. CRP, sedimentasyon, tam kan sayımı, arteriyel kan gazı, total ve direkt bilirubin, serum elektrolit (Na, K), albumin, üre, kreatin düzeylerine bakıldı. Tüm hastalardan iki adet eş zamanlı kan kültürü, idrar kültürü, enfeksiyöz odağa yönelik olarak alınabilen hastalardan trakeal aspirat veya balgam, derin doku, varsa dren kültürleri alındı. Hastaların tanı anında Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skorları hesaplandı. Çalışmanın protokolü Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından incelenip uygun bulunmasının ardından (2009/04) hastalardan çalışmaya katılma onamları alındı. Sepsis, ağır sepsis, septik şok tanıları konulan hastalara uygun empirik antibiyoterapi başlandı.

Hastalardan çalışmaya alındığı ilk gün antibakteriyel tedaviye başlamadan önce (T0), tedavi başladıktan sonraki üçüncü gün (T3), yedinci gün (T7) ve onuncu günde (T10) PCT, CRP, sedimentasyon, lökosit için toplam dört kez periferik venöz kan örneği alındı.

PCT'nin çalışılması için jel seperatörlü biyokimya tüplerine 5 cc kan alındı. 20-30 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlardan Biomerieux Minividas (İtalya) cihazında aynı firmaya ait BRAHMS PCT (Fransa) kiti kullanılarak, Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) metodu ile prokalsitonin düzeyleri bakıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart hata, kategorik yapıdaki

veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğu grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Conover testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen tekrarlı ölçümler için zamana göre değişimler Friedman testi ile analiz edildi. Friedman testinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon test i ile yapıldı. Değişkenlerin en iyi kesim noktalarının bulunmasında Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 22 ve 75 yaş arasında değişen, 35 (% 37,2) kadın, 59 (% 62,8) erkek olmak üzere toplam 94 hasta alındı. Hastaların 17'si (% 18,1) SIYS, 51'i (%54,3) sepsis, 15'i (% 16) ağır sepsis, 11'i (% 11,7) septik şok olarak kabul edildi ve bu şekilde gruplandırıldı. SIYS grubu dışında kalan, klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanan 77 hastaya antibiyoterapi başlandı. Hastaların ortalama tedavi süresi 10,2±5,4 gündü (min 1 gün, max 36 gün).

Çalışmaya alınmış olan hastalar on dört gün boyunca takip edildi. Hastalar on dört günlük takip süresi boyunca ex olanlar ve yaşayanlar olarak ikiye ayrıldığında, 94 hastadan 29'unun (% 30,9) takip süresinin ilk 10 günü içinde ex olduğu görüldü. Ex olanlar ve yaşayanların gruplara göre dağılımına bakıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı idi (p<0.001). En çok hasta kaybının (10/29) % 34,5 ile septik şok grubunda olduğu görüldü (Tablo1).

**Tablo 1:grupların ondört günlük takip süresindeki mortalite verileri**

	SIYS		SEPSİS		AĞIR SEPSİS		SEPTİK ŞOK		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ex olanlar	3	3.3	8	8.5	8	8.5	10	10.6	29	30.9	<0.001
Taburcu olanlar	14	14.9	43	45.7	7	7.4	1	1.1	65	69.1	

Hastaların çalışmaya alındıkları andaki APACHE II, SAPS II ve SOFA skorları bakımından gruplar arasındaki fark anlamlıydı (her üç skor için  $p < 0,001$ ). Sepsis düzeyi ağırlaştıkça mortalite skor ortalamalarının da arttığı görüldü. Hesaplanan APACHE II, SAPS II ve SOFA skorları 14 günlük takip süresi içinde ex olan ve yaşayan hastalarda incelendiğinde her üç skor için ex olan ve yaşayan hastalar arasındaki fark anlamlıydı (sırası ile  $p=0.003$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Ex olan hastalarda, mortalite skor ortalamalarının yaşayan hastalara oranla daha yüksek olduğu saptandı.

Sepsis, ağır sepsis, septik şok tanısı alan 77 hastanın enfeksiyon odağı olarak % 33,8'inde nozokomiyal pnömoni (NKP), % 20,8'inde üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), % 16,9'unda toplum kökenli pnömoni (TKP), % 3,9'unda yumuşak doku enfeksiyonu (YDE), % 1,3'ünde intraabdominal enfeksiyon (İAE), % 1,3'ünde santral sinir ,  $p=0,403$ ,  $p=0,621$ ) ( Tablo 2).

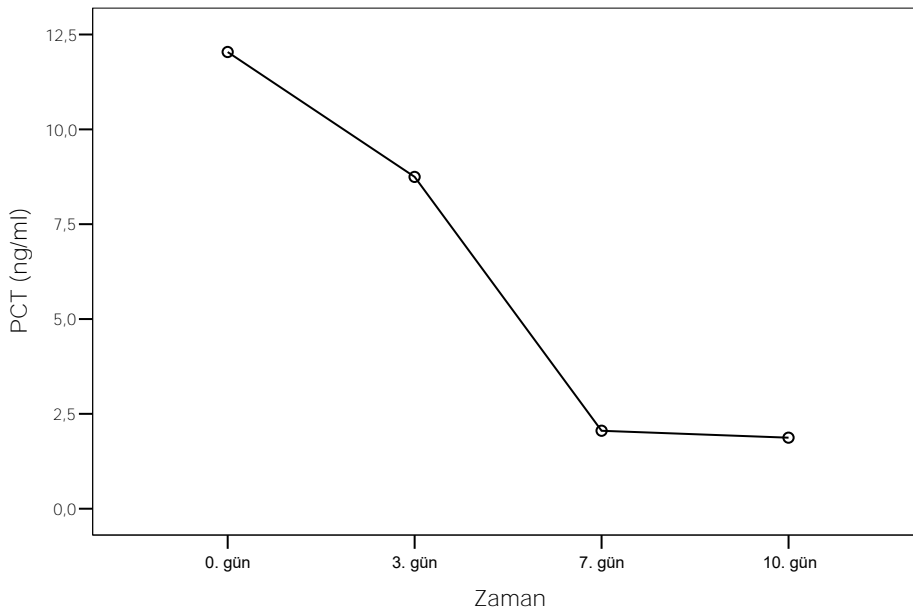
sistemi (SSS) enfeksiyonu, 1,3'ünde nazokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu (NKDE) saptandı. Eş zamanlı iki veya daha fazla enfeksiyon odağı, hastaların %20,8'inde (16/77) tespit edildi. Enfeksiyon tipleriyle gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Enfeksiyon odağının tipleriyle mortalite arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastalar 14 günlük takip sürecinde ex olanlar ve yaşayanlar olarak ikiye ayrıldığında 0, 3 ve 7. günlerde ölçülen PCT değerleri ex olan hastalarda daha yüksekti. (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,019$ ). Eş zamanlı CRP ve lökosit değerlerinde 3. gün yapılan ölçüm dışında (sırasıyla  $p= 0,030$ ,  $p=0,021$ ), 0 ve 7. günlerde yapılan ölçümlerde yaşayan ve ex olan hastalar arasında fark saptanmadı (sırasıyla CRP için  $p=0,257$ ,  $p=0,355$ , lökosit için  $p=0,492$ ,  $p=0,147$ ). Sedimentasyon değerlerinde ise ex olan ve yaşayan hastalar arasında tüm ölçümlerde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,942$

**Tablo 2: PCT, CRP, Sedimentasyon ve Lökosit değerlerinin zaman içindeki değişimi**

	0.Gün x±s.h		3. gün x±s.h		7. gün x±s.h		10. gün x±s.h	
	Ex olan	Yaşayan	Ex olan	Yaşayan	Ex olan	Yaşayan	Ex olan	Yaşayan
<b>PCT</b>	22.5±8	7.8±3.2	7,8±3,4	5.4±2.7	16.5±8.9	1.4±0.5	-*	1.5±0.5
<b>CRP</b>	141±21	113±12	132±18	98±12	130±45	90±13	-*	52±9
<b>Sedimentasyon</b>	57±4.5	58±3.5	60±6.4	54±3.4	56±13	49±3	-*	51±4
<b>Lökositx10<sup>3</sup></b>	17.9±1.33	17.5±0.7	16.9±1.4	13.3±0.7	17±3.2	12.1±0.7	-*	11.1±0.7

Yaşayan hastalarda PCT düzeylerinin 14 günlük takip süreci içerisindeki seyri değerlendirildiğinde zaman içinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ) (Şekil 1).



**Şekil 1:yaşayan hastalarda zamana göre PCT eğrisi**

PCT değerlerinin on dört günlük takip süresi sonunda ex olan ve yaşayan hastalardaki zamana göre değişimi karşılaştırıldığında, yaşayan ve 0, 3, 7. Gün değerleri olan (n=57) hastada PCT düzeyinde anlamlı şekilde azalma görüldü ( $p<0,001$ ). Ex olan hastalarda PCT düzeyinde zaman içerisinde artış olmasına rağmen, 0, 3, 7. gün değeri olup ex olan hasta sayısı (n=6) düşük olduğundan bu durum istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Aynı şekilde CRP, sedim, lökosit değerlerinde yaşayan hastalarda zaman içerisinde anlamlı şekilde azalma izlendi (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ).

SIYS, sepsis, ağır sepsis, septik şok gruplarında 0. gün bakılan PCT, CRP, lökosit ve sedimentasyon değerleri incelendiğinde PCT ve CRP değerleri için gruplar arasındaki fark anlamlı iken (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,046$ ), sedimentasyon ve lökosit değerleri için anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,058$ ,  $p=0,684$ ). PCT, SIYS grubu dışındaki tüm gruplarda anlamlı olarak yüksek saptandı. CRP, septik şok grubundaki hastalarda SIYS grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek iken, diğer gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3: PCT, CRP, Sedimentasyon ve Lökosit değişkenlerinin gruplara göre dağılım**

		SIRS	SEPSİS	AĞIR SEPSİS	SEPTİK ŞOK	p
PCT	(x±s.h)	0.2±0.1	4.7±1.2	32.8±13.6	38.2±18.8	<0.001
	min-max	0.03-2.7	0.08-45	0.3-200	0.3-200	
CRP	(x±s.h)	90±30	114±11	124±28	203±44	0.046
	min-max	3-442	10-480	3-402	3-480	
Sedimentasyon	(x±s.h)	52±7	57±3.7	74±6	51±7	0.058
	min-max	14-98	11-114	33-110	10-107	
Lökosit x10 <sup>3</sup>	(x±s.h)	16.4±1.3	17.9±0.9	17.0±1.4	19.2±2.2	0.684
	min-max	3.2-29.1	2.2-37.6	5.6-30.6	8.0-29.6	

Hastaların sıfır, üç ve yedinci günlerdeki PCT cut off değerlerinin mortaliteyi göstermesi açısından duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı. Tablo 4'de mortaliteyi göstermesi açısından ROC eğrilerinden elde edilen PCT cut off değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü verilmiştir. PCT düzeyinin tanı anında SIYS, sepsis ayrımı için ROC

eğrilerinden elde edilen en iyi cut off değeri 0,07 ng/ml olarak bulundu. Cut off değeri 0,07 ng/ml alındığında tanı için PCT'nin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 76,4 olarak bulundu. Bu değer 2,44 ng/ml olarak alındığında ise duyarlılığın % 50,6 ile azaldığı fakat özgüllüğün % 100 olarak arttığı görülmüştür.

**Tablo 4: PCT değerlerinin mortaliteyi göstermesi açısından ROC eğrilerinden elde edilen en iyi cut off değerlerinin duyarlılık ve özgüllükleri**

	Cut off değeri	AUC	%95 CI	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
PCT 0	0.9	0.76	0.66-0.84	86.2	66.1
PCT 3	0.4	0.76	0.66-0.84	84.2	63.0
PCT 7	3.0	0.79	0.66-0.88	66.6	87.7

## TARTIŞMA

Sepsiste erken tanı klinisyenler için halen önemli bir sorun oluşturmaktadır. Sepsiste gerekli olan destek tedavisinin yanında, antimikrobiyal tedaviye de hızlı ve doğru bir şekilde zaman kaybetmeden başlanması gerekmektedir. Enfeksiyonun klinik ve rutin laboratuvar bulguları özgül olmadığından sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, ayrıca gereksiz tedaviden kaçınılması ve tedavinin zamanında sonlandırılması için klinisyene rehberlik edecek, daha duyarlı, özgül belirteçlere ihtiyaç vardır.

PCT, inflamatuvar yanıtı erken dönemde gösterebilen, özellikle ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanısında

kullanılan özgül ve duyarlı bir belirteç olarak gündeme gelmiştir<sup>6,8</sup>. Yüksek PCT düzeylerinin enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu ve hasta takibinde prognostik bir belirteç olarak da kullanılabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ( Carol, vd.2002:1-9, Wu, vd. 2017:91, Lutz, vd.2016:74-81).

Sepsis YBÜ'lerinde mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Tüm dünyada her yıl 26 milyon kişi sepsis tanısı almaktadır. Bu hastaların ortalama 1/3'ü kaybedilmektedir. Sepsisin şiddeti arttıkça mortalite oranları da artmaktadır. Sepsiste %30, ağır sepsiste %50, septik şokta %80'e varan mortalite oranları bildirilmiştir (<http://globalsepsisalliance.com/gsa-news-and-info/> Jawad I JOGH. 2012). Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınmış





olan 94 hastanın 29'u (% 30,9) takip süresinin ilk 10 günü içinde yaşamını yitirdi. Yaşamını yitiren hastaların % 34,5'i septik şok, % 27,6'sı ağır sepsis, % 27,6'sı da sepsis grubundaydı.

Çalışmamızda hastaların çalışmaya alındığı gün bakılmış olan APACHE II skor ortalaması SIYS grubunda 14,6±0,9, sepsis grubunda 18±0,9, ağır sepsis grubunda 23,5±2,7, septik şok grubunda 33,9±2,2, SAPS II skor ortalamaları SIYS grubunda 33,5±2,7, sepsis grubunda 36,9±1,4, ağır sepsis grubunda 45,7±2,8, septik şok grubunda 57±3,2 iken SOFA skor ortalamaları SIYS grubunda 1,9±0,5, sepsis grubunda 2,3±0,2, ağır sepsis grubunda 5,6±2,8, septik şok grubunda 10±0,9 olarak hesaplandı. APACHE II, SAPS II, SOFA skor ortalamaları bakımından gruplar arasındaki fark anlamlıydı (p<0,001). Septik şok grubundaki hastalarda her üç skor için de skor ortalamaları anlamlı olarak daha yüksekti. Takip süresi sonunda skorlar ex olan ve yaşayan hastalarda değerlendirildiğinde her 3 skor da ex olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Bizim bulgularımızı destekler şekilde diğer çalışmalarda da APACHE II, SAPS II ve SOFA skorlarının kaybedilen olgularda daha yüksek olduğu bu skorların mortalite tahmininde yararlı olduğu bildirilmiştir (Balcı, vd.2005:29-34, Sadaka, vd.2017:907-910, Seymaur, vd.2016:762-774).

Gazi Üniversitesinde 2007 yılında yapılan çalışmada da sepsise neden olan enfeksiyonlar sırasıyla; alt solunum yolu enfeksiyonları, İAE, ventilatör ilişkili pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonu, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve ÜSE olarak saptanırken (Günel, 2007 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi sepsisli hastalarda prokalsitonin: tanısal ve prognotik değeri. Tez çalışması Ankara ), Meriç ve arkadaşlarının yaptığı 131 hastalık çalışmada sepsise neden olan enfeksiyonlar en sık sırasıyla; pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, ÜSE ve cerrahi alan enfeksiyonları olarak saptanmıştır (Meriç, vd.2005:297-302). Demirdağ ve arkadaşlarının 40 sepsisli hastada yaptıkları çalışmada ise en sık saptanan enfeksiyon odakları sırası ile pulmoner sistem, ÜSE, kan dolaşımı enfeksiyonu ve İAE olarak bildirilmiştir (Demirbağ, vd.2003,21-24). Bizim çalışmamızda da en sık saptanan odak pulmoner sistem enfeksiyonlarıydı, tüm bu veriler, bizim verilerimiz ile benzerdir.

Çalışmamızda 27 hastanın kan kültüründen etken patojen izole edilmiş olup, %51,7'si Gram-pozitif, %49,3'ün de Gram-negatif üreme mevcuttu. Kan kültüründe Gram-pozitif ve Gram-negatif etken üreyen hastalar PCT düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, kan kültüründe Gram-negatif etken üreyen hastalarda bakılan PCT düzeyinin kan kültüründe Gram-pozitif etken üreyenlere göre daha yüksek olduğu saptandı (p=0,007). Yapılan çalışmalarda da çalışmamızı destekler şekilde Gram-negatif ile Gram-pozitif kaynaklı bakteriyeminin ayırımı PCT değerlerinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (Bilgili, vd.2018:38-43, gua, vd.2015:499-504).

Çalışmaya alınan hastalar 14 günlük takip süresi sonunda ex olanlar ve yaşayanlar olarak ikiye ayrıldığında, hastaların 0, 3 ve 7. günlerde ölçülmüş olan PCT ortalamaları ex olan

hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, CRP, lökosit ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Takip süresi bitiminde yaşayan hastalarda PCT'nin zaman içindeki değişimine bakıldığında tüm zamanlarda yapılan ölçümlerde anlamlı azalma olduğu tespit edildi (p<0,001). Bu veriler ve literatürdeki veriler serum PCT düzeylerinin sepsisli hastalarda tanı anında ve takip süresince prognozun belirlenmesinde önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (Günel, vd.2011:31-35, Yağlı, vd.2010:42-50, Erenler, vd.2017:175-182, Sönmezler, vd.2015:96-112).

Çalışmamızda hastalar SIYS, sepsis, ağır sepsis, septik şok olarak gruplara ayrılmış ve sepsisin ağırlık derecesi değerlendirilmiştir. Tanı anında (0. gün) ölçülen PCT değer ortalamalarının SIYS grubunda 0,2±0,1 ng/ml, sepsis grubunda 4,7±1,2 ng/ml, ağır sepsis grubunda 32,8±13,6 ng/ml septik şok grubunda ise 38,2±18,8 ng/ml olduğu görüldü. Gruplar arasında PCT düzeyleri arasındaki fark anlamlı idi (p<0,001). PCT değerleri, tanı anında sepsisli hastalarda SIYS tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. Sepsisin ağırlık derecesi ile mortalite oranlarında ki artışa paralel olarak PCT değerlerinde de anlamlı artış saptandı (p<0,001). Bu verilerde yine bize, tanı anında bakılan PCT düzeyinin, SIYS, sepsis ayırımında ve sepsisin ağırlık derecesi ile prognozun belirlenmesinde önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (Ortatatlı, vd.2006:23-30, Tan, vd.2019:5852-9, Rojas, 2016, Journal of Academic Hospital Medicine. Procalcitonin in Sepsis ).

Çalışmamızda hastaların sıfır, üç ve yedinci günlerdeki cut off değerlerine bakılarak PCT'nin prognozu göstermesi açısından duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı. Yapılan birçok çalışmada PCT'nin prognozu göstermesi açısından duyarlılığı % 35-100, özgüllüğü ise % 26-100 arasında bildirilmiştir (Sierra, vd.2007:127-139, Wacker, vd.2013:426-35). Bizim çalışmamızda mortalite açısından sıfırinci gün PCT değerinin 0,9 ng/ml olmasının duyarlılığı % 86,2, özgüllüğü % 66,1, üçüncü gün PCT değerinin 0,4 ng/ml olmasının duyarlılığı % 84,2, özgüllüğü % 63, yedinci gün PCT değerinin 3 ng/ml olmasının duyarlılığı % 66,6 ve özgüllüğü % 87,7 olarak saptandı. Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarda da bizim çalışmamızla benzer şekilde PCT'nin mortaliteyi gösterme açısından duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük olarak bulunmuştur (Esen, vd.2011:100-106). Çalışmamızda PCT için ROC eğrisine bakıldığında 0, 3 ve 7. günlerde belirtilen bu değerlerden daha düşük cut off değerleri alındığında duyarlılığın arttığı fakat aynı zamanda özgüllüğün daha da azaldığı görülmüştür.

Çalışmamızda tanı anında SIYS, sepsis ayırımında PCT'nin en iyi cut off değeri 0,07 ng/ml olarak bulunmuştur. PCT cut off değeri 0,07 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 76,4 olarak saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalardaki PCT cut off değeri, duyarlılık ve özgüllüğü Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5: Bazı çalışmaların tanı için PCT cut off değeri, duyarlılık ve özgüllüğü**

	PCT cut off değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Ugarte, vd.	0,6 ng/ml	67,0	61,0
Esen, vd.	1,31 ng/ml	73,0	83,0
Brunkhort, vd.	2,0 ng/ml	96,0	86,0
Arkader, vd.	0,5 ng/ml	73,0	67,0
Güven, vd.	2,0 ng/ml	100	81,0
Chirouze , vd.	0,4 ng/ml	95,5	57,4
Delevaux, vd.	0,5 ng/ml	81,0	81,0

Sonuç olarak, PCT düzeyinin sepsis olgularında erken dönemde anlamlı düzeyde arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ve mortalitesi ile korele olduğu gözlenmiştir. Sepsis

#### KAYNAKÇA

Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Oskay TS, Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome, *Arch Dis Child*; 2006, 91:117-20.

Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U. Septik ve nonseptik hastalarda APACHE II, APACHE III, SOFA skorlama sistemleri, trombosit düzeyleri ve mortalite. *Ulusal Travma Dergisi*; 2005,11(1): 29-34.

Bilgili B, Haliloğlu M., Aslan M.S. , Sayan İ., Kasapoğlu U.S., İsmail Cinel, Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Differentiating Bacteraemic Gram-Negative Sepsis from Gram-Positive Sepsis, *Türk J Anaesthesiol Reanim*; 2018, 46: 38-43.

Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*.2000, 26:148-152.

Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002, 20:1-9

Demirbag K, Özden M, Gödekmerdan A ve ark. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF-a ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg*; 2003, 16(1): 21-24.

Erenler AK., Yapar D., Terzi Ö., Comparison of Procalcitonin and C-reactive Protein in Differential Diagnosis of Sepsis and Severe Sepsis in Emergency Department, *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal*, 2017,44(2) :175-182.

Esen F, Çelebi S, Tuğrul S, Çakar N, Telci L. SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok olgularında yeni bir tanı, takip ve prognoz kriteri: Prokalsitonin. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2011, 29:100-106.

Gunal O, Ulutan F., Erkorkmaz U, Sepsisli Hastalarda Prokalsitoninin Prognoz Değeri, *Klimik Dergisi*, 2011, 24(1): 31-5.

tanısında ve prognozun belirlenmesinde PCT düzeyleri klinisyene yol gösteren önemli bir belirteçtir.

Guo S, Zhou Y, Hu Q, Yao J. and Wang H. Procalcitonin Is a Marker of Gram-Negative Bacteremia in Patients With Sepsis, *Am J Med Sci*. 2015, 349(6): 499–504.

Günal Ö. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi sepsisli hastalarda prokalsitonin: tanılal ve prognozistik değeri. Tez çalışması Ankara 2007.

Güven H, Altıntop L, Baydin A, Esen Ş, Aygun D, Hokelek M, Doganay Z, Bek Y. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis, *Am J Emerg Med*. 2002;20(3);202–6.

Hélène C, Helder R, Gil Norbert, KhayatJean-Marie Estavoyer Thierry May Bruno Hoen, Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever , *Clinical Infectious Diseases*, 2002,35(2), 156–61

<http://globalsepsisalliance.com/gsa-news-and-info/> Jawad I JOGH. 2012.

Isabelle D; Marc A; Olivier A; René-Jean B; Michèle C; Jean-Charles P, Procalcitonin Measurement for Differential Diagnosis Between Pulmonary Embolism and Pneumonia, *Critical Care Medicine*, 2003.

Lautz, A. J., Dziorny, A. C., Denson, A. R., O'Connor, K. A., Chilutti, M. R., Ross, R. K., & Weiss, S. . Value of procalcitonin measurement for early evidence of severe bacterial infections in the pediatric intensive care unit. *The Journal of pediatrics*, 2016, 179, 74-81.

Liu V, Escobar G, Green J.D, Soule J. Whippy A., Angus D.C., Iwashyna T.J., Hospital Deaths in Patients With Sepsis From 2 Independent Cohorts, *JAMA*. 2014;312(1):90-92.

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

Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000, 49 (1):57-61

Meriç M, Willke A, Çağlayan Ç, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidens, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis*, 2005, 58:297-302.



Minino et al, NCHS Data Brief 2012 Meisner M. Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 2000.

Müller B, Becker KL, Schachinger H, et al, Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med, 2000, 28(4):977-83.

Ortatatlı M, Dizer U, Beker C, Özgüven V. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanı ve takibinde prokalsitonin, Kocatepe Tıp Dergisi; 2006, 7(1): 23-30.

Rojas-Moreno C, Regunath H. Journal of Academic Hospital Medicine. Procalcitonin in Sepsis. 2016.

Sadaka F., Ethmane Abou El Maali, Cytron M.A., Fowler K., Javaux V. M., O'Brien J, Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems, J Clin Med Res. Nov; 2017, 9(11): 907–910.

Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., & Deutschman, C. S., Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) Jama, 2016, 315(8), 762-774.

Sierra R. C-Reactive Protein and Procalcitonin as markers of infection, inflammatory response, and sepsis, Clinical Pulmonary Medicine, 2007, 14(3):127-139.

Sonmezer MÇ, Tulek N, Bakteriyel İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler, Klimik Dergisi, 2015, 28(3): 96-102.

Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. Journal of cellular biochemistry. 2019; 120(4):5852-9.

Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P, Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis, Lancet Infect Dis, 2013, 13: 426–35.

Wu, C. C., Lan, H. M., Han, S. T., Chaou, C. H., Yeh, C. F., Liu, at all. 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), 91.

Yağlı N., Ok G, Tok D., Taneli F, Ulman C, Erbüyün K, Sepsis Tanısında Prokalsitonin Belirleyiciliği, Yoğun Bakım Derg, 2010, 10;9(1):42-50.