



Prokalsitoninin Bakteriyemik Gram Negatif Sepsisin Gram Pozitif Sepsisten Ayırımında Tanısal Doğruluğu

Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Differentiating Bacteraemic Gram-Negative Sepsis from Gram-Positive Sepsis

Beliz Bilgili¹ , Murat Haliloğlu² , Melek Süzer Aslan² , İsmet Sayan² , Umut Sabri Kasapoğlu² , İsmail Cinel¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Bilgili B, Haliloğlu M, Süzer Aslan M, Sayan İ, Kasapoğlu US, Cinel İ. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Differentiating Bacteraemic Gram-Negative Sepsis from Gram-Positive Sepsis. Turk J Anaesthesiol Reanim 2018; 46: 38-43.

ORCID IDs of the authors: B.B. 0000-0003-3466-0771; M.H. 0000-0001-6597-2810; M.S.A. 0000-0002-6469-1213; İ.S. 0000-0002-0560-5346; U.S.K. 0000-0003-2869-9872; İ.C. 0000-0002-7595-1295.

Amaç: Sepsisten şüphe edilen hastalarda bakteriyeminin tanınması sağ kalım açısından oldukça önemlidir. Bakteriyemi varlığını destekleyen veya dışlayan, etken patojen grubu hakkında fikir verebilen, ucuz, hızlı ve güvenilir bir biyobelirteç yararlı olabilir. Bu çalışmada, yoğun bakımda yatan, bakteriyemi saptanmış sepsis hastalarında prokalsitonin (PCT) düzeyinin etken olan patojen ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Yoğun bakım yatışı sırasında sepsis tanısı alan, eş zamanlı kan kültürü ve prokalsitonin serum düzeyi gönderilen, kan kültüründe üreme olması ile bakteriyemi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler, PCT, lökosit, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, lenfosit, lökosit/lenfosit oranı, kan kültüründe üreyen patojen grubu geriye dönük olarak kaydedildi.

Bulgular: Bakteriyemi saptanan 136 sepsis hastası çalışmaya alındı. PCT düzeyi gram negatif grubunda 7,31 ng mL⁻¹, gram pozitif grubunda 0,46 ng mL⁻¹ bulundu. PCT için %70,83 duyarlılık ve %84,21 özgüllük ile eşik değer ≤1,3 olarak belirlendi. PCT değeri için receiver operating characteristics eğri altındaki alan 0,80 olarak hesaplandı.

Sonuç: Gram negatif sepsis hastalarında gram pozitif sepsis hastalarına göre daha yüksek PCT değerleri bulunmuştur. Sonuçlarımız, Gram negatif ile gram pozitif kaynaklı bakteriyeminin ayırımında PCT değerlerinin yararlı bir araç olabileceği yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, prokalsitonin, bakteriyemi

Objective: The identification of bacteraemia in patients with suspected sepsis is crucial for survival. A cheap, fast and reliable biomarker, which can predict the causative pathogen group, may be useful to confirm or exclude the presence of bacteraemia. This study aimed to evaluate the relationship between procalcitonin (PCT) and the causative pathogen in intensive care patients with sepsis and bacteraemia.

Methods: Patients with diagnosed sepsis, a positive blood culture and measured serum procalcitonin levels during their intensive care unit stay were included in the study. Demographic data, PCT level, leukocyte count, C-reactive protein level, creatinine level, lymphocyte count, leukocyte/lymphocyte ratio and the group of the pathogen that detected in the blood culture were retrospectively recorded.

Results: Overall, 136 sepsis patients who were diagnosed with bacteraemia were included in the study. The PCT level was 7.31 ng mL⁻¹ in the gram-negative group and 0.46 ng mL⁻¹ in the gram-positive group. For PCT, the sensitivity was 70.83% and the specificity was 84.21%, with the cut-off value being ≤1.3. The area under the receiver operating characteristics curve for PCT was 0.80.

Conclusion: Patients with gram-negative sepsis had higher PCT values than those with gram-positive sepsis. Our results suggest that PCT value may be a useful tool for distinguishing between gram-negative and gram-positive bacteraemia.

Keywords: Sepsis, procalcitonin, bacteraemia

Giriş

Bakteriyemi, özellikle yoğun bakım hastalarında sepsise yol açan infeksiyonlar içinde ciddi seyreden, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir durumdur. Sepsisten şüphe edilen hastalarda bakteriyeminin tanınması ve erken, uygun ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanması sağ kalım açısından oldukça önemlidir (1). Uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi artan mortalite için bir risk faktörüdür (2). Ek olarak, uygun olmayan antimikrobiyal tedavi antibiyotik direncine ve çoklu ilaç dirençli patojenlerle gelişen ikincil infeksiyonlara neden olmaktadır (3). Bakteriyemiye neden olan patojenin kesin tanısı için altın standart kan kültürüdür, ancak kan kültürünün sepsis tanısında kullanımında kısıtlılıklar bulunmaktadır. Kan kültürü 24-48 saatte sonuç vermektedir ve hastaların %30'unda kan kültürü negatif bulunmaktadır (4). Günümüzde patojen DNA'sını tanıyan polimeraz zincir reaksiyon (PCR) bazlı tanı sistemleri bile altı saat içinde sonuç vermektedir, bu sistemler oldukça pahalıdır ve özel ekipmanlara gereksinim vardır (5). Bakteriyemi varlığını destekleyen

veya dışlayan, etken patojen grubu hakkında fikir verebilen, ucuz, hızlı ve güvenilir bir biyobelirteç antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesinde yararlı olabilir.

Prokalsitonin (PCT), tiroidin C hücreleri veya akciğer, barsak nöroendokrin hücrelerinden salınan, 116 amino asitten oluşan, kalsitonin hormonunun öncül proteinidir. Normal şartlar altında dolaşımda çok düşük miktarda bulunurken, infeksiyon durumlarında serumda hızla yükselir (6). Kritik hastalarda, infeksiyon ve infeksiyon dışı enflamatuvar durumları ayırt etmede değerli bir biyobelirteçtir ve bu hasta grubunda sepsis için prognostik değere sahiptir (4, 7, 8). Sepsis hastalarında antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde ve antibiyotik kesilme kararının verilmesinde kullanılmaktadır (9). Böylece gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımı önlenerek, hem maliyet azaltılmış hem de dirençli patojen gelişimi için önlem alınmış olmaktadır. Bu nedenlerle PCT, sepsiste tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde en çok kullanılan biyobelirteç olmuştur.

Prokalsitonin, sistemik bakteriyel infeksiyonları öngörmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, bakteriyel infeksiyonları viral infeksiyonlardan ayırt edebilir (10). Bakteriyemide olası patojenin öngörülebilmesi, ampirik antimikrobiyal tedavinin hızlı ve uygun şekilde düzenlenmesi ile hasta sonuçları üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Bazı çalışmalar gram-negatif ve gram-pozitif bakteri kaynaklı bakteriyemilerin ayırımında PCT düzeyinin kullanılabileceğini ama bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim olduğunu vurgulamaktadırlar (10-12).

Bu çalışmada, yoğun bakımda yatan, bakteriyemi saptanmış sepsis hastalarında PCT düzeyinin etken olan patojen ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Retrospektif, gözlemsel olarak Helsinki bildirgesine uygun olarak planlanan klinik çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (09.2016.0243/70737436-050.06.04) sonrası Yoğun Bakım Ünitimizde 24 aylık dönemde yatmış hastaların tıbbi kayıtları incelenerek yapıldı. Yoğun bakım yatışı sırasında Sepsis-3 tanımına uygun olarak sepsis tanısı alan (13), eş zamanlı kan kültürü ve prokalsitonin serum düzeyi gönderilen, kan kültüründe üreme olması ile bakteriyemi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ünitimizde sepsis düşünülen tüm hastalarda PCT serum düzeyi bakılmaktadır. Ciddi travma, majör cerrahi, yanık, ciddi böbrek ve karaciğer yetersizliği gibi PCT düzeyini etkileyebilecek infeksiyon dışı nedenleri olan hastalar ve kan kültüründe birden fazla patojen üreyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri, SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) skorları, PCT, lökosit, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, lenfosit, PML/lenfosit oranı, kan kültüründe üreyen patojen grubu kaydedildi. Aynı hastada birden fazla bakteriyemi atağı saptandığında, sadece ilk atak sırasındaki veriler çalışmaya dahil edildi.

Kan kültürü için uygun koşullarda, eş zamanlı iki farklı bölgeden 10'ar ml tam kan alınarak BACTEC aerob ve anareob şişelere inoküle edildi (Becton Dickinson, Sparks, MD). Hastalardan toplam iki set kan kültürü alındı. Pozitif sinyal olan şişelerden gram boyama ve kültür için örnek alınarak matrix-asisted laser desorption/ionization-time-of-light (MALDI-TOF) spektrometri ile mikroorganizma tanımlaması yapıldı. PCT düzeyleri serumdan otomatik sistem ile ölçüldü (VIDAS B.R.A.H.M.S assay, bioMerieux, Marcy L'Etoile, Fransa). Üretici firmanın belirlediği test pozitifliği alt sınırı 0.05 ng mL⁻¹ idi.

Bakteriyemi, bir veya daha fazla şişede mikrobiyal üreme olarak tanımlandı. Koagülaz-negatif stafilokok, *Corynebacterium* spp. ve diğer cilt florasına ait bakteriler tek bir şişede ürediklerinde kontaminasyon olarak kabul edildiler. Cilt florasına ait patojenler iki ayrı bölgeden alınmış kan kültüründe üremesi halinde etken patojen olarak kabul edildiler. Kan kültüründe üreyen ve etken kabul edilen patojene göre hastalar gram pozitif (GP) kaynaklı bakteriyemi ve gram negatif (GN) kaynaklı bakteriyemi olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, Q₁, Q₃, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel inceleme ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel veriler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ile değerlendirildi. Nicel veriler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Gram (+) ve gram (-) olguları ayırt etmede prokalsitonin düzeyine ilişkin eşik değer belirlenmesi için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi, eşik değer en yüksek Youden Index'i değerine sahip prokalsitonin düzeyi olarak belirlenmiştir. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

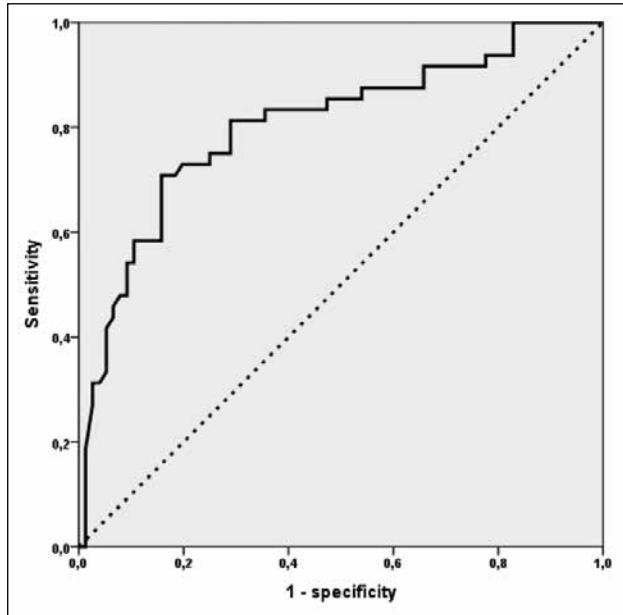
Bulgular

Çalışmanın yapıldığı 24 aylık dönemde Yoğun Bakım Ünitimizde toplam 410 sepsis tanısı alan ve kan kültürü yapılmış hasta yatmıştır. 136 hastanın kan kültüründe üreme saptandı. Beş kan kültüründe çoklu mikroorganizma, 7 kan kültüründe fungus üremesi olduğu için 12 hasta çalışma dışı bırakılarak, toplam 124 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların %50,8'i (n=63) kadın, %49,2'si (n=61) erkek, ortalama yaş 56,31±19,69 idi. Yetmiş altı (%61,3) hastanın kan kültüründe GN bakteri, 48 (%38,7) hastanın kan kültüründe GP bakteri üremesi oldu. Prokalsitonin düzeyi GN grubunda (7,31 ng mL⁻¹) GP grubuna (0,46 ng mL⁻¹) göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). CRP değerleri de prokalsitonine benzer şekilde GN grubunda anlamlı yüksek bulundu (p=0,03). Her iki grup SOFA skoru ve septik şok varlığı dikkate alındığında hastalık şiddeti açısından benzerdi (p=0,477, p=0,839, sırasıyla). İki grubun lökosit, kreatinin, lenfosit, PML/lenfosit değerleri benzerdi (Tablo 1).

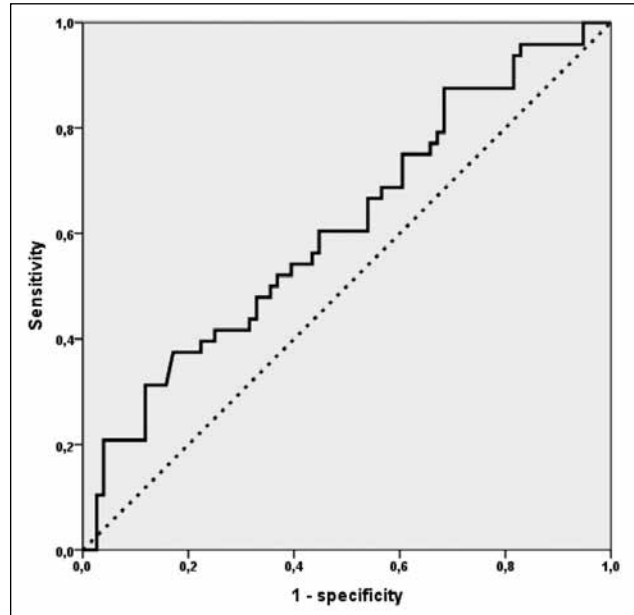
Tablo 1. Gram pozitif ve gram negatif bakteriyemi gruplarının özellikleri

	Gram (+)	Gram (-)	p
	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Cinsiyet (E/K), n (%)	24 (39,3) / 37 (60,7)	24 (38,1) / 39 (61,9)	*0,886
Yaş, Ort±SS	52,29±20,91	58,84±18,57	^b 0,071
SOFA skoru, Ort±SS	6,13±4,10	6,52±4,66	^b 0,477
Septik şok, n (%)	25 (52)	41 (53,9)	*0,839
Lökosit	10500 (5900-18825)	10500 (7700-13900)	^c 0,743
Lenfosit	800 (700-1700)	1000 (400-1200)	^c 0,264
PML/lenfosit	7,83 (5,26-17)	8,40 (6-23)	^c 0,160
PCT	0,46 (0,25-2,30)	7,31 (2,12-20,72)	^c <0,001 [#]
CRP	95,15 (39,30-180)	150,5 (76-212,40)	^c 0,033*
Kreatinin	0,88 (0,55-2,31)	1,01 (0,47-2,81)	^c 0,552

^aPearson chi-square test, ^bStudent's t test, ^cMann-Whitney U test, *p<0,05; [#]p<0,001. Q1: First quartile, 25th percentile, Q3: Third quartile, 75th percentile, SOFA: sepsis-related organ failure assessment; PML: polimorfonükleer lökosit; PCT: prokalsitonin; CRP: C-reaktif protein



Şekil 1. Prokalsitonin değerleri için ROC eğrisi



Şekil 2. C-reaktif protein değerleri için ROC eğrisi

Gram negatif ve Gram Pozitif kaynaklı olguları ayırt etmede PCT için farklı kesme düzeylerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. PCT için %70,83 duyarlılık ve %84,21 özgüllük ile eşik değer $\leq 1,3$ olarak belirlendi. PCT değeri için ROC eğri altındaki alan 0,80 olarak hesaplandı (%95 CI: 0,722-0,887, $p<0,001$) (Şekil 1).

Gram negatif ve Gram pozitif olguları ayırt etmede CRP için farklı kesme düzeylerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. CRP için % 82,89 duyarlılık ve % 58,1 özgüllük ile eşik değer $\leq 1,8$ olarak belirlendi. CRP değeri için ROC eğri altındaki alan 0,61 olarak hesaplandı (%95 CI: 0,512-0,716, $p=0,033$) (Şekil 2). PCT ve CRP değerleri için elde

edilen ROC eğrileri altında kalan alanlar arasındaki farkın (ort:0,191, %95 CI:0,081-0,300) anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$).

Tartışma

Bakteriyemisi olan sepsis hastalarında, prokalsitonin değerlerinin etken patojen grubu ile ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, kan kültüründe gram negatif bakteri üreyen hastalarda prokalsitonin düzeyi, gram pozitif bakteri üreyen hastalara göre anlamlı yüksektir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriyemiyi ayırt edebilmek için PCT eşik değeri 1,3 ng mL⁻¹ olarak bulunmuştur.

Sepsis patogenezinde rol oynayan konak inflamatuvar kaskad, gram negatif ve gram pozitif ajanlar tarafından aktive olmaktadır. İnflamatuvar kaskadın aktivasyonu ilk olarak etken ajan parçalarının (PAMPs: pathogen associated molecular patterns) Toll-like reseptörler (TLRs) tarafından algılanması ile gerçekleşir. TLR4 gram negatif bakteri lipopolisakaritini tanıırken, TLR2 gram pozitif bakteri lipoteikoik asidini tanıır. TLRs aktivasyonu sonrası nuklear faktör κ B ve diğer medyatörler ile inflamatuvar kaskadın farklı yollarının tetiklenmesi, proinflamatuvar sitokin ve akut faz reaktanlarının sentezine yol açar (14). GN infeksiyonlar, GP infeksiyonlara göre daha fazla TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 artışına neden olurlar (15). GP ve GN infeksiyonlarda farklı plazma düzeylerinde sitokin artışları PCT düzeyleri için de gösterilmiştir (16). Aynı zamanda, yüksek PCT düzeyleri inflamasyonun şiddeti ile korelasyon göstermektedir (11). GN bakteriyemisinin, GP bakteriyemiye göre inflamatuvar yanıtı daha fazla uyardığı ortaya konulmuş ve bunun GN bakteriyemide daha yüksek PCT değerlerinin nedeni olduğu ileri sürülmüştür (17).

Çalışmamızda GN bakteriyemisi olan sepsis hastalarında PCT ortanca değeri $7,31 \text{ ng mL}^{-1}$, GP bakteriyemisi olan sepsis hastalarında $0,46 \text{ ng mL}^{-1}$ olarak saptanmış ve GN ve GP bakteriyemiye ayırt edebilmek için PCT eşik değeri $1,3 \text{ ng mL}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde yatan, pozitif kan kültürü olan 166 sepsis tanıli hastanın dahil edildiği çalışmada, PCT düzeyi GN grubunda $8,90 \text{ ng mL}^{-1}$ GP grubunda $0,73 \text{ ng mL}^{-1}$ olarak saptanmıştır (11). Sepsis tanıli 292 ve sepsis şüphesi olan 31 hastanın dahil edildiği ve 328 bakteriyemi atağının incelendiği çalışmada ise PCT'nin değerleri GN ve GP bakteriyemide sırasıyla $7,47 \text{ ng mL}^{-1}$ ve $0,48 \text{ ng mL}^{-1}$ bulunmuş ve GN bakteriyemi GP bakteriyemi ayrımı için PCT eşik değeri $2,44 \text{ ng mL}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır (18). Bu değerler çalışmamız ile uyumludur.

Yoğun bakımda yatan hastaların çalışma popülasyonunun %39'unu oluşturduğu, sepsiste yüksek PCT'nin değerlerinin gram negatif bakteriyemi için bir belirteç olduğu sonucuna varılan çalışmada, PCT GN bakteriyemide $26,7 (0,09-188,3) \text{ ng mL}^{-1}$ ve GP bakteriyemide $0,84 (0,05-18,8) \text{ ng mL}^{-1}$ bulunmuştur. GN ve GP bakteriyemi ayrımı için PCT eşik değeri $6,47 \text{ ng mL}^{-1}$ hesaplanmıştır. GN bakteriyemi olan grupta SOFA 6, GP bakteriyemi olan grupta SOFA 4 hesaplanmıştır, iki grup arasında hastalık ciddiyeti açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,06$) (12). GP bakteriyemi hastalarının medyan PCT değeri çalışmamız ile benzerlik gösterirken, GN bakteriyemi olan hastaların medyan PCT değeri bizim değerimizden oldukça yüksektir. Sözü edilen çalışmada PCT ölçümü için kullanılan yöntem bizim çalışmamızda kullanılan yöntemden farklıdır. Çalışmamızda kullanılan yöntem ile elde edilen sonuçlarda eğer PCT değeri 100'ün üstünde ise >100 olarak ifade edilmekte ve direkt sayısal değer belirtilmemektedir. GN bakteriyemisi olan hastalarda PCT, $0,09-188,3$ değer aralığında bulunmuş olup, 100'ün üstündeki

değerlerde sayısal olarak istatistik değerlendirmesine katılmıştır. GP bakteriyemisi olan hastalarda PCT, $0,05-18,8$ değer aralığında bulunmuş olup, 100 değerinin üstünde hasta bulunmamaktadır. Ayrıca bu çalışmada her iki grup arasında hastalık ciddiyeti açısından fark bulunmamaktadır. Bu faktörlere bağlı olarak PCT medyan ve eşik değerleri çalışmamız ile benzer değildir. Charles ve ark. (19) tarafından yapılan yoğun bakımda yatan hastalarda saptanan 92 bakteriyemi atağının dahil edildiği çalışmada; PCT değerleri GN grupta medyan $39,0 (0,41-746) \text{ ng mL}^{-1}$, GP grupta medyan $5,42 (0,07-169) \text{ ng mL}^{-1}$, GN-GP bakteriyemi ayrımında PCT eşik değeri 16 ng mL^{-1} bulunmuştur. PCT değerleri çalışmamız ile benzerlik göstermemektedir. Bu çalışmada da PCT düzeyi farklı bir cihaz ile gerçekleştirilmiştir ve PCT değerleri 100'ün üstünde sayısal olarak verilmiştir, hem GN hem de GP grupta 100 üstü değerler mevcuttur. Heterojen ve değişik grup hasta popülasyonları, hastalık şiddetinin farklılığı ve laboratuvar yöntemlerinin değişikliği çalışmaların sonuçlarına etki etmektedir. Bu özellikler dikkate alınarak çalışmaların yorumlanması oldukça önemlidir.

Eş zamanlı antibiyotik kullanımı, yavaş üreyen veya kültürde üremeye uygun olmayan patojenler gibi nedenler ile sepsis hastalarının %30'unda kan kültürü negatiftir. Patojen DNA'sını saptayan PCR bazlı sistemler ile kan kültüründe üremeden bağımsız olarak patojen saptanabilir (5). Bu sistemler oldukça pahalı oldukları için kısıtlı kullanım alanı bulabilmektedirler. PCR bazlı sistemlerin kullanılacağı hastaların seçiminde PCT değerlerinin rolünü araştıran çalışmada, sepsis şüphesi olan hastalarda PCT değerlerinin PCR bazlı sistemin sonuçlarını öngörebileceği, bunun için eşik değerin $0,37 \text{ ng mL}^{-1}$ olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada PCT değerleri, PCR bazlı sistem sonucu pozitif olanlarda $35,42 \pm 61,03 \text{ ng mL}^{-1}$, kan kültürü pozitif olanlarda $23,14 \pm 51,56 \text{ ng mL}^{-1}$, PCR bazlı sistem sonucu negatif olanlarda $0,84 \pm 1,67 \text{ ng mL}^{-1}$ ve kan kültürü negatif olanlarda $2,79 \pm 16,64 \text{ ng mL}^{-1}$ bulunmuştur (20). Saptanan PCT değerleri çalışmamız ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan kan kültürü pozitif sepsis hastaları kapsanmıştır. PCR bazlı sistem kullanımı etken patojen saptanma oranını arttıracığı için, patojen tanınmasında farklı sistem kullanımı sonuçlar üzerine etkili olabilir.

Çalışmamızda GN kaynaklı bakteriyemisi olanların GP bakteriyemi olanlara göre CRP değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. GN kaynaklı bakteriyemide CRP değerlerinin daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmekle (11, 18, 21) birlikte, benzer CRP değerleri bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (12, 19). Çalışmamızda ROC eğrisi altında kalan alan PCT için $0,80$, CRP için $0,61$ ve aradaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ki sonuçlarımız GN- GP bakteriyemi ayrımında PCT değerleri daha başarılı olduğu yönündedir. Benzer şekilde kan dolaşımı infeksiyonu şüphesi olan hastalarda GN-GP bakteriyemi ayrımında eğri altında kalan alan PCT için $0,75$, CRP için $0,60$ bildirilmiştir (21).

Çalışmamızda var olan kısıtlılıkları dikkate almak gerekir. Sonuçlarımızı tüm sepsis hastaları için genellemek gerekir çünkü sadece bakteriyemisi olan sepsis hastaları çalışma kapsamına alınmıştır. Bakteriyemi tanısı için kan kültürü kullanılmıştır. Patojen DNA'sını tanıyan PCR bazlı hızlı moleküler tanı testlerinin kullanımı ile daha fazla hastada bakteriyemi tanınarak çalışma kapsamına alınma olasılığı olabilirdi. Bir diğer kısıtlılığımız ise çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesidir.

Sonuç

Gram negatif bakteriyemisi olan sepsis hastalarında gram pozitif bakteriyemisi olan hastalara göre daha yüksek PCT değerleri saptanmıştır. Sonuçlarımız, GN-GP bakteriyemi ayırımında PCT değerleri yararlı bir araç olarak kullanılabilirliği yönündedir. Ne var ki PCT değerlerinin öngörü amacı ile mikrobiyolojik tanı testlerine yardımcı olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Farklı hasta popülasyonlarında sonuçlarda değişiklik olma olasılığı nedeniyle PCT'nin patojen ayırımında etkinliğinin çeşitli hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalara gereksinim söz konusudur.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (09.2016.0243/70737436-050.06.04) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – B.B.; Tasarım – B.B., M.H.; Denetleme – I.C., B.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – İ.S., M.S.A., U.S.K.; Analiz ve/veya Yorum – B.B., M.H.; Literatür Taraması – İ.S., M.S.A., U.S.K.; Yazıyı Yazan – I.C., B.B., M.H.; Eleştirel İnceleme – I.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University School of Medicine (09.2016.0243/70737436-050.06.04).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – B.B.; Design – B.B., M.H.; Supervision – I.C., B.B.; Data Collection and/or Processing – İ.S., M.S.A., U.S.K.; Analysis and/or Interpretation – B.B., M.H.; Literature Search – İ.S., M.S.A., U.S.K.; Writing Manuscript – I.C., B.B., M.H.; Critical Review – I.C.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637. [\[CrossRef\]](#)
2. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-51. [\[CrossRef\]](#)
3. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2015; 37: 129-34. [\[CrossRef\]](#)
4. Arai T, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, Oomura T, Hoshiai A, et al. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 330-3. [\[CrossRef\]](#)
5. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1237-45. [\[CrossRef\]](#)
6. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 253-64. [\[CrossRef\]](#)
7. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Tsantes A, Kopterides P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 213. [\[CrossRef\]](#)
8. de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Delta Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care* 2015; 30: 219.e9-12.
9. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13: R83.
10. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Menicacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers* 2015; 2015: 701480. [\[CrossRef\]](#)
11. Brodska H, Malickova K, Adamkova V, Benakova H, Stastna MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med* 2013; 13: 165-70. [\[CrossRef\]](#)
12. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci* 2015; 349: 499-504. [\[CrossRef\]](#)
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10. [\[CrossRef\]](#)
14. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37: 291-304. [\[CrossRef\]](#)
15. Mohamed MA, Cunningham-Rundles S, Dean CR, Hammad TA, Nesin M. Levels of pro-inflammatory cytokines produced from cord blood in-vitro are pathogen dependent and increased in comparison to adult controls. *Cytokine* 2007; 39: 171-7. [\[CrossRef\]](#)

16. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, Novick D, Rubinstein M, Moldawer LL, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2003; 71: 5803-13. [\[CrossRef\]](#)
17. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care* 2010; 14: R27.
18. 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. [\[CrossRef\]](#)
19. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 38. [\[CrossRef\]](#)
20. Mencacci A, Leli C, Cardaccia A, Meucci M, Moretti A, D'Alo F, et al. Procalcitonin predicts real-time PCR results in blood samples from patients with suspected sepsis. *PloS One* 2012; 7: e53279.
21. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami S, Nagayama M, Asami S, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 43-51. [\[CrossRef\]](#)