

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**İNTRASEREBRAL KANAMAYA BAĞLI ATEŞ İLE CİDDİ  
ENFEKSİYON AYIRICI TANISINDA PROKALSİTONİN  
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sümeyye SELİM KARA**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ayhan AKBULUT**

**ELAZIĞ  
2017**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ayhan AKBULUT'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ, Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN, Yard. Doç. Dr. Affan DENK, Yard. Doç. Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince destekleriyle yanımda olan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarım Hatice ÜDÜRGÜCÜ, İsa Ahmet BAL ve Büşra TANIR'a teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamda büyük payı olan, hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileri ile yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince göstermiş oldukları destek ve sabır için sevgili eşim Ferit KARA ve biricik oğlum Yusuf Mirza KARA'ya çok teşekkür ederim.

## ÖZET

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takip edilen, ateşi olan intraserebral kanama tanılı hastalarda santral ateşin tespiti, enfeksiyona bağlı ateşin tanısının erken konulması morbidite ve mortaliteleri yüksek olan enfeksiyonlu hastalarda kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle santral ateş ve enfeksiyona bağlı ateşin ayırıcı tanısını sağlayan doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Bu çalışmanın amacı, intraserebral kanama nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda erken evrede ateş etyolojisini belirlemek için sistemik prokalsitonin (PCT) düzeyinin bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemektir. İntraserebral kanama (İSK) nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda; ateş etyolojisi erken belirlenerek akılcı antibiyotik kullanımı sağlanacak, gereksiz kullanımlar azaltılacak, var olan enfeksiyonların erken tanısı konularak morbiditenin ve mortalitenin önlenmesinin yanında ekonomik kazanç da sağlanacaktır.

Cerrahi/dahili YBÜ'nde takip edilen İSK tanılı 73 hasta çalışmaya alındı. YBÜ'ne başvuruda veya takibi sırasında yüksek ateş gelişen hastalarda kan, idrar, endotrakeal aspirat (ETA) ve varsa yara kültürleri alındı. C-reaktif protein (CRP), PCT, lökosit sayısı, PMNL (polimorf nüveli lökosit) yüzdesi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri için kan örnekleri alındı ve günlük rutin olarak tekrarlandı. Hastalar yapılan klinik değerlendirme ve kültür sonuçlarına göre 39 enfeksiyon varlığı düşünülen hasta, 34 enfeksiyonu olmayan santral ateşli hasta olarak sınıflandırıldı. CRP, PCT, ESH, lökosit ve PMNL yüzdesi düzeyleri ile ateş etyolojisi arasındaki ilişki incelendi. Aynı zamanda hastalar ölen ve sağ kalan gruplarına ayrılarak serum CRP, PCT, ESH, lökosit ve PMNL yüzdesi düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki incelendi.

İntraserebral kanama tanılı enfeksiyonu olan hastalar ile santral ateşi olan hastalar arasında PCT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Enfeksiyonu olan hastaların odaklarına göre serum PCT düzeyleri incelendiğinde en yüksek ortalamanın çoklu enfeksiyonu olan hastalarda olduğu görüldü. Tanılarına göre incelendiğinde enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ortalamasının yüksek olduğu ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r: 0.461, p<0.05$ ). Ancak santral ateşi

olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r:0.239$ ,  $p>0.05$ ). Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve PMNL yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde santral ateş olgularında da PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve nötrofil yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yine enfeksiyöz ateşi olan olguların enfeksiyon odaklarına göre gruplandırıldığında hiçbir grupta PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). PCT'nin, CRP, ESH, lökosit ve nötrofil yüzdesine göre intraserebral kanaması olan hastalarda görülen ateşi enfeksiyon ile ayırmada daha başarılı olduğu görüldü.

Takip edilen 73 hastanın yoğun bakımda yatış süresi incelendiğinde, hastaların yatış süresi uzadıkça ortalama serum PCT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü ( $p<0.05$ ). Olguların prognoza göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında, ölümle sonuçlanan olguların başlangıç PCT düzeylerinin taburcu olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak; PCT'nin, yoğun bakım ünitesine intraserebral kanama tanısıyla kabul edilen ve ateşi olan hastalarda, kanamanın sebep olduğu ateş ile enfeksiyona bağlı ateş ayırımında kullanılabilir bir biyomarkır olduğu kanaatine varıldı. PCT, sadece muhtemel bir bakteriyel enfeksiyonu değil aynı zamanda enfeksiyonun prognozunu ve mortaliteyi de gösterebilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Prokalsitonin, Santral Ateş, Enfeksiyon, Lökosit, Nötrofil

## ABSTRACT

### **THE RESEARCH OF THE PROCALCITONIN LEVEL IN THE DIAGNOSIS OF SEVERE INFECTION DISEASE WITH INTRACEREBRAL BLEEDING**

Central fever detection in patients following intensive care unit with intracerebral hemorrhage, is crucial for infectious patients with central fever, early diagnosis of infections, morbidity and mortality.

For this reason, accurate and rapid results of laboratory tests are needed to provide diagnosis of central fever and fever due to infection. The aim of this study is to investigate whether systemic procalcitonin (PCT) levels may be used as a biomarker to detect febrile etiology in early stage in patients with intensive care unit due to intracerebral hemorrhage. In patients admitted to intensive care unit due to intracerebral hemorrhage (ICH); Fever etiology will be determined early, rational antibiotic use will be ensured, unnecessary use will be repeated, early diagnosis of existing infections will be made and besides prevention of morbidity and mortality economic gain will be ensured.

73 patients with ICU who were followed up in the surgical / internal ICU were included in the study. Blood, urine, endotracheal aspirate (ETA) and wound cultures were taken in patients with high fever during or after admission to the YBU. Blood samples were collected and routinely replicated for C-reactive protein (CRP), PCT, leukocyte count, PMNL (plimorph-nuchal leucocyte) percentage and erythrocyte sedimentation rate (ESR). At the same time, the patient were divided into groups as deaths and survivors and the relationship between serum CRP, PCT, ESR, leukocyte and PMNL % levels and prognosis was examined.

There was a statistically significant difference in PCT level between patients with intracerebral hemorrhage and those with central fever ( $p>0.05$ ). When serum PCT levels were examined according to the focus of the infected patients, it was seen that the highest average was in patients with multiple infections. When analyzed according to the diagnoses, there was a statistically significant positive correlation between CRT levels and PCT levels in patients with infectious fever ( $r:0.461$ ,  $p<0.05$ ). However, in patients with central fever, there was no significant relationship between PCT levels and CRP levels ( $r:0.239$ ,  $p>0.05$ ). There was no

statistically significant correlation between PCT levels and ESR, blood leukocyte levels and PMNL fractions in patients with infectious fever ( $p>0.05$ ). Similarly, no statistically significant correlation was found between PCT levels and ESR, blood leukocyte levels and neutrophil percentages in central fever cases ( $p>0.05$ ). No statistically significant correlation was found between PCT levels and CRP levels in all groups when infectious fever cases were grouped according to the foci of infections ( $p>0.05$ ). PCT has been shown to be more successful in differentiating febrile infection from patients with intracerebral hemorrhage according to the percentage of CRP, ESH, leukocyte, and neutrophil.

When the follow-up period of 73 patients followed up in the intensive care unit was examined, mean serum PCT levels were found to increase statistically significantly ( $p<0.05$ ). When the PCT levels of the cases were compared according to the prognosis, it was determined that the initial PCT levels of the death cases were significantly higher than the discharge cases ( $p<0.05$ ).

As a result; It has been concluded that PCT is a biomarker that can be used in the intensive care unit with intracerebral hemorrhage in patients with febrile seizures, fever due to bleeding and fever due to infection. PCT can show not only a possible bacterial infection but also the prognosis and mortality of the infection.

**Keys words:** Procalcitonin, Central Fever, Infection, Leukocyte, Neutrophil

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>III</b>
<b>ÖZET</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VI</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>X</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>XI</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar	2
1.1.1.1. İntraserebral kanama	3
1.1.1.1.1. Etyopatogenez	3
1.1.1.1.2. Klinik	4
1.1.1.2. Subaraknoid Kanama	4
1.1.1.2.1. Etyopatogenez	4
1.1.1.2.2. Klinik	5
1.1.1.3. Travmatik İntraserebral Kanama	6
1.1.1.3.1. Etyopatogenez	6
1.1.1.3.2. Klinik	7
1.1.2. Ateş	8
1.1.3. Akut faz yanıtı	9
1.1.3.1. Akut faz yanıtının değerlendirilmesinin klinik önemi	11
1.1.3.2. C-Reaktif protein (CRP)	12
1.1.3.3. Prokalsitonin (PCT)	13
1.1.3.3.1. Prokalsitonin ve diğer infeksiyon parametreleri	16
1.1.3.3.2. Prokalsitonin üzerine ortam koşullarının etkisi	17
1.1.3.3.3. Prokalsitonin ölçüm yöntemi	17

<b>2. GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	<b>19</b>
2.1. Veri Toplama	19
2.2. Laboratuvar İncelemeleri	21
2.3. İstatistik	22
<b>3. BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>58</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Olguların başvuru tanılarına göre dağılımı	23
<b>Tablo 2.</b>	Olguların eşlik eden hastalıklar açısından dağılımı	23
<b>Tablo 3.</b>	Alt gruplarına ayrılan olguların ateş nedenlerine göre dağılımı	24
<b>Tablo 4.</b>	Enfeksiyöz ateş olgularının enfeksiyon odaklarına göre dağılımı	24
<b>Tablo 5.</b>	Çoklu enfeksiyonu olan hastaların odaklara göre dağılımı	24
<b>Tablo 6.</b>	Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan İSK olgularının kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı	25
<b>Tablo 7.</b>	Kan kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı	25
<b>Tablo 8.</b>	ETA kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı	26
<b>Tablo 9.</b>	İdrar kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı	26
<b>Tablo 10.</b>	Yara kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı	26
<b>Tablo 11.</b>	Enfeksiyöz ateş olgularının ortalama PCT düzeyleri	27
<b>Tablo 12.</b>	Enfeksiyöz ateş grubunun ortalama CRP düzeyleri	28
<b>Tablo 13.</b>	Çoklu enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon odaklarına göre PCT ortalamaları	28
<b>Tablo 14.</b>	Olguların ateş grubuna göre ortalama PCT düzeyleri	29
<b>Tablo 15.</b>	Olguların ateş grubuna göre ortalama CRP düzeyleri	29
<b>Tablo 16.</b>	Olguların ateş grubuna göre ortalama ESH düzeyleri	30
<b>Tablo 17.</b>	Olguların ateş grubuna göre ortalama kan lökosit düzeyleri	30
<b>Tablo 18.</b>	Olguların ateş grubuna göre ortalama kan PMNL yüzde değerleri	31
<b>Tablo 19.</b>	PCT ile yatış süresi arasındaki ilişki	31
<b>Tablo 20.</b>	Olguların kaybedilme ve yaşam durumlarına göre ortalama PCT düzeyleri	32

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Prokalsitoninin aminoasid dizilişi	13
<b>Şekil 2.</b> Prokalsitonini oluşturan yapılar	14
<b>Şekil 3.</b> Prokalsitonin ölçüm yöntemi	18
<b>Şekil 4.</b> Enfeksiyöz ve santral ateş olgularının ortalama PCT düzeyleri	27
<b>Şekil 5.</b> PCT ile yatış süresi arasındaki ilişki	32



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CT</b>	: Kalsitonin
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DYBÜ</b>	: Dahili Yoğun Bakım Ünitesi
<b>EMB</b>	: Eosin Methylene Blue
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ETA</b>	: Endotrekeal aspirat
<b>HAPN</b>	: Hipotalamusun anterior preoptik nucleus
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IF</b>	: Interferon
<b>IL1-β</b>	: İnterlökin1-beta
<b>İSK</b>	: İntraserebral kanama
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetersizliği
<b>KC</b>	: Katakalsin
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>N-PCT</b>	: N terminal bölge
<b>N-ProCT</b>	: Prokalsitoninin N terminal bölgesi
<b>PAF</b>	: Platelet activating factor
<b>PMNL</b>	: Polimorf nüveli lökosit
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>Pre-PCT</b>	: Preprokalsitonin
<b>SAK</b>	: Subaraknoid kanama
<b>SPSS</b>	: Statistical Packages for the Social Science
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler hastalıklar
<b>TNF</b>	: Tümör nekroze edici faktör
<b>TNF-α</b>	: Tümör nekroze edici faktör-alfa

## 1. GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne kabul edilen hastalar arasında mortalite oranı yüksektir. Mortaliteye etkili risk faktörlerinin erken tanınması, hastanın prognozunu olumlu yönde etkileyebilmektedir (1, 2).

Yoğun bakım ünitelerinde, enfeksiyonların tanı ve tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi arttıran faktörlerdendir. Normalde steril olan dokular veya bir vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalar tarafından invazyonu ile, bu invazyona o dokunun verdiği inflamatuvar yanıt enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Yoğun bakım hastalarının ciddi enfeksiyonlarının dört ana kaynağı; başta solunum yolları olmak üzere, üriner sistem, yara yeri ve primer bakteriyemi olarak sıralanabilir (3, 4).

Yoğun bakım hastalarında normal konak mekanizmalarının birçoğu bozulmaktadır. Normal konak mekanizmasını bozan başlıca risk faktörleri; hastanın bilinç durumu, deri bütünlüğünü bozan periferik ve santral venöz kataterler ve cerrahi işlemler, hümöral ve hücreli immüniteyi bozan immünsüpresif ilaç kullanımları, diabetes mellitus (DM) gibi eşlik eden kronik hastalıkların varlığı, beslenmenin bozulması gibi pek çok faktör sayılmaktadır. Ayrıca, hastane ve yoğun bakım ünitesinin şartları, sağlık personeli eğitimi gibi konak dışı faktörlerden de hastalar etkilenebilmektedir (3, 4).

Ateş, yoğun bakım ünitelerinde %23 oranında görülen bir semptomdur (5). Ateşin yaklaşık %50'si enfeksiyon dışı nedenlere bağlıdır. Ateşin oluşumuna sebep olan enfeksiyon dışı nedenler olarak; kanamalar başta olmak üzere atelektazi, ilaç etkisi, venöz tromboemboli, kan transfüzyon reaksiyonları gösterilebilir. Diğer bir enfeksiyon dışı neden intraserebral kanama (İSK) tanısı konulan hastalarda görülen santral ateştir (5).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ortaya çıkan ateşin enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlerinin ayırt edilerek tedavinin hızlı bir şekilde yapılması bir yandan erken antibiyotik başlanmasını sağlarken, diğer taraftan gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecektir. Prokalsitonin (PCT) seviyesinin, ağır hastalarda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan enflamatuvar durumlar arasındaki ayrımı hızlı bir şekilde yapabildiği gösterilmiştir (3). Bununla birlikte PCT artışının seviyesi ile enfeksiyon şiddetinin seyri arasında anlamlı ilişki olduğu da gösterilmiştir (7, 8).

Ateşin ortaya çıkması ile ampirik antibiyotik kullanımı dünyada son zamanlarda alarm veren antibiyotik direncinin ortaya çıkması yanında, eğer ciddi bir enfeksiyon ise ve erken antibiyotik kullanılmaz ise mortalite artışına neden olmaktadır. Bu kararı verebilmek için hassas ve güvenilir bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Prokalsitonin özellikle yoğun bakım ünitesi hastalarında ortaya çıkan ateşin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerinin ayrımının yapılmasında kullanılabilirlikle birlikte, daha etkili teşhis ve tedavi kararlarını verirken klinisyene yardımcı olabilmektedir (9, 10).

Bu çalışmanın amacı, İSK nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda erken evrede ateş etyolojisini belirlemek için sistemik PCT düzeyinin kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. İSK nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda; ateş etyolojisi erken belirlenerek akılcı antibiyotik kullanımı sağlanacak, gereksiz kullanımlar azaltılacak, var olan enfeksiyonların erken tanısı konularak, morbidite ve mortalite önlenmesi yanında ekonomik kazanç da sağlanacaktır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) terimi kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu, beyinde oluşan tüm bozuklukları ifade etmektedir. İnme ise, SVH'a bağlı olarak ani gelişen fokal nörolojik bir sendromdur. Patolojik sürecin oldukça geniş bir anlamı olup, lümenin emboli veya trombüsle tıkanması, bir damarın yırtılması ile kanama oluşması, damar duvarının genişliğinin değişikliği, beyin damarları içinde akan kanın vizkositesinin veya başka özelliklerinin değişmesi gibi durumları kapsar (11).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre inme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, beyin kan akımının bozulması sonucunda fokal veya global serebral fonksiyon kaybına ait belirtilerin hızla yerleşmesi, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Bu tanımlamaya bağlı olarak subaraknoid kanama (SAK) inmeye dahil edilirken, travma, subdural hematom, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama tanımlama dışı bırakılmıştır (12, 13).

Serebrovasküler hastalıklar, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ölümlerin üçüncü en sık nedeni olup, morbiditenin en sık nedenidir. SVH, hızla tanınıp tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur (14, 15).

Son yıllarda başta hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), sedanter yaşam, sigara kullanımı olmak üzere düzeltilbilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması, görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde doğru tanı konulması, inme ünitelerinin sayısının artması ve yeni tedavi olanaklarının kullanımı sayesinde SVH'a bağlı ölüm oranında azalma olduğu bildirilmektedir (12).

#### **1.1.1.1. İntraserebral kanama**

İntraserebral kanama, iskemik inmelere göre daha az sıklıkta görülmesine karşın mortalite ve morbiditesi daha yüksektir. Bu durum damar dışına sızan kan miktarı, oluşmuş ise hematoma kitlesi, yaygınlığı ve lokalizasyonu ile yakından ilgili olup mortalite %26-60 arasında değişmektedir (16, 17). Serebral hemoraji tiplerinden olan İSK'nın mortalite hızı İSK'nın bir alt türü olan SAK'a göre 1,5-2 kat daha fazladır (18, 19).

##### **1.1.1.1.1. Etyopatogenez**

Serebral otonöregülasyon, kronik hipertansiyonlu hastalarda bozulur. Bununla birlikte kan basıncındaki ani bir artış, kanamaya neden olabilir (19). Kapiller, arterioller ve küçük damarların yırtılması kanın beyin parankiminde içine sızmasına yol açar. Hematom lokal basınçta artışa neden olur. Bu basıncın etkisiyle kapiller de doku içine yırtılarak hematoma daha da genişlemesine yol açar. Artmış sistemik kan basıncı ve kan pıhtılaşma hızının azalması hemorajinin genişlemesine yardımcı eder (20). Hematomlar, bu bölgeden ilerleyen traktuslara bası yaparak nörolojik tabloyu oluşturur. İlerleyen dönemlerde ventrikül veya beyin yüzeyindeki spinal sıvıya bası yapacak kadar genişleyebilir. Bu ise geç komplikasyonlardan sorumludur (20).

İntraserebral kanamaların en sık nedeni HT'dur. Bu bulgu, İSK'lı otopsi vakalarında görülen, artmış sol ventrikül hipertrofisi insidansı ile de desteklenmektedir. İleri yaşta daha çok İSK görülme nedeni ise HT prevalansının artışı ile açıklanmaktadır (19).

#### **1.1.1.1.2. Klinik**

İntraserebral kanamada (ISK) çoğu hasta acil servise başvurduğunda kanama zaten durmuştur. Ortalama kanama süresi 1 saatten az olup hastaların sadece %3-5'inde 1-3 saat veya daha uzun sürer (21).

Hastanede gelişen klinik durum bozulması daha çok ödem oluşması ve diğer nedenlerden dolayıdır. Hastaların 1/3'ünde klinik bozulma görülür ve bu durum sıklıkla ilk 24 saatte oluşur (22).

Semptom ve bulgular kanama nedeniyle lezyonun olduğu bölgelere göre farklılık gösterir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, bilinç değişikliği, görme değişiklikleri, pitozis, duyu değişikliği, fasiyal paralizi, fokal kortikal bulgular, motor defisitler, serebellar bulgular konvülsiyonlar görülebilir. Lokalizasyona göre muayene bulguları da çok değişken olabilir (23). Ayrıca hastalarda sıvı elektrolit dengesizlikleri, kan basıncı bozuklukları, kardiyak instabilite, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve santral ateş görülebilir (24).

#### **1.1.1.2. Subaraknoid Kanama**

Subaraknoid kanama (SAK), kranial ya da spinal bölgede pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşluğa çeşitli nedenlerle oluşan kanamadır. SAK, tüm strokların %3-4'ünü oluşturur (25).

##### **1.1.1.2.1. Etyopatogenez**

Subaraknoid kanama, genel olarak üç farklı yol ile meydana gelebilir (25).

1. Subaraknoid mesafe ile ilişkisi bulunan nöral doku yüzeyindeki vasküler yapıların kanaması,
2. Nöral parankim içinde oluşan bir kanamanın korteks veya ventriküller yoluyla subaraknoid mesafeye ulaşması,
3. Subdural bir kanamanın subaraknoid mesafeye geçmesi.

Subaraknoid kanama oluşmasında bazı risk faktörlerinin olduğu kabul edilmektedir. Bu risk faktörleri; HT, hormonal kontrasepsiyon, kan basıncının diurnal değişiklikleri, tütün kullanımı, alkol kullanımı, gebelik-doğum ve diğer aktiviteler (ağır kaldırma, atlama, koitus, öksürme, defekasyon, vs.), lomber

ponksiyon ve serebral anjiografi ve bazı uyuşturucular (kokain gibi) şeklinde belirlenebilir (25- 28).

Subaraknoid kanamaların %75'i anevrizma rüptürüne bağlı gelişir. Anevrizması olan hastaların yaklaşık %20'sinde bir başka anevrizma daha bulunmaktadır ki bu ilk anevrizmanın saptanmasını daha da önemli kılar. SAK hastalarının %20'sinde kanamaya yol açan neden saptanamaz. Kalan %5 hastada ise kanama arteriovenöz malformasyonlar, ilaçlar ve diğer çeşitli nedenlere bağlıdır (29).

#### **1.1.1.2.2. Klinik**

Subaraknoid kanamalı hastalar acil birimine tipik olarak ani başlayan şiddetli baş ağrısı ile başvurur. Baş ağrısı genellikle günlerce devam eder, ancak bazen daha kısa zamanda da kaybolabilir (18). Acil servise “şimşek çakar tarzda” baş ağrısı ile başvuran hastaların %11-25'inde SAK tespit edilmektedir (30). SAK geçiren hastalar çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza gelebilirler. Nörolojik muayenesi tamamen normal sadece baş ağrısı olan hastalar yanında, koma durumunda başvuran SAK'lı hastalar da olabilmektedir (31).

Subaraknoid kanamaya bağlı esas belirtiler kanamanın miktarına ve oluşma hızına bağlıdır. Hafif kanamalarda semptomlar çok azdır ve hafif baş ağrısı şeklindedir. Bilinç ve nörolojik muayene bulguları normal olduğundan bu hastaların tanısı zor konulur. Çok şiddetli ve masif kanama geçiren SAK'lı hastaların pek çoğu hastaneye ulaşmadan yaşamlarını kaybederler, ulaşanlarda ise derin koma hali ile yoğun nörolojik defisit ve vital fonksiyonlarda instabilite izlenir. Bu hastaların da çoğu ilk üç gün içinde kaybedilir. Meninks irritasyon belirtileri hastaların %90'ında vardır. Ancak 2 saatten önce gelişmekte ve ortaya çıkması 24 saati bulabilmektedir (32).

Konvülsiyonlar, fokal nörolojik defisitler, hipofiz yetmezliği ve sıvı elektrolit dengesizlikleri de SAK'lı hastalarda görülen belirtilerdir. Bazı hastalarda ciddi otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları ile akut sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) denilen tablo görülebilir (32-34).

Subaraknoid kanamadan şüphelenildiğinde ilk tanı aracı kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT)'dir ve SAK'yı tanımadaki duyarlılığının en yüksek

olduğu zaman semptomların başlangıcından sonraki ilk 12 saat olarak tanımlanmıştır (35). Subaraknoid kanamadan şüphelenilen hastalarda BT'de herhangi bir özellik görülmemesi durumunda beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi yapılması gerektiği konusunda fikir birliği bulunsada bu yolun pratikte kullanılmayabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (36). Manyetik rezonans (MR) akut kanamayı saptamada BT kadar duyarlı olmadığı belirtilmektedir (36).

### **1.1.1.3. Travmatik İntraserebral Kanama**

Travmatik beyin yaralanması özellikle genç popülasyonda hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ölkelerde ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Travmatik beyin yaralanmasının başlıca nedenleri; yüksekten düşme, motorlu taşıt kazaları, delici-kesici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, spor yaralanmaları, akselerasyon-deselerasyon yaralanmaları ve pediatrik hasta grubunda sarsılmış bebek sendromu olarak sıralanmaktadır (37, 38).

#### **1.1.1.3.1. Etyopatogenez**

Kontüzyon oluşum mekanizması karmaşıktır ve birçok faktörün etkisi altındadır. Ancak genel olarak kontüzyonlar kafatası içerisinde beyin rölatif hareketi sonucu oluşan doku yırtıkları olarak adlandırılabilir (39). Travma ile beyin ve meninkslere yapışık kemik yapının darbe sonucu farklı hareket dinamikleri kontüzyon oluşumuna neden olabilmektedir. Bazen de kafaya direkt darbe olmaksızın akselerasyon-deselerasyon travması da beyin, meninkslere ve kemik yapılarında farklı hareket dinamiklerine neden olabilmekte ve kontüzyon gelişimiyle sonuçlanabilmektedir (39).

Hematomlar ise genellikle kontüzyon alanının genişleyerek evre beyin parankiminden düzgün sınırlarla ayrılmasıyla oluşan kan dolu kavitelerdir (11). Ancak ateşli silah yaralanması ve diğer penetran yaralanmalarda olduğu gibi travma sonucu büyük vasküler bir yapının yaralanmasıyla direkt hematom formasyonu oluşumu da görülebilmektedir (40, 41).

Travma sonucu kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasıyla nötrofillerin damar duvarına göçü travma sonrası 3. saatte başlar ve 6. saatte hasarlı dokuda damar dışına çıkan nötrofiller görülmeye başlar. Travma sonrası 4. güne kadar hasarlı bölgede nötrofil görülebilmektedir. Makrofajlar, aktive mikroglialar ve

lenfositler ise travma sonrası 3–4. günlerde lezyon alanında görülmeye başlarlar. Reaktif astrositler ise travma sonrası yaklaşık 5–7. günlerde izlenmektedir (42).

Travma sonrası glial hücre aktivasyonu da gelişmekte ve buna bağlı sitokin salınımı olmaktadır. Travmatik beyin yaralanmasıyla ilgili yapılan deneysel çalışmalarda tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin1-beta (IL1- $\beta$ ) düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir (43, 44).

Travma sonrası oluşan parankimal hasar alanındaki kan ve nekrotik dokunun rezorpsiyonu haftalarca sürebilmektedir. Sonuçta kanama alanına uyan bölgede keskin sınırlı kaviteler oluşmaktadır. Kronik dönemde oluşan kavitenin boyutu genelde akut kanama alanının büyüklüğüyle orantılıdır. Oluşan inflamatuvar cevapta lezyon boyutunun büyüklüğünde etkili bir faktördür (39).

#### **1.1.1.3.2. Klinik**

Hastalar şuuru açık olarak hastaneye başvurabileceği gibi koma tablosuyla da getirilebilirler. Travmatik İSK'ya ait klinik bulgular; lezyonun lokalizasyonuna, boyutuna, eşlik eden ikincil patolojilere göre değişiklik gösterebilmektedir (37).

Travmatik İSK'lı hastalarda sıklıkla baş dönmesinin eşlik ettiği şiddetli baş ağrısı şikâyeti görülür (45). Kafa travmalı ve Glasgow koma skoru 8'in altında olan hastalarda erken dönem nöbet geçirme riski yüksektir (46). Frontal lobda meydana gelen fokal kanamalarda sosyal iletişimde azalma, kişilik ve konuşma bozuklukları görülebilmektedir (47). Temporal lob lezyonlarında sıklıkla hafıza bozuklukları, kontrolsüz şiddet artışı, ani mizaç değişiklikleri, anlamsız gülme ve ağlama atakları, manik semptomlar, kuruntular görülebilir (46). Motor korteksi içine alan kanamalarda veya motor korteks komşuluğunda bulunup kitle etkisi nedeniyle motor korteksin etkilendiği hastalarda nörolojik defisitler görülebilmektedir. İntraserebral hematoma yer kaplayıcı etkisi daha fazla olduğundan; kontüzyonlara oranla hematomlarda nörolojik defisit daha sık görülmektedir (48). İSK'nın kitle etkisi veya özellikle kafatası kırıkları olmak üzere eşlik eden ikincil patolojiler nedeniyle kafa çiftlerinde hasar gelişebilir ve etkilenen kafa çiftinin fonksiyon bozukluğu sonucu nöropatolojik bulgular görülebilir. Serebellar lokalizasyonda kanaması bulunan hastalarda ise kanamanın etkilediği yapılara bağlı olarak denge, koordinasyon ve yürüyüş bozuklukları görülebilmektedir (49).

### 1.1.2. Ateş

Ateş; enfeksiyonlarda ortaya çıkabildiği gibi, kanama, atelektazi, emboli, verilen kan veya ilaçlar gibi pek çok enfeksiyon dışı nedenlerle de oluşabilir. Enfeksiyonda gözlenen ateş; oluşan inflamasyona akut faz reaksiyonunun bir parçası olarak otonomik, nöroendokrinolojik ve davranışsal bir yanıttır. Ateş; hipotalamusun anterior preoptik nucleus (HAPN)'u tarafından yönetilir. Vücut sıcaklığının yükselmesi bu alandaki termostatik ayar noktasının yeniden düzenlenmesiyle oluşur. En önemli termoregülatör mekanizma, kan akımının deriden derin vasküler yatağa yönelmesi ile sıcaklık kaybının önlenmesidir (50).

Ateş oluşumunda ekzojen pirojenler (çeşitli mikroorganizmalar ve ürünleri, ilaçlar, antijen-antikor kompleksleri gibi) ve endojen pirojenler (interlökin(IL)-1 başta olmak üzere diğer sitokinler) rol oynar. Ekzojen pirojenler; monosit-makrofaj sistemi tarafından algılanarak fagosite edilir ve bu hücrelerden endojen pirojenik sitokinler (IL-1, tümör nekroz faktör (TNF), interferon (IF)'lar, IL-6 gibi) salınırlar. Sistemik dolaşıma geçen bu sitokinler merkezi sinir sistemi (MSS)'nin hipotalamus lokal endotel hücrelerinde prostoglandin (PG) sentezine yol açarlar. Normalde sitokinler kan-beyin bariyerini geçemezler. Ancak MSS'de hipotalamustaki sirkumventriküler organlardan olan organum vasculosumda kan-beyin bariyeri yoktur. Sitokinler bu bölgeden geçer ve buradaki nörohumoral reseptörleri etkileyerek PG, monoamin ve c-AMP sentezine yol açarlar. Özellikle PGE2 olmak üzere prostoglandinler direkt olarak veya tam olarak bilinmeyen nörotransmitterlerin yardımıyla HAPN'daki termostatik ayar noktasının daha yükseğe ayarlanmasına yol açarlar, bunun sonucunda hipotalamustan gerek serebral kortekse gerekse de vazomotor merkeze ısının artırılmasına yol açacak impulslar gönderilir. Vazomotor merkez sinyalleriyle deriden ısı kaybını azaltıcı vazokonstrüksiyon, ısı oluşumunu arttırıcı kas kasılmasına neden olur. Ayrıca otonomik sinyaller ile terleme azatılır. Endokrin etkiler (azalmış vasopressin) ile idrar artarak vücutta ısıtılması gereken sıvı miktarı azaltılır böylece ısı kaybı en aza indirilir. Ateş yanıtı MSS tarafından yönlendirilen bazı adaptif nöroendokrin mekanizmaları da devreye sokar. Bu mekanizmalar, vücudun ateşe yol açan mikrobiyal etkenlere direncini arttırıcı niteliktedir. Ateşe yol açan etkenler ortadan kalkıp sitokin salınımı kesilince

hipotalamus termostatik ayar noktası yine eski normal durumuna geçer ve söz konusu etkiler geriye döner. Sonuç olarak normal vücut ısısı durumu sağlanır (50).

### 1.1.3. Akut faz yanıtı

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan hemostazın yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle (TNF, IL-1, IL-6) akut faz yanıtını başlatırlar (51).

Tümör nekroz faktör (TNF) öncelikle mononükleer fagosit hücreler tarafından sentezlenir. Enfeksiyon sırasında görülen birçok fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörü olmasına rağmen, infekte konağın dolaşımında TNF'nin saptanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Birçok çalışmada infekte hastalarda TNF'nin saptanma sıklığı %30-70 arasında bulunmuştur (52, 53). Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. TNF- $\alpha$ ; dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. Gönüllü kişilere yapılan endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika sonra TNF seviyeleri pik yapmış ve enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülemeyecek düzeylere indiği gözlenmiştir (54). TNF- $\alpha$ ; lenfositleri ve diğer sitokinlerin sentezlenmesini uyarır, antijenik uyarının olduğu bölgeye diğer immün hücrelerin toplanmasına neden olur, IL-2 reseptörü gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunu indükler, fosfolipaz A2'yi aktive ederek damar endotel hücrelerinden PGE2, PGI2 ve platelet activating factor (PAF) gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlar (55). Bakteriyel sepsiste TNF- $\alpha$  düzeyinin yüksek olması prognozun kötü olduğunu göstermektedir (56).

İnterlökin-1 çeşitli dokulara yayılmış olan mononükleer hücrelerden salgılanır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki formu vardır. İn vitro olarak IL-1 yapımını uyarıcı en önemli faktör lipopolisakkarittir. Ancak başka antijenler de IL-1 yapım ve salgılanımını uyarmaktadır (57). IL-1 sağlıklı insanlarda herhangi bir uyarı olmaksızın plazma, amniyotik sıvı ve idrarda bulunmaktadır. IL-1, TNF salgılanmasından hemen sonra üretilir ve dolaşımda TNF'ye göre biraz daha uzun süre kalır (58).

Enfeksiyonlar, inflamatuvar olaylar ve immünolojik reaksiyonlar, mononükleer hücrelerden IL-1 salgılanmasına neden olmaktadır. IL-1; periferik kan hücreleri dışında, karaciğer, pankreas, kemikler, kaslar, fibroblastlar ve beyin dokusunu da etkilemektedir. Bu etkileşim sonucu konakta akut faz yanıtı adı verilen metabolik, endokrin, nörolojik ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkar (59). Akut faz reaksiyonunun ilk ortaya çıkan komponenti ateş yükselmesidir. IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6 hipotalamusta PGE2 sentezini arttırarak ateşin yükselmesini sağlar. IL-1 sepsis sırasında da PGI2'yi salgılatıcı etkisi ile şok benzeri bir tablo oluşturur (60).

Interlökin-6; monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer birçok hücreler tarafından salgılanır (58). IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlayan en etkili uyarıcıdır. Diğer fonksiyonları arasında; B hücrelerinin farklılaşması ve immünglobülin sentezinin uyarılması, T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasının başlatılması, hemopoetik kök hücrelerinin G0 fazından G1 fazına aktivasyonu sayılabilir (61). IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1'den sonra salgılanır ve enfeksiyonun başlamasından birkaç saat sonra serumda saptanmaya başlayarak günlerce dolaşımında kalabilir (58).

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve birçok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir (62).

Sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlev olarak heterojen bir grup protein üretilir. Bakteriyel uyarı sonucu düzeyleri artan bu proteinlere pozitif akut faz proteinleri denir. Kan düzeyleri düşen proteinler ise negatif akut faz proteini olarak adlandırılır (58). Pozitif akut faz proteinleri; C-reaktif protein, serum amyloid A, serum amyloid P, Alfa 1 antitripsin, Alfa 1 antikomotripsin, Alfa 2 antiplasmin, Heparin kofaktör 2, Haptoglobülin, Seruloplasmin, Fibrinojen, Von-Willebrand faktör, kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9), alfa 1 asit glikoproteindir. Negatif akut faz proteinleri; albümin, pre-albumin, transferrin, Apo A1, Apo A2'dir (58).

### 1.1.3.1. Akut faz yanıtının değerlendirilmesinin klinik önemi

Akut faz yanıtı infeksiyon dışında immunolojik ve allerjik reaksiyon, yanık, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan birçok sebep sonrasında gelişebilir. Akut faz yanıtının birçok faktörden etkilenmesinden dolayı, akut faz proteinleri infeksiyon tanısı için nonspesifiktirler (63). Fakat klinikte hastalığın aktivitesine bağlı olarak inflamasyonun derecesini ve tedaviye verdiği cevabı akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimleri takip ederek gözlemleyebiliriz (52).

Günlük uygulamada akut faz yanıtları, bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımı için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi klinikte en sık kullanılan akut faz yanıtlarıdır. Ateşli hastalıklarda lökosit sayısının  $>10000/\text{mm}^3$  veya  $<4000/\text{mm}^3$ , nötrofil yüzdesinin  $>75\%$  olması bakteriyel enfeksiyon lehine değerlendirilir ancak bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında yeterli değildirler (51).

Eritrosit sedimentasyon hızı, akut faz yanıtı değerlendirmede en yaygın kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. Teknik olarak minimal gereç kullanılarak yapılabilir ve eritrositlerin çökme hızını yansıtır. Klinikte tanı koydurucu bir test olmamasına karşın, hastalık varlığının anlaşılmasında, bilinen hastalığın seyrini ve surecini izlemekte, tedaviye yanıtı değerlendirmede basit, ucuz ve yaygın kullanılabilir bir yöntem olarak hala güncelliğini korumaktadır (64). Eritrositler, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle in vitro ortamda çökerler. Eritrosit çökme hızını en çok etkileyen etmenler fibrinojen, alfa-2 makroglobulin ve immunglobulinler gibi büyük asimetrik plazma proteinlerinin yoğunluklarıdır. Yüksek moleküler ağırlığı ve iğne biçimindeki yapısıyla en güçlü eritrosit agregatörü olan fibrinojen, hemostazda major rol oynar. Aynı zamanda doku onarımı ve iyileşmesinde de rolü olan bir plazma proteindir. ESH'na etkileri oransal olarak fibrinojenin %55, alfa-2 makroglobulinin %27, immunglobulinlerin %11 ve albuminin %7'dir. İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyinin yavaş artmasına bağlı olarak ESH geç yükselir ve fibrinojen yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle inflamasyon sonlandıktan sonra da bir süre yüksek kalmayı sürdürür. Fibrinojen stabil bir molekül olmadığı için saklanmış ya da bekletilmiş kanda ESH çalışamaz.

Yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren ESH'nın normal değerleri kabaca: Erkeklerde;  $\text{yaş}/2$ , Kadınlarda;  $(\text{yaş}+10)/2$  formülleri ile hesaplanabilir. 1-12 yaş arası çocuklar için 10- 20 mm/saat olan normal değerler, 12 yaşından büyük kızlarda 0-20 mm/saat, erkeklerde 0-15 mm/saat'dir (64).

### **1.1.3.2. C-Reaktif protein (CRP)**

C-Reaktif protein bu ismi, Streptococcus Pneumonia'nın C-polisakkaridi'ni presipite edebildiği için almıştır. CRP; enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların ayırıcı tanısında, hastalık riskinin izlenmesinde önemli bir göstergedir (65).

C-Reaktif protein her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden (protomerden) meydana gelir. Bu şekilde beş alt üniteden oluşan proteinlere pentraksinler de denilir. CRP'nin yanı sıra serum amiloid-A (SAA) proteini de bu gruba dahildir (65).

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2,0 mg/L'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'ında  $\text{CRP} < 3,0$  mg/L olarak saptanır (65). CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi  $> 5$  mg/L olur ve 48 saatte maksimuma ulaşır.

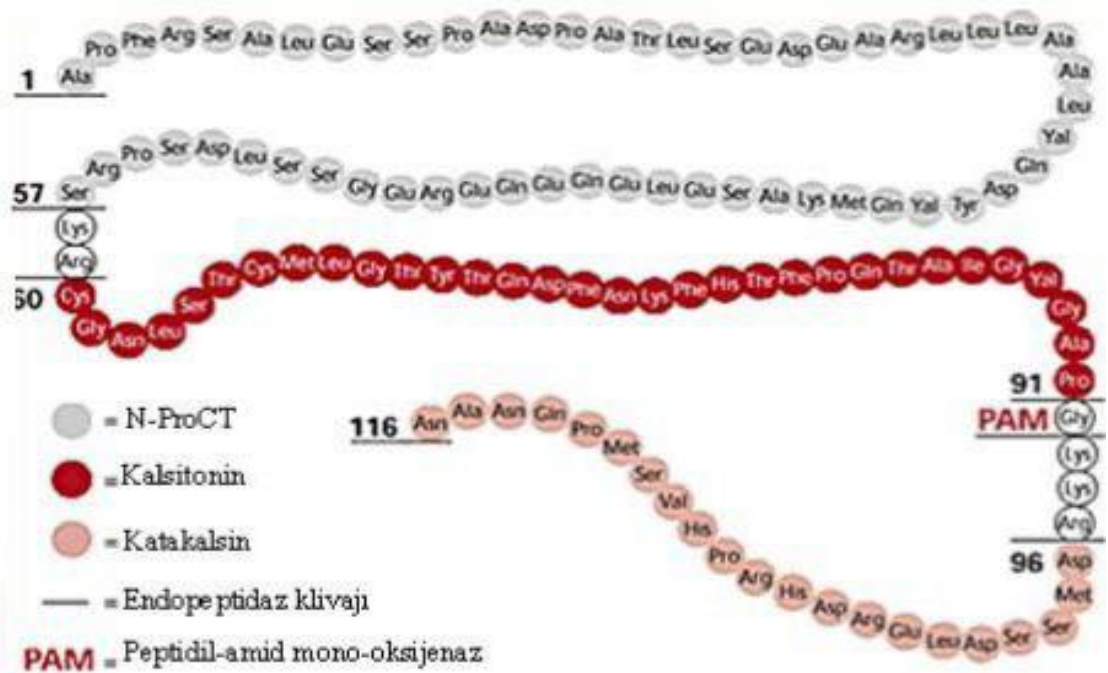
C-Reaktif proteinin yarı ömrü 19 saat kadardır (66). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa, CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır diye yorum yapılabilir. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa ve başka bir inflamatuvar olay yoksa CRP düzeyinin bir gün sonra belirgin olarak azalmasının beklendiği belirtilmektedir (67).

C-Reaktif protein yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP 2 mg/L ise daha sonra yapılan kontrol ölçümlerde de CRP bu düzeylerde saptanır. CRP'de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (68).

C-Reaktif protein, viral infeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel infeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP >100 mg/L ise, %80–85 ihtimalle bakteriyel infeksiyonu vardır (69). CRP her ne kadar diğer akut faz reaktanlarına göre infeksiyon markırı olarak üstün olsa da, bakteriyel infeksiyonlara spesifik olamaması ve akut faz yanıtını uyaran tüm etkenlerle (cerrahi, travma, otoimmün hastalıklar, yanık, kanama) değişebilmesi nedeniyle araştırmacıları daha spesifik markırları bulmaya itmiştir (52).

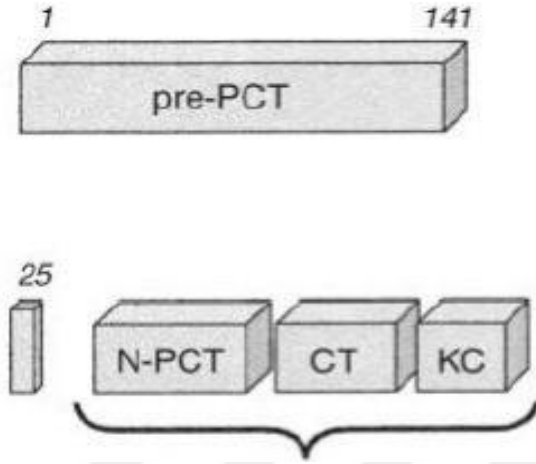
### 1.1.3.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (Şekil 3) (70, 71).



Şekil 1. Prokalsitoninin aminoasid dizilişi (72).

Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (70, 73). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasidler), prokalsitoninin N terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C terminal bölgesini içermektedir (70, 71).



**Şekil 2.** Prokalsitonini oluşturan yapılar

Pre-PCT= Preprokalsitonin, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin, KC= Katakalsin

Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60- 91. pozisyonlardaki aminoasid dizisini içeren PCT'dir. (70)

Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (70, 75) Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (71).

Tiroidektomize hastalarda kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir (75).

Sepsiste PCT nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleri olarak belirtilmektedir (70, 76). Ancak PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. PCT'nin sepsisteki patofizyolojik rolü kesin değildir. Deneysel bir çalışmada PCT uygulanmasının sağkalım oranını azalttığı, PCT'nin nötralizasyonunun ise sağ kalım oranını artırdığı gözlemlenmiştir (70).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde, endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinde sonra en güçlü uyarıcının TNF-alfa olduğu belirtilmektedir (70).

Sağlıklı gönüllülerde Escherichia coli endotoksininin enjeksiyonu sonrasında yaklaşık 4 saat içinde PCT düzeyleri ölçülemeyen miktardan 4 ng/ml'ye yükselmiş olup 8-24 saat boyunca aynı düzeyde devamlılık göstermiştir. Oysa TNF-alfa ve IL-6, endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra en yüksek düzeye ulaşırlar ve 24 saat sonra serumda ölçülemeyecek düzeylere gerilerler. Bu durum ile PCT'nin yarılanma ömrünün uzun olduğu gösterilmektedir (70).

Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş olarak değerlendirilir ve lokal enfeksiyonlar lehine yorumlanır. 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 100'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek PCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste PCT plazma konsantrasyonları 2 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (70).

Prokalsitonin değerleri, septik Őoktaki hastalarda oldukęa büyük artıŐlar (ortalama 72-135 ng/ml) tespit edilirken, kardiyojenik Őokta çok az artıŐlar (ortalama 1.4 ng/ml) gösterilmiştir. Bu bulgulardan anlaŐılmaktadır ki, septik Őoktaki PCT artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan inflamatuvar reaksiyondur (70). PCT'nin eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanamamıŐtır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin böbrekten atılımı eliminasyonda küçük bir rol oynadığı ve ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda PCT'nin yükselmediği klinik verilerle gösterilmiştir (70).

Kritik hasta grubunda sepsisin erken tanısı, ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenebilmesi için gereklidir. Birçok olguda anamnez ve fizik muayene, rutin labaratuvar tetkiklerine PCT eklenince sepsis tanısı daha da kolaylaŐmaktadır. PCT, enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtın tayininde yararlı bir göstergedir. Ağır enfeksiyon süresince yüksek olan PCT düzeyleri uygun tedavi ile düşük düzeylere gerilemektedir. PCT gibi enflamasyon mediyatörlerinin destekleyici sonuçlarına rağmen, hastadan kültür alınarak enfeksiyon etkeninin belirlenmesinin ve duyarlılık testlerinin yerini alabileceği kesinlikle düŐünülmemelidir (70).

#### **1.1.3.3.1. Prokalsitonin ve diğer enfeksiyon parametreleri**

Enfeksiyon geliŐmesi durumunda vücutta pek çok belirteç vücudun enfeksiyona karŐı yanıtının göstergesi olarak ortaya çıkarlar. Bunlar içinde CRP enflamasyonun oldukęa sensitif bir göstergesidir, ancak CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan enflamasyonu, bakteriyel olmayandan ayırt etmede kullanılmaz. Çünkü CRP düzeyi cerrahi sonrasında, multitravmada, enfeksiyonlarda, tümörde, otoimmün hastalıklarda, kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda da belirgin Şekilde yükselmektedir. CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik enflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileŐmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaŐamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir Şekilde normale döner (70, 75).

Tam kan sayımı ve vücut sıcaklığı, enflamasyonun saptanmasında ve takibinde kullanılan basit, güvenilir ölçümlerdir. Ancak spesifik olmayışları yoğun bakımdaki tanısal yararlılıklarını sınırlamaktadır. PCT ise enfeksiyona oldukça spesifiktir ve enflamatuvar sürecin takibine olanak tanımaktadır (70).

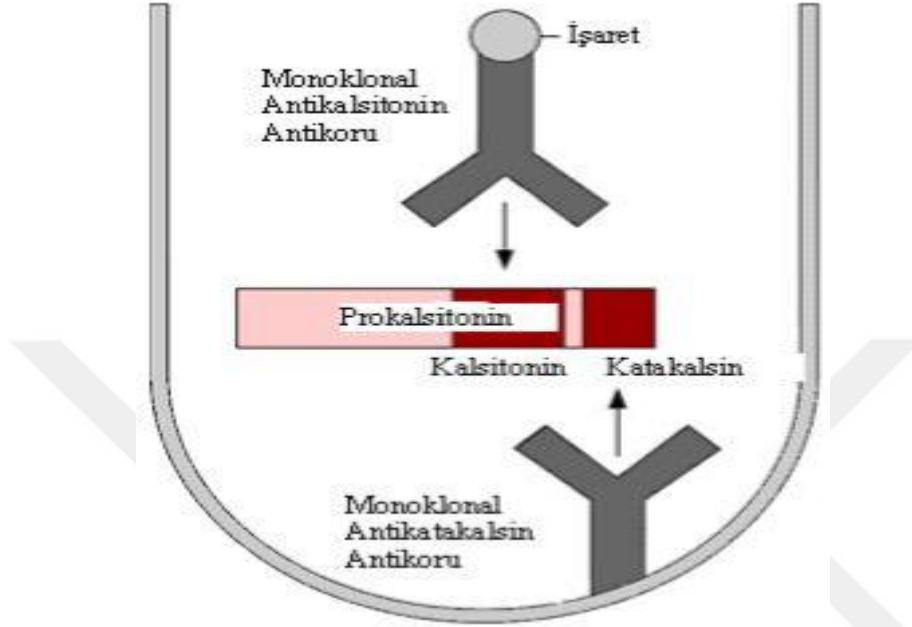
#### **1.1.3.3.2. Prokalsitonin üzerine ortam koşullarının etkisi**

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki %4.1'lik bir fark göz ardı edilmektedir (52). Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki PCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama %8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4 C'de depolamaya göre +25 C'de depolamada oluşan PCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra PCT konsantrasyonunda %12.4 kayıp olurken, +4 C'deki depolamada %6.3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp %2.13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına %0.21'e inmektedir (52, 71). Prokalsitonin depolanmasında ısı ve zamanlamada oluşan küçük farklar ile, arter ve ven kanları arasındaki ve kullanılan farklı antikoagülanlar yüzünden oluşan farkların hepsi bir hastada oluştuğunda sinerjik etki olabilmekte ve bu plazma PCT konsantrasyonunda belirgin bozulma yapabilmektedir (71). PCT'nin sitokin gibi diğer enflamatuvar medyatörlerle karşılaştırıldığında, farklı depolama koşullarında, oldukça iyi bir stabiliteye sahip olma avantajı da bulunmaktadır (52).

#### **1.1.3.3.3. Prokalsitonin ölçüm yöntemi**

Prokalsitonin ölçümü için immünlüminometrik yöntem kullanılır. İmmünlüminometrik yöntem, iki monoklonal antikorun kullanıldığı sandviç tip kemilüminesans yöntemidir. Bu yöntemde, test solüsyonunda tayin edilecek maddeye iki farklı bağlanma bölgesinden bağlanabilen antijen-spesifik monoklonal antikorlar fazla miktarda eklenir. Bu antikorlardan bir tanesi lüminesans işaretlidir (tracer), diğeri de tüpün iç duvarına fikse olmuştur (kaplı tüp sistemi). İnkübasyon süresi boyunca, her iki antikor da test solüsyonunda tayin edilecek madde ile sandviç

kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. Sonuçta lüminesans işaretli antikor tüpün içi yüzeyine bağlanır. Reaksiyon tamamlandığında, fazla “tracer” yıkama basamağı ile tüpten tamamıyla uzaklaştırılır. Test tüpünün duvarında kalan “tracer” miktarı, lüminometre ile lüminesans sinyali ölçülerek tayin edilir (71).



**Şekil 3.** Prokalsitonin ölçüm yöntemi (72).

Prokalsitonin kiti akridinyumla işaretlenmiş anti-kalsitonin monoklonal antikor içermektedir. Kullanılan test tüpleri ise, PCT'nin katakalsin segmentine spesifik monoklonal antikorla kaplıdır. Oluşan immünokimyasal reaksiyon sonucunda yayılan ışık lüminometre kullanılarak tayin edilir. Elde edilen lüminesans sinyali numune içindeki PCT konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (70).

Bu yöntemle PCT'yi değerlendirme sınırı 0.1 ng/ml'dir ve sağlıklı bireylerde PCT seviyesi bu değer altındadır. Bu yöntem PCT için spesifiktir. Ölçüm için 20 mikrogram plazma gerekir. Kan hemen kullanılmayacaksa, 4 saat içerisinde serumuna ayrıştırıldıktan sonra  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de güvenle saklanabilir. PCT stabil bir protein olduğundan oda ısısında 24 saat,  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de ise bir hafta bekleyebilmektedir (71).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 02/08/2016 tarihli, 155682 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı.

Bu çalışma, Ocak 2015 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Dahili Yoğun Bakım Ünitesine (DYBÜ) ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine (AYBÜ) intraserebral kanama tanısıyla kabul edilen hastaların prospektif değerlendirme ve takibi ile yapıldı. İntraserebral kanama (subaraknoid kanama, travmatik subaraknoid kanama, subdural hematoma, primer intraserebral kanama) tanısıyla kabul edilen ve daha önce herhangi bir enfeksiyonu olmayan, ateşi olan ve başvuru anındaki prokalsitonini normal olan 73 hasta çalışmaya dahil edildi

İntraserebral kanama tanısı kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi ve serebral anjiyografi ile doğrulandı

Çalışmanın dışlama kriterleri

1. Başvurduğu anda idrar yolu, akciğer, cilt enfeksiyonu veya kronik romatizmal hastalığı (SLE, RA, FMF, v.b.) olan hastalar
2. Tanı konulduktan sonraki ilk 3 gün içerisinde ölen hastalar
3. Yoğun bakımda 1 günden fazla yatışı olmayan hastalar
4. Onsekiz yaşından küçükler

Ayrıca; kan kültürlerinde koagülaz negatif stafilokok (KNS), metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) üremesi durumunda eş zamanlı ya da 24 saat içindeki ardışık kültürde üreme yoksa bu üreme anlamlı kabul edilmemiştir

### 2.1. Veri Toplama

Hastaların klinik izlem notları incelenerek başlangıçta ve rutin olarak istenilen; akciğer grafisi, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkikleri gibi biyokimyasal testleri ve CRP, PCT gibi biyobelirteçleri kaydedildi. Mekanik ventilatöre bağlı olan hastalardan endotrekeal aspirat (ETA), mekanik ventilatöre bağlı olmayan hastalardan aspirat ucu kültürü, idrar kültürü, derin yara yeri kültürü, müdahale edilen ve dreni bulunan hastalardan beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri alınarak Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji laboratuvarında ekimi, inkübasyon süreleri ve değerlendirilmeleri yapıldı.

Ateşi ortaya çıkan hastalardan ETA, idrar kültürü ve 30 dakika ara ile iki adet kan kültürü, kateteri olan hastalardan 30 dakika ara ile ikişer adet perifer ve kateter kan kültürü alındı.

Enfeksiyöz ateş; hastanın kliniğinin ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi sonucunda, ateşin kaynağının enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen ateş olarak tanımlandı. Enfeksiyon kaynaklarına göre kan dolaşımı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, solunum sistemi enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu olarak sınıflandırıldı.

Kan dolaşımı enfeksiyonu bir veya daha fazla kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması (başka bir yerdeki enfeksiyonla ilişkili patojen kan kültüründe ürerse bu “sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu” olarak kabul edilmelidir) veya cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla kan kültüründe üremesi olarak tanımlandı. Kateteri olan hastalardan periferik kan kültüründen ve kateterden alınan semikantitatif ( $>15$  kob/kateter segmenti) veya kantitatif kültürden ( $>10^3$  kob/kateter segmenti) aynı mikroorganizmanın üretilmesi (aynı türden ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip), eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde santral venöz kateter/periferik kan kültüründeki üreme oranının  $> 5/1$  olması, kateterden alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla en az 2 saat erken üreme saptanması kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlandı. Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik duyarlılık bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe  $>10^5$  koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi, tam idrar tetkikinde nitrit veya lökosit esteraz pozitifliği, piyüri ( $>10$  lökosit/ml idrar veya santrifüj edilmemiş idrarın büyütmesinde  $>3$  lökosit) idrar yolu enfeksiyonuna bağlı ateş varlığı olarak tanımlandı. Solunum sistemi enfeksiyonu tanısı için, kontrol akciğer x ray görüntülemesinde yeni bir infiltrasyon oluşması, hastanın solunum durumunda değişim (artmış ventilasyon desteği veya oksijen gereksinimi) hastanın aspirat sekresyon pürülansında artış ve balgam kültür pozitifliği ile belirlendi. Hastada bulunan yara yerinin değerlendirilerek pürülan akıntı varlığının, lokal ağrı

ve hassasiyet, ısı artışı, kızarıklık, şişliğin saptanması, aseptik olarak alınan akıntı veya doku kültüründen üremenin olması yara yeri enfeksiyonu açısından olumlu bulgular olarak belirlendi. Birden çok odakta enfeksiyon saptanan hastalar çoklu enfeksiyon grubu olarak tanımlandı.

Santral ateş, intraserebral kanama tanısıyla takip edilen hastalarda ortaya çıkan ateşin klinik, laboratuvar ve kültür sonuçlarına göre değerlendirilerek herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmaması sonucunda tanımlandı.

Hastaların ek hastalıkları, yoğun bakımda kalış süreleri, taburculuk ve ölüm gibi hastaların klinik seyri ile ilgili değerlendirilmeler formlara kaydedildi.

## **2.2. Laboratuvar İncelemeleri**

Hastalardan alınan kan kültürleri otomatize BACTEC 9240 System (Beckton Dickinson, USA) ile çalışılmıştır. Aerobik kan kültürü şişeleri beş gün süre ile cihazda takip edildi. Üreme sinyali veren kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. ETA, balgam, idrar, yara yeri ve diğer örnekler kanlı ve EMB agara ekildi. Bu besiyerleri aerob olarak 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen koloniler koloni morfolojileri, gram boyama özellikleri sonucu Gram negatif-pozitif identifikasyon kartları kullanılarak gerekli görüldüğünde tiplendirme için Vitek 2 otomatize sistemle (Biomerieux-USA) identifiye edildi.

Prokalsitonin değerleri Brahms Vidas PCT kiti ile çalışıldı. Plazma PCT konsantrasyonu 0.5 ng/ml altında ise normal değer, 0.5-2 ng/ml ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 100'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirildi. Tam kan sayımı, Advian 21-20 cihazı ile çalışıldı. Lökosit referans değerleri 3.800-8000 I/uL, nötrofil referans değerleri 4000-7.700 U1 (%70 üzeri) olarak değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı Vakuplus cihazıyla çalışıldı. Referans değeri 0-20 mm/h olarak belirlendi. CRP Siemens bn 2 cihazıyla nefelometrik olarak çalışıldı ve referans aralığı 0-5 mg/L olarak değerlendirildi

Laboratuvar verileri; rutin olarak günlük alınan serum PCT değerleri, lökositöz ve polimorf nüveli lökosit (PMNL) oranı, CRP, ESH ve var ise eş zamanlı kültürlerde üreme olup olmadığı, üreme oldu ise hangi mikroorganizmanın ürediği takip edilerek kaydedildi.

İntraserebral kanama hastalarının takipleri sırasında ortaya çıkan ateşi; klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri ile enfeksiyöz ateş veya santral ateş olarak tanımlanarak PCT, CRP, lökosit sayısı, PMNL yüzdesi, ESH değerleri kaydedilerek değerlendirildi.

### **2.3. İstatistik**

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 21 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testleri uygulandı. Gruplar içinde iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

İntraserebral kanama ile takip edilen 73 hastanın 68'i (%93.2) anestezi yoğun bakım, 5'i (%6.8) dahili yoğun bakım ünitesinde yatmakta idi. Hastaların 45 (%61.6)'i erkek, 28 (%38.4)'i kadındı ve yaş ortalamasının  $55.59 \pm 16.04$  (yaş aralığı:22-87) olduğu gözlemlendi. Hastaların ortalama yatış süresi  $38.42 \pm 42.967$  gün olarak saptandı (min:5, mak:210).

Çalışmaya alınan hastaların yatış tanılarının alt grupları ise 42 (%57.5) subaraknoid kanama, 15 (%20.5) subdural hematom, 12 (%16.4) travmatik subaraknoid kanama, 4 (%5.5) primer intraserebral hemoraji idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların başvuru tanılarına göre dağılımı

Tanı	n	%
SAK	42	57.5
Subdural hematom	15	20.5
Travmatik SAK	12	16.4
Primer intraserebral hemoraji	4	5.5

İntraserebral kanama tanılı hastalar altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde; intraserebral kanamanın en sık nedeninin hipertansiyon, ikinci en sık nedeninin travma ve üçüncü sıklıkta DM olduğu gözlemlendi. Hipertansiyonu olan hastalarımızdan 12 hastada HT ve KY birlikteliği, dokuz hastamızda ise HT ve DM birlikteliği gözlemlendi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Olguların eşlik eden hastalıklar açısından dağılımı

Ek hastalık	n	%
<b>HT</b>	<b>51</b>	<b>69.7</b>
HT ve astım	2	2.8
HT ve KY	12	16.4
HT ve DM	9	12.3
HT ve KBY	2	2.8
HT	26	35.6
<b>Travma</b>	<b>19</b>	<b>26</b>
<b>DM</b>	<b>3</b>	<b>4.1</b>
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>100,0</b>

Yetmiş üç hastamızın 39 tanesinde enfeksiyöz ateş saptanırken, 34 hastada ortaya çıkan ateş santral ateş olarak değerlendirildi ve başvuru tanılarına göre dağılımı yapıldı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Alt gruplarına ayrılan olguların ateş nedenlerine göre dağılımı

	Enfeksiyöz ateş	Santral ateş
İSK	n (%)	n (%)
SAK	20 (51.3)	22 (64.7)
Travmatik SAK	11 (28.2)	1 (2.9)
Subdural hematom	6 (15.4)	9 (26.5)
Primer intraserebral hemoraji	2(5.1)	2(5.9)
<b>Toplam</b>	<b>39 (100)</b>	<b>34(100)</b>

İntraserebral kanama tanılı enfeksiyöz ateşi olan hastalarda enfeksiyon odakları incelendiğinde 22 tek bölge enfeksiyonu saptandı. Tek bölge enfeksiyonlarında en sık 17 hasta ile solunum yolu enfeksiyonu bulunurken, ikinci sırada 3 hasta ile idrar yolu enfeksiyonu saptandı. Çoklu enfeksiyonu olan 17 hasta tespit edildi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Enfeksiyöz ateş olgularının enfeksiyon odaklarına göre dağılımı

Grup	Sayı	%
<b>Çoklu enfeksiyonlar</b>	<b>17</b>	<b>43.6</b>
<b>Tek bölge enfeksiyonu</b>	<b>22</b>	<b>56.4</b>
Pnömoni	17	43.6
İYE	3	7.6
Yara yeri enfeksiyonu	1	2.6
Primer kan dolaşımı	1	2.6

Çoklu enfeksiyonlar odaklarına göre incelendiğinde en sık 15 hasta ile sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu saptandı. Dokuz hastada pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu birlikteliği bulundu. İYE ve kan dolaşımı birlikteliği olan 4 hasta vardı. (Tablo 5).

**Tablo 5.** Çoklu enfeksiyonu olan hastaların odaklara göre dağılımı (n:17)

	Sayı	%
1. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu	15	88,2
Pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu (n:9)		
İYE ve kan dolaşımı enfeksiyonu (n:4)		
Yara yeri enfeksiyonu ve bakteriyemi (n:2)		
2. Pnömoni ve yara yeri enfeksiyonu	1	5,8
3. Pnömoni ve İYE	1	5,8
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>

Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan İSK olgularının kültürlerinde üreyen etkenler sıklık sırasına göre; 16 *Acinetobacter baumannii*, 14 *Klebsiella pneumoniae*, 6 *S. aureus*, 5 *E. coli*, 4 *Pseudomonas spp.*, 3 *Candida spp.*, 2 *Serratia marcescens* olarak saptanırken birer kültürde ise etken olarak *Enterobacter spp.*, *Comamonas spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus mirabilis* üremesi saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan İSK olgularının kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	Sayı	%
<i>A.baumannii</i>	16	28,57
<i>K. pneumoniae</i>	14	25,00
<i>S. aureus</i>	6	10,71
<i>E. coli</i>	7	12,50
<i>Pseudomonas spp</i>	5	8,93
<i>P. mirabilis</i>	1	1,79
<i>B. cepacia</i>	1	1,79
<i>S. marcescens</i>	2	3,57
<i>Candida spp.</i>	2	3,57
<i>Enterobacter spp.</i>	1	1,79
<i>Comamonas spp.</i>	1	1,79
<b>Toplam</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan kan kültüründe üreme olan olgulardan izole edilen etken mikroorganizmalar incelendiğinde; en sık görülen etkenin 5 olgu ile *A. baumannii* olduğu görüldü. İkinci sıklıkta 4 hasta ile *K. pneumoniae* izole edildi. 3 hastanın kan kültüründe *E. coli* üremesi vardı (Tablo 7).

**Tablo 7:** Kan kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	Sayı	%
<i>A.baumannii</i>	5	31,25
<i>K. pneumoniae</i>	4	25,00
<i>E. coli</i>	3	18,75
<i>S. aureus</i>	1	6,25
<i>Candida spp.</i>	1	6,25
<i>Enterobacter spp.</i>	1	6,25
<i>Comamonas spp.</i>	1	6,25
<b>Toplam</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan ve ETA kültürlerinde üreme olan hastalardan izole edilen etken mikroorganizmalar incelendiğinde; en sık 10 hasta ile

A. baumannii saptandı. İkinci sıklıkta ise beşer hasta ile K. pneumoniae ve S. aureus olduğu görüldü (Tablo 8).

**Tablo 8.** ETA kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	Sayı	%
A.baumannii	10	35,71
K. pneumoniae	5	17,86
S. aureus	5	17,86
Pseudomonas spp	3	10,71
S. marcescens	2	7,14
P. mirabilis	1	3,57
B. cepacia	1	3,57
E. coli	1	3,57
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan ve alınan idrar kültürlerinde üreme olan hastalardan izole edilen etken mikroorganizmalar incelendiğinde; ikişer hastada K. Pneumoniae, E. coli ve Pseudomonas spp saptandı. Birer hastada A. baumannii ve candida spp üremesi bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9.** İdrar kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı

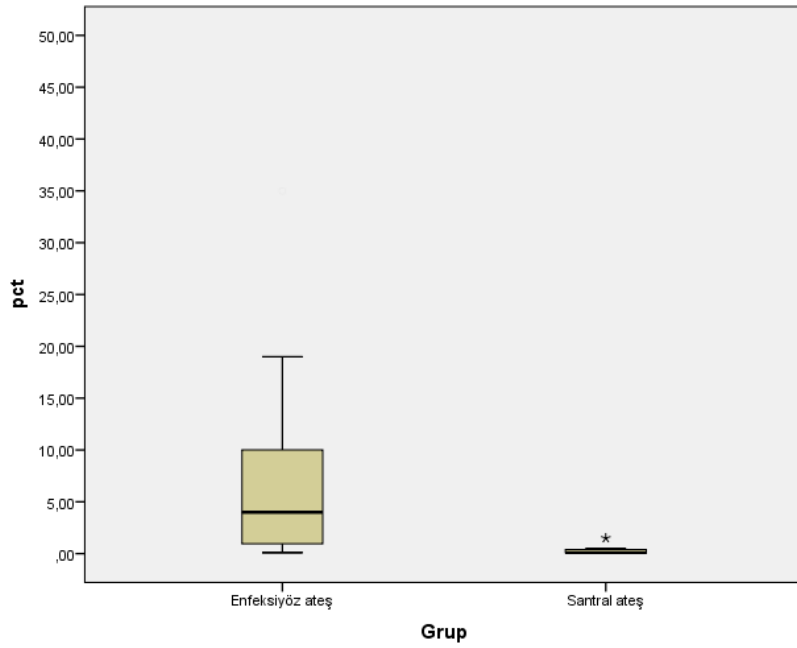
Mikroorganizmalar	Sayı	%
K. pneumoniae	2	25
Pseudomonas spp	2	25
E. coli	2	25
A.baumannii	1	12,5
Candida spp.	1	12,5
<b>Toplam</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan ve alınan yara kültürlerinde üreme olan hastalardan izole edilen etken mikroorganizmalar incelendiğinde; 3 hastada K. Pneumoniae, 1 hastada E. coli saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Yara kültürlerinden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	Sayı	%
K. pneumoniae	3	75
E. coli	1	25
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

İntraserebral kanama ile birlikte ateşi bulunan ve enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan 39 hastanın ortalama PCT düzeyi  $15.21 \pm 3.40$  ng/ml olarak bulundu. Santral ateş grubunda ise (n:34) ortalama PCT düzeyi  $0.23 \pm 0.04$  ng/ml olarak saptandı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4). Enfeksiyon odaklarına göre PCT değerleri incelendiğinde en yüksek PCT değerleri 50 ng/ml ile primer bakteriyemi hastasında ve  $25.86 \pm 11.85$  ng/ml ile çoklu enfeksiyonu olan hastalarda bulundu (Tablo 11).



**Şekil 4.** Enfeksiyöz ve santral ateş olgularının ortalama PCT düzeyleri

**Tablo 11.** Enfeksiyöz ateş olgularının ortalama PCT düzeyleri

Grup	n	PCT (ng/ml)
Çoklu enfeksiyonlar*	17	$25.86 \pm 11.85$
Tek enfeksiyon bölgesi	22	$4.74 \pm 1.12$
Pnömoni	17	$5.91 \pm 1.32$
İYE	3	$0.66 \pm 0.14$
Yara yeri enfeksiyonu	1	1
Primer kan dolaşımı	1	50
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	$15,21 \pm 3,40$

\* vs. tek enfeksiyon bölgesi  $p < 0.05$

İntraserebral kanama tanısıyla takip edilen ve enfeksiyonu olan hastaların ortalama CRP değerleri incelendiğinde en yüksek CRP ortalamaları  $169,00 \pm 54,60$  mg/l ile çoklu enfeksiyon tanısı konulan hastalarda bulundu. Tek bölge

enfeksiyonları değerlendirildiğinde en yüksek CRP ortalamasının primer bakteriyemi ve pnömoni tanısı konulan hastalarda olduğu saptandı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Enfeksiyöz ateş grubunun ortalama CRP düzeyleri

Grup	n	%	CRP (mg/l)
Çoklu enfeksiyonlar	17	43,59	169,00±54,60
Tek enfeksiyon bölgesi	22	56,41	162,18±38,91
Pnömoni (n:17)		77,27	157,32±33,98
İYE (n:3)		13,64	133,78±62,47
Yara yeri enfeksiyonu (n:1)		4,55	143,00
Primer kan dolaşımı (n:1)		4,55	167,00±00
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>159,92±45,86</b>

\* vs. tek enfeksiyon bölgesi p<0.05

Çoklu enfeksiyonların odaklarına göre PCT ortalaması incelendiğinde, en yüksek PCT ortalamasının kan dolaşımı enfeksiyonu birlikteliği olan pnömoni tanılı hastalarda ve kan dolaşımı enfeksiyonu birlikteliği olan yara yeri enfeksiyonu tanılı hastalarda olduğu gözlemlendi (Tablo 13).

**Tablo 13.** Çoklu enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon odaklarına göre PCT ortalamaları

	n	%	PCT (ng/ml)
Kan dolaşımı enfeksiyon, pnömoni,	9	52,94	32,03±61,81
Kan dolaşımı enfeksiyonu, İYE	4	23,53	14,67±8,08
Kan dolaşımı enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu	2	11,76	31,50±43,12
Pnömoni, İYE	1	5,88	0,4±000
Pnömoni, yara yeri enfeksiyonu	1	5,88	30±0,0

Prokalsitonin değerleri enfeksiyonu olan intraserebral kanamalı hastalarda tanı gruplarına göre incelendiğinde; SAK tanılı enfeksiyöz ateşi olan 20 hastanın ortalama PCT düzeyi (19.28±10.06 ng/ml), SAK tanılı santral ateşi olan 22 hastanın ortalama PCT düzeyine (0.19±0.02 ng/ml) göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05). Subdural hematoma tanısı konulan, enfeksiyonlu hastaların ortalama PCT düzeyi 5.33±2.45 ng/ml iken santral ateşi olan olguların ortalama PCT düzeyi 0.32±0.15 ng/ml olarak saptandı (p<0.05). Primer intraserebral hemoraji ve travmatik SAK tanısıyla takip edilen olgulardan enfeksiyöz ateşi olanların ortalama PCT düzeylerinin, santral ateşi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Olguların ateş grubuna göre ortalama PCT düzeyleri

	Enfeksiyöz ateş			Santral ateş			p
	n	%	PCT(ng/ml)	n	%	PCT(ng/ml)	
SAK	20	51.3	19.28±8.07	22	64.7	0.19±0.02	<0.05
Travmatik SAK	11	28.2	10.56±5.16	1	2.9	0.4	>0.05
Subdural hematoma	6	15.4	5.33±2.45	9	26.5	0.32±0.15	<0.05
Primer intraserebral hemoraji	2	5.1	17.70±17.30	2	5.9	0.25±0.05	>0.05
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>15.21±3.40</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>0.23±0.04</b>	<b>&lt;0.05</b>

İntraserebral kanamalı hastalarda CRP değerleri tanılarına göre değerlendirildiğinde; SAK tanılı enfeksiyöz ateşi olan olguların ortalama CRP düzeyleri 144.7±48.98 mg/l olup, SAK tanılı santral ateşi olan olguların ortalama CRP düzeyinden (57.23±14.85 mg/l) anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (p<0.05). Primer intraserebral hemoraji tanısı olan ve enfeksiyöz ateş olarak değerlendirilen olguların CRP ortalaması 192±14.14 mg/l olarak saptandı. Primer intraserebral hemoraji tanılı santral ateşi olan hastaların ortalama CRP düzeyleri 124±32.52 mg/l olarak bulundu. Subdural hematoma tanılı hastalar değerlendirildiğinde; enfeksiyöz ateşli olguların ortalama CRP düzeyleri 184.17±18.96 mg/l iken santral ateşli subdural hematoma olgularında ortalama CRP düzeyi 114.67±30.97 mg/l olarak saptandı (p<0.05). Travmatik SAK tanılı enfeksiyonlu 11 hastada CRP 168.55±46.15 iken, santral ateşli 1 hastada 202 olarak saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Olguların ateş grubuna göre ortalama CRP düzeyleri

	Enfeksiyöz ateş			Santral ateş			p
	n	%	CRP (mg/l)	n	%	CRP (mg/l)	
SAK	20	51.3	144.70±48.98	22	64.7	57.23±14.85	<0.05
Travmatik SAK	11	28.2	168.55±46.15	1	2.9	202	>0.05
Subdural hematoma	6	15.4	184.17±18.96	9	26.5	114.67±30.97	<0.05
Primer intraserebral hemoraji	2	5.1	192±14.14	2	5.9	124±32.52	>0.05
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>159.92±45.86</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>80.62±67.79</b>	<b>&lt;0.05</b>

Olguların ateş grubuna göre ortalama ESH düzeyleri incelendiğinde; SAK tanılı enfeksiyöz ateşi olan olguların ortalama ESH düzeyleri 80.2±26,32 mm/h olarak

saptandı. SAK tanılı santral ateşi olan olgularda ise ortalama ESH düzeyi  $53.59\pm 31.73$  mm/h idi ( $p<0.05$ ). Enfeksiyöz ateşli subdural hematoma olgularının ortalama ESH düzeylerinde, santral ateşli subdural hematoma olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). (Tablo 16).

**Tablo 16.** Olguların ateş grubuna göre ortalama ESH düzeyleri

	Enfeksiyöz ateş			Santral ateş			p
	n	%	ESH (mm/h)	n	%	ESH (mm/h)	
SAK	20	51.3	$80.20\pm 26.32$	22	64.7	$53.59\pm 31.73$	$<0.05$
Travmatik SAK	11	28.2	$91.36\pm 15.67$	1	2.9	75	$>0.05$
Subdural hematoma	6	15.4	$85.17\pm 26.49$	9	26.5	$61.89\pm 24.92$	$>0.05$
Primer intraserebral hemoraji	2	5.1	$91.50\pm 47.37$	2	5.9	$80\pm 32.52$	$>0.05$
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b><math>84.69\pm 24.26</math></b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b><math>57.97\pm 29.64</math></b>	$<0.05$

İntraserebral kanamalı hastalarda kan beyaz küre (lökosit) sayıları tanılarına göre değerlendirildiğinde; SAK tanılı enfeksiyöz ateşi olan olguların ortalama lökosit düzeyleri  $12337\pm 5362.23$   $10^3$ /ul olup, SAK tanılı santral ateşi olan olguların ortalama lökosit düzeyinden ( $9862.73\pm 4977.79$   $10^3$ /ul) yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Diğer tanılı hastalarda da kan lökosit düzeyi yönünden gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Olguların ateş grubuna göre ortalama kan lökosit düzeyleri

	Enfeksiyöz ateş			Santral ateş			p
	n	%	Lökosit $10^3$ /ul	n	%	Lökosit $10^3$ /ul	
SAK	20	51.3	$12337\pm 5362.23$	22	64.7	$9862.73\pm 4977.79$	$>0.05$
Travmatik SAK	11	28.2	$10629.09\pm 5926.95$	1	2.9	10680	$>0.05$
Subdural hematoma	6	15.4	$12068.33\pm 6349.46$	9	26.5	$10333.33\pm 2548.92$	$>0.05$
Primer intraserebral hemoraji	2	5.1	$11435\pm 3146.62$	2	5.9	$12340\pm 1074.8$	$>0.05$
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b><math>11767.69\pm 5454.57</math></b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b><math>10157.06\pm 4212.06</math></b>	$>0.05$

Olgularımızda kan PMNL yüzde değerleri tanılarına göre incelendiğinde; SAK tanılı enfeksiyöz ateşi olan olguların ortalama PMNL yüzdesi  $\%79,95\pm 8,91$   $10^3$ /ul olarak saptandı. SAK tanılı santral ateşi olan olguların ortalama PMNL yüzdesi ise  $\%71,82\pm 12,54$   $10^3$ /ul olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Diğer tanıli hastalarda da kan PMNL yüzdesi yönünden gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 18).

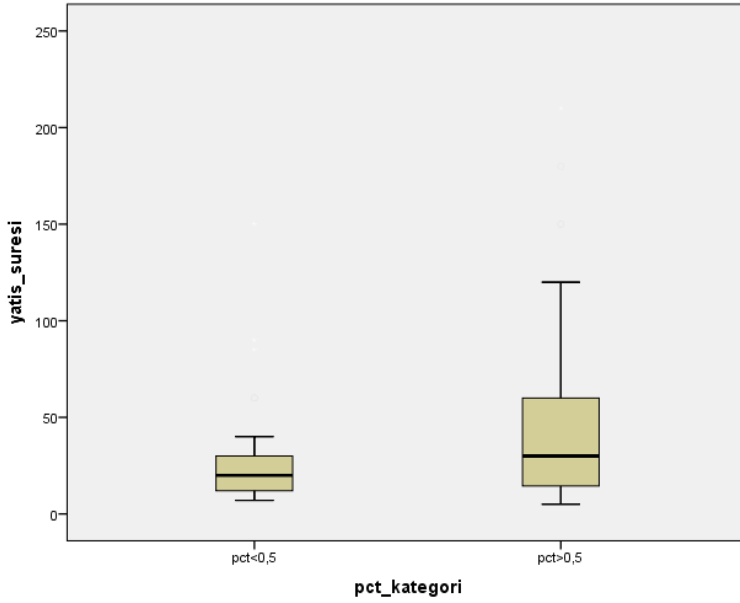
**Tablo 18.** Olguların ateş grubuna göre ortalama kan PMNL yüzde değerleri

	Enfeksiyöz ateş			Santral ateş			p
	n	%	PMNL yüzdesi 10e3/ul	n	%	PMNL yüzdesi 10e3/ul	
SAK	20	51.3	79.95±8.91	22	64.7	71.82±12.54	>0.05
Travmatik SAK	11	28.2	79.73±7.87	1	2.9	83.00	>0.05
Subdural hematom	6	15.4	79.17±11.35	9	26.5	78.22±12.48	>0.05
Primer intraserebral hemoraji	2	5.1	77±19.79	2	5.9	87±8.48	>0.05
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>79.62±9.15</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>74.74±12.662</b>	<b>&gt;0.05</b>

Takip edilen 73 hastanın yoğun bakımda yatış süresi incelendiğinde, PCT >0,5 olarak saptanan 36 hastanın ortalama yatış süresi 50.17±52.50 gün olarak saptandı. Minimum yatış süresi 5 gün, maksimum yatış süresi 210 gündü. PCT<0.5 olarak saptanan 37 hastanın yoğun bakımda ortalama yatış süresi incelendiğinde, 27±27.1 gün olarak bulundu. Minimum yatış süresi 7 gün, maksimum yatış süresi 150 gündü. Hastaların yatış süresi uzadıkça ortalama serum PCT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü (Tablo 19) (Şekil 5).

**Tablo 19.** PCT ile yatış süresi arasındaki ilişki

Pct	n	Yatış Süresi	P
PCT<0,5	36	27.81±4.70	<0.05
PCT>0,5	37	49.33±8.68	



**Şekil 5.** PCT ile yatış süresi arasındaki ilişki

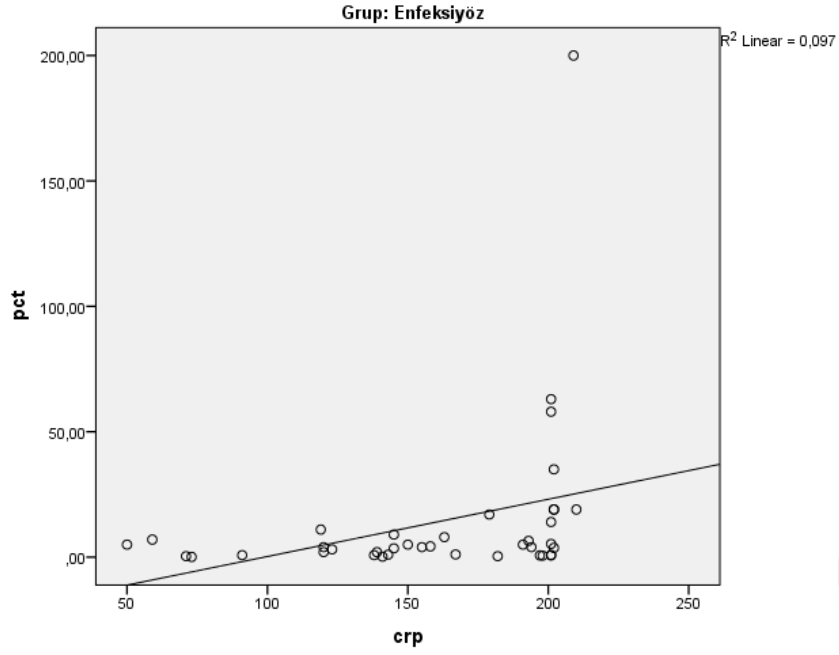
Olguların kaybedilme ve yaşam durumlarına göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında, ölümlle sonuçlanan olguların PCT düzeylerinin taburcu olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Olguların kaybedilme ve yaşam durumlarına göre ortalama PCT düzeyleri

	n (%)	PCT (ng/ml)
Kaybedilen *	28 (38.36)	17.70±7.41
Taburcu	45 (61.64)	1.25±0.41

\*vs taburcu  $p<0.05$

Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r: 0.461$ ,  $p<0.05$ ) (Şekil 6). Ancak santral ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r:0.239$ ,  $p>0.05$ ). Olgular enfeksiyon odaklarına göre gruplandırıldığında hiçbir grupta PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 6.** Enfeksiyöz ateşi olgularının PCT ve CRP korelasyonu

Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve nötrofil yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde santral ateş olgularında da PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve nötrofil yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir. Sepsiste mikroorganizmalar vücut savunma mekanizmasını tetiklemektedir. Bunun sonucunda sitokin salınımı, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun intrinsik ve ekstrinsik yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olmaktadır. Bu mediatörlerin aktivasyon ve salınımı dolaşımında olduğu gibi dokularda da meydana gelmektedir. Tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar bir reaksiyon görülmektedir (77). Diğer yandan kanama, yanık, travma, pankreatit gibi tablolar enfeksiyon olmamasına rağmen sepsisli hastalara benzer klinik bulgular ve sistemik inflamatuvar reaksiyon gösterebilmektedir (78).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ateşin ortaya çıkması enfeksiyon açısından önemli bir gösterge olmuştur. Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına rağmen, enfeksiyon ile ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Ateş semptomunda olduğu gibi, enfeksiyonun klinik bulguları ile rutin laboratuvar testleri özgül değildir ve bazen yanlış yönlendirebilmektedir. Enfeksiyon tanısında erken ve özgül belirleyicilerin olmayışı kritik hastalarda tedavide gecikmeye veya gereksiz antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır (79). Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi ile enfeksiyona müdahalenin morbidite ve mortaliteyi azalttığı kabul edilmiştir (80). Enfeksiyon tanısı için en ideal yöntem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi olmuştur. Laboratuvar bulgularından en önemlisi enfeksiyöz ajanın kültürde üretilmesidir. Kültür alımı sonrası tanının doğrulanması için 24 saatten fazla süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süre içerisinde tanıya yönelik olarak PCT, CRP, lökosit, PMNL yüzdesi, ESH gibi laboratuvar verileri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde özellikle serum PCT düzeyi son yıllarda enfeksiyon ön tanısında üzerinde önemle durulan ve umut vadeden bir biyomarker özelliği taşımaktadır (81).

Santral ateş, intraserebral kanamalı hastalarda enfeksiyon kaynağı olmadan ateşin ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır (82). Nörolojik hasara bağlı olarak merkezi termo modülasyondaki herhangi bir dengesizliğin hipertermiye neden olabildiği görülmüştür (83). Hayvan modellerinde, hipotalamusun preoptic nükleusuna uygulanan direkt yaralanmalarda iki dakika içinde hipertermi geliştiği

gözlenmiştir (84). İntraserebral kanamalı hastalarda sık görülen bir komplikasyon olan santral ateş, subaraknoid kanama tanılı hastaların %72'sinde, travmatik beyin yaralanmalarının %37'sinde, primer intrakranial hemoraji tanılı hastaların %32 ile %37'si arasında görülmüştür (5). İntraserebral kanamalı hastalarda ortaya çıkan santral ateş ve SIRS tablosunu enfeksiyondan ayırt etmek, uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesini ve enfeksiyona bağlı SIRS tablosuna uygun antibiyotiğin zamanında başlanmasını sağlayacaktır (85).

Yoğun bakım ünitelerinde prokalsitoninin kullanılabilirliği hakkında bilgiler son zamanlarda artış göstermektedir. Literatürde PCT ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu sepsis tanısında PCT değeri üstüne odaklanmıştır. PCT'nin incelenmesindeki amaç, muhtemel bir bakteriyel enfeksiyonu saptamak, SIRS'ın şiddetini ortaya koymak, enfeksiyonun sepsise ilerleyişini fark etmek, sepsisin tedaviye yanıtını gözlemlenmek ve prognozu tahmin etmek olmuştur (86). Prokalsitoninin, sepsis ile SIRS arasında güvenilir bir ayırım yaptığı da gösterilmiştir (87). Hem insanlarda hemde hayvan modellerinde, bakteriyel enfeksiyonlar incelendiğinde PCT üretiminin arttığı bulunmuştur (88). PCT düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin olarak yükselirken lokalize ve viral enfeksiyonlarda normal kalmakta veya hafif yükselmektedir. PCT'nin enfeksiyon dışı inflamasyonlarda, enfeksiyonlarla komplike olmamış cerrahi travmalarda, otoimmün ve neoplastik hastalıklarda ya çok az arttığı ya da değişmediği gösterilmiştir. Bu nedenlerden ötürü PCT, bakteriyel inflamasyonu bakteriyel olmayandan ayırmada da güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (89-92).

Çalışmamızda; intraserebral kanama tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ortaya çıkan santral ateşin, enfeksiyona bağlı ateşten ayırımının yapılmasında PCT'nin önemi araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarımızın 45 (%61,6)'i erkek, 28 (%38,4)'i kadındı. Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından bir farklılık yoktu.

Hastalar, başvuru tanılarına göre değerlendirildiğinde en sık SAK, ikinci sıklıkta ise subdural hematoma saptandı. Travmatik SAK tanısı olan hastalar üçüncü sıklıktaydı. Altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri açısından incelendiğinde; ellibir hasta ile en sık hipertansiyon, ikinci olarak 19 hasta ile travma saptandı. HT'nun intraserebral kanama için en önemli risk faktörlerinden biri olmaya devam ettiği

görüldü. Literatür incelendiğinde, hipertansiyonun intraserebral kanama riskini arttırdığı ve ileri yaşla birlikte bu riskin daha da arttığı görülmektedir (95).

İntraserebral kanama tanısıyla çalışmaya alınan hastalarımızda görülen ateş, enfeksiyona bağlı ateş ve santral ateş olarak tanımlandı. Enfeksiyon tanısı konulan 39 hasta, santral ateş tanısı konulan 34 hasta vardı. SAK tanısı konulan 42 hastamızdan 20 hastada enfeksiyöz ateş, 22 hastada santral ateş tanımlandı. Subdural hematoma tanılı 15 hastamızdan 6 tanesinde enfeksiyöz ateş, 9 tanesinde santral ateş saptandı. Travmatik SAK tanısı olan 12 hastamız vardı. Onbir travmatik SAK hastasına enfeksiyöz ateş, bir travmatik SAK hastasına santral ateş tanısı konuldu. Primer intraserebral hemoraji tanılı 4 hastanın ikisi enfeksiyöz ateş, ikisi santral ateş olarak tanımlandı.

Enfeksiyonu olan intraserebral kanama tanılı hastalarımızda görülen enfeksiyonlar sırasıyla; çoklu enfeksiyonlar, pulmoner sistem enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu ve primer bakteriyemiydi. Demirdağ ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takip edilen 40 sepsisli hastada yaptıkları çalışmada ise en sık saptanan enfeksiyon odakları sırası ile pulmoner sistem, üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir (96).

Çoklu enfeksiyonlar incelendiğinde en sık sekonder bakteriyemi saptandı. Pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu birlikteliği 9 hasta ile en sık görülen çoklu enfeksiyondur. İYE ve kan dolaşımı enfeksiyonu birlikteliği 4 hasta ile ikinci sıklıkta görülen çoklu enfeksiyon olarak bulundu. Kan dolaşımı enfeksiyonu ve yara yeri enfeksiyonu birlikteliği olan 2 hastayı birer hasta ile pnömoni birlikteliği olan İYE ve yara yeri enfeksiyonu takip ediyordu. Hastane kaynaklı pnömoniler, YBÜ'lerinde en sık karşılaşılan nozokomial enfeksiyon olarak görülmektedir (119-120).

Laboratuvar kültür ortamında en sık üretilen mikroorganizmalar ise; *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas* spp. ve *Candida* spp. olarak saptandı. Çalışmamızda elde edilen verilerin, birkaç küçük farklılığa karşın hastanemizin sürveyans verileriyle uyumlu olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da en sık üretilen mikroorganizma olan *Acinetobacter* yakın zamana kadar enfeksiyona göre kolonizasyon kapasitesi daha fazla olan düşük virülanslı bir mikroorganizma olarak düşünülmektedir. Fakat son yıllarda başta *A. baumannii*

olmak üzere *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane kökenli enfeksiyonlar tüm dünyada hızla artış göstermektedir (121).

Enfeksiyon tanısı konulan intraserebral kanamalı 39 hastanın PCT değerleri incelendiğinde ortalamasının 15.21 ng/ml olduğu saptandı. Ortaya çıkan ateşi santral ateş olarak kabul edilen 34 hastanın ise PCT değerleri ortalaması 0.23 ng/ml olarak bulundu. Prokalsitonin düzeyinin enfeksiyon tespit edilmeyen, santral ateşi olan hastalarda düşük kaldığı görüldü. Enfeksiyöz ateş hastaları ile santral ateş hastalarının PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

Enfeksiyon tanılı hastalarda odaklara göre PCT düzeyleri incelendiğinde en yüksek PCT ortalaması 50 ng/ml ile primer bakteriyemi hastamızda saptandı. İkinci en sık PCT düzeyi ortalaması 25.8 ng/ml ile çoklu enfeksiyonu olan hastalarda bulundu. Çoklu enfeksiyonlar arasında en yüksek PCT ortalamalarının pnömoni sonrası gelişen bakteriyemi tanısı konulan hastalarda ve yara yeri enfeksiyonu sonrası bakteriyemi gelişen hastalarda olduğu görüldü. En düşük PCT ortalamasının ise pnömoni ve İYE birlikteliği olan lokal enfeksiyonlu hastalarda olduğu saptandı.

Tek bölge enfeksiyonları incelendiğinde pnömoni tanısı konulan hastaların PCT düzeyi ortalamasının 5.9 ng/ml olduğu görüldü. En düşük PCT ortalaması ise 0.6 ng/ml ile İYE tanısı konulan hastalarda bulundu. Yapılan çalışmalarda; idrar yolu enfeksiyonlarında sık görüldüğü gibi, açık semptomlar olmaksızın şüpheli lokalize enfeksiyon varlığında PCT'nin kullanımının tanıya katkısının yeterli olmadığı gözlenmiştir (97). Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların üriner semptomları genellikle tarifleyememesi, sonda ile takip edilmeleri, üriner kolonizasyonun sık olması, PCT düzeyinin idrar yolu enfeksiyonu düşünülen grupta daha düşük çıkmasının sebebi olabilir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, özellikle mekanik ventilatöre bağlı hastalarda kolonizasyona bağlı olarak ETA kültürlerinde üreme saptanması, pnömoni tanısı konulurken kültür pozitifliğiyle birlikte pnömoni tanı kriterlerinin de değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Pnömoni düşünülen hastalarda PCT değerlerinin düşük olması tanı koymada zorluk ve lokalize enfeksiyonlarda PCT değerinin nispeten daha düşük saptanması nedeniyle olabilir.

Festic ve arkadaşlarının Ağustos 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde takip edilen 40 anevrizmal subaraknoid kanamalı hasta ile yaptığı çalışmada; bizim çalışmamıza benzer şekilde anevrizmal SAK tanılı hastalarda görülen SIRS tablosunun enfeksiyonlara bağlı olduğunu göstermede prokalsitoninin spesifik olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarına travmatik SAK ve anevrizmatik olmayan SAK tanılı hastaları dahil etmeyen Festic ve arkadaşları tüm enfeksiyon odakları için PCT düzeylerini değerlendirdiklerinde, PCT'nin enfeksiyona yüksek spesiflik, zayıf duyarlılıkta olduğunu saptamışlardır. Fakat idrar yolu enfeksiyonlarını minör enfeksiyon kabul edip değerlendirme dışı bırakarak PCT düzeylerini tekrar incelediklerinde PCT'nin enfeksiyona spesifliğinin ve duyarlılığının arttığını göstermişlerdir (97).

Halvarson ve arkadaşlarının Ocak 2016 ve Ekim 2016 tarihleri arasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan spontan SAK, subdural hematoma, travmatik SAK ve primer intraserebral hemoraji tanılı 73 hasta ile yaptığı çalışmada İSK tanılı hastalarda ortaya çıkan ateşin enfeksiyöz ateş ve santral ateş ayırımında PCT'nin spesifliği araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 73 hastanın 36'sında görülen ateş enfeksiyöz ateş, 37 hastada görülen ateş santral ateş olarak tanımlanmıştır. Hastalar enfeksiyon odaklarına göre sınıflandırılarak, pnömoni, İYE, kan dolaşımı enfeksiyonu, ensefalit, sinüzit, enterekolit ve multipl enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir (98). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, enfeksiyöz ateş ve santral ateş olguları PCT değerleri açısından karşılaştırılmış ve intraserebral kanamanın herhangi bir çeşidinde prokalsitoninin artışının enfeksiyona bağlı ateş tanısı için spesifik olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, hasta grupları lökosit düzeyleri açısından da incelenmiştir ve enfeksiyöz ateş tanılı olgularda lökosit düzeylerinin santral ateş olgularına göre yüksek olduğu belirlenmiştir (98). Travmatik subaraknoid kanamalı hastalarda enfeksiyon belirtici olarak PCT'nin çalışıldığı nispeten küçük bir çalışma yeterli ve anlamlı bilgiyi verememiştir (93). Bir diğer çalışmada nörobeçetteki steril meningeal inflamasyonlu ve bakteriyel menenjitli hasta gruplarında PCT değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunamamıştır (94). Bu çalışmada sinüzit, enterekolit, menenjit gibi lokalize enfeksiyonların sık alınması, bizim çalışmamızda özellikle sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarının fazlalığı daha yüksek PCT değerlerini ortaya çıkarmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı

düşünülmüştür. Çalışmalardan çıkan sonuçlardaki farklılıklar, enfeksiyonun farklı tiplerinin PCT üretiminde farklı etkilere sahip olması nedeniyle olabilir. Bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı olması geniş hasta gruplarını içeren daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Hastaların tanı gruplarına göre PCT değerlerini incelediğimizde; en yüksek PCT ortalaması 19,28 ng/ml ile enfeksiyona bağlı ateşi olan SAK hastalarında saptandı. En düşük PCT ortalaması, santral ateş düşünülen SAK hastalarında 0,1 ng/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak incelendiğinde, SAK hastalarında enfeksiyona bağlı ateş ve santral ateş arasında PCT değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Her iki grupta hasta sayılarının benzer olması; istatistiksel olarak da anlamlı PCT farklılığının görünür olmasına yardımcı olmuş olabilir. Subdural hematoma tanısı konulan, enfeksiyonu olan hastaların ortalama PCT düzeyi 5.33 ng/ml iken santral ateşi olan olguların ortalama PCT düzeyi 0.32 ng/ml olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ).

Travma sonrası SAK gelişen ve ortaya çıkan ateşi enfeksiyona bağlanan hastalarda PCT ortalaması 10,5 ng/ml olarak bulundu. Santral ateşi olan travmatik SAK tanılı hasta grubunda PCT ortalaması 0,4 ng/ml olarak bulundu. Primer intraserebral kanama tanısı ve enfeksiyonu olan hastalarda PCT ortalaması 17,7 ng/ml olarak bulundu. Santral ateşi olduğu belirlenen primer intraserebral kanama tanılı hastalarda PCT ortalaması 0,2 ng/ml olarak saptandı. Primer intraserebral hemoraji ve travmatik SAK tanısıyla takip edilen olgulardan enfeksiyöz ateşi olanların ortalama PCT düzeylerinin santral ateşi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Bu alt gruplarda enfeksiyöz ateş ve santral ateş olgularının sayıları arasındaki büyük farklılık PCT düzeyleri arasında da farklılık olmasının fakat istatistiksel olarak anlamlı görülmemesi sağlamış olabilir. Primer intraserebral kanama ve travmatik SAK tanılı hasta gruplarının PCT değerlerinin incelendiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların tanı gruplarına göre serum CRP değerleri incelendiğinde; SAK tanısı olan enfeksiyöz ateş ve santral ateş hastaları arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Subdural hematoma tanısı ile takip edilen ve ortaya çıkan ateşi enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan hasta grubunun

CRP düzeyleri ile santral ateş tanısı konulan hastaların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

Primer intraserebral hemoraji tanısıyla takip edilen olgulardan enfeksiyöz ateşi olanların ortalama CRP düzeylerinin santral ateşi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Travmatik SAK tanısı ile takip edilen ve ortaya çıkan ateşi enfeksiyöz ateş olarak tanımlanan hasta grubunun CRP düzeyleri ile santral ateşi olan hastaların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Travmatik SAK tanısıyla takip ettiğimiz enfeksiyöz ateş olgularının ortalama CRP düzeyi ise 168 mg/l olarak bulundu. Travmatik SAK tanısı ile takip edilen bir hastamızda CRP düzeyi 202 mg/l olarak bulunmasına rağmen, klinik ve laboratuvar değerlendirmeleriyle ortaya çıkan ateşi enfeksiyöz ateş olarak tanımlanmayarak santral ateş olarak kabul edildi. Bu durum travmanın karmaşık fizyolojisinden ve bu grup hasta sayılarının azlığından kaynaklı olabilir. Bu sonuç CRP yüksekliğinin enfeksiyon dışı nedenlere ile artması dolayısıyla bu yükselme ile enfeksiyon tanısının konulamayacağını ve PCT'ye olan ihtiyacı göstermektedir.

Subaraknoid kanama tanısı olan, enfeksiyöz ateş ve santral ateş hastaları arasında ESH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde subdural hematoma tanısıyla takip edilen hastaların ESH düzeyleri incelendiğinde enfeksiyöz ateş ve santral ateş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Primer intraserebral hemoraji ve travmatik SAK tanısıyla takip edilen olgulardan enfeksiyöz ateşi olanların ortalama ESH düzeylerinin santral ateşi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Tanı gruplarına göre kan lökosit sayısı ve PMNL yüzdesi incelendiğinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ancak santral ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r:0.239$ ,  $p>0.05$ ). Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve PMNL yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde santral ateş olgularında da PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve PMNL yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yine enfeksiyöz ateşi olan olgular enfeksiyon odaklarına göre gruplandırıldığında da, hiçbir grupta PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

C-reaktif protein, enflamasyona çok duyarlı bir parametre olması nedeni ile enfeksiyon tanısında kullanılabilmiştir fakat cerrahi, travma, otoimmün hastalıklar, tümör ve doku nekrozu gibi durumlarda da yüksek olarak saptanmaktadır. Bu nedenle enfeksiyon ayırımında yetersiz kalmaktadır (99-100). Ayrıca CRP değerlerinin PCT değerlerine göre daha yavaş olarak arttığı ve uzun süre yüksek düzeylerde seyrettiği görülmüştür. CRP, enfeksiyonu olan hastaların takibinin yapılmasında ve prognozunun belirlenmesinde PCT'ye göre yetersiz kalmıştır (101). Tam kan sayımı ve sedimantasyon, inflamasyonun saptanmasında kullanılan basit ölçümlerdir. Lökositöz ve ESH yüksekliği çoğu zaman bir enfeksiyon parametresi olarak kullanılmakla beraber her enfeksiyonda yeterli düzeyde farklılaşma görülmemektedir. Diğer yandan lökositöz ve ESH yüksekliği enfeksiyon dışı süreçlerde de (yanık, toksik gaz inhalasyonu) ortaya çıkabilmektedir (102). PCT ise enfeksiyona oldukça spesifiktir ve inflamatuvar sürecin takibine imkan tanımaktadır (103).

Çalışmamızda olduğu gibi, enfeksiyonu olan hastalarda CRP ve PCT'nin enfeksiyonun tanı ve takibinde kullanımı ile ilgili karşılaştırması yapılan pek çok araştırma yapılmıştır. Çoğu çalışmada sepsis ile SIRS ayırımında PCT'nin CRP'den daha üstün olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise CRP ve PCT düzeylerinin sepsis ile SIRS ayırımında birbirlerine üstünlükleri olmadığı bildirilmiştir (104-109). PCT'nin bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada CRP'den %7 oranında daha duyarlı ve % 23 oranında daha özgül olduğu saptanmıştır (110, 111). Bir başka çalışmada ise enfeksiyon tanısında PCT ve CRP parametrelerinin her ikisinin de kullanılabileceği ancak prognozun belirlenmesinde PCT'nin daha üstün olduğu bildirilmektedir (112). Ugarte ve ark. yoğun bakımda takip edilen 190 erişkin hastada yaptıkları çalışmada hastaların 111'ine hastane kökenli enfeksiyon tanısını koymuşlar ve enfeksiyonu olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıklarında enfeksiyonu olanlarda PCT ve CRP değerlerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlardır. Ancak aynı karşılaştırmayı lökosit değeri açısından yaptıklarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır (113).

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yatış süreleri incelendiğinde; PCT>0.5 olan hastalarda 50.17 gün olarak bulundu. PCT<0.5 olan hastaların ortalama yatış süresi 27.19 gün olarak saptandı. Serum PCT düzeyleri yüksek olan hastaların yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Hastaların prognozuna göre PCT değerleri incelendiğinde; 45 (%61.6) hastanın taburcu edildiği, 28 (%38.4) hastanın ise kaybedildiği görüldü. PCT<0.5 olan 37 hastadan, 33 (%89.2) hastanın taburcu olduğu 4 (%10.8) hastanın ise kaybedildiği saptandı. PCT >0.5 olarak saptanan 36 hastanın prognozu incelendiğinde taburcu olan 12 (%33.3) hasta, kaybedilen 24 (%66.7) hasta olduğu görüldü. Olguların prognoza göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında, ölümle sonuçlanan olguların PCT düzeylerinin taburcu olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Literatür incelendiğinde, PCT'nin mortaliteyi ve yaşam süresini öngörücü etkisi için yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili çıkmıştır. Çalışmamıza paralel olarak, Suberviola ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takip edilen septik şoklu hastalarda yaptığı çalışmada serum PCT, CRP ve beyaz küre ölçümlerinin hiçbirinin tek başına mortaliteyi öngörücü değerinin olmadığı bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada, PCT seri ölçümleri ile seviyesinin düştüğü hasta grubunda mortalitenin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (114). Oberhoffer ve arkadaşlarının çalışmasında da, ölen hastalarda sağkalan hastalara göre PCT düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. PCT'nin prognozu belirlemede CRP, lökosit ve vücut ısısına göre daha üstün bir parametre olduğu bildirilmiştir (115). Clech ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ölen hastalarda PCT seviyesi yaşayan hastalara oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PCT'nin bakteriyel kökenli enfeksiyonu olan hastalarda hem tanısal hem de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (116). Neuenschwander ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise, febril nötropenik hastalarda serum prokalsitonin seviyesi yüksekliği ile 28 günlük sağkalım oranı incelendiğinde PCT ile mortalite arasında ilişki gösterilememiştir (117). Boussekey ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takip edilen 110 pnömoni gelişen hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PCT değerlerinin hasta mortalitesi ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların gösterilmesi açısından önemli olduğu bulunmuştur (118). Sudhir ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesine alınan 100 akut sepsisli hasta ile yaptığı prospektif çalışmada da serum PCT seviyesi ile mortalite

arasında ilişki saptanamamıştır (119). Literatürdeki bu çelişki ırksal faktörlerden, çalışma planındaki farklılıklardan, hasta sayılarından ve enfeksiyon odağının farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak;

1. İntraserebral kanama tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen 73 hastamız altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri açısından incelendiğinde; ellibir hasta ile en sık hipertansiyon, ikinci olarak 19 hasta ile travma saptandı. HT'nun intraserebral kanama için en önemli risk faktörlerinden biri olmaya devam ettiği görüldü.
2. Hastane kaynaklı pnömonilerin, YBÜ'lerinde en sık karşılaşılan nozokomiyal enfeksiyon olmaya devam ettiği görüldü. Mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek olan hastane kaynaklı pnömonilerin sıklığındaki artış, yoğun bakım ünitelerinde bu konudaki önlemlerin arttırılması ve enfeksiyon kontrol yöntemlerine hassasiyet gösterilmesi gerekliliğini ortaya koyar.
3. Çalışmamızda intraserebral kanama tanısıyla takip edilen enfeksiyöz ateş tanısı olan hastalar ile santral ateş tanılı hastaların PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).
4. Enfeksiyon odaklarına göre PCT değerleri incelendiğinde en yüksek PCT ortalaması primer bakteriyemi ve çoklu enfeksiyon tanılı hastalarda bulundu.
5. Çoklu enfeksiyonlar PCT ortalamaları açısından incelendiğinde, en yüksek değerlerin pnömoni sonrası bakteriyemi gelişen ve yara yeri enfeksiyonu sonrası bakteriyemi gelişen hastalarda olduğu görüldü. En düşük PCT ortalamasının ise pnömoni ve İYE birlikteliği olan hastalarda olduğu saptandı.
6. Hastaların tanı gruplarına göre PCT değerleri incelendiğinde; en yüksek PCT ortalaması enfeksiyona bağlı ateşi olan SAK hastalarında saptandı. En düşük PCT ortalaması santral ateş düşünülen SAK hastalarında bulundu. SAK hastalarında enfeksiyona bağlı ateş ve santral ateş arasında PCT değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).
7. Subdural hematoma tanısı konulan, enfeksiyonu olan hastaların PCT düzeyleri ile santral ateşi olan olguların PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ).

8. Primer intraserebral hemoraji ve travmatik SAK tanısıyla takip edilen olgulardan enfeksiyöz ateşi olanların ortalama PCT düzeylerinin santral ateşi olan olgulara göre yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Bu durumun bu gruplardaki hasta sayılarının azlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.
9. Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ( $r:0.461$ ,  $p<0.05$ ) santral ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r:0.239$ ,  $p>0.05$ ). CRP, hastaların enfeksiyon tanılarının konulmasında, takibinin yapılmasında ve prognozunun belirlenmesinde PCT'ye göre yetersiz kalmıştır.
10. Enfeksiyöz ateşi olan olgularda PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve PMNL yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde santral ateş olgularında da PCT düzeyleri ile ESH, kan lökosit düzeyleri ve nötrofil yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
11. Enfeksiyöz ateşi olan olguların enfeksiyon odaklarına göre gruplandırıldığında hiçbir grupta PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
12. Serum PCT düzeyleri arttıkça hastaların yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Olguların prognoza göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında, ölümlü sonuçlanan olguların PCT düzeylerinin taburcu olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).
13. Enfeksiyonu tespit etmek için kullanılan CRP, ESH, lökosit sayısı ve PMNL yüzdesi enfeksiyona özgül değildir ve bu testler enfeksiyona bağlı olmayan SIRS ile de yükselebilir. PCT, enfeksiyonu belirlemede bu testlere göre daha duyarlıdır ve bakteriyel enfeksiyonu takiben 2-4 saat içinde artar. Kültürlerin sonuçlanması günleri alabildiğinden PCT'nin kullanımı ile erken tanı ve tedavi için avantaj sağlanabilir.
14. İntraserebral kanama tanılı hastalarda ortaya çıkan ateşin enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlerinin ayırt edilerek tedavinin düzenlenmesinin hızlı biçimde yapılması bir yandan enfeksiyonu olan hastalarda uygun antibiyotik

başlanmasını sağlarken, diğer taraftan santral ateşi olan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecektir. Bu durum özellikle serum PCT'nin enfeksiyonun tanı ve prognozunu değerlendirmede yol gösterici önemini arttırmaktadır. Bu popülasyonda doğru tanıya gitmede ve antibiyotik kullanma kararı vermede hekime yardımcı olabilmektedir.

15. Bizim çalışmamız intraserebral kanamalı hastalarda görülen ateşin enfeksiyöz ateş ve santral ateş ayrımını belirlemede PCT'nin kullanılabileceğini ve enfeksiyonlar için yüksek spesifikliğini olduğunu ve iyi bir tahmin edici olduğunu gösterdi. Ancak, bu konuda daha geniş hasta grubuna sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

## 5. KAYNAKLAR

1. Akalın H. Sepsis Sendromu. Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Dündar İH (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 231-239.
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28: 108-121.
3. Alp E, Doğanay M. Sepsis: Tanımlar. Sepsis ve Tedavisi. Enfeksiyon hastalıkları tedavi dizisi-7. Arman D, Uzun Ö. (editörler). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9-17.
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993; 341: 515-518.
5. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1278-1280.
6. Thompson HJ, Pinto-Martin J, Bullock MR. Neurogenic fever after traumatic brain injury: an epidemiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 614-619.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-1655.
8. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Intern Med 1994; 154: 26.
9. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402.
10. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. Burns 2011; 37: 549-558.

11. Adams RD, Victor M, Ropper HA, Brown HB. Principles Of Neurology. In: Cerebrovascular Diseas. 8th ed. USA Mc Graw Hill Co 2006; 34: 660-667.
12. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. In; Basic Neurology. 3rd. Edition. USA: Mc Graw Hill Co, 2000: 225-277.
13. Utku U, Çelik Y. İnmede Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 57-67.
14. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2001; 37: 202-216.
15. Marler JR, Winters-jones P, Emr M, (eds). National institute of neurological disorders and stroke; proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke (NIH publication No;97-4239), Bethesda: National Institute of Health, 1997: 157-158.
16. Scott PA, Timmerman CA. Stroke, Transient Ischemic Attack, and Other Central Focal Conditions. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), 6 ed. North Carolina: McGraw-Hill, 2004; 1382-1390.
17. Halpin SF, Britton JA, Byrne JV, Clifton A, Hart G, Moore A. Prospective evaluation of cerebral angiography and computed tomography in cerebral haematoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1180–1186
18. Bonita R, Epidemiology of Stroke. Lancet 1992; 239: 342-344.
19. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. Stroke 2003; 34: 1717–1722.
20. Özdemir D, Özbabalık D, Çelik Y. İntraserebral Hemoraji. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 167-178.
21. Çelik Y, Balcı K, Utku U, Varol G. İntraserebral hematom genişlemesini etkileyen olası faktörler. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2002; 8: 95-99

22. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175–1181.
23. Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Kim I, Kuwabara T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage: comparative study based on serial CT and timecourse analysis. *J Neurosurg* 1990; 73: 518–525.
24. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K T, Steiner, and for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175 -1181.
25. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 1997; 47: 47-52.
26. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke* 2000; 31: 1843-1850.
27. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs* 2001; 33: 39-41.
28. Isaksen J, Egge A, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 185-187.
29. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage: lumbar puncture for every negative scan? Authors' reply. *BMJ* 2006; 333: 550-551.
30. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28: 660-664.
31. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002; 22: 354-360.
32. Biousse V, Mendicino ME, Simon DJ, Newman NJ. The ophthalmology of intracranial vascular abnormalities. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 527-544.

33. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 29-36.
34. Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1989-1993.
35. Adams HP, Jergenson DD, Kassell NF, Sahs AL. Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 1980; 244: 794-796.
36. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032-2060.
37. Kraus JF, Chu LD. Epidemiology. Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC (eds). *Textbook of Traumatic Brain Injury*. 1. Baskin. Arlington: American Psychiatric Publishing 2005: 3-27.
38. León-Carrión J, Domínguez-Morales MR, Barroso YM, Murillo-Cabezas F. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2005; 8: 197-202.
39. Shkrum MJ, Ramsay DA (eds). *Cranio-cerebral trauma and vertebrospinal trauma. Forensic pathology of trauma: common problems for the pathologist*. New Jersey: Humana Press Inc 2007: 547-557.
40. Kirkpatrick JB, Di Maio V. Civilian gunshot wounds of the brain. *J Neurosurg* 1978; 49: 185-198.
41. Hammon WM. Analysis of 2187 consecutive penetrating wounds of the brain from Vietnam. *J Neurosurg* 1971; 34: 127-131.
42. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis and immunity. *JPEN* 1990; 14: 226-229.
43. Tchelingirian JL, Quinonero J, Booss J, Jacque C. Localisation of TNF alpha and IL-1 alpha immunoreactivities in striatal neurons after surgical injury to hippocampus. *Neuron* 1993; 10: 213-224.

44. Balasingam V, Tejada-Berges T, Wright E, Bouckova R, Yong VW. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J Neurosci* 1994; 14: 846–856.
45. Brend WA. Differential diagnosis of contusion of the brain and psychoneurosis. *Br Med J* 1941; 1: 885–887.
46. Granacher RP (ed). The epidemiology and pathophysiology of traumatic brain injury. *traumatic brain injury: Methods for clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment*. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2000: 18–41.
47. Mattson AJ, Levin HS. Frontal lobe dysfunction following closed head injury. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 282–291.
48. Gökalp HZ, Erongun U. Kafa Travmaları. *Nöroşirurji Ders Kitabı*. Ankara: Nobel Tıp kitapları, 1988; 202–251.
49. Granacher RP (ed). The Neuropsychiatric Mental Status and Neurological Examinations Following Traumatic Brain Injury. *Traumatic brain injury: Methods for clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment*. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2000: 126–137.
50. Mohammad M. Sajadi and Philip A. Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth Edition Philadelphia John F. Kennedy Blvd Ste 1800, 2015: 708-720.
51. Çelebi G, Taştan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Türk Pediatri Arşivi*, 2002; 37: 186-193.
52. Yasmin D. Ortopedide Kırık Cerrahisinde Postoperatif İnfeksiyon Takibinde Prokalsitonin Yeni Bir Tanı ve Takip Kriterimidir? *Uzmanlık Tezi*. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, 2005.
53. Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55: 157-170.

54. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-1486.
55. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230: 630-632.
56. Calandra T, Baumgartner JD. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-987.
57. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 51-95.
58. Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-87.
59. Dinarello CA. Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413-1418.
60. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991; 163: 1177-1184.
61. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-14.
62. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15: 81-88.
63. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
64. Öztürk T, Egemen A. Birinci basamakta bir laboratuvar testi: eritrosit sedimentasyon hızı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003; 10: 383-384.
65. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34-38.
66. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.

67. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response In: Mackowiak PA (Ed). Fever: basic mechanisms and management 2nd (Eds). Philadelphia: Lipincott- Raven, 1997: 165–176.
68. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426–430.
69. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 406–418.
70. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klimik Dergisi* 2005; 18: 59-62.
71. Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. Meisner M (ed). *Biochemistry*. New York: Brahm's Diagnostica, 2000: 15.
72. Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. Michael Meisner (ed). *Biochemical and clinical aspects*. 23 tables, 3rd rev. and expanded edition. Stuttgart, New York: Thieme, 2000,
73. Aouifi A, Piriou V, Blanc P. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83: 602-607.
74. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493
75. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-209.
76. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care (Lond)* 1999; 3: 11-16.
77. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29: 21-25.

78. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 2001; 29: 109-116.
79. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29: 21-25.
80. Müller B, Becker LK, Schanhinger H, Rickenbacker RP, Huber RP, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-983.
81. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596.
82. 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: 38-39.
83. Sung CY, Lee TH, Chu NS. Central hyperthermia in acute stroke. *Eur Neurol* 2009; 62: 76-78.
84. Rudy T, Pathogenesis of fever associated with cerebral trauma and intracranial hemorrhage. Cox B (ed). *Thermoregulatory mechanisms and therapeutic implications*. Switzerland; 4th. International Symposium on the Pharmacology of Thermoregulation 1980: 86–92.
85. Dietrich WD. Delayed posttraumatic brain hyperthermia worsens outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery* 1996; 38: 533–541.
86. Ferrer R. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749–1755.
87. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Care* 2005; 11: 473-480.

88. Buratti T. Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation* 2001; 25: 97–100.
89. Wanner GA. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950–957.
90. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 1-9.
91. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Stuttgart: New York: Thieme, 2000.
92. Maisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323: 17-29.
93. Oconnor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 465–470.
94. Suzuki N, Mizuno H, Nezu M. Procalcitonin might help indiscrimination between meningeal neuro-Behcet disease and bacterial meningitis. *Neurology* 2009; 72: 762–763.
95. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademanos G, et al. Primary prevention of Ischaemic Stroke: a statement for healthare professionals from the stroke council of american heart association. *Stroke* 2001; 32: 280-299.
96. Demirdag K, Özden M, Gödekmerdan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF-a ve C-reaktif protein düzeylerinin degerlendirilmesi. *Klimik Dergi* 2003; 16: 21-24.
97. Festic E. The utility of serum procalcitonin in distinguishing systemic inflammatory response syndrome from infection after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014; 20: 375–381.
98. Halvarson K. Procalcitonin is a Poor Predictor of Non-Infectious Fever. *Neurocritical Care Unit* 2017.

99. Liu HH. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Ir J Med Sci* 2017; 186: 207-212.
100. Guo SY. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci* 2015; 349: 499–504.
101. DuClos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274-278.
102. Karzai W, Oberhoffer M, Meier HA, Reinhart K. Procalcitonin-A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 24: 329-334.
103. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: General aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 513-530.
104. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212
105. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 628-633.
106. Krçmery V, Menichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 628–633.
107. Castelli GP, Pognani C, Meisner, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8: 234–242.
108. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8: 12–20.
109. Bell K, Wattie M, Byth K, Silvestrini R. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 629–636.
110. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, et al. Ganser A and B Hertenstein. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in

comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 643–651.

111. Sierra R. C-Reactive Protein and procalcitonin as markers of infection, inflammatory response, and sepsis, *Clinical Pulmonary Medicine* 2007; 14: 127-139.
112. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2006; 72: 69-80.
113. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
114. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva* 2012; 36: 177-184.
115. Oberhoffer M, Waheedullah K, Meier-Heliman A, Bagel D, Fabbinder J, Reinhard K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 1814-1818.
116. Clech C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-1169.
117. Neuenschwander LC, Bittencourt H, Ribeiro AF, Teixeira AL, Teixeira MM, Teixeira JC, Nobre V. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *Clinics* 2011; 66: 1699-1705.
118. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33: 257-263.
119. Sudhir U, Kumar VR, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15: 1–5.

120. De Werra I, Jaccard C, Corradin, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607–613.
121. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* 2010; 38: 173-180.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

21 Şubat 1985 yılında Bursa’da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Diyarbakır’da tamamladıktan sonra 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2011 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 15 Nisan 2012 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Yabancı dilim İngilizce, evli ve 1 çocuk annesiyim.

