

Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizma ile Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of the Relationship Between Acute Phase Reactants and Causative Microorganisms in Blood Stream Infections

© Burcu Çalışkan Demirkıran¹, © Mine Filiz¹, © Sümeyye Köşger¹, © Aysun Yalçı¹, © Zehra Karacaer¹, © Cumhuri Artuk¹, © Hatice Yağmurdu², © Ahmet Coşar², © Kemal Tekin³, © Mehmet Ağılı⁴, © İsmail Yaşar Avcı¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonlarında erken tanı ve hedefe yönelik tedavi mortalite üzerinde belirleyici faktörlerdir. Kan kültürleri sonuçlanana kadar geçen zamanda uygun tedavinin kararında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) katkı sağlayabilmektedir. Bu çalışmada kan kültüründe üreyen etkenlerin gram özelliklerine göre CRP ve PCT arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde kan dolaşımı enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastaların kan kültürü üremeleri ve kültür alınımından 24 saat öncesi veya sonrasına ait CRP ve PCT değerleri retrospektif olarak incelendi. Etken mikroorganizmalar gram özelliklerine göre ayrılarak CRP ve PCT değerleri kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 123 hastada 348 kan kültüründe etken mikroorganizma üremesi incelendi. Gram-negatif etkenlerde ortalama CRP 136 mg/L iken Gram-pozitif etkenlerde ortalama CRP 109,5 mg/L olarak saptandı ($p=0,024$). Yine Gram-negatif etkenlerde ortalama PCT 1,4 ng/mL iken Gram-pozitif etkenlerde 0,81 ng/mL olarak saptandı ($p=0,041$).

Sonuç: Çalışmamızda Gram-negatif etkenlerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında Gram-pozitif etkenlere kıyasla daha yüksek CRP ve PCT düzeyleri saptanmıştır. Kültür üremesi sonuçlanana kadar geçen zamanda enflamatuvar belirteçlerle etken mikroorganizmanın öngörülmesi ve uygun ampirik tedavinin başlanması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Kan Dolaşımı İnfeksiyonları, Prokalsitonin, C-Reaktif Protein

Abstract

Objectives: Early diagnosis and targeted therapy are the determinants of mortality in bloodstream infections. In the time until the blood cultures are finalized, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) can contribute to the decision of the appropriate treatment. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between CRP and PCT according to gram characteristics of factors grown in blood culture.

Materials and Methods: Blood culture results, CRP and PCT values of the patients who were followed up with the diagnosis of bloodstream infection in the intensive care unit between June 2017 and December 2019, 24 hours before or after the culture collection, were retrospectively analyzed. Causative microorganisms were separated according to their gram characteristics and their CRP and PCT values were compared.

Results: Causative microorganisms in 348 blood cultures of 123 patients included in the study were examined. While the median CRP was 136 mg/L in Gram-negative agents, the median CRP was found as 109.5 mg/L in Gram-positive agents ($p=0.024$). While the median PCT was 1.4 ng/mL in Gram-negative agents, it was found to be 0.81 ng/mL in Gram-positive agents ($p=0.041$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burcu Çalışkan Demirkıran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 546 534 90 91 E-posta: drburcucaliskan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9525-0122

Geliş Tarihi/Received: 21.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2021

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Higher CRP and PCT levels were found in bloodstream infections caused by Gram-negative agents compared to Gram-positive agents in our study. Prediction of the causative microorganism with inflammatory markers and initiation of appropriate empirical treatment may be considered in the period until the culture results is completed.

Key Words: Bloodstream Infections, Procalcitonin, C-Reactive Protein

Giriş

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları yaygın olmakla birlikte yüksek mortaliteyle seyretmektedir. Erken tanı ve hedefe yönelik tedavi prognostik açıdan yüksek öneme sahiptir (1). Kan kültürü üremesi sonuçlanana kadar geçen zamanda uygun ampirik antibiyoterapinin seçimine yönelik hastanın kliniği ile birlikte çeşitli enflamatuvar ve immünolojik belirteçlerden faydalanılmaktadır. Bunlar arasında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) sıkça kullanılmaktadır.

CRP; enfeksiyon, travma, tümör, cerrahi, doku nekrozu ve buna benzer enflamatuvar ve ateşli durumlarda IL-6 uyarımı ile karaciğerde sentez edilmekte ve kana salınmaktadır (2). PCT, kalsitonin öncülü olup tiroid bezi parafoliküler-C hücrelerinde üretilmektedir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda bakteriyel toksinler ile artan sitokin yanıtı, tiroid dışı parenkimal dokulardan (böbrek, karaciğer, akciğer, kas ve yağ doku) PCT üretimini uyarak kana salınmasına ve serumda yüksek seviyelerde tespit edilmesine neden olmaktadır (3). PCT, enflamatuvar uyarıdan 3-4 saat sonra yükselmeye başlamakta, 14. saatte serumda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (4). PCT, serumda daha erken zamanda yükselmesi ve sistemik bakteriyel enfeksiyonlara karşı CRP'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavi ve takibinde bize yol gösterici olmaktadır (5). Bununla birlikte son zamanlarda PCT'nin etken mikroorganizmayı öngörmede de yardımcı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (3,5-8). Bu çalışmalarda, PCT düzeyinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerden kaynaklanan bakteriyemi ayırt etmek için kullanılabilirliği söylenmekle birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya da ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışma ile kan dolaşımı enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda kan kültüründe üreyen etken mikroorganizma ile CRP ve PCT arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2020-19/421) tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlanmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalardan kan kültüründe üremesi olanlar retrospektif

olarak incelendi. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention*) rehberinde tanımlanan laboratuvar konfirme kan dolaşımı enfeksiyonu kriterlerine göre başka bir odakla ilişkili olmayan kan kültüründe patojen mikroorganizma üremeleri çalışmaya dahil edildi. Deri florasına ait mikroorganizma üremelerinde ise ayrı dönemde alınan iki set kan kültüründe aynı tür ve duyarlılıkta mikroorganizma üremesi olanlar, hastanın ateş ya da hipotansiyon durumu varlığında ve başka bir odakla ilişkili durum olmadığında patojen kabul edilerek çalışmaya dahil edildi (9). Aynı mikroorganizmanın 14 gün içinde mükerrer üremeleri dışlanarak ilk pozitif kültür sonucu çalışmaya dahil edildi. Tek kan kültürü şişesinde Gram-pozitif mikroorganizma üremeleri ve çoklu üremeler çalışmaya dahil edilmedi. Kan kültürleri BACT/ALERT® 3D (Biomérieux, Fransa) otomatize kültür cihazı ile çalışıldı. Kan kültürü şişeleri 5 gün süre ile cihazda inkübe edildi. Üreme sinyali veren şişelerden %5 koyun kanlı, Eosin Methylene Blue ve çikolatamsı agarlara ekim yapılarak 37 °C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreme olması durumunda suşun tür düzeyinde identifikasyonu matriks destekli lazer dezorpsiyon iyonizasyon kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, Bruker, Almanya) ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen kan kültürlerinin alındığı saatten 24 saat öncesi veya sonrası aralıktaki CRP ve PCT değerleri kaydedildi. CRP değerleri, immünoassay metodu ile Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD) cihazı ile belirlenirken PCT değerleri immünolojik metod ile Beckman Coulter Access-2 (Beckman Coulter Inc.) cihazı ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Packages for the Social Science (SPSS) 23 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama ± standart sapma) normal dağılıma uymayan varsayımlarda Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında 18 yaş ve üzeri toplam 311 hasta anestezi yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Hastalardan alınan 805 pozitif kan kültürününün 303'ü kontamine üreme, 134'ü çoklu mikroorganizma üremesi ve 20'si 14 gün içerisinde aynı mikroorganizmanın mükerrer üremesi olması nedeniyle dışlandıktan sonra geriye kalan 123 hastada 348 kan kültüründe üreyen etken mikroorganizma çalışmaya dahil

edildi (Şekil 1). Hastaların %62,6'sı (n=77) erkek, %37,4'ü (n=46) kadını ve ortanca yaş 63 idi [minimum (min.): 18- maksimum (maks.): 91] (Tablo 1). Etken üremelerin olduğu kültürlerin 24 saat öncesi veya sonrasına ait CRP değerlerinden 321'ine ve PCT değerlerinin de 324'üne ulaşılabilir.

Etken üremelerde 107 (%30,7) Gram-pozitif bakteri, 209 (%60,1) Gram-negatif bakteri ve 32 (%9,2) maya tespit edildi. Gram-pozitif bakteriler arasında *Enterococcus* spp. ve *koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)* en yüksek oranda görülürken, Gram-negatif bakteriler arasında *Klebsiella* spp. ve *Acinetobacter* spp. en yüksek oranda tespit edildi (Tablo 2).

Gram-pozitif bakteri, Gram-negatif bakteri ve mantar üremeleri karşılaştırıldığında CRP ve PCT arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Gram özelliklerine göre bakteriler karşılaştırıldığında ortanca CRP değeri Gram-negatif bakteriyemide 136 (min.: 3,8 - maks.: 450) mg/L iken Gram-pozitif bakteriyemide 109 (min.: 3 - maks.: 414) mg/L idi ve istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,024). PCT değeri Gram-negatif bakteriyemilerde 1,5 (0,01-122) ng/mL iken Gram-pozitif bakteriyemilerde 0,8 (0,1-74) ng/mL idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,041) (Tablo 4).

Gram-negatif bakteriyemiler *Enterobacteriaceae* ve non-fermenter ailesi olarak ayrılarak incelendiğinde ortanca CRP değeri non-fermenter ailesinde 135,5 (min.: 13 - maks.: 450)

Tablo 1: Anestezi yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve kan kültüründe etken mikroorganizma üremesi tespit edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Değişkenler

Cinsiyet (n/%)	Kadın	46/37,4
	Erkek	77/62,6
Yaş (yıl)	Medyan (min.-maks.)	63 (18-91)
Toplam		123

min: Minimum, maks: Maksimum

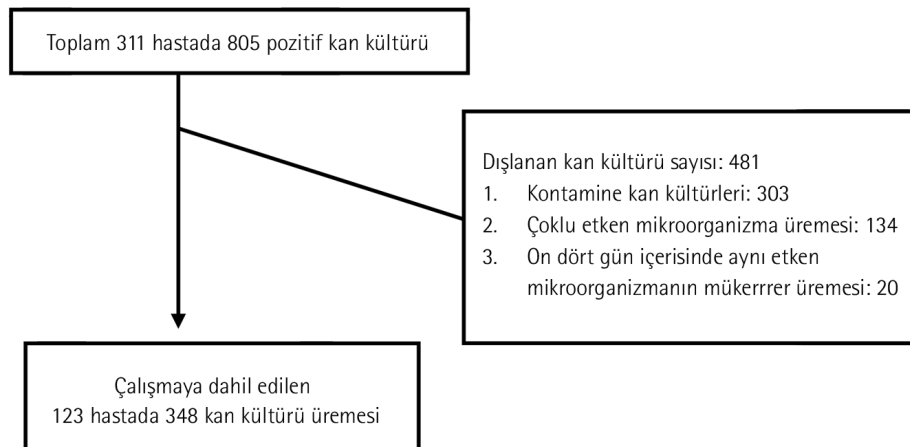
mg/L ve *Enterobacteriaceae* ailesinde 139 (min.: 3,8 - maks.: 360) mg/L idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,86). Ortanca PCT değeri non-fermenter ailesinde 0,74 (min.: 0,06 - maks.: 122) ng/mL iken *Enterobacteriaceae* ailesinde 2,0 (0,01-100) ng/mL ile daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,37) (Tablo 4).

Gram-pozitif bakteriyemiler *S. aureus*, *KNS*, streptokoklar ve enterokoklar olarak gruplandırılarak kıyaslandığında, ortanca CRP değeri sırasıyla 184, 71, 132 ve 106 mg/L ile en yüksek *S. aureus* idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,006). Ortanca PCT düzeyleri ise *S. aureus* için en yüksek 4 ng/mL iken *KNS* için 0,4 ng/mL, streptokoklar için 2 ng/mL ve enterokoklar için de 0,76 ng/mL idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,017) (Tablo 4).

Tartışma

Yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşımı enfeksiyonları yaygın görülmekte ve etkenler yerel olarak değişkenlik göstermektedir. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde 2011 ve 2016 yıllarında daha çok Gram-pozitif bakterilerde *Staphylococcus* spp., Gram-negatif bakterilerde *Acinetobacter* spp. bildirilmiştir (10,11). Çalışmamızda Gram-pozitif bakteriler arasında *Enterococcus* spp. daha yüksek oranda saptanırken, Gram-negatif bakteriler arasında *Klebsiella* spp. daha yüksek oranda saptandı.

Çalışmamızda CRP ve PCT değerlerinin kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken mikroorganizma ile ilişkisi incelenmiş ve Gram-negatif etkenlerde CRP ve PCT değerleri daha yüksek saptanmıştır. CRP, bakteriyemiye öngörmede PCT'ye göre daha az spesifik olsa da bakteriyemi durumunda etken mikroorganizmaya göre farklı düzeylerde saptanabilmektedir (5). Çalışmamızda Gram-negatif etkenlerde anlamlı olarak ortanca değeri 136 mg/L ile daha yüksek bulunmuştur. En yüksek ise *S. aureus*'ta 184 mg/L saptanması *S. aureus*'un daha güçlü enflamatuvar yanıt oluşturmasıyla açıklanabilir (12).



Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan kan kültürü verileri

Çalışmamızda bakteriyemi ve fungemi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda bakteriyemilerde fungemilere kıyasla daha yüksek PCT değerleri bulunduğu yer almaktadır. Fakat çoğu çalışmanın retropektif olması, klinik olarak heterojen hasta gruplarının ve farklı yöntemlerin yer alması nedeniyle PCT düzeylerinin tedavi kararını belirlemede zayıf gücünün olduğu ve bakteriyemiyle fungemi ayırıcı tanısında esas belirteç olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (13).

Yine yapılan çalışmalarda Gram-negatif bakteriyemilerde Gram-pozitif bakteriyemilere göre prokalsitonin değeri daha

Tablo 2: Etken mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	n/%
<i>Klebsiella</i> spp.	89/25,6
<i>Enterococcus</i> spp.	40/11,5
KNS	39/11,2
<i>Acinetobacter</i> spp.	38/10,9
Fungus	32/9,2
<i>S. aureus</i>	20/5,7
<i>Serratia</i> spp.	19/5,5
<i>E. coli</i>	15/4,3
<i>P. aeruginosa</i>	10/2,9
<i>Enterobacter</i> spp.	9/2,6
<i>Streptococcus</i> spp.	8/2,3
Diğer	29/8,3
Toplam	348/100

yüksek bulunmuştur (5,6). PCT ekspresyonu çeşitli enflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile düzenlenmekte olup bu farklılığın patojenlerin farklı enflamatuvar sinyal yollarını uyarması ile açıklanabileceği düşünülmektedir (14). Gram-negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit toll-like receptor 4 tarafından tanınırken, Gram-pozitif hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit toll-like receptor 2 (TLR2) tarafından tanınmaktadır. Bu reseptör farklılığı enflamatuvar sitokinlerin farklı uyarımına ve lökositlerde farklı gen ekspresyonlarına neden olmaktadır (15). Bir çalışmada Gram-negatif bakteriyemi olan hastalarda daha yüksek IL-6 ve IL-8 düzeyleri saptanmıştır (14). Bu sonuçlar Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemide gözlemlenen farklı PCT seviyelerini destekleyici niteliktedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Gram-negatif etkenlerde daha yüksek PCT düzeyi saptanmıştır. Yine literatürde Gram-negatif bakteriyemilerde PCT farklılığı açısından anlamlı fark bulunmayan az da olsa birkaç çalışmanın da yer alması, konu hakkında halen dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir (16).

Oussalah ve ark.'nın (7) çalışmasında, 35.343 hasta popülasyonu dahil edilmiş ve ortanca PCT değeri Gram-negatif bakteriyemilerde 2,2 ng/mL saptanırken Charles ve ark.'nın (17) daha az sayıda ve daha yüksek mortaliteye sahip 97 hasta grubunda ortanca PCT değeri 39 ng/mL olarak yüksek belirtilmiştir. Çalışmalardaki Gram-negatif bakteriyemilerde ortanca PCT değerlerindeki bu geniş aralık daha çok çalışma dizaynı, hastaların klinik durumundaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da Gram-negatif

Tablo 3: Gram-pozitif, Gram-negatif bakteriyemi ve fungemide CRP ve prokalsitonin (PCT) değerleri

		Gram-pozitif bakteriyemi	Gram-negatif bakteriyemi	Fungemi	p-değeri
CRP (mg/L)	n	102	187	32	
	Medyan (min.-maks.)	109 (3-414)	136 (3,8-450)	143 (0,4-260)	0,12
PCT (ng/mL)	n	100	192	32	
	Medyan (min.-maks.)	0,8 (0,1-74)	1,5 (0,01-122)	0,8 (0,01-112)	0,055

CRP: C-reaktif protein, min.: Minimum, maks.: Maksimum

Tablo 4: Anestezi yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda etken mikroorganizma üremesi tespit edilen kan kültürlerinin alınmasından 24 saat öncesi veya sonrasına ait CRP ve prokalsitonin değerlerinin mikroorganizma özelliklerine göre karşılaştırılması

	CRP değeri (mg/L) n/medyan (min.-maks.)	p-değeri	Prokalsitonin değeri (ng/mL) n/medyan (min.-maks.)	p-değeri
Gram-pozitif etken	102/109,5 (3-414)	0,024	100/0,81 (0,01-74)	0,041
Gram-negatif etken	187/136 (3,8-450)		192/1,4 (0,01-122)	
<i>Enterobacteriaceae</i> ailesi	120/139 (3,8-360)	0,86	124/2,0 (0,01-100)	0,37
<i>Non-fermenter</i> ailesi	60/135,5 (13-450)		61/0,74 (0,06-122)	
<i>S. aureus</i>	18/184 (15-228)	0,006	18/4,0 (0,14-47)	0,017
KNS	37/71 (3-308)		38/0,4 (0,01-74,6)	
Streptokoklar	8/132 (39-314)		8/2,0 (0,01-14,9)	
Enterokoklar	39/106 (11,9-307)		36/0,76 (0,01-20,6)	

CRP: C-reaktif protein, KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar, min.: Minimum, maks.: Maksimum

bakteriyemilerde ortanca PCT değerinin 1,4 ng/ml ile daha düşük saptanmasına, yoğun bakım ünitemizde haftada iki kez rutin olarak PCT ölçümü yapılmasından dolayı bakteriyemilerin erken teşhisinin neden olduğu düşünülmüştür.

Bir çalışmada *Enterobacteriaceae* ailesinden *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin, *P. aeruginosa*'ya göre umbilikal ven epitel hücrelerinde PCT salınımının esas uyarıcısı olan IL-6 üretimini daha fazla uyardıkları raporlanmıştır (6). Başka bir çalışmada da *Enterobacteriaceae* ailesinde non-fermenter ailesine göre daha yüksek PCT düzeyleri raporlanmıştır (18). Çalışmamızda anlamlı farklılık saptanmasa da ortanca PCT düzeylerinin non-fermenter ailesinde 0,74 ng/mL iken *Enterobacteriaceae* ailesinde 2 ng/mL ile daha yüksek olması, *Enterobacteriaceae* ailesinin daha yüksek immün yanıt oluşturmaya açık olabilir.

Gram-pozitif etkenler arasındaki CRP ve PCT seviyeleri arasındaki fark; tam mekanizma bilinmese de Enterokokların makrofaj aktivasyonunu inhibe edici etkisi (19), *S. aureus* tarafından aktiflenen antikor ve T-lenfositlerin doğal immün yanıtı tetikleyici etkisi (20), ve Streptokokların TLR2'nin yanında TLR13 ile de enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırması (21) gibi immün yanıt üzerindeki farklı etki mekanizmalarıyla açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olmasının yanı sıra; hastaların demografik özellikleri arasında yer alabilecek komorbid hastalıkları, antibiyotik kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş transplantasyon, kardiyojenik şok, pankreatit, otoimmün hastalıklar gibi PCT seviyesini etkileyecek faktörlerin çalışmada yer almaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda Gram-negatif etkenlerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında Gram-pozitif etkenlere kıyasla daha yüksek PCT değeri saptanmıştır. Daha yüksek PCT değerleri Gram-negatif bakteriyemiler için belirleyici faktör olarak düşünülebilir. Bu alanda prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kültür üremesi sonuçlanana kadar geçen zamanda enflamatuvar belirteçlerle etken mikroorganizmanın öngörülmesi ve uygun ampirik tedavinin başlanması mortalite üzerine fayda sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2020-19/421) tarafından onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğu için hastalardan onam alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.Ç.D., M.F., S.K., A.Y., Z.K., C.A., H.Y., A.C., K.T., M.A., İ.Y.A., **Dizayn:** B.Ç.D., M.F., S.K., A.Y., Z.K., C.A., H.Y., A.C., K.T., M.A., İ.Y.A., **Veri Toplama veya İşleme:** B.Ç.D., M.F., S.K., A.Y., Z.K., C.A., H.Y., A.C., K.T., M.A., İ.Y.A., **Analiz veya Yorumlama:** B.Ç.D., M.F., S.K., A.Y., Z.K., C.A., H.Y., A.C., K.T., M.A., İ.Y.A., **Literatür Tarama:** B.Ç.D., M.F., S.K., A.Y., Z.K., C.A., H.Y., A.C., K.T., M.A., İ.Y.A., **Yazan:** B.Ç.D., M.F., S.K., A.Y., Z.K., C.A., H.Y., A.C., K.T., M.A., İ.Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Koizumi Y, Sakanashi D, Ohno T, et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54:1028-1037.
- Clos TWD. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000;32:274-278.
- Madhura NS, Shashikala N, Shankar M, et al. Procalcitonin levels versus Microbiological profile in Central line associated bloodstream infections (CLABSI) of patients on Hemodialysis. *Asian J Med.* 2021;12:34-42.
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000;26:1193-1200.
- Guo SY, Zhou Y, Hu QF, et al. Procalcitonin Is a Marker of Gram-Negative Bacteremia in Patients With Sepsis. *Am J Med Sci.* 2015;349:499-504.
- Leli C, Ferranti M, Moretti A, et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers.* 2015;2015:701480.
- Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1774.
- Bilgili B, Haliloğlu M, Süzer Aslan M, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Differentiating Bacteraemic Gram-Negative Sepsis from Gram-Positive Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46:38-43.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309-332.
- Erdem H, Dizbay M, Karabey S, et al. Withdrawal of *Staphylococcus aureus* from intensive care units in Turkey. *Am J Infect Control.* 2013;41:1053-1058.
- Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care.* 2018;22:93.
- Wu D, Zhou S, Hu S, et al. Inflammatory responses and histopathological changes in a mouse model of *Staphylococcus aureus*-induced bloodstream infections. *J Infect Dev Ctries.* 2017;11:294-305.
- Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. *Critical Care.* 2019;23:190-197.
- Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care.* 2018;22:128-138.

15. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun*. 2003;71:5803-5813.
16. Demirdal T, Sen P, Nemli SA. Diagnostic Value of Procalcitonin in Predicting Bacteremia in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22:78-84.
17. Charles PE, Ladoire S, Aho 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.
18. Yan ST, Sun LC, Jia HB, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017;35:579-583.
19. Tien BYQ, Goh HMS, Chong KKL, et al. Enterococcus faecalis Promotes Innate Immune Suppression and Polymicrobial Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Infect Immun*. 2017;85:e00378-17.
20. Fournier B, Philpott DJ. Recognition of Staphylococcus aureus by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:521-540.
21. Fieber C, Janos M, Koestler T, et al. Innate Immune Response to Streptococcus pyogenes Depends on the Combined Activation of TLR13 and TLR2. *PLoS One*. 2015;10:e0119727.