

Nozokomiyal Enfeksiyonlar İçin Enfeksiyon Belirteçleri

Infection Markers for Nosocomial Infections

Shafik Dossaji, Ümit Çelik*, Emre Alhan*, Dinçer Yıldızdaş**, İlker Ünal***
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve ***Biyostatistik Anabilim Dalı,
 *Çocuk Enfeksiyon ve **Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Hastane enfeksiyonları, hastalar ve hastaneler için önemli bir sağlık problemidir. Erken tanı konulması, erken tedavi açısından da gereklidir. Bu çalışmada; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde (ÇYBÜ) Mart 2004-Eylül 2005 tarihleri arasında izlenen rastgele seçilen 50 hastanın, hastaneye yatırıldığında daha sonradan gelişebilecek hastane enfeksiyonunu önceden öngörebilecek belirteçleri bulmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastalara yatırıldığı gün ve nozokomiyal enfeksiyon geliştiği düşünülen gün; prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), interlökinler, kan, kateter, idrar, yara yeri, gaita ve trakeal aspirat kültürleri alınmıştır.

Bulgular: Hastaların 39'una (%56) arteriyel kateter, 2 (%4) hastaya subklavian kateter takılmış ve bu hastaların hiçbirinde üreme saptanmamış, 41 hastaya (%82) femoral kateter takılmış ve femoral kateter takılan hastaların sadece 1'inde (%2) kateter kanında üreme, 4'ünde (%10) periferik kan kültüründe üreme saptanmıştır. Hastaların 45'ine (%90) idrar sondası takılmış ve 6'sında (%13) üreme saptanmıştır. Endotrakeal tüp takılan 26 hastanın 7'sinde (%27) ventilatör ilişkili pnömoni saptanmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastaların ÇYBÜ'ne yatırıldığı gün ve nozokomiyal enfeksiyon geliştiği düşünülen gün bakılan CRP ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$), benzer ilişki sitokinler için bulunamamıştır.

Tartışma: Nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonların tespitinde CRP ve PCT'nin tek başına değil birlikte kullanımının daha iyi sonuç verebileceği düşüncesine varılmıştır. (*Çocuk Enf Derg 2008; 2: 12-8*)

Anahtar kelimeler: Nozokomiyal enfeksiyon, prokalsitonin, interlökin, CRP

Summary

Aim: Nosocomial infections are a significantly important health problem for both hospitals and patients. Early diagnosis should be made for early treatment. This study was carried out between 1 March 2004 and 30 September 2005 at Çukurova University, Division of Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in randomly selected 50 patients, who were later diagnosed to have nosocomial infection. The aim was to decide which diagnostic methods (tools) were more suitable for early detection which could be used in the future in PICU.

Materials and Methods: C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukins, blood, tracheal aspirate, urine, and catheter swab cultures were obtained on the day of admittance and again when nosocomial infection was considered.

Results: In our study group, arterial catheter was placed in 39 (56%) patients, subclavian catheter in 2 (4%) patients, and no positive blood cultures were obtained. Femoral catheter was placed in 41 (82%) patients, and 1 (2%) patient had a positive blood culture. Bacteremia due to peripheric blood cultures was present in 4 (10%) patients. An urinary catheter was placed in 45 (90%) patients and urinary tract infection was seen in 6 (13%) patients. Endotracheal intubation was performed in 26 (52%) patients and ventilator related pneumonia was seen in 7 (27%) patients. CRP and PCT values were statistically significantly different between the first day and on acquiring nosocomial infection ($p<0.05$). However, interleukin values were not significant.

Conclusion: For the diagnosis of nosocomial bacterial infections, use of both acute phase reactants CRP and PCT together rather than as a single entity, may be of significant value. (*J Pediatr Inf 2008; 2: 12-8*)

Key words: Nosocomial infection, procalcitonin, interleukins, CRP

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü, her yıl dünyada 109 milyondan fazla insanın çeşitli nedenlerle hastaneye yatırıldığını ve 10 milyondan fazla insanın hastane enfeksiyonuna yakalandığını bildirmektedir (1). Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri'nde (ÇYBÜ) nozokomiyal enfeksiyonların (NKE) insidansı %7.7 ile %39 arasında değişmektedir (2-4). Nozokomiyal enfeksiyonlu bir hasta, hastanede ortalama 7 gün daha fazla yatırılmaktadır. Bu oran, nozokomiyal enfeksiyonlar nedeni ile yatak işgalinin ne kadar önemli boyutlara ulaştığını göstermektedir.

Çocuk yoğun bakımlarda en sık görülen nozokomiyal enfeksiyon tipleri, kan akımı enfeksiyonları, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonudur. Kesin tanı kan kültür pozitifliği ise de, kültür sonuçlarının alınması 48-72 saatte kadar uzamaktadır. Örneklerin alınması sırasında yapılan hatalar ve yetersiz materyel yanlış sonuçlara neden olabilmektedir. Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, bakteriyel antijenlerin, kan ve diğer vücut sıvılarında gösterilmesi gibi laboratuvar yöntemleri sepsis tanısını destekleyen, ancak duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olmayan parametrelerdir. Nozokomiyal enfeksiyonların erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde ve zamanında sonlandırılmasında rehberlik edebilecek bir parametreye ihtiyaç vardır. Literatürde bu konuyla ilgili olarak göze çarpan en önemli belirteçler, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve interlökinler başta olmak üzere farklı sitokinlerdir.

C-reaktif protein, enfeksiyon ve inflamasyonda, IL-1, IL-6, TNF- α gibi birtakım sitokinlerce uyarılmakta olup, kan seviyesi 48-72 saatte en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. CRP'nin enfeksiyona özgün olmayan bir gösterge olmasına karşın bakteriyel enfeksiyonlarda en yüksek seviyeye ulaşması, geniş kullanım alanı sağlamaktadır (5). İnflamasyon ve doku hasarının çözülmesini izleyerek CRP düzeylerinin hızla düşmesi bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'nin sağaltıma yanıtı değerlendirilmede kullanımı da gündeme getirmiştir.

Öte yandan CRP'den çok sonraları keşfedilen bir belirteç olan prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlarda oldukça erken dönemde yükselmekte (ilk 4 saatte) ve kan seviyesi 24 saat boyunca yüksek seyretmektedir. Çalışmalarda; prokalsitoninin saptanmasından hemen önce, kanda IL-6 ve TNF- α pikinin olması, bu sitokinlerin prokalsitonin salınımı indukleyici etkisi olabileceğini düşündürmüştür (6). Yapılan değişik çalışmalarda prokalsitoninin ciddi sepsiste duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmış ve erişkinlerde duyarlılığı %60-96 arası, özgüllüğü ise %79-86 arası bulunmuştur (7). Yenidoğanlarda erken tanısı için alınan kan örneklerinde PCT yükselmesinin anlamlı olduğunu belirtmektedirler (8).

Pek çok interlökin, enfeksiyon ve sepsiste çalışılmıştır. İnterlökin-1 (IL-1), sepsiste önem taşıyan ve TNF- α ya da endotoksinlere yanıt olarak salgılanan bir sitokindir. Pirojenik ve kemotaktik etkisinin yanında endotelden nitrik oksit, E-selektin salınımı, fibroblastlardan IL-8 ve kollajenaz salınımı, fibrinolisis, nötrofil aktivasyonu gibi etkileri vardır (9,10). İnterlökin-6 (IL-6) ise, karaciğerde hepatositleri uyararak CRP,

amiloid A, α asit glikoprotein, α -1 antitripsin gibi akut faz proteinlerini salgılatmaktadır. Sağlıklı kişilerde serum IL-6 düzeyleri saptanamamakla birlikte, sepsis, travma, siroz, greft rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda düzeyleri artmaktadır (11,12-15). İnterlökin-8 (IL-8)'in kan seviyesinin bakteriyemi, meningokokal enfeksiyonlar ve malignensilerde önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (9,15). İnterlökin-10'un (IL-10) kan seviyesi ise, birçok enfeksiyon sırasında interferon gamma (IFN- γ) cevabına yanıt olarak yükselmektedir. Sepsiste IL-10 konsantrasyonu, TNF- α konsantrasyonu ile beraber yükselmektedir ve yüksek IL-10 seviyeleri sepsiste kötü prognoz göstergesidir (9,16).

Bu çalışmada amaçlanan, hastane enfeksiyonu gelişecek hastaları yatışının ilk gününde yakalayabilecek belirteçleri tayin etmek ve nozokomiyal enfeksiyon yerlerini ve etkenlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Mart 2004-Eylül 2005 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapılmış olup, bu dönemde toplam 786 hasta yoğun bakıma yatırılmıştır. Sepsis ve nozokomiyal enfeksiyon tanısı International Pediatric Sepsis Consensus Conference'in pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları baz alınarak ve CDC kriterleri eşliğinde konulmuştur (17,18). Daha önce 24 saatten fazla herhangi başka merkezde izlenmemiş yenidoğan olmayan, yatışından önce antibiyotik almayan 50 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalara, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldıktan sonra, EKG monitörizasyonunu takiben ihtiyaç duyan hastalara; periferik venöz basınç veya santral venöz basınç (PVP-CVP) kateterizasyonu, gerektiğinde arteriyel kateterizasyon, nazogastrik sonda ve üriner sonda takıldı. PVP veya CVP kateterleri 7 gün süre sonra, arteriyel kateter ise 2-3 gün sonra, üriner sonda ise halen ihtiyaç devam ediyorsa 10 gün sonra yenilendi. İnvaziv girişimlerden önce steril eldivenler giyilerek cilt "povidon iyodin" ile temizlendi ve girişim sonrası bu bölge steril özel maddelerle kapatıldı. Entübasyon uygulanan hastaların endotrakeal tüpleri 7 günlük sürelerle steril şartlarda yenilendi. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların ventilatör cihazı hortumları 7 günde bir değiştirildi ve kültür örnekleri alındı, bakteri filtresi ve nemlendirici yerleştirildi ve hergün değiştirildi. Hastaların trakea ve ağız içi aspirasyonları için ayrı-ayrı sondalar kullanıldı. Hastalara her gün, günde en az 2 kere sodyum bikarbonat solüsyon ile ağız bakımı verildi. Hastaların vücut bakımları düzenli olarak yapıldı. Yatak yarası ve diğer pansumanları her gün steril olarak yapıldı. Her hastanın başında girişim ve muayene öncesi el temizliği yapıldı.

Hastaların cinsiyet, yaş, laboratuvar, risk faktörleri, kültür sonuçları ve tanıları hasta izlem formuna kaydedildi.

Hastalar Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışlarının birinci ve nozokomiyal enfeksiyon geliştiği düşünülen gün kan, idrar ve enfeksiyon odağına yönelik yara, balgam, tra-

keal aspirasyon ve gaita kültürleri alındı. Kan kültürleri BACTEC (9240 Becton-Dickinson, USA) otomasyon sistemi ile incelendi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyon ve antibiyotik hassasiyet testleri SCEPTOR (Becton-Dickinson, USA) otomatize sistemde MİC/ID panelleri kullanılarak yapıldı. CRP düzeyini ölçümü Nephelometer 100 cihazı kullanılarak, immünofelometrik metod (Dade Behring Marburg-Germany) ile çalışıldı. CRP düzeyinin 6.0 mg/L'nin altında olması normal kabul edildi. PCT düzeyi immünooluminometrik yöntemle ölçüldü. Burada Lumat LB 9501 cihazı ile LUMItest® PCT (B.R.A.H.M.S-Diagnostica, Berlin/Germany) kiti kullanıldı. 0.5 ng/ml'den düşük prokalsitonin değerleri, normal olarak yorumlandı. IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF alfa ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile Trousse de Dosage Immunoenzymatique Enzyme Immunoassay kit kullanarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS-14.0 versiyonu kullanıldı. İkili grup karşılaştırmada ki kare testi kullanıldı. Yatışın birinci günü ve NKE düşünüldüğü gün ölçülen akut faz reaktanları (CRP ve PCT) ve sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) gibi zaman içerisindeki değişiklikleri tekrarlayan ölçümler analizi ile incelendi ve farklılıklar gösterildi. İstatistiksel önem düzeyi 0.05 altı olarak kabul edildi.

Bulgular

Demografik özellikler

Bu çalışmada yaşları 2-168 ay arası (68.14±45.53) değişen 27'si (%54) erkek ve 23'ü (%46) kız olmak üzere 50 çocuk çalışmaya alındı. Bu çocuklar NKE açısından yakından izlendi. Hastaların altta yatan hastalıkları tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların altta yatan hastalıkları

Altta yatan hastalık	n	%
Nörolojik hastalık	21	42
Sepsis	4	8
İntoksikasyon	4	8
Meningit	3	6
Kardiyomyopati/kalp yetmezliği	3	6
Kronik böbrek yetmezliği	2	4
Yabancı cisim aspirasyonu	2	4
Hematolojik hastalıklar	2	4
Metabolik hastalık	2	4
Toplum kökenli pnömoni	2	4
Osteomyelit	1	2
Suda boğulma	1	2
Trafik kazası	1	2
Meningokoksemi	1	2
Hepatik koma	1	2
Toplam	50	100

Hastalara yapılan girişimler

Hastaların 45'ine (%90) idrar sondası, 41'ine (%82) femoral kateter, 39'una (%78) arteryel kateter, 26'sına (%52) endotrakeal tüp, 17'sine (%34) nazogastrik beslenme tüpü ve 3'üne (%6) subklavyan kateter uygulandı. Hastaların 38'ine (%76) ise sedasyon uygulanmıştır.

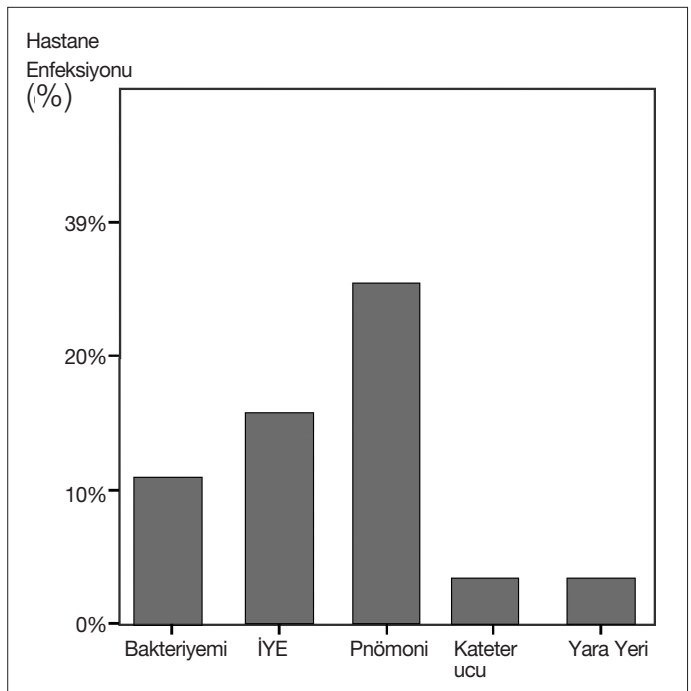
Nozokomiyal enfeksiyon gelişme oranları

Arteryel kateter takılan hastaların hiçbirinde katetere bağlı üreme saptanmadı. Femoral kateter takılan 41 hastanın sadece 5'inin (%12) kan kültüründe üreme, idrar sondası takılan 45 hastanın 6'sında (%13) üreme saptandı. Endotrakeal tüp takılan 26 hastanın 7'sinde (%27) pnömoni saptandı.

Üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi'ne alındıktan hemen ve NKE düşünüldüğü zaman alınan kan, idrar, TAK, kateter, yara yeri ve gaitada üreme olan hastaların mikroorganizmalarının dağılımı ise şu şekildeydi: Kan kültüründe olan üremenin %40'ı *Stapylococcus epidermidis*, %20'i *Pseudomonas aeruginosa*, %20'i *Acinetobacter baumannii* ve %20'si *Candida albicans* iken, idrar kültüründeki mikroorganizmalar ise; %50 oranında *Candida nonalbicans* ve %33 *Escherichia coli* ve %17 *Candida albicans* idi. Trakeal aspirat kültürününün %29'u *A. baumannii*, %29'u *P. aeruginosa*, %14'ü *C. albicans* ve %14'ü *C. nonalbicans* ve %14'ü *S. aureus* olarak saptandı. Kateter ucu ve yara yerinde üreyen mikroorganizma ise *S. aureus* idi.

Hastalarımızın 5'inde (%10) primer bakteriyemi, 7'sinde (%27) pnömoni, 6'sında (%13) İYE, 1'inde (%2) kateter enfeksiyonu, 1'inde (%2) yara yeri enfeksiyonu saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Nozokomiyal enfeksiyonların dağılımı

Mikroorganizmaların dağılımı

Bakteriyemi gelişen hastaların %40'ında, kateter enfeksiyonu ve yara yeri enfeksiyonu gelişen hastaların tamamında, pnömoni gelişen hastaların %15'inde gram pozitif mikroorganizma ürerken, bakteremi olan hastaların ve idrar yolu enfeksiyonu gelişenlerin %40'ında, pnömoni gelişenlerin ise %57'sinde gram negatif mikroorganizma üretilir. Pnömonilerin %28'inde, idrar yolu enfeksiyonu gelişen hastaların %60'ında ve bakteremiklerin %20'inde mantar üremesi oldu. Gastrointestinal sistem enfeksiyonu tespit edilmedi (Şekil 2, Şekil 3).

Enfeksiyon ve mortalite ilişkisi

Gram pozitif enfeksiyonu olan hastaların 4'ü (%80), gram negatif enfeksiyonu olan hastaların 6'sı (%75) yaşarken, gram pozitif enfeksiyonu olan 1 hasta (%20), gram negatif enfeksiyonu olan 2 hasta (%25) kaybedilmiştir. Mantar enfeksiyonu olan hastaların 4'ü (%7) yaşamış, 3'ü (%43) ise kaybedilmiştir.

CRP düzeyleri

Yatışlarından sonra nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastaların, yoğun bakıma yatışlarının ilk günü CRP değer-

leri 30.05 ± 27.58 mg/L (3.2–110) ve NKE düşünüldüğü gün CRP değerleri ise 125.14 ± 88.53 mg/L (20.8–352) olarak saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

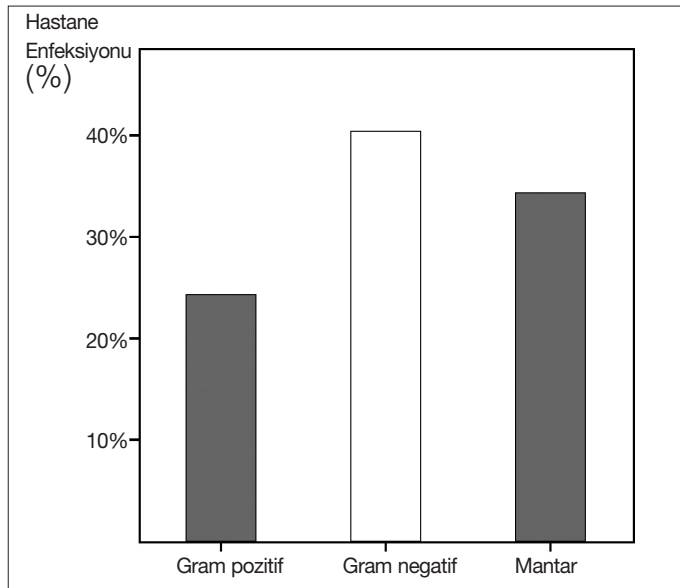
Prokalsitonin düzeyleri

Yatışlarından sonra nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastaların yoğun bakıma yatışlarının ilk günü PCT değerleri 4.46 ± 6.44 ng/ml (0.12–14.6) ve NKE düşünüldüğü gün PCT değerleri ise 9.41 ± 9.35 ng/ml (0.5–43.9) olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

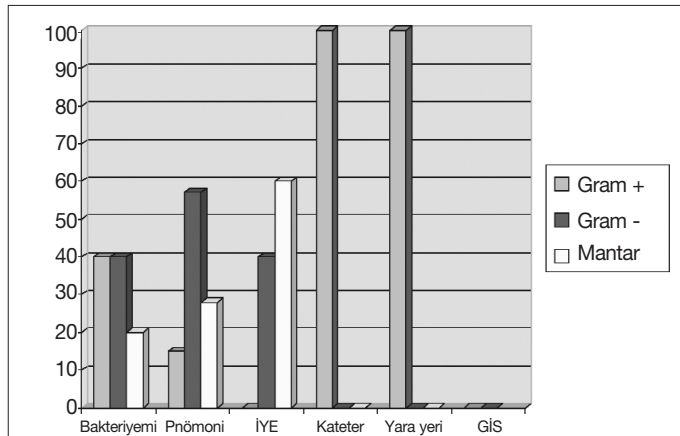
Sitokin düzeyleri

İnterlökin ve TNF alfa düzeyleri

Yatışlarından sonra nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastaların yoğun bakıma yatışlarının ilk günü IL-1 değerleri 2.81 ± 2.17 pg/ml (0.70–9.10), IL-6 değerleri 51.79 ± 121.44 pg/ml (0.90–580.0), IL-8 değerleri 6.15 ± 10.72 pg/ml (0.30–89), IL-10 değerleri 3.66 ± 2.33 pg/ml (1.00–42.8), TNF- α değerleri 6.20 ± 9.01 pg/ml (1.10–42.6) ve NKE düşünüldüğü gün IL-1 değerleri 2.62 ± 2.06 pg/ml (0.60–9.30), IL-6 değerleri 24.52 ± 70.09 pg/ml (0.20–355), IL-8 değerleri 5.25 ± 5.23 pg/ml (0.40–45.3), IL-10 değerleri 4.50 ± 3.50 pg/ml (1.00–18.6), TNF- α değerleri ise 5.70 ± 7.11 pg/ml (1.10–45.7) olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 2. Gram pozitif, gram negatif ve mantarların dağılımı



Şekil 3. Gram pozitif, gram negatif ve mantarların enfeksiyon alanlarına göre dağılımı

Tartışma

Yoğun Bakım Üniteleri hastanelerin hasta kapasitesinin %5'ini oluşturmalarına karşın, nozokomiyal enfeksiyonların %25'ini kapsamakta ve nozokomiyal enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde, hastanelerin diğer birimlerine göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (19). Araştırmalar, 1990'lı yıllardan bu yana NKE etkenleri olarak metisiline rezistan *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Acinetabacter*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Candida spp.* ve enterokokları nozokomiyal enfeksiyonlar olarak ön plana çıkarmaktadır (20). ABD'de Çocuk YBÜ'lerinde ise %21.3 oranında koagülaz negatif stafilokoklar ilk sırayı alırken, bunu %17.3 ile *Candida spp* izlerken, %13.3 oranında enterokoklar, %12 oranında *S. aureus* ve %10.7 oranında *P. aeruginosa* ise bu etkenleri takip etmektedir (2,21). İspanya'da Çocuk YBÜ'lerinde ise %39 oranında koagülaz negatif stafilokoklar ilk sırada ve %24 oranında *P. aeruginosa* ikinci en sık etken olarak saptanmıştır (22). Enfeksiyon alanlarına bakıldığında ise, ABD'de en sık %41.3 oranında bakteriyemi görülürken bunları %22.7 ile pnömoni ve %13.3 ile üriner sistem enfeksiyonları izlemektedir (23). Bizim çalışmamızda ise, ilk sırayı %27 ile pnömoni alırken, ikinci sırada (%13) idrar yolu enfeksiyonları ve üçüncü sırada %10 oranıyla bakteriyemi almıştır. Yapılan çalışmalarda NKE için risk faktörleri değerlendirilmiş ve kan akımı enfeksiyonlarında en önemli risk faktörünün kateter kullanımı olduğu görülmüştür (24). Çalışma grubumuzdaki olguların %82'sine femoral kateter, %56'sına arteriyel kateter, %4'üne subklavyan kateter takılmış olup, kateter enfeksiyonundan ba-

ğimsiz olarak bakteriyemi (kan kültüründe üreme) oranı %10 olarak saptanmıştır. En sık bakteriyemi etkeni *S. epidermidis* olarak saptanmıştır (24). Bakteriyemi olgularında saptanan *S. epidermidis* ve koagülaz negatif stafilokoklar, eskiden kontaminasyon olarak değerlendirilirken, 1980'li yıllarda oranlarının %27'lere ulaşmasıyla günümüzde primer bakteriyemi etkenleri olarak değerlendirilmektedir (3). Inglis nozokomiyal bakteriyemi insidansının arteriyel kateterizasyonlarda kullanılan transdüserlerin sterilizasyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamış ve bunların 48 saatte yenilenmesini gerektiğini vurgulamıştır (25). Hasta grubumuzda femoral kateter takılan hastaların %12'inde üreme saptanmıştır. Kateter enfeksiyonları literatürde belirtilenden daha düşük saptanmış olup, bunun nedenini dikkatli bir cilt temizliği ve günlük kateter bakımlarına bağladık.

Hastalarımızın %52'sinin endotrakeal entübasyon ihtiyacı olmuş ve endotrakeal tüp takılmıştır ve nozokomiyal pnömoni oranı %27 olarak saptanmıştır. Bu oran literatür ile uyumlu bulunmuştur. Mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda yapılan çalışmada, nozokomiyal pnömoni etkenleri olarak *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *Acinetobacter*'i etken olarak ön plana çıkarmaktadır (26). Çalışmamızda, en sık pnömoni etkeni *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak tespit edilmiş ve bu dağılım literatür ile uyumlu bulunmuştur (24). Ancak, her hastanenin ve yoğun bakımın florası farklı olacağı unutulmamalıdır. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonu süresi uzadıkça nozokomiyal pnömoni riski de artmaktadır.

Yapılan çalışmalarda nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarının en çok karşılaşılan etkeninin *E. coli* olduğu saptanmıştır (27). Oysa hasta grubumuzda nozokomiyal İYE'de en sık etken %50 ile *Candida nonalbicans* olup, bunu %33.3 ile *E. coli* takip etmektedir. Bu dağılım, mantar kolonizasyonuna ve hastaların durumunun ağır olması nedeniyle yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olabilir.

Mortaliteye bakıldığında ise, ABD'deki ÇYBÜ'lerinde kaba mortalite, etkenin koagülaz negatif stafilokok olduğu septisemilerde en düşük düzeyde iken, etkenin gram negatif mikroorganizmalar ve mantarlar olduğu enfeksiyonlarda kaba mortalite daha yüksektir (3). Bizim çalışmamızda da *Candida* türleri, septisemi, hastane kökenli pnömoni ve İYE'de kaba mortalitenin ilk sırasında yer almıştır.

Öte yandan, enfeksiyonun kesin tanısı etken organizmanın üretilmesi veya gösterilmesi ile mümkün olup, çoğu kez bunu başarabilmek kolay değildir. Bu nedenle hızlı tanıya gitmeyi kolaylaştıran klinik özellikler ve laboratuvar tetkiklerinden faydalanılmaktadır. Ancak yoğun bakım koşulları gerektiren ve çoğu kez sistemik inflamasyon yanıtı (SIRS) geliştiren hastalar için ateş, lökositöz vs. gibi bulgular enfeksiyonu telkin etmemekte ve zaman zaman tanıda gecikmeye veya gereksiz yere enfeksiyon tanısı konulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle enfeksiyon tanısında, diğer bazı özgül olmayan yöntemlere ek olarak CRP, PCT ve sitokinler üzerinde de durulmaktadır (28-30).

Bu çalışmada, bakteriyemi ve sepsisin erken tanısı ve prognozun belirlenmesinde CRP, PCT ve sitokinlerin önemi araştırılmıştır. Tüm parametreleri kendi aralarında karşılaştırılmaktan ziyade, SIRS'da enfeksiyonların izleminde; erken ve doğru tanıda kullanabilecek, en doğru parametre tespit edilmeye çalışılmıştır.

Yoğun bakıma yatırılan hastaların ilk gün CRP ve PCT değerleri ile nozokomiyal enfeksiyon geliştiği gün bakılan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Cheval ve arkadaşları, PCT ve CRP yükselmesini bakteriyel enfeksiyonların en erken habercisi olarak bildirilmektedirler (31). Hatherill ve arkadaşları, ÇYBÜ'de yatan 175 çocukta ağır bakteriyel enfeksiyonlar ve septik şok tanısında PCT'yi, CRP ve lökosit formülü ile karşılaştırmışlar ve CRP'nin 20 mg/dl eşik değeri için duyarlılığını %91, özgüllüğünü %78, PCT'nin 2 ng/ml değerleri için duyarlılığını %100 ve özgüllüğünü %62 olarak bulmuşlardır (32). Chiesa ve arkadaşları, neonatal sepsisin erken tanısında PCT duyarlılığının % 92, özgüllüğünün ise % 97.5 olduğunu saptamışlar (8). PCT'nin klinikte önemli bir kullanım endikasyon da kritik hastaların monitörizasyonudur. Uygun tedavi ile iyileşen hastalarda PCT seviyesi 48-72 saat içinde düşerken, yükselmesi ya da yüksek seviyelerde kalması hastaların kliniğin kötüye gittiğini göstermektedir (33). Literatürde birkaç zıt çalışma da mevcuttur. Ugarte ve ark.'ları, CRP'nin 7.9 mg/dl değerleri için duyarlılığını %71.8, özgüllüğünü %66.6, PCT için ise 0.6 ng/ml eşik değerinde duyarlılığı %67.6, özgüllüğü %61 olarak bildirmiştir. PCT ve CRP'nin kombine kullanılması halinde duyarlılık %60, özgüllük %82 bulunmuştur (33). PCT'nin CRP seviyelerinden daha erken artmadığını ve erken teşhise katkıda bulunmadığını, dolayısıyla yoğun bakım hastalarında enfeksiyon göstergesi olarak CRP'nin yerini alamayacağını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada kültür pozitifliğinin ve üreyen mikroorganizmaların cinsinin CRP ve PCT değerlerine etkisi olmadığı ve septik şokta her ikisinin de maksimum değerlere ulaştığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bakteriyemi olan hastalarda yatışının 1.günü PCT seviyelerinde yükseklik mevcutken, antibiyotik başlandıktan ortalama 3.günde PCT seviyelerinde hızlı düşüş saptanmıştır.

Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10 sepsis ve septik şokun patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Molloy ve ark.'ları, sepsis ve septik şokta TNF- α ile IL-1 seviyesinde artış gözlemlenmiş ve her ikisinin ortaklaşa doku zedelenmesi ve SIRS bulgularının başlanmasında rol oynadığını bildirmişlerdir (34). Cannon ve ark.'ları ise, sepsisli hastalarda IL-1 seviyesinde belirgin artışı gözlemlenmişlerdir (35). Meduri ve ark.'larının çalışmasında, bakterilere in vitro IL-1, IL-6 ve TNF- α vermiş, *S. aureus* ve *Acinetobacter spp.*'ye en çok etkileyen sitokinin IL-1 ve TNF- α olduğunu, *P. aeruginosa*'yı ise en fazla IL-6'nın etkilediğini ve sonuç olarak sitokinlerin nozokomiyal bakterileri üzerinde etkileyici rolleri olduğunu göstermişlerdir (36). Ancak Luger ve ark.'larının çalışmasında, fatal sepsisli hastalarda IL-1 seviyesi ve ak-

tivitisi çok düşük olarak bulunmuştur (37). Harbarth ve ark.'ları, sepsis tanısında PCT ve IL-6 ve IL-8'i karşılaştırmışlar, IL-8'de 30 pg/ml eşik değerleri için duyarlılığı %63, özgüllüğü %78 olarak bulmuşlardır. Sonuçta PCT'nin tanıda daha duyarlı ve daha özgül olduğunu bildirilmişlerdir (38). IL-10'un sepsiste TNF- α ile beraber yükseldiği, yüksek seviyelerinin kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (39). Çalışmamızda hiçbir interlökin, nozokomiyal enfeksiyon tanısı için yeterli olarak görülememiştir. Bu durum hastaların altta yatan hastalıklarında da interlökin artışı veya dalgalanması olabileceğini düşündürmüştür.

Nozokomiyal enfeksiyonların tanısında ve prognozunda CRP ile PCT'nin birlikte kullanımı klinikte en iyi sonucu verecektir. CRP, PCT ile kıyaslandığında, ucuzluğu, kolay ölçümü, hemen her sağlık merkezinde uygulanabilmesi ve tanıda yüksek duyarlılığı ile vazgeçilmez bir testtir. Ancak, altta yatan hastalık varlığında, lokalize bakteriyel hastalıklarda yükselmesi, yarı ömrünün uzun olması nedeniyle enfeksiyon düzeldiği ya da septik süreç bittiği halde yksekliliğinin devam etmesi hasta izlenimde güvenilirliğini azaltmaktadır. PCT ise, kısa yarı ömrü nedeniyle erken dönemde saptanabilirliği, viral, lokalize bakteriyel hastalıklar, inflammatuar süreçlerde serum seviyelerinin yükselmemesi, ağır bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsiste kanda yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve uygun tedavi ile kısa sürede bazal seviyelerine düşmesi, kolay metodolojisi ile tanı ve prognozun belirlenmesinde klinisyene yol gösterici olabilir. Maliyet analizi açısından düşünüldüğünde PCT'nin birim fiyatı 21 USD, buna karşın CRP'nin 10 USD (alışma yapıldığı dönem fiyatları).

Sonuç olarak, CRP ve PCT'nin birlikte kullanımı nozokomiyal enfeksiyonlar için kullanılabilir güvenli bir belirteç olarak görülmektedir. Ancak kesin fikire varabilmek için bu konuda yapılmış daha fazla vakanın alındığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems. Tenth Revision. Geneva: World Health Organisation, 1992.
2. Yogaraj J, Elward A, Fraser V. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nosocomial Primary Bloodstream Infections in Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Pediatrics* 2002; 110: 481-5.
3. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent S, Bischoff T, Wenzel R, Edmond M. Nosocomial Bloodstream Infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 686-91.
4. Gray J, Gossain S, Morris K. Three year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 4: 416-21.
5. Peltola H, Jaakola M. Serious bacterial infections: C-Reactive protein as a serial index of severity. *Clin Pediatr* 1988; 27: 532-6.
6. Dandona P, Nix D, Wilson M, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 1993; 341: 515-8.
8. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-72.
9. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis, and immunomodulation. *Br. J. Surg* 1993; 80: 289-97.
10. Luger A, Graf H, Scharz H, Stummvoll HK, Luger TA. Decreased serum IL-1 activity and monocyte IL-1 production in patients with fatal sepsis. *Crit Care Med*, 1986; 14: 458-61.
11. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of TNF- α for early diagnosis of neonatal infection. *The Journal of Pediatrics*, 1996; 129: 574-80.
12. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr*, 1998; 132: 295-9.
13. Kster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and Interleukin -6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *The Lancet*, 1998; 352: 1271-7.
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau G, Vadas L, Pugin J and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, IL-6 and IL-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164: 396-402.
15. Strywjeski G, Nylan E, Bell M, Snider R, Becker K, Wu A, Lawlor C, Dalton H. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 129-35.
16. Marcant A, Devire D, Byl B. Interleukin-10 production during septicemia. *The Lancet*, 1994; 343: 707-8.
17. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
18. Garner JS, Jarvis WR, Emori Tg et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
19. Trilla A. Epidemiology of Nosocomial Infections in Adult ICU. *Intensive Care Med* 1994; 20: 1-4.
20. Trilla A. Risk Factors for Nosocomial Bacteremia. *Infect Cont Hosp Epidemiol*. 1991; 12: 150-6.
21. Wilke A, Ateş B. Hastane İnfeksiyonlarının Sürveyansı ve Amerikan Ulusal Hastane İnfeksiyon Srveyans Sistemi. Hastane İnfeksiyonları Kontrolü El Kitabı. Hastane İnfeksiyonları Derneği Yayını No:2, Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004; 67-80.
22. Urrea M, Pons M, Sera M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: 490-3.
23. Grobskopf L, Sinkowitz-Cochran R, Garret D, Sohn A, Levine G, Siegel J, Stover B, Jarvis W. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002; 140: 432-8.
24. Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *Pediatrics* 1999; 103: 1-7.
25. Tullu MS, Deshmukh CT, Baveja SM. Bacterial Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern in Catheter Related Nosocomial Infection. *J Postgrad Med* 1998; 44: 7-13.
26. Vincent JL. Ventilator-associated pneumonia. *Journal of Hospital Infection* 2004; 57: 272-80.
27. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan TC, Emori TG, Banerjee SN, Tolson J, Hendersen TS, Gaynes RP. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991; 91: 1855-915.
28. Oberholzer C, Souza S, Tschoeke S, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble J, Moldawer L. Plasma Cytokine Measurements Augment Prognostic Scores as Indicators of Outcome in Patients with Severe Sepsis. *Shock* 2005; 23: 488-93.
29. Brunkhorst F, Wegscheider K, Forycki Z, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 148-52.
30. Lobo SM, Lobo FR, Bota PD, Lopez-Ferreira F, Soliman H, Melot C, Vincent JL. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9.
31. Cheval C, Timsit J, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohoun C, Carlet J. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 153-8.

32. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch I. Diagnostic markers of infection: Comparison of Procalcitonin with C-reactive protein and leucocytes count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
33. Ugarte H, Silva E, Mercan D, Medonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of Infection in the Intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
34. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis, and immunomodulation. *Br. J. Surg* 1993; 80: 289-97.
35. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie H, Stanford G, Van der Meer J, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B, Wilmore D, Wolff S, Burke J, Dinarello C. Circulating IL-1 and TNF- α in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 79-84.
36. Meduri GU, Kanangat S, Stefan J, Tolley E, Schaberg D. Cytokines IL-1, IL-6 and TNF- α Enhance In Vitro Growth of Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 961-7.
37. Luger A, Graf H, Scharz H, Stummvoll HK, Luger TA. Decreased serum IL-1 activity and monocyte IL-1 production in patients with fatal sepsis. *Crit Care Med* 1986; 14: 458-61.
38. Harbath S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau G, Vadas L, Pugin J and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, IL-6 and IL-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
39. Marcant A, Devire D, Byl B. Interleukin-10 production during septicemia. *The Lancet* 1994; 343: 707-8.