

## KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF INFLAMMATORY MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF BLOODSTREAM INFECTIONS

Fevziye Burcu ŞİRİN<sup>1</sup>, Mümtaz Cem ŞİRİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, ISPARTA

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ISPARTA

**Cite this article as:** Şirin FB, Şirin MC. Evaluation of Inflammatory Markers in The Early Diagnosis of Bloodstream Infections Med J SDU 2021; 28(2): 291-299.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı, kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE)'nin tanısında kan kültürüne alternatif olarak kullanılacak prokalsitonin (PCT), yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP), hsCRP/albumin oranı (CAR) ve tam kan sayımı (TKS) parametrelerinin tanısal performansını araştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi gören ve kan kültürü, PCT, hsCRP, TKS ve albumin tetkikleri eşzamanlı istenilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar kan kültüründe üremesi olanlar (n=95) ve kan kültüründe üremesi olmayanlar (n=157) olarak iki gruba ayrıldı. Kan kültürleri, BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde takip edildi. Prokalsitonin ve hsCRP düzeyleri, Roche Cobas 6000 modüler sisteminde (Roche Diagnostics, Almanya) ölçüldü. Tam kan sayımı analizi, UniCel DxH 800 hematoloji analizöründe (Beckman Coulter, ABD) gerçekleştirildi.

#### Bulgular

Hemokültür pozitif ve hemokültür negatif grup arasında, PCT, hsCRP, CAR, nötrofil, lenfosit, hemoglobin,

eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), MPV/trombosit oranı (MPV/PLT) ve albumin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Prokalsitonin ile hsCRP, CAR, MPV, NLR ve PLR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). Lojistik regresyon modelinde, PCT (odds oranı: 10.930) ve CAR (odds oranı: 1.806) KDE için güçlü prediktif faktörler olarak saptandı ( $p<0.05$ ).

#### Sonuç

Test edilen belirteçler arasında PCT ve CAR, KDE için en iyi tanısal performansa sahiptir. Yüksek sensitif CRP ile birlikte tam otomatik hemogram cihazlarında kolay, ucuz ve hızlı bir şekilde ölçülebilen NLR, LMR, PLR, MPV/PLT, RDW, MPV değerleri, KDE'nin öngörülmesinde yardımcı ek testler olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bakteriyemi, sepsis, prokalsitonin, C-reaktif protein, serum albumini, tam kan sayımı

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study was to investigate the diagnostic performance of procalcitonin (PCT), high sensitiv-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: fevziyesirin@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 12.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.04.2021

ORCID IDs of the authors: F.B.Ş. 0000-0001-5304-1007; M.C.Ş. 0000-0002-7349-3438

ve C-reactive protein (hsCRP), hsCRP/albumin ratio (CAR) and complete blood count (CBC) parameters which can be used as an alternative to the blood culture in the diagnosis of bloodstream infection (BSI).

### Materials and Methods

Medical records of the patients who received inpatient treatment in our hospital between May 2019-May 2020 and who were simultaneously requested for blood culture, PCT, hsCRP, CBC and albumin tests were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups as those with positive blood culture (n=95) and those with negative blood culture (n=157). Blood cultures were performed using the BacT/ALERT 3D (bioMérieux, France) automated blood culture system. The levels of PCT and hsCRP were measured by the Roche Cobas 6000 modular system (Roche Diagnostics, Germany). Complete blood count analysis was performed using the UniCel DxH 800 hematology analyzer (Beckman Coulter, USA).

### Results

A statistically significant difference was found between

the hemoculture positive and the hemoculture negative groups in terms of PCT, hsCRP, CAR, neutrophil, lymphocyte, hemoglobin, red blood cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR) platelet/lymphocyte ratio (PLR), MPV/platelet ratio (MPV/PLT) and albumin levels ( $p<0.05$ ). There was a statistically significant positive correlation between PCT and hsCRP, CAR, MPV, NLR and PLR ( $p<0.05$ ). In the logistic regression model, PCT (odds ratio: 10.930) and CAR (odds ratio: 1.806) were found to be the strong predictive factors for BSI ( $p<0.05$ ).

### Discussion

Among the tested markers, PCT and CAR had the best diagnostic performance for BSI. High sensitive CRP and NLR, LMR, PLR, MPV/PLT, RDW, MPV values that can be measured easily, cheaply and quickly by fully automated hemogram devices may be used as additional tests in predicting BSI.

**Keywords:** Bacteremia, sepsis, procalcitonin, C-reactive protein, serum albumin, complete blood count.

## Giriş

Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), tüm dünyada özellikle hastanede yatan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (1). Enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında veya intravasküler kateter, malignensi, immünsüpresyon, yanıklar, travmatik ve cerrahi yaralar gibi risk faktörlerinin varlığında bazı mikroorganizmalar kana karışarak bakteriyemi ve fungemiye yol açabilmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonları, kendini sınırlayan bir hastalığa yol açabildiği gibi yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi çeşitli klinik tablolara da neden olabilmektedir (2,3).

Kan kültürü, bakteriyemi veya fungemiye yol açan mikroorganizmaların izole edilerek tanımlanması amacıyla yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemidir. Bu yöntem, etkenin izole edilmesinin yanı sıra antimikrobiyal duyarlılık testlerinin de yapılmasına olanak sağlamaktadır (1,2). Patojen etkenlerin kan kültürleri ile hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması, tedavinin yönlendirilmesi, zamanında enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, sağlık giderlerinin ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Erken tanı için polimeraz zincir reaksiyonu, nükleik asit hibridizasyon, DNA mikroarray gibi çeşitli moleküler yöntemler ve kütle spektrometrik yöntemler geliştirilmiş olmasına

rağmen, yüksek maliyetler bu tekniklerin sağlık kurumlarında yaygın olarak kullanımlarını sınırlamaktadır (2,4,5).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısında kan kültürü altın standart olmakla birlikte erken tanı yönünden yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kullanılan otomatize kan kültür sistemlerindeki gelişmelere rağmen kan kültürünün birtakım teknik sınırlamaları tam anlamıyla ortadan kaldırılmış değildir (4,5). Kan kültürünün sonuçlandırılması standart mikrobiyolojik tanı yöntemleri kullanıldığında en az 48-72 saat, birçok durumda bundan daha uzun süreler gerektirmektedir. Ayrıca kan kültürü sonucunun laboratuvar ve klinik açıdan değerlendirilmesi alınan kan kültürü seti sayısı, alınan örnek miktarı, alınma zamanı, alım teknikleri, cilt antisepsisi, örneği alan sağlık personelinin bu konuda eğitilmiş olup olmaması, kullanılan besiyeri, inkübasyon koşulları gibi hemen her aşamada pek çok faktörden etkilenebilmektedir (2,4). Optimal şartlar sağlansa bile KDE'lerin ancak %35'inde kan kültürü pozitifliğinin saptanabildiği bildirilmektedir (3,5). Bundan dolayı, tanıya katkı sağlamak üzere kan kültürüne ek hızlı, spesifik ve kolay uygulanabilir tanı testlerinin geliştirilmesi ve rutin laboratuvarında kullanımlarının araştırılmasına ihtiyaç vardır.

C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) inflamasyonun tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan akut faz

reaktanlarıdır (5,6). C-reaktif proteinin negatif akut faz reaktanı olan albümine oranı ile elde edilen CRP/albümin oranı (CAR) ise yeni kullanılmaya başlanan ve hakkında yeteri kadar çalışma bulunmayan bir parametredir (7-12). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) ile birlikte, yine tam kan sayımı (TKS) parametrelerinin birbirlerine oranlanmasıyla elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve MPV/trombosit oranı (MPV/PLT)'nin sistemik inflamasyonun önemli göstergeleri olduğu gösterilmiştir (13-21).

Bu çalışmada, KDE'nin erken tanısında kan kültürüne alternatif olabilecek inflamatuvar belirteçlerin tanısal değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Mayıs 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve kan kültürü, PCT, yüksek sensitif CRP (hsCRP), TKS ve albümin tetkikleri eşzamanlı istenilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait laboratuvar test sonuçları, başvurdukları klinikler ve demografik verileri laboratuvar ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (12.02.2021; karar no:66).

Kan kültürleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde takip edildi. Pozitif üreme sinyali veren kan kültürü şişelerinden preparatlar hazırlanıp gram boyama yöntemi ile incelendi ve kanlı agar, MacConkey agar, çikolata agar ve Sabouraud dekstroza agar besiyerlerine ekimleri yapıldı. Tüm plaklar 37°C'de 24-72 saat inkübe edildi. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanması konvansiyonel yöntemlerin (gram boyama, koloni morfolojisi, katalaz testi, oksidaz testi, germ tüp testi, mısır unu Tween-80 besiyerinde mikromorfolojik inceleme, kromojenik agar da değerlendirme) yanısıra BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile yapıldı. Aynı hastadan aynı anda alınan kan kültürü örneklerinden yalnızca birinde cilt florasına ait olan Bacillus türleri (*B. anthracis* hariç), *Corynebacterium* türleri, *Micrococcus* türleri, *Aerococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri ve koagülaz negatif stafilokokların üremesi durumunda kontaminasyon olarak değerlendirildi ve üreme sonucu kontaminasyon olarak değerlendirilen örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Aynı hastadan izole edilen suşlardan sadece biri değerlendirmeye alındı.

Hastalardan kan kültürleri ile eş zamanlı jelli kan alma tüplerine alınan venöz kan örnekleri, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hasta serum örneklerinde PCT testi elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi ile ve hsCRP testi türbidimetrik yöntem ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Roche Cobas 6000 modüler sisteminde (Roche Diagnostics, Almanya) üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışıldı. Sonuçlar yorumlanırken ticari kitlerin değerlendirme kriterlerine uygun olarak; PCT için  $< 0.5$  ng/mL değerler normal,  $\geq 0.5$  ng/mL değerler yüksek, ve hsCRP testi için  $< 5$  mg/L değerler normal,  $\geq 5$  mg/L değerler yüksek olarak kabul edildi.

Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tam kan örneğinden TKS analizi (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, RDW, PLT ve MPV), Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter UniCel DxH 800 hematoloji analizöründe (Beckman Coulter, ABD) üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. Nötrofil ve lenfosit sayılarının birbirlerine oranlanmasıyla NLR, lenfosit ve monosit sayılarının birbirlerine oranlanmasıyla LMR, trombosit ve lenfosit sayılarının birbirlerine oranlanmasıyla PLR, MPV ve PLT sayısının birbirlerine oranlanmasıyla MPV/PLT değerleri elde edildi. Hasta serum örneğinden albümin testi Beckman Coulter AU 5800 biyokimya cihazında (Beckman Coulter, ABD) çalışıldı. Yüksek sensitif CRP ve albümin değerlerinin birbirlerine oranlanmasıyla CAR elde edildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı versiyon 20.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında independent samples t-test veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları sayı, yüzde oranları, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Değişkenler arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Tek değişkenli analizler sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan verilere lojistik regresyon analizi uygulandı. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Değişkenlere ait olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralığı (CI) hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler için Receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı ve ROC eğrileri altındaki alanlar (AUC) %95 güven aralığı ile hesaplandı. Eşik değerler (cut-off value) belirlenerek duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Laboratuvar ve hastane bilgi yönetim sisteminden, erişkin Dahili, Cerrahi ve Yoğun Bakım servislerinde yatmakta olan ve eş zamanlı kan kültürü, PCT, hsCRP, TKS ve albümin tetkikleri istenilen 252 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastalar, kan kültüründe üremesi olanlar (n=95) ve kan kültüründe üremesi olmayanlar (n=157) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kan kültüründe üremesi olan hastaların 51'inde (%53.7) gram negatif bakteri (*Acinetobacter* spp., n=22; *Klebsiella* spp., n=11; *Escherichia coli*, n=7; *Pseudomonas* spp., n=3; *Stenotrophomonas maltophilia*, n=3; *Enterobacter* spp., n=2; *Proteus* spp., n=1; *Burkholderia* spp., n=1; *Aeromonas* spp., n=1), 35'inde (%36.8) gram pozitif bakteri (*Enterococcus* spp., n=25; *Staphylococcus aureus*, n=8; koagülaz negatif stafilokok, n=2), 6'sında (%6.3) maya mantarı (*Candida tropicalis*, n=2, *Candida albicans*, n=1,

*Candida glabrata*, n=1, *Candida* spp., n=2) ve 3'ünde (%3.2) mikst enfeksiyon (*E.coli* ve *S.aureus*, *Pseudomonas* spp. ve *S.aureus*, *Acinetobacter* spp. ve *Enterococcus* spp.) saptandı.

Hemokültür pozitif ve hemokültür negatif grup arasında, PCT, hsCRP, CAR, albümin, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, RDW, MPV, NLR, LMR, PLR ve MPV/PLT düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 1). İki grup arasında yaş, cinsiyet, lökosit, monosit ve PLT değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Kan dolaşımı enfeksiyonunun öngörülmesinde PCT, hsCRP, CAR, RDW, MPV, NLR, LMR, PLR ve MPV/PLT arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de ve lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Lojistik regresyon modeline göre PCT (odds oranı: 10.930) ve CAR (odds

**Tablo 1** Hemokültür pozitif ve hemokültür negatif grupların karşılaştırılması

Parametre	Hemokültür pozitif (n=95)	Hemokültür negatif (n=157)	p değeri
Yaş	64.73 ± 16.23	62.01 ± 16.48	0.112
Cinsiyet (E/K)	50 (52.6) / 45 (47.4)	84 (53.5) / 73 (46.5)	0.893
PCT (ng/mL)	17.93 ± 30.4	0.266 ± 0.42	<0.001
hsCRP (mg/L)	140.92 ± 90.86	15.02 ± 10.98	<0.001
CAR	62.14 ± 41.87	5 ± 4.05	<0.001
Albümin (gr/dL)	2.4 ± 0.53	3.2 ± 0.49	<0.001
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /µL)	11.55 ± 8.62	10.06 ± 4.13	0.066
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /µL)	9.74 ± 8.05	8.02 ± 4.1	0.026
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /µL)	0.89 ± 0.62	1.26 ± 0.91	0.001
Monosit (x10 <sup>3</sup> /µL)	0.657 ± 0.48	0.655 ± 0.38	0.979
Hb (g/dL)	9.6 ± 2.1	12.15 ± 2.42	<0.001
RDW (%)	16.98 ± 2.85	15.66 ± 2.96	<0.001
PLT (x10 <sup>3</sup> /µL)	210.18 ± 152.3	216.42 ± 91.93	0.094
MPV (fL)	9.27 ± 1.36	8.89 ± 1.1	0.021
NLR	16.87 ± 21.43	10.85 ± 13.05	0.009
LMR	1.72 ± 1.25	2.6 ± 2.84	0.005
PLR	342.16 ± 404.84	255.79 ± 212.01	0.027
MPV/PLT	0.01 ± 0.014	0.005 ± 0.005	0.040

Veriler n (%), ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

oranı: 1.806), KDE için güçlü prediktif faktörler olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Prokalsitonin ile hsCRP ( $r = 0.539$ ), CAR ( $r = 0.522$ ), MPV ( $r = 0.179$ ), NLR ( $r = 0.199$ ) ve PLR ( $r = 0.137$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0.05$ ).

Kan dolaşımı enfeksiyonunu öngören PCT ve CAR'ın tanılma performansı ROC analizi ile incelendi (Şekil 1). Prokalsitonin ve CAR için AUC değerleri, sırasıyla 0.967 (%95 CI: 0.950-0.984) ve 0.964 (%95 CI: 0.936-0.992) olarak saptandı. Bu parametreler için en uygun eşik değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, PPV

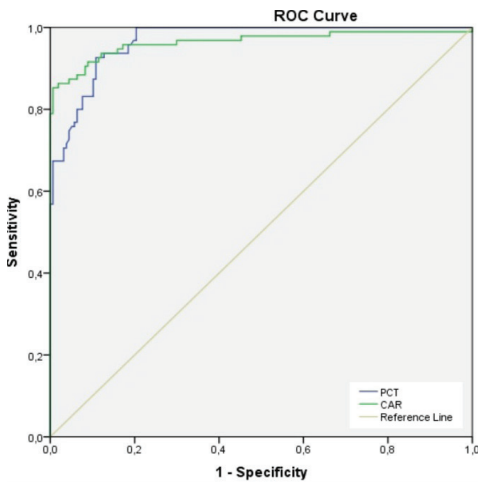
ve NPV yüzde oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Gram (-) bakteriyemi, gram (+) bakteriyemi ve funge mi gruplarının PCT, hsCRP, CAR, RDW, MPV, NLR, LMR, PLR ve MPV/PLT düzeyleri açısından karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir. Ortalama PCT düzeyleri bakımından, gram (-) bakteriyemi grubu ile gram (+) bakteriyemi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p = 0.003$ ). Diğer değişkenler bakımından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 2

KDE'nin öngörülmesinde inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon [r değeri (p değeri)]

Parametre	PCT	hsCRP	CAR	RDW	MPV	NLR	LMR	PLR	MPV/PLT
PCT	-	<b>0.539</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>0.522</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	0.102 (0.106)	<b>0.179</b> ( <b>0.004</b> )	<b>0.199</b> ( <b>0.001</b> )	-0.114 (0.072)	<b>0.137</b> ( <b>0.030</b> )	0.109 (0.085)
hsCRP	<b>0.539</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-	<b>0.975</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>0.206</b> ( <b>0.001</b> )	<b>0.168</b> ( <b>0.008</b> )	<b>0.280</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>-0.153</b> ( <b>0.015</b> )	<b>0.149</b> ( <b>0.018</b> )	<b>0.362</b> ( <b>&lt;0.001</b> )
CAR	<b>0.522</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>0.975</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-	<b>0.215</b> ( <b>0.001</b> )	<b>0.178</b> ( <b>0.005</b> )	<b>0.290</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>-0.134</b> ( <b>0.033</b> )	<b>0.125</b> ( <b>0.048</b> )	<b>0.375</b> ( <b>&lt;0.001</b> )
RDW	0.102 (0.106)	<b>0.206</b> ( <b>0.001</b> )	<b>0.215</b> ( <b>0.001</b> )	-	0.085 (0.180)	-0.016 (0.799)	-0.042 (0.507)	0.058 (0.362)	0.119 (0.060)
MPV	<b>0.179</b> ( <b>0.004</b> )	<b>0.168</b> ( <b>0.008</b> )	<b>0.178</b> ( <b>0.005</b> )	0.085 (0.180)	-	0.090 (0.154)	<b>-0.145</b> ( <b>0.022</b> )	-0.079 (0.213)	<b>0.315</b> ( <b>&lt;0.001</b> )
NLR	<b>0.199</b> ( <b>0.001</b> )	<b>0.280</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>0.290</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-0.016 (0.799)	0.090 (0.154)	-	<b>-0.264</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>0.569</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-0.011 (0.866)
LMR	-0.114 (0.072)	<b>-0.153</b> ( <b>0.015</b> )	<b>-0.134</b> ( <b>0.033</b> )	-0.042 (0.507)	<b>-0.145</b> ( <b>0.022</b> )	<b>-0.264</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-	<b>-0.262</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-0.033 (0.600)
PLR	<b>0.137</b> ( <b>0.030</b> )	<b>0.149</b> ( <b>0.018</b> )	<b>0.125</b> ( <b>0.048</b> )	0.058 (0.362)	-0.079 (0.213)	<b>0.569</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>-0.262</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-	<b>-0.194</b> ( <b>0.002</b> )
MPV/PLT	0.109 (0.085)	<b>0.362</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>0.375</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	0.119 (0.060)	<b>0.315</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-0.011 (0.866)	-0.033 (0.600)	<b>-0.194</b> ( <b>0.002</b> )	-



Şekil 1  
PCT ve CAR için ROC eğrileri

**Tablo 3** KDE'nin öngörülmesinde inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon [r değeri (p değeri)]

Parametre	OR	95% CI	p değeri
PCT	10.930	(3.124-38.245)	<0.001
hsCRP	0.919	(0.756-1.116)	0.392
CAR	1.806	(1.024-3.185)	<b>0.041</b>
RDW	0.750	(0.529-1.064)	0.107
MPV	2.827	(0.945-8.451)	0.063
NLR	0.876	(0.764-1.005)	0.059
LMR	0.906	(0.656-1.251)	0.550
PLR	1.005	(1.000-1.011)	0.063
MPV/PLT	1.001	(1.000-1.007)	0.084

OR: odds oranı, CI: güven aralığı. Hosmer-Lemeshow testi için  $p > 0.939$ .

**Tablo 4** ROC analizine göre KDE'nin öngörülmesinde PCT ve CAR eşik değerlerinin tanısal performansı

Eşik değeri	Duyarlılık, %	Özgüllük, %	PPV, %	NPV, %
PCT, $\geq 0.5$	93.7 (86.9-97.1)	87.3 (81.1-91.6)	81.7 (73.4-87.8)	95.8 (91.2-98.1)
PCT, $\geq 2$	67.4 (57.4-76)	99.4 (96.5-99.9)	98.5 (91.8-99.7)	83.4 (77.4-88.1)
CAR, $\geq 11.6$	90.5 (83-94.9)	91.1 (85.6-94.6)	86 (77.9-91.5)	94.1 (89.1-96.9)
CAR, $\geq 20.1$	78.9 (69.7-85.9)	99.4 (96.5-99.9)	98.7 (92.9-99.8)	88.6 (83.1-92.5)

Parantez içindeki veriler 95% güven aralığıdır (%95 CI). PPV: pozitif öngörü değeri, NPV: negatif öngörü değeri

**Tablo 5** Gram negatif bakteriyemi, gram pozitif bakteriyemi ve fungemi gruplarının karşılaştırılması

Parametre	Gram (-) bakteriyemi (n=51)	Gram (+) bakteriyemi (n=35)	Fungemi (n=6)
PCT (ng/mL)	25.81 $\pm$ 36.31	8.75 $\pm$ 19.88	9.91 $\pm$ 9.23
hsCRP (mg/L)	155.98 $\pm$ 93.03	129.15 $\pm$ 89.29	96.18 $\pm$ 68.06
CAR	67.83 $\pm$ 42.29	58.42 $\pm$ 42.99	42.95 $\pm$ 30.35
RDW (%)	16.58 $\pm$ 2.42	17.64 $\pm$ 3.44	17.03 $\pm$ 2.78
MPV (fL)	9.36 $\pm$ 1.22	9.22 $\pm$ 1.63	9.2 $\pm$ 0.62
NLR	18.13 $\pm$ 22.24	13.27 $\pm$ 17.86	18.49 $\pm$ 27.58
LMR	1.54 $\pm$ 1.09	1.79 $\pm$ 1.21	2.82 $\pm$ 2.28
PLR	391.13 $\pm$ 506.01	269.21 $\pm$ 185.95	150.53 $\pm$ 125.2
MPV/PLT	0.012 $\pm$ 0.018	0.008 $\pm$ 0.009	0.011 $\pm$ 0.011

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

## Tartışma

Kan dolaşımı enfeksiyonları, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, erken tanı konulup tedavi edildiğinde mortalite oranlarının önemli ölçüde azaltılabildiği klinik tablolardır. Tanıda en değerli yöntem kan kültürü olmakla birlikte tanı için belli bir süre gerektirmesi, bazı mikroorganizmaların üretilmesindeki güçlükler, kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik gibi bazı olumsuzluklar günlük uygulamalarda sorun yaratmaktadır (3,4,22). Bu nedenle, KDE'nin erken tanısında klinisyene rehberlik edecek duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, rutin klinik kullanım için kolaylıkla ölçülebilen, uygun maliyetli ve hızla sonuç alınabilen belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, serum PCT düzeyinin KDE tanısı ve izlemi için önemli bir belirteç olabileceği konusunda önemli veriler elde edilmiştir (5,6,23,24). Normal koşullarda sağlıklı bireylerin kanında çok düşük veya saptanamayacak düzeyde bulunan ve hormonal bir etkisi olmayan bir glikopeptid olan PCT'nin, gelişmekte olan inflamatuvar yanıtı erken dönemde gösterebildiği ve özellikle ciddi bakteriyel enfeksiyonların duyarlı ve özgül bir belirteci olduğu belirtilmektedir. Yüksek serum PCT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve bakteriyemi, funge mi, sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan olguların tanı ve takibinde de kullanılabileceği gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak (13,19,23,25,26), çalışmamızda da PCT KDE'nin öngörülmesinde en güçlü prediktif faktör (odds oranı: 10.930) olarak saptanmıştır (Tablo 3). Ayrıca, gram negatif bakterilerin saptandığı hasta grubundaki ortalama PCT düzeylerinin gram pozitif bakteri saptanan olgulardaki ortalama düzeylerle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 5). İn vitro yapılan çalışmalarda da PCT'nin en güçlü uyarıcısının gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan endotoksin olduğu gösterilmiştir (25,27,28).

C-reaktif protein, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda karaciğerden salınan pozitif akut faz proteindir. İnflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın KDE dışında travma, yanık, malignite, viral enfeksiyonlar, non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar gibi birçok klinik durumda da serumdaki seviyesi yükselebilmektedir. Bununla birlikte, PCT düzeyi inflamasyonun başlamasından 6-8 saat sonra en yüksek değerlerine ulaşırken, CRP, PCT'den daha yavaş bir şekilde artarak ilk 24-48 saatte pik değerine ulaşmakta, daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, daha yavaş normale dönmekte ve ciddi bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalar CRP'nin KDE

tanısı için ideal bir belirteç olmadığını, ancak diğer belirteçlerle ve klinik skorlama sistemleriyle birlikte kullanıldığında tanı değerinin arttığını göstermiştir (5,18,22). Sepsis vakalarında PCT ve CRP'nin tanısallı doğruluğunun karşılaştırıldığı bir meta-analizde, PCT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (29). Çalışmamızda, hemokültür pozitif ve hemokültür negatif gruplar arasında hsCRP düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmakla birlikte, diğer test ettiğimiz inflamatuvar belirteçler ile hsCRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon da saptanmıştır (Tablo 1 ve 2). Ancak oluşturduğumuz lojistik regresyon modeli, hsCRP'nin KDE'nin öngörülmesinde PCT ve CAR kadar güçlü bir prediktif faktör olmadığını ortaya koymuştur (Tablo 3).

C-reaktif proteinin negatif akut faz reaktanı olan albümine oranı ile elde edilen CAR, sepsis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, bazı maligniteler, pankreatit gibi birçok klinik durumlarda tanısallı ve prognostik bir belirteç olarak son yıllarda giderek artan sıklıkta üzerinde çalışma yapılan bir parametredir (7-12). Kim ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, CAR'ın şiddetli sepsis veya septik şoku olan hastalarda mortalitenin öngörülmesinde bağımsız bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (8). Ülkemizde ise bildiğimiz kadarıyla, KDE veya sepsis vakalarında CAR'ın tanısallı performansının değerlendirildiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Yenidoğanlarda sepsis olgularının değerlendirildiği bu çalışmada, Güneş ve ark. CAR'ın gram negatif bakteriyeminin öngörülmesinde (odds oranı: 1.082) önemli bir prediktif faktör olduğunu belirtmişlerdir (11). Erişkin hastaların değerlendirildiği çalışmamızda ise, CAR düzeyi hemokültür pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve diğer inflamatuvar belirteçlerle anlamlı korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 1 ve 2). Lojistik regresyon analizine göre, CAR'ın, KDE'nin erken tanısında en az PCT kadar kullanıma uygun bir belirteç olduğu sonucuna varılabilir (odds oranı: 1.806).

Tam kan sayımı, çeşitli hastalıklar için önemli tanı ve takip parametrelerini içeren ve karar aşamasında klinisyene yardımcı olan oldukça pratik ve düşük maliyetli bir testtir. Son yıllarda, TKS parametrelerinden olan RDW, MPV ve TKS'ye dayalı skorlardan olan NLR, LMR, PLR ve MPV/PLT değerleri birçok hastalığın tanısında potansiyel inflamatuvar belirteçler olarak araştırılmıştır (12-21).

Sistemik inflamasyonda, nötrofil sayısının arttığı, lenfosit sayısının ise azaldığı bilinmektedir. Trombositler hemostatik fonksiyonlarının yanında, inflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak başta monositler ve nötrofiller olmak üzere inflamatuvar

hücrelerin lezyon alanlarına göç etmesini sağlarlar. Enfeksiyon durumunda genellikle trombosit sayısının düşmesine bağlı olarak kemik iliği uyarılmasıyla ortaya çıkan genç trombositlerin çapı olgun trombositlere göre daha büyüktür ve bu durum MPV değerinin artmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayılarıyla birlikte trombosit hacim değerlerini bir arada içeren NLR, LMR, PLR ve MPV/PLT skorları, sistemik inflamasyonu en iyi şekilde yansıtan göstergeler olarak kabul edilmektedir (13,15,16).

Çalışmamızda bakteriyemi/fungemi saptanan olgularda hemokültür negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma olduğu ve buna bağlı olarak daha yüksek NLR ve daha düşük LMR değerleri saptanmıştır. Bununla beraber, KDE'li hasta grubunda daha yüksek PLR, MPV ve MPV/PLT değerleri elde edilmiştir (Tablo 1). Ayrıca, TKS parametrelerinin PCT, hsCRP ve CAR ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 2). Sonuç olarak, lojistik regresyon modelinde anlamlı prediktif faktörler olarak saptanmalarına rağmen (Tablo 3), NLR, LMR, PLR, MPV/PLT, MPV ve RDW değerleri, KDE tanısına katkıda bulunan yardımcı laboratuvar bulguları olarak kabul edilebilir. Benzer şekilde, Çolak ve ark., NLR, PLR, MPV, RDW, PCT ve CRP'nin bakteriyemi tanısında kullanılabilir parametreler olduğunu ve PCT'nin ise en iyi teşhis performansına sahip belirteç olduğunu belirtmişlerdir (13). İsveç'te Ljungström ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bakteriyemi tanısında tek başına NLR'nin veya PCT'nin eşdeğer tanısallık performansına sahip olduğu, CRP ile birlikte belirteçlerin bir arada kullanılmasının tanıyı güçlendirebileceği bildirilmiştir (18).

Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sonuçlarımız değerlendirilirken, diğer benzeri çalışmalarda da olduğu gibi, hastaların KDE dışında altta yatan veya ek hastalıklarının olması ve bu hastalıkların inflamatuvar hastalıklar olması durumunda test edilen inflamatuvar belirteçlerin kan düzeylerinin etkilenebileceği olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kan kültürü için örnek alımından önce hastaların antibiyotik tedavisi alıp almadıkları bilgisine yazılım sistemi üzerinden ulaşılamamıştır. Hızlı bir kinetiğe sahip olan PCT'nin kan düzeylerinin uygun antibiyotik tedavisi sonrası düşebileceği bilinmektedir. Hastalardan ateşli dönemde ve antibiyotik tedavisi başlanmadan önce örnek alınması gerekliliği bilinmesine rağmen günlük pratikte bunun ne kadar doğru bir şekilde uygulandığı konusunda yazılım sisteminden net bir bilgi elde edilememiştir. Yukarıda bahsettiğimiz gibi, bu durum, birçok merkezde rutinde

yaşanılan kan kültürü yöntemi ile ilgili teknik sınırlamalarından biri olarak kabul edilmektedir.

## Sonuç

Çalışmamızda test edilen inflamatuvar belirteçler arasında PCT ve CAR'ın, KDE'nin öngörülmesinde güçlü prediktif parametreler olduğu tespit edilmiştir. Yüksek sensitif CRP ile birlikte TKS analizi sonucunda kolayca hesaplanabilen NLR, LMR, PLR, MPV/PLT, RDW ve MPV değerleri, KDE'nin tanısında yardımcı testler olarak kullanılabilir. Kısa sürede sonuçlanan bu inflamatuvar belirteçlerin kullanılmasıyla KDE'de morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından erken müdahale şansı yakalanabilir. Elde ettiğimiz verilerin -özellikle de yeni bir belirteç olan CAR'ın klinik kullanım bakımından- KDE'nin erken tanısında klinisyenlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:513-20.
2. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J* 2010;100:839-43.
3. Kan Dolaşımı Örnekleri, Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi. KLİMUD, 2017.
4. Karakoç AE. Güncel rehberler ışığında sepsis, klasik ve hızlı tanı yöntemleri, ulusal hemokültür rehberi. *ANKEM Derg* 2014;28(Ek 2):46-51.
5. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):609-34.
6. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int* 2014;2014:547818.
7. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS ONE* 2013;8(3):e59321.
8. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, ve ark. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLoS ONE* 2019;14:e0225620.
9. Oh TK, Song I, Lee JH. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep* 2018;8:14977.
10. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, ve ark. The C-Reactive protein/albumin



- ratio as a predictor of mortality in critically ill patients. *J Clin Med* 2018;7:333.
11. Güneş H, Yurttutan S, Çobanuşağı M, Doğaner A. CRP/albumin ratio: A promising marker of gram-negative bacteremia in late-onset neonatal sepsis. *Turk Arch Pediatr* 2021;56: 32-6.
  12. Yılmaz EM, Kandemir A. Significance of red blood cell distribution width and C-reactive protein/albumin levels in predicting prognosis of acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24:528-31.
  13. Colak A, Zeytinli Aksit M, Toprak B, Yılmaz N. Diagnostic values of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and procalcitonin in early diagnosis of bacteremia. *Turk J Biochem* 2020;45:57-64.
  14. Akkeçeci NS, Seğmen B, Yurttutan S, Acıpayam C, Dinçer Z, Öksüz G. Yenidoğan sepsisinde tam kan sayımı parametrelerinin tanısal değeri. *Dicle Med J* 2019;46:149-58.
  15. Sirin MC, Korkmaz S, Erturan I, Filiz B, Cicioglu Aridogan B, Sesli Cetin E, Yildirim M. Evaluation of monocyte to HDL cholesterol ratio and other inflammatory markers in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2020;95:575-82.
  16. Eraldemir FC. Prokalsitonin yerine nötrofil/lenfosit oranı: Bir seçenek olabilir mi? *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2018;16:11-6.
  17. Loonen AJM, de Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJC. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS ONE* 2014;9:e87315.
  18. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS ONE* 2017;12:e0181704.
  19. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med* 2016;12:2215-19.
  20. Sirin MC, Cicioglu Aridogan B, Sesli Cetin E, Sirin FB. Evaluation of biochemical, hematological, RIBA and PCR assays in predicting viremia in anti-HCV positive patients. *J Infect Dev Ctries* 2019;13(8):736-43.
  21. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, ve ark. Can we reduce negative blood cultures with clinical scores and blood markers? Results from an observational cohort study. *Medicine* 2015;94:e2264.
  22. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. *Klimik Derg* 2015;28: 96-102.
  23. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:474-81.
  24. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers* 2015; 2015:701480.
  25. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *Int J Gen Med* 2016;9:325-31.
  26. Günal Ö, Ulutan F, Erkorkmaz Ü. Sepsisli hastalarda prokalsitoninin prognostik değeri. *Klimik Derg* 2011;24:31-5.
  27. Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either gram-negative or gram-positive bacteria. *Ir J Med Sci* 2017;186:207-12.
  28. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish gram-negative bacterial sepsis from gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci* 2016;21:39.
  29. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.