



Araştırma

2022; 31 (2): 164-168

**İMMATÜR GRANÜLOSİTLER; GERÇEK BAKTERİYEMİYİ KONTAMİNASYONDAN AYIRILIR MI?
IMMATURE GRANULOCYTES; CAN IT SEPARATE TRUE BACTERIA FROM CONTAMINATION?**

Filiz ALKAN BAYLAN¹, Filiz ORAK², Adem DOĞANER³, Selma GÜLER⁴, Şermin İNAL⁵, Hatice SAĞER¹

¹Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

²Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

³Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁴Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁵Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

ÖZ

İmmatür granülosit (IG) sepsis tanısında ve gerçek bakteri yeminin kontaminasyondan ayırımında yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) için gerçek bakteriyemi ile kontaminasyon ayırt edilmesinde IG düzeyinin rolünü değerlendirmeyi ve IG değerini WBC (White Blood Cell), prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) gibi daha önce kabul görmüş belirteçler ile karşılaştırmayı amaçladık. Kan kültürü KNS pozitif grubu gerçek bakteriyemi (n = 71, Grup I) ve kontaminasyon (n = 66, Grup II) olarak ayrıldı. Kan kültürleri BacT-ALERT 3D Mikrobiyal İdentifikasyon Sistemi (BioMérieux, France)'inde inkübe edildi. Cihazda pozitif (üreme) sinyali veren kan kültürü şişeleri uygun besiyerlerine pasajlandı. Besiyerlerinde üreyen stafilokok görünümlü koloniler, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri ile değerlendirildi. Tam kan hücre sayımı verileri, Otomatik Hematolojik Otoanalizör (Sysmex XN 3000)'den elde edildi. IG konsantrasyonlarını kontaminasyon grubuna kıyasla gerçek KNS bakteriyemisi olan grupta daha yüksek bulduk ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca WBC, PCT ve CRP değerleri de KNS bakteriyemisinde daha yüksekti ancak WBC ve PCT'deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı iken CRP'deki yükseklik anlamsızdı. Çalışmamızda belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle IG değerlerinin KNS için gerçek bakteriyemi ile kontaminasyonu ayırt edici gücü olmadığına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Bakteriyemi, C-reaktif protein, immatürgranülosit, kontaminasyon, prokalsitonin.

ABSTRACT

Immature granulocyte (IG) has been reported to be useful in the diagnosis of sepsis and distinguishing true bacteremia from contamination. In this study, we aimed to evaluate the role of IG level in distinguishing true bacteremia and contamination from Coagulase Negative Staphylococci (CNS) and to compare IG value with previously accepted markers such as WBC (White Blood Cell), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP). The blood culture CNS positive group was divided in to true bacteremia (n = 71, Group I) and contamination (n = 66, Group II). Blood cultures were incubated in the BacT-ALERT 3D Microbial Identification System (BioMérieux, France). Blood culture vials giving positive (reproduction) signal in the device were passaged to appropriate media. Staphylococcal colonies grown on the media were evaluated by Gram staining, catalase and coagulasetests. Whole blood cell count data were obtained from the Automatic Hematological Auto analyser (Sysmex XN 3000). We found IG concentration shigher in the group with true CNS bacteremia compared to the contamination group, but this elevation was not statistically significant. In addition, WBC, PCT and CRP values were higher in CNS bacteremia, but WBC and PCT were statistically significant, whereas CRP was not significant. Due to the limitations stated in our study, IG values indicate that there is no discriminating power for CNS with true bacteremia and contamination. In the future, this comparison should be confirmed by a prospective study, taking in to account the existing limitations.

Keywords: Bacteremia, C-reactive protein, contamination, immature granulocyte, procalcitonin.

Corresponding Author: Doç. Dr. Filiz ALKAN BAYLAN, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, drfilizalkan@gmail.com, ORCID: 000-0003-3117-7768

Dr. Öğr. Üyesi Filiz ORAK, drfilizorak@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-5153-7391

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER, adem_doganer@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0270-9350

Doç. Dr. Selma GÜLER, selmaguler38@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2515-8758

Hemş. Şermin İNAL, sermininal1@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-6257-0920

Lab. Teknisyeni. Hatice SAĞER, hatice2023@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-5937-6884

Makale Geliş Tarihi : 14.01.2021

Makale Kabul Tarihi: 01.03.2022

GİRİŞ

Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS), deri ve mukozanın normal flora elemanlarıdır. Son yıllarda santral venöz katater gibi girişimsel işlemlerin artmasıyla KNS'lerin neden olduğu dolaşım sistemi enfeksiyonları da artmaktadır (1). Bununla beraber en yaygın kontaminasyon KNS'lere bağlı görülmektedir (2). Laboratuvar tetkik sayılarında artış, gereksiz parenteral antibiyotik tedavisi ile hastanede yatış sürelerinin uzaması, çoklu ilaç direncinin gelişmesi ve tedavi maliyetinin artması gibi nedenlerle gerçek bakteriyeminin kontaminasyondan ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır (3).

KNS bakteriyemisinin tanısı için; genellikle CDC (Centers for Disease Control and Prevention) kriterleri kullanılır. Bunlar; klinik enfeksiyon bulgularıyla (hipotansiyon, ateş) ile birlikte 48 saat içinde en az iki kan kültüründe üreme olması ve başka bir enfeksiyon odağının bulunmamasıdır (4). Bu kriterlere ek olarak literatürde bakteriyemi ile kontaminasyon ayırımı için kan ve cilt kültürlerinde moleküler tiplendirme ve jel elektroforezi kullanımı yer almaktadır (5). Laboratuvara tek kan kültürü gönderilmesi, klinik bilgi alınmaması durumunda ve diğer önerilen yöntemlerin zaman ve maliyet açısından kısıtlılık oluşturması nedeniyle kontaminasyon ve bakteriyemi ayırımında ciddi zorluklar yaşanmaktadır.

Periferik kandaki olgunlaşmamış granülositler (IG) artmış kemik iliği aktivasyonunun bir göstergesidir (6). Otomatik hematolojik analizörlerde teknik gelişmeler sayesinde, rutin bir tam kan sayımı (CBC) yapılırken IG miktarı kolayca ölçülebilen yeni bir inflamasyon biyobelirteci olarak kabul görmüştür (6-8). Bu çalışmanın amacı, KNS için gerçek bakteriyemi ile kontaminasyon ayırt edilmesinde IG düzeyinin faydalı olup olmayacağını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın onayı üçüncü basamak referans bir hastanenin Etik Komitesi tarafından verilmiştir (17.01.2018 tarihli protokol no:14).

Hastalar ve Veri Toplama: Bu çalışmada, Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak referans bir hastanenin farklı yoğun bakım ve servislerinden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerine ait sonuçlar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Analizler: Gelen kan kültürleri BacT-ALERT 3D Mikrobiyal İdentifikasyon Sistemi (BioMérieux, France)'inde inkübe edildi. Cihazda pozitif (üreme) sinyali veren kan kültürü şişeleri %5 koyun kanlı agar (RTA), çikolata agar (RTA) ve EMB agara (RTA) pasajlanarak 35 °C'de etüvde 24 saat inkübe edildi. Besiyerlerinde üreyen stafilokok görünümüli koloniler, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri ile değerlendirildi. Phoenix 100(BD, ABD) cihazında mikroorganizmaların identifikasyon ve antibiyogramı yapıldı. KNS'ye bağlı bakteriyemisi olduğu düşünülen hastalardan aynı anda alınan en az iki kan kültüründe üremesi olan, klinik ve laboratuvar sonuçları arasında korelasyon gösteren 71 hasta Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından doğrulanarak gerçek bakteriyemi grubuna dahil edildi. Benzer demografik özelliklere sahip olan ve KNS üremesinin kontaminasyon olarak değerlendirildiği 66

hasta kontaminasyon grubu olarak belirlendi. Aynı hastalardan eş zamanlı olarak alınan kan numuneleri EDTA'lı hemogram tüpünde Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Sysmex XN 3000 Otomatik Hematolojik Otoanalizör ile rutin hemogram parametreleri çalışıldı. Hemogram parametrelerinden matür granülosit olarak nötrofil, eozinofil, bazofil değerlendirilirken, olgunlaşmamış granülositleri temsil eden İmmatür granülosit sayısı ve yüzde değerleri çalışmaya alındı. Toplamda, 82 (% 59.85) erkek ve 55 (% 40.15) kadın çalışmaya dahil edildi.

İstatistik Analizler: Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gerçek bakteriyemi ve kontaminasyon grubu karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. IG ve IG% değişkenleri için hasta ve kontrol grubunun ayırt ediciliği ROC analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistik parametreleri, Medyan Q1 ve Q3 (1.çeyreklik ve 3.çeyreklik değerleri) ile ifade edildi. Veriler IBM SPSS versiyon 22 programında değerlendirildi.

BULGULAR

İki grup arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.068$). Hastaların gönderilen numuneleri hastanenin çeşitli yoğun bakım kliniklerinden ve en az 2 şer set halinde idi. Analiz edilen deneklerin temel demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. 137 pozitif kan kültüründen 71'i gerçek bakteriyemi (KNS) ve 66'sı kontaminasyon olarak sınıflandırıldı. Gerçek bakteriyemi (KNS) ve kontaminasyon gruplarındaki hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 56 ve 63 idi. Gerçek bakteriyemi (KNS) grubu için ortanca %IG, WBC, PCT ve CRP değerleri 0.85 (0.50-1.7), 12.13 (8.22-17.38) $\times 10^9/L$, 0.85 (0.29-2.5) $\mu g/L$ ve 60 (22.9-145) mg/dL iken Kontaminasyon grubu için ortanca %IG, WBC, PCT ve CRP değerleri sırasıyla 0.70 (0.40-1.7), 9.8 (6.53-13.97) $\times 10^9/L$, 0.32 (0.12-1.56) $\mu g/L$ ve 54.65 (13.2-117) mg/dL idi. İki grup arasında %IG, WBC, PCT ve CRP değeri p değerleri sırasıyla 0.629; 0.016; 0.008; 0.531 idi. Tüm grupta, Spearman's'ın korelasyonu ile IG'nin diğer parametrelerle ilişkisi Tablo II'de gösterilmiştir. ROC analiz bulguları Şekil I ve Tablo III'te verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

KNS'ler kan kültürlerinde en sık izole edilen bakterilerdendir. Ancak KNS'ler cilt ve mukoza membranlarının flora üyelerinden olması ve kültür alma yöntemlerinin uygun olmaması nedeniyle etken-kontaminasyon ayırımında zorluklar yaşanmaktadır. Biz bu çalışmamızda pozitif kan kültürü olan hastalarda KNS ile olan gerçek bakteriyemi kontaminasyondan ayırt etmede IG'in yararlı olup olmayacağını göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda, IG konsantrasyonlarını kontamine edici organizma nedeniyle pozitif kan kültürü olan hastalara kıyasla gerçek KNS bakteriyemisi olan hastalarda daha yüksek bulduk ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine araştırmamızda WBC, PCT ve CRP değerleri KNS bakteriyemisinde daha yüksekti ancak WBC ve PCT'deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı iken CRP'deki yükseklik anlamsızdı.

Bakterilere karşı savunmaya katılmak için olgunlaşmamış granülositlerin (IG) kemik iliğinden dolaşıma salınması bakteriyeminin iyi bilinen özelliklerindendir ve IG

Tablo I. Grupların Karşılaştırılması

	Gerçek Bakteriyemi (KNS)			Kontaminasyon			p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
YAŞ	56.00	14.00	73.00	63.50	34.00	76.00	0.068
IG	0.10	0.04	0.31	0.08	0.03	0.26	0.344
%IG	0,85	0,50	1,70	0,70	0,40	1,70	0,629
WBC	12.13	8.22	17.38	9.80	6.53	13.97	0.016*
LY#	1.65	0.91	3.19	1.23	0.85	2.27	0.052
LY%	14.10	8.70	26.20	15.45	9.20	24.10	0.941
NEUT#	9.08	4.50	12.92	6.60	4.23	11.21	0.123
NE%	74.05	57.70	83.70	73.65	62.90	84.35	0.787
EO#	0.11	0.02	0.34	0.10	0.01	0.18	0.169
EO%	1.15	0.20	3.00	1.00	0.10	2.20	0.260
BA#	0.03	0.01	0.07	0.02	0.01	0.04	0.052
BA%	0.30	0.20	0.60	0.20	0.10	0.50	0.295
MO#	0.85	0.53	1.35	0.68	0.41	1.01	0.070
MO%	7.60	4.80	10.90	7.55	4.90	10.85	0.889
HGB	10.30	9.30	12.00	10.55	9.35	12.15	0.463
HCT	32.10	28.50	36.50	32.20	28.30	37.95	0.566
MCV	86.40	83.00	92.10	85.15	80.70	90.10	0.217
MCH	28.80	27.10	30.00	28.90	26.70	30.05	0.766
MCHC	32.70	31.70	34.10	33.10	31.85	34.20	0.333
RBC	3.71	3.24	4.21	3.79	3.30	4.45	0.343
PLT	264.00	141.00	341.00	218.00	160.50	317.50	0.210
PROKAL.	0.85	0.29	2.50	0.32	0.12	1.56	0.008*
CRP	60.00	22.90	145.00	54.65	13.20	117.00	0.531

Mann Whitney U testi; α : 0.05; Q1:% 25 çeyrek; S3:% 75 çeyrek

* grup medyanlarının farkı istatistiksel olarak anlamlı

Prokal; prokalsitonin

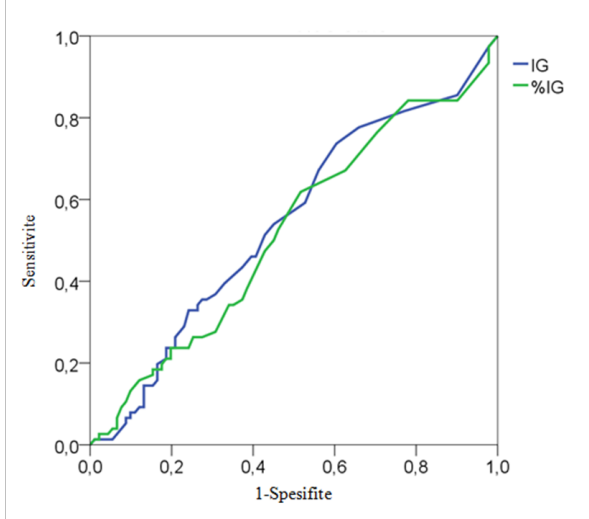
Tablo II: IG İle Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Parametreler	r*	p
WBC	0.773	p< 0.001*
LY#	0.302	p< 0.001*
NEUT#	0.757	p< 0.001*
EO#	0.039	0.652
BA#	0.469	p< 0.001*
MO#	0.437	p< 0.001*
HGB	-0.170	0.049*
HCT	-0.213	0.013*
MCV	0.033	0.703
MCH	0.051	0.557
RBC	-0.227	0.008*
PLT	0.064	0.463
PROKAL.	0.376	p< 0.001*
CRP	0.121	0.169

*Spearman korelasyon analizi

* p:0,05 anlamlı

Prokal; prokalsitonin



Şekil 1. IG ve % IG için ROC eğrisi

Tablo III. ROC eğrisi

Test value	Area (AUC) (Eğri Altında Kalan Alan)	P
IG	0.543	0.345
%IG	0.522	0.630

*p:0,05 anlamlı

rutin bir CBC testinden kolayca hesaplanabilir. IG ve IG'yi yansıtan DNI (Delta Nötrofil İndeksi); akut enfeksiyonun kronik enfeksiyondan ayırımında (9), sepsispostoperatif mortalitenin değerlendirilmesinde (10), sepsis şiddetinin saptanmasında (11), mekanik barsak obstrüksiyonunun öngörülmesinde(12), basit apandisit ile komplike apandisit ayırımında (13) incelenmiş olup bu çalışmalarda IG anlamlı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Yine IG; yaşlı hastalarda ve yenidoğanlarda bakteriyemi teşhisinde hassas bir tanısal parametre olarak değerlendirilmiştir (14-16). Lee ve arkadaşları ise sadece KNS'leri incelememiş tüm etkenlerin neden olduğu gerçek bakteriyemi ile kontaminasyon grubu arasında IG'yi yansıtan DNI, PCT ve CRP konsantrasyonları açısından bakteriyemi lehine anlamlı yükseklik elde etmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte IG, PCT ve CRP değerleri gerçek bakteriyemi grubunda kontaminasyon grubuna göre daha yüksekti.

Kan kültürlerinde üreyen KNS'lerin etken mi kontaminasyon mu ayırımını yapmak oldukça zor bir karardır. İkinci kan kültürü gönderilmediği durumlarda bu karar daha da zorlaşarak laboratuvar hastaya ait çeşitli klinik ve laboratuvar bulgularını kullanarak bir sonuca varmaya çalışır. Bu koşullarda gerçek bakteriyemiye kontamine kan kültürlerinden ayırt ederek hızlı karar verme, hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltarak ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak hastalara ve klinik personele yardımcı olabilir. Çalışmamızda IG'nin bakteriyemi takibinde kullanılan bir test olan PCT ile aynı paralellikte olduğu fakat IG'nin bakteriyemi ve kontaminasyonu ayırımında yapılan ROC analizinde eşik değer oluşmadığından dolayı yetersiz olduğunu gördük.

Yaptığımız çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için elde edilen veriler sınırlıydı. Laboratuvarımızda mevcut

olan CBC cihazında IG parametresi Ocak 2018 ten önce mevcut olmadığı için çalışmamızda bu tarihten önceki veriler yer alamamıştır, bu nedenle hasta sayısı sınırlı idi. Sarıkaya ve arkadaşları yoğun bakım hastalarında zaten var olan persistan inflamasyonun inflamatuvar prosesleri yükseltebileceğini (IL-6, IL-10, IL-1ra, TNFRI, prokalsitonin) vurgulamışlardır (18). Bizim hasta grubumuzda yoğun bakımda tedavi gören hastalardan oluştuğu için ek hastalık ve aldığı ilaçlar neticesinde inflamatuvar belirteçler stabil olmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca hastaların hastalığın başlangıcından kan kültürü alındığı tarihe kadar geçen süre değerlendirilememiştir. Bu süre inflamatuvar belirteçlerin değerini etkilemiş olabilir. Tüm bu kısıtlılıklar ve kontrol edilemeyen etkenlerden dolayı çalışmamızda İmmatürgranülositlerin bakteriyemi ve kontaminasyonu ayırımında gücü 0.52 seviyelerindedir.

Sonuç olarak, IG herhangi bir ek maliyet veya süre olmadan rutin CBC testiyle kolayca saptanabilen bir inflamatuvar belirteçtir. Çalışmamızda belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle IG değerlerinin KNS için gerçek bakteriyemi ile kontaminasyonu ayırt edici gücü olmadığına işaret etmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak gelecekte IG'nin KNS kaynaklı gerçek bakteriyeminin kontaminasyondan ayırt etme gücü ve bakteriyeminin progresyonundaki yararlılığı var olan kısıtlılıklar dikkate alınıp giderilerek prospektif bir çalışma ile doğrulanmalıdır. Ayrıca farklı bakteri türlerinin neden olduğu bakteriyemilerde de IG'nin rolünü araştırmak için daha büyük hasta sayıları ile çalışmalar planlanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

1. García-Vázquez E, Fernández-Rufete A, Hernández-Torres A et al. When is coagulase-negative Staphylococcus bacteraemia clinically significant? Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2013;45:664-671.
2. Morioka S, Ichikawa M, Mori K et al. Coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in cancerpatients. Infect Dis 2018;50:660-665.
3. L. Elzi, B. Babouee, Vögeli N et al. How to discriminate contamination from blood streaminfection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. Clinical Microbiology and Infection.2012;18:9.
4. Al Wohoush I, Rivera J, Cairo J, et al. Comparing clinical and microbiological methods for the diagnosis of true bacteraemia among patients with multiple blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Infect 2011;17:569-571.
5. R. Krause, R. Haberl, A. Wölfler, et al. Molecular typing of Coagulase-Negative Staphylococcal Blood and Skin Culture Isolates to Differentiate Between Bacteremia and Contamination. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:760-763.
6. Senthilnayagam B, Kumar T, Sukumaran J, et al. Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and

- utility in routine clinical practice. *Pathol Res Int* 2012;2012:483670.
7. Park JH, Byeon HJ, Lee KH, et al. Delta neutrophilindex (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res* 2017;66:863-870.
 8. Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int J Lab Hematol* 2019;41:392-396.
 9. Shin DH, Cho YS, Cho GC, et al. Delta neutrophil index as an early predictor of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults. *World J Emerg Surg* 2017;12:32.
 10. JongWan Kim, JunHo Park, DooJin Kim, et al. The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0182325.
 11. Ha SO, Park SH, Park SH et al. Fraction of immature granulocytes reflects severity but not mortality in sepsis. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:36-43.
 12. Cha YS, Lee KH, Lee JW, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index as diagnostic predictors of strangulated mechanical bowel obstruction in the emergency department. *Medicine* 2016; 95:48.
 13. Ünal Y. A new and early marker in the diagnosis of acute complicated appendicitis: immature granulocytes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24:434-439.
 14. Lee SM, Eun HS, Namgung R, et al. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2013;102:13-16.
 15. Seok Y, Choi JR, Kim J, et al. Delta neutrophilindex: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock* 2012;37:242-246.
 16. Park BH, Kang YA, Park MS, et al. Delta neutrophilindex as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis* 2011;11:299.
 17. Lee CH, Jim K, Park Y, et al. Delta neutrophilindex discriminates true bacteremia from blood culture contamination. *Clinica Chimica Acta* 2014;427:11-14.
 18. Sarıkaya ZT, Akıncı Ö. Persistent İnflamasyon, İmmün supresyon ve Katabolizma Sendromu (PiCS). *Turk J Intensive Care* 2019; DOI:10.4274/tybd.galenos.2019.19484.