

## Enfeksiyon tanılı yoğun bakım hastalarında kısa ve uzun dönem mortaliteye etkili faktörler

*Factors affecting the short and long term mortality of infected patients in intensive care unit*

Ali Kutlucan<sup>1</sup>, Murat Erdoğan<sup>2</sup>, Leyla Kutlucan<sup>3</sup>, Handan Ankaralı<sup>4</sup>, Fatih Ermiş<sup>2</sup>, Mücahit Gür<sup>2</sup>, Elif Şenocak<sup>2</sup>, Hilmi Demirin<sup>5</sup>, Yusuf Aydın<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Düzce

<sup>3</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

<sup>4</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı, Düzce

<sup>5</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Düzce

### Özet

**Amaç:** Yoğun Bakım Ünitesindeki (YBÜ) enfeksiyöz hastalarda mortalite üzerinde etkili olabilecek risk faktörleri olan yaş, eşlik eden hastalıklar, prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), 25-OH vitamin D düzeyi ve APACHE II skoru ile; bu parametrelerin yoğun bakımda ve hastane sonrası otuz ile doksan günlük mortalite arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları YBÜ'ye 1 Eylül 2011–30 Ağustos 2012 tarihleri arasında enfeksiyon tanısı ile kabul edilen 52 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Sepsis, YBÜ'de mortaliteyi belirgin artırmıştır. Eşlik eden hastalıklardan; hipertansiyon dışındakilerin taburculuk durumuna, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayla ilişkisi saptanmadı. Yatış laboratuvar değerlerinde; CRP ve PCT yüksek, 25-OH vitamin D ise düşük saptanmıştır. YBÜ'den taburculukta; yaş, 25-OH vitamin D, PCT, APACHE II'nin etkili olmadıkları, CRP artışının ölüm riski ile ilişkili olduğu görüldü. APACHE II skoru, otuz günlük yaşamla; yaş ise, otuz ve doksan günlük yaşamla ilişkili bulunmuştur. YBÜ sonrası devredilen serviste yatış süresi uzun olanlarda, hastane sonrası yaşam süresinin yüksek olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Sepsis, YBÜ mortalitesini, sepsisle beraber ileri yaşta taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortaliteyi artırabilir. APACHE II skoru, taburculuk sonrası uzun dönem sağkalım tahmininde kullanılabilir. PCT, CRP ve 25-OH vitamin D'nin, YBÜ hastalarının takibi ve prognozunu belirlemede tek başlarına ideal yöntemler olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğun bakım, enfeksiyon, mortalite tahmini.

### Abstract

**Objective:** We aimed to investigate the possible risk factors which could effect the mortality of infected patients in Intensive Care Unit (ICU) like age, concomitant diseases, Procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), vitamin D levels and APACHE II score. These parameters were also investigated for mortality during hospitalization period and thirty and ninety-day mortality after discharge from hospital.

**Method:** Fifty-two infected patients who were admitted to ICU of Duzce University School of Medicine, Department of Internal Medicine between 01 September 2011 to 30 August 2012 were evaluated prospectively.

**Results:** Sepsis increased mortality rate in ICU significantly. Concomitant diseases except hypertension were not associated with discharge status, 30 and 90 daily life expectancy. In the first hospitalization day CRP and PCT were found to be high while 25-OH vitamin D was found to be low. 25-OH vitamin D and PCT levels and APACHE II score were not associated with discharge status from ICU. CRP has been associated with increased risk of death, while APACHE II score was associated with thirty and ninety days life expectancy. It was found that life expectancy is higher with longer duration of hospitalization after ICU.

**Conclusion:** Sepsis may increase ICU mortality as well as advanced age with septicemia may increase 30th and 90th days mortality after discharge. APACHE II score can be used to predict long-term survival after discharge. PCT, CRP and 25-OH vitamin D were not considered as an ideal method alone for follow up and prognosis of ICU patients.

**Keywords:** Intensive care unit, infection, mortality prediction.

### Giriş

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) günümüzde modern sağlık sisteminin bir parçası olup, son yıllarda hastanelerde oranı hızla artmaktadır. Enfeksiyon, steril dokuların organizmalar tarafından invazyonudur. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS), otoimmün hastalıklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar veya cerrahi gibi enfeksiyon dışı durumlara karşı oluşan bozulmuş inflamatuvar yanıt olup,

sepsis ise enfeksiyon sonucu oluşan SIRS'dir (1). YBÜ'de takip edilen enfeksiyonlu hastalarda, özellikle de sepsis alt grubunda mortalite oranı belirgin yüksek olup, tahmini oranı % 20-50'dir (2-4). Bu hastaların taburculuk sonrası da artmış mortalite riski devam etmektedir. Enfeksiyondan ölümlerin çoğu ilk 6 ayda olsa da, sepsis sonrası hayatta kalan hastalarda mortalite ilk bir yılda yine



yüksek görülmüştür (5,6). Kritik enfektif hastalarda mortalite ve morbiditenin önceden tahmin edilmesi; hem tedaviyi yönlendirmede, hem de kaynak kullanımını belirlemede faydalı olabilecektir. YBÜ'de takip edilen hastalarda mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeni ile, risk faktörlerini de kapsayan prognoz belirleyici ideal bir yöntem/belirteç geliştirilmeye çalışılmaktadır. Skorklama sistemleri; hastalığın gidişatını tahmin etmek, ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek ve YBÜ'nün performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (7). APACHE skorklama sisteminin ön gördürücü olarak diğer skorklama sistemlerinden biraz daha üstün olduğu izlenmiştir (8,9). Skorklama sistemlerinin yanında, kullanımı daha pratik ve ucuz olabilecek biyomarkerlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Prokalsitonin (PCT) ile ilgili YBÜ çalışmalarının büyük çoğunluğu, kritik hastalardaki enfeksiyon ve sepsis tanısında PCT değeri üstüne odaklanmıştır. Son zamanlarda, yatıştaki D vitamini eksikliği de artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (10-12).

Biz bu çalışmada esas olarak YBÜ'deki enfeksiyöz hastalarda mortalite üzerinde etkili olabilecek risk faktörleri olan yaş, eşlik eden hastalıklar, PCT, C reaktif protein (CRP), 25-OH vitamin D düzeyi, APACHE II skoru ile; bu parametrelerin yoğun bakımda ve hastane sonrası otuz ile doksan günlük mortalite arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

### Materyal ve Metod

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları YBÜ'ye, 1 Eylül 2011–30 Ağustos 2012 tarihleri arasında enfeksiyon tanısı ile kabul edilen 52 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışmaya gebeler ve 18 yaşın altındaki hastalar alınmamıştır.

**Tablo 1:** Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar Parametresi	Ortalama Değer (Bulunan Aralık)
Hemoglobin (g/dl)	12.18 (7.3-16.7)
Beyaz küre sayısı ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	15.49 (3.91-76.4)
Trombosit Sayısı ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	244.36 (35.4-748)
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	52.7 (2-140)
Serum CRP değeri (mg/dl)	12.4 (0.6-34.7)
Serum 25-OH-vitamin D düzeyi (ng/ml)	14.27 (1.5-53.7)
Serum prokalsitonin değeri (pg/ml)	608.9 (43.9–7156)
Serum Kalsiyum değeri (mg/dl)	8.33 (6.1-10.3)
Serum Fosfor değeri (mg/dl)	4.6 (1.7-10.2)

Tüm hastalardan YBÜ'ye yatışı sırasında genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, ön tanı, ek hastalıklar) ile birlikte, ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve tam kan sayımı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimyası, değerleri için venöz kan alındı. Alınan kanlar aynı gün içinde hastane merkez laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı Pentra DX 120 cihazı ile aynı marka ticari ölçüm kitleri kullanılarak; kan biyokimyası ölçümleri Cobas C501 model biyokimya otoanalizör cihazı ile aynı marka ticari ölçüm kitleri kullanılarak; sedimentasyon ölçümü Vacuette marka cihaz ile yapıldı. 25-OH vitamin D ve PCT ölçümü için venöz yol ile alınan kanlar 4000 devir/dakikada 4 dakika süre ile santrifüj edildi, serum örnekleri -80 C de saklandı. 25-OH vitamin D ölçümü gama counter ile RIA (radioaktif immuno assay) yöntemi kullanılarak, PCT ölçümü ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile Epoch marka plate reader kullanılarak yapıldı ve <500 pg/ml normal değer kabul edildi (<0.5 ng/ml). Hastaların APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

Hastalardan antibiyotik tedavisi öncesi kan, idrar, derin trakeal aspirat (entübe hastalardan) ve balgam kültürleri (entübe olmayan hastalardan) alındı. Hastaların takibinde kültür sonuçlarına göre antibiyotik



tedavisi yeniden düzenlendi. Hastaların YBÜ'de kaldığı süre, YBÜ'den devir edildiği ilgili servislerde kaldığı süre, gün olarak kaydedilmiştir. Hastaneden taburcu olan hastaların T.C. Düzce Valiliği İl Nüfus ve Vatandaşlık Müdürlüğünden alınan verilerle 30 ve 90 günlük yaşam süreleri tespit edilmiştir.

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve Standard sapma; normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's t-test veya non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizi cox analizi, sürekli değişkenler arası ilişki ise çoklu regresyon analizi ile araştırıldı. Tüm P değerleri çift-yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında,  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya alınan YBÜ'ye enfeksiyon tanısı ile yatırılan 52 hastanın; 20'si kadın (%38.5), 32'si erkekti (%61.5) ve ortalama yaşları  $69.56 \pm 14.02$  idi. Hastaların yoğun bakımda yatış süreleri 1-100 gün arasında değişmekte olup; ortalama kalış süresi 17 gün saptandı. Toplam 25 hasta hayatını kaybederken (% 48.1) [15 erkek (% 46.9), 10 bayan (%50)], 27 hasta YBÜ'den taburcu edilmiştir (% 51.9) [17 (%53.1) erkek ve 10 (%50) bayan].

YBÜ'ye kabuldeki ortanca laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Beklenildiği gibi beyaz küre sayısı, sedimantasyon, CRP, PCT yüksek saptanmış olup, 25-OH vitamin D değeri ise genel olarak düşük düzeyde bulundu.

**Tablo 2.** Yaş, YBÜ yatış süresi, laboratuvar değerlerinin; mortalite ve sağkalımla ilişkisi.

	Hayatını kaybeden (n=25)	Sağ kalan (n=27)	P
Yaş	73.20 ( $\pm 2,29$ )	66.19 ( $\pm 2,98$ )	0.071
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi	18.32 ( $\pm 4.161$ )	15,82 ( $\pm 4.44$ )	0.697
Serum prokalsitonin değeri	522.17 ( $\pm 292.38$ )	689.21 ( $\pm 281.34$ )	0.682
Serum Kalsiyum Değeri (mg/dl)	8.39	8.29	0.720
Serum Fosfor Değeri (mg/dl)	5.01	4.37	0.252
Serum 25-OH-vitamin D	15.93( $\pm 2.4$ )	12.98 ( $\pm 2.39$ )	0.395

Hastaların yatış enfeksiyon hastalığı tanılarında; 49'una (% 94.2) sepsis, 16'sına (% 30.8) solunum yolu enfeksiyonu ve 7'sinde (% 13.5) idrar yolu enfeksiyonu tanısı kondu. Bu hastaların 12'sinde (% 23) sepsis ile solunum yolu enfeksiyonu birlikte, 5'inde (% 9.6) sepsis ile idrar yolu enfeksiyonu birlikte, ikisinde (% 3.8) ise sepsis, solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu üçü birlikte saptanmıştır.

Mikrobiyolojik kültür değerlendirmesinde; 34 hastanın kan örneklerinde (18 MSSA, 5 E. coli, 2 P. aeruginosa, 2 A. baumannii, 2 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok, 1 MRSA, 1 Staf. epidermidis, 1 K. pneumoniae, 1 enterokokus spp ve 1 Enterobacteriaceae), 13 hastanın solunum yolu örneklerinde (4 P. aeruginosa, 3 MSSA, 3 E. coli, 2 A. baumannii, 1 C. albicans) ve 10 hastanın idrar örneklerinde (4 K. pneumoniae, 2 E. coli, 2 enterokokus spp, 1 A. baumannii, 1 non-albicans candida) üreme saptanmıştır. On iki hastada ise hiçbir örnekte üreme tespit edilememiştir.

Sepsis tanısı ile takip edilen hastalardaki yoğun bakımda ölüm oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilen hastalardan anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.043$ ). Buna karşın solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda mortalite oranı bakımından anlamlı fark bulunamamıştır.

Aynı şekilde sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşma oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilen hastalardan anlamlı oranda düşük iken ( $p=0.020$ ,  $p=0.017$ ), solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır.

Hastaların yatışında eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde, en sık saptanan hastalıklar sıklık sırasına göre; solunum yetmezliği (% 21.2), konjestif kalp yetmezliği (% 19.2), hipertansiyon (HT) (% 17.3) (Arteriye kan basıncı > 140/90 mm/Hg), serebrovasküler hastalık (% 17.3), koroner arter hastalığı (% 9.6), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (% 9.6), kronik böbrek yetmezliği (% 9.6), diabetes mellitus (% 7.7), karaciğer yetmezliği (% 7.7), gastrointestinal sistem kanaması (% 3.8), akciğer embolisi (% 1.9), dissemine intravasküler koagülasyon (% 1.9), idiyopatik pulmoner fibrozis (% 1.9) olarak saptandı. Multiple logistic regression analizinde HT tanısı olan hastalarda yoğun bakım ölüm riskinin azalmakta olduğu görülmüştür ( $p=0.035$ ). HT dışında eşlik eden hastalıkların hiçbirinin, taburculuk durumuna, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayla anlamlı ilişkisi saptanamamıştır.

Hastaların ortanca APACHE II skoru 19.4 (1-43) hesaplanmış olup; YBÜ'de kaybedilen hastalar ile YBÜ'den taburcu edilen hastaların APACHE II skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.187$ ). Hastaneden taburculuk sonrası otuz günlük yaşam süresine ulaşamayanlarda APACHE II skoru anlamlı oranda yüksek ( $p=0.046$ ) iken, doksan günlük yaşam süresine ulaşmada APACHE II skoru anlamlı değil ancak anlamlılığa yakın oranda yüksek saptandı ( $p=0.07$ ).

Enfeksiyon tanısı ile izlenen hastalar arasında kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında; yaş, yatış süresi, kalsiyum, fosfor, 25-OH vitamin D, PCT açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak yaşın anlamlılığa yakın oranda olduğu görülmüştür (Tablo 2). Şifa ile taburculuğu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde ise, yaş, 25-OH vitamin D, PCT, APACHE II'nin şifa ile taburculuk üzerine etkili olmadıkları, CRP seviyesinin ise artıka ölüm riskinin 1.105 kat

artmakta olduğu görülmüştür ( $p=0.043$ ) (Tablo 3). Taburcu edilen 27 hastadan, 22'si (% 42.3) 30 günlük yaşam süresine, 21'de (% 40.4) 90 günlük yaşam sürelerine ulaşmıştır. Taburculuktan sonra otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşıp ulaşmama açısından; cinsiyet, yaş, yatış süresi, kalsiyum, fosfor, 25-OH vitamin D, PCT değerleri incelenmiş, yaş dışındaki değerlerde anlamlı fark saptanmazken, yaşın otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşmada önemli bir faktör olduğu görülmüştür ( $p=0.041$ ,  $p=0.023$ ).

YBÜ sonrası serviste yatış süresi uzun olan hastalarda, hastane sonrası otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşma oranının yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ).

**Tablo 3.** 25-OH-vitamin D, CRP, PCT, APACHE II değerlerinin; mortalite ve sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

YBÜ'den şifa ile taburculuğu etkileyen faktörler	P
Yaş	0.248
Serum 25-OH-vitamin D	0.114
Serum CRP	0.043
Serum PCT	0.403
APACHE II	0.437

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

### Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakımdan taburcu olup, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşan hastalarda cinsiyet ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte yaşın, yoğun bakım mortalitesi için risk faktörü olmayıp, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmada anlamlı risk faktörü olduğu görüldü. Morten'in yaptığı yaşlı (çalışmada 75 yaş ve üstü yaşlı olarak kabul edilmiş) hastalar ile yaşlı olmayan hastaların yoğun bakım ve sonrası mortalite çalışmasında; yoğun bakımda yaşlı hastalarda mortalitenin yaşlı olmayan grup ile aynı fakat bir yıllık yaşam süresine ulaşmada yaşlı hasta grubunda mortalitenin yüksek olduğu bulunmuş (13). Wolfgang'ın YBÜ'de yatan cerrahi hastaların, yoğun bakım sonrası yaşam süresini belirlemek

amacıyla yaptığı gözlemsel çalışmada, yaşın hem kısa dönem (150 günden az) hem uzun dönem (150 gün ve daha fazla) yaşam süresi için güçlü bağımsız belirleyici olduğu bulunmuş (14). Venker'in yaptığı çalışmada ise yoğun bakım sonrası hastaların 60 günlük yaşam süresine ulaşmada yaşın önemli bir faktör olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada yaş artıkça 60 günlük yaşam süresine ulaşma oranı azalmıştır (15). Bizde enfeksiyon tanılı yoğun bakım hastalarında uzun süreli takipte yaşın önemli bir risk faktörü olabileceğini, kısa dönemde ise anlamlılığa yakın risk faktörü olduğunu saptadık.

Çalışmamızda hastaların yatış öncesi tanıları ile; YBÜ'deki mortalite, hastane sonrası 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşma açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak multiple logistic regression analizinde HT tanısı olan hastalarda ölüm riskinin anlamlı oranda azaldığı görüldü. Hipertansiyonu olan hastalarda, normalde tansiyon yüksekken, enfeksiyon ve sepsis tablosunda oluşan hipotansif durumda tansiyon daha az düşecektir. Ayrıca organ perfüzyonu için gerekli olan, ortalama arteriyel basıncın 60 mm/Hg üzerinde tutulması, hipertansif hastada, normotansif hastaya göre daha kolay olacaktır. Hipertansif hastalardaki bu durumun organ perfüzyonunu devam ettirmede olumlu etki gösterdiğini düşündük. Fakat çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı nedeni ile bunu genellemek şimdilik doğru olmaz. Ayrıca literatürde geniş çalışmalar ile bunu destekleyecek ek bilgi bulunamadı. Bu bilginin genellenebilmesi için fazla hasta sayısı ile çok merkezli çalışmaların yapılması ve alt grup analizlerinin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir.

PCT, enfeksiyon tanılı yoğun bakım hastalarında son zamanlarda üzerinde durulan bir parametre olup, mortaliteyi tahminde, tedaviyi değerlendirmede, uzun süreli prognozda belirteç olarak kullanmak amacıyla son zamanlarda fazla sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Literatürdeki PCT'nin önemi için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Suberviola'nın yaptığı çalışmada serum PCT, CRP ve beyaz küre ölçümlerinin hiçbirinin tek başına mortaliteyi öngördürücü olmadığı, ancak PCT'nin seri ölçümleri ile

mortalitenin tahmin edilebileceği görülmüş (16). Azevedo'nun ağır sepsisli ve septik şoku 28 hasta ile yaptığı gözlemsel çalışmada da benzer ilişki bulunmuştur (17). Neuenschwander'in yaptığı prospektif çalışmada febril nötropenik hastalarda serum PCT seviyesi ile 28 günlük mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (18). Sudhir'in yoğun bakım ünitesine alınan 100 akut sepsisli hastalar yaptığı prospektif çalışmada da serum PCT seviyesi ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (19). Kenzeka'nın 206 hastada yaptığı prospektif ve gözlemsel çalışmada sepsisli hastalarda PCT ile erken dönem mortalite arasında ilişki saptanmış ve PCT değeri yüksek olan grupta 28 günlük yaşam süresinin daha kısa olduğu bulunmuş (20). Pettila'nın sepsis şüpheli 61 yoğun bakım hastasında yaptığı prospektif kohort çalışmasında birinci ve ikinci gün ölçülen yüksek PCT değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (21). Seligman'ın ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda mortalite için 1. günde bakılan PCT'nin güçlü negatif prediktör olduğu, 4. günde bakılan PCT'nin güçlü pozitif prediktör olduğu bulunmuş (22). Literatürde ki bu çelişki ırksal faktörlerden, çalışma planındaki farklılıklardan, hasta sayılarından ve enfeksiyon odağının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda yoğun bakımdan taburcu olan, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşan hastalarda serum PCT seviyesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bizim çalışmamızın bu konudaki eksikliği ise seri PCT ölçümü yapamamamızdır. Literatürde CRP ile yapılan mortalite öngördürücü çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış. Çalışmada CRP'nin mortalite için bir belirteç olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmakla beraber (23,24) çalışmalar daha çok CRP'nin mortaliteyi öngördürücü değeri olmadığı yönündedir (25,26). YBÜ'de ağır sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada 3. gün CRP değerinin ilk CRP değerinden ve CRP artış miktarından daha değerli olduğu bulunmuş (27). YBÜ'den taburculuk sırasında bakılan CRP'nin yüksek seviyede olması ile, YBÜ sonrası hastane mortalitesi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (28,29). Bizim çalışmamızda ise CRP multiple logistic regression analizi ile değerlendirildiğinde YBÜ'de mortalite riskini



1.105 kat artırdığı bulunmuştur. Fakat CRP seviyesi ile hastane sonrası 30 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmalar arasında bu farklılıkların ortaya çıkmasında en büyük etken çalışmaya alınan hastalardaki farklılıktır. Bizim çalışmamızda CRP mortalite ile anlamlı çıkmasına rağmen hasta sayımız azdır. CRP'nin mortalite ile ilişkisini incelemek için, daha çok hasta sayısı içeren, genel hasta grubunu enfeksiyonlu hasta grubuyla karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yeni yapılacak çalışmalarda, YBÜ'de seri ölçüm ve taburculuk günü CRP ölçümü yapılması uygun olacaktır. Bu sayede hem YBÜ'de hem de YBÜ'den taburculuk sonrası mortalite ile ilişkisi incelenebilir.

Literatürde 25-OH vitamin D ile yoğun bakım hastalarında mortalite ilişkili çalışmalarda, 25-OH vitamin D eksikliği ile mortalite arasında ilişki bulunmuş, ancak yine de enfeksiyonlu veya sepsisli YBÜ hastalarında 25-OH vitamin D eksikliğinin prognostik değeri için kesin bir kaniye varmak güçtür. Arnsoy'un 130 yoğun bakım hastasını takip ettiği çalışmada, 20 ng/ml den fazla vitamin D düzeyleri olan hasta grubunda, 20 ng/ml den az hasta grubuna göre YBÜ'de mortalite oranı anlamlı olarak düşük bulunmuş (30). Amrein'in 480 genel hasta popülasyonuna sahip kritik hastalarda yaptığı klinik çalışmada; 20 ng/ml'den az 25-OH-vitamin D düzeyine sahip hastalara tedavi verilmiş ve bu hasta grubunda YBÜ'nde kalma, hastane mortalitesi ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinde azalma saptanmış (31). Cecchi'nin YBÜ'deki septik hastalar ile travma hastalarında yaptığı çalışmada vit-D seviyesi ile YBÜ'deki mortalite arasında ilişkinin net olmadığı vurgulanmıştır (32). Bizim çalışmamız YBÜ'deki enfeksiyonlu hastalarda yapıldığı için bu açıdan ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızda YBÜ'deki mortalite ile, hastaneden taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük yaşam sürelerinin, YBÜ'ye yatış sırasında bakılan 25-OH-vitamin D seviyesi ile ilişkili olmadığı bulundu.

APACHE II skorlama sistemi yaygın kullanılan bir skorlama sistemidir. Literatür incelendiğinde YBÜ'de mortalite ile APACHE II arasında anlamlı ilişki bulunan bir çok çalışma olduğu görülmektedir (33-36). Çalışmamızda

hastane sonrası 30 günlük yaşam ile, APACHE II arasında varyasyon (univariate) analizinde anlamlı derecede ters oran bulunurken, YBÜ mortalitesi ve hastane sonrası 90 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonucun nedeni, çalışmamıza alınan hasta sayısının literatürdeki çalışmalardan daha az olması olabilir. Ayrıca APACHE II skorlama sistemi, herhangi bir hastalık alt grubu için (örneğin KC yetmezliği, sepsis vs.) tam bir öngöründe bulunamadığı ve ayrıca başka bir yataklı servisten gelen hastalarda öngördüğü mortalite değeri, gözlenen mortalite değerinden daha düşük olduğu için altın standart bir yöntem değildir (37,38). Çalışmamızdaki hasta grubunun enfeksiyonlu hastalardan oluşması ve hastane içindeki diğer servislerden alınan hastalarında olması, APACHE II ile ilgili sonuçların anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda YBÜ'den taburculuk sonrası hastane takibi uzun olanlarda, hastane sonrası 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşma oranı anlamlı oranda fazla bulundu ( $p < 0.001$ ). Bu sonuç ilk bakışta çelişkili düşünülebilir. Ancak intravenöz antibiyotik tedavisinin erken dönemde oral tedaviye döndürülmesi, taburcu edilen hastaların tekrar hastaneye ulaşmadaki güçlükleri ve kontrollere zamanında gelmemesi, kontrole gelen hastaların ise poliklinik şartlarında hasta yoğunluğu nedeni ile tam olarak değerlendirilememesi, hasta ve yakınlarının eve önerilen tedaviyi tam yapamaması, yine hasta yakınlarının evde bakım için tam eğitilmemiş olması bu sonucu doğrulamış olabilir. Kritik hastaların hastaneden taburculuk öncesi, tedavi ve bakım hizmetlerinin tam olarak bitirilmesi, hasta ve yakınlarının evde bakım yapabilecek düzeyde tam olarak eğitilmesi ve daha sonraki hastane kontrolleri için detaylı olarak yazılmış epikriz belgesi ile taburcu edilmesi, uzun dönem prognoz açısından faydalı olabilir.

Sonuç olarak, beklenildiği gibi sepsisin YBÜ mortalitesini artırdığı, ayrıca taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortalite üzerine ise sepsisle beraber yaşın da etkili olduğu sonucuna varıldı. APACHE II skoru, taburculuk sonrası 30 günlük mortalite değeri ile ilişkili bulunmasına rağmen, bu skorlamanın YBÜ yatışı sırasında veya



YBÜ'den taburculuk sonrası prognozunu belirleyecek ideal bir yöntem olup olmadığı halen tartışmalıdır. YBÜ'de hastalık alt gruplarını, ırksal faktörleri, enfeksiyon durumunu ve mekanik ventilatör kullanımını, kapsayan yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır. Ek hastalıkların mortalite üzerine etkilerini ve özellikle hipertansiyonun etkisini gösteren geniş çaplı araştırmalar planlanabilir. PCT, CRP ve 25-OH vitamin D'nin, YBÜ hastalarının takibi ve prognozunu belirlemede tek başlarına ideal yöntemler olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmektedir. Bu ve başka markerler için geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Kritik hastaların taburculuk öncesi, tedavi ve bakım hizmetlerinin tam olarak bitirilmesi, hasta ve yakınlarının ev bakımı için eğitim verilmesi ve daha sonraki hastane kontrollerinin daha düzgün yapılabilmesi için detaylı olarak epikriz yazılması faydalı olacaktır.

#### Kaynaklar

1. Akalın H. Sepsis: Tanımlar, Tanı, Etiyoloji ve Epidemiyolojide Yeni Gelişmeler. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Cilt:5, Özel Sayı 2007.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
3. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005; 33(11): 2555-62.
4. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38(5): 1276-83.
5. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274(4): 338-45.
6. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW.. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040-47.
7. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care* 2008; 8: 181-5
8. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12: R161.
9. Kuzniewicz MW, Vasilevskis EE, Lane R, Dean ML, Trivedi NG, Rennie DJ, et al. Variation in ICU risk-adjusted mortality: impact of methods of assessment and potential confounders. *Chest* 2008; 133: 1319-27.
10. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders; 2001. p.1010-28.
11. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-73.
12. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN: Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 208-11.
13. Schröder MA, Poulsen JB, Perner A. Acceptable long-term outcome in elderly intensive care unit patients. *Dan Med Bul* 2011; 58(7): A4297.
14. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW.. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2007; 11(3): R55.
15. Venker J, Miedema M, Strack van Schijndel RJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Long-term outcome after 60 days of intensive care. *Anaesthesia*, 2005, 60, pages 541-46.
16. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva*. 2012; 36(3): 177-84.
17. Azevedo JR, Torres OJ, Czecko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Dec; 39(6): 456-61.
18. Neuenschwander LC, Bittencourt H, Ribeiro AF, Teixeira AL, Teixeira MM, Teixeira JC, et al. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *Clinics* 2011; 66(10): 1699-705.
19. Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2011 Jan-Mar; 15(1): 1-5.
20. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H. et al. Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *Int J Gen Med*. 2012; 5: 483-88.
21. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1220-25.



22. Seligman R, Seligman BG, Teixeira PJ. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2011; 37(4): 495-503.
23. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva.* 2008; 32: 424-30.
24. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003 Jun;123(6): 2043-49.
25. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30(2): 271-75.
26. Sellaer-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med Clin (Barc).* 2005 Dec 3; 125(20): 761-65.
27. Devran Ö, Karakurt Z, Adigüzel N, Güngör G, Yazıcıoğlu Moçin Ö, Kalamanoğlu Balcı M, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med.* 2012; 7(1): 47.
28. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2008; 34(3): 481-87.
29. Litton E, Ho KM, Chamberlain J, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a nested case-control study. *Crit Care Resusc.* 2007; 9(1): 19-25
30. Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM.* 2012; 105(7): 633-39.
31. Amrein K, Schnedl C, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITdAL@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord.* 2012; 12(1): 27.
32. Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, Degl'Innocenti S, Linden M, Zagli G, Peris A. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Dec; 77(12): 1184-89
33. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, Gunella G. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care.* 1995 Oct; 40(10): 1042-47.
34. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011 Jan; 21(1): 4-8.
35. Oh TE, Hutchinson R, Short S, Buckley T, Lin E, Leung D. Verification of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system in a Hong Kong intensive care unit. *Crit Care Med.* 1993 May; 21(5): 698-705.
36. Fadaizadeh L, Tamadon R, Saeedfar K, Jamaati HR. Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2012 Jun;50(2): 59-62.
37. Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA.* 1990; 264(18): 2389-94.
38. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, Candini G, Gritti G, Alvisi R. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med.* 2000; 26(12): 1779-85.

