

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SOLUBLE TRIGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD CELLS-1 VE
PENTRAXİN 3 BİYOMARKERLARIN SERUM VE BRONKOALVEOLAR
LAVAJ ÖRNEĞİNDEKİ DÜZEYLERİ VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN
ERKEN TANISINDA DİAGNOSTİK MARKER OLABİLİR Mİ?**

DR. SELVER CAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2016



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SOLUBLE TRIGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD CELLS-1 VE
PENTRAXİN 3 BİYOMARKERLARIN SERUM VE BRONKOALVEOLAR
LAVAJ ÖRNEĞİNDEKİ DÜZEYLERİ VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN
ERKEN TANISINDA DİAGNOSTİK MARKER OLABİLİR Mİ?**

DR. SELVER CAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: YRD. DOÇ. DR. İBRAHİM ERAYMAN

KONYA – 2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimimde büyük emekleri olan, desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Bitirgen'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Erayman ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Bahar Kandemir'e ve enfeksiyon hastalıkları kliniğinde görev yapan hemşirelere ve tüm yardımcı sağlık çalışanlarına, enfeksiyon kontrol komitesinde görev yapan hemşire arkadaşlarıma,

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Alper Yosunkaya'ya, Prof. Dr. Kürşat Uzun'a, Prof. Dr. H. Haluk Dülger'e, Doç. Dr. Aysun Toker ve Dr. Saliha Uysal'a, göğüs hastalıkları ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde görev yapan tüm hemşirelere

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili anneme ,babama ve ablam Çiğdem Kasımoğlu'na ,

Varlığıyla hayatıma güzellik katan değerli eşim Atilla Can'a ve sevgili oğlum Deniz'e sonsuz teşekkür ederim.

27/04/ 2016

Dr.Selver CAN

ÖZET

SOLUBLE TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 VE PENTRAXİN 3 BİYOMARKERLARIN SERUM VE BRONKOALVEOLAR LAVAJ ÖRNEĞİNDEKİ DÜZEYLERİ VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ERKEN TANISINDA DİAGNOSTİK MARKER OLABİLİR Mİ?, DR. SELVER CAN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2016

Amaç: Bu prospektif çalışmada yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) şüphesi olması durumunda bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğinden ve eş zamanlı alınan serumdan Pentraxin-3 ve sTREM-1 seviyelerinin VİP tanısındaki değerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Göğüs Hastalıkları ve Reanimasyon Yoğun Bakım ünitesinde kasım 2014-aralık 2015 tarihleri arasında 48 saatten uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alan ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) şüphesi olan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Mikrobiyolojik analiz için hastalardan bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğinden ve eş zamanlı serumdan sTREM-1 ve Pentraxin3 seviyeleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Aynı zamanda serumdan CRP ve prokalsitonin de çalışıldı. Hastalar VİP gelişen ve gelişmeyen şeklinde iki gruba ayrıldı Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sTREM-1 ve Pentraxin 3, serumdaki sTREM-1 ve Pentraxin 3, CRP, prokalsitonin seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 42'si VİP, 29'u VİP olmayan grupta idi. VİP hızı 1000 ventilatör gününde 28,29 olarak saptandı. Ortalama VİP gelişme günü, VİP grubunda 14,41±18,60, VİP olmayan grupta 29,19±25,52 gün olduğu tespit edildi. Çalışmaya katılan gruplar arasında yaş ve steroid kullanımı, APACHE II, CPIS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplara arası cinsiyet ve eş zamanlı enfeksiyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). En sık saptanan patojenler *Acinetobacter baumannii* 21 (%38.1) ve *Pseudomonas spp* 13 (%23,64) türleri iken %28,6 oranında polimikrobiyaldi. VİP ve VİP olmayan grupta biyobelirteç seviyeleri sırasıyla, serum s-TREM (503,87±418,71), (439,78±281,45), BAL s-TREM-1 (1665,15±1459,63), (1327,43±1405,65) serum PTX3(14,83±8,47),(13,38±8,51) ve BAL PTX3(17,29±13,05), (13,59±13,03), serumCRP (119,33±80,48), (72,78±52,84) serum prokalsitonin (13,62±68,83), (0,69±1,64) olarak saptandı. CRP ve Prokalsitonin her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0,005$).Serum ve BAL sTREM-1 ve Pentraxin3

seviyeleri VIP grubunda daha yüksek tespit edilmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).Biyobelirteçler için ROC analizi uygulandı. Analiz sonucunda serum s-TREM-1'e ait alanın 0,50'nin biraz üzerinde olduğu tespit edildi.

Sonuç:Bu prospektif kontrollü çalışmamızda VIP'in tanısını erken koymaya yardımcı olması açısından enfeksiyon biyobelirteci olarak çalışılan Pentraxin 3 ve sTREM-1 değerlerinin yardımcı olmadığı kanaatindeyiz. Hasta popülasyonunun yüksek olduğu ve daha uzun süreli yapılacak çalışmalarla ayrıntılı sonuçlara ulaşılacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler :ventilatör ilişkili pnömoni, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, pentraxin 3, crp, prokalsitonin



ABSTRACT

MAY SOLUBLE TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 AND PENTRAXIN-3 BIOMARKERS IN THE SERUM AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE LEVELS BE AN EARLY MARKER OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA?, DR. SELVER CAN, SPECIAL PROJECT, KONYA, 2016

Aim: In this prospective study, we examined the patients who received mechanical ventilation more than 48 hours in the intensive care unit. we aimed to investigate the value Pentraxin-3 and sTREM-1 level in the bronchoalveolar lavage fluid and the serum simultaneously in the diagnosis of VAP in case of doubt of ventilator associated pneumonia (VAP).

Method: Patients in the chest diseases intensive care unit and resuscitation in the intensive care unit included to the study who were over 18 years of age and taking mechanical ventilation support more than 48 hours and have suspected ventilator-associated pneumonia (VAP) among November 2014-December 2015. Pentraxin-3 the sTREM-1 analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained by bronchoscopy for microbiological examination and concurrent serum were determined by ELISA method. At the same time, serum CRP and procalcitonin was also studied. Patients were divided into two groups as VAP and non-VAP. Pentraxin-3 and sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid and Pentraxin-3 and STREM-1 in serum and CRP and procalcitonin levels were compared.

Results: 42 patients enrolled in the study VAP, 29 were non-VAP group. VAP rate in 1000 ventilator days was found to be 28.29. The average of the VAP developing days were 14.41 ± 18.60 in the VAP group and 29.19 ± 25.52 days was found to be non-VAP group. The difference in age and steroid use, APACHE II and CPIS scores among groups were not statistically significant ($p > 0.05$). Sex and concurrent infection rates among the groups were statistically significant ($p < 0.05$). The most frequent pathogens were *Acinetobacter baumannii* 21 (38.1%) and *Pseudomonas spp* 13 (23.64%), while 28.6% were polymicrobial types. VAP and non-VAP biomarker levels of the groups analyzed as, serum sTREM-1 (503.87 ± 418.71) (439.78 ± 281.45); BALF sTREM-1 (1665.15 ± 1459.63), (1327.43 ± 1405.65) serum PTX3 (14.83 ± 8.47), (13.38 ± 8.51) and BALF PTX3 (17.29 ± 13.05), (13.59 ± 13.03); serum CRP (119.33 ± 80.48), (72.78 ± 52.84) serum procalcitonin (13.62 ± 68.83), (0.69 ± 1.64), respectively. Procalcitonin and CRP among the two groups was statistically significant. ($P < 0.005$). sTREM-1 and Pentraxin-3 levels in serum and BALF were both higher in the VAP group but the difference among the two groups was

not statistically significant ($p > 0.05$). ROC analysis for biomarkers was performed. The result of analysis of serum s-TREM-1 field was found to be slightly above the 0,50.

Conclusion: In our prospective controlled study, we reached the conclusion that in the early diagnosis of infection ,as a biomarker, Pentraxin-3 and sTREM-1 are not helpful. With more number of patients with a longer, more detailed work to be done, we believe the results can be achieved.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, pentraxin 3, crp, procalcitonin



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar, GRAFİK DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. UHESA 2014 Türkiye geneli yoğun bakım üniteleri VİP hızları

Tablo 2.2. VİP etkenlerinin dağılım tablosu

Tablo 2.3. VİP patojenlerinin, ventilatörde kalma süreleri ve hastanede yatış süreleri ile değerlendirilmesi

Tablo 2.4. CPIS (Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru)

Tablo 2.5. APACHE II skollama sistemi

Tablo 2.6. Hiperprokalsitoninemi nedenleri

Tablo2 7. Solunum yolu enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavide PCT kullanımı

Tablo2.8 Başlangıç zamanına göre ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) için tavsiye edilen başlangıç ampirik tedavisinin karşılaştırılması

Tablo. 4.1.Gruplar arası demografik ve kategorik değişkenlerin değerleri

Tablo 4.2. VİP olan ve VİP olmayan grupların entübasyon ile ilgili süreleri

Tablo 4.3. Kategorik değişkenlerin gruplara göre tanımlayıcı ölçüleri

Tablo 4.4. skorların gruplara göre tanımlayıcı ölçüleri

Tablo 4.5. Gruplar arası biyobelirteçler karşılaştırılması

Tablo 4.6. Biyobelirteçlerin ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan bilgileri

Tablo 4.7. Gruplar arası Biyobelirteç değerleri

Tablo 4.8. Biyobelirteçlere ait ROC eğrileri altında kalan alan

Tablo 4.9. Bronkoalveolar lavaj kültür sonuçları

Tablo 4.10. Bronkoalveolar lavaj örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ventilatör ilişkili pnömoni patojenlerinin kaynakları

Şekil 2.2.Pentraksinın ana strüktürel yapısı

Şekil 2.3. Doğal immunitedeki pentraksinler.

Şekil 2.4. Pentraksinlerin major aktivitelerine genel bakış.

Şekil 2. 5. Doğal humoral immunitede pentraksinlerin rolü

Şekil 2.6.İnflamasyonda TREM-1 ve sTREM-1

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHA	: American Hospital Association
APACHE	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ATS	: American Toracic Society
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
CDC	: Centers For Disease Control and Prevention
CFU	: Koloni oluşturan birim
CPIS	: Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
CRP	: C reaktif protein
DAP-12:	: DNAX activation protein of 12 kDa
EC	: Endotelyal hücreler
ESBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
FGF-2	: Fibroblast growth faktör 2
FiO₂	: İnspirasyondaki oksijen fraksiyonu
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
HGP	: Hastanede Gelişen Pnömoni
HGTB	: Hastanede Gelişen Trakeobronşit
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IL	: İnterlökin
INICC	: Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu
IαI	: Inter-alfa-tripsin inhibitör
İVİK	: Enfeksiyona Bağlı Ventilatörle İlişkili Komplikasyon
kDa	: Kilodalton
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MDR	: Çoklu ilaca dirençli
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
Narp –	: Nöronal pentraksin 2
NPTX₂	: Nöronal pentraksin 2
Ng	: Nanogram
NHSN	: National Healthcare Safety Network

NNIS	: National Nosocomial Infection Survey
NP₁	: Nöronal pentraksin 1
NPR	: Nöronal pentraksin reseptör
NSAID	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler paternler
PaO₂	: Arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PEEP:	: Pozitif end ekspiratuvar basınç
PSB	: Bronkoskopik korunmuş fırçalama
PTX₃	: Pentraksin 3
RA	: Romatoid artrit
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
SAP	: Serum amiloid P komponenti
SBİP	: Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni
SENIC	: Study on The Efficacy of Nosocomial Infection Control
STREM-1	: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSG-6	: Tümör nekroz faktör ilişkili gen 6 protein
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
USD	: Amerikan Doları
ViD	: Ventilatör İlişkili Durum
ViO	: Ventilatör ilişkili olay
ViP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
ViTB	: Ventilatör İlişkili Trakeobronşit
WBC	: Lökosit sayısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Hastane enfeksiyonları arasında, mortalite ve morbiditesi yüksek olan VİP tedavi maliyetini ve hastanede kalış süresini artıran, ülke ekonomisine önemli oranda yük getiren, önlenemez, alet ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardır (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf).

Mekanik ventilasyon uygulanan hasta popülasyonunda, risk faktörlerinin bulunması ve önlemeye yönelik işlemlerin yapılma derecesine bağlı olarak insidansı %10-30 arasındadır (Torres A. 2010). Ventilatör ilişkili pnömoni entübe edilmiş hastaların %9-40'ında gelişmektedir (Ellison III R 2014). Ventilatör ilişkili pnömoni oranları her 1000 ventilatör günü için 1,2 ile 8,5 arasında değişkenlik gösterir (Kalanuria AA. 2014). Ventilatör ilişkili pnömoni için kaba mortalite oranı %16-78'dir.

Ventilatör ilişkili pnömonide erken tanı, erken tedavi prognozu belirgin ölçüde iyileştirmektedir. Ventilatör ilişkili pnömoniden şüphe edilmesini gerektiren klinik bulgular genellikle, 48 saatten uzun süreli ventilatör desteği alan, akciğer grafisinde yeni veya ilerleyici infiltrasyonların saptanması ve şu klinik bulgulardan en az ikisinin olmasıdır (38°C'den yüksek vücut sıcaklığı, lökositoz veya lökopeni ve aşırı veya pürülan nitelikli sekresyon, oksijenasyonda bozulma) (American Thoracic Society 2005).

Günümüzde VİP için kullanılan kriterler ve tanımlar ne sensitif ne de spesifiktir. VİP tanısı değişik duyarlılık ve özgüllüğe sahip klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin birlikte kullanılması ile konulur (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf, Craven DE. 2000). Mikrobiyolojik tanı için invaziv ya da non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Noninvaziv yöntemler kan kültürü, plevral sıvı kültürü ve endotrekeal aspirasyondur. İnvaziv tanı yöntemleri bronkoskopik ,non-bronkoskopik ve açık akciğer biyopsisidir (Karalezli A. 2010, Öztuna F 2010). Endotrakeal aspirat (ETA), kolay , hızlı ve ucuz bir teknik olması nedeni ile hala en çok kullanılan yöntemdir. Ancak, ETA'nın orofaringeal flora ile kontamine olması tanısal değerini sınırlamaktadır (Karalezli A. 2010, Sevinç C. 2007). İnvaziv yöntemlerden olan ve bronkoscopi eşliğinde yapılan bronkoalveolar lavaj (BAL) ve korunmuş fırçalama örneği potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile kolonize olan üst hava yolları, işlem sırasında çaprazlandığı için kültürün yanlış yorumlanmasını önler. ayrıca görüntülemeye konsolidasyonun yoğun olduğu bölgeden örnek alınabilmesine olanak sağlar (Sevinç C. 2007).

Ventilatör ilişkili pnömoninin klinik değerlendirilmesi mutlaka mikrobiyolojik tetkikler ile desteklenmelidir (Öztuna F. 2010). Bu süreç 24-48 saat almaktadır ve bu süre kritik durumdaki hastalar açısından düşünüldüğünde oldukça uzun bir zamandır.

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonların tanı ve takibinde günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan laboratuvar markerları bulunmaktadır. Bunlar arasında hemogram, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), sedimentasyon gibi hematolojik ve biyokimyasal parametreler mevcuttur.

VİP tanı ve tedavisinde zaman kazanmak ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak amacıyla araştırmacılar tarafından,VİP pozitif hastaların VİP negatif hastalardan ayrılması için bazı biyomarkerların kullanılmasını önermişlerdir (Gibot S. 2004, Mauri T. 2014). Bunlardan biri CRP ailesinden olan pentraxin 3, diğeri ise immun globülin superailisinin üyesi olan ve nötrofil yüzey reseptörü bulunan sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)'dir. Bu biyomarkerlar, serum başta olmak üzere tüm vücut sıvılarında seviyesi ölçülebilmektedir (Gibot S. 2004).

Bu prospektif çalışmada yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda VİP şüphesi durumunda bronkoskopi ile elde edilen bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğinden ve serumdan Pentraxin-3 ve sTREM-1 seviyelerini VİP tanısındaki değerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Hastane infeksiyonları “nozokomiyal infeksiyon”, Grekçe nosos: hastalık ve komeion:bakım, sözcüklerinin birleşmesinden oluşan nosocomeion: hastane kelimesinden türetilmiştir (Töreci K. 2003).

Hastane infeksiyonunu ilk fark eden ve önlemeye çalışan Macar bilim insanı,Jinekolog Ignaz Phillipp Semmelweis‘dir. 1847 yılında Viyana Tıp Okulu’nda el yıkama işlemi ile infeksiyonlara bağlı mortalitenin %18,3’ten %1,2’ye gerilemiş olduğunu tespit etmiştir (Töreci K. 2003).

Hastane infeksiyon kontrol yöntemlerine yol gösteren sistemli ve metodik çalışmalar İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) başlamıştır (Töreci K.2003). 1950’li yıllarının ortalarında ABD ve Avrupa’da yaşanan nozokomiyal *Staphylococcus aureus* epidemisi ile gündeme gelmiş ve “American Hospital Association (AHA)” tarafından 1958 yılında hastane infeksiyonları sürveyansının tüm hastanelerde kullanılması önerilmiştir.Bunu, İngiltere’de “infeksiyon kontrol hemşireliği” kavramının tanımlanması izlemiştir (Çetinkaya ŞY 2003). 1965-1966 yıllarında hastalık kontrol merkezi ya da ‘Centers For Disease Control and Prevention (CDC)’de kurulmuş olan ‘Hospital Infections Unit’ işbirliği ile altı hastanede pilot sürveyans çalışmaları yapılmış ve sürveyans yöntemleri konusunda önemli temeller atılmıştır (Töreci K. 2003). İlk defa düzenli olarak 1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde ‘Centers For Disease Control and Prevention (CDC)’ (Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezleri) tarafından oluşturulan tanımlarla Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi ‘National Nosocomial Infection Survey (NNIS)’ geliştirilmiş ve 1988 yılında Ocak ayında uygulanmaya başlanmıştır (Uzun Ö. 2003). ABD’de yapılan nozokomiyal infeksiyon sürveyans ve kontrol programlarının etkinliği ‘Studyon The Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC)’(Nozokomiyal İnfeksiyon Kontrolü Etkinlik Çalışmaları) ile bilimsel olarak kanıtlanmış ve infeksiyon kontrol programlarının maliyet etkin çalışmaları oldukları tespit edilmiştir (Töreci K. 2003, Çetinkaya ŞY. 2003). NNIS sistemin adı 2005 yılında ‘National Healthcare Safety Network (NHSN)’ şeklinde değiştirilmiştir (<http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr>). Ülkemizde, hastane infeksiyonlarının kontrolü amacıyla ilk kontrol komitesi, Prof. Dr. H. E. Akalın öncülüğünde 1984 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde kurulmuştur (Töreci K. 2003).

Hastane infeksiyonları, mortalite,morbidite ve tedavi maliyetinde artışa yol açmaktadır. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve uygulanması bu nedenle

önemlidir. Her hastanenin kendi epidemiyolojisini bilmesi ve önleme stratejilerini geliştirmesi gerekmektedir. Bu da ancak sürveyans ile mümkündür (Uzun Ö. 2003). Sürveyans; halk sağlığı uygulamalarının planlanması ve geliştirilmesine temel oluşturacak verilerin sistematik olarak toplanması, sınıflandırılması, analizi ve yorumlanması ile önlem almak için bu bilgilere ihtiyaç duyanlara bu bilgilerin dağıtılması olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyon kontrol programının başarıya ulaşabilmesi, düzenli sürveyansa bağlıdır (Şahin H. 2003).

Sürveyans, dört teknik yöntemle yapılmaktadır. *Pasif sürveyans*; hastayı izleyen hekim ya da hemşirelerin bildirim ile tanımlanan sürveyanstır. *Aktif sürveyans*; eğitim almış enfeksiyon kontrol hekimi ya da hemşiresi tarafından hastaların saptanması sonucu tanımlanan sürveyans olarak tanımlanır. *Prospektif sürveyans*, *hastaya ve laboratuara dayalı sürveyans*; hastaların yattıkları süre boyunca izlemi şeklinde olan ve laboratuvar verileri ve risk faktörleri, altta yatan hastalıkları gibi durumları değerlendiren sürveyanstır. *Hedefe yönelik sürveyans* olmak üzere dört yöntemden oluşmaktadır. CDC tarafından, hastaya dayalı aktif sürveyans tekniğinin kullanılması önerilmektedir (<http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr>, Şahin H. 2003). Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) ve NHSN'nin verilerine göre hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir bölümünü pnömoniler oluşturmakta olup bununda önemli bir kısmını ventilatör ilişkili pnömoniler oluşturmaktadır (<http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr>)

2.2.TANIMLAR

Pnömoni

Pnömoni, alt solunum yollarının doğal savunma mekanizmalarından bir veya birkaçında meydana gelen değişiklik sonucu, akciğer parankiminin enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz ajanlarla invazyonu ve pulmoner dokunun eksüdatif konsolidasyonudur. Sıklıkla bakteri, virüs, mantar, parazit gibi enfeksiyöz etkenlerle gelişebildiği gibi nadiren kimyasal, fiziksel nedenlerle de ortaya çıkmaktadır (Özlü T. 2010, Pamukçu AU. 2004).

Pnömoni, solunum sisteminin savunma mekanizmalarında bir bozukluk olması ve/veya akciğerler savunma sisteminin baş edemeyeceği kadar çok ve/veya virülan mikroorganizmalara maruz kalması ile oluşur. Enfeksiyon ajanları alt solunum yollarına, üst solunum yolu florasının aspirasyonu, enfekte aerosollerin inhalasyonu, daha az olarak hematogen yolla ulaşmaktadır (Özlü T. 2010).

Hastanede gelişen pnömoniler, ventilatör ilişkili pnömoniler, sağlık bakımı ile ilişkili pnömoniler, hastanede gelişen trakeobronşit ve ventilatör ilişkili trakeobronşit, postoperatif pnömoni olarak sınıflandırılmıştır (Karalezli A. 2010).

Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP)

Hastaneye yattıktan 48 saat sonra gelişen ve yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonra 48 saat içerisinde gelişen pnömonilerdir. Akciğer grafisinde yeni ve/veya progresif ve persistanin filtrasyonun bulunmasına ek olarak şu kriterlerden iki veya daha fazlasını içermesi durumunda hastane kökenli pnömoni olarak tanımlanır; oksijenizasyonda kötüleşme, pürülan trekeabronşial sekresyonlarda artış, ateş (>38,5 C) veya (hipotermi <36) (DeBus L. 2014, Karalezli A. 2010).

Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni (SBİP):

Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalan, son doksan gün içinde iki ya da daha fazla gün hastanede yatmak, evde intravenöz infüzyon tedavisi alan, bası yarası nedeniyle bakım alan, son otuz gün içinde hemodiyaliz merkezinde tedavi gören ve aile bireyleri arasında, çoklu ilaca dirençli bakteri ile enfekte olduğu bilinen hastalarda gelişen pnömoni olarak tanımlanır (Komiya K. 2015, Karalezli A. 2010). Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni hastaları, karakteristik olarak yaşlıdır. Çoklu ilaca dirençli patojenlerle enfekte olma olasılığı yüksek olması nedeniyle toplum kaynaklı pnömoniye göre daha kötü prognoza sahiptir (Komiya K. 2015).

Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP):

Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48-72 saatten sonra gelişen pnömonilerdir. Akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon gelişmesi, sistemik infeksiyon bulgularının olması (ateş, lökositoz), balgam vasfının değişmesi ve infeksiyon ajanının tespit edilmesi karakteristik özellikleridir (<http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr>, Karalezli A. 2010, Kalanuria AA. 2014).

Erken Başlangıçlı VİP:

Mekanik ventilatör desteğindeki hastada, ilk dört gün içinde meydana gelen pnömonilerdir. Genellikle daha iyi prognozlidir. En sık karşılaşılan

mikroorganizmalar;*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Metisilin Sensitive Staphylococcus aureus*, *Legionella*, antibiyotik duyarlılığı geniş enterik gram negatif basiller ve daha az sıklıkla anaerob mikroorganizmalar etkindir (Nair GB. 2015, Öztuna F. 2010, Kalanuria AA. 2014).

Geç Başlangıçlı VİP:

Mekanik ventilatör desteğindeki hastada, beş gün ve sonrasında meydana gelen pnömonilerdir. Geç başlangıçlı pnömonilerde etken sıklıkla çoklu ilaca dirençli gram-negatif basillerdir. *Acinetobacter* ve *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, veya *Staphylococcus aureus* özellikle metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ve genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitif, gram negatif bakteriler etkindir. Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu pnömoniler artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. *Legionella* ve *Pneumocystis jirovecii*, mayalar, küf mantarları, ise genellikle geç başlangıçlı pnömoniye nadiren neden olurlar (Nair GB 2015, Öztuna F. 2010, Kalanuria AA. 2014).

Virüsler (İnfluenza A ve B veya Respiratuvar Sinsityal Virüs gibi), erken ve geç başlangıçlı VİP'e neden olabilir. İmmünkompromize hastalarda fungal patojenler ve *Pneumocystis jirovecii* etken olabilir (Ottosen J. 2014).

Hastanede Gelişen Trakeobronşit (HGTB):

Hastanede yatan hastalarda 48-72 saat sonra akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olmayan 38°C üzeri ateş, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni, kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (Karalezli A. 2010).

Ventilatör İlişkili Trakeobronşit (VİTB):

Ventilatöre bağlı hastalarda 48-72 saat sonra akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın başka nedene bağlı olamayan 38°C üzeri ateş, pürülan balgam, lökositoz ya da lökopeni, kriterlerinden ikisinin varlığı durumudur (Karalezli A. 2010).

Postoperatif Pnömoni:

Postoperatif pnömoni, özellikle üst karın ve göğüs ameliyatlarından 48 saat sonra ateş yanında prodüktif öksürük, ral ve solunum seslerinin azlığı gibi akciğer belirti ve bulguları ve/veya akciğer grafisinde atelektazi, konsolidasyon, infiltrasyon ve yetersiz ekspansiyon gibi değişikliklerin saptanması olarak tanımlanır. Bu değişikliklerden ate-

lektazi, morbiditeye neden olabilen en önemli komplikasyon olup, pnömoni ve hipoksik akut respiratuvar yetmezlik riskini önemli ölçüde artırır (Karalezli A. 2010).

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Hastane kökenli pnömoni, nozokomiyal enfeksiyonlar içinde üriner sistem enfeksiyonlarından sonra görülen en sık ikinci enfeksiyondur (Ellison III R. T 2014). Mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda en sık görülen nazokomial enfeksiyon, ventilatör ilişkili pnömonidir. Mekanik ventilasyon, pnömoni riskini 6-21 kat artırır (Karalezli A. 2010, Öztuna F. 2010). Nozokomiyal pnömoninin gelişmesi için muhtemelen en büyük risk ventilatör desteğidir (Ellison III RT. 2014). Entübasyon ve mekanik ventilasyon yapılan hastalarda görülen bir hastane kökenli pnömoni olan VİP'in insidansı %10-30 arasında değişir (Torres A. 2010).

Ventilatör ilişkili pnömoni entube edilmiş hastaların %9-40'ında gelişmektedir (Ellison III RT. 2014). Ventilatör ilişkili pnömoni gelişmesini etkileyen en önemli risk faktörü mekanik ventilasyonda kalış süresidir (Öztuna F. 2010). Ventilatör ilişkili pnömoni oranları her 1000 ventilatör günü için 1,2 ile 8,5 arasında değişkenlik gösterir (Kalanuria AA. 2014). INICC'unun 2014 verilerine göre erişkin ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinde 1000 mekanik ventilatör günü için VİP oranı 14,7 olarak tespit edilmiştir (Rosenthal VD. 2014). Ventilatörde kalınan her gün için pnömoni gelişmesi riski %1 ila %3 arasındadır (Ellison III RT. 2014). İlk beş günde ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski en yüksektir (%3). Entübasyon ile ventilatör ilişkili pnömoni gelişmesi arasında ortalama süre 3,3 gündür (Kalanuria AA. 2014). Ventilatör ilişkili pnömoni riski ventilasyonun ilk beş günü için %3/gün, 5-10 günler için %2/gün iken 10. günden sonra %1/gün oranına düşer (Kalanuria AA. 2014).

Son on yılda yürütülen enfeksiyon kontrol programları ile ventilatör ilişkili pnömoni oranları oldukça düşük seviyelere indirilmiştir. CDC'ye göre dahili yoğun bakım ünitelerinde 2002 -2010 yılları arasında ortalama ventilatör ilişkili pnömoni oranı her 1000 ventilatör günü için 4,9'dan 1,0'a indirilmiştir. Aynı zaman diliminde cerrahi yoğun bakım üniteleri için VİP oranları her 1000 ventilatör günü için 9,3'ten 2,5 e indirilmiştir (Klompas M. 2014).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişmesi için bağımsız risk faktörleri, erkek cinsiyet, travma nedeniyle yoğun bakıma yatırılma, altta yatan orta derecede hastalık olmasıdır (Kalanuria AA. 2014). Kafa travması veya sedasyonla bağlı bilinç bulanıklığı, acil

anestezi veya cerrahi gereksinimi VİP riskinde artışa neden olmaktadır (Ottosen J. 2014).

UHESA 2014 verilerine göre Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde ölçülen VİP hızları Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. UHESA 2014 Türkiye geneli yoğun bakım üniteleri VİP hızları
(<http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-97084/h/2014-ulusal-ozet-rapor-1.pdf>)

TÜRKİYE GENELİ VİP HIZI				
YBÜ TİPİ	Hastane sayısı	VİP sayısı	Ventilatör günü	Ağırlıklı genel ortalaması
Acil	14(10)	37	6425	5.8
Anestezi ve Reanimasyon	180(180)	3467	456956	7.6
Beyin Cerrahi	36(36)	343	25018	13.7
Çocuk Cerrahi	12(11)	13	2770	4.7
Çocuk Hastalıkları	56(56)	561	98273	5.7
Çocuk Kalp Damar Cerrahi	7(7)	96	11289	8.5
Genel Cerrahi	81(75)	340	52022	6.5
Göğüs Cerrahi	6(6)	11	1338	8.2
Göğüs Hastalıkları	35(30)	446	31382	14.2
İç Hastalıkları	103(93)	611	100890	6.1
Kalp Damar Cerrahi	92(90)	473	70610	6.7
Karma	255(233)	1919	391194	4.9
Koroner	74(55)	138	17812	7.7
Nöroloji	69(61)	512	49642	10.3
Yanık	16(5)	1	1435	0.7

2.4.MORTALİTE VE MORBİDİTE:

Hastane kökenli pnömoni, hastanede yatan hastalarda görülen infeksiyon ilişkili ölümlerin en önde gelen nedenidir. Mortalite oranı %20-%33 olarak rapor edilmiştir (Ellison III RT. 2014).Ventilatör ilişkili pnömoni için kaba mortalite oranı %16-78’dir. Yoğun bakım dışında gelişen nozokomiyal pnömoninin kaba mortalite oranı %26-53’tür (Klompas M. 2014). Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında mortalite, yoğun bakımın türü, tanısal yaklaşım, sorumlu ajan ve altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmektedir.Ülkemizdeki

çeşitli çalışmalarda yoğun bakım hastalarında mortalite oranı %20,5-45 olarak bildirilmiştir (Öztuna F. 2010). Bakteriyemik hastalarda, *Pseudomonas* veya *Acinetobacter türleri* ile ilişkili pnömonilerde yüksek mortalite oranları görülmektedir (Ellison III RT. 2014). Nozokomial pnömoninin neden olduğu morbidite, uzamış hastanede yatış süresini ortalama 7-9 gün artırmaktadır ve artmış maliyet ile ilişkilidir. Bu da yaklaşık yirmi dörtbin USD kadardır (Ellison III RT. 2014).

2.5 RİSK FAKTÖRLERİ

Nozokomial pnömoni gelişmesi için risk faktörleri hasta ilişkili, enfeksiyon kontrolü ilişkili veya yapılan girişim ile ilişkili olarak kategorize edilmektedir. Hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında yaştan 70'ten ileri olması, altta yatan ciddi hastalık olması, malnütrisyon, koma, metabolik asidoz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alkolizm, azotemi, santral sinir sistemi disfonksiyonu gibi komorbid durumlardan herhangi birinin bulunması sayılabilir. Enfeksiyon kontrolü ile ilişkili risk faktörleri el hijyeninde ve eldiven kullanımında uygulama hataları ve kontamine solunumsal ekipman kullanımını içermektedir (Karalezli A. 2010, Ellison III RT. 2014, Klompas M. 2014)

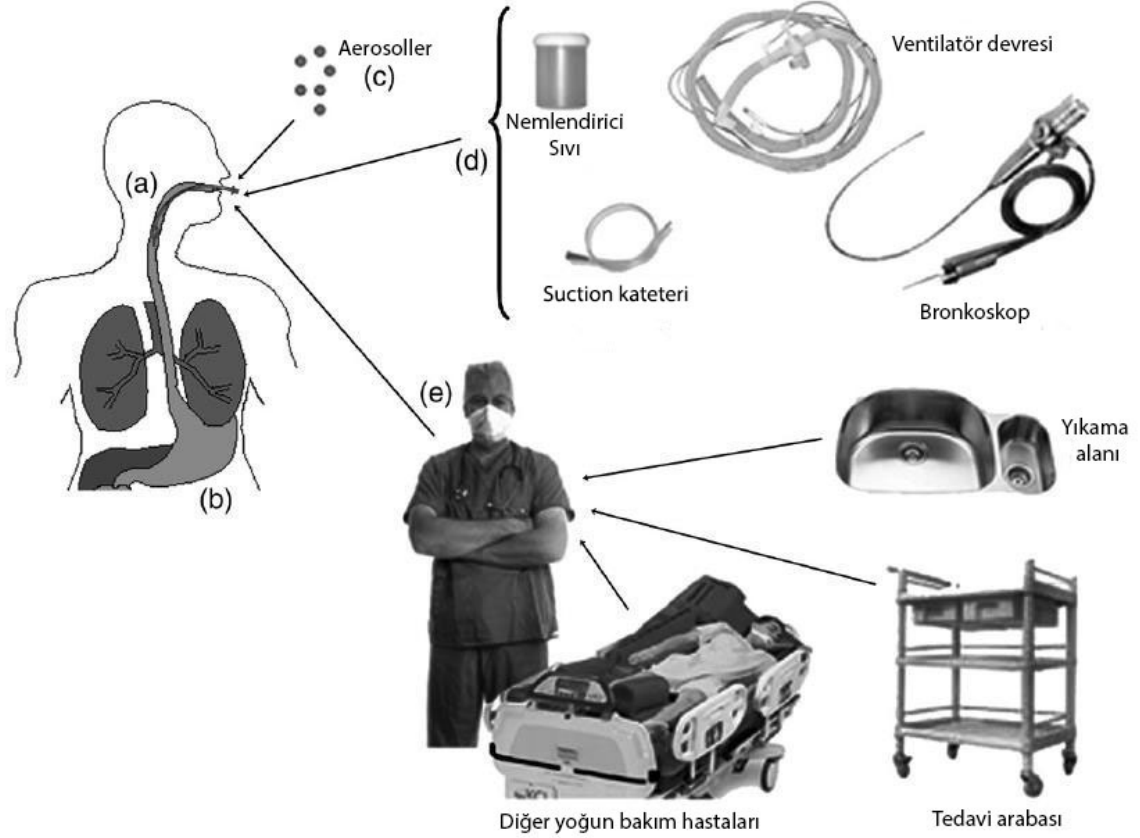
Girişimsel risk faktörleri ise, normal konak savunmasını bozan veya hastayı büyük miktarda bakteri inokülasyonuna maruz bırakan girişimlerdir. Acil entübasyon, reentübasyon, entübe kalınan süre, supin pozisyonda kalma, orogastrik veya nazogastrik tüp ile enteral beslenme, paralitik ajanlar verilmesi, entübasyon tüpünün kafının yetersiz basınçla şişirilmesi etkenler sayılabilir (Karalezli A. 2010, Ellison III RT. 2014, Klompas M. 2014).

Sedatifler ve narkotikler aspirasyona zemin hazırlarlar; kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar konağın normal enfeksiyon yanıtını bozarlar ve uzamış antibiyotik kullanımı direnç gelişmesine neden olurlar. Cerrahi girişimler, özellikle göğüs ve batin cerrahileri, konağın direnç mekanizlamalarını bozarak pnömoni gelişimi ile ilişkilidirler (Ellison III RT. 2014, Klompas M. 2014).

2.6.PATOGENEZ

Pnömoni, steril olan alt solunum yolu ve akciğer parankimine, konak savunmasında bozulma ile birlikte virülansı yüksek mikroorganizmaların yerleşmesi sonucu ortaya çıkar. Endotrekeal tüp varlığı, invaze olan bakterinin virülansı ve konak immünitesi ventilatör ilişkili pnömoni gelişmesinde belirleyici olan faktörlerdir. Endotrekeal tüp bulunması en sık ve en önemli risk faktörüdür (Kalanuria AA. 2014).

Patojen mikroorganizmalar; orofaringeal ve gastrik içeriğin aspirasyonu, komşu organ infeksiyonlarından direkt yayılım, kontamine pulmoner aletlerin kullanımı, bakteri içeren aerosollerin inhalasyonu ile daha az oranda da farklı bir vücut alanından hematogen yolla solunum yollarına ulaşır (American Thoracic Society 2005, Öztuna F. 2010). Ventilator ilişkili pnömoni patojenlerinin kaynakları şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Ventilator ilişkili pnömoni patojenlerinin kaynakları (Joseph NM. 2010).

VİP gelişiminde asıl etkin mekanizma orofaringeal ve trekeal kolonizasyondur. Mekanik ventilasyonun ilk 24 saatinde %80-89 oranında erken kolonizasyon olmaktadır (Öztuna F. 2010). Entübasyon tüpünün hem iç hem de dış yüzeyinde entübasyon gününden itibaren oluşmaya başlayan biyofilm tabakası; trakea ve orafarinkste bir bakteriyel rezervuar görevi yapar. Entübasyon tüpünün, normal siliyer aktiviteyi bozması ve tüpe bağlı öksürük refleksinin ortadan kalkması ile sekresyonlar atılamaz. Bunun sonucunda tüp kafının üzerinde biriken sekresyonlar ve biyofilm tabakasındaki bakteriler; endotrakeal tüp içerisinden aspirasyon yapılması, aerosol tedaviler, kafın indirilmesi, hastanın hareket etmesi veya sağlık ekibi tarafından hastaya pozisyon verilmesi sırasında mobilize olabilir ve akciğerlere doğru embolize olabilir (Klompas M. 2014).

Kritik hastalık, beslenme yetersizliği ve immobilizasyon, hastaların enfeksiyona duyarlılığını artırabilir ve invaziv enfeksiyon için pulmoner parankimal kolonizasyona zemin hazırlarlar (Öztuna F. 2010). Dependen akciğer alanları non-dependen alanlara göre enfeksiyondan etkilenmeye daha yatkındır. Aynı hastanın aynı akciğerinin değişik segmentlerinden değişik mikroorganizmalar, vakaların %25-37'sinde üretilir. Histolojik olarak benign görünümde olan akciğer segmentlerinde bile kültür pozitif olabilir. Bu bulgular, ventile edilen hastaların tüp kafının etrafından tekrarlayan mikroaspirasyonlara bağlanır. Bazı hastalarda bu durum klinik olarak pnömoni tablosuna ilerlerken bazı hastalarda spontan rezorbe olur (Öztuna F. 2010). Rouby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mekanik ventilasyon desteği almış hastaların akciğer otopsilerinde yaygın dağınık ve yama tarzında inflamasyon alanları tespit edilmiştir. Lezyonlar oluşma zamanına göre ve ciddiyetine göre aynı akciğer içerisinde bronşiolit, bronkopnömoni ve hatta abse formuna kadar değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (Öztuna F. 2010, Rouby JJ. 1992).

2.10.MİKROBİYOLOJİ

Nozokomiyal pnömoninin mikrobiyolojisi pnömoni gelişmeden önceki hastanede yatış süresi, hastalığın ciddiyeti, komorbiditeleri, hastaneye başvuru nedeni ve önceki antibiyotik kullanımına göre değişkenlik gösterir (Klompas M. 2014). Ventilator ilişkili pnömoniye neden olan mikroorganizmanın tipi genellikle mekanik ventilasyonda kalınan süreye bağlıdır (Kalanuria AA. 2014), ancak ventilatör ilişkili pnömoninin mikrobiyolojisini belirlemede pnömoni gelişmeden önceki hospitalizasyon süresi mekanik ventilasyon süresinden daha iyi bir risk göstergesidir (Klompas M. 2014). Genellikle erken ventilatör ilişkili pnömoniye neden olan patojenler antibiyotiklere duyarlı iken geç dönemde gelişen ventilatör ilişkili pnömonide görülen bakteriler çoklu ilaca dirençlidir ve tedavi etmesi daha zordur (Kalanuria AA. 2014, Öztuna F. 2010).

Tipik olarak erken gelişen ventilatör ilişkili pnömoniye neden olan bakteriler; iki gün ve daha kısa süreli hastaneye yatanlarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Beta-hemolitik *Streptococcus*'tur. Daha sonra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Acinetobacter* türleri predominant olmaya başlar (Klompas M. 2014).

S. aureus'un metisilin dirençli olma riski; hospitalizasyon süresi ile progresif olarak artar. Uzun süre hospitalize edilmiş veya uzun süre antibiyotik kullanmış veya her

ikisine de maruz kalmış hastalarda *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* gibi organizmalar ile enfekte olabilirler (Klompas M. 2014).

Ventilatör ilişkili pnömoni vakalarının büyük çoğunluğu, özellikle aspirasyon pnömonisi ve ARDS, polimikrobiyaldir. *Candida* türleri enterokoklar ve KNS'ler (*Koagülaz-negatif Staphylococcus*) hemen her zaman invazyon değil kolonizasyon olarak değerlendirilir (Klompas M. 2014). Bazı durumlarda orofarinkste sıklıkla bulunan bakteriler alt solunum yollarında klinik olarak anlamlı sayılara ulaşabilirler. Bu bakteriler arasında *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium türleri*, *koagülaz-negatif Staphylococcus (KNS)* ve *Neisseria* türleri sayılabilir (Kalanuria AA. 2014).

Bazı komorbid hastalıklar bazı patojenler için predispozisyon yaratır. Kistik fibrozis hastaları *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya yatkındır. Kronik obstrüktif pnömoni hastaları *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* için daha yüksek oranlara sahiptir (Klompas M. 2014).

Çoklu ilaca dirençli (MDR) mikroorganizmaların prevalansı klinikler arasında değişkenlik gösterir. Hastanın özgeçmişinde son doksan gün içerisinde iki veya daha fazla gün hastanede yatış öyküsü bulunması, bakım evinde kalması, son otuz gün içerisinde kemoterapi veya antibiyotik tedavisi almış olması ve hemodiyaliz hastası olması dirençli bakteriler açısından risk teşkil etmektedir (Kalanuria AA. 2014). MDR için risk faktörleri; hastalığın ciddiyeti, uzamış mekanik ventilasyon, daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, daha önce hospitalizasyon veya ileri bakım desteği alıyor olmak ve immün süpresyondur (Klompas M. 2014).

Pnömoni ciddiyeti, pnömoniye neden olan mikroorganizma ile korelasyon gösterir. Entübe edilmiş hastalarda edilmeyenlere göre MRSA ve gram negatif patojenler daha sık görülür (Klompas M. 2014).

Fungal ve viral nedenlere bağlı ventilatör ilişkili pnömoni oldukça düşük bir insidansa sahiptir ve genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda görülür (Kalanuria AA. 2014, Öztuna F. 2010). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi pnömonilerin üçte birinden sorumlu organizma virüslerdir. Hastanede yatan hastalarda ve aynı zamanda mekanik ventilasyon alan hastalar da dahil olmak üzere, görülen influenza ve diğer solunum virüsleri salgınlarına dair raporlar mevcuttur (Klompas M. 2014).

Tablo 2.2.VİP etkenlerinin dağılım tablosu (Kalanuria AA. 2014)

Etken Mikroorganizma	Oran	Alt tipler
Pseudomonas spp.	% 24,4	
Staphylococcus aureus	% 20,4	>% 50 MRSA
Enterobacteriaceae	% 14,1	Klebsiella spp. Escherichia coli Proteus spp. Enterobacter spp. Serratia spp. Citrobacter spp.
Streptococcus spp.	% 12,1	
Hemophilus spp.	% 9,8	
Acinetobacter spp.	% 7,9	
Neisseria spp.	% 2,6	
Stenotrophomonas maltophilia	% 1,7	
Koagülaz negatif staphylococcus	% 1,4	
Diğerleri	% 4,7	Corynebacterium Moraxella Enterococcus Funguslar

VİP etkeni olan mikroorganizmaların antimikrobiyallere direnç mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir;*Pseudomonas spp*: eflux pompasında upregülasyon, dış membran porin kanalı ekspresyonunda azalma, plazmid aracılı metallo-beta-laktamaz aktivitesi; Enterobacteriaceae ailesinde ise: Plazmid aracılı ESBL üretimi, plazmid aracılı AmpC-tip enzim üretimi; *Acinetobacter spp*:metalloenzimler veya karbapenemaz üretimi ile direnç geliştirirken, saptanan S. aureus suşlarının %50'den fazlası MRSA'dır. Penisilin bağlayıcı protein (PBP) üretimi ile beta-laktam antibiyotik

affinitesinde azalma ve bu özellik mecA geni tarafından kodlanmaktadır (Kalanuria AA. 2014).

Nozokomiyal pnömoninin mikrobiyolojisi, pnömoni gelişmeden önceki hastanede yatış süresine, hastalığın ciddiyetine, komorbid durumlara, hastaneye başvuru nedenine ve önceki antibiyotik kullanımına bağlı olarak değişebilmektedir (Klompas M. 2014). Hyllienmark ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakımda takip edilen 346 hastanın bronkoskopi ile elde edilen patojenlerin ventilatörde kalma süreleri ve hastanede yatış sürelerinin değerlendirildiği çalışmada elde edilen veriler özetlenmiştir (Klompas M. 2014, Hyllienmark P. 2012)

Tablo 2.3. VIP patojenlerinin, ventilatörde kalma süreleri ve hastanede yatış süreleri ile değerlendirilmesi (Hyllienmark P. 2012).

Patojen	Median ventilatör günü	Median hastanede yatış gün sayısı
β hemolitik streptokoklar	0,26 (0,01 – 1,91)	1,15 (0,38 – 2,24)
Streptococcus pneumoniae	1,20 (0,45 – 1,79)	1,33 (0,78 – 2,03)
Heamophilus influenzae	1,94 (1,20 – 2,88)	2,12 (1,44 – 3,12)
Staphylococcus aureus	0,96 (1,15 – 2,24)	2,70 (1,68 – 5,36)
Escherichia coli	2,01 (0,45 – 5,11)	4,26 (2,18 – 6,85)
Klebsiella türleri	2,10 (0,53 – 5,65)	4,83 (2,43–10,94)
Diğer Enterobakteriler	2,55 (0,39 – 5,76)	4,40 (2,27–13,32)
Acinetobacter türleri	2,86 (0,24 – 5,90)	4,25 (1,61 – 5,90)
Pseudomonas aeruginosa	3,79 (1,09 – 10,48)	5,29 (2,85–18,66)
Stenotrophomonas Maltophilia	5,73 (2,70 – 15,72)	11,09(5,75–34,35)

2.11. TANI

Günümüzde VIP tanısı için evrensel ölçüde kabul edilmiş bir altın standart tanı kriteri yoktur (Kalanuria AA. 2014). Mekanik ventilasyon; kritik hastalığı ve solunum yetmezliği olan hastalar için yaşam kurtarıcı,esansiyel tedavi şeklidir ve her yıl ABD’de 300.000’den fazla hasta mekanik ventilasyon desteği almaktadır. Mekanik ventilasyon almakta olan hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar arasında VIP, sepsis, ARDS, pulmoner emboli ve barotravma ile pulmoner ödem sayılabilir. Bu komplikasyonlar mekanik ventilasyonda

kalma süresinin uzaması ve yoğun bakım ünitesi ve hastanede yatış süresinin uzaması, artmış sağlık bakımı maliyetleri, fonksiyon kaybı ve ölüm riskinde artışa neden olmaktadır (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf).

Günümüzde VİP için kullanılan tanım geçerli ve güvenilir değildir. En yaygın kullanımda olan VİP kriterleri ve tanımları ne sensitif ne de spesifiktir (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf).

Bu nedenle VİP tanısı değişik duyarlılık ve özgüllüğe sahip klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin birlikte kullanılması ile konulur (Craven DE. 2000).

Amerikan Toraks ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri'nin kılavuzları karma bir tanısal yaklaşımı önermektedir. Buna göre:

a) Üç tane enfeksiyon bulgusundan (ateş > 38°C, lökositoz/ lökopeni, pürülan sekresyon) en az ikisinin varlığında yeni yada ilerleyici pulmoner infiltrasyon varlığı bulunmalı,

b) VİP şüphesi varsa alt solunum yollarından örnek alınıp mikroskopik ve kültür ile değerlendirilmeli ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı,

c) 2 ve 3. günlerde kültür sonuçları ile klinik değerlendirilmeli (American Thoracic Society 2005).

VİP tanımında kullanılan klinik radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular aşağıda özetlenmiştir (Öztuna F. 2010).

Kesin VİP değil; postmortem akciğer enfeksiyonuna ait histopatolojik bulguyokluğu ve kesin olarak tanımlanmış alternatif etiyoloji ve negatif güvenilir alt solunum yolu örneğinin olması (Öztuna F. 2010).

Olasılıkla VİP değil; uygun örnekte üreme olmaması ile birlikte, antibiyotik kullanılmaksızın klinik olarak VİP kuşkusunda gerileme, ateş ve infiltratları açıklayacak alternatif tanının olması (Öztuna F. 2010).

Olası VİP; akciğer grafisinde yeni, progresif veya persistan infiltrasyon, lökositoz, ateş > 38°C ve gaz değişim bozukluğu bulguları, yoğun sekresyon ile birlikte pozitif kantitatif kültür, eş zamanlı pozitif kan kültürü üremesi veya pozitif plevra kültürü üremesinden en az birinin olması (Öztuna F. 2010).

Kesin VİP; akciğer grafisinde yeni, persistan veya progresif infiltrasyon, lökositoz, ateş > 38°C ve gaz değişim bozukluğu bulguları, yoğun sekresyon ile birlikte pulmoner abselerden pozitif iğne aspirasyon kültürü, açık akciğer biyopsisi yada postmortem örneklerde histopatolojik olarak pnömoni ve akciğer parankiminden yapılan kantitatif kültürde 10⁴ cfu/ml üreme olması olarak tanımlanır (Öztuna F. 2010).

Klinik Bulgular

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda en az 48 saat sonra akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan veya progresyon gösteren infiltrasyon ile aşağıdaki kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır (Koenig SM. 2006, Kalanuria AA. 2015).

1. Lökositoz ($>12000/\text{mm}^3$) veya lökopeni ($<4,000/\text{mm}^3$)
2. Ateş ($>38^\circ\text{C}$) veya hipotermi ($<36^\circ\text{C}$)
3. Pürülan trakeal sekresyon
4. Hipoksemi; ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 'de %15 veya daha fazla düşme)

Pürülan trakeobronşial sekresyon olması VIP tanısı için %69 sensitif ve %75 spesifiktir. VIP tanısı kriterlerinin sağlanmasında üç kriter ile değerlendirildiğinde sensitivite %23'e düşerken, tek bir kriter ile değerlendirme yapıldığında VIP tanı spesifitesi %33 olmaktadır (Koenig SM. 2006).

Radyoloji

Akciğer grafisinde yeni gelişen veya ilerleyen infiltrasyon varlığı ventilatör ilişkili pnömoniye düşündürmelidir. Alveolar infiltrasyonlar ve hava bronkogramları VIP için otopsi ile desteklenen en sensitif radyografik bulgudur ve sensitiveleri %83-88'dir. Ancak spesifik değildir ve spesifite değeri %58-26'dır. Akciğer grafisinde tespit edilen fokal, unilateral infiltrasyonlar bilateral infiltrasyonlara göre daha spesifiktir (spesifite değerleri sırasıyla %80-%47'dir) ancak vakaların sadece %21'inde görülmektedir (Klompas M. 2014).

Radyografik progresyon tek başına histolojik pnömoninin varlığı ve yokluğunu bildirme adına zayıf bir göstergedir (Klompas M. 2014). Akciğer grafisinde saptanan infiltrasyonlar veya konsolidasyon gibi bulgular da yalnızca pnömoniye özgü değildir ve kanserler, kimyasal pnömoni, atelektazi, konjestif kalp yetmezliği, plevral effuzyon, pulmoner hemoraji, geçirilmiş cerrahiye bağlı skar dokuları, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pulmoner fibrozis ve ek olarak travma hastalarındaki kontüzyon ve laserasyonlar veya ARDS'de de bu bulgulara rastlanabilir (Kalanuria AA. 2014, Klompas M. 2014).

Tejerina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VIP tanımına uyan 253 hasta değerlendirilmiştir. VIP, yeni radyolojik infiltrasyonlara ek olarak lökositoz, ateş ve pürülan sekresyonlar üçlüsünden en az ikisi ile kombine edildiğinde sensitivite %65, spesifite %36 bulunmuştur. Radyografik infiltratları lökositoz ateş ve pürülan sekresyon kriterlerin üçü ile değerlendirildiğinde spesifite %91'e çıkarken sensitivitenin %16'ya

düştüğü bulunmuştur. Trekeal aspirat kültür pozitifliği ile kombine edildiğinde ise spesifite %93, sensitivite %99 oranına yükselmiştir ancak sensitivitenin maliyeti artmıştır (Klompas M. 2014. Tejerina E 2010).

Bazı çalışmacılar tanıya yardımcı olmak için skortlama sistemi geliştirmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ‘‘Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru’’ (CPIS)dur. Orijinal skor sistemi ateş, lökosit sayısı, solunumsal sekresyonun kantite ve kalitesi, kültür bulgularının gram boyanma durumu, PaO₂/FiO₂ oranı ve radyografik bulgulardan oluşan altı kriterden oluşur. Her kriter için 0’dan 2’ye kadar puanlandırma yapılır. 6 ve üzeri puan pnömoni olarak yorumlanır. Birçok araştırmacı basit uygulanması veya VIP için erken tanı koymada yardımcı olması nedeniyle modifiye CPIS sisteminin kullanılmasını önermektedir (Klompas M. 2014).

Tablo2. 4. CPIS (Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru)

Değişkenler	0 puan	1 puan	2 puan
Vücut sıcaklığı °C	≤36.1, ≤38.4	≥38.5, ≤38.9	≤39, ≤36
Lökosit sayısı	≥4000, ≤11.000	<4000, >11000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	>240 ya da ARDS		<240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokelize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok veya hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var *	

*gram boyamada saptanan ile aynı mikroorganizma ürerse 1 puan eklenir (Klompas M. 2014).

Bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan mortalite tahmin skortlaması 1981 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Sistemi) skorudur. APACHE, önceden gelişmiş olan mevcut hastalık, hastanın rezervi ve akut hastalığın şiddeti gibi hastalara ait üç etkene bağlı olarak geliştirilmiştir (107-106) Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme sistemi 1985’te basitleştirilmiş ve böylece günümüzde en sık kullanılan skortlama sistemi, APACHE II oluşmuştur (tablo2.5.) (106). 24 saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek APACHE skoru ile mortalite arasında çok bariz ilişki mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru

yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır (Sakarya M. 2006, Karabıyık L: 2010).

Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için, akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğundan ağırlıklı puan olarak eklenmiştir. Ciddi organ sistem bozukluğu ya da immünsüpresyon öyküsü olanlarda, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlara 5 puan verilirken, elektif yatışlara 2 puan verilmiştir (Sakarya M. 2006, Karabıyık L: 2010).

Yaygın kullanılmasına karşın bazı yetersizlikleri bulunmaktadır: yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı ve mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır (Karabıyık L: 2010).

Tablo2. 5 APACHE II skorum sistemi

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp hızı (atım /dakika)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum sayısı(/dakika)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon FiO ₂ ≥0.5 ise alveolar gradient DO ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO ₂ <0.5					>70	61-70		55-60	<55
Arteryal pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-179	<110

Potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinin (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Akut renal yetmezlik x2									
Hemotokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (/mm³x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GLaskow koma skoru (GKS)									
Puan =15-gerçek GKS									
A.toplam akut fizyoloji skoru(yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)									
B.Yaş puanı (yıl):<44=0 puan ,45-54=2 puan ,55-64=3 puan ,65-74 =5 puan,≥75=6 puan									
C. kronik sağlık puanları :geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immun supresyon varsa *									
a) opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta =5 puan b) elektif postoperatif hasta =2									
Toplam APACHEII skoru = A+B+C									

*hepatik :biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon ,buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları,karaciğer yetmezliği,ensefalopati,koma Kardiovasküler :istirahatte angina ve kardiak semptomlar,Solunumsal:Aktiviteleri kısıtlayıcı kronik restriktif,obstrüktif hastalık,kronik hipoksi,hiperkapni,sekonder polisitemi,ciddi pulmoner hipertansiyon,mekanik ventilasyon,Renal:Kronik hemodiyaliz,periton diyalizi,immunsupresyon:immunsüpresör,kemoterapi,radyoterapi,yüksek doz steroid alımı (lösemi,lemloma,AIDS gibi hastalıklarda) (Sakarya M. 2006).

SÜRVEYANS AMACI İLE KULLANILAN VİP TANIMLARI

Sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyonların süreyansında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan olgu tanımlamaları 1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından geliştirilmiş ve Ocak 1988 tarihinden itibaren "National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)" kapsamındaki hastanelerde yürütülen süreyans çalışmalarında uygulanmaya başlamıştır.

VİP tanımları 2008 yılında gözden geçirildikten sonra, günlük uygulamada karşılaşılan bazı eksiklikler ve zorlukların giderilmesi, olgu tanımları ,bildirim süreçleriyle ilgili daha net, kolay uygulanabilir algoritmaların belirlenmesi için CDC tarafından 2011 yılında oluşturulan çalışma gruplarının ulaştığı sonuçlar temel alınarak 2013 yılında tekrar

güncellenmiştir. Hastalarda mekanik ventilasyona bağlı gelişen pnömoni, pulmoner ödem, ARDS, atelektazi gibi önlenabilir komplikasyonların tamamı “Ventilatör İlişkili Olay (VİO)” tanımı altında toplanmıştır. Ocak 2015’te bu tanı kriterleri tekrar güncellenmiştir. (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf, Balkan II. 2013).

Daha önce “National Healthcare Safety Network (NHSN)” nozokomiyal pnömoni tanı kriterlerinde yer alan değişkenlik, görecelilik nedeniyle oldukça heterojen bulgularla bildirimi yapılan VİP olgularıyla ilgili olarak; akciğer radyolojisi tanı kriteri olmaktan çıkartılmış, pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) ve/veya FiO₂ düzeylerinde anlamlı artışla tanımlanan oksijenlenme bozukluğu tanıda belirleyici hale gelmiş, olgu tanımlarında ise “Ventilatör İlişkili Olay (VİO)” başlığı altında; “Ventilatör İlişkili Durum (VİD)”, “İnfeksiyona Bağlı Ventilatörle İlişkili Komplikasyon (İVİK)”, muhtemel VİP” gibi farklı klinik kategorilerin tanımlanmasıyla yeni bir süveyans algoritması oluşturulmuştur.

VİO tanı algoritması süveyansta kullanılmak içindir. Klinik tanımlama algoritması değildir ve hastaların klinik yönetiminde kullanmak için uygun değildir (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf, Balkan II. 2013).

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ OLAY (VİO)

Mekanik ventilasyonun birinci günündeki artmış günlük minimum PEEP veya FiO₂’yi takip eden iki günlük süre olarak tanımlanmıştır. Stabilite veya düzelme döneminden sonra hastada aşağıdaki oksijenasyonun kötüleşmesi kriterlerinden en az birisi vardır:

- 1) Stabilite veya düzelme dönemini takiben günlük minimum FiO₂ değerlerinde ≥ 2 gün süreyle aralıksız olarak ≥ 0.20 (20 puan) artış olması
- 2) Stabilite veya düzelme dönemini takiben günlük minimum PEEP değerlerinde ≥ 2 gün süreyle aralıksız olarak ≥ 3 cmH₂O artış olmasıdır (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf, Balkan II. 2013).

İNFEKSİYONA BAĞLI VENTİLATÖR İLİŞKİLİ KOMPLİKASYON (İVİK)

VİD kriterini karşılayan hasta vemekanik ventilasyonun 3 gün veya daha fazla uygulanmasından sonra ve oksijenasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki iki gün içinde aşağıdaki kriterlerden ikisi de hastada bulunmalıdır:

- 1) Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$, veya WBC $\geq 12,000/\text{mm}^3$ veya $\leq 4,000/\text{mm}^3$
- 2) Yeni bir antimikrobiyal ajanın başlanması ve ≥ 4 gün devam edilmesi

MUHTEMEL VİP

VID ve İVİK kriterini karşılayan hastada mekanik ventilasyonun ≥ 3 gün uygulanmasından sonra ve oksijenasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki iki gün içinde aşağıdaki kriterlerden biri hastada bulunmalıdır:

- 1) Pürülan solunum sekresyonu olmadan aşağıdaki örneklerden pozitif kültür olması.
 - Pozitif endotrakeal aspirat kültürü, $\geq 10^5$ CFU/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç
 - Pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü, $\geq 10^4$ CFU/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç
 - Pozitif akciğer dokusu kültürü, $\geq 10^4$ CFU/gr veya eşdeğer semikantitatif sonuç
 - Pozitif korunmuş fırça örneği kültürü, $\geq 10^3$ CFU/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç

- 2) Pürülan solunum sekresyonu ;

Akciğerler, bronşlar veya trakeadan gelen sekresyonları tanımlar ve 100x büyütmede ≥ 25 nötrofil ve ≤ 10 epitel görülmesi ve endotrakeal aspirat, balgam, bronkoalveolar lavaj, akciğer dokusu veya korunmuş fırça örneklerinde kültür pozitifliği olması gerekir.

- 3) Aşağıdakilerden birinin pozitif olması

- Pozitif plevral sıvı kültürü (örnek torasentezle veya göğüs tüpü yerleştirilirken alınmalıdır, sonradan göğüs tüpünden alınan örnek kabul edilmez)

- Pozitif akciğer histopatolojisi; 1) bronşıoller ve alveollerdeki nötrofil akümülyasyonu olan abse formasyonu veya konsolidasyon odağı 2) akciğer parankiminin fungus ile invazyonuna ait kanıtlar (hifler, psödohipler veya maya formları) 3) aşağıda listelenen viral patojenler ile olan enfeksiyona ait kanıtlar bu değerlendirmeler akciğer dokusundan immun histokimyasal değerlendirmeler, sitoloji veya mikroskopi ile elde edilir.

- Legionella* spp için test pozitifliği

- Solunum sekresyonlarından İnfluenza virus, Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, insan metapneumovirus ve coronavirus için test pozitifliği (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf, Balkan II. 2013).

MİKROBİYOLOJİK TANI

Ventilatör ilişkili pnömoninin klinik değerlendirilmesi mutlaka mikrobiyolojik tetkikler ile desteklenmelidir (Öztuna F. 2010). Ventilator ilişkili pnömoni (VIP)'nin mikrobiyolojik tanısında kullanılabilecek ideal yöntemle ilişkin bir görüş birliği oluşmamıştır. Bakterilerle

trakea ve entübasyon tüpü hızla kolonize olduğundan, balgam veya trakeal aspirat kültürü, etken organizmaların belirlenmesinde sınırlı değere sahiptir (Sevinç C. 2007).

Alt solunum yolu sekresyonlarının invaziv yöntemlerle elde edilmesi veya non-invaziv olarak elde edilen trakeal aspirat örneğinin kantitatif kültürünün tanısal açıdan daha değerli olacağı genel olarak kabul görmektedir (Sevinç C. 2007).

Mikrobiyolojik tanı için invaziv ya da non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Noninvaziv yöntemler kan kültürü, plevral sıvı kültürü ve endotrekeal aspirasyondur. İnvaziv tanı yöntemleri bronkoskopik ,non-bronkoskopik ve açık akciğer biyopsisidir (Karalezli A. 2010, Öztuna F 2010).

VİP tanısı için alt solunum yolu örneği alınması işlemi,mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır. Olasılıkla, başlanacak olan ampirik antibiyotik tedavisinin “baskılayıcı” etkisi yanında,vücutta enfeksiyona karşı oluşacak “konakçı yanıtı”, etken üretilmesi şansını önemli ölçüde azaltacaktır (Sevinç C. 2007).

Non-invaziv teknikler:

1.Kan ve plevra Kültürü

Steril yöntemlerle alınan kan kültürü örneğinde etken üretilmesi, VİP tanısında oldukça değerlidir. Kan kültürü VİP olgularının %3-37'sinde pozitif olarak sonuçlanabilmektedir. Sensitivitesi yaklaşık %10-25 olarak bildirilmektedir.Vakaların %64'ünde solunum sistemi dışı bir enfeksiyon kaynağı bulunmuştur(Karalezli A. 2010, Sevinç C. 2007). Plevral effüzyon %10 oranında saptanır ve torasentez ile mikrobiyolojik inceleme önerilmektedir (Öztuna F. 2010).

2.Derin Trakeal Aspirasyon (Endotrakeal Aspirasyon)

Günün her saatinde uygulanabilen kolay, hızlı,basit ve ucuz bir tekniktir. Tanısal değerinin sınırlı olması dezavantajdır. Ayrıca kantitatif olmayan kültür yöntemlerinin kullanılması durumunda kolonizasyon ile ilişkili yalancı pozitifliklere neden olup gereksiz antibiyotik kullanımının artmasına neden olmaktadır (Karalezli A. 2010, Sevinç C. 2007).

Trakeal aspirasyon kültürü örneklemede 100.000 koloni/mL anlamlı olup, duyarlılığı %70, özgüllüğü %72'dir. Bununla birlikte 1.000.000 koloni/mL üreme saptanırsa %82 duyarlılık ve %83 özgüllüğe ulaşılır (Sevinç C. 2007).

Genel olarak sensitivitesi yüksek (%60-90) ve spesifitesi ise düşüktür (%0-30)(18). Antibiyotik kullanmıyorsa veya 72 saat içinde antibiyotiklerde değişiklik yapılmamış

hastalarda, negatif kantitatif endotrakeal aspirasyon kültürü VİP için güçlü negatif prediktif (%94) değere sahiptir (Karalezli A. 2010)

Kantitatif kültürlerde 10^5 - 10^6 cfu/mL değeri sınır değer olarak alındığında bronkoskopik tekniklere yakın tanısal değeri vardır. Bronkoskopi yapılamayan durumlarda, özellikle erken dönemde yapılacak trakeal aspirat kültürü, iyi bir alternatif olabilir(Karalezli A. 2010, Öztuna F. 2010, Sevinç C. 2007).

NONBRONKOSKOPIK YÖNTEMLER

Mekanik ventilatör deki hastalarda alt solunum yollarında kullanılan yöntemlerdendir (Karalezli A. 2010).

Bronkoscopisiz (körlemesine) Kateterler

Bronkoskop kullanılmaksızın entübasyon tüpünün içinden, direkt olarak ve körlemesine yapılan örneklemelerdir. Özel kateterler kullanılır. Bu uygulamalar “körlemesine bronkoalveolar lavaj (BAL)” ya da “körlemesine korunmuş fırçalama” işlemlerini kapsar. Birçok araştırmada bu yöntemler ile elde edilen sonuçların (özellikle yaygın infiltrasyonu olan olgularda), bronkoskopi eşliğinde yapılanlara benzer olduğunu ortaya koymuştur.

Distal örnekleme,mini-BAL:Bronkoscopisiz BAL işleminde; korunmalı aspirasyon kateteri, entübasyon tüpü içinden körlemesine distal hava yollarına kadar ilerletilir. Daha sonra iç kanül, koruyucu kılıf içinden ileriye doğru ilerletilir ve direnç ile karşılaşılınca 20-150 ml serum fizyolojik verilir. Geriye aspire edilerek örnek toplanır. Spesifitesi %66-96,sensitivitesi %63-100 olarak bildirilmektedir. Kullanımı kolaydır. Entübasyon tüpünün içinden körlemesine BAL örneği almak için tasarlanmış özel kateterler kullanılır (Sevinç C. 2007,Rotstein C. 2008).

Non-bronkoskopik korunmuş fırçalama: Bronkoscopisiz korunmuş fırçalama işleminde,çift lümenli kateter, entübasyon tüpü içinden, distal hava yollarında takılma hissedilinceye kadar ilerletilir. Sonra ise içerideki korunmalı fırça çıkarılıp fırçalama yapılır. Fırça tekrar geriye çekilerek, kateter dışarıya alınır. Fırçanın ucu steril yöntemlerle kesilip, 1 mL serum fizyolojik içinde laboratuvara gönderilir. Nonbronkoskopik korunmuş fırçalama işleminin spesifitesi ise %50-100 ve sensivitesi %33-100 olduğu saptanmıştır (Sevinç C. 2007,Rotstein C. 2008).

BRONKOSKOPIK TEKNİKLER

Fiberoptik bronkoskopi (FOB), distal hava yollarına ulaşarak parankimal doku ve bronş örneğini almamkanı sağlar. Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş fırçalı örnekleme (PSB).

Bronkoalveoler Lavaj (BAL)

Bronkoalveoler lavaj işleminde, bronkoskop distal hava yollarına ilerletilir. 20 ml'lik steril serum fizyolojik ile toplam 100-150 mL ile yıkama yapılır . Olabildiğince fazla miktarda (%40-60) aspire edilen materyal, kantitatif kültür için gönderilir (Sevinç C. 2007). Örnekleme yapılacak alan , radyolojik görüntülemeye konsolidasyonun yoğun olduğu bölgeden alınır. Bronkoalveoler lavaj yapılmadan önce hava yoluna lokal anestezi verilmemesi,antibiyotik başlanmadan önce alınması, geriye aspire edilen sıvı volümünün fazla olması BAL'ın tanısal katkısını arttırmaktadır (Karalezli A. 2010, Sevinç C. 2007). Enfeksiyon varlığı için,kabul edilen pozitif kültür sınır değeri 10^4 cfu/mL'dir. VİP tanısında BAL'ın sensitivitesi cutoff noktası ile orantılıdır. Spesifite ise %45-100 arasındadır(Karalezli A. 2010, Rotstein C. 2008).

Mekanik ventilator bağlı iken, BAL yapılan olgularda %13-28 oranlarında hipoksemi geliştiği rapor edilmektedir. Ateş yükselmesi ve ortalama arteriyel basınçta düşme ile kendini gösteren sepsis benzeri tablo gelişebilmektedir (Sevinç C. 2007).

Korunmuş BAL

Kontaminasyonu engellemek için özel olarak geliştirilmiş, ucunda balon bulunan, bir bronş segmentine yönlendirilen kateterin ucundaki balon şişirilerek tıkama yapılır, ardından iç kateter çıkartılıp, korunmuş bronkoalveoler lavaj işlemi yapılır. Sonuçları daha güvenilirdir (Sevinç C. 2007).

Bronkoskopik Korunmuş Fırçalama (PSB)

1979 yılında Wiberley ve arkadaşlarınca kullanılmaya başlanmış olup, trakea veya entübasyon tüpündeki organizmalarla kontaminasyonu önlemekte ve güvenilir alt solunum yolu örneği elde etmeye olanak sağlamaktadır. Daha önceden planlanan akciğer alanına getirilen bronkoskop içinden, çift lümenli ve ucunda balmumu tıkaç bulunan kateter segment içine görerek ilerletilmekte,kateterin distaldeki iç lümeninin ucundaki balmumu uzaklaştırılmaktadır. Daha sonra fırça çıkarılıp, fırçalama işlemi yapılmakta bundan sonra trakea, entübasyon tüpü veya diğer olası kontamine alanlara hiç temas etmemiş olan fırça tekrar kateter içine geri çekilmektedir. Bronkoskop ve kateter dışarı çıkarılıp, dışarıda steril yöntemlerle, el değmeden ve fırçanın distal 2 cm'lik ucu steril makasla kesilip, 1 ml serum

fizyolojik ya da ringer laktat bulunan steril kap içerisinde, laboratuvara ulaştırılmaktadır (Sevinç C. 2007). Kolonizasyon ile infeksiyonu ayırmada ya da etken izole etmede “gold standart” olarak kabul edilmektedir. Pozitif kültür olarak kabul edilebilmesi için, sınır değer olarak 10^3 cfu/mL alınmaktadır. VİP tanısı ve etken tanımlamada, yöntemin duyarlılığı %82-100, özgüllüğü %60-77, negatif prediktif değeri %85-100, pozitif prediktif değeri %43-74 arasındadır (Sevinç C. 2007).

Dezavantajları; yalancı negatiflik oranlarının yüksek olabilmesi (%30-40), pahalı olması, deneyimli kişilerce yapılmasının ve değerlendirilmesinin gerekmesidir. Antibiyotik kullanmakta olan olgular, pürülan bronşiti olan olgular ve altta yatan yapısal akciğer hastalığı olanlarda (KOA, bronşektazi, kistik fibrozis gibi) tanısal değeri daha düşüktür (Sevinç C. 2007).

Transtorastik İğne Aspirasyonu

Diğer tanısal yöntemlerle etkenin belirlenemediği durumlarda , özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda VİP tanısında kullanılabilen, nadiren başvuru olan bir tanısal yöntemdir (Sevinç C. 2007). Pnömotoraks ve hemoraji riski nedeniyle sık kullanılmaz (Karalezli A. 2010).

İnvaziv yöntemlerin kullanılacağı olgularda hangi yöntemin kullanılacağını seçimi; klinisyenin deneyimi, laboratuvar olanakları ve deneyimi, maliyet-yarar hesabı ve altta yatan hastalığa göre değişir (Sevinç C. 2007).

DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

Tedaviye cevap vermeyen olgularda Leigella idrar antijeni, Mycobacterium Tuberculosis, Cytomegalovirus, Aspergillosis, viral antijen testleri araştırılmalıdır (Karalezli A. 2010).

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

VİP tanısında günümüzde, mikrobiyolojik tetkik sonuçları esas alınmaktadır. Bu süreç 24-48 saat almaktadır ve bu süre kritik durumdaki hastalar açısından düşünüldüğünde oldukça uzun bir zamandır. VİP tanı ve tedavisinde zaman kazanmak ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak amacıyla araştırmacılar tarafından biyokimyasal tetkikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında prokalsitonin, sTREM-1 (23) ve Pentaksin 3 sayılabilir (Karalezli A. 2010).

PROKALSİTONİN

Bakteriyel enfeksiyonlarda viral ve nonspesifik inflamatuvar hastalıklara göre daha yüksek seviyelerde bulunması nedeniyle bakteriyel enfeksiyon tanısında umut verici bir marker olarak öne çıkmaktadır. Bundan dolayı antibiyotik tedavisi başlanması veya kesilmesi kararında klinik açıdan klinisyenlere yol göstericidir (Lee H. 2013).

Bakteriyel enfeksiyonlarda PCT'nin yükseldiği ilk olarak 1993 yılında gösterilmiştir (Cho S-Y. 2014) . Prokalsitonin (PCT), moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir prohormondur (Meisner M. 2014). PCT, kalsitoninin bir prohormonu olmasına rağmen biyolojik aktiviteleri birbirinden çok farklıdır (Meisner M. 2014). Sağlıklı kişilerde tiroidin c hücreleri (Matthaiou DK. 2012) ve akciğerin k hücrelerinde, yüksek serum kalsiyum konsantrasyonları veya neoplastik değişiklikler PCT gen transkripsiyonuna neden olur (Lee H. 2013) ve PCT'nin 116 amino asitlik sentezi meydana gelir. Daha sonra 60-91'e kadar olan amino asit klevajı ile kalsitonin üretilir. Kalsitoninin tek biyolojik aktivitesi serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürmektir (Lee H. 2013). Enfeksiyon durumunda esas olarak ekstrasitroid hücrelerden örneğin akciğer nöroendokrin hücreleri ve monositlerden salınır (Matthaiou DK. 2012).

PCT, normalde dolaşımda çok az miktarda bulunur. Sağlıklı erişkinlerde PCT'nin normal değeri 0.1 ng/ml'nin altındadır. Miadında doğan bebeklerde yüksek seviyede olması normaldir ve pik değerine yaşamın ilk 24 saatinde ulaşır. Bunun dışındaki prokalsitonin yükselmeleri enfeksiyöz durumlar veya neoplaziler ve akut miyokart infarktı gibi non-enfeksiyöz nedenler ile olur (Meisner M. 2014, Matthaiou DK. 2012). Yaygın inflamatuvar salınım direkt olarak mikrobiyal toksinler (endotoksinler) üzerinden indüklenebilirken, indirekt olarak humoral ve hücre aracılı konak yanıtı (IL-1 β , TNF- α ve IL-6) aracılığı ile indüklenir (Lee H. 2013).

Prokalsitonin sistemik inflamasyon veya ciddi bakteriyel enfeksiyonların ilk 2-4 saatinde tespit edilebilir şekilde beş bin kata kadar yükselir ve bu seviye tam iyileşme olana kadar yüksek seyredir. PCT'in biyolojik yarı ömrü 22 -26 saattir (Lee H. 2013).

Dandona ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı gönüllülerde *Escherichia coli* endotoksininin injeksiyonu sonrasında yaklaşık 4 saat içinde PCT düzeyleri ölçülemeyen miktardan 4 ng/ml'ye yükselmiş olup 8-24 saat boyunca aynı düzeyde devamlılık göstermiştir. Oysa TNF- α ve IL-6, endotoksin injeksiyonundan 2-3 saat sonra en yüksek düzeye ulaşırlar ve 24 saat sonra serumda ölçülemeyecek düzeylere gerilerler (Dandona P. 1994).

C reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak PCT viral enfeksiyonlarda nadiren yükselir. Bu özelliği ile viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında kullanılır (Lee H. 2013).

Tablo2. 6. Hiperprokalsitoninemi nedenleri (Lee H. 2013).

Hiperprokalsitoninemi Nedenleri
Nöroendokrin tümörler
Medüller tiroid kanseri
Küçük hücreli akciğer kanseri
Karsinoid sendromu
Noninfeksiyöz sistemik inflamasyon
İnhalasyon yanığı
Pulmoner aspirasyon
Pankreatit
Sıcak çarpması
Mezenter iskemisi
Ağır enfeksiyon
Bakteriyel
Viral
Parazitik
Sepsis
Travma
Mekanik hasar
Yanıklar
Cerrahi

Günümüzde prokalsitonin seviyelerinin en sık kullanıldığı dört alan vardır.

- 1) Kritik durumdaki septik hastaların mortalite değerlendirilmesinde,
- 2) Kronik bronşiti olan hastaların akut alevlenmelerinde, toplum kökenli pnömoni,sepsiste ampirik antibakteriyel terapiye rehberlik etmesi açısından,
- 3) Amipirik antibakteriyel tedavinin efektif olup olmadığını değerlendirmede,
- 4) Son olarak PCT seviyelerinin en yararlı kullanım alanı antibakteriyel tedaviye daha fazla gerek olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmasıdır (Lee H. 2013).

Tablo2.7. Solunum yolu infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavide PCT kullanımı (Lee H. 2013)

PCT < 0,1 µg/L	Hiç olası olmayan bakteriyel infeksiyon	Antimikrobiyal tedaviye gerek yok	-6-24 saat içinde tetkik tekrarlanmalı -Klinik duruma ve sonuçlara göre yeniden değerlendirilmeli
PCT 0.1-0.25 µg/L	Olası olmayan bakteriyel infeksiyon	Antimikrobiyal tedaviye gerek yok	Düşük PCT seviyelerine rağmen antimikrobiyal tedavi başlanabilecek durumlar - Solunumsal ya da hemodinamik açıdan instabilite - Yaşamı tehdit eden durumlar - Yoğun bakım ihtiyacı - Amfizem bulunması - Kültür pozitifliği
PCT > 0.25-0.5 µg/L	Olası bakteriyel infeksiyon	Antimikrobiyal tedavi gerekli	Klinik seyir dikkate alınarak 3,5 ve 7. Günlerde PCT tetkiki tekrarlanmalı
PCT >0.5 µg/L	Oldukça olası bakteriyel infeksiyon	Antimikrobiyal tedavi gerekli	Bu cutoff değerinin üzerinde antimikrobiyal tedavi kesilir. Pık PCT seviyesi yüksekse %80-90'a düşüş durumunda tedavi kesilir. PCT hala yüksekse tedavinin yanlış olduğu düşünülmelidir.

PCT, sepsisin tanısı ve mikrobiyal invazyonun ciddiyeti ve yaygınlığını tespit etmede diğer klinik değişkenlere göre daha kullanışlıdır. CRP gibi diğer diagnostik biyomarkerlerden farklı olarak ciddi sepsis ve mortalitede PCT'nin oynadığı patofizyolojik rol hayvan çalışmaları ile güçlü şekilde kanıtlanmıştır (Lee H. 2013).

1. PCT, infeksiyonu olan kritik hastalarda ve VİP olan hastalarda mortalite riski için bir predüktördür. PCT üretimi CRP gibi diğer biyomarkerlerin aksine non-steroidal ve steroidal antiinflamatuvar ilaçlar tarafından etkilenmemektedir. Bu yüzden PCT seviyeleri non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve kortikosteroidlerin farmakolojik dozlarda kullanımında ortaya çıkan hastanın ateşinin düşmesi, lökosit sayısının düşmesi ve lenfosit-nötrofil oranında değişikliğe neden olmasının yanında konak inflamatuvar yanıtının değerlendirilmesinde değerli bir marker olmaya devam etmektedir (Lee H. 2013).

PCT'in diğer potansiyel kullanım alanları

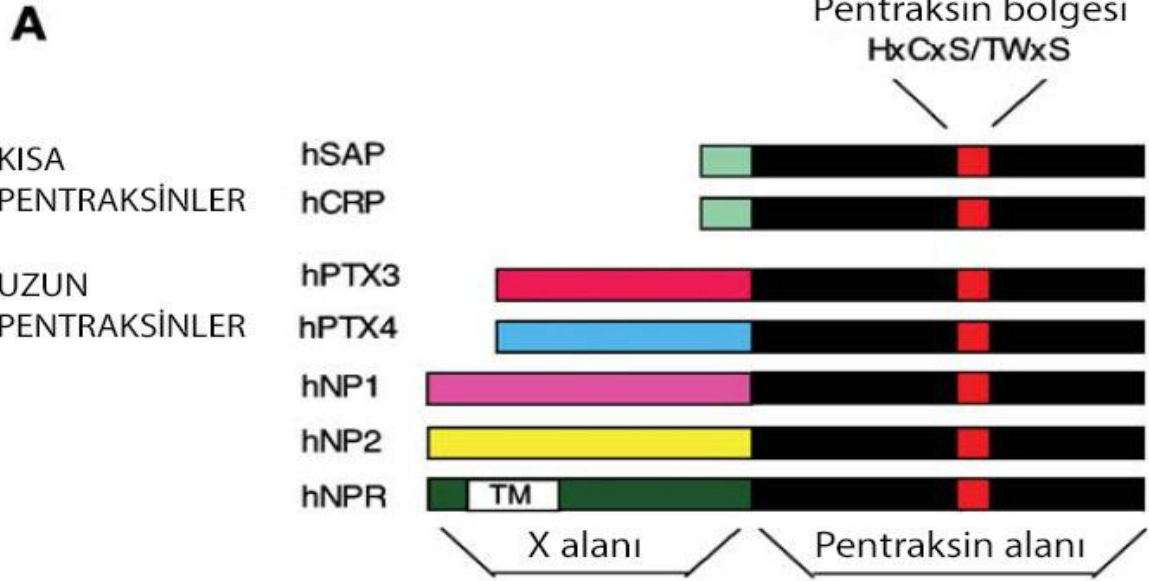
Prokalsionin seviyeleri sebebi bilinmeyen ateş sendromunda etyolojiyi belirlemek için yardımcı olabilir. Öte yandan sebebi bilinmeyen ateş sendromuna neden olan bazı durumlarda (Still hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar barsak hastalığı) PCT seviyeleri yükselmez (Lee H. 2013).

PCT seviyelerin bakteriyel enfeksiyon olmamasına rağmen yükseldiği bazı durumlar da söz konusudur. Örneğin; travma ve cerrahi sonrası görülen ağır stres veya kardiyojenik şok. Bu yüzdendir ki sepsis ve steril inflamasyon ayrımında cerrahi hastalara göre medikal hastalarda PCT'in gücü daha yüksektir. Aynı zamanda birçok diğer nonbakteriyel sistemik inflamasyon da bildirilmiştir. Örneğin; yeni doğanın doğum stresi, sıcak çarpması, akut greft versus host hastalığı aynı şekilde değişik tipte immünoterapiler örneğin granülosit transfüzyonları, anti lenfosit globulin veya anti CD3 antikor vermesi ve sitokinler veya ilgili antikorlarla (IL-2 veya TNF-alfa) ile yapılan tedaviler. Bazı otoimmün hastalıklar örneğin Kawasaki hastalığı veya değişik tipte vaskülitler ve paraneoplastik sendromlar da yükselmiş PCT seviyeleri ile ilişkilidir.

PCT, hekimlere erken tanı koyma enfeksiyöz durumları steril ciddi sistemik inflamasyondan ayırmada ve bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu sistemik inflamasyonun ciddiyetini değerlendirmede yardımcıdır (Lee H. 2013).

PENTRAKSİNLER

Pentraksinler, doğal humoral immunitenin örnek tanıma koluna ait bir süper ailedir. Pentraksin-3, uzun pentraksinlerin bir prototipi iken, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid P komponenti (SAP) gibi diğer akut faz reaktanları kısa pentraksinlere örnektir. Ayrım, primer yapının uzunluğuna göre yapılır (Bottazzi B. 2010). Karakteristik olarak sıklık multimerik yapıları vardır ve C terminalinde 200 amino asitten oluşan pentraksin alanına sahiptir. Bu alan inflamatuvar reaksiyonların regülasyonu, patojenlere karşı doğal direnç ve dişi fertilitesi gibi birçok görevde rol oynar (Bottazzi B. 2010, Liu, S. 2014, Garlanda C. 2005). Bu dizide 8 amino asitlik korunmuş bir pentraksin imzası bulunur (HxCxS/TWxS,x'ler herhangi bir amino asit). Bunlar doğal immüitenin humoral yolunun prototipik komponentleridir (Şekil 2.2) (Bottazzi B. 2010).



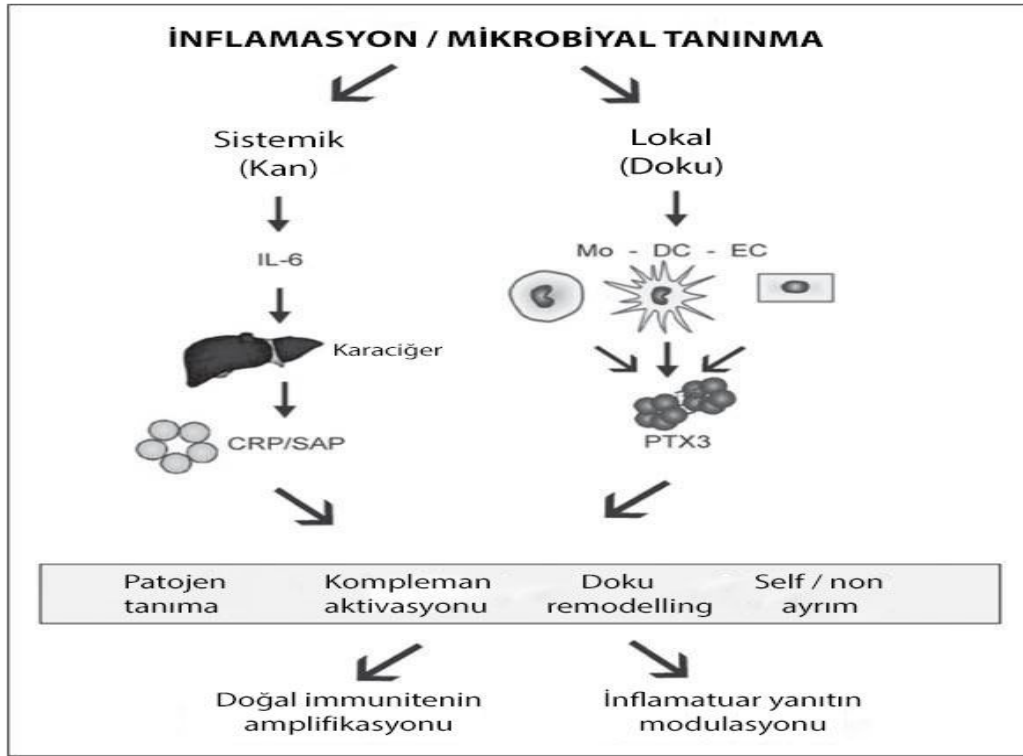
Şekil 2.2. Pentraksinin ana strüktürel yapısı (Garlanda, C. 2005)

KISA PENTRAKSİNLER; CRP VE SAP

İnsan serumunda tanımlanan ilk pentraksin, prototipik akut faz yanıt proteini olan CRP'dir ve 1930'larda tanımlanmıştır ve 75 yıldan fazla bir süre nonspesifik sistemik infeksiyon, inflamasyon ve doku hasarı belirteci olarak kullanılmıştır. İnsan S amiloid proteini (SAP), aminoasit sekans kimliğindeki benzerlik (%51) nedeni ile CRP'ye yakın bir protein olarak tanımlanmıştır (Bottazzi B. 2010).

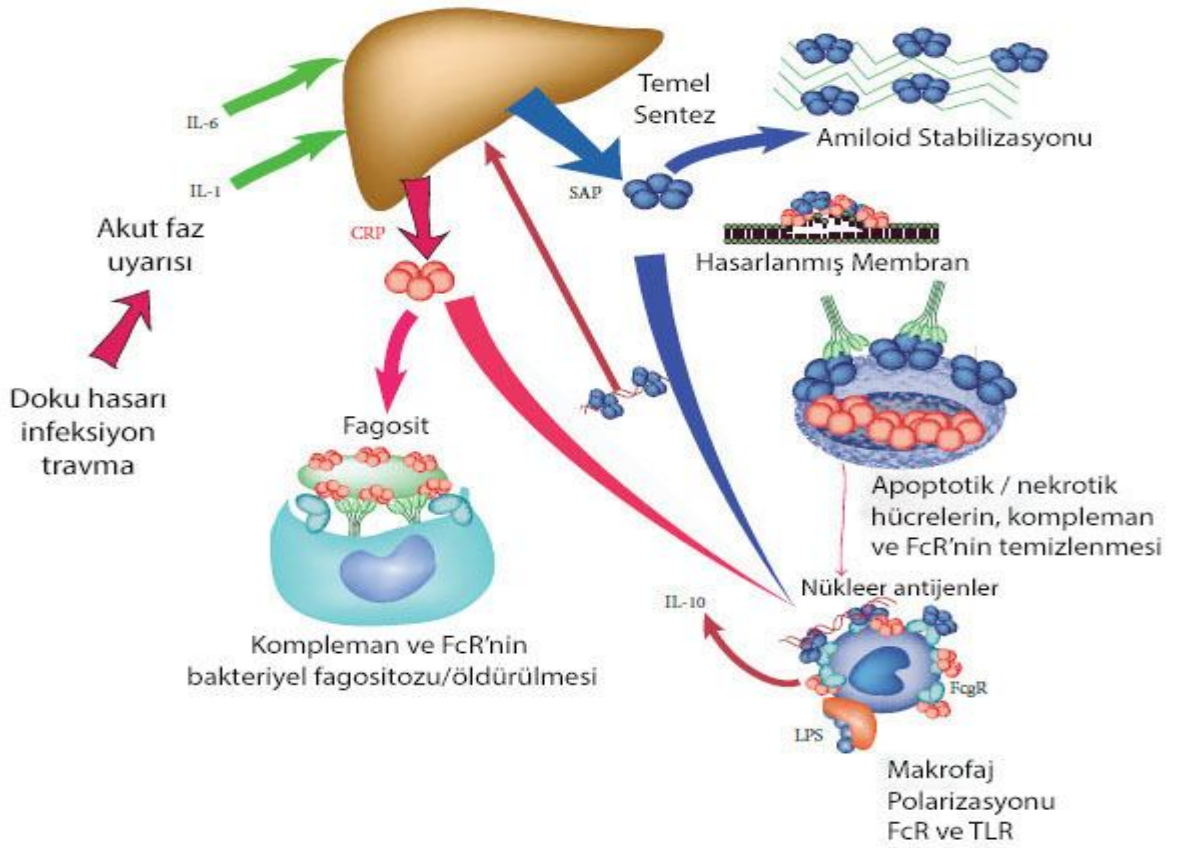
CRP geni, 1q23 kromozomuna lokalizedir ve iki eksonda organizedir. İlk kodlanan öncü peptid; olgun proteinin ilk iki aminoasididir ve ikinci kodlamada geriye kalan 204 aminoasit kodlanır. İnsan CRP'si 5 nonglikolize protomerden oluşur ve total moleküler ağırlığı 115 kDa'dur. SAP, beş alt ünitesi nonkovalent olarak bağlanan bir glikoproteindir ve her biri 23 kDa'dır (Bottazzi B. 2010).

Plazma CRP düzeyi sağlıklı yetişkinlerde çok zor tespit edilebilir (≤ 3 mg /l). Akut faz uyarısı ile bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'ya yanıt olarak karaciğerden transkripte edilir ve 1000 katına kadar yükselebilir. Diğer hücreler, örneğin lenfositler ve monosit/makrofajlar CRP sentezleyebilme yeteneğine sahiptir fakat bu hücreler plazma CRP seviyesine etki etmezler (Bottazzi B. 2010, Garlanda C. 2005). CRP, maksimum değerine 48 saatte ulaşır ve yarı ömrü 19 saattir (şekil 2.3).



Şekil 2.3. Doğal immunitedeki pentraksinler (Agrawal A. 2009).

CRP'nin major fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokoline veya hasarlı ve nekrotik konak hücrelerindeki fosfolipid yapılara bağlanmaktır. Kompleman aktive edici ve opsonik etkileri bu sayede oluşur. Bazı bakterilerde kalsiyum bağımlı membran hasarı, inflamatuvar sitokin indüksiyonu, L-selektin ekspresyonunun inhibisyonu ile endotele lökosit adezyonunun önlenmesi, IL-1 reseptör antagonistlerinin stimülasyonu gibi biyolojik etkinliğe sahiptir (Şekil 2.4) (Gabay C 1999).



Şekil 2.4. Pentraksinlerin major aktivitelerine genel bakış (Du C. 2013).

İmmunkompetan hastalarda, serum CRP konsantrasyonları inflamasyonun ciddiyetini gösterir. CRP, T lenfositlerine bağlanıp fonksiyonlarını baskılayarak, fagositozu artırarak, klasik kompleman yolunu aktive ederek, trombosit aktive eden faktör ile uyarılan trombosit agregasyonunu düzenleyerek inflamasyonda rol alır. CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere adezyonunu önleyerek inflamatuvar bölgede lökosit birikmesini azaltmaktadır (Gabay C. 1999, Heuertz, Rita M. 1999).

CRP değerleri hastaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir, serum ve plazma düzeyleri infeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda romatoid artrit (RA), kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda nonspesifik olarak yükselir (Gabay C 1999).

UZUN PENTRAKSİNLER

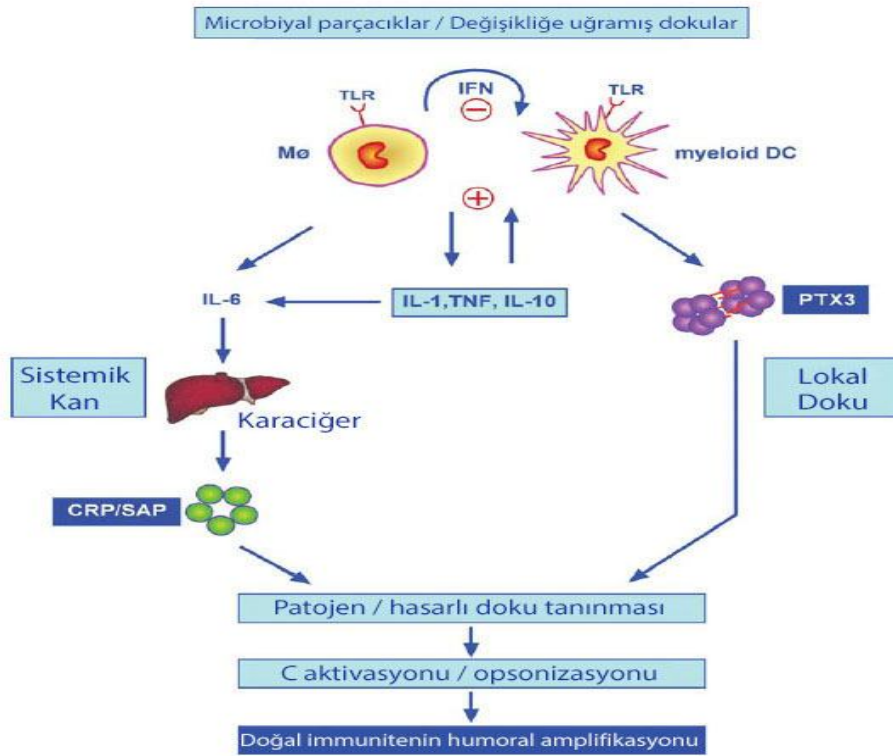
PTX₃ uzun pentraxin ailesinin ilk üyesidir. 1990'lı yılların başlarında endotelial hücrelerden (ECs) IL-1 aracılığı ile veya fibroblastlardan TNF aracılığı ile sekrete edildiği gösterilmiştir ve daha sonra diğer uzun pentraxinler de tanımlanmıştır. Bunlar Gine domuzu apeksini, nöronal pentraksin (NP)₁ (NPTX1), nöronal pentraksin 2 (Narp veya NPTX₂) ve nöronal pentraksin reseptör (NPR)'dür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni

bir uzun pentraksin bulunmuştur ve pentraksin 4 olarak isimlendirilmiştir (Bottazzi B. 2010).

PENTRAKSİN 3

Pentraksin 3, pentraksin ailesinin uzun pentraksin alt grubuna dahil olan sekretuar bir protein olarak sınıflandırılır. İnsan pentraxin 3 geni kromozom 3q25'te lokalizedir ve 3 ekzondan oluşur. Olgun pentraksin uzun N terminal alanı ile (18-179.aa) ve ptx -like C terminal alanı ile karakterizedir (ptx,179-381.aa). Pentraksin 3, N terminalinde 200 amino asitlik eşsiz bir alan bulundurur ve bu alan inflamatuvar reaksiyonların regülasyonu, patojenlere karşı doğal direnç ve dişi fertilitesi gibi birçok görevde rol oynar (Bottazzi B. 2010, Liu S. 2014).

PTX₃, IL-1 β , TNF- α , mikrobiyal parçacıklar ve toll like reseptör (TLR) agonistleri veya lipopolisakkaritler, dış membran proteinleri gibi proinflamatuvar stimuluslara yanıt olarak üretilir. Nötrofil granülositler birçok hücreden denovo olarak sentez edilen pentraksin 3 polimorfonükleer lökositlerde laktoferrin pozitif granüller halinde depolanır. Pentraksin 3 üreten hücreler esas olarak myeloid dentritik hücreler ve mononükleer fagositlerdir. Öte yandan pentraksin 3 üretiminin kaynağı veya salınması inflamatuvar stimulusun çeşidine göre değişir (şekil 2.5) (Bastrup-Birk S. 2013, Bottazzi B. 2010).



Şekil 2. 5. Doğal humoral immunitede pentraksinlerin rolü (Garlanda C. 2005).

PTX₃, sağlıklı kişilerde ≤ 2 ng/ml gibi bir konsantrasyonda bulunması nedeniyle çok zor tespit edilebilir. İnflamatuvar durumlar altında plazma pentraksin 3 seviyesi dramatik bir şekilde yükselerek 6-8 saat içerisinde maksimum seviye olan 200-800 ng/ml seviyesine ulaşır (Bastrup-Birk S. 2013).

Glukokortikoid hormonların pentraksin 3 üretiminde farklı bir regülatuar etkisi vardır. İnflamatuvar durumlarda dendritik hücrelerden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerinden pentraksin 3 üretimini inhibe eder (Bottazzi B. 2010).

Pentraksinlerin fizyolojik fonksiyonları değişik ligandlara, örneğin mikrobiyal parçacıklar ve kompleman komponentleri ve ekstraselüler matriks proteinleri gibi değişik ligandlara da bağlanma ve bunları tanımayı içerir. Örneğin *Aspergillus fumigatus*'un konidialarına spesifik bir bağlanma gözlemlenmiştir. *Paracoccidoides brasiliensis* ve gram pozitif ve negatif bakteriler, viral suşlar ve Cytomegalovirüs, İnfluenza virüs tip A'ya spesifik bağlanmaları gözlemlenmiştir (Bottazzi B. 2010).

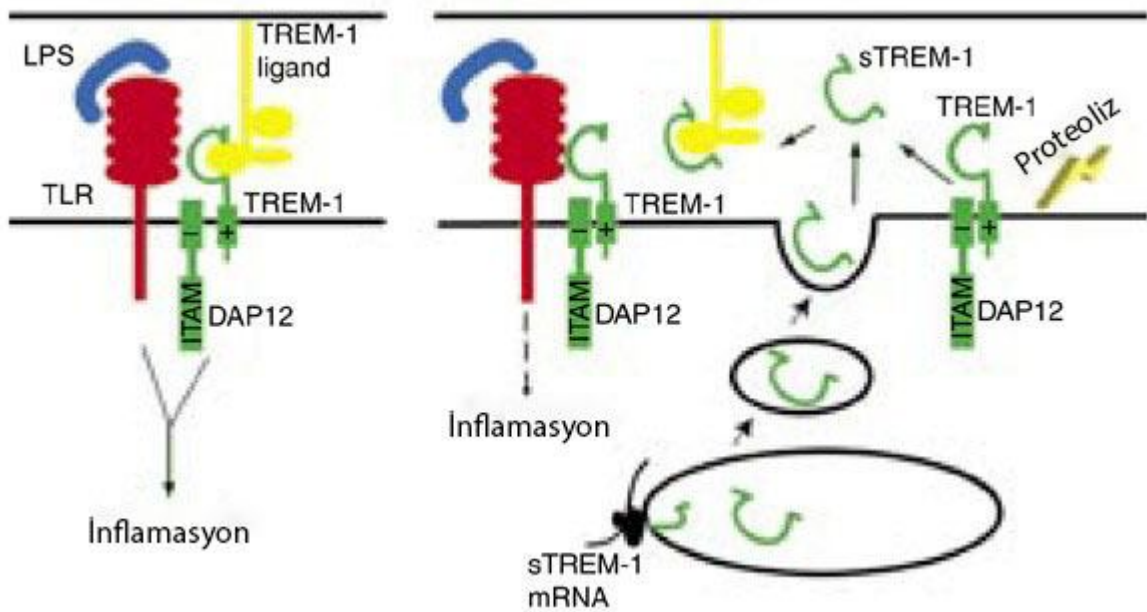
Fikolinler ve kollektinlerle birlikte, pentraksinler patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) tanıır ve humoral immun yanıtı aktive etmek üzere hücrel immünite ile kooperasyona girerler. Pentraksin 3, bakteri, mantar ve virüsler gibi çeşitli patojenlere bağlanır. Böylece pentraksin 3, patojen tanınmasında opsonizasyon ajanı olarak hareket eder. Patojenlerin yanında pentraksin 3, kompleman kompenetleri, ekstraselüler matriks ve growth faktörleri tanıır ve bunlara bağlanır. Pentraksin 3, C1q'ya bağlanır ve klasik kompleman kaskadını aktive eder. Bunların ötesinde tümör nekroz faktör ilişkili gen 6 protein (tsg-6) ve inter-alfa-tripsin inhibitör (I α I) ve fibroblast growth faktör 2 (FGF-2) gibi ekstraselüler matriks proteinleri pentraksin 3'ü bağlayarak doku remodellinginde görev aldığı kanıtlanmıştır. Aynı zamanda kümulus ooforus oluşması, anjiogenezis ve restenozis oluşumunda da görev alır. Son olarak pentraksin 3'ün geç apoptotik hücreleri bağladığı gösterilmiştir. Bu şekilde immun sistemin kendisine ait, kendisine ait ancak modifiye edilmiş ve kendisine ait olmayana belirlemesinde yardımcı olur (Bastrup-Birk S. 2013).

Normal koşullarda zor tespit edilen plazma pentraksinleri enfeksiyonda hızla yükselir (40). Pentraksin 3, birçok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyonun şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (Cheng CW. 2013).

Mauri ve arkadaşlarının, 82 VIP tanılı hastada yaptığı çalışmada BAL sıvısında bakılan pentraksin düzeyi ≥ 1 ng bulunmuş ve spesifitesi %60 sensitivitesi %92 negatif prediktif değeri %95 olarak bulunmuştur (Mauri T. 2014).

Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1

TREM, bakteri ile infekte olmuş insan dokularında olan nötrofil, monositler ve makrofajların hücre membranlarında bulunan ve immunglobulin süper ailesine ait olan bir üyedir (Palazzo SJ. 2012, Bouchon A. 2000). Extrasellüler bakteri, mantar ve bazı inflamatuvar durumların varlığında salınması artar (Bouchon A. 2000, Bouchon A. 2001). TREM-1; inflamatuvar yanıtı, bir sinyal yolu olan DAP-12 üzerinden proinflamatuvar sitokinleri artırarak (Bouchon A. 2001) ve IL-10'un sentezini bloke ederek artırır. TREM-1'in artması vücut sıvılarında TREM-1'in çözünebilir formu olan sTREM-1 seviyesini artırır. Bu vücut sıvıları içerisinde serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve ekspirium havası sayılabilir (Palazzo SJ. 2012). Sağlıklı kişilerde sTREM-1'in bazal seviyesi ölçülemez (Palazzo SJ. 2012). TREM seviyesinin artması, nötrofil aktivitesini artırarak mikroorganizmaların elimine edilmesine neden olur. TREM, bir kez ligandına bağlandıktan sonra adaptör protein ile birleşerek aktive olur. DAP-12, IL-8, monosit kemotaktik protein 1 ve TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır ve inflamatuvar yanıtta nötrofil degranulasyonunu indükler (Bouchon A. 2000, Bouchon A. 2001). Bu, membrana bağlı ve çözülmüş TREM formları (sTREM) enfeksiyon hastalıklarına spesifiktir. TREM, *Staphylococcus aureus*, *Bartonella henselae* ve *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonlarında nötrofillerden yüksek oranda salgılanır. Non enfeksiyöz inflamatuvar durumlarda bu fenomen görülmemiştir (Bouchon A. 2001).



Şekil 2.6. İnflamasyonda TREM-1 ve sTREM-1(Klesney-T. 2006)

TREM, nötrofil ve monositlerden salgılandığı için BAL sıvısındaki seviyesinin pnömoni tanısında diagnostik değeri olabilir (Cheng CW. 2013).

Aktif enfeksiyonlarda sTREM-1 seviyesi yükseldiği için VİP pozitif hastaların, VİP negatif hastalardan ayrılması için bir biyomarker olarak sTREM-1'in kullanılması önerilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, alt solunum yolu enfeksiyonlarında sTREM-1'in ayırıcı tanıdaki yararlılığı gösterilmiştir (Gibot S. 2004).

S-TREM için cut-off değeri olan 200 pg/ml değerinden yüksek olan değerler VİP için diagnostik sensitivitesi %42,1 ve spesivitesi %75,6 olarak tespit edilmiştir (Cheng CW. 2013). BAL'da ölçülen değerlere ek olarak, pnömoni, KOAH ve astım alevlenmelerinde serum S-TREM seviyeleri de anlamlı şekilde artmış olarak bulunur (Cheng CW. 2013).

VENTİLATOR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ÖNLENMESİ

Ventilatör ilişkili pnömoni yoğun bakım ünitelerinde, en önemli morbidite ve mortaliteye neden olan durumların başında gelmesi nedeniyle bu durumun gelişmesini önlemeye yönelik stratejiler geliştirilmiştir.

Non –farmakolojik stratejiler

- 1) Nazotrakeal entübasyon yerine orotrakeal entübasyon uygulanması
- 2) Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanması
- 3) Endotrakeal tüp kaf basıncının düzenli monitorizasyonu
- 4) Subglottik sekresyonların aspirasyonu
- 5) Sedasyona gün içinde belli aralıklarla ara verilmesi ve ekstübasyona hazırlanılması
- 6) Planlanmamış ekstübasyondan ve re-entübasyondan kaçınma
- 7) Mekanik ventilasyon süresini kısaltmak
- 8) Erken trakeostomi
- 9) Ventilator devrelerinin, mekanik fonksiyon bozukluğu olan veya pürülan sekresyon, kan gibi gözle görülür kirlenme olduğunda değiştirilmesi.

- 10) Respiratuar Filtreler
- 11) Isı nem değiştiricili filtrelerin veya ısıtıcıli nemlendirme sistemlerinin kullanımı
- 12) Açık aspirasyon yöntemine karşı kapalı aspirasyon yöntemi
- 13) Yatak başı elevasyonu
- 14) El hijyeni
- 15) Aşırı mide distansiyonundan kaçınma
- 16) Kinetik yataklar
- 17) Gümüş kaplı endotrakeal tüplerin kullanılması
- 18) Aspirasyondan önce salin uygulaması

Farmakolojik stratejiler

- 1) Stres ülser profilaksisinin gereksiz yere kullanımından kaçınmak
- 2) Selektif sindirim sistemi dekontaminasyonu
- 3) Gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınma
- 4) Klorheksidin ile günlük ağız bakımı yapılması
- 5) Derin ven tromboz profilaksisinin uygulanması
- 6) Yeterli nutrisyonel destek (Munro N. 2014, Yosunkaya A. 2010, Alcan AO. 2015)

AYIRICI TANI

Atelektazi, ARDS, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hemoraji,plevral effuzyon,bronşektazi, KOAH, pulmoner fibrozis, infiltratif tümörler, radyasyon pnömonisi, kimyasal pnömoni, travma sonucu oluşan kontüzyon ve laserasyonlar ve eozinofilik pnömoni ayırıcı tanıda düşünölmelidir (Klompas M. 2014, Kalanuria AA. 2014).

TEDAVİ

VİP tedavisinde asıl amaç pnömoniden şüphelenildiği anda geniş spektrumlu bir ajan ile tedaviye başlamak ve en kısa zamanda mikrobiyolojik tanı sonucuna göre antibiyoterapinin de-eskalasyonudur (Klompas M. 2014). Herhangi bir ampirik antibiyotik rejiminde spektrumu ne kadar çabuk daraltılırsa direnç gelişiminin önüne geçilmiş olur (Kalanuria AA. 2014). Uygun antibiyotik seçimi, mekanik ventilasyon uygulanma süresine bağlıdır. Geç dönemde gelişen VİP'te (>4 gün) geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması gerekirken erken dönem VİP'te (≤ 4 gün) dar spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (Kalanuria AA. 2014).

Ampirik antibiyoterapide mutlaka gram pozitif ve gram negatif etkinlik bulunmalıdır. Spesifik antibiyotik seçimleri lokal patojenlere ve ilaç direncine göre

yapılmalıdır. Eğer lokal patojen verileri yoksa ulusal surveyans verileri antibiyotik seçimine rehberlik edebilir (Klompas M. 2014). Antibiyoterapide yaşanan gecikmeler VIP'e bağlı mortaliteyi artırır (Kalanuria AA. 2014).

Avrupa ve ABD'de en sık görülen VIP patojenleri *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'dir. Yaklaşık olarak *S. aureus* izolatlarının %50'si metisilin rezistandır. *P. aeruginosa* izolatlarının %20–30'u en az bir antipsödomonal sınıfına ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının %24'ü seftazidim ve sefepime dirençlidir. Diğer gram negatif mikroorganizmalar diğerleri gibi en az bir gram negatif ajana dirençlidir. Bu yüzden ideal bir ampirik rejim MRSA'ya yönelik ve iki farklı sınıftan iki antipsödomonal ajan içermelidir. Buradaki amaç eğer hastada rezistan bir patojen varsa en azından bir ajanın aktif olarak antibiyoterapide görev almasıdır. Klinisyenler mutlaka *Leigonella* ve *Influenza*'nın da etken olabileceğini akılda tutmalıdır. Yeni oral ülserler veya herpes simplexe bağlı veziküller oluştu ise ampirik olarak asiklovir tedaviye eklenmelidir (Klompas M. 2014).

Tablo 2.8. Başlangıç zamanına göre ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) için tavsiye edilen başlangıç ampirik tedavisinin karşılaştırılması

Erken başlangıçlı vip	Geç başlangıçlı vip
İkinci veya üçüncü kuşak sefalosporin	Sefalosporin
-seftriakson 2gr/gün	Sefepim 1-2 gr 8 saatte ;
-sefuroksim 1,5 8 saatte ;	Seftazidim 2 gr 8 saatte
-sefotaksim 2 gr 8 saatte	Ya da
Ya da	Karbapenem
Flurokinolonlar	İmipenem +silastatin ;500 mg 6 saatte yada
- Levofloksasin 750 mg /gün	1 gr 8 saatte ;
- Moksifloksasin 400mg /gün	Meropenem 1 gr 8 saatte
Ya da	Ya da
Aminopenisilin+beta laktamaz inhibitör	Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü
-ampisilin sulbaktam :3 gr sekiz saatte	Piperasilin –tazobaktam 4,5 gr 8 saatte
	Artı
Ya da	Aminoglikozid

Ertapenem 1gr /gün	Amikasin 20 mgr /kg /gün Gentamisin 7 mg /kg/gün Tobramisin 7 mg /kg /gün Ya da antipsödomonal florokinolon Siprofloksasin 400 mg 8 saatte; Levofloksasin 750 mg /gün Artı MRSA içerecek şekilde Vankomisin 15mg /kg 12 saatte linezolid 600 mg 12 saatte
--------------------	---

Hepatik ve renal yetmezlikte optimal doz ayarlaması yapılması gerekir. Vankomisin 15-20 mcg/ml, amikasin <5 mcg/ml, gentamisin <1 mcg/ml ve tobramisin <1mcg/ml dozları sistemik yan etkileri görülmemesi açısından ayarlanmalıdır. Önerilen tüm dozlar intravenöz infüzyon dozlarıdır. Çoklu ilaca dirençli organizmalar söz konusu değilse genellikle tedavi süresi sekiz gündür. Dirençli organizma mevcutsa 14 güne uzatılır (Kalanuria AA. 2014).

Etkenlere yönelik tedavi seçenekleri

MRSA:

Nozokomial pnömoni etkeninin MRSA olması durumunda ampirik veya direkt tedavide seçenekleri vankomisin ve linezolid'dir. Linezolid'in, akciğer dokusuna daha iyi penetre olması, endotrekeal tüpte biyofilm oluşmasını azaltması, vücut kitlesi veya renal fonksiyona göre doz ayarlaması gerektirmemesi ve oral kullanılabilmesi avantajlarıdır. Öte yandan linezolid kullanılan hastalarda sıklıkla trombositopeni ve gastrointestinal semptomlar gelişmesi, serotonin reuptake inhibitörleri ile etkileşmesi ve vankomisin tedavisine göre daha pahalı olması dezavantajlarıdır (Klompas M. 2014).

Wunderink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 448 hasta linezolid dozu optimize edilmiş vankomisin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre; bazal klinik iyileşme oranlarında %58'e karşı %47 olarak bulunmuş ve linezolid tedavisi vankomisin tedavisine karşı daha üstün olduğu tespit edilmiştir (Wunderink RG 2012).

MRSA'ya etkinliği olan tek sefalosporin seftarolin'dir. MRSA yumuşak doku infeksiyonlarında ve MSSA pnömonisinde etkindir. MRSA pnömonisinde kullanım etkinliği için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Klompas M. 2014).

P.aeruginasa:

Yüksek direnç oranlarından dolayı monoterapi yerine her zaman kombinasyon terapisi önerilmektedir (Kalanuria AA. 2014).

Acinetobacter spp:

Çoklu ilaca dirençli organizmalar genellikle geç dönemde gelişen VİP ile ilişkili olmasına rağmen elde edilen son verilere göre erken dönemde gelişen VİP'te de artan oranda çoklu ilaca dirençli organizmalar görülmektedir. Erken gelişen VİP'te tedavi süresi genellikle sekiz gün iken geç dönemde gelişen VİP'te veya çoklu ilaca dirençli mikroorganizmadan şüpheleniyorsa veya tanı konulduysa tedavi süresi daha uzun tutulur. En iyi karbapenemler, colistin, polimixin-B ve ampisilin sulbaktama yanıt verir (Kalanuria AA. 2014).

Tedaviye rağmen hiç yanıt alınmadıysa tanıyı tekrar gözden geçirmek gerekebilir. Tedavi uygulanan mikroorganizma tekrar incelenmeli ve bulgu ve semptomlara neden olan diğer durumlarda araştırılmalıdır. VİP tanısı koymak kolay olmadığı için IDSA/ATS rehberleri hastayı özellikle 48-72 saatte bir değerlendirmenin önemine değinmişlerdir. Bu şekilde hastanın kullanmakta olduğu antibiyotik tedavisine devam edip etmeyeceği veya alternatif bir tanı açısından değerlendirilip değerlendirilmeyeceği konusu incelenir (Kalanuria AA. 2014).

İntravenoz tedaviye karşı aerosol tedavi

Sistemik toksisiteleri, nefrotoksisiteleri ve akciğere kötü penetrasyonları olan kolistin ve aminoglikozitler gibi antibiyotiklerin kullanım alanının daraldığı durumlarda aerosol antibiyotik kullanımı teorik olarak etkileyici görülmektedir. Aerosol ajanların optimal uygulanması ultrasonik nebulizerler ile nebulizasyon, ventilatör ayarları ve sedasyon ile dikkatli koordine halde yapılmalıdır (Klompas M. 2014).

Aerosol tedavi mikrobiyolojik olarak daha etkin olmakla birlikte mortalite, hastanede yatış süresi ve mekanik ventilasyonda kalma süresi üzerinde etkisinin olmadığı veya çok az olduğu tespit edilmiştir (Klompas M. 2014).

Lu ve arkadaşları *P. aeruginosa* ile infekte olan 40 VİP hastasında intravenöz amikasin+seftazidim tedavisine karşılık aerosol amikasin+seftazidim tedavisini karşılaştırmıştır. Klinik yanıt ve süper enfeksiyon oranlarında bir fark bulunamamıştır. Ancak aerosol antibiyotik uygulanan grupta daha az direnç görülmüştür (Lu 2011).

Tedavi süresi

Chastre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kültür pozitif 197 VIP'li hasta randomize olarak iki gruba ayrılmış ve 8 ve 15 gün süreyle antibiyotik tedavisi uygulamıştır. Ventilatöre bağlı kalmadığı günler, yoğun bakımda kalma süresi, mortalite, rekürren enfeksiyon parametrelerinde fark bulunmamıştır. Tek fark *P. aeruginosa* gibi non fermenter gram negatif basillere bağlı oluşan pnömonide sekiz günlük tedavi sonucunda daha yüksek mikrobiyolojik rekürrens oranları (%41'e karşı %25) görülmüştür (Chastre J.2003).

Klinisyenler tedavi süresini kısaltmak için aynı zamanda klinik ve laboratuvar verilerini kullanabilirler. Antibiyotikler, klinik belirti ve semptomlar tamamen rezorbe olması durumunda sekiz günden önce de güvenle kesilebilir (Klompas M. 2014).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 05/12/2014 tarih ve 2014/48 sayılı izniyle, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı 12 yataklı üçüncü basamak Yoğun Bakım Ünitesi ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına bağlı 14 yataklı üçüncü basamak Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda; onam alınabiliyorsa kendilerinden, alınamıyorsa yakınlarından onam alınarak prospektif yaklaşımlı kesitsel düzende, Kasım 2014 -Aralık 2015 ile tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya katılan hastalar VİP olan ve olmayan grup olarak ikiye ayrıldı.

Yoğun bakım ünitesinde en az 48 saat mekanik ventilasyon desteği alan, klinik olarak VİP epizodu şüphesi olan ve 18 yaş üstü (18>) 75 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; mekanik ventilatörde 48 saatten daha az süre kalınması, 48 saatten daha az sürede Ventilator İlişkili Pnömoni (VİP) belirtilerinin ortaya çıkması, Pentraksin-3 ve Strem-1 seviyelerini etkileyecek ek hastalıkların bulunması (örneğin akut miyokard infarktüsü,tüberküloz enfeksiyonu ,akciğer kanseri)olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda aşağıdaki kriterler görülmesinde VİP'ten şüphelenildi.

a)Aşağıdakilerden en az biri:

- Lökopeni (<4000/mm³) veya lökositoz (≥12000/mm³)
- Başka bir nedene bağlanamayan ateş (> 38°C)
- ≥70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği.

b)Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Solunum sistemi muayenesinde ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması
- Yeni başlayan ya da artan öksürük, takipne veya dispne
- Gaz değişiminde kötüleşme, oksijen ihtiyacında artma veya ventilasyon ihtiyacında artma
- Solunum sekresyonlarında artma veya karakterinde değişiklik, aspirasyon ihtiyacında artma

c)Akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az biri;

- Yeni veya progresif infiltrasyon
- Kavitasyon
- Konsolidasyon

Çalışmamıza katılan Yoğun Bakım Ünitelerin çalışma süresindeki VİP hızları aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{VİP Hızı} = \text{VİP sayısı} \times 1000 / \text{ventilatör günü (17)}$$

Hastaların demografik verileri, hastaneye başvuru nedenleri, yoğun bakıma alınma ve entübe olma nedenleri kayıt altına alındı. Yoğun bakıma geçtikten ne kadar süre sonra entübe edildikleri ve entübasyon sonrası kaçınıcı günde VİP geliştiği, immunsupresyon durumu, altta yatan hastalıkları, daha önceden var olan akciğer patolojileri kayıt edildi.

Hastaların, Glasgow koma skalası, APACHE II koma skoru, CPIS skoru hesaplandı.

Her iki grubun hemogram, biyokimya, CRP, Prokalsitonin, bronkoalveolar lavaj ve serum Pentraxin-3 ve sTREM-1 seviyeleri ve kan gazı sonuçları kayıt altına alındı. Bronkoalveolar lavaj örneğinden alınan kültür sonuçları, öncesinde kullandığı antibiyotik, başka enfeksiyon odağı olup olmadığı kayıt altına alındı

Olası VİP şüphesi nedeniyle fiber optik bronkoskopi yapılan veya yapılması planlanan hastaların 24 saat içerisindeki serum prokalsitonin ve CRP tetkikleri de çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın eksik olan prokalsitonin tetkikleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda hizmet alımı şeklinde çalışıldı ve sonuçları analiz edildi.

Mikrobiyoloji Çalışma Programı

VİP'ten şüphelenildiğinde, alt solunum yolları mikrobiyolojik örnekleme fiber optik bronkoskopi ile deneyimli personel tarafından bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği alındı. BAL, fiberoptik bronkoskopi ile bir özel ara parça ile endotrakeal tüp içerisinde trakeaya girilerek, akciğer içerisinde şüpheli lobun ağzından veya rutin kültür alma esnasında her iki akciğerden steril 40-60 ml salin solüsyonu ile lavaj uygulanıp özel bir steril kültür kabında 20 ml'lik porsiyonlar halinde örnek biriktirilerek gerçekleştirildi.

Alınan kültür örnekleri kantitatif kültür için laboratuvara gönderildi. BAL ile alınan alt solunum yollarına ait örnekleme kültür işlemleri, kantitatif analizi ve kültürde üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Alınan alt solunum yolu aspirasyon örneği kanlı agar, Eozin Metilen Blue agar ve gereği halinde anaerob besiyerlerine ekildi. Besiyerinde 24 saatlik bir inkübasyon döneminden sonra izole edilen suşlar tip tayini ve antibiyotik duyarlılıkları otomotize

sistem (VITEK 2, Biomerieux, Fransa) ile belirlenmiş ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri temel alınarak değerlendirilmiştir . Koloni sayısının tespitinde ise 1 ml BAL sıvısındaki koloni 1000 kabul edildiğinden 1 koloni görüldüğünde 10^3 cfu (colony forming unit)/ml mikroorganizma ürettiği kabul edildi. Ventilator ilişkili pnömoninin tanısı ise 10^4 cfu/ml veya daha fazla koloni ihtiva eden pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü veya antibiyotik kullanımına iyi bir klinik yanıt elde edilmesi doğrulandı.

sTREM-1 Ve Pentraxin 3 Çalışma programı

Bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavaj sıvı örnekleri ve eş zamanlı serum örnekleri 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildi ve elde edilen supernatant kısmı -80°C 'de saklandı.

Hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvı ve eş zamanlı serum örneğinden pentraksin-3 ve sTREM-1, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Kullanılan Cihazlar;

- Santrifüj (HettichRotofix 32)
- Vortex (Welp)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Shaker (DPC marka)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick U570 Premium)
- Etüv (Nüve marka)
- Otomatik ELISA okuyucusu ve yıkayıcısı (Biotek, ELx 50 marka) kullanılarak veriler elde edildi.

Numuneler, -80°C 'den çıkarıldı, -20°C 'ye, sonra $+4^{\circ}\text{C}$ 'ye konularak kitle çalışmaya uygun hale getirildi.

Serum ve BAL sıvısındaki Strem-1 seviyeleri R&D marka iki adet 331826 Lot numaralı Human TREM-1 Elisa Kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm yapabildiği minimum doz aralığı 2,65-15,2 pg/mL'dir.

BAL sıvısının pentraksin seviyesi ise bir adet R&D marka 333920 Lot numaralı Human Pentraxin 3/TSG-14 Elisa Kiti kullanılarak kantitatif sandwich enzim immünassay tekniği ile analiz edildi. Kitin ölçüm yapabildiği minimum doz aralığı 0.007-0.116 ng/mL'dir.

Serum Pentraxin3 seviyesi, bir adet 20160114 Lot numaralı YH Biosearch Laboratory marka Human PTX3 Elisa Kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı :0.1ng/ml-30 ng/ml ve sensitivitesi 0.05 ng /ml'dir.

Toplam 72 değişkenden oluşan veri kümesi elde edildi. Veriler MS Office Excel programına girilerek analize hazır hale getirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tüm analizleri SPSS 20.0 paket programı ile gerçekleştirildi. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sayısal değer alan değişkenler ise ortalama±standart sapma (medyan, minimum, maksimum) şeklinde tablo ve grafikler yardımıyla sunuldu. Oransal ölçek değişkenlerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov analizi ile test edildi. Ayrıca değişkenlere ait çarpıklık ve basıklık gibi katsayılar da incelendi. Parametrik özellik gösteren değişkenlerin grup karşılaştırması için iki grup durumunda bağımsız grup Student t-testi, parametrik olmayan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu gruplar için Kruskal-Wallis analiz yöntemi tercih edildi. Farklı zamanlarda alınan ölçümler ile ilgili parametrik durumlarda tekrarlı ölçüm varyans analizi, parametrik olmayan durumlarda ise Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analizi tercih edildi.

Ventilatör ilişkili pnömoni hasta grubu ve Ventilator ilişkili pnömoni olmayan gruplar arasında biyo belirteçlerin tanı koymada etkinliğini ölçmek amacıyla ROC analizleri yapıldı. Oransal ölçek değişkenleri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Pearson veya parametrik olmayan durumlar için Spearman's Rho korelasyon analizleri yapıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Tablolarda çoklu gruplara ait anlamlı farklılıkları göstermek için aynı küçük harf üst değerleri tercih edildi. Analizlerin tamamında yanılma payı %5 için $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 75 hasta dahil edildi. Mekanik ventilasyonda 48 saatten daha az kalan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların 42'si (%59,2) VİP, 29'u (%40,8) VİP olmayan grupta idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 40'ı erkek (%56,3) , 31'i (%43,7) kadın cinsiyette idi. VİP hastalarının 29'u (%69) erkek, 13'ü (%31) kadındı. VİP olmayan grupta ise 11'i (%37,9) erkek, 18'i (%62,1) kadın idi. Fark İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,010$) (Tablo 4.1).

Çalışmadaki hastaların yaşları VİP grubu için $57,38\pm24,32$ iken, VİP olmayan grup için $53,07\pm23,91$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Çalışma yapılan yoğun bakım ünitelerinde VİP hızları ayrı ayrı Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde 1000 ventilatör gününde 20,42, Göğüs hastalıkları Yoğun bakım Ünitesinde ise 1000 ventilatör gününde 42,06 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen yoğun bakımlarda 1000 ventilatör günündeki VİP hızı 28,29 olarak saptandı.

Çalışma grupları arasında başvuru yerlerine bakıldığında istatistiksel anlamlı fark yok idi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Hastaneye yatış sebepleri, VİP grubunda, hastaların 9'unda (%21,4) pnömoni, 6'sında (%14,3) dispne, 6'sında (%14,3) kardiyak hastalıklar, 5'inde (%11,9) travma idi. VİP olmayan grupta 8 (%27,6) hasta peritonsiller apse, 9'u (%31,0) pnömoni, 4'u (%13,8) bilinç bulanıklığı, 4'u (%13,8) travma nedeniyle hastanede yatmaktaydı. Pnömoni nedeniyle yatanların oranları gruplara göre farklı değilken diğer sebeplerle yatan hastaların oranı VİP grubunda daha yüksekti. Hasta ve kontrol grubunun yatış nedenleri anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0,001$). Bunun yanı sıra yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, SVO ve Gullian Barre Sendromu, peritonsiller apse, operasyon, gis kanama ve lomber disk hernisi hastaneye yatış sebepleri arasında yer almaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Entübasyon nedeni, VİP grubunda 24 (%57,1) hastada solunum arresti ve 15'inde (%35,7) CO₂ retansiyonu idi. VİP olmayan grupta 22 (%75,9) hasta solunum arresti, 4'ünde (%13,8) SVO ve 2'si (%6,9) CO₂ retansiyonu idi. VİP ve VİP olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,010$). Çalışmaya dahil edilen hastalarda operasyondan sonra yoğun bakım ve reentübasyon nedenleri var idi (Tablo4.1).

Tablo. 4.1.Gruplar arası demografik ve kategorik değişkenlerin değerleri (ort±ss)(%)

Hasta Özellikleri		VİP N=42(%)	VİP olmayan N=29 (%)	p
Yaş (ort±ss)		57,38±24,32	53,07±23,91	0,462
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	29 (69)	11 (37,9)	0,010*
	<i>Kadın</i>	13 (31)	18 (62,1)	
Başvuru yeri	<i>Acil</i>	29 (69)	21 (72,41)	0,636
	<i>Göğüs</i>	1 (2,3)	1 (3,44)	
	<i>Reanimasyon</i>	2 (4,7)	2 (6,9)	
	<i>Diğer</i>	10(24)	5(17,25)	
Yatış sebebi	<i>Pnömoni</i>	9 (21,4)	9 (31)	0,001*
	<i>Diğer</i>	33 (78,6)	20 (69)	
Entübasyon nedeni	<i>CO₂ retansiyonu</i>	15 (35,7)	2 (6,9)	0,010*
	<i>Solunum arresti</i>	24 (57,1)	22 (75,85)	
	<i>Diğer</i>	3 (7,2)	5 (17,25)	

*p<0,05 gruplar arası anlamlı fark.

VİP grubunda yoğun bakım ünitesine geliş günü 3,02±6,50 (0-28 gün) iken, VİP olmayan grupta 0,36±1,89 (0-10 gün) gün olarak saptandı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi (p=0,005)(Tablo 4.2).

Hastaların entübe edildiği gün ortalaması 1,93 (0-25 arası) gündü. VİP grubunda entübasyon günü 42 hastada 2,93±6,11 (0-25 gün) iken, VİP olmayan grupta 29 hastada 0,43±1,42 (0-7 gün) gün idi. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi (p=0,010) (Tablo 4.2).

Entübasyon sonrası enfeksiyon gelişen gün ortalaması 24,03 idi. VİP grubunda 14,41±18,60 (2-76 gün), VİP olmayan grupta 29,19±25,52 (2-72 gün) olarak saptandı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi (p=0,014)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2. VİP olan ve VİP olmayan grupların entübasyon ile ilgili süreleri (ort±sd)

	VİP N=42 (Ort±ss)	VİP Olmayan N=29 (Ort±ss)	p
Yoğun bakım ünitesine geldiği gün	3,02±6,50	0,36±1,89	0,005*
Kaçıncı gün entübe edildi (gün)	2,93±6,11	0,43±1,42	0,010*
Entübasyon sonrası enfeksiyon gelişme günü	14,41±18,60	29,19±25,52	0,014*

*p<0,05 gruplar arası anlamlı fark.

Çalışmaya alınan hastalarda ;Gruplar arası steroid kullanımı, pulmoner hastalık varlığı, komorbidite,eşlik eden sekonder enfeksiyon varlığı, septik şok varlığı karşılaştırıldı (Tablo 4.3).

VİP grubunda eş zamanlı enfeksiyon sadece 7 hastada (%16,7) görüldü. 35 hastada ise (%83,3) sadece VİP mevcut idi. VİP olmayan gruptaki hastaların %86,2'sinde(N=25) eşlik eden enfeksiyon görülmezken 4 hastada (%13,8) eş zamanlı enfeksiyon mevcuttu. Eş zamanlı enfeksiyon varlığı, gruplar üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,024$). Diğerleri için gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kategorik değişkenlerin gruplara göre tanımlayıcı ölçüleri

		VİP N=42 (%)	VİP Olmayan N=29(%)	p
Steroid kullanımı	<i>Kullanıyor</i>	12 (28,5)	9 (31)	<i>0,777</i>
	<i>Kullanmıyor</i>	30 (71,5)	20 (69)	
Pulmoner hastalık	<i>Yok</i>	22 (52,4)	15 (51,7)	<i>0,957</i>
	<i>Var</i>	20 (47,6)	14 (48,3)	
Komorbidite	<i>Kardiyak</i>	13 (31)	4 (13,8)	<i>0,251</i>
	<i>Nörolojik</i>	18 (42,9)	8 (27,6)	
	<i>Diğer</i>	11 (26,1)	17 (58,6)	
Eşzamanlı enfeksiyon	<i>Yok</i>	35 (83,3)	25 (86,2)	<i>0,024*</i>
	<i>Var</i>	7 (16,7)	4 (13,8)	
Septik şok	<i>Evet</i>	16 (38,1)	5 (17,2)	<i>0,060</i>
	<i>Hayır</i>	26 (61,9)	24 (82,8)	

* $p<0,05$ gruplar arası anlamlı fark.

GLASGOW koma skalası, APACHE II ve CPIS skorları incelendiğinde VİP olan ve VİP olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. skorların gruplara göre tanımlayıcı ölçüleri

		VİP N=42 (Ort±ss)	VİP olmayan N=29 (Ort±ss)	p
GLASGOW	<i>Puan</i>	8,98±3,73	9,48±3,90	0,194
APACHE II	<i>Puan</i>	19,93±8,01	18,70±7,74	0,110
CPIS	<i>Puan</i>	6,03±2,11	5,73±2,19	0,203

Gruplar arası biyobelirteçler karşılaştırıldığında, serum s-TREM, BAL s-TREM, serum PTX3 ve BAL PTX3, prokalsitonin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, CRP VİP grubunda daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplar arası biyobelirteçler karşılaştırılması (ort±ss)

	VİP N= 42 (Ort±ss)	VİP olmayan N=29 (Ort±ss)	p
CRP <i>mg/dL</i>	129,80±78,26	81,23±56,59	0,004*
Prokalsitonin <i>pg/mL</i>	12,34±63,54	14,31±71,79	0,904
Serum sTREM-1 <i>pg/mL</i>	534,45±401,090	442,27±269,45	0,284
BAL sTREM-1 <i>pg/mL</i>	1588,95±1440,28	1296,22±1340,92	0,390
Serum Pentraxin 3 <i>ng/mL</i>	13,76±8,08	13,91±8,79	0,640
BAL Pentraxin 3 <i>ng/mL</i>	16,76±13,10	13,73±12,62	0,940

* $p<0,05$ gruplar arası anlamlı fark

Biyobelirteç ölçümleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Hiçbir belirteç 0,5'ten büyük alan değerine sahip değildi. Cut-off (kesim) değeri belirlenemedi. Bu nedenle ölçüm değeri alınan herhangi bir belirtecin VİP için erken dönemde tanı koymada yeterli olmadığına karar verildi (Tablo4.6).

Tablo 4.6. Biyobelirteçlerin ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan bilgileri

Biyobelirteç	AUC
CRP	0,301
Prokalsitonin	0,303
Serum sTREM-1	0,470
BAL sTREM-1	0,416
Serum Pentraxin 3	0,482
BAL Pentraxin 3	0,391

Eşlik eden enfeksiyonu olan 11 hasta çıkartılarak prokalsitonin, CRP ve serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sTREM-1 ve Pentraxin 3 değerleri tekrar değerlendirildi (Tablo4.7).

Tablo 4.7. Gruplar arası Biyobelirteç değerleri (Ort±ss)

Biyobelirteçler	VİP (N= 35)	VİP olmayan (N= 25)	P
	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
CRP <i>mg/L</i>	119,33±80,48	72,78±52,84	0,023*
Prokalsitonin <i>pg/ml</i>	13,62±68,83	0,69±1,64	0,004*
Serum sTREM-1 <i>pg/ml</i>	503,87±418,71	439,78±281,45	0,916
BAL sTREM-1 <i>pg/ml</i>	1665,15±1459,63	1327,43±1405,65	0,219
Serum Pentraxin 3 <i>ng/ml</i>	14,83±8,47	13,38±8,51	0,505
BAL Pentraxin 3 <i>ng/ml</i>	17,29±13,05	13,59±13,03	0,126

*p<0,05 gruplar arası anlamlı fark

CRP'nin, VİP olan grupta ortalama değeri 119,33±80,48 mg/L; VİP olmayan grupta 72,78±52,84 mg/L idi. İki grup arasındaki CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,023).

Prokalsitonin, değerlerinin ortalaması VİP olan grupta daha yüksek tespit edildi. VİP olan grupta ortalama değeri $13,62 \pm 68,83$ ng/ml; VİP olmayan grupta $0,69 \pm 1,64$ ng/ml idi. İki grup arasındaki prokalsitonin değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$).

Serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğindeki sTREM-1, VİP olan grupta daha yüksek tespit edildi. VİP olan ve VİP olmayan grupta serum sTREM-1 ortalama değeri sırasıyla $503,87 \pm 418,71$ pg/ml; $439,78 \pm 281,45$ pg/ml tespit edildi. VİP olan ve VİP olmayan grupta BAL, sTREM-1 ortalama değeri sırasıyla $1665,15 \pm 1459,63$ pg/ml; $1327,43 \pm 1405,65$ pg/ml idi. Fakat serum ve BAL sıvısındaki sTREM-1, VİP olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sırasıyla p değerleri $0,916$; $0,219$ tespit edildi.

Serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğindeki Pentraxin 3, VİP olan grupta daha yüksek tespit edildi. VİP olan ve VİP olmayan grupta serum Pentraxin 3 ortalama değeri sırasıyla $14,83 \pm 8,47$ ng/ml; $13,38 \pm 8,51$ ng/ml, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki Pentraxin 3 değerleri ortalaması sırasıyla $17,29 \pm 13,05$ ng/ml; $13,59 \pm 13,03$ ng/ml tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

VİP olan ve VİP olmayan gruplardaki serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sTREM-1 ile Pentraxin3 ölçümlerine ait korelasyonlar incelendi. Ancak değerler arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sTREM-1 ölçümleri ile Pentraxin 3 ölçümlerinin etkisini tespit etmek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulandı. VİP üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı. Dört farklı belirteç için ROC analizi uygulandı. Analiz sonucunda serum sTREM-1'e ait alanın $0,50$ 'nin biraz üzerinde olduğu tespit edildi (Tablo 4.8).

Bu nedenle, serum sTREM-1 için özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplanarak kesim noktası (cut-off) belirlemeye çalışıldı. Özgüllük ve duyarlılığın en yüksek olduğu değer olarak $332,76$ pg/ml değeri olarak belirlendi. Cut-off değeri için özgüllük= $\%47,9$ ve duyarlılık= $\%68$ idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Biyobelirteçlere ait ROC eğrileri altında kalan alan

Biyobelirteç	AUC	<i>P</i>
Serum sTREM- 1	0,503	0,969
BAL sTREM-1	0,404	0,211
Serum PTX3	0,439	0,425
BAL PTX3	0,381	0,119

Çalışmada vaka ve kontrol grubunun yapılan BAL örneklerinden izole edilen patojenler değerlendirildi.

VİP grubunda 30 olguda patojenler monomikrobiyal olarak izole edilirken (%71.4), 12 olguda polimikrobiyal üreme saptandı (% 28.6). VİP olmayan grupta 10 olguda patojenler monomikrobiyal olarak izole edilirken (%34,5), 9 olguda polimikrobiyal üreme saptandı (% 31,0) ve 10(%34,5) olguda üreme olmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Bronkoalveolar lavaj kültür sonuçları

Üreme Sonuçları	VİP N(%)	VİP OLMAYAN N(%)
Monomikrobiyal	30(71,4)	10(34,5)
Polimikrobiyal	12(28,6)	9(31,0)
Üreme olmayan	0	10(34,5)

VİP olgularında 55 patojen izole edilirken, en sık saptanan patojen *Acinetobacter baumannii* 21 (%38.1) olurken, *Pseudomonas spp* 13 (%23,64), *Klebsiella pneumoniae* 6 (%10.9 2), *Escherichia coli* 3(%5,46) oranında en sık saptanan patojenlerdi.

VİP olmayan grupta 29 patojen izole edildi. En sık saptanan patojen *Pseudomonas* 10(%34,45) olurken, *Acinetobacter baumannii* 7(% 24.1), *Klebsiella pneumoniae* 3(%10.3) oranında sık saptanan patojenlerdi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Bronkoalveolar lavaj örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	VİP N=55 (%)	VİP olmayan N=29(%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21(38,18)	7(24,15)
<i>Pseudomonas spp</i>	13(23,64)	10(34,45)
<i>Escherichia coli</i>	3(5,46)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6(10,92)	3(10,35)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2(3,64)	3(10,35)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2(3,64)	-
<i>Proteus</i>	1(1,82)	1(3,45)
<i>Candida albicans</i>	1(1,82)	-
<i>Corynebacterium spp</i>	2(3,64)	2(6,90)
<i>Diğer</i>	4(7,28)	3(10,35)

5. TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde görülen, hastanede kalış süresinde uzamaya, maliyet artışına, morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olan önemli bir enfeksiyondur. VİP tanısı, benzer klinik bulgulara sahip hastalıklar nedeniyle oldukça zordur. Erken tanı konulması, uygun antibiyotiğin kullanılması morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir. Çalışmamıza Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ve Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nden toplam 75 adet hasta dahil edildi. 42 hasta ventilatör ilişkili pnömoni, 29 hasta ise ventilatör ilişkili pnömoni olmayan gruba (kontrol gruba) dahil edilmek üzere sınıflandırıldı. 4 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Yoğun bakım ünitelerindeki VİP hızları merkezlere; yoğun bakım ünitesinin tipine ve enfeksiyon kontrol önlemlerine bağlı olarak değişmektedir. VİP dansitesi, aynı kliniğin değişik zamanlarındaki incelenmelerinde de farklılıklar gösterebilmektedir. Türkiye'den Leblebicioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada VİP insidansı 1000 ventilatör gününde 26.5 olarak saptanmıştır (Leblebicioğlu H. 2007). Bilici ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında VİP hızını 31,6 olarak gözlemlemişlerdir (Bilici A. 2012). Charles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise bu oranı 1000 ventilatör gününde 53.25 bulmuşlardır (Charles MVP. 2013). Joseph ve arkadaşlarının çalışmalarında 1000 ventilatör gününde VİP insidansını 22.94 olarak tespit etmişlerdir (Joseph NM. 2009). Yılmaz ve ark'nın ise yaptıkları çalışmada 2012 ve -2013 yılı VİP hızlarını 23.80 ve 32.71 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada 2012 ve 2013 yıllarında Reanimasyon YBÜ için 18,8 ve 21,1; Göğüs hastalıkları YBÜ için 18 ve 18,3 oranında tespit etmişlerdir (Yılmaz G. 2013).

Bizim çalışmamızda Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde 1000 ventilatör günü için VİP hızı 20,42 Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi için 42,06 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen yoğun bakımlarda 1000 ventilatör günündeki VİP hızı 28,29 idi. Çalışmanın yapıldığı ünitelerdeki enfeksiyon hızları yukardaki çalışmalarla benzerlikler göstermektedir. Çalışmamızdaki iki yoğun bakım arasındaki farklılıklar VİP önleme demetlerinin uygulama farklılıkları ve hastaların altta yatan hastalıklarının farklılıklarına bağlandı. İki yoğun bakım ünitesindeki VİP hızındaki farklılık Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2203 ventilatör gününde 45 VİP görülürken, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde 1261 ventilatör gününde 53 VİP atağı görülmesine bağlanabilir.

Meriç ve ark. çalışmalarında yaşı; yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonlarda bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (Meriç M. 2005). Bir çok çalışmada hasta yaşı ile VİP gelişmesi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Yılmaz G. 2004, Charles MVP. 2013). Inchai ve ark. çalışmasında VİP'ten kurtulan ve kurtulamayan hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir (Inchai J. 2015). Çalışmamızda VİP gelişen ($57,38 \pm 24,32$) ve gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları ($53,07 \pm 23,91$) birbirinden farklı değildi. Yaşın, VİP gelişimi üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,462$).

Meriç ve ark. yaptığı çalışmada cinsiyetin enfeksiyon ve mortalite üzerinde etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Meriç M. 2005). Uslu ve ark. yaptığı çalışmada da cinsiyetin VİP gelişimi üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Uslu M. 2010). İbrahim ve ark. çalışmasında cinsiyetin VİP gelişmesi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu sonucuna ulaşmışlardır (İbrahim EH. 2000). Giard ve arkadaşlarının çalışmalarında cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek cinsiyette daha fazla VİP görüldüğü sonucuna ulaşmışlardır. (Giard M. 2008). Çalışmamızda VİP grubu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin oranı yüksek tespit edilirken (%69) VİP olmayan grupta kadın cinsiyet oranı (%62,1) daha yüksek tespit edildi ($p=0,010$).

Hastaların hastaneye yatış sırasında toplum kökenli enfeksiyon varlığı olması hastane enfeksiyonları riskini artırmaktadır. Nasokomiyal pnömoni ; altta yatan KOAH ve nöromüsküler hastalıkların varlığı , 65 yaş üzerinde olma, malignite varlığı, şuur bozukluğu, kardiyopulmoner hastalığı olanlar ile torakoabdominal cerrahi uygulanan hastalarda artmaktadır (Saltoglu N. 2008). Uslu ve ark. çalışmasında hastaneye yatış sebepleri arasında en sık görülen neden solunum yetmezliği idi (Uslu M. 2010). Meriç ve ark. çalışmasında hastaneye başvuru nedenleri arasında ilk sırada solunumsal nedenler gelirken ikinci sırayı nörolojik nedenler olarak tespit etmişler (Meriç M. 2005). Çalışmamızda hastaneye başvuru sonrası yatış sebepleri açısından her iki grup değerlendirildiğinde diğer yatış nedenlerine göre pnömoni nedeni ile yatış için istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,001$).

İmmüsupresyon ve kortikosteroid kullanımı konak savunmasını bozarak enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlar. İbrahim ve ark. çalışmalarında yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda; kortikosteroid kullanımını VİP gelişimi açısından risk faktörü olarak bulmuşlardır (İbrahim EH. 2000). Charles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda steroid kullanımının VİP gelişimi üzerine etkisi olmadığı belirtmişlerdir (Charles MVP 2013). Ülkemizden Meriç ve ark. ile Uslu ve arkadaşlarının çalışmalarında

da kortikosteroid kullanımının VİP gelişimi üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Meric M. 2005, Uslu, M. 2010).Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde kortikosteroid kullanımının VİP gelişiminde etkili olmadığı şeklinde sonuçlara ulaşılmıştır ($p=0,777$).

Hastalarda, eş zamanlı başka enfeksiyonların olması,VİP gelişmesini etkilemektedir.Rello ve arkadaşları (Rello J. 2006)'nın yaptıkları çalışmada başka bölgede enfeksiyonu olan hastalarda,anlamli olarak daha fazla VİP geliştiğini tespit etmişlerdir. Uslu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en az bir bölgede enfeksiyon varlığının, VİP gelişmesini artırdığını tespit etmişlerdir (Uslu, M. 2010). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bulunmuştur.($p=0,024$) .

Ventilatör ilişkili pnömoniye, %50 oranda septik şok eşlik eder. Septik şok ise bu hastalarda mortalite açısından bağımsız bir prediktördür (Aydogdu M. 2008). Torres ve ark. çalışmasında septik şok varlığı, yapılan logistic regresyon analizde ventilatör ilişkili pnömoninin prognozunu kötü yönde etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir(Torres A. 1990). Inchai ve ark. çalışmasında hastaların yaklaşık yarısında septik şok görülmüş ve bu durum ölüm için en güçlü prediktör olarak tespit edilmiştir (Inchai J. 2015). Bizim çalışmamızda VİP grubunda septik şok varlığı yüksek tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamli değildi.($p=0,060$)

Yoğun bakım ilişkili enfeksiyonlar, mortaliteyi artırmaktadır. VİP, nozokomiyal enfeksiyonlar içinde mortaliteyi direkt olarak etkileyen önemli bir enfeksiyondur. Markogiannakis ve ark. çalışmalarında yoğun bakımda enfeksiyonu olan hastalarda VİP'in mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir ($p=0,03$)(59). Inchai ve arkadaşlarının yaptığı Fransa'da yürütülen çok merkezli bir kohort çalışmada VİP hastalarının 30. ve 60. gün mortalite oranları sırasıyla %23,3 ve %25,6 olarak tespit edilmiştir (Inchai J. 2015). İbrahim ve ark. çalışmalarında erken VİP ve/veya geç VİP'te mortaliteyi en fazla etkileyen değişkenin hastanın yoğun bakıma alındığı andaki hastalığının ciddiyeti olduğu tespit edilmiştir (İbrahim EH. 2000). Bizim çalışmamızda VİP varlığının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamli değildi ($p=0,063$),($p=0,091$).

Yoğun bakım ünitesinde kalınan süre uzadıkça yoğun bakım kaynaklı enfeksiyon gelişmesi riski artmaktadır. VİP gelişmesinde mekanik ventilasyon süresinin uzun olması, önemli risk faktörlerinden biridir. Yatış süresinin uzaması da dirençli mikroorganizmaların etken olduğu VİP'e neden olurken mekanik ventilatöre bağıli olarak geçirilen her gün risk artmaktadır. Birçok çalışmada mekanik ventilasyon desteğindeki gün sayısı arttıkça ve

hastanede yatış süresinin uzaması VİP oranında artışa neden olmaktadır (Yılmaz G. 2004). Çalışmamızda VİP grubunda yoğun bakım ünitesine gelmeden önce hastanede kalış süreleri VİP olmayan gruba göre daha uzun tespit edilmişti.($3,02 \pm 6,50$; $0,36 \pm 1,89$) Öte yandan VİP grubundaki hastalarda entübe olduktan sonra VİP gelişme süreleri VİP olmayan gruba göre daha kısa tespit edildi.($14,41 \pm 18,60$; $29,19 \pm 25,52$). Bu farklılığın VİP grubundaki hastaların daha uzun süre hastanede kalma ,kolonizasyonları, altta yatan hastalıkları ,ikincil enfeksiyon odakları, hastaneye yatış endikasyonlarında solunumsal sorunlarının varlığı ve VİP olmayan hastaların reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin uzun olması gibi nedenlerden kaynaklandığını düşünüyoruz.

APACHE II skortlama sistemi yoğun bakım ünitesinde hastalık şiddetini ölçmek için geliştirilen bir skortlama sistemidir. Yapılan çalışmalarda APACHE II skorunun mortalite ile ilişkili olduğu ancak nozokomiyal enfeksiyon ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Appelgren, P 2001, Erbay H 2003, Kollef MH 1999, Craven DE 1988, Bueno-Cavanillas, A. 1991). Öte yandan APACHE II skorunun yüksek olduğu durumlarda yoğun bakım ilişkili enfeksiyonlarda artış olduğu yönünde de çalışmalar mevcuttur (deLeón-Rosales 2000, Fernandez-Crehuet 1997). Gupta ve ark. çalışmalarında yüksek APACHE II skorunun hem mortalite hem de VİP için risk faktörü olduğunu gözlemlemişlerdir (Gupta, A. 2011). Meriç ve ark. çalışmasında yüksek APACHE II skoru, mortalite için anlamlı ölçüde bir risk faktörü olarak tespit edilirken enfeksiyon için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (Meriç M. 2005). Bizim çalışmamızda APACHE II skoru VİP grubunda, VİP olmayan gruba göre yüksek tespit edilmiştir ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,110$).

VİP klinik tanısında kullanılmak üzere geliştirilen skortlama sistemlerinden biri de CPIS'tır. Schurink ve ark. çalışmasında bronkoalveolar lavaj sıvısının kantitatif kültürü ile CPIS skorunu karşılaştırmışlar ve VİP tanısında CPIS'in düşük sensitivite ve spesiviteye sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Schurink C. 2004). Fartouhk ve ark. 79 VİP epizodunda CPIS'in tanısallı uygunluğunu araştırmışlardır. Fakat Gram boyama olmaksızın tanısallı değerinin düşük olduğu sonucuna varmışlardır (Fartoukh M. 2003). Papazian ve ark 'nın bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan tekniklerin VİP tanısındaki uygunluğunu belirlemek amacı ile yaptıkları, prospektif postmortem 38 hastalık araştırmada, CPIS'in 6 skorunun eşik değeri kabul edildiğinde %72 duyarlılık ve %85 özgüllük gösterdiğini gözlemişlerdir (Papazian L. 1995). Bizim çalışmamızda CPIS skoru VİP grubunda ortalama $6,03 \pm 2,11$, VİP olmayan grupta ise ortalama $5,33 \pm 2,23$ olarak tespit ettik. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.($p=0,203$)

Nozokomiyal enfeksiyonlarda olduğu gibi, ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri; hastanelere ve hastanenin yoğun bakım birimine bağlı olarak değişmektedir. Ventilatör ilişkili pnömoniyeye neden olan etkenler genellikle Gram negatif bakterilerdir.

Ülkemizden yapılan çok merkezli çalışmada en sık tespit edilen mikroorganizmaların *Acinetobacter* spp (%29.2) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%26.7), *Staphylococcus aureus* (%24.2) türleri olduğu bildirilmiştir (Leblebicioğlu H 2007). Charles ve ark. yaptıkları çalışmalarda VİP etkenleri sırayla *Pseudomonas aeruginosa* (33.3%), *Klebsiella pneumoniae* (%20.8), *Staphylococcus aureus* (%8.3), *Candida albicans* % (8.3), *Escherichia coli* (%8.3), *Acinetobacter baumannii* (%4.2) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (% 4.2) ventilatör ilişkili enfeksiyon etkenleri olarak bulmuşlardır.

Namıduru ve ark.'ın Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yaptıkları 140 hastalık Ventilatör İlişkili Pnömoni çalışmada en sık saptanan etkenler *Pseudomonas aeruginosa* (%33.9) *Staphylococcus aureus* (%30.0) *Acinetobacter baumannii* (%26.1) oranında tespit etmişlerdir (Namıduru, M 2004). Yılmaz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada endotrekeal aspirat örneklerinde izole edilen mikroorganizmalar *Pseudomonas aeruginosa* (%31.4), *Acinetobacter* spp (%19.6), MRSA (%15.7) VİP etkeni olarak tespit edilirken %15.7 oranında polimikrobiyal etkenler olarak raporlamışlardı (Yılmaz, G. 2004)

Bizim çalışmamızda hastalarda VİP'e neden olan mikroorganizmalar ; %71,4 si monomikrobiyal , %28,6 polimikrobiyal idi. Bizim çalışmamızda da en sık saptanan patojenler Gram negatif bakterilerdi ve sırasıyla; %38.1 (N=21) oranında *Acinetobacter baumannii* , %23.6 *Pseudomonas aeruginosa* (N=13) , % 10.9 *Klebsiella pneumoniae* (n=6) %5.46 *Escherichia coli* (n=3) idi.

C reaktif protein, inflamasyonun iyi bilinen biyokimyasal belirteçlerinden biridir ve birçok inflamatuvar olayda da rol oynadığı bilinmektedir (Szalai, Alexander J., 2000).

Povoa ve ark. 'nın çalışmasında CRP cut-off değeri olarak >9,6 mg/dl ve ateş >38.1 °C değerleri kombine edilerek değerlendirildiğinde VİP tanısı için %87,5-%59,6 sensitivite ve %86.1- %83.3 spesifite değeri elde edilmiştir. Aynı zamanda CRP değerindeki yükseklik kötü prognoz ile uyumlu bulunmuştur. Aynı çalışmada yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon ve VİP açısından ateş ve CRP değerleri kombine edilerek çalışılmıştır. VİP ve enfeksiyon tanısında bu iki parametrenin kombine edilmesi ile tanı spesifitesinin %100'e kadar çıkabileceğini bildirmişlerdir (Povoa, P. 2005).

Linssen ve ark. çalışmalarında VİP olan ve olmayan hasta gruplarında BAL ve serum örneklerinde prokalsitonin ve CRP çalışılmıştır. Her iki grupta da VİP tanısı için

CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılamamışlardır (Linssen, Catharina FM. 2008).

Zhou ve ark. alışmalarında 61 hasta VİP olan ve olmayan şekilde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. VİP grubunda CRP ve periferik kanda lökosit sayısı, VİP olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0.000$). Bu alışmada CRP'nin VİP tanısı açısından sensitivitesi %73,5 olarak tespit etmişlerdir (Zhou, C. D 2006).

Hillas ve ark.'nın çalışmalarında VİP tanısı alan 45 hasta değerlendirilmiştir. Hastalara ait CRP ve prokalsitonin seviyelerinin septik şok gelişmesi ve sürvi açısından yol gösterici olup olmadığı yönünde yapılan analizde hem CRP hem de PCT değişimlerinin bu iki parametre açısından yol gösterici olmadığı sonucuna ulaşılmışlardır. (Hillas G. 2010).

Povoa ve ark. alışmalarında ventilatör ilişkili pnömoninin klinik rezolusyonunda CRP, ateş ve lökosit seviyeleri analiz edilmiştir. Bu alışmada VİP için antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra yapılacak CRP ölçümü değerlendirmeleri ile tedavinin başarılı olduğu ya da kötüye gidiş olduğu yönünde bilgi verici olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Povoa P. 2005).

Bizim alışmamızda CRP'nin, VİP olan grupta ortalama değeri daha yüksek ve $119,33\pm80,48$ mg/L; VİP olmayan grupta $72,78\pm52,84$ mg/L idi. İki grup arasındaki CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,023$).CRP nin tanı ve prognoz üzerinde etkili olduğunu bizim çalışmamızda diğer çalışmalar gibi doğrulamıştır.

Kalsitoninin prekürsör molekölü olan prokalsitonin, normalde dolaşımda çok düşük seviyede bulunur ve sistemik inflamasyon veya ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir. Yapılan çalışmalarda prokalsitonin seviyesinin enfeksiyonun gelişmesi ve ciddiyeti ile paralellik gösterdiği saptanmıştır (Assicot M. 1993).

Luyt ve ark. VİP prognozunda prokalsitoninin yardımcı bir belirteç olup olmadığının araştırdıkları çalışmalarında yüksek prokalsitonin seviyelerinin VİP açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu alışmada VİP tanısı konulduktan sonraki yedinci günde 0,5 ng/mL ve üzerindeki prokalsitonin seviyelerinin kötü prognozu işaret ettiği saptanmıştır (Luyt C-E. 2005).

Ramirez ve ark. alışmasında VİP şüphesi bulunan yirmi hasta değerlendirilmiş ve bunların dokuzunda tanı mikrobiyolojik olarak doğrulanmıştır. Tanısı doğrulanan hastalarda prokalsitonin seviyeleri, doğrulanmayanlara oranla yüksek tespit edilmiştir. CRP ve CPIS skoru VİP şüphesi olan hastaların tanı ayrımının yapılabilmesinde yardımcı

olmadığı saptanırken VİP tanısı koymada en iyi sensitivite ve spesifite değerine prokalsitoninin sahip olduğu tespit edilmiştir. Sırasıyla %78 ve %97. Bu çalışmada prokalsitoninin VİP tanısı koymada diğer belirteçlere göre üstün olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Öte yandan CPIS skoru ile prokalsitonin değerleri birlikte değerlendirildiğinde yanlış pozitif sonuçların elendiği sonucuna da ulaşmışlardır (Ramirez, P. 2008).

Seligman ve ark. prokalsitonin kinetiklerinin prognoz belirleme açısından değerlendirdikleri çalışmalarında VİP tanısı alan 75 hasta 28 gün boyunca izlenmiş ve PCT ve CRP seri ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise VİP geliştiği gün ve takip eden dördüncü günde yapılan prokalsitonin ve CRP ölçümlerinin VİP hastalarının sürvileri hakkında bilgi verici olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Buna göre bu belirteçlerden herhangi birindeki düşme iyi prognoz ile ilişkilidir (Seligman R. 2006).

Luyt ve ark. VİP tanısından şüphelenen hastalarda tanıdan önce alınan prokalsitonin seviyelerinin tanı koymada yardımını değerlendirdikleri çalışmalarında tanıdan önce alınan prokalsitonin seviyesine göre tanıdan sonra birinci günde alınan değerlerde yükselme tespit edilmesinin VİP tanısı için %41 sensitivite ve %85 spesifite değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta yüksek prokalsitonin seviyesinin ve yükselme trendinin kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Luyt CE 2008).

Jiao ve ark. kardiyak cerrahi sonrası VİP gelişmesi açısından prokalsitonin tanı değeri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Postop birinci günde alınan prokalsitonin seviyesi için 5 ng/mL cut-off değerinde %91 sensitivite ve %71 spesifite elde etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda ise kardiyak cerrahi sonrası gelişen VİP tanısında prokalsitoninin kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (Jiao J. 2015).

El Halim ve ark. ventilatör ilişkili pnömonide prokalsitoninin tanı ve prognoz açısından değeri üzerine yürüttükleri çalışmalarında VİP'den ölen hastaların prokalsitonin değerleri kurtulanlara oranla daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda prokalsitonin değerinin yüksekliği VİP tanısında anlamlı olduğu ve bu yüksekliğin prognozu da belirlediği sonucuna ulaşılmıştır (El Halim A. 2013).

Bizim çalışmamızda prokalsitonin değerlerinin ortalaması VİP olan grupta VİP olmayan gruba göre daha yüksek tespit edildi. VİP olan grupta ortalama değeri $13,62 \pm 68,83$ ng/mL; VİP olmayan grupta ise $0,69 \pm 1,64$ ng/mL idi. İki grup arasındaki prokalsitonin değeri istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0,004$). Bizim çalışmamızda diğer güçlü çalışmaları desteklemekte ve PCT gerek tanı gerekse hastalık prognozunu belirlemede önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur.

Pentraksin 3, pentraksin ailesinin uzun pentraksin alt grubuna dahil olan sekretuar bir protein olarak sınıflandırılır. Pentraksin 3, sağlıklı kişilerde oldukça düşük konsantrasyonda bulunması nedeniyle çok zor tespit edilebilir. İnflamatuar durumlar altında plazma pentraksin 3 seviyesi dramatik bir şekilde yükselir.

Lin ve ark. ventilatör ilişkili pnömonide pentraksin 3 ve CRP'nin diagnostik ve prognostik rolleri üzerine bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmada 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon desteği alan 136 hasta değerlendirilmiştir. Plazma Pentraxin 3 için >16,43 ng/mL değerinde VİP tanısı için %74 spesifite ve %68,6 sensitivite oranına ulaşılmıştır. VİP için Pentraxin 3 hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu tespit etmişler ve Pentraxin 3, CRP'den daha önce pik yaptığını tespit etmişler. Cox regresyon analizi ile Pentraxin 3'ün VİP mortalitesi için bağımsız bir faktör olduğu da tespit etmişlerdir. Sonuçta VİP tanısında Pentraxin 3'ün CRP'ye daha üstün olmadığını tespit etmişlerdir (Lin, Qionghua 2013).

Mauri ve ark. yaptıkları mekanik ventilasyon desteği alan 82 hasta değerlendirildiği çalışmada BAL Pentraksin 3 seviyesi, pnömoni olan olgularda olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Aynı çalışmada ROC analizine göre BAL Pentraksin 3 seviyesi pnömoni olgularının tespitini sağlarken, BAL sTREM-1, plazma Pentraksin 3, plazma sTREM-1, CRP ve PCT'de aynı sonuçlara ulaşılamamıştır (Mauri T. 2014).

Bellani ve ark. Çalışmasında kiritik durumdaki hastalarda pnömoni tanısı için BAL pentraksin 3 ve plazma Pentraksin 3 seviyeleri araştırılmıştır. Sonuçta plazma Pentraksin 3, CRP ve PCT değerlerinin alveolar Pentraxin 3 ile anlamlı korelasyon göstermediği sonucuna ulaşılmışlardır. Plazma Pentraksin 3, PCT ve CRP, lökosit sayısı, oksijenasyon, CPIS, BAL Pentraksin 3 ölçümleri göstermiştir ki pnömoni tanısında tek bağımsız prediktör alveolar pentraksin 3'tür. Bu çalışmada BAL pentraksin 3 için cut-off değeri 1 ng/mL bulunmuştur ve bu değer %91 sensitif, %66 spesifiktir (Bellani G. 2012).

Muller ve ark. çalışmasında yoğun bakımda takip edilen kritik durumdaki hastalarda plazma Pentraxin 3 seviyeleri çalışılmıştır. Bu çalışmada pentraxin 3 seviyesinin hastalığın ciddiyeti ile birlikte artış gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda yüksek pentraxin 3 seviyesinin hastalığın seyrinde kötüye gidiş ile alakalı olduğu da tespit edilmiştir. Sonuç olarak kritik durumdaki hastalarda plazma Pentraxin 3 seviyesini yükseldiğini ve hastalığın veya enfeksiyonun ciddiyetini gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Kısa pentraxin ailesinin bir üyesi olan CRP ile kıyaslandığında dokunun inflammatuar veya

infeksiyöz prosesler tarafından tutulmasının direkt indikatörü olabileceğini saptamışlardır (Muller B. 2001).

Çalışmamızda serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğindeki Pentraxin 3, VİP olan grupta daha yüksek tespit edildi. VİP olan ve VİP olmayan grupta serum pentraxin 3 ortalama değeri sırasıyla $14,83 \pm 8,47$ ng/ml; $13,38 \pm 8,51$ ng/ml, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki Pentraxin 3 değerleri ortalaması sırasıyla $17,29 \pm 13,05$ ng/ml; $13,59 \pm 13,03$ ng/ml tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sırasıyla p değeri 0,505; 0,126 olarak saptandı.

TREM, bakteri ile infekte olmuş insan dokularında olan nötrofil, monositler ve makrofajların hücre membranlarında bulunan ve immunglobulin süper ailesine ait olan bir üyedir (Palazzo SJ. 2012, Bouchon A. 2000). İnflamasyon durumlarında sTREM-1 seviyesi, vücut sıvılarında artar.

Bouchon ve ark. çalışmalarında bakteriyel enfeksiyon varlığında, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*, veya *Aspergillus fumigatus* gibi mantar enfeksiyonlarında sTREM-1 seviyelerinin çok yükseldiği gösterilmiştir (Bouchon A 2001).

Determann ve ark. çalışmasında VİP gelişen hastaların BAL sıvısındaki sTREM-1 seviyeleri, VİP gelişmeyen hastalara oranla daha yüksek tespit etmişlerdir. BAL sıvısındaki ortalama sTREM-1 değeri olarak 894 pg/mL tespit edilmiştir. BAL sıvısındaki sTREM-1 için cut-off değeri olarak 200 pg/ml seviyesini, %75 sensitivite, %84 spesifite oranı ile tespit etmişlerdir (Determann RM. 2005).

Oudhuis ve ark. çalışmasında medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki hastalar değerlendirilmiş ve BAL sıvısındaki sTREM-1 seviyeleri analiz edilmiştir. VİP tanısı kesin olan hastaların BAL sıvısındaki sTREM-1 seviyesinin ortalama değeri 1849 pg/ml, VİP olmayan grupta BAL sıvısındaki sTREM-1 ortalama değeri ise 1424 pg/ml olarak tespit edilmiş ve yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,58 tespit edilmiş. Bu yüzden sTREM-1'in VİP tanısı için ayırt edici olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (OudhuisGJ. 2009).

Grover ve ark. çalışmasında 97 hasta, VİP, non VİP ve ventile edilmeyen kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmış. Enfeksiyon belirteci olarak her hastadan BAL ve serum sTREM-1 seviyeleri analiz edilmiştir. Sonuçta ise VİP grubundaki hastalarda BAL ve serumda sTREM-1 seviyeleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuş ve sTREM-1'in VİP tanısında ayırt edici bir belirteç olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Grover V. 2014).

Bizim çalışmamızda serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğindeki sTREM-1, VİP olan grupta daha yüksek tespit edildi. VİP olan ve VİP olmayan grupta serum sTREM-1 ortalama değeri sırasıyla $503,87 \pm 418,71$ pg/ml; $439,78 \pm 281,45$ pg/ml tespit edildi. VİP olan ve VİP olmayan grupta BAL, sTREM-1 ortalama değeri sırasıyla $1665,15 \pm 1459,63$ pg/ml; $1327,43 \pm 1405,65$ pg/ml idi fakat serum ve BAL sıvısındaki sTREM-1, VİP olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sırasıyla p değerleri 0,916;0,219 tespit edildi. ROC analizi sonucunda serum s-TREM-1'e ait alanın 0,50'nin biraz üzerinde olduğu tespit edildi. Bu nedenle, serum s-TREM-1 için özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplanarak kesim noktası (cut-off) belirlemeye çalışıldı. Özgüllük ve duyarlılığın en yüksek olduğu değer olarak 332,76 pg/ml değeri olarak belirlendi. Cut-off değeri için özgüllük=%47,9 ve duyarlılık=%68 idi. ROC analizi sonucunda bulunan alanın 0,50'ye çok yakın olması ve gruplardaki hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle ayırıcı tanı koymadaki yeterliliğin düşük olduğu görüldü.

Daha geniş örneklem büyüklüğü ile yapılacak çalışmalarda güvenilirliği yüksek sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısının erken konmasında yardımcı biyobelirteç olması açısından serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki Pentraxin 3 ve sTREM-1 seviyelerini incelediğimiz çalışmamızda VİP hastalarında serum değerine göre BAL biyobelirteç seviyesi daha yüksek tespit edildi. Bu sonuç, bu markerlerin potansiyel gücünü ortaya koymuştur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Belirteçlerin VİP için bir cut-off değeri olmamasından dolayı ve çalışma gruplarımızdaki hasta sayılarının kısıtlı olmasından dolayı elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Daha fazla sayıda hasta ile daha geniş çaplı çalışmalar ile bu biyobelirteçlerin tanıya yardımcılığı açısından değerlendirme yapılmasına ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

- Agrawal, A., Singh, P. P., Bottazzi, B., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Pattern recognition by pentraxins. In *Target Pattern Recognition in Innate Immunity* (pp. 98-116). Springer New York.
- Alcan, A. O., & Korkmaz, F. D. (2015). Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi: bakım paketi yaklaşımı. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi*, (3), 38-47.
- American Thoracic Society, & Infectious Diseases Society of America. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 388-416.
- Appelgren, P., Hellström, I., Weitzberg, E., Söderlund, V., Bindlev, L., & Ransjö, U. (2001). Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 45(6), 710-719.
- Assicot, M., Bohuon, C., Gendrel, D., Raymond, J., Carsin, H., & Guilbaud, J. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*, 341(8844), 515-518.
- Aydogdu, M., & Gursel, G. (2008). Predictive factors for septic shock in patients with ventilator-associated pneumonia. *Southern medical journal*, 101(12), 1222-1226.
- Balkan II, Mete B, Öztürk R, (2013). Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonu ve Ventilatörle İlişkili Pnömoni Olgu Tanımlarında Güncellemeler. *Yoğun Bakım Dergisi* 11(2):45-55
- Bastrup-Birk, S., Skjoedt, M. O., Munthe-Fog, L., Strom, J. J., Ma, Y. J., & Garred, P. (2013). Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One*, 8(9), e73119.
- Bottazzi, B., Doni, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annual review of immunology*, 28, 157-183.

- Bouchon, A., Dietrich, J., & Colonna, M. (2000). Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *The Journal of Immunology*, 164(10), 4991-4995.
- Bouchon, A., Facchetti, F., Weigand, M. A., & Colonna, M. (2001). TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 410(6832), 1103-1107.
- Bueno-Cavanillas, A., Rodriguez-Contreras, R., Lopez-Luque, A., Delgado-Rodriguez, M., & Galves-Vargas, R. (1991). Usefulness of severity indices in intensive care medicine as a predictor of nosocomial infection risk. *Intensive care medicine*, 17(6), 336-339.
- CDC Ventilator-Associated Event (VAE) Januray 2015
http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf
- Charles, M. P., Easow, J. M., Joseph, N. M., Ravishankar, M., Kumar, S., & Umadevi, S. (2013). Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital. *The Australasian medical journal*, 6(4), 178.
- Chastre, J., Wolff, M., Fagon, J. Y., Chevret, S., Thomas, F., Wermert, D., ... & Perrin, D. (2003). Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama*, 290(19), 2588-2598.
- Chastre, J., Luyt, C. E., Trouillet, J. L., & Combes, A. (2006). New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in critical care*, 12(5), 446-451.
- Cheng, C. W., Chien, M. H., Su, S. C., & Yang, S. F. (2013). New markers in pneumonia. *Clinica chimica acta*, 419, 19-25.
- Cho, S. Y., & Choi, J. H. (2014). Biomarkers of sepsis. *Infection & chemotherapy*, 46(1), 1-12.
- Craven, D. E. (2000). Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *CHEST Journal*, 117(4_suppl_2), 186S-187S.
- Craven, D. E., Kunches, L. M., Lichtenberg, D. A., Kollisch, N. R., Barry, M. A., Heeren, T. C., & McCabe, W. R. (1988). Nosocomial infection and fatality in medical and

- surgical intensive care unit patients. *Archives of internal medicine*, 148(5), 1161-1168.
- Çetinkaya, Ş.Y., Ünal S. (2003), *İnfeksiyon Kontrolünde Organizasyon ve Enfeksiyon Kontrol Programlarının Geliştirilmesi; Hastane Enfeksiyonları*, Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 59-67
- Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., & Bohuon, C. L. A. U. D. E. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1605-1608.
- De Bus, L., Saerens, L., Gadeyne, B., Boelens, J., Claeys, G., De Waele, J. J., ... & Depuydt, P. O. (2014). Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis. *Critical Care*, 18(4), 1.
- de León-Rosales, S. P., Molinar-Ramos, F., Domínguez-Cherit, G., Rangel-Frausto, M. S., & Vázquez-Ramos, V. G. (2000). Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Critical care medicine*, 28(5), 1316-1321.
- Determann, R. M., Millo, J. L., Gibot, S., Korevaar, J. C., Vroom, M. B., van der Poll, T., ... & Schultz, M. J. (2005). Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 31(11), 1495-1500.
- Du Clos, T. W. (2013). Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN inflammation*, 2013.
- El Halim, A. A., Attia, A., Zytoun, T., & Salah, H. E. (2013). The diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin among ventilator associated pneumonia patients. *Open Journal of Respiratory Diseases*, 3(02), 73.
- Ellison III RT, Donowitz G. R (2014) Acute Pneumonia, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Elsevier Health Sciences; 823-846
- Erbay, H., Yalcin, A. N., Serin, S., Turgut, H., Tomatir, E., Cetin, B., & Zencir, M. (2003). Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive care medicine*, 29(9), 1482-1488.
- Fartoukh, M., Maître, B., Honoré, S., Cerf, C., Zahar, J. R., & Brun-Buisson, C. (2003). Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary

- infection score revisited. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(2), 173-179.
- Fernandez-Crehuet, R., Diaz-Molina, C., de Irala, J., Martinez-Concha, D., Salcedo-Leal, I., & Masa-Calles, J. (1997). Nosocomial Infection in an Intensive-Care Unit Identification of Risk Factors. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 18(12), 825-830.
- Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448-454.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., & Mantovani, A. (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 337-366.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., & Mantovani, A. (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 337-366.
- Giard, M., Lepape, A., Allaouchiche, B., Guerin, C., Lehot, J. J., Robert, M. O., ... & Artru, F. (2008). Early-and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *Journal of critical care*, 23(1), 27-33.
- Gibot, S., Cravoisy, A., Levy, B., Bene, M. C., Faure, G., & Bollaert, P. E. (2004). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 350(5), 451-458.
- Grover, V., Pantelidis, P., Soni, N., Takata, M., Shah, P. L., Wells, A. U., ... & Singh, S. (2014). A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. *PloS one*, 9(10), e109686.
- Gupta, A., Agrawal, A., Mehrotra, S., Singh, A., Malik, S., & Khanna, A. (2011). Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 15(2), 96.

- Hillas, G., Vassilakopoulos, T., Plantza, P., Rasidakis, A., & Bakakos, P. (2010). C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*, 35(4), 805-811.
- Hyllienmark, P., Martling, C. R., Struwe, J., & Petersson, J. (2012). Pathogens in the lower respiratory tract of intensive care unit patients: impact of duration of hospital care and mechanical ventilation. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 44(6), 444-452.
- Ibrahim, E. H., Ward, S., Sherman, G., & Kollef, M. H. (2000). A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *CHEST Journal*, 117(5), 1434-1442.
- Inchai, J., Pothirat, C., Liwsrisakun, C., Deesomchok, A., Kositsakulchai, W., & Chalermpanchai, N. (2015). Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Japanese journal of infectious diseases*, 68(3), 181-186.
- Jiao, J., Wang, M., Zhang, J., Shen, K., Liao, X., & Zhou, X. (2015). Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(3), 1051-1057.
- Joseph, N. M., Sistla, S., Dutta, T. K., Badhe, A. S., & Parija, S. C. (2009). Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 3(10), 771-777.
- Joseph, N. M., Sistla, S., Dutta, T. K., Badhe, A. S., & Parija, S. C. (2010). Ventilator-associated pneumonia: a review. *European Journal of Internal Medicine*, 21(5), 360-368.
- Kalanuria, A. A., Fellerman, D., Nyquist, P., Geocadin, R., Kowalski, R. G., Nussenblatt, V., & Ziai, W. (2015). Variability in Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Neurocritical Care Patients. *Neurocritical care*, 23(1), 44-53.
- Kalanuria, A. A., Zai, W., & Mirski, M. (2014). Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care*, 18(2), 1.

- Karabıyık L, (2010) Yoğun Bakımda Skorelama Sistemleri, Yoğun Bakım Dergisi,9:129-43
- Karalezli A, Hasanoğlu H.C. (2010) Hastanede gelişen pnömoniler; *Solunum Sistemi ve Hastalıkları: Cilt 1*, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi ; 861-7
- Klesney-Tait, J., Turnbull, I. R., & Colonna, M. (2006). The TREM receptor family and signal integration. *Nature immunology*, 7(12), 1266-1273.
- Klompas M, (2014) Nosocomial Pneumonia, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, ElsevierHealthSciences; 3325-3333
- Koenig, S. M., & Truitt, J. D. (2006). Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clinical microbiology reviews*, 19(4), 637-657.
- Kollef, M. H., Sherman, G., Ward, S., & Fraser, V. J. (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest Journal*, 115(2), 462-474.
- Komiya, K., Ishii, H., & Kadota, J. I. (2015). Healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia. *Aging and disease*, 6(1), 27-37.
- Leblebicioglu, H., Rosenthal, V. D., Arıkan, Ö. A., Özgültekin, A., Yalcin, A. N., Koksall, I., ... & Ulusoy, S. (2007). Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal of Hospital infection*, 65(3), 251-257.
- Linssen, C. F., Bekers, O., Drent, M., & Jacobs, J. A. (2008). C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Annals of clinical biochemistry*, 45(3), 293-298.
- Liu, S., Qu, X., Liu, F., & Wang, C. (2014). Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. *Mediators of inflammation*, 2014.
- Lu, Q., Yang, J., Liu, Z., Gutierrez, C., Aymard, G., & Rouby, J. J. (2011). H Pulmonary Infections-Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(1), 106.

- Luyt, C. E., Combes, A., Reynaud, C., Hekimian, G., Nieszkowska, A., Tonnellier, M., ... & Chastre, J. (2008). Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 34(8), 1434-1440.
- Luyt, C. E., Guérin, V., Combes, A., Trouillet, J. L., Ayed, S. B., Bernard, M., ... & Chastre, J. (2005). Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(1), 48-53.
- Matthaiou, D. K., Ntani, G., Kontogiorgi, M., Poulakou, G., Armaganidis, A., & Dimopoulos, G. (2012). An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive care medicine*, 38(6), 940-949.
- Mauri, T., Coppadoro, A., Bombino, M., Bellani, G., Zambelli, V., Fornari, C., ... & Bottazzi, B. (2014). Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a threshold-finding prospective observational study. *Critical Care*, 18(5), 1.
- Meisner, M. (2014). Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*, 34(4), 263-273.
- Meric, M., Willke, A., Caglayan, C., & Toker, K. (2005). Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Japanese journal of infectious diseases*, 58(5), 297.
- Muller, B., Peri, G., Doni, A., Torri, V., Landmann, R., Bottazzi, B., & Mantovani, A. (2001). Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical care medicine*, 29(7), 1404-1407.
- Munro, N., & Ruggiero, M. (2014). Ventilator-associated pneumonia bundle: reconstruction for best care. *AACN advanced critical care*, 25(2), 163-175.
- Namiduru, M., Güngör, G., Karaoğlu, I., & Dikensoy, Ö. (2004). Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *Journal of international medical research*, 32(1), 78-83.

- Ottosen, J., & Evans, H. (2014). Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surgical Clinics of North America*, 94(6), 1305-1317.
- Oudhuis, G. J., Beuving, J., Bergmans, D., Stobberingh, E. E., Ten Velde, G., Linssen, C. F., & Verbon, A. (2009). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 35(7), 1265-1270.
- Özlü T. Pnömoniler, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. (2010), *Solunum Sistemi ve Hastalıkları: Cilt 1*, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 813.
- Öztuna F, Özlü T (2010), Ventilatör ilişkili Pnömoni, *Solunum sistemi ve hastalıkları: Cilt 1*, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 881-896.
- Palazzo, S. J., Simpson, T., & Schnapp, L. M. (2012). Triggering receptor expressed on myeloid cells type 1 as a potential therapeutic target in sepsis. *Dimensions of critical care nursing: DCCN*, 31(1), 1.
- Pamukçu AU. (2004) Çocukluk çağında pnömoniler. *Galenos Tıp Dergisi*; 87: 66-80
- Papazian, L., Thomas, P., Garbe, L., Guignon, I., Thirion, X., Charrel, J., ... & Gouin, F. (1995). Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(6), 1982-1991.
- Povoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Fernandes, A., Mealha, R., Moreira, P., & Sabino, H. (2005). C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical microbiology and infection*, 11(2), 101-108.
- Povoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Fernandes, A., Mealha, R., Moreira, P., & Sabino, H. (2005). C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *European Respiratory Journal*, 25(5), 804-812.
- Ramirez, P., Garcia, M. A., Ferrer, M., Aznar, J., Valencia, M., Sahuquillo, J. M., ... & Torres, A. (2008). Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*, 31(2), 356-362.
- Rello, J., Allegri, C., Rodriguez, A., Vidaur, L., Sirgo, G., Gomez, F., ... & Diaz, E. (2006). Risk factors for ventilator-associated pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in

- presence of recent antibiotic exposure. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(4), 709-714.
- Rotstein, C., Evans, G., Born, A., Grossman, R., Light, R. B., Magder, S., ... & Zhanel, G. G. (2008). Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 19(1), 19-53.
- Rouby, J. J., De Lassale, E. M., Poete, P., Nicolas, M. H., Bodin, L., Jarlier, V., ... & Viars, P. (1992). Nosocomial bronchopneumonia in the critically III: histologic and bacteriologic aspects. *American Review of Respiratory Disease*, 146(4), 1059-1066.
- Sakarya M, (2006) Skorlama Sistemleri, Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Cilt :4,sayı2/sayfa :66-73
- Saltoglu N: (2008) Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesi ve Kontrolü. İÜ CTF STEE, Hastane enfeksiyonları: korunma ve kontrol Sempozyum Dizisi ; 60: 89-103.
- Schurink, C. A., Van Nieuwenhoven, C. A., Jacobs, J. A., Rozenberg-Arska, M., Joore, H. C., Buskens, E., ... & Bonten, M. J. (2004). Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive care medicine*, 30(2), 217-224.
- Seligman, R., Meisner, M., Lisboa, T. C., Hertz, F. T., Filippin, T. B., Fachel, J. M., & Teixeira, P. J. (2006). Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*, 10(5), 1.
- Sevinç, C. (2007). Ventilatör ilişkili pnömoninin non-invaziv ve invaziv yöntemlerle mikrobiyolojik tanısı, Yoğun Bakım Dergisi, 7(3):287-291
- Szalai, A. J., VanCott, J. L., McGhee, J. R., Volanakis, J. E., & Benjamin, W. H. (2000). Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infection and immunity*, 68(10), 5652-5656.
- Şahin H., Akdeniz S., Yıldırım A. (2003) Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Kontrol Hemşiresinin Rolü, *Hastane Enfeksiyonları*, 2003 Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 69 -75
- Tejerina, E., Esteban, A., Fernández-Segoviano, P., Frutos-Vivar, F., Aramburu, J., Ballesteros, D., & Rodríguez-Barbero, J. M. (2010). Accuracy of clinical

definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *Journal of critical care*, 25(1), 62-68.

Torres, A., Aznar, R., Gatell, J. M., Jiménez, P., González, J., Ferrer, A., ... & Rodriguez-Roisin, R. (1990). Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *American Review of Respiratory Disease*, 142(3), 523-528.

Torres, A., Ferrer, M., & Badia, J. R. (2010). Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 51(Supplement 1), S48-S53.

Töreci K. (2003) Hastane Enfeksiyon Kontrolünün Tarihçesi: Dünyadaki ve Türkiye'deki Durumu *Hastane Enfeksiyonları*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 17-33

Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) 2010 [updated 2010; cited]; Available from: <http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr>

Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Özet Raporu (2014). <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-97084/h/2014-ulusal-ozet-rapor-1.pdf>

Uslu, M., Öztürk, D. B., Kuşçu, K., Aslan, V., Gürbüz, Y., & Tütüncü, E. E. (2010). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesine etki eden risk faktörleri. *Klinik Dergisi*

Uzun Ö. (2003) Hastane Enfeksiyonları: Tanımlar; *Hastane Enfeksiyonları*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 35-59

Wunderink, R. G., Niederman, M. S., Kollef, M. H., Shorr, A. F., Kunkel, M. J., Baruch, A., & Chastre, J. (2012). Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infectious Diseases*, 54(5), 621-629.

Yılmaz, G., Çaylan, R., Ulusoy, H., Aydın, K., Erciyes, N., & Köksal, İ. (2004) Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 4(2):131-137

Yılmaz, G., Taşdan, İ., Kaymakçı, S., Öztürk, S., Çırpan, S., Atmaca, E., ... & Kurt, H. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun Bakım Ünitelerinde 2012-

2013 Yılı İnvazif Alet İlişkili Enfeksiyon Hızlarının Değerlendirilmesi. 66(3);101-105

Yosunkaya A.(2010) Ventilatör ilişkili pnömoniden korunma. Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi. 26(4): 160-166

Zhou, C. D., Lu, Z. Y., Ren, N. Z., & Zhang, G. C. (2006). [Diagnostic value of procalcitonin in ventilator associated pneumonia]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue= Chinese critical care medicine= Zhongguo weizhongbing jijiuyixue*,18(6), 370-372.

