



T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA YATAN VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ
HASTALARINDA PENTRAXİN 3, PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. HÜSEYİN BİLGİN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2016



T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA YATAN VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ
HASTALARINDA PENTRAXİN 3, PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. HÜSEYİN BİLGİN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Lütfiye Mülazımoğlu

İSTANBUL
2016

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-C-TUP-130515-0158 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan, öğretmeyi seven, soruları ile bizi terleten, sürekli okumamız ve araştırmamız için bizi teşvik eden değerli hocam Prof. Dr. Volkan Korten'e teşekkür ederim. Bilim, soru sormak ve cevaplarını aramaktır. Bu yolda ilerlerken araştırmaları tasarlamak, gerçekleştirmek, yazıya dökmek ve paylaşmak tez çalışmasının asıl amaçlarından biridir. Bu alanda ve asistanlık eğitimim süresince bana yardım eden, yol gösteren, koçluk yapan danışman hocam Prof. Dr. Lütfiye Mülazımoğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum. Mesleki ve hayata dair bilgi ve tecrübelerinden feyzaldığım sevgili hocam ve ağabeyim Prof. Dr. Zekaver Odabaşı'na, bilgilerini bize cömertçe aktararak eğitimimizde emeği geçen ağabeyim Doç. Dr. Uluhan Sili'ye, her daim sıcak gülümsemesi ve yardımseverliği ile yanımızda olan ablam Yrd. Doç. Dr. Elif Tigen'e, içten teşekkürlerimi sunuyorum. Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız ve keyifli zaman geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım Dr. Cihan Mutlu, Dr. Aysun Tekin, Dr. Burak Kömürcü ve Dr. Serra Özel'e ve Uzm. Dr. Buket Ertürk Şengel'e, tez çalışması sırasında yardımlarını benden esirgemeyen Enfeksiyon Kontrol Hemşireleri'ne ve tüm ekibe teşekkürlerimi arz ederim

Çalışmanın planlanmasında ve analizlerinde büyük emeği geçen, yeni projelerde beraber çalışmak istediğim değerli hocam Halk Sağlığı ABD'dan Prof. Dr. Pınar Ay'a

Araştırmanın sürdürülmesinde ve geliştirilmesinde emeği geçen, birlikte yeni çalışmalara imza atmak istediğim Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'dan Prof. Dr. İsmail Cinel'e ve ekibi Yrd. Doç. Dr. Beliz Bilgili ve Dr Mustafa Kemal Arslantaş'a

Çalışmanın laboratuvar uygulamalarını gerçekleştirmemize olanak sağlayan Prof. Dr. Goncagül Haklar ve analizleri gerçekleştiren arkadaşım Dr. Ali Yaman'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca her zaman kendilerinden güç ve destek aldığım, bugünlere gelmemde özveri ve emekleri olan aileme

Öğrencilik, uzmanlık eğitimi ve tez çalışması sırasında bana sürekli destek olan, sabır gösteren, gülümseyen gözleri ile bana bakan, sevdiğim, hayat arkadaşım, eşim Dr. Beyza Ören Bilgin'e ve geldiği andan itibaren bizi mutlu eden, hayatımızı değiştiren, bize her gün yeni şeyler öğreten sevgili oğlum Ali Mert Bilgin'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

23.04.2016

Dr. Hüseyin Bilgin

ÖZET

Amaç: Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan bir enfeksiyon ve antibiyotik kullanımının en sık nedenlerindendir. VİP tanısını koymak, tanı kriterlerinin subjektif olması nedeni ile güçtür. Hızlı ve kesin tanı için objektif tanı kriterlerine halen ihtiyaç vardır. Pentraxinler akut inflamasyonda rol oynayan bir protein grubudur. Çalışmamızda, bir patojen ilişkili motif reseptörü olan Pentraxin 3'ün (PTX3), VİP hastalarındaki tanısal özelliğinin, klinik yanıt ve antibiyotik süresini belirlemedeki rolünün araştırılması ve bu açılarından prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, bir üniversite hastanesinde müdahalesiz, prospektif ve gözlemsel olarak yürütüldü. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde >48 saat mekanik ventilasyon alan hastalar çalışmaya alındı. VİP tanısı 2005 ATS/IDSA kılavuzundaki kriterlere göre konuldu. VİP tanısının konulduğu gün D_{vip} , entübasyon günü D_0 ve klinik yanıt alındığı gün $D_{yanıt}$ olarak tanımlandı. PTX3, prokalsitonin ve CRP seviyelerinin belirlenmesi için serum örnekleri D_{vip} , $D_{yanıt}$, D_0 , D_3 , D_5 , D_7 , D_{10} , D_{14} , D_{21} , D_{28} ardışık günlerde alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 93 hastadan 35'ine VİP tanısı konuldu. Hastaların genel demografik özellikleri benzerdi. VİP hastalarında D_0 ve D_{vip} arasında PTX3 anlamlı olarak yükselirken, PCT'de anlamlı fark yoktu. PTX3, VİP hastalarında VİP negatif hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. Klinik yanıt alınan hastalarda PCT anlamlı düşüş gösterdi. Pentraxin 3 için 2,60 ng/ml eşik değerinde VİP tanısını ön görmede duyarlılık %77, özgüllük %75, pozitif prediktif değer %69 ve negatif prediktif değer %82 olarak hesaplandı (Eğri altında kalan alan= 0,789)

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamıza göre; Pentraxin 3, prokalsitonin ve CRP ye göre daha duyarlı ve özgül bir biyobelirteç olarak VİP tanısında ve VİP'i ekarte etmede kullanılabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre tedavi yanıtını takip etmede prokalsitonin, Pentraxin 3'e göre daha değerlidir. Bulgularımız kritik hastalarda PTX3'ün, VİP tanısını koymada veya VİP'i ekarte etmede kullanılabileceği yönündedir. Ancak antibiyotik süresini belirlemek için halen yeni ve objektif parametrelere ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Biyobelirteç, C-reaktif protein, Pentraxin 3 (Pentraksin 3), Prokalsitonin, Ventilatör ilişkili pnömoni

ABSTRACT

Purpose: Ventilator associated pneumonia (VAP) is commonly encountered infection in intensive care units (ICU). Diagnosing VAP is problematic since its definition includes subjective criteria. Objective diagnostic parameters are still needed for prompt and definitive diagnosis. Pentraxin is a group of protein that plays an important role in acute inflammation. Pentraxin 3 (PTX3) increases rapidly in inflammatory and infectious conditions. Increased PTX3 levels are correlated with severity of lung injury and infection. The main purpose of this study is to investigate diagnostic role of PTX3 and compare it with procalcitonin and C-reactive protein (CRP) in patients with VAP. Also we investigated association of biomarker levels with clinical response.

Material and Methods: We designed a non-interventional, prospective, observational study in a university hospital. Patients on mechanical ventilation > 48 hours in Surgical Intensive Care Unit are recruited. D₀ was defined as the day that ventilation began. D_{vap} and D_{response} was defined as day of VAP and the day clinical response occurred. Serum samples for detection of PTX3, procalcitonin and CRP were collected on D_{vap}, D_{response}, D₀, D₃, D₅, D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₁, D₂₈. VAP diagnosis was established in accordance with 2005 ATS/IDSA guideline.

Results: 93 patients were included to the study among them 35 patients were diagnosed with VAP. PTX3 levels of VAP patients compared to non-VAP patients were significantly increased. Procalcitonin and CRP levels showed no significant difference. PCT levels decreased significantly in patients with clinical response. Pentraxin 3 with 2,60 ng/ml cut-off had %77 sensitivity, %75 specificity, %69 positive predictive and %82 negative predictive value for VAP diagnosis (AUC=0,789)

Conclusions: New and objective parameters are needed for diagnosing VAP early and treat it with appropriate antibiotics. Data regarding PTX3 in VAP diagnosis is limited. Pentraxin 3 was more sensitive and specific for VAP diagnoses compared to PCT and CRP. Negative predictive value for PTX3 was high. According to our results, Pentraxin 3 could contribute diagnosing or ruling out VAP in critically ill patients. New and objective parameters are still needed for deciding duration of antibiotic therapy.

KEYWORDS: Biomarkers, C-reactive protein, Pentraxin 3, Procalcitonin, Ventilator associated pneumonia

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
CDC	: Centers of Disease Control
CPIS	: Clinical Pulmonary Infection Score
CRP	: C-reaktif protein
ÇİD	: Çoklu İlaç Dirençli
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
INICC	: International Nosocomial Infection Control Consortium
İVİK	: İnfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon
MRSA	: Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
MV	: Mekanik ventilasyon
NHSN	: National Healthcare Safety Network
OVİP	: Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni
PCT	: Prokalsitonin
PRR	: Pattern recognition receptor
PTX3	: Pentraxin 3
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
sTREM1	: Soluble Triggerin Receptor Expressed on Myeloid Cells Type 1
TLR	: Toll like receptor
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
VİO	: Ventilatör İlişkili Olay
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet	iii
Kısaltmalar Dizini	iv
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tanımlar	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Mortalite, Morbidite ve Sağlık Harcamaları.....	4
2.4. Ventilatör İlişkili Pnömoni Patogenezi	5
2.5. Etiyoloji	6
2.6. Risk faktörleri	7
2.7. Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısı	9
2.8. Tedavi	11
2.9. Tedavi Süresi	13
2.10. Biyobelirteçler	15
2.10.1. Prokalsitonin	15
2.10.2. sTREM 1	16
2.10.3. Pentraxinler	17
2.10.3.1. Pentraxin 3.....	17
2.10.3.2. C Reaktif Protein	23
3. Gereç ve Yöntem	24
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	24
3.2. Çalışmanın Amacı.....	24
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri	24
3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	24
3.5. Takip Edilen Parametreler	25
3.6. Tanımlamalar	27
3.6.1. Hasta Grupları	27
3.6.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanımı.....	27
3.6.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni Klinik Yanıtı	28

3.6.4. Hasta Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar	28
3.7. Örneklem Büyüklüğü ve İstatistiki Yöntemler	28
4. Bulgular.....	30
4.1 Alt Grup Analizleri.....	37
5. Tartışma	40
5.1. C-reaktif protein	41
5.2. Prokalsitonin	42
5.3. Pentraxin 3	43
6. Sonuç	47
7. Kaynaklar	48



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon başladıktan 48 saat sonra gelişen akciğer parankim dokusunun enfeksiyonudur. Yoğun bakımda sık görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlardandır. Mekanik ventilasyon (MV) altındaki hastaların %8-28 inde görülmektedir (1-6). Yoğun bakımdaki antibiyotik kullanımının %50'sinden sorumludur (7,8). Hızlı ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması mortaliteyi belirleyen önemli faktörlerdendir. Ayrıca tedavinin yanıt alınan hastalarda erken kesilmesi, direnç gelişimini azaltacağı, antibiyotik kullanımını, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini kısaltacağı için hasta sonuçlarında iyileşme ve sağlık harcamalarında azalmaya neden olmaktadır. Uzun süreli antibiyotik kullanımı çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar ile süperenfeksiyonlara neden olmakta, hastanede yatış süresini ve sağlık harcamalarını artırmaktadır. Hastalara zamanında uygun tedavi verilmemesi veya tedavinin zamanından önce kesilmesi de mortaliteyi artıran faktörlerdendir (9-11). Ancak VİP için uygun tanı yöntemleri, tedavi ve korunma stratejileri hakkında ortak bir görüş yoktur (12). Uygun tanı yöntemleri hakkında görüş birliği olmaması nedeni ile tanı koymak güçtür. VİP tanısının subjektif olması, akciğer görüntülemesi ve sekresyon artışı gibi kriterlerle tanı konulmasından kaynaklanmaktadır (13). Tanıda sıklıkla kullanılan klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (CPIS) özgüllüğünün düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (14,15). Bronkoskopik tekniklerin kullanılması duyarlılığı ve özgüllüğü artırabilir ancak her merkezde yapılamaması, uygulamadaki farklılıklar ve invazif bir yöntem olması nedeni ile tanıya katkısı sınırlıdır (12). Tanı ölçütlerindeki görecelilik, gereğinden fazla VİP tanısı konulmasına, gereksiz antibiyotik kullanımına ve merkezler arasında karşılaştırma yapılamamasına neden olmuştur. Bu nedenle yeni sürveyans kriterleri geliştirilmiştir. Ventilator ilişkili pnömoni yaklaşımından, ventilatöre bağlı diğer komplikasyonları da içeren Ventilator İlişkili Olay yaklaşımına gidilmiştir (16).

Biyobelirteçler hastalık tanısında ve yönetimine yardım edebilecek, yüksekliği veya varlığı hastalık durumu veya ciddiyeti ile ilişkili proteinlerdir (17). Ventilatör ilişkili pnömoni tanı ve yönetiminde yardımcı rolü olan biyobelirteçlerden *soluble triggerin receptor expressed on myeloid cells type 1* (sTREM-1), prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) öne çıkmaktadır. Ancak çalışmalarda VİP tanısı için bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri değişkendir (18). İyi bilinen biyobelirteçlerden biri olan prokalsitoninin son yapılan çalışmalarda VİP tanısı için umut vadeden bir belirteç olduğu görülmüştür. Ancak, duyarlılığı %41-100 arasında değişmektedir. Değişken eşik değerler ve çalışma popülasyonu arasındaki farklılıklar sonuçları klinik pratiğe yansıtmayı güçleştirmiştir (19–23).

Pentraxinler akut faz inflamasyon yanıtında yer alan bir grup protein ailesidir. Klasik olarak karaciğerde inflamatuvar uyarılara ikincil kısa pentraxin CRP ve interlökin-6 üretilir (24). Prototip olarak uzun pentraxinlerden Pentraxin 3 (PTX3), klasik kısa pentraxinler gibi, immün sistemin aktivasyonunda primer olarak reseptör vazifesi görür (25). Ancak bu molekül, yapı olarak CRP'den farklılıklar gösterir. Aynı şekilde gen organizasyonu, hücresel kaynağı, ortaya çıkışında etkili olan uyarılar ve ligand tanıma yolları da farklılık gösterir (26). Pentraxin 3 birçok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyon şiddeti arasında ilişki bulunmaktadır (27–30).

Bu prospektif ve tek merkezli çalışmada, merkezimizin Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalarda, yeni bir biyobelirteç olan Pentraxin 3'ün:

1. Ventilatör ilişkili pnömoniyi öngörme özelliğinin
2. Klinik yanıt ve tedavi süresini belirlemedeki rolünün araştırılması
3. Prokalsitonin ve CRP ile tanı, izlem ve tedavi yönetimi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Hastanede gelişen pnömoni alt grubunda yer alan VIP, entübasyon sırasında pnömoni tanısı olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastalarda, entübasyondan sonra en erken 48 saat sonra gelişen akciğer parankim dokusunun enfeksiyonudur (1,12,31). Hastanede gelişen pnömoni tanısı ile izlenen olgular, entübasyon ihtiyacı doğduğunda, VIP gibi değerlendirilip, tedavi edilirler (32,33).

2.2. Epidemiyoloji

Standardize tanı kriteri olmaması nedeni ile VIP epidemiyolojisi hakkında kesin veriler yoktur. Teorik olarak VIP, akciğer parankiminin, mekanik ventilasyon başlandığı zaman orada olmayan, patojenlerin neden olduğu inflamasyon olarak tanımlanır (31,34). Bu tanıma rağmen VIP için son 30 yıldır herkesçe kabul edilmiş bir altın standart bulunmamaktadır.

Uzamış (> 48 saat) mekanik ventilasyon en önemli risk faktörüdür ancak VIP entübasyonun ilk 48 saatinde bile gelişebilir. Langer et al. (35) erken VIP'i ilk 4 gün içinde, geç VIP'i ise 5 gün veya daha sonra oluşan pnömoni olarak tanımlamıştır. Bu iki grup arasında patojenler ve hastalığın gidişatı farklılık gösterir.

Büyük çaplı kesitsel bir çalışmada, 1417 YBÜ taranmıştır. 10038 hasta arasında 2064 (%21) hastada YBÜ kaynaklı enfeksiyon saptanmıştır. Bunların %47'sinde pnömoni tanısı konmuş; sonuç olarak tüm hastaların %10 unda sağlık bakımı ilişkili pnömoni geliştiği görülmüştür. En sık görülen YBÜ kaynaklı enfeksiyonlar arasında ilk sırada VIP ve ikinci sırada idrar yolu enfeksiyonu gelmiştir. Mekanik ventilasyon altındaki hastaların %8-28'inde VIP geliştiği görülmektedir. Farklı çalışmalarda bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır (3–6,34).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Hastane Enfeksiyonlarını İzleme Sistemi (National Nosocomial Infection Surveillance System- NNIS) yeni adı ile National Healthcare Safety Network (NHSN) karşılaştırmalı çalışmalarda daha objektif veri

sağlaması nedeni ile VİP hızının 1000 ventilatör günü üzerinden verilmesini önermektedir (4).

Ülkemizde de VİP, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar arasında ikinci veya üçüncü sırada yer almaktadır. Ülkemize ait epidemiyoloji verileri, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (ÜHESA) sisteminden veya yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalardan elde edilmektedir. UHESA; Türkiye genelinde sürveyans sonuçlarını toplamakta ve bu sonuçları yıllık olarak açıklamaktadır. 2013 yılı sonuçlarına göre Türkiye genelinde VİP hızı, Anestezi ve Reanimasyon yoğun bakım üniteleri için 1000 ventilatör gününde 11,9; 2014 yılı sonuçlarına göre ise 1000 ventilatör gününde 7,6'dır (36–39).

Gelişmekte olan ülkelerin hastane ilişkili enfeksiyon verilerinin değerlendirildiği INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) verilerine göre, Dahili ve Cerrahi YBÜ de VİP hızı ortalama 16,5 / 1000 ventilatör günüdür. Aynı yılda Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC-) VİP hızını ortalama 1,1 / 1000 ventilatör günü olarak raporlamıştır (39). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Dahili ve Cerrahi YBÜ'deki ortalama VİP hızı 22,3 / 1000 ventilatör günü olarak hesaplanmıştır (40). VİP hızlarındaki bu değişkenlik, hasta popülasyonu, ünite tipleri, enfeksiyon kontrol önlemleri, hasta bakım uygulamaları, sürveyans yöntemleri ve VİP tanımındaki farklılıklar gibi nedenlerle ilişkili olabilir (4).

2.3. Mortalite, Morbidite ve Sağlık Harcamaları

Yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni pnömonilerdir (1). VİP'in yoğun bakımdaki kaba mortalitesi %24-76 arasında değişmektedir. Pnömoni tanısı almayan hastalar ile karşılaştırılınca VİP hastalarında ölüm riski iki kat yüksektir (41). 1986 ve 2001 arasındaki çalışmalarda, VİP olan ve olmayan hastalardaki mortalite değerleri: %55'e %25, %71'e %28 ve %33'e %19 şeklindedir. Bu sonuçlara göre ölüm riski 2,2-4,4 kat artmaktadır (41–44).

Ventilatör ilişkili pnömoniye atfedilen mortalite oranları ise %20-30 arasındadır (12, 45, 46). Mortalite, çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bakterilere bağlı VİP, ciddi komorbidite, yaş (> 60), uygunsuz antibiyotik kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak artmaktadır. *H. influenzae* ve *S.pneumoniae*'ya bağlı hafif seyirli, erken VİP düşük mortalite ve daha iyi prognoza sahiptir (46).

VİP'e bağı morbidite ve sağık harcamalarını tam olarak hesaplamak mümkün değıldir. Ancak, morbidite ölçütü olarak, hastanede kalış süresinin uzaması bazı çalışmalarda değıerlendirilmiştir. Chastre ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmasında VİP'e bağı ortalama yatış süresi 15 günden 21 güne çıkmıştır (42).

Travma ve pnömoni hastaları karşılaştırıldığında ortalama mekanik ventilasyon süresi, YBÜ kalış süresi ve hastanede kalış süresi sırası ile; 12, 20,5, 43 gün ve 8, 14 ve 34 gün olarak hesaplanmıştır (47). YBÜ yatışından sonra ortalama hastanede kalış süresi, sağık bakımı ilişkili pnömoni hastalarında kontrol hastalarına göre daha uzundur (48).

Heyland ve ark. 177 VİP gelişen ve gelişmeyen iki grubu karşılaştırdığı çalışmada YBÜ kalış süresinin VİP grubunda 4,3 gün daha uzun olduğu göstermiştir. Yüksek ve düşük riskli mikroorganizmalarda bu süre 9,1 vs 2,9 gün şeklinde değışmiştir. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) hastalarında yapılan çalışmalarda VİP tanısı yatış süresini en az 4 gün artırmıştır (49).

Uzun süreli hastane yatışı ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması VİP'e bağı artan sağık harcamalarını açıklamaktadır. Ülkeden ülkeye, merkezden merkeze sağık harcamalarını etkileyen faktörler değışmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada VİP nedeni ile sağık harcamalarının 4-5 kat arttığı görülmüştür (50).

2.4. Ventilatör İlişkili Pnömoni Patogenezi

Pnömoni konağı steril solunum yolları ve akciğer parankiminin mikrobiyal invazyonu ve buna karşı gelişen inflamatuvar cevap ile ortaya çıkan tablodur. Konağı baskılanmış bağıışıklık sistemi, mikroorganizma yükü ve virülan mikroorganizmaların birlikte olması ile pnömoni riski artmaktadır.

Histopatolojik olarak VİP heterojendir. Otopsi çalışmalarında VİP akciğerinde yaygın, dağılık veya yama tarzında inflamasyon alanları görülmüştür. Bronşiolitten, bronkopnömoni ve apseye kadar klinik tablo değışkenlik gösterebilir. Farklı akciğer alanlarından farklı mikroorganizmalar izole edilebilir (51–55).

VİP, hastanın orofarenjiyal hava yollarındaki mukozayı kolonize etmiş mikroorganizmaların aspirasyonu ile ortaya çıkar. Entübasyon durumu ile konak savunma sistemi birçok noktada bozulmuştur. Bakterilerin kontamine edotrakeal tüpten akciğere sızmasına neden olur. Kontamine sekresyonların aspirasyonu da enfeksiyona zemin hazırlar (56,57).

Sağlıklı insanlarda orofarinks mukozasında (*Streptokoklar*, *Hemophilus spp*) toplum kaynaklı pnömoni etkenlerinin yerini, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* gibi sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon etkenleri alır. Hastane yatışı, mekanik ventilasyon süresi uzadıkça ve antibiyotik maruziyeti ile dirençli mikroorganizmaların seçilme riski artar. Çalışmalarda 5 günden fazla hastanede yatan hastalarda üst hava yollarında *S. aureus* ve gram negatif bakterilerin kolonize olduğu gösterilmiştir (53).

Patojenler nadir de olsa, makroaspirasyon, hastanın gastrik içeriği aspire etmesi ile alt solunum yollarına inebilir (50). İnfekte aerosollerin solunması, kontamine olmuş nebulizatörlerin kullanılması, trakeal aspirasyon sırasında kontamine aletlerin kullanımı veya uzak enfeksiyon odağından hematogen yolla da VİP gelişebilir. Hasta bakım işlemleri: banyo, oral bakım, aspirasyon, enteral beslenme ve tüplerin manipülasyonları VİP de önemli rol oynamaktadır (58).

Özet olarak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda:

1. Trakeal kolonizasyon VİP için en sık risk faktörüdür.
2. Trakeal kolonizasyon olan hastaların küçük bir kısmında VİP gelişir.
3. Mide içeriği pnömoni patojenleri için nadiren kaynak olabilir.

2.5. Etiyoloji

Birçok çalışmada VİP tedavisine uygunsuz antibiyotik ile başlamanın mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir. Hızlı ve etkin antibiyotik tedavisinden sonra kültür sonuçlarına göre antibiyotiklerin daraltılması önerilmektedir. Antibiyotik değişikliği yapıldıktan sonra klinik yanıt alınan ve duyarlı mikroorganizma izole edilen hastalarda tedavinin kısa süreli verilmesi de önemlidir. Bu nedenle VİP e neden olan patojenleri bilmek, tedavi başlamadan önce olası patojenleri tahmin etmek hasta güvenliği açısından önem teşkil etmektedir. Merkezdeki epidemiyolojik özellikleri, direnç dağılımlarını bilmek de uygun tedavi seçiminde etkilidir (12).

Ventilatör ilişkili pnömonideki mikroorganizmalar, hastalık ciddiyeti, hastanede yatış süresi, kullanılan tanısal yöntemlere göre değişkenlik gösterir. Her hastanenin ve hastane içinde değişik birimlerin etken ve direnç dağılımları farklılık gösterebilir. Birçok çalışmada gram negatif basiller VİP etkeni olarak öne çıkmıştır. Çalışmaların çoğunda gram negatif bakteriler yaklaşık %60 oranında saptanmıştır.

Sık görülen gram negatif bakteriler arasında: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Proteus spp*, *E. coli*, *Klebsiella spp* ve *H. influenzae* yer almaktadır (59–63). Ventilatör ilişkili pnömonide polimikrobiyal etkenler de görülebilir. Tek merkezli bir çalışmada %13 oranında polimikrobiyal VİP görülmüştür (64).

Ventilatör ilişkili pnömonide beklenen etkenler yatış süresine göre gruplanabilir. Erken VİP tanımında farklılıklar vardır. Yatıştan itibaren 3-7 gün içinde oluşan pnömoni erken VİP olarak tanımlanmıştır. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) veya duyarlı *Enterobacteriaceae* genellikle erken VİP'te görülür, duyarlılık ve prognozları daha iyidir. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) kılavuzunda gün ayrımı "5 gün" şeklinde belirtilmiştir. Geç VİP'te ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteriler sık görülmektedir (31).

2.6. Risk faktörleri

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde rol oynayan birçok faktör tanımlanmıştır. Akciğer enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi VİP önleme stratejilerinde kullanılabilir. Çok değişkenli analizlerde bağımsız VİP risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (66–70).

Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömonide bağımsız risk faktörleri

Konağa ait risk faktörleri	Tedavi ve girişimlere bağlı risk faktörleri
Serum albumin, <2,2 g/dl	H2 reseptör blokörü-antiasid kullanımı
Yaş > 60 yıl	Nazogastrik tüp
ARDS	2 günden fazla MV
KOAH, pulmoner hastalık	Paralitik ajanlar, devamlı sedasyon
Koma, bilinç değişikliği	Yeniden entübasyon
Yanık, travma	Sık MV devre değişimi
Organ yetmezliği	Supin pozisyon
Hastalık ciddiyeti, yükü	YBÜ'den dışarı transfer
APACHE II > 16	Önceden antibiyotik tedavisi
Gastrik aspirasyon	Pozitif hava yolu basıncı
Üst hava yolu kolonizasyonu	> 4 ünite kan ürünü kullanımı
Sinüzit	Kafa içi basınç ölçümü
Sigara	Torasik, üst abdominal cerrahi

Post operatif hastalar VİP için yüksek risklidir. YBÜ'de akciğer infiltrasyonu gelişen hastaların 1/3'ünü oluşturur(68–70).

Antimikrobiyal ajanlar, özellikle dirençli mikroorganizmaların etken olduğu VİP için risk faktörüdür. Antibiyotik kullanımı, >60 yaş, organ yetmezliği ve baş pozisyonunun VİP gelişimi için risk faktörleri arasında olduğu görülmüştür (69). Dahili yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yapılan lojistik regresyon analizinde, antibiyotik kullanımının VİP için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (73). Ancak ilk 8 gün içinde antibiyotik kullanımı veya profilaktik birinci kuşak sefalosporin kullanımının erken gelişen VİP riskini düşürdüğü gösterilmiştir (67,74). Kanada'da yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanımının VİP için koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Ancak bu etkinin iki üç hafta içinde yok olduğu görülmüştür hatta bu noktadan sonra riski artırdığı da söylenebilir (75). VİP için risk faktörleri zamana bağlı olarak değişmektedir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar bu şekilde açıklanabilir (12).

2.7. Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısı

Toplum kaynaklı pnömoniden farklı olarak, mekanik ventilasyon altındaki kritik hastalarda VİP tanısını koymak daha zordur. Tanı ölçütlerinin objektif olmayışı, hekimler, merkezler ve ülkeler arasında VİP hızında farklılıklara neden olmaktadır.

Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada VİP ya da VİP değil şeklindeki sınıflandırmanın neredeyse tesadüfen gerçekleştiği görülmüştür (76).

VİP tanısının üç bileşeni vardır:

1. Sistemik enfeksiyon bulguları,
2. Yeni veya kötüleşen akciğer infiltrasyonu,
3. Akciğer enfeksiyonunun mikrobiyolojik kanıtı (31).

Tanıda yukarıda bahsedilen klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin kombinasyonu kullanılmaktadır (77). VİP tanısı oluşturulduktan sonra etiyolojik patojenler belirlenmeli ve tedaviye karar verilmelidir (31).

Amerikan Toraks ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneklerinin kılavuzundaki tanısal yaklaşım yukarıda belirtilen bulguların kombinasyonunu kullanmaktadır. Buna göre:

1. Üç adet enfeksiyon bulgusundan (ateş > 38°C, lökositoz / lökopeni, pürülan sekresyon) en az ikisinin varlığında yeni ya da ilerleyici pulmoner infiltrasyon varlığında,
2. VİP şüphesi varsa alt solunum yollarından örnek alınıp mikroskopik ve kültürle değerlendirilmeli ve empirik antibiyotik tedavisi başlanmalı,
3. Kültür sonuçları ve klinik ile hasta 2 veya 3. günlerde değerlendirilmeli.

Sistemik enfeksiyon belirtileri pnömoniye özgün değildir ve sitokin salınmasına neden olan birçok durumda karşımıza çıkabilir. Travma ve post operatif hastalarda, erken dönem (ilk 72 saat) dışında, ateş ve lökositoz enfeksiyon için uyarıcıdır. Çoğu inflamatuvar süreç, akciğer dışı enfeksiyon hastalıkları, pulmoner ödem, pulmoner emboli, pulmoner kontüzyon, trakeobronşit ve atelektazi ayırıcı tanılar arasında bulunmalıdır (78).

Akciğer grafisi, kritik hastalarda pnömoni şüphesinde sık kullanılsa da, normal olduğunda, pnömoniyi dışlamada daha değerli bir yöntemdir. Otopsi ile kanıtlanmış pnömonide görüntülemeleri değerlendiren bir çalışmada, radyolojik bulguların doğruluk oranının %68'i geçmediği görülmüştür (45,79,80).

Trakeal sekresyonlar veya balgam örneklerindeki mikrobiyolojik incelemeler pnömoni şüphesi olan hastalarda her zaman doğru sonuçlar vermeyebilir. Bu durum üst solunum yollarının pulmoner patojenlerle kolonize olmasından kaynaklanabilir (61).

Yoğun bakım hastalarında altta yatan immunsupresyon, kronik böbrek hastalığı gibi enfeksiyon bulgularını baskılayacak nedenler yanlış negatif VİP tanısına neden olabilir. Klinik olarak VİP tanısı düşünüldüğünde mikrobiyolojik yöntemler ile tanının desteklenmesi gereklidir. Tanısal yaklaşım içinde; mekanik ventilasyondaki hastanın günlük muayenesi, akciğer görüntülemesi yapılması, arteryel oksijen satürasyonuna bakılması, günlük olarak solunan oksijen seviyesinin (FiO_2) kayıt edilmesi, diğer laboratuvar testlerinin takip edilmesi yer almaktadır (81).

Pnömoni şüphesi olan hastalarda birçok hekim birbirinden bağımsız olarak tüm klinik ve laboratuvar verileri kullanarak pnömoni tanısı koymaktadır. Ancak ön tanıların sadece %62'si doğru çıkmıştır. Pnömoni olan ve olmayan hastaları ayırmak için objektif bir ölçüt yoktur denebilir. Diğer çalışmalarda da VİP tanı kriterlerinin göreceli oluşu nedeni ile benzer sonuçlar alındığı görülmüştür (82).

Ventilatör ilişkili pnömoni şüphesi olan hastalara yapılan açık akciğer biyopsisi ve eş zamanlı derin trakeal aspirasyon örneklerinde %40 uyum olduğu görülmüştür. Otopsi çalışmalarında klinik ve radyolojik ölçütler ile VİP tanısı konulan hastaların %49-79'unda yanlış tanı konulduğu gösterilmiştir. Başka bir histolojik olarak doğrulanmış pnömoni çalışmasında ise, VİP tanı kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %64,8 ve %36 olarak bulunmuştur. Klinik pulmoner enfeksiyon skorlamasının (CPIS) ise % 45,8 duyarlı ve %60,4 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (83). Postmortem incelemede pnömoni tanısı alan hastalarda tanı kriterlerinin duyarlılığı %69 ve özgüllüğü %75 olarak bulunmuştur (84). Bu bulgulara göre VİP'in klinik tanısı %30-35 yanlış negatif ve %20-25 yanlış pozitif konulduğu söylenebilir (85).

2.8. Tedavi

Ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi, geniş klinik tecrübe ve literatür bilgisine rağmen, halen zordur. Altta yatan karmaşık komorbiditeler, teknik yetersizlikler, doğrudan enfeksiyon alanından örneklerin alınamaması, kolonizasyon ve aktif enfeksiyon tanımının yapılmasındaki zorluklar ve etkenlerin sıklıkla çoklu ilaç dirençli patojenler olması nedeni ile VİP tanısı ve tedavisinde zorluklar yaşanır. Antibiyotik seçimi, uygun tedavi süresi hakkında ortak bir görüş yoktur. VİP tanısı için ölçütler halen net değildir. Bakteriyel kolonizasyon ve gerçek sağlık bakımı ilişkili pnömoniyi klinik olarak ayırt etmek güçtür (12,31).

Uygun antibiyotikler ile vakit kaybedilmeden tedavinin başlanması hasta yönetiminde önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Yetersiz empirik antibiyotik tedavinin mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (86,87). Tedavinin başlanmasına kadar geçen sürenin de hasta sonuçlarını etkileyen önemli bir faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Gerekli örnekler alındıktan sonra empirik tedavinin erkenden başlanması önerilmektedir. Ancak uygun olmayan, gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımının dirençli patojenlerin seçilmesine, çoklu ilaç dirençli süperenfeksiyonlara yol açtığı ve dolaylı olarak sağlık harcamalarını artırdığı unutulmamalıdır. Bu nedenle doğru tanı koymak ve tedaviyi hızla daraltmak veya kesmek önemlidir (88–90).

Antibiyotik seçimini yaparken, doğru tanıyı koyduktan sonra:

1. Olası patojenleri ve antibiyotik duyarlılık özelliklerini ön görmek, önceki VİP hastalarındaki verileri kullanmak ve lokal epidemiyolojiye hakim olmak
2. Klinik durum, hastane yatış öyküsü, MV süresi, önceden antibiyotik kullanım hikayesi
3. Pulmoner sekresyonların direk incelemesi
4. Antimikrobiyal ajanların intrinsik antibakteriyel aktiviteleri ve diğer farmakokinetik özellikleri öne çıkmaktadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, mekanik ventilasyon altındaki hastalarda çoklu ilaç dirençli bakteriler ile enfeksiyonda artış olduğu görülmüştür. Mikrobiyolojik dağılım giderek dirençli ve tedavisi güç olan patojenlere doğru kaymaktadır (91,92). Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda dirençli patojenleri tedavide kapsamak gereklidir.

Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, mekanik ventilasyon süresi ve antibiyotik kullanım öyküsünün sorumlu patojenleri etkilemekte olduğu görülmüştür. Erken gelişen pnömonide antibiyotik kullanım öyküsünün olması duyarlı *Enterobacteriaceae*, *Hemophilus spp*, MSSA veya *S. pneumoniae* gibi etkenlerden, nonfermenter gram negatif basillere, *P. aeruginosa*'ya doğru değişime neden olmaktadır. Geç gelişen pnömonide yine antibiyotik kullanımı öyküsü çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve MRSA'nın artmasına neden olmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri, ülkeler hatta ülke ve şehir içindeki merkezler arasında bile değişkenlik gösterdiği için antibiyotik seçimi hasta bazında yapılmalıdır (12,31).

Empirik antibiyotik tedavisine erken başlanması, mikroorganizmanın hızla belirlenmesi ve antibiyotiklerin de-eskelasyon yapılarak gereksiz ve uzun kullanımının önlenmesi önerilmektedir. Uygun antibiyotik ile kısa süreli tedavinin antibiyotik direncini, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini ve dolaylı olarak masrafları düşürdüğü bilinmektedir (12).

Tedavi cevabına karar verirken, mikrobiyolojik ve klinik parametrelere bakılabilir. Uygun tedavi altında klinik iyileşme 48-72 saat içinde olur. Bu nedenle ilk 3 günde ciddi ilerleme yok ise tedavi değiştirilmemelidir (93). Mikrobiyolojik olarak eradikasyon ile klinik iyileşmenin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, tedavinin 72. saatinde alınan solunum sekresyonu örneğinde üreme olmaması veya 10^3 altında üreme olan grupta %7, diğer grupta ise %55 tedavi başarısızlığı gözlenmiştir (94).

Vidaur ve ark.'nın yaptığı çalışmada, klinik cevaba, oksijenizasyon ve vücut ısısının normale gelmesi ile karar verilebileceği belirtilmiştir. Prospektif, gözlemsel olarak yürütülen bu çalışmada 95 VIP atağında, tedavinin 72. saatinde vücut ısısının $< 38^{\circ}\text{C}$ olması ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının > 250 olması VIP klinik yanıtının en iyi göstergesi olarak öne çıkmıştır (95). Radyolojik iyileşmenin klinik yanıt ölçütü olarak kullanılması önerilmemektedir. Beyaz küre sayısındaki düşüşün de klinik yanıt ile korele olmadığı söylenebilir. Solunum örneklerindeki eradikasyon, özellikle gram negatif, nonfermenter patojenler uzun süre solunum yollarını kolonize edebileceğinden klinik yanıt için kullanılmamalıdır (93,95,96).

2.9. Tedavi Süresi

Sağlık bakımı ilişkili pnömoni ve bu başlık altında ventilatör ilişkili pnömoninin tedavi süresi hakkında ortak bir karara varılmış değildir. Amerikan Toraks Derneği'nin 2005'te yayımladığı kılavuzda alt solunum yolu örneklerinde üreme olmaması durumunda, 72 saat içinde antibiyotik değişikliği yapılmamış ise VİP için başlanan antibiyoterapinin kesilebileceği önerilmiştir. Ancak empirik başlanan tedavinin de uygun dozda ve erken başlanması gerektiği belirtilmiştir. Komplike olmayan, tedaviye yanıt veren pnömonide tedavi süresinin 7-8 gün kadar kısa olabileceği önerilmiştir. Non-fermenter gram negatif basile bağlı VİP ve tedavi yanıtı geç olan hastalar bu durumun istisnalarıdır (31).

Johns Hopkins Antibiyotik Kılavuzu'nda antibiyotik tedavisinin klinik pulmoner enfeksiyon skorlamasına (CPIS) göre yapılabileceği belirtilmiştir. CPIS < 6 ise, VİP tanısından uzaklaşılması gerektiği ve 3 gün boyunca CPIS < 6 ise başlanan antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilmiştir. Antibiyotik başlanan ve CPIS > 6 olan hastada klinik iyileşme durumunda tedavi süresinin 7 güne kısaltılması önerilmiştir. Eğer semptomlar 7 günden uzun sürerse alternatif bir enfeksiyon kaynağı aranması ve invazif örneklemeler ile kantitatif kültür yapılması önerilmiştir. *S. aureus*'a bağlı VİP tedavi süresinin 14 gün olması gerektiği belirtilmiştir (97).

Tedavi süresi hakkında, özellikle süreyi kısaltmak üzerine yapılmış birçok çalışma vardır. Dennesen ve ark. yaptığı çalışmada, *H. influenzae* veya *S. pneumoniae*'ya bağlı VİP'te trakeal örneklerde hızlı eradikasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* gibi etkenlerin uygun antibiyoterapiye rağmen uzun sürede eradike oldukları gösterilmiştir (96).

Tedavi sonrasında klinik parametrelerde, 6 gün içinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Tedavi süresini 14 gün veya daha uzun tutmak, özellikle *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa* gibi patojenlerle yeni kolonizasyon ve enfeksiyona yol açmaktadır. Buradan yola çıkarak, tedavi süresini uzatmak yeni süperenfeksiyonlara ve hastanede kalış süresinde artışa neden olabilir. Bu da hasta güvenliğini tehdit etmekte ve sağlık harcamalarını artırmaktadır (31).

Luna ve ark. yaptığı çalışmada klinik pulmoner enfeksiyon skorlamasında (CPIS) ilk 3 gün içinde düşüş görülmesinin hayatta kalımı ön gördüğü ve artan veya düşüş olmayan CPIS'te ise mortalitenin yüksek görüldüğü rapor etmişlerdir. CPIS kullanılarak, tedavinin 3-5 gününde klinik iyileşme olduğu görülmüştür. CPIS

kriterleri arasında özellikle PaO₂/FiO₂ oranındaki iyileşme dikkati çekmektedir (93). Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere uygun tedavinin ilk 6 günü içinde iyi bir klinik yanıt gözlenmektedir.

Antibiyotik tedavisinin uzatılması, dirençli patojenler ile kolonizasyonu ve en sonunda enfeksiyonu artırmaktadır. Bu da tekrarlayan VİP ataklarına neden olur. Bir meta analiz çalışmasında tedavi süresinin 10-15 günden 7-8 güne kısaltılması ile antibiyotiksiz geçen sürede artış ve dirençli mikroorganizmalar ile dirençli patojenlere bağlı VİP rekürrensinde azalma gözlenmiştir. Tedavi süresinde kısalma ile olumsuz sonuçlarda artış görülmemiştir. Ancak non-fermenter gram negatif basillere bağlı VİP'te, kısa süreli tedavi ile rekürrens 6 çalışmada daha yüksek, diğer iki çalışmada etkilenmemiş olarak bulunmuştur. Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik süresine karar verilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi süresi ortalama 12,1 günden 9,1 güne kadar kısaltılmıştır. Ancak bir çalışmada ise prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik süresinin kontrol grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür (98).

Klinik yanıtı göre antibiyotik tedavisinin kısaltılmasını araştıran bir çalışmada, antibiyotik tedavi süresinde iki gün azalma izlenirken mortalite oranlarında iki grup arasında fark izlenmemiştir. Antibiyotik direncinde ve süperenfeksiyonlarda kısa tedavi süresi grubunda anlamlı düşüş saptanmış, VİP rekürrensinde ise fark saptanmamıştır (99).

Antibiyotik süresi, CPIS < 6 olan ve bu şekilde devam eden hastalarda, 3 güne kadar düşürülmüş ve hasta sonuçlarında değişim olmamıştır (100).

Çok merkezli bir çalışmada da, uygun empirik tedavinin 8 ve 14 gün verilmesi arasında fark saptanmamıştır (101). Tedavi süresinin kısa olması *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* gibi patojenlerle relapsı artırdığı için önerilmemektedir. Klinik iyileşmenin gözlenmediği ve tedavi cevabının alınamadığı hastalarda da uzun süreli tedavi önerilmektedir.

Bu bilgilerin ışığında, hasta sonuçlarına olumsuz etki etmeyen, VİP'i dışlamada kullanılabilen veya tedavi yanıtını öngörebilen, objektif parametrelere ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

2.10. Biyobelirteçler

Kullanılan ventilatör ilişkili pnömoni tanı kriterlerinden birçoğunun duyarlılığı yüksektir ancak halen subjektifliğini korumaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni insidansını olduğundan fazla yansıtabilir. Tanı için invazif ve yarı invazif yöntemler kullanılmaktadır. Endotrakeal aspirasyon derinden alınmadığı için, akciğer dokusunu yansıtmayabilir. Tüpteki veya ağız içindeki kolonizasyonu yansıtabilir (102). Bronkoalveoler lavaj yönteminde enfeksiyon alanından örnek alınmaması gibi bir risk olduğu için yanlış negatif sonuçlar verebilir. Direkt video bronkoskopi ve kantitatif kültürün duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle kolonizasyon ve enfeksiyonu ayırmada önemlidir. Ancak bronkoskopi invazif bir yöntemdir ve her merkezde yapılamamaktadır (12). Bu nedenle kolay ulaşılabilen, objektif, ucuz ve tanıya destek olabilecek yeni parametrelere ihtiyaç devam etmektedir.

Biyobelirteçler, serumda ve vücut sıvılarında ölçülebilen, varlığı enfeksiyonu düşündüren proteinlerdir. Yüksekliği, hastalığın şiddeti ile değişebildiği için takipte de kullanılabilirler. İdeal olarak, VIP'te kullanılacak biyobelirteç, enfeksiyon yokluğunda tespit edilememeli ve enfeksiyon varlığında yükselmelidir. Kantitatif kültürlerin sonuçlarına göre daha kısa sürede saptanırlar (103). Duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük olan ve yanlış pozitif sonuç veren tanı kriterlerine ek olarak, özgüllüğü ve negatif prediktif değeri yüksek olan biyobelirteçlerin kullanımı VIP tanısında ve takibinde önemlidir. Klinikte en sık kullanılan biyobelirteçler arasında C-reaktif protein ve prokalsitonin vardır. Yeni kullanıma giren ve hakkında fazla bilgi sahibi olmadığımız biyobelirteçler sTREM ve Pentraxin 3'tür.

2.10.1. Prokalsitonin

Prokalsitonin, 113 kilodalton ağırlıklı, 116 aminoasitten oluşan, polipeptit bir hormondur. Bu hormon 1989 yılında tanımlanmış ve tiroid bezindeki C hücrelerinde üretildiği gösterilmiştir (103). Prokalsitoninin C hücrelerindeki proteolitik enzimlerce parçalanması ile aktif kalsitonin oluşur. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi ile bu son proteolitik basamak inhibe olur. Prokalsitonin ve diğer fragmanları (katalaksin ve N-ProCT) dolaşıma salınmaya başlar. Sağlıklı kişilerde bu enzimatik yolak aktif olduğundan prokalsitonin düzeyleri 0,1 ng/ml'nin altındadır. Prokalsitoninin yarı ömrü

20-24 saattir. Artışı bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilendirilen prokalsitonin, bakteriyel endotoksin ile temastan dört saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde tepe yapar ve 24-48 saat serumda yüksek kalabilir (104–109).

İn-vitro çalışmalarda, özellikle bakteriyel lipopolisakkarit endotoksinin, prokalsitoninin güçlü bir uyarıcı olduğu görülmüştür. Ayrıca *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interlekin-6 ve interlekin-2'nin prokalsitonini artırdığı gösterilmiştir (110,111). Bunun aksine, interferon-gamma prokalsitonin üretimini bloke eder ve viral enfeksiyonlarda düşük prokalsitonin düzeylerinin saptanmasına neden olur (112). İn-vivo çalışmalarda ise ciddi bakteriyel enfeksiyon, sepsis gibi klinik senaryolarda hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile prokalsitonin düzeylerinin ilişkili olduğu ortaya konmuştur (113,114).

2.10.2. sTREM 1

Triggerin receptor expressed on myeloid cells type 1, inflamatuvar yanıtın kuvvetlendirilmesinde rol oynayan, yakın zamanda nötrofil ve makrofajların yüzeyinde tanımlanan bir moleküldür. TREM gen ailesi incelendiğinde insanlarda TREM-1 ve TREM-2 geni 6q21 kromozomunda, farelerde ise 17C3 kromozomunda yer alır. Çalışmalar enfeksiyon hastalıklarında doğal ve adaptif immün yanıtta TREM-1'in inflamatuvar yanıtta pozitif düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir (115). Hepatik endotelial hücrelerinin TREM proteinleri barındırdığı görülmüştür. Tüm makrofajlar TREM-1 içermezler. Lenf nodu, peritoneal ve alveolar makrofajların yüzeylerinde TREM-1 görülürken, intestinal makrofajlarda görülmez (21). TREM-1 in çözünebilir formu yani *soluble triggerin receptor expressed on myeloid cells type 1* (sTREM-1), Lipopolisakkarit (LPS) uygulanan mononükleer fagositlerin kültür süzüntülerinde, LPS verilen gönüllü insanlarda ve endotoksin uygulanan fare plazmasında, septik hastaların plazmalarında, pnömonili hastaların BAL'ında belirlenebilir. sTREM-1 27 kDa ağırlığında bir moleküldür (116).

2.10.3. Pentraxinler

Doğal bağışıklık sistemi, konağın savunma sisteminde patojenleri ilk karşılayan unsurları içerir. Bu sistem hücresel ve humoral olarak ikiye ayrılır. Humoral kısım, kompleman kaskatı ve çözünebilir patern tanıyan reseptörlerden (PRR) oluşur. Patern tanıyan reseptörler patojenlere ait özelleşmiş motifleri, parçacıkları tanır ve immun sistemi aktive eder. Bu motif veya parçacıklara da patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) denmektedir (117). Patern tanıyan reseptörler bulunduğu yere göre, *toll like receptor* (TLR), çöpçü reseptörler (*scavenger receptors*) ve sıvı tabanlı reseptörler olarak ayrılırlar (118). Sıvı tabanlı reseptörler içinde kollektinler, fikolinler ve pentraxinler bulunmaktadır. Doğal bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynayan pentraxin ailesi kısa ve uzun pentraxin olarak ikiye ayrılır (119). Normal şartlar altında, sağlıklı insanlarda plazmada tespit edilemeyecek düzeylerde bulunurlar. Enfeksiyon durumunda hızla artarak tanı koymada ve prognozda katkı sağlayabilirler (26).

2.10.3.1. Pentraxin 3

Pentraxinler kısa ve uzun pentraxinler olarak ikiye ayrılır. Kısa pentraxinlere örnek; CRP ve serum amyloid protein P komponentidir (SAP). Uzun pentraxin grubunun prototipi ise Pentraxin 3'tür. Kısa pentraxinlerden olan CRP'ye benzer olarak, Pentraxin 3 (PTX3) de bir akut faz reaktanıdır. Patojen tanımda ve doğal bağışıklık sistemini aktive etmede önemli rol oynar. Gen yerleşimi, yapısı ve hücresel kaynağı açısından CRP'den farklıdır. Uzun pentraxin geni kromozom 3q24 de bulunur, kısa pentraxinler ise kromozom 1'de yer alırlar. C-reaktif protein ve SAP'tan farkı pentraxin alanına eşleşmiş, 174 aminoasitlik bir aminoterminal alanı bulunmasıdır. Pentraxin 3 proteini 40,165 dalton moleküler ağırlığındadır (26,120). CRP'den farklı olarak karaciğerde sentezlenmezler. *Toll like receptor* yolağından ve *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), İnterlökin 1 beta (IL-1 β) gibi sitokinler ile sentezi uyarılır. Pentraxin 3'ün ilk belirlenen ligandı komplemanın parçalarından biri olan C1q'dur (120). Birçok hücrede, özellikle mononükleer fagositler, dendritik hücreler, fibroblast, endotel ve epitelde sentezlenir. Pentraxin 3'ün sağlıklı insanlarda serum düzeyi < 2 ng/ml dir. Pentraxin 3 endotoksik şok ve sepsiste serumda 6-8 saat içinde yükselir ve pik seviyelerine ulaşır (118,121). Yarılanma ömrü hakkında yeterli bilgi yoktur.

Ancak dışarıdan verilen PTX3'ün yarılanma ömrünün 1 saat olduğu gösterilmiştir (122).

Pentraxin 3'ün, enfeksiyon durumunda arttığı, hastalık ciddiyeti ve mortalite ile korele olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İn-vivo çalışmalarda, PTX3'ün çeşitli bakteriyel, fungal ve viral parçacıkları tanıdığı ve immün sistemi tetiklediği görülmüştür. İnsan akciğer epitelinde de inflamatuvar uyarı durumunda PTX3'ün salındığı izlenmiştir (121). Farelerde geliştirilen deneysel akut akciğer hasarı durumunda, alveolar duvar ve havayolu epitelinde artmış PTX3 düzeyleri saptanmıştır (123). Deneysel pnömoni modelinde PTX3'ün farklı enfeksiyöz patojenleri tanıdığı ve nötrofillerin uyarılması ile patojenleri ortadan kaldırılmasına yardımcı olduğu görülmüştür (124).

Vasküler endotel ve düz kas hücreleri; inflamatuvar sinyallere cevap olarak PTX3'ü fazla miktarda üretirler (125). Makrofajlar ve endotelyal düz kas hücrelerinde üretilen PTX3 aterosklerotik lezyonlarda saptanmıştır (126). Bu sonuçlar, vasküler patolojilerde PTX3'ün potansiyel bir tanı testi olabileceğini göstermiştir. Karaciğer dışında üretimi de olduğu için inflamasyon veya enfeksiyon bölgesinde üretilip endotele bağlandığı düşünülmektedir. C-reaktif proteinden farklı olarak doğal bağışıklık ve inflamasyonun primer lokal aktivasyonu için hızlı bir belirteç olduğu öne sürülmektedir. Romatoid artrit ve küçük damar vaskülit gibi otoimmün hastalıklarda da artışı söz konusudur (127).

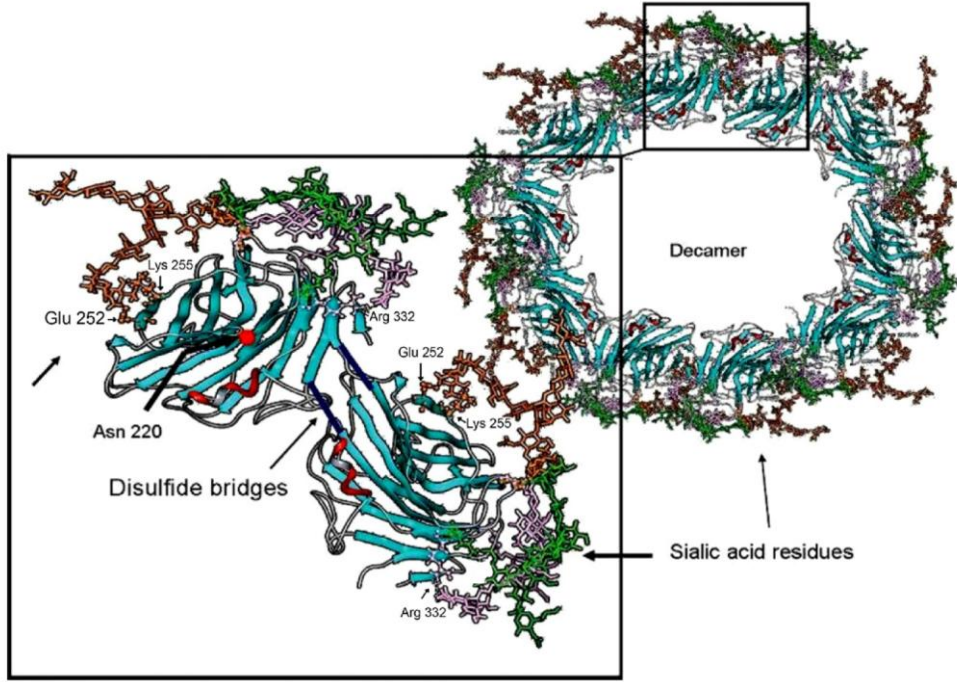
Pentraxin 3'ün apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılması ve dendritik hücre tarafından antijen sunumunu düzenlemek gibi fonksiyonları vardır. Dendritik hücrelerin apoptotik hücreleri tanımasını engellerken, makrofajların tanımasını engellemez. Böylece apoptotik hücrenin oluşturacağı inflamasyonu önlemiş olur. Bu açılardan PTX3'ün proinflamatuvar yanında antiinflamatuvar etkileri de var diyebiliriz (128).

Pentraxin 3, çeşitli patojenlere bağlanır. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella typhimurium*'un, dış membranındaki Protein A'ya bağlanırken *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, veya *Candida albicans*'a bağlanmaz. *Mycobacterium tuberculosis* monositlerdeki PTX3 ekspresyonunu artırır. Pentraxin 3'ün fonksiyonlarına bakılacak olursa, inflamatuvar süreçte doğal bağışıklık sistemindeki kompleks ilişkilerde rol oynadığı söylenebilir (129).

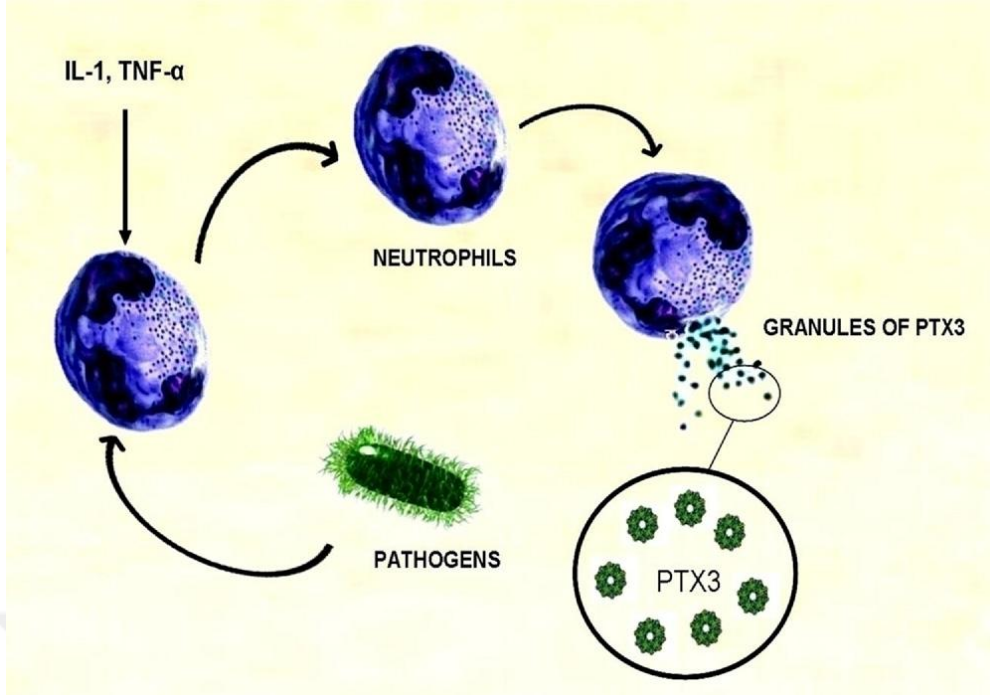
Sınırlı sayıda klinik çalışma olmasına karşın Pentraxin 3, toplum kaynaklı ve sağlık bakımıyla ilişkili pnömonilerin erken tanısında kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak umut vermektedir (130).

Tablo 2. Pentraxin 3'ün ligandları (131)

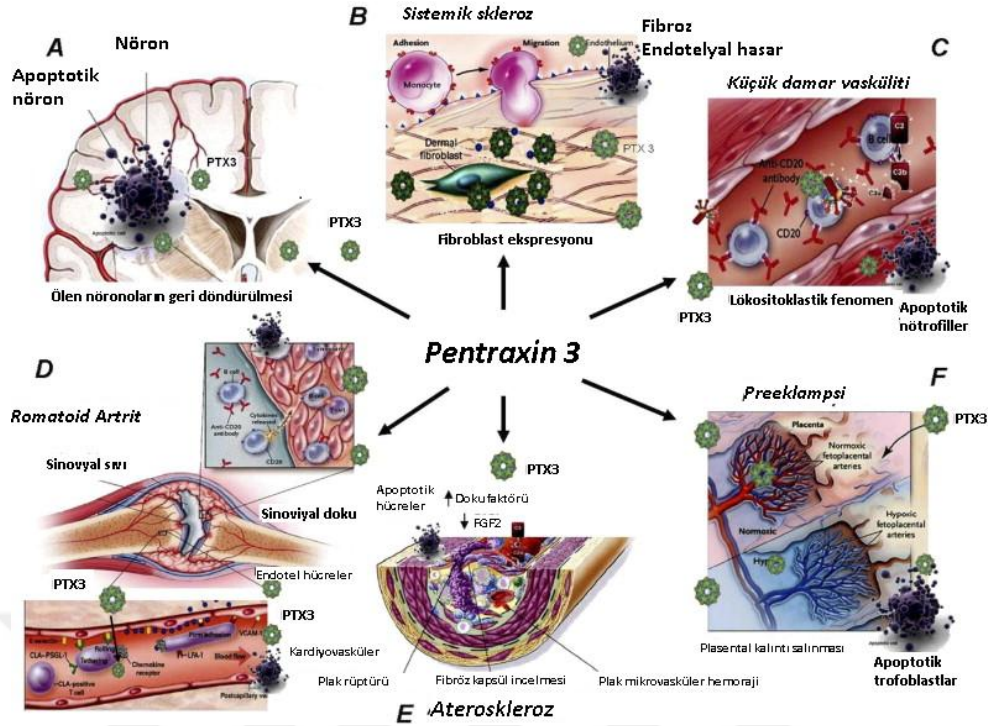
Mikroorganizmalar	Kompleman bileşenleri
Bakteriler	C1q
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Faktor H
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	C4BP
<i>Salmonella typhimurium</i>	M-, L-fikolin
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MBL
Mantarlar	Ekstraselüler matriks proteinleri
<i>Aspergillus fumigatus</i>	TNF-ile uyarılan gen-6 (TSG-6)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Inter- α -tripsin-inhibitör (I α I)
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Büyüme faktörleri
Virüsler	FGF2
İnfluenza virüs	Adezyon molekülleri
CMV	P-selektin
Membran bileşenleri	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ait dış membran proteini A (KpOmpA) Bakteriler	



Şekil 1. Pentraxin 3'ün hipotetik üç boyutlu modeli. Sistein bölgelerinin disülfid bağlar ile bir araya gelmesi ile dekamerik bir protein oluşmuştur (büyük kare). Fukozilasyon bölgesi C1q komplemanın bağlantı yeridir (132).



Şekil 2. Nötrofiller, PTX3'ün hızlı salınımının ana kaynağıdır. Nötrofillerde hazır bekleyen PTX3 depoları mevcuttur. Patojen tanıma ve inflamatuvar sinyaller PTX3 granüllerinin salınımını tetikler. PTX3 erkenden salınır ve aşırı immün cevabı önler. Self antijenlere karşı periferde immün toleransı sağlar (132).



Şekil 3. Otoimmün hastalıklar ve organlardaki PTX3 araştırılmıştır. (A) Santral sinir sisteminde, enfeksiyon ve nöbet ile üretimi tetiklenir. PTX3 ölen nöronlara bağlanır ve hasarı önler. (B) Sklerodermada fibroblastlar PTX3 ekprese eder ve endotel hasarın belirtici olabilir. (C) Küçük damar vaskülitinde, PTX3 apoptotik nötrofillerin temizlenmesini yavaşlatır. (D) Sinovyal pannus romatoid artritte PTX3'ün ana kaynağıdır. Kompleman bağımlı hasarı artırarak vasküler ve eklem hasarında rol oynar. (E) Aterosklerotik plak PTX3'ün başka bir kaynağıdır. Okside olmuş LDL, damar düz kasında protein ekspresyonunu tetkikler. Fibroblast büyüme faktörünü inhibe ederek doku faktörünü artırır. (F) PTX3 preeklampitik plasentada bulunmaktadır. Buradaki rolü tam anlaşılmış değildir (133).

2.10.3.2. C-reaktif protein

Kısa pentraxin grubundan olan C-reaktif protein, 1930 yılında *S. pneumoniae*'nin antijeni ile presipite olan bir protein olarak bulunmuştur. 187 aminoasitten ve 5 alt üniteden oluşan, pentraxin ailesine ait bir proteindir. Pentraxin 3'ten farklı olarak karaciğerde sentezlenir, enfeksiyöz uyarılar sonrasında hızla artar ve azalır. Pentraxin 3 gibi bir akut faz reaktanıdır. Sağlıklı insanlarda (yaklaşık 1 mg/L) serum seviyesi düşüktür. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP < 3,0 mg/L olarak saptanır. Bakteriyel enfeksiyon, travma, yanık, malignite ve cerrahi müdahaleler gibi durumlarda da hızla artabilir. İnflamasyon durumunda 6-8 saat içinde artar ve 48 saat içinde tepe noktasına (350-400 mg/L) ulaşır. Yarı ömrü yaklaşık 19 saattir (134-136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma müdahalesiz, prospektif ve gözlemsel bir çalışma olup Temmuz 2015 ve Mart 2016 arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yürütülmüştür. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Çalışmanın Amacı

Bu prospektif ve tek merkezli çalışmada, merkezimizin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalarda, yeni bir biyobelirteç olan Pentraxin 3'ün:

1. Ventilator ilişkili pnömoniye öngörme özelliğinin
2. Klinik yanıt ve tedavi süresini belirlemedeki rolünün araştırılması
3. Prokalsitonin ve CRP ile tanı, izlem ve tedavi yönetimi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon altında olan ve 17 yaşın üzerindeki tüm hastaların dahil edilmesi planlandı.

3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

1. Serum örnekleri alınamayan hastalar
2. Yoğun bakım yatışında akciğer enfeksiyonu veya inflamasyonu olan hastalar
3. Myokard infarktüsü ve gebelik
4. < 48 saat altında mekanik ventilasyon altındaki hastalar

3.5. Takip Edilen Parametreler

Hastaların serumları biyokimya laboratuvarından, her gün rutin olarak alınan kan örneklerinden elde edildi. Mekanik ventilasyona başlanan gün (0. gün), ve sonraki 1., 2., 5., 7., 10., 14., 21. ve 28. günlerde serum örnekleri toplandı. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı alan hastalarda VIP tanı gününde (D_{vip}) ve VIP klinik yanıt ($D_{yanıt}$) olan günde de serum örnekleri toplandı. Örnekler -80°C 'de saklandı. Saklanan serumlardan, hedef hasta sayısına ulaştıktan sonra, üretici firmanın önerileri doğrultusunda, *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemi ile (Boster Biological Technology Co. Ltd ELISA) Pentraxin 3 seviyeleri çalışıldı. Aynı günlerdeki prokalsitonin ve CRP düzeyleri biyokimya laboratuvarında üretici firmaların öneriler doğrultusunda çalışılarak hesaplandı.

Pentraxin 3, prokalsitonin ve CRP seviyelerine göre tedavi sonlandırma kararı verilmedi. Hastaların antibiyotik sürelerine çalışma boyunca müdahale edilmedi. Tedavi süresine hastayı takip eden hekim karar verdi.

Hasta alımı süresince hastalara veya hekimlere müdahalede bulunulmadı, çalışma gözlemsel olarak sürdürüldü. Hastaların demografik özellikleri ve altta yatan hastalıkları önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi. Akciğer görüntülemesi, arteriyel kan gazı, kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, vücut ısı ve sekresyon çıkışı takip edildi ve forma kayıt edildi.

Hastalar 28 gün izlenerek ve mortalite, antibiyotik kullanım süreleri hesaplandı.

Hastaların derin trakeal aspirat, balgam ve kan kültür sonuçları izlendi. Hastaların yatışı sırasında *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) hesaplandı. Hastaların entübe olduğu günde ve takip eden 3., 5., 7., 10., 14., 21. ve 28. günlerde *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), Klinik pulmoner enfeksiyon skorlaması (CPIS) ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı hesaplandı. Günlük olarak PEEP ve FiO_2 değerleri önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi.

APACHE II, önceden gelişmiş olan mevcut hastalık, hastanın rezervi ve akut hastalığın şiddeti gibi hastalara ait üç etkene bağlı olarak geliştirilmiştir (137).

Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme [Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)] skoru 1994 yılında Vincent ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Sıfır-dört arası puanlama yapılarak solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, karaciğer, böbrek fonksiyonları, koagülasyon sistemi ve nörolojik sistemi kapsayan altı organ sisteminin değerlendirilmesini kapsar (138).

Klinik pulmoner enfeksiyon skorlaması (CPIS) günümüzde özellikle mekanik ventilasyon altındaki hastalarda klinik pnömoni tanısında güvenle kullanılan bir skorlamadır. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen mikroorganizmanın kolonizasyon ve enfeksiyon etkeni ayırımında, ayrıca tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasında da CPIS kullanımı anlamlı bulunmuştur. Klinik pulmoner enfeksiyon skorlaması 6 ve üzeri olması pnömoni tanısını güçlendirir. Yapılan bir çalışmada CPIS > 6 olarak bulunduğunda VİP tanısı için duyarlılık %72, özgüllük %85 olarak bildirilmiştir (139,140).

Tablo 3. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA)

Kriterler	Puan 1	Puan 2	Puan 3	Puan 4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂ mmHg):	<400	<300	<200	<100
Pıhtılaşma sistemi (Trombosit sayısı= 10 ³ /mm ³):	<150	<100	<50	<20
Hepatik fonksiyonlar (mg/dL):	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Kardiyovasküler sistem (hipotansiyon):	OAB <70 mmHg	Dopamin < 5 µgr/kg/dk	Dopamin >5 µgr/kg/dk veya adrenalin <0,1 µgr/kg/dk	Dopamin >15 µgr/kg/dk veya adrenalin >0,1 µgr/kg/dk
Santral sinir sistemi (Glasgow koma skoru):	13–14	10–12	6–9	<6
Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin mg/dL veya idrar miktarı):	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 veya <500 mL/gün	>5,0 veya <200 mL/gün

Tablo 4. Klinik pulmoner enfeksiyon skorlaması (CPIS).

Kriterler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı °C	≥36,1, ≤38,4	≥38,5, ≤38,9	≥39, ≤36
Lökosit sayısı /mm ³	≥4000, ≤11,000	<4000, >11,000	<4000, >11,000 ve > 500 band nötrofil
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	> 240 ya da ARDS		≤ 240 ve ARDS yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Yaygın ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Grafide progresyon	Yok		Var
Kültür	Üreme yok	Patojen bakteri gram boyamada görülüyor (hafif üreme) veya patojen bakteri orta-yüksek üreme	Patojen bakteri gram boyamada görülmüş ve yüksek oranda üreme

3.6. Tanımlamalar

3.6.1. Hasta Grupları

Prospektif izlem sırasında hastalar VIP gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı.

Sepsis ve septik şok tanımları Surviving Sepsis 2012 kılavuzuna göre yapıldı (141).

3.6.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanımı

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin kılavuzundaki kriterlere göre konuldu (31). Ventilatör ilişkili pnömoni tanısına Enfeksiyon Hastalıkları, Anestezi Yoğun Bakım hekimi ve Enfeksiyon Kontrol Ekibi ile beraber karar verildi. Hasta günlük olarak, diğer enfeksiyonların varlığı açısından da değerlendirildi.

3.6.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni Klinik Yanıtı

Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında klinik yanıt kriterleri hakkında yapılmış çalışmalar azdır. Çalışmamızda VIP'ten şüphelenilen hastalardan antibiyotik başlanmadan önce derin trakeal aspirat kültürü alındı. Klinik yanıt için üç kriter kullanıldı: beyaz küre sayıları, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranları ve en yüksek vücut sıcaklığı. Bu değerlerin normal aralıkları: beyaz küre sayısı $\leq 11 \times 10^3/\text{mm}^3$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 250$ mmHg ve vücut sıcaklığı $\leq 38^\circ\text{C}$ olarak kabul edilmiştir. Bu üç kriterden ikisinin normal aralıklarda olması VIP klinik yanıtı olarak kabul edildi. Özellikle gram negatif mikroorganizmalar solunum yollarında uzun süre kolonize olabileceği için kültür sonuçları ve takibi yanıt kriteri olarak alınmadı (93,96).

3.6.4. Hasta Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar

Ortanca VIP tanı zamanı mekanik ventilasyonun 5. günü (D_5) idi. Bu nedenle VIP negatif hastalarda D_{vip} 'e karşılık gelen D_5 'teki biyobelirteç seviyeleri karşılaştırmalar için kullanılmıştır.

1. Hastaların entübe olduğu gün D_0
2. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı alan hastalarda VIP tanı günü D_{vip}
3. VIP negatif hastalarda ortanca D_{vip} 'e karşılık gelen gün D_5 (ortanca VIP tanı günü)
4. VIP klinik yanıt günü $D_{\text{yanıt}}$
5. VIP negatif hastalarda $D_{\text{yanıt}}$ 'a karşılık gelen gün D_{14} (ortanca klinik yanıt günü) olarak tanımlanmıştır.

3.7. Örneklem Büyüklüğü ve İstatistikî Yöntemler

1. Pentraxin 3 ve diğer biyobelirteçlerin seviyeleri VIP gelişen ve gelişmeyen hastalarda sırasıyla D_{vip} ve D_5 arasında karşılaştırıldı.
2. VIP gelişen hastalarda mekanik ventilasyona başlanan gün D_0 ve VIP tanı günü (D_{vip}) arasındaki biyobelirteç seviyeleri karşılaştırıldı.
3. VIP negatif hastalarda da D_0 ve D_5 arasındaki biyobelirteç seviyeleri karşılaştırıldı.
4. Hastaların biyobelirteç seviyelerindeki değişim ile klinik yanıt arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Bu nedenle D_{vip} ve $D_{\text{yanıt}}$ biyobelirteç değerleri arasındaki fark ve

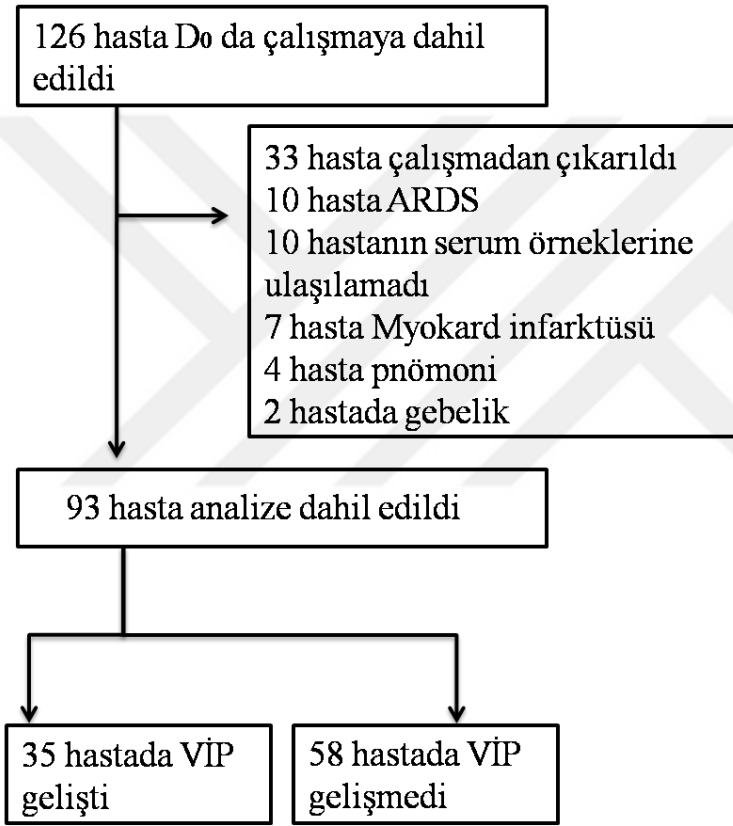
değişim yüzdesi hesaplandı. Bu değerler klinik yanıt alınan ve alınmayan hastalar arasında karşılaştırıldı. Hastaların günler arasındaki karşılaştırılmasında Wilcoxon analizi kullanıldı.

Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında MedCalc, versiyon 15.2 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) kullanıldı. Çalışmanın gücü % 90 (tip II hata=0,10), tip I hata 0.05 ve ROC eğri altında kalan alan 0,700 olarak kabul edildiğinde; 32 VIP gelişen ve 64 VIP gelişmeyen hasta olmak üzere toplam 96 hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Tanımlayıcı değişkenler, frekans, yüzdelik, ortalama, standart sapma, ortanca ve persentillerle değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla ki-kare ve gereğinde Fisher analizleri kullanıldı. İki gruptaki ölçümsel değişkenler normal dağılıma uyduğunda t-testi, normal dağılıma uymadığında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Pentraxin 3'ün enfeksiyonu öngörmedeki yeri ROC analizi yoluyla belirlenip, duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. $P < 0.05$ istatistik anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 126 hasta dahil edildi ve 33 hasta daha sonra çalışmadan çıkarıldı. (Şekil 4). Çıkarılan hastaların yatış sırasında, 10'unda ARDS, 7'sinde myokard infarktüsü, 4'ünde pnömoni tanısı ve 2'sinde gebelik mevcuttu. 10 hasta, serum örneklerine ulaşamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Analize 93 hasta dahil edildi.



Şekil 4. Çalışmanın akış şeması

Hastaların 35'ine ATS/IDSA kriterlerine göre (66) VİP tanısı konuldu. Hastaların demografik verileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Ventilator ilişkili pnömoni hastalarında ortalama mekanik ventilasyon süresi 26 gün idi. Ventilator ilişkili pnömoni gelişmeyen hastalarda ortalama mekanik ventilasyon süresi 9 gün idi. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Yoğun bakımda kalış süresi VİP hastalarında anlamlı olarak yüksekti (28 ve 9 gün, $p < 0,001$). Hastaların genel özellikleri; yaş, cinsiyet, yatış sırasındaki APACHE II ve SOFA değerleri benzerdi (Tablo 3). Ventilator ilişkili pnömoni ve VİP negatif hastaların ortalama CPIS değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı idi (CPIS 6 ve 2, $p < 0,001$). Her iki grupta kaba ölüm oranı benzerdi (VİP ve VİP negatif hastalarda sırasıyla % 62 ve % 63, $p=0,92$).

Tablo 3. Hastaların genel özellikleri

Özellikler	VİP tanısı var, n=35 (%)	VİP tanısı yok, n=58 (%)	p
Yaş, yıl, mean±sd	54,4 ± 17,3	54,9 ± 17,3	0,88
Cinsiyet, kadın, n (%)	10 (28,6)	22 (37,9)	
Yoğun bakımda yatış süresi, gün, median (IQR)	28 (27)	9 (10)	0,45
Mekanik ventilasyon süresi, gün, median (IQR)	26 (26)	9 (11)	< 0,001
CPIS, median (IQR)	6 (4)	2 (3)	< 0,001
Septik şok varlığı, n (%)	17 (48,6)	18 (31)	0,14
Bakteremi varlığı, n (%)	10 (28,6)	11 (19)	0,28
Yatış tanısı			
Acil cerrahi	10 (28,6)	14 (24,1)	
Elektif cerrahi	7 (20)	21 (36,2)	
Travma	7 (20)	5 (8,6)	
Medikal	11 (31,4)	18 (31)	
APACHE II skoru, median (IQR)	21 (9)	20 (9)	0,58
SOFA skoru, median (IQR)	6 (4)	8 (4,5)	0,056
Kaba ölüm oranı, n (%)	22 (62,9)	37 (63,8)	0,92

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konulan 35 hastanın 29'unda mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış VİP saptandı. En sık izole edilen patojen *Acinetobacter baumannii* idi. Kantitatif derin trakeal aspirat kültürde hastaların 14'ünde (%48,3) $\geq 10^5$ üreme saptandı. Ortanca VİP tanı zamanı mekanik ventilasyonun 5. günü (D_5) idi. Ventilator ilişkili pnömoni hastalarının %58'inde klinik yanıt alındı. Klinik yanıt kadar geçen ortalama süre 7 ± 3 gün idi. Hastalarda VİP için kullanılan ortalama antibiyotik süresi 10 gün idi (Tablo 4).

Tablo 4. VİP hastalarının genel özellikleri

Özellikler	VİP tanısı var, n=35 (%)
VİP kriterlerinden ikisinin sağlandığı	19 (54,3)
VİP kriterlerinden üçünün de sağlandığı	15 (45,7)
CPIS pozitif hastalar	18 (51,4)
Klinik yanıt varlığı	17 (58)
Klinik yanıt kadar geçen süre, gün, mean±sd	7 ± 3
Antibiyotik kullanımı, gün, median (IQR)	10 (8)
VİP etkenleri	
Kültür negatif	6 (17,1)
Kültür pozitif	29 (82,9)
<i>Acinetobacter spp</i>	11 (37,9)
Enterobacteriaceae	7 (24,1)
<i>Pseudomonas spp</i>	4 (13,8)
<i>S. aureus</i>	3 (10,3)
Diğer	4 (6,9)
Kültürde $\geq 10^4$ üreme	19 (65,5)
Kültürde $\geq 10^5$ üreme	14 (48,3)

Pentraxin 3, prokalsitonin ve CRP değerleri VİP hastalarında ve VİP negatif hastalar arasında karşılaştırıldı.

Entübasyon gününde (D₀) her iki grupta biyobelirteçler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konulan günde prokalsitonin ve CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, VİP hastalarında ortanca PTX3 seviyeleri 3,55 (1,95) ve VİP negatif hastalarda D₅'te ortanca PTX3 seviyeleri 0,79 (2,39) olarak ölçüldü. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (Tablo 6).

Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarındaki entübasyon günü (D₀) ve VİP tanı günü (D_{vip}) arasında PTX3, PCT ve CRP değerleri artış göstermiştir. Ortanca PTX3 değeri 0,23 den 3,55'e yükselmiş ve anlamlı fark saptanmıştır (p <0,001) (Tablo 7).

Tablo 5. Biyobelirteçlerin hasta grupları arasında karşılaştırılması

Özellikler	VİP tanısı var (n=35)	VİP tanısı yok (n=58)	p
D ₀ Pentraxin 3 ng/ml, median (IQR)	0,23 (1,12)	0,26 (0,65)	0,68
D ₀ Prokalsitonin ng/ml, median (IQR)	0,62 (2,10)	0,39 (4,50)	0,29
D ₀ CRP μ mol/l, median (IQR)	70 (97)	74 (164)	0,52

D₀: Mekanik ventilasyona başlanan gün

Tablo 6. Biyobelirteçlerin hasta grupları arasında karşılaştırılması

Özellikler	VİP tanısı var (n=35)	VİP tanısı yok (n=58)	p
D _{vip} / D ₅ Pentraxin 3 ng/ml, median (IQR)	3,55 (1,95)	0,79 (2,39)	< 0,001
D _{vip} / D ₅ Prokalsitonin ng/ml, median (IQR)	1,57 (3,75)	0,83 (2,51)	0,06
D _{vip} / D ₅ CRP µmol/l, median (IQR)	186 (194)	210 (117)	0,11

D_{vip}: Ventilator ilişkili pnömoni tanısının konulduğu gün; D₅: Mekanik ventilasyonun 5. günü

Tablo 7. Biyobelirteçlerin VİP hastalarında 0. ve VİP tanı günü karşılaştırılması

Özellikler	D ₀	D _{vip}	p
Pentraxin 3 ng/ml, median (IQR)	0,23 (1,12)	3,55 (1,95)	0,001
Prokalsitonin ng/ml, median (IQR)	0,62 (2,10)	1,57 (3,75)	0,289
CRP µmol/l, median (IQR)	70 (97)	186 (197)	0,003

D₀: Mekanik ventilasyona başlanan gün; D_{vip}: Ventilator ilişkili pnömoni tanısının konulduğu gün

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almayan hastalarda ise iki gün arasında biyobelirteçler arasında fark yoktu. Prokalsitonin ve CRP değerleri her iki hasta grubunda farklılık göstermedi (Tablo 8).

Pnömoni gelişen 35 hastanın 21'inde VİP klinik yanıtı alındı.

Klinik yanıt alınan hastalarda, Pentraxin 3 seviyelerinde anlamlı düşüş saptandı (Tablo 9). Klinik yanıt alınamayan hastalarda da PTX3 seviyelerinde düşüş izlendi (Şekil 5). Yaşayan ve yaşamayan hasta gruplarına bakıldığında PTX3 seviyelerinde her iki grupta da düşüş saptandı (Şekil 6).

Tablo 8. Biyobelirteçlerin VİP olmayan hastalarda karşılaştırılması

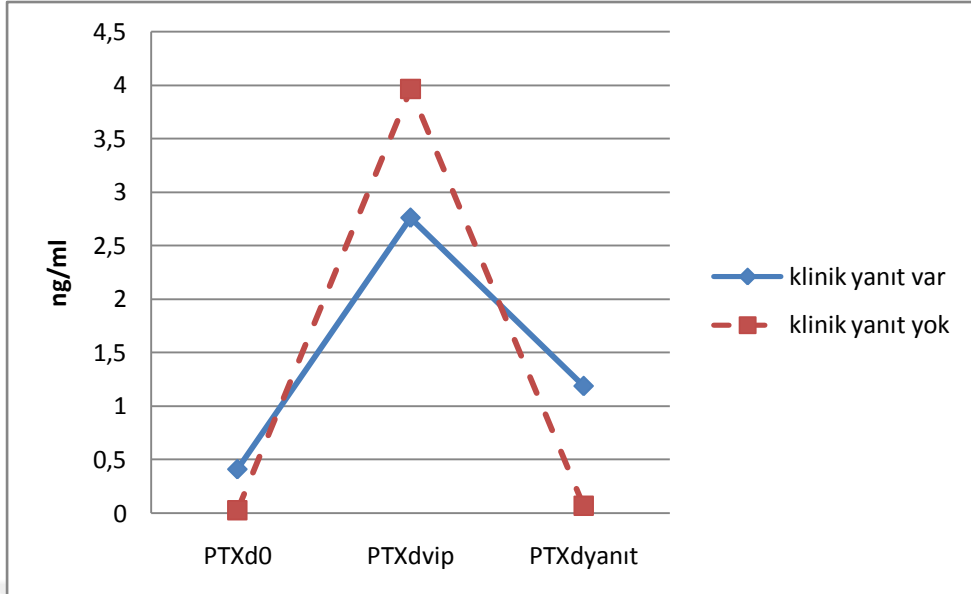
Özellikler	D ₀	D ₅	p
Pentraxin 3 ng/ml, median (IQR)	0,18 (0,67)	0,79 (2,39)	0,06
Prokalsitonin ng/ml, median (IQR)	0,43 (8,34)	0,83 (2,51)	0,059
CRP µmol/l, median (IQR)	104 (163)	120 (108)	0,79

D₀: Mekanik ventilasyona başlanan gün; D₅: Mekanik ventilasyonun 5. günü

Tablo 9. Biyobelirteçlerin klinik yanıtı olan hastalarda karşılaştırılması

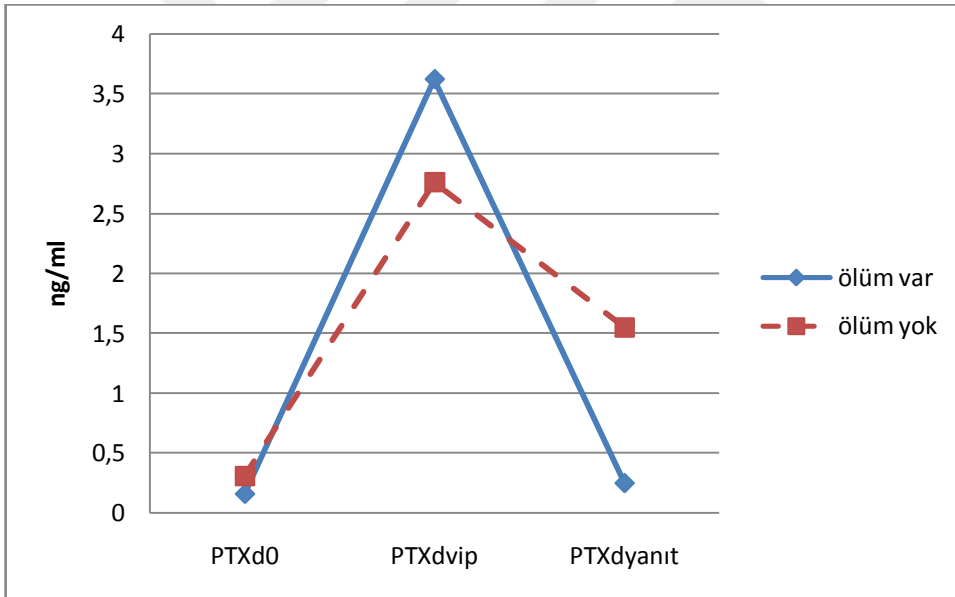
Özellikler	D _{vip}	D _{yanıt}	p
Pentraxin 3 ng/ml, median (IQR)	2,76 (1,72)	1,19 (3,38)	0,002
Prokalsitonin ng/ml, median (IQR)	1,45 (2,22)	0,81 (1,92)	0,062
CRP µmol/l, median (IQR)	174 (181)	134 (206)	0,063

D_{vip}: Ventilator ilişkili pnömoni tanısının konulduğu gün; D_{yanıt}: Klinik yanıt alınan gün



Tüm değerler ortanca olarak verilmiştir

Şekil 5. Pentraxin 3 seviyelerinin klinik yanıt alınan ve alınmayan hastalardaki değişimi

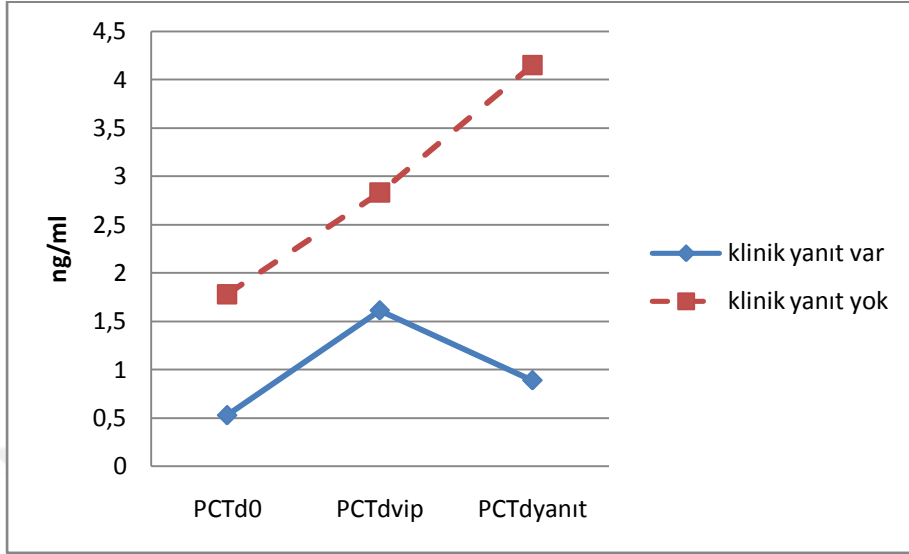


Tüm değerler ortanca olarak verilmiştir

Şekil 6. Pentraxin 3 seviyelerinin yaşayan ve yaşamayan hastalardaki değişimi

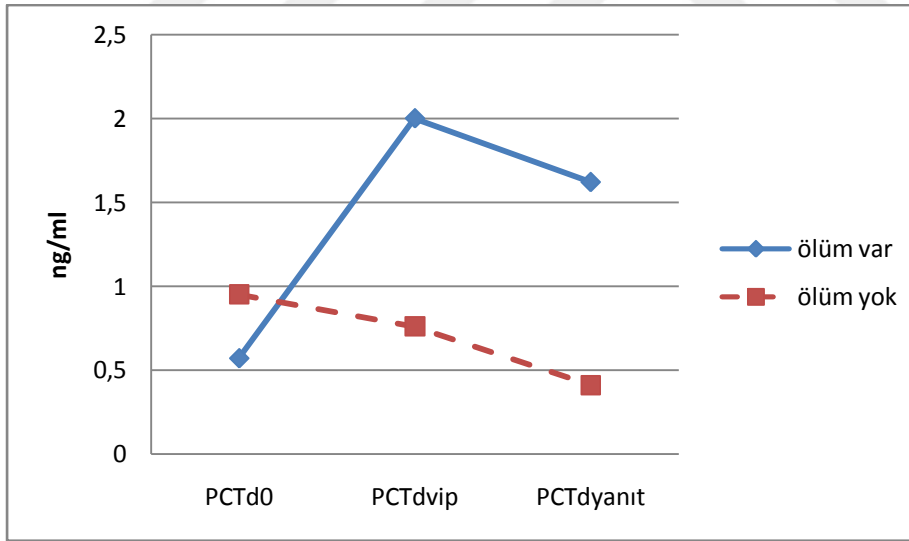
Klinik yanıt alınan hastalarda PCT ve CRP'de %43 ve %38,3 düşüş saptandı. Prokalsitonin klinik yanıt alınamayan hastalarda düşüş göstermedi (Şekil 7). Klinik yanıt alınan ve alınmayan hastaların PCT değerleri arasındaki fark ve yüzde değişim oranları anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$).

Yaşayan ve yaşamayan hasta grupları incelendiğinde PCT seviyelerinin hayatta kalanlarda, hayatta kalmayan hastalara göre anlamlı düşüş gösterdiği izlenmiştir ($p<0,001$) (Şekil 8).



Tüm değerler ortanca olarak verilmiştir

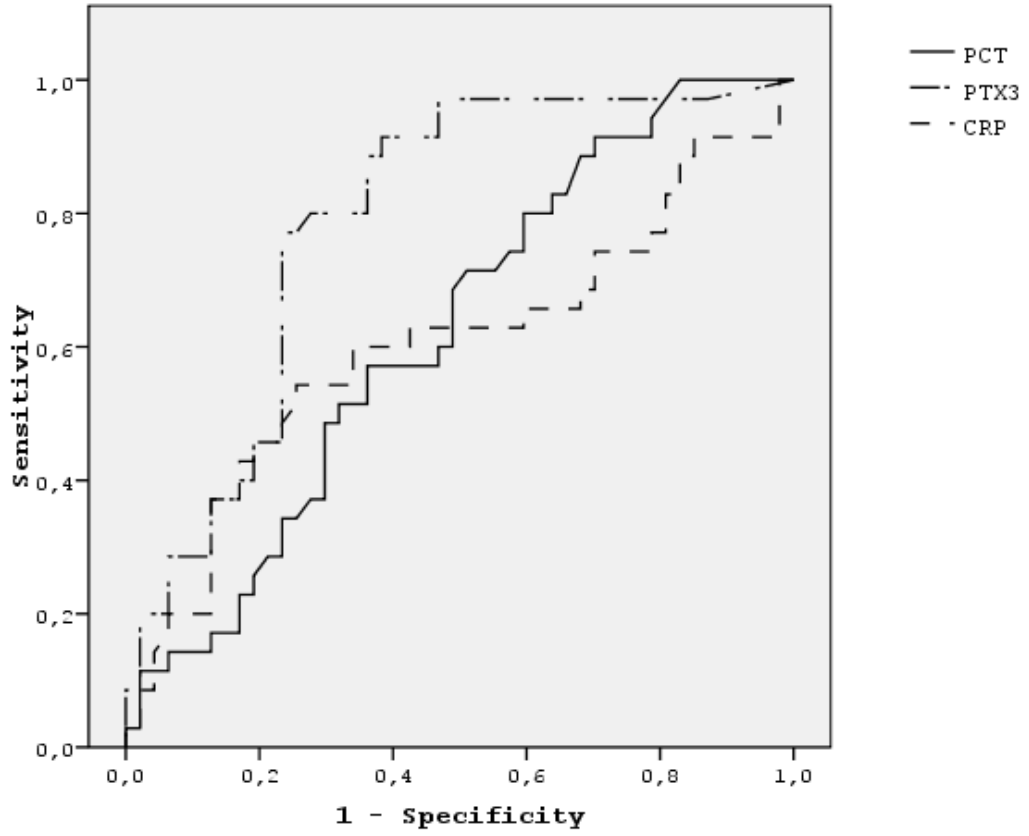
Şekil 7. Prokalsitonin seviyelerinin klinik yanıt alınan ve alınmayan hastalardaki değişimi



Tüm değerler ortanca olarak verilmiştir

Şekil 8. Prokalsitonin seviyelerinin yaşayan ve yaşamayan hastalardaki değişimi

Pentraxin 3, PCT ve CRP ölçümlerinin VİP tanısı için kesim noktaları ROC eğrisi analizi ile belirlendi. Pentraxin 3 için 2,60 ng/ml eşik değerinde VİP tanısını ön görmede duyarlılık %77, özgüllük %75, pozitif prediktif değer %69 ve negatif prediktif değer %82 olarak hesaplandı (Şekil 9) (Tablo 10, Tablo 11)



Şekil 9. VIP tanısının tahmininde biyobelirteçler için yapılan ROC analizi

Tablo 10. VIP tanısının tahmininde biyobelirteçler için yapılan ROC analizi

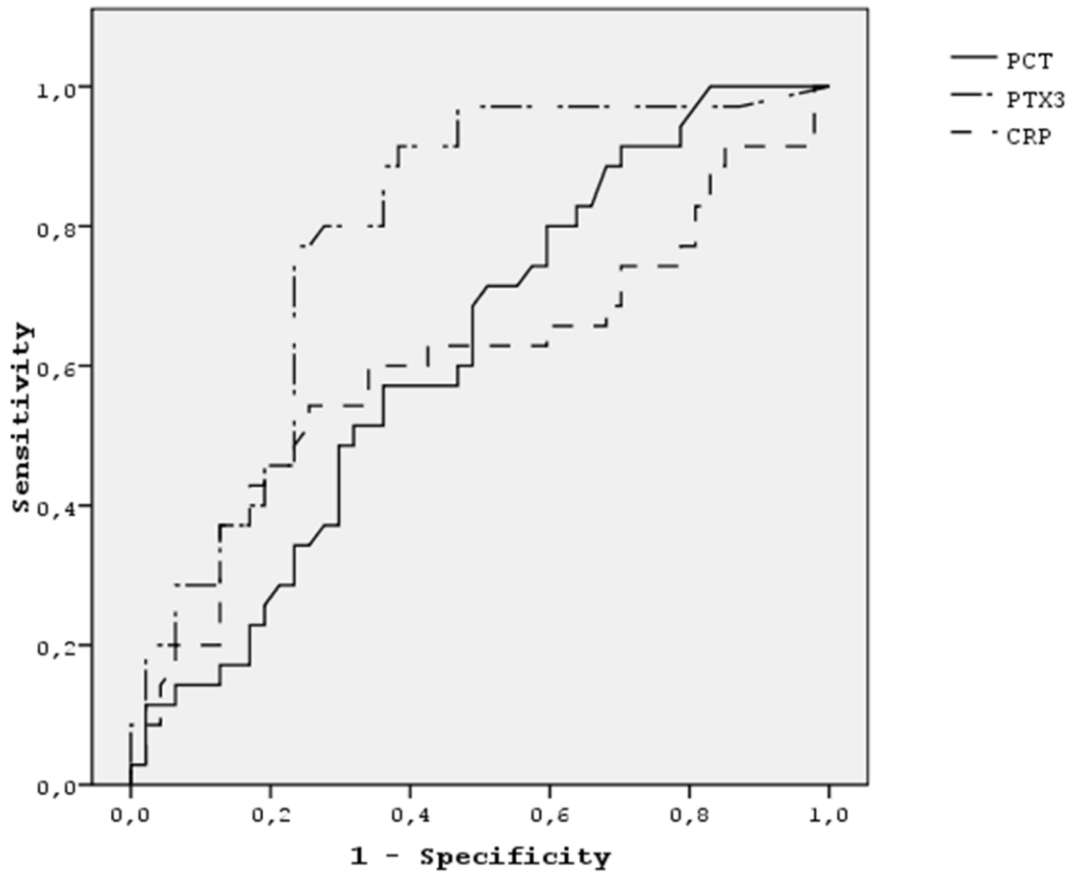
	Eğri altında kalan alan	P	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %
Pentraxin 3 ng/ml	0,789	< 0,001	2,60	77	75
Prokalsitonin ng/ml	0,622	0,06	1,14	57	60
CRP μ mol/l	0,602	0,11	154,5	60	66

Tablo 11. VIP tanısının tahmininde biyobelirteçlerin özellikleri

	Kesim noktası	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
Pentraxin 3 ng/ml	2,60	69	82
Prokalsitonin ng/ml	1,14	56	65
CRP μ mol/l	154,5	57	68

4.1. Alt Grup Analizleri

Ventilatör ilişkili pnömoni hastaları negatif hastaların 18'inde (%31) mekanik ventilasyon başlangıcından itibaren 28 gün içinde sepsis ve septik şok tanısı konuldu. Bu hastalar analizden çıkarılarak kontrol grubundaki ciddi enfeksiyon tanısı almış olabilecek hastalar dışlandı. Pentraxin 3 ve prokalsitoninin VİP tanısı için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri tekrar hesaplandı (Şekil 10).



Şekil 10. VİP tanısında PTX3 ve PCT'nin alt grup analizi, ROC eğrisi

Pentraxin 3, VİP tanısı için 2,56 eşik değerinde %77 duyarlılık ve %80 özgüllüğe sahipti. Prokalsitonin için ise 0,6 eşik değerinde %68 duyarlılık ve %64 özgüllük hesaplandı. Her iki biyobelirteçin de duyarlılık ve özgüllükleri artış göstermiştir. Belirlenen eşik değerlerde hesaplanan pozitif ve negatif prediktif değerler, Pentraxin 3 için %81 ve %77; prokalsitonin için %66 ve %54'tür (Tablo 12, Tablo 13).

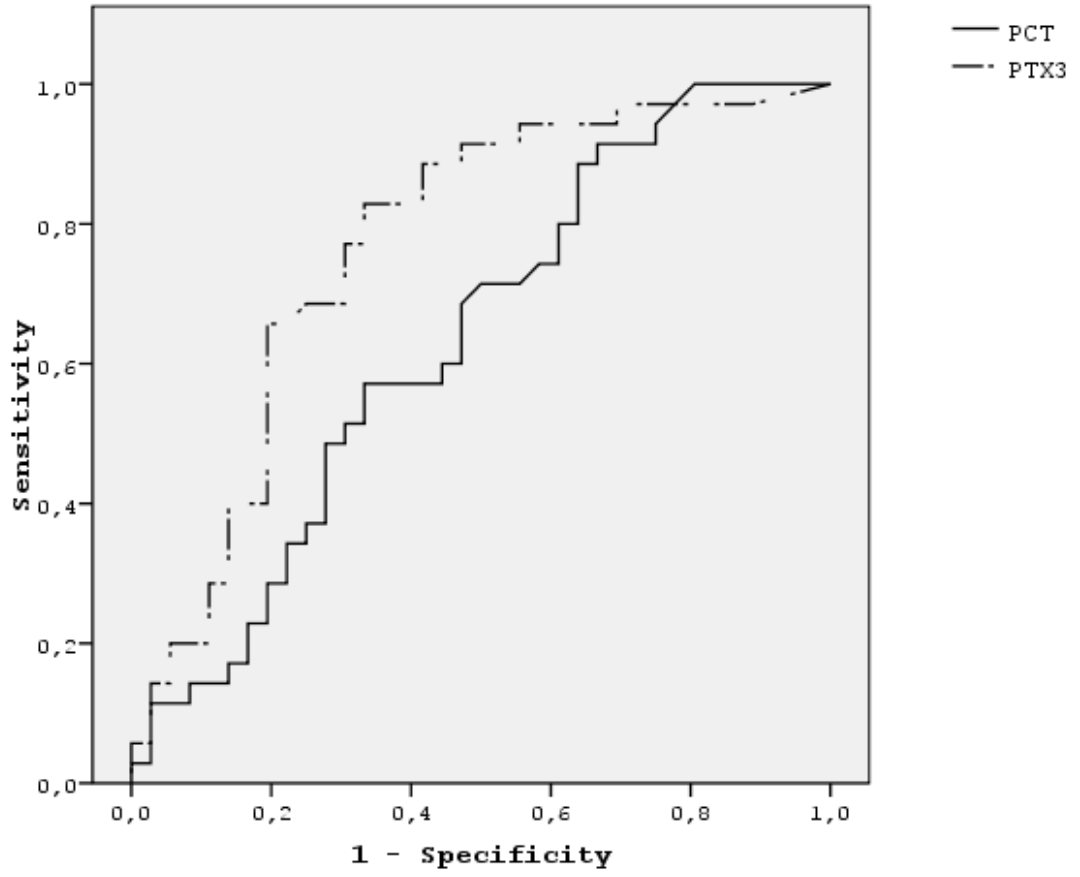
Tablo 12. VİP tanısında PTX3 ve PCT'nin alt grup analizi, ROC analizi

	Eğri altında kalan alan	P	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %
Pentraxin 3 ng/ml	0,844	0,05	2,56	77	80
Prokalsitonin ng/ml	0,712	0,06	0,67	68	64

Tablo 13. VİP tanısının tahmininde alt grup analizinde biyobelirteçlerin özellikleri

	Kesim noktası	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
Pentraxin 3 ng/ml	2,56	81	77
Prokalsitonin ng/ml	0,67	66	54

İkinci alt grup analizde ise mekanik ventilasyondan sonra ilk 28 gün içinde bakteremisi olan VİP negatif hastalar analizden çıkarıldı. Pentraxin ve prokalsitonin için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri tekrar hesaplandı (Şekil 11). ROC eğrisine göre 1,99 kesim noktasında PTX3'ün VİP tanısı için duyarlılığı %77, özgüllüğü ise %70 olarak hesaplandı. Prokalsitoninin 0,63 eşik değerinde duyarlılık ve özgüllüğü ise sırasıyla %68 ve %63 idi (Tablo 14).



Şekil 11. VIP tanısında PTX3 ve PCT'nin alt grup analizi, ROC eğrisi

Tablo 14. VIP tanısında PTX3 ve PCT'nin alt grup analizi, ROC analizi

	Eğri altında kalan alan	P	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %
Pentraxin 3 ng/ml	0,767	0,001	1,99	77	70
Prokalsitonin ng/ml	0,633	0,05	0,67	68	63

5. TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni ön tanısı ile empirik veya olası etiyolojik ajanlara yönelik başlanan antibiyotik tedavisi kültür sonuçları belirli olana kadar (genellikle > 48 saat) verilmektedir. Tanı kriterlerinin göreceli olması nedeni ile yanlış pozitif VİP tanıları konmakta ve hastalar gereksiz antibiyotik almaktadırlar (142). Doğru ve zamanında VİP tanısının koyulması hasta güvenliği, hayatta kalım, morbiditeler açısından, sağlık harcamaları, hastanede yatış, mekanik ventilasyon ve antibiyotik kullanımı açısından önemlidir. Ancak halen kritik hastalarda pnömoni tanısında en doğru yaklaşım belirli değildir (65). Bu nedenler ile araştırmacılar hızlı ve doğru tanı koyduran yöntemleri bulmaya çalışmışlardır (119,143–145). Örnek olarak CPIS, ventilatör ilişkili pnömoni tanısını koymada yararlı bulunmuştur (6). Serum prokalsitonin seviyeleri de pnömoni ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede faydalıdır (146). Başka bir çalışmada ise sTREM1'in, BAL sıvısında ölçümünün pnömoni tanısında erken bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (22).

Ventilatör ilişkili pnömonideki tanı kriterlerinin subjektif olması ve gerçeği yansıtmaması nedeni ile yeni sürveyans kriterlerinin arayışına gidilmiştir. Bu nedenle CDC tarafından 2011 yılında Ventilatör İlişkili Olay (VİO) tanımlaması yapılmıştır. Bu algorithmada Ventilatör İlişkili Durum (VİD), Enfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon (İVİK) ve Olası VİP (OVİP) tanımları yapılmıştır. Bu tanımların amacı aslında VİP zannedilen ama ventilatöre bağlı gelişen diğer durumların ayırt edilmesidir. Yapılan çalışmalarda klasik tanı kriterlerine göre VİP tanısı konan hastalarda gelişen Ventilatör İlişkili Olayların çoğunun pulmoner ödem, pulmoner emboli, ARDS, atelektazi gibi diğer komplikasyonlar nedeni ile geliştiği gösterilmiştir. Klompas ve ark. yaptığı çok merkezli 597 hastalık bir çalışmada, hastaların %9,3'üne VİP tanısı konulmuştur. Hastaların %23'ünde VİO saptanmıştır. Kalitatif analizlerde VİP ve VİO saptanan 52 hastanın %18'inde pulmoner ödem, %16'sında ARDS, %11'inde atelektazi ve %2'sinde pulmoner emboliye bağlı VİO saptanmıştır (147). Bu bilgiler ışığında klasik VİP kriterlerinin objektif olmadığı, önlenebilen mekanik ventilasyon ile ilişkili komplikasyonları da içerdiği söylenebilir. Bouadma ve ark. yeni sürveyans kriterlerini 3028 hastalık bir çalışmada test

etmişlerdir. Bu çalışmaya göre saptanan VİO ve İVİK'lerin sırası ile sadece %14,5 ve %27,6'sı VİP'e bağlanmıştır (148,149).

Çalışmamızda; yoğun bakımdaki VİP tanısı almış ve almamış hastaların PTX3, PCT ve CRP değerleri karşılaştırılmış, yeni bir biyobelirteç olan PTX3'ün VİP tanısı için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri hesaplanmıştır. Ayrıca PTX3, prokalsitonin ve CRP'nin VİP klinik yanıtı ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza göre Pentraxin 3, ventilatör ilişkili pnömoni tanısını koymada ve dışlamada prokalsitonin ve CRP'ye göre daha duyarlı ve özgül bir belirteçtir. Prokalsitonin, tanıdan sonra klinik yanıtı değerlendirmede ve takipte Pentraxin 3'ten daha değerlidir.

5.1. C-reaktif protein

Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımı, enfeksiyonlarda tedaviye cevabı değerlendirmek veya komplikasyonları belirlemek için kullanılır (150–152). CRP düzeylerinde; tedavinin 4. gününde %40'tan daha fazla bir azalma, tedavi yanıtı açısından anlamlı kabul edilebilir (153). Çalışmamızda CRP ile birlikte diğer biyobelirteçlere ardışık günlerde bakılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, CRP seviyelerinde, klinik yanıt veren hastalarda, anlamlı düşüş gözlenmemiştir.

C-reaktif proteinin VİP tanısı ve prognozunu ön görmedeki rolünü araştıran çalışmalar vardır. C-reaktif protein değerlerinin VİP tanı ve prognozu için duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu gösterilmiştir. C-reaktif proteinin inflamasyon durumunda artış gösterdiği ancak enfeksiyonlara spesifik olmadığı bilinmektedir (146,154,154–158).

Hayatta kalımı ayıramadığı ancak klinik iyileşme ile korele olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (146,154). C-reaktif protein düzeylerinin hayatta kalımı ayırt edemediği ancak, çok değişkenli analizlerde ise 4. ve 7. günlerde ölçülen CRP ile 1. ve 7. günlerde ölçülen PCT düzeylerindeki azalmanın, sağ kalımı öngören bağımsız değişkenler olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada; izlemde septik şok gelişen VİP olgularında, 1. ve 7. günlerde ölçülen CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (154).

Çalışmamızda, CRP seviyeleri tanı gününde, entübasyon gününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak klinik yanıt alınan hastalardaki düşüş ve yüzde

değişim oranında anlamlı fark saptanmamıştır. C-reaktif proteinin hastaların takibinde ve antibiyotik kesme kararında kullanılması önerilmeyebilir. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan literatürü destekler niteliktedir.

Hastaların CRP seviyelerinin VİP tanısı için 154,5 µmol/l eşik değerinde; duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %60 ve %66, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %57 ve %68 olarak bulunmuştur.

5.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin düzeyleri ve klinik bulguların birleştirilmesi ile sepsis tanısı desteklenir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlara bağlı sepsis hastalarını, non-enfeksiyöz nedenlere bağlı sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) olan hastalardan ayırt etmede destekleyici bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Sepsis progresyonu ve şiddeti arttıkça artan prokalsitonin düzeyleri SIRS, sepsis ve septik şok hastalarını ayırmada yardım edebilir (159). Sepsis hastalarında, prokalsitonin düzey artışı ile organ yetmezliğindeki artış bir korelasyon göstermektedir (160).

Prokalsitonine göre tedavi yönlendirilmesi yapılan ve standard tedavi alan iki grubu karşılaştıran, 938 hastalık, 5 çalışmanın analizinde, prokalsitonin grubunda VİP'te antibiyotik kullanımında anlamlı azalma saptanmıştır. Mortalite analizlerinde ise iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. Gelişen ölümlerin kısa tedavi grubunda VİP relapsına bağlı olmadığı izlenmiştir. Hastanede kalış süresini, YBÜ'de kalış süresini 3 çalışma incelemiştir. Prokalsitonin grubunda kalış sürelerinde kısalma görülse de anlamlı fark saptanmamıştır (161). Bouadma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prokalsitonin kılavuzluğunda erken antibiyotik kesilen grupta çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyon ve süperenfeksiyonda düşüş görülmüştür (145). Çalışmamızın sonuçları PCT'nin, VİP tanısından ziyade tedavi sonrası klinik yanıtı ve hayatta kalımı öngörme açısından daha değerli olduğunu göstermiştir. Bulgularımız bu açıdan literatürle uyumludur.

Harcamalar açısından değerlendirildiğinde, prokalsitoninin maliyeti bir kenara bırakılırsa, duyarlı olmayan CRP veya lökosit sayısı gibi testlerin istenmemesi, antibiyotik yan etkilerinin azalması ve buna bağlı hastane yatışlarının azalması, uzun dönemde de antibiyotik direncinde azalma sağlaması nedeni ile harcamalarda azalmaya neden olduğu söylenebilir (162).

Çalışmamızda PCT'nin VIP tanısı için 1,14 ng/ml kesim noktasında duyarlılığı %57 ve özgüllüğü %60 olarak; pozitif ve negatif prediktif değeri ise %56 ve %65 olarak saptanmıştır. Prokalsitonin değerlerinde klinik yanıt alınan hastalarda anlamlı düşüş saptanmış, klinik yanıt alınamayan ve kaybedilen hastalarda PCT seviyelerinde düşüş olmamıştır. Bu da PCT'nin VIP tedavisinin takibinde, antibiyotik süresine karar vermede kullanılabileceğini gösterebilir.

5.3. Pentraxin 3

Bir akut faz inflamatuvar protein olan PTX3, enfeksiyon olan bölgede lokal olarak, akciğerde, epitel, endotel hücreleri ve lökositlerde üretilir. Pentraxin 3'ün serum, plevral efüzyon ve alveolar seviyelerini pnömoni hastalarında araştıran çeşitli çalışmalar vardır (163).

Yoğun bakımda, SIRS ve septik şok yelpazesindeki hastalarda yapılan bir çalışmada PTX3'ün, hastalık ciddiyeti ve ciddiyet skorları ile korele olduğu gösterilmiştir. Pentraxin 3 artışı ile mortalite ve morbidite artışının ilişkili olduğu görülmüştür (164). Bakteremik hastalarda yapılan çalışmalarda da 1 ve 4. günlerde 15 ng/ml üzerindeki PTX3 düzeyleri mortalite için %72 duyarlı ve %81 özgüldür. C-reaktif protein ile karşılaştırıldığı çalışmalarda prognozu ön görmede daha değerli bir biyobelirteç olarak bulunmuştur. Toplum kaynaklı pnömoni hastalarında yüksek PTX3 düzeyi pnömoni ciddiyeti ile ilişkili bulunmuş ve uygun antibiyotik tedavisi sonrasında PTX3 ve CRP düzeyleri anlamlı düşüş göstermiştir (30,165).

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı alan ve şüphesi olan hastalarda yapılan prospektif, tek merkezli bir çalışmada PTX3'ün mortalite ve prognozdeki rolü araştırılmıştır. Tanı için PTX3 16.43 ng/ml eşik değerinde %74 duyarlı ve %68,6 özgül bulunmuştur. CRP ile karşılaştırıldığında tanısal üstünlüğü olmasa da, 28 günlük mortaliteyi öngörmedeki prognostik özelliği daha iyidir. Klasik belirteçlere göre PTX3'ün VIP tanısında yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (27). Araştırma dizaynı açısından çalışmamıza benzer olan bu çalışmaya göre PTX3 mortaliteyi öngörme ve prognostik açıdan daha değerli bulunmuştur. Farklı olarak çalışmamızda, 2,60 ng/ml eşik değerde PTX3 tanısal açıdan %77 duyarlı ve %78 özgül bulunmuştur. CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Klinik yanıt ve hayatta kalım açısından ise PTX3 yeterli duyarlılığa sahip değildir. Literatüre göre PTX3 eşik

değerinin düşük olması, diğer çalışmalarda kullanılan ELISA kitlerindeki farklı olması ve hasta dağılımlarının farklılığı ile açıklanabilir.

Prospektif, iki merkezli bir çalışmada entübe hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) PTX3, sTREM1, plazmada PTX3, CRP ve PCT seviyeleri ölçülmüştür. 82 hastanın dahil edildiği bu çalışmada VİP hastalarında BAL PTX3 seviyeleri enfekte olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, serum CRP, PCT ve PTX3 seviyelerinde fark görülmemiştir. Bronkoalveolar lavaj sıvısında PTX3'ün dokümanite mikrobiyolojik pnömoni için eşik değeri 1,0 ng/ml olarak alındığında, %92 duyarlılık, %60 özgüllük, %49 pozitif prediktif değer and %95 negatif prediktif değer vermektedir. Testin toplam doğruluk oranı ise %70 olarak hesaplanmıştır (166). Çalışmamızda vücut sıvılarında PTX3 seviyeleri ölçülmemiştir ancak ardışık günlerde PTX3 düzeylerine bakılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre PTX3'ün negatif prediktif değeri bahsedilen çalışmaya benzer olarak yüksektir. Çalışmanın bir sonraki basamağı bronkoalveolar lavaj veya endotrakeal aspirat sıvısında PTX3 ölçülmesi olabilir.

Bahsedilen çalışmada, Pentraxin 3 seviyesi < 1 ng/ml olan hastalardan birinde toplum kaynaklı pnömoni diğerinde ise fungal pnömoni tanısı mevcuttur. PTX3 seviyesi > 1 ng/ml olan VİP tanısı olmayan 23 hastada ise 5'inde kardiyojenik pulmoner ödem, 9'unda ARDS, 4'ünde primer non-enfeksiyöz ARDS ve 2'sinde akut KOAH alevlenmesi vardır. Akciğerin akut inflamatuvar hastalıklarında da PTX3'ün yükseldiği gösterilmiştir. Tek yönlü analizde BAL PTX3 seviyesi > 1ng/ml, diğer belirteçler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak pnömoni tanısını öngörmüştür (P <0.001). Bakteriyel pnömoni için ise 7 ng/ml eşik değerinde, %75 duyarlılık, %88 özgüllük, %56 pozitif prediktif değer and %94 negatif prediktif değer vermektedir.

Bu çalışmaya göre özellikle, non-bakteriyel pnömonileri ve VİP 'i dışlamak için BAL'da bakılan PTX3, diğer belirteçlere göre daha iyi bir seçenek olabilir (166).

Plevral efüzyon sıvısında da PTX3'ün tanısal özelliği iki ayrı çalışmada araştırılmıştır. İlk çalışma para-pnömonik efüzyon ve diğer nedenlere bağlı plevral efüzyonu olan 100 hasta ile yapılmıştır. Bu çalışmaya göre PTX3 para-pnömonik eksudatif efüzyonlarda, malignite ve diğer nedenlere bağlı eksudatif efüzyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 32,4 ng/mL vs 6,7 ng/mL ve 8,5 ng/mL, P < 0.001). Ayrıca yüksekliği plevral efüzyondaki nötrofil predominansı ile de ilişkili bulunmuştur. PTX3 12 ng/mL eşik değerinde para-pnömonik efüzyon ayırımı için

%88 duyarlı ve %73 özgül bulunmuştur. Ayrıca negatif prediktif değeri %94 hesaplanmıştır (167).

Daha önce plevral efüzyonda farklı biyobelirteçler ile çalışılmıştır. Prokalsitonin ile pnömoniye bağlı efüzyon ayırımı yapılamamıştır (168). Benzer olarak CRP seviyeleri de para-pnömonik efüzyonu diğer etiyolojilere bağlı efüzyondan ayıramamıştır (169). İkinci çalışmada ise, plevral sıvıda PTX3, PCT, CRP ve laktatin tanısal özelliği araştırılmıştır. Toplam 120 hastada yapılan çalışmada 25 ng/mL eşik değerinde plevral sıvıda PTX3 pnömonik efüzyonu tüberküloz ve maligniteye bağlı efüzyonlardan ayırmada diğer belirteçlere göre çok daha duyarlı ve özgül bulunmuştur. Her iki çalışmada da örneklem sayısının küçük olması, serumda PTX3 ölçümü yapılmaması ve plevral sıvı/serum oranı hesaplanamaması gibi kısıtlılıklar vardır.

Toplum kaynaklı pnömoni ve sağlıklı kontrollerde yapılan tek merkezli bir çalışmada, toplam 100 hastada serum PTX3, PCT, CRP ve beyaz küre ölçümleri yapılmış ve pnömoni ciddiyet indeksleri hesaplanmıştır. Toplum kaynaklı pnömoni tanılı hastadan antibiyotik tedavisi öncesi ve sonrasında parametrelere bakılmıştır (kontrol: 6.07 ± 4.78 ng/mL; hasta: 12.06 ± 9.59 ng/mL; $p < 0.001$;). Antibiyotik tedavisinden sonra da anlamlı olarak PTX3 seviyelerinde düşüş izlenmiştir (tedavi öncesi: 12.06 ± 9.59 ng/mL; tedavi edilmiş: 6.35 ± 4.00 ng/mL; $p < 0.001$;) (165).

Literatüre bakıldığında PTX3 düzeyleri ve VİP tedavisine verilen klinik yanıtı değerlendiren bir çalışma olmadığı görülmektedir. Toplum kaynaklı pnömoni hastalarında yapılan çalışmada PTX3 antibiyotik tedavisi sonrasında anlamlı olarak düşüş göstermiştir ancak klinik veya laboratuvar yanıt ile ilişkisi gösterilmemiştir. Çalışmalarda seri PTX3 ölçümü yapılmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak araştırmamızda biyobelirteç seviyeleri belirli gün aralıklar ile seri olarak bakılmıştır. Bu da klinik yanıt alınan hastalarda biyobelirteçlerin seyrini görmemizi sağlamıştır.

Çalışmamızda PTX3 ve objektif kriterler ile karar verilen VİP klinik yanıt arasındaki ilişki araştırılmıştır. Klinik yanıt alınan hastalarda PTX3 seviyelerinde %21 düşüş gözlenmiştir. Ancak klinik yanıt alınamayan hastalarda ve kaybedilen hastalarda da benzer şekilde anlamlı düşüş izlenmiştir. Bu nedenle PTX3 seviyelerinin klinik yanıtı değerlendirmede kullanılması önerilmeyebilir. Pentraxin 3'ün antibiyotik kullanım süresini belirlemede kullanılması çalışmamızın sonuçlarına göre önerilmeyebilir. Bu sonuç, PTX3 yarı ömrüne (yarı ömür henüz kesin

bilinmemektedir-Prof. Dr. Barbara Bottazzi kişisel yazışma), ciddi inflamasyon halinde tüketiminde artış veya üretiminde azalmaya bağlı olabilir. Örneklem sayısının literatürdeki çoğu çalışmadan az olması da bu duruma neden olmuş olabilir.

Çalışmanın güç analizinde, çalışmaya 32 VİP hastası ve 64 VİP gelişmeyen hasta alınması planlanmıştır. Çalışmaya 35 VİP hastası 58 VİP gelişmeyen hasta alınmıştır.

Çalışmamızda Pentraxin 3 seviyeleri VİP tanısını koymada veya ekarte etmede PCT ve CRP'ye göre daha değerli bulunmuştur. Pentraxin 3'ün 2,60 ng/ml eşik değerinde VİP tanısı için duyarlılığı %77, özgüllüğü % 75, pozitif prediktif değeri %69 ve negatif prediktif değeri %82 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızın alt grup analizlerinde, VİP negatif olan hastalardan septik şok tanısı olan hastalar dışlanmış, Pentraxin 3 ve prokalsitonin için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler tekrar hesaplanmıştır. Pentraxin 3'ün özellikle duyarlılık ve pozitif prediktif değeri artış göstermiştir. Bu da Pentraxin 3'ün takipten ziyade tanısal açıdan kullanılabilirliğini destekleyebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamıza göre; Pentraxin 3, prokalsitonin ve CRP ye göre daha duyarlı ve özgül bir biyobelirteç olarak VİP tanısında ve VİP'i ekarte etmede kullanılabilir. Negatif prediktif değeri yüksek bulunan Pentraxin 3'ün, prokalsitonine alternatif veya onunla beraber, özellikle VİP tanısını dışlamada kullanılması önerilebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre tedavi yanıtını takip etmede prokalsitonin, Pentraxin 3'e göre daha değerlidir. Kritik hastalarda PTX3'ün, VİP tanısını koymada veya VİP'i ekarte etmede kullanılabileceği söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC, Emori TG, Hardison CD, et al. Nosocomial infections in US hospitals, 1975–1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med.* 1981;70(4):947–59.
2. Mandell D and B principles and practice of, Dolin R, Mandell GL. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone; 1995.
3. Chastre J, Fagon J. Pneumonia in the ventilator-dependent patient. *Princ Pract Mech Vent N Y McGraw-Hill.* 1994;857–90.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. Monitoring hospital-acquired infections to promote patient safety--United States, 1990-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49(8):149.
5. Prevention C for DC and. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control.* 2001;29:404–21.
6. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration.* 2006;73(4):503–8.
7. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1133–9.
8. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):665–71.
9. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2008;23(1):91–100.
10. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):523–8.
11. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):196–200.
12. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867–903.

13. Rello J, Riera J, Serrano R. What's new in ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med.* 2015;41(11):1954–6.
14. Huh JW, Lim C-M, Koh Y, Oh YM, Shim TS, Lee SD, et al. Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates. *Crit Care.* 2008;12(1):R6.
15. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HC, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):217–24.
16. Data N, Data D. Ventilator-Associated Event (VAE). 2014;
17. Pova P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(2):157–62.
18. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung J Acute Crit Care.* 2011;40(4):293–8.
19. Luyt C-E, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1434–40.
20. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and Serum Procalcitonin Diagnostic and Prognostic Value in Ventilator-associated Pneumonia. *J Am Soc Anesthesiol.* 2002;96(1):74–9.
21. Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin Med Res.* 2004;2(3):181–7.
22. Determann RM, Millo JL, Gibot S, Korevaar JC, Vroom MB, van der Poll T, et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2005;31(11):1495–500.
23. Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Eckardt K-U. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2002;53(2):167–70.
24. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.* 1981;27:345–72.
25. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem.* 1992;267(31):22190–7.
26. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, et al. Multimer Formation and Ligand Recognition by the Long Pentraxin PTX3 Similarities And Differences with the Short Pentraxins C-Reactive Protein and Serum Amyloid P Component. *J Biol Chem.* 1997;272(52):32817–23.

27. Lin Q, Fu F, Shen L, Zhu B. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. *Heart Lung J Acute Crit Care*. 2013;42(2):139–45.
28. Bastrup-Birk S, Skjoedt M-O, Munthe-Fog L, Strom JJ, Ma YJ, Garred P. Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One*. 2013;8(9):e73119.
29. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, et al. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with severe sepsis and fatal disease in emergency room patients with suspected infection: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(1):e53661.
30. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(3):e17653.
31. Society AT, American ID Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416.
32. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, Gullo A. Adult hospital and ventilator-associated pneumonia guidelines: eminence-rather than evidence-based. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):131–3.
33. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care*. 2014;18(1):R32.
34. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. Elsevier Health Sciences; 2014.
35. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med*. 1987;13(5):342–6.
36. Esen S, Leblebicioglu H, Group S. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(2):144–8.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2013. [Internet]. 2013 [cited 2016 Apr 26]. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/HM/dosya/1-88693/h/uhesa-analiz-2013.pdf>
38. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2014. 2014 [cited 2016 Apr 26]; Available from: <http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/dosya/1-97084/h/2014-ulusal-ozet-rapor-1.pdf>
39. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of

- 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2014;42(9):942–56.
40. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arıkan Ö, Özgültekin A, Yalcin AN, Koksall I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007;65(3):251–7.
 41. Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS. Pneumonia in an intensive care unit: a 30-month experience. *Arch Intern Med*. 1974;134(1):106–11.
 42. Fagon J-Y, Chastre J, Domart Y, Trouillet J-L, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(4):877–84.
 43. Artigas AT, Dronda SB, Vallés EC, Marco JM, Uson MV, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit CARE Med-Baltim*. 2001;29(2):304–9.
 44. Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2008;12(5):505–12.
 45. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5(1):7.
 46. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994;22(1):55–60.
 47. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):158–62.
 48. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4):1249–56.
 49. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):343–9.
 50. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med*. 2004;4(1):1.
 51. Scheld WM, Mandell GL. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Rev Infect Dis*. 1991;13(Supplement 9):S743–51.
 52. Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *J Am Soc Anesthesiol*. 1996;84(4):760–71.

53. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med.* 1995;21(4):365–83.
54. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005;50(6):725–41.
55. Craven DE, Duncan RA. Preventing ventilator-associated pneumonia: tiptoeing through a minefield. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1297–8.
56. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. In: *Seminars in respiratory infections.* 1996. p. 32–53.
57. Smulders K, Van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *CHEST J.* 2002;121(3):858–62.
58. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *CHEST J.* 2000;117(4_suppl_2):186S – 187S.
59. LaForce FM. Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. *Am J Med.* 1981;70(3):664–9.
60. Levison ME, Kaye D. Pneumonia caused by gram-negative bacilli: an overview. *Rev Infect Dis.* 1985;7(Supplement 4):S656–65.
61. Torres A, De La Bellacasa JP, Xaubet A, Gonzalez J, Rodríguez-Roisin R, De Anta MJ, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(2):306–10.
62. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(4):281–5.
63. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14(02):73–80.
64. Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic Nosocomial Pneumonia: Analysis of 172 Episodes from a Single Metropolitan Area 1, 2. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(5):668–71.
65. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Âguez-Roisin RR, Â-Vidal AA. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *CHEST J.* 1988;93(2):318–24.
66. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *CHEST J.* 1993;104(4):1230–5.

67. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):433–40.
68. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med.* 1992;93(2):135–42.
69. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *Jama.* 1993;270(16):1965–70.
70. Bauer TT, Ferrer R, Angrill J, Schultze-Werninghaus G, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology. In: *Seminars in respiratory infections.* 2000. p. 272–9.
71. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med.* 1981;70(3):677–80.
72. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper Jr KV, Meduri GU, Steere EL, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1839–47.
73. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj.* 1998;316(7140):1275–85.
74. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, De Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1729–34.
75. Stevens JP, Kachniarz B, Wright SB, Gillis J, Talmor D, Clardy P, et al. When policy gets it right: variability in us Hospitals' diagnosis of ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med.* 2014;42(3):497–503.
76. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *CHEST J.* 1981;80(3):254–8.
77. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1483–9.
78. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *CHEST J.* 1994;106(1):221–35.
79. Winer-Muram HT, Jennings SG, Wunderink RG, Jones CB, Leeper Jr KV. Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology.* 1995;195(1):247–52.
80. Fagon J-Y, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet J-L, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *CHEST J.* 1993;103(2):547–53.

81. Swanson JM, Connor KA, Magnotti LJ, Croce MA, Johnson J, Wood GC, et al. Resolution of clinical and laboratory abnormalities after diagnosis of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg Infect*. 2013;14(1):49–55.
82. Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, et al. Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;71(1):64–71.
83. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, De La Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):324–31.
84. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999;54(10):867–73.
85. Alvarez-Lerma F, Group IPS. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1996;22(5):387–94.
86. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest J*. 2000;118(1):146–55.
87. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *CHEST J*. 1998;113(2):412–20.
88. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *CHEST J*. 1997;111(3):676–85.
89. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *CHEST J*. 2002;122(1):262–8.
90. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria*. *Crit Care Med*. 2012;40(1):281–4.
91. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal S-R, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):608–13.
92. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1109–15.
93. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical

- pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med*. 2003;31(3):676–82.
94. Montravers P, Fagon J-Y, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet J-L, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(1):38–44.
 95. Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, Ramírez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: A cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1248–53.
 96. Dennesen PJ, van der VEN AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1371–5.
 97. Bartlett JG, Auwaerter PG, Pham PA. *Johns Hopkins ABX Guide 2012*. Jones & Bartlett Publishers; 2011.
 98. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10.
 99. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *CHEST J*. 2004;125(5):1791–9.
 100. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2):505–11.
 101. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama*. 2003;290(19):2588–98.
 102. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999;25(10):1072–6.
 103. Meisner M. *Procalcitonin: a new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects; 23 tables*. Georg Thieme Verlag; 2000.
 104. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. 1999;83(4):602–7.
 105. Oczenski W, Fitzgerald R, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol*. 1998;15(2):202–9.

106. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515–8.
107. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605–8.
108. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):S212–6.
109. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. *Calcitonin: structure, molecular biology, and actions*. Princ Bone Biol Acad Press San Diego. 1996;471–4.
110. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):1–9.
111. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Muller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146(6):2699–708.
112. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977–83.
113. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9(1):1.
114. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology*. 2008;213(9):701–13.
115. Chen LC, Laskin JD, Gordon MK, Laskin DL. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. *Exp Mol Pathol*. 2008;84(2):145–55.
116. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *science*. 2010;327(5963):291–5.
117. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2009;28:157–83.
118. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*. 2003;21(1):547–78.
119. Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *BioMed Res Int*. 2011;2011.
120. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol*. 2006;79(5):909–12.

121. Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, dos Santos CC, et al. TNF α -induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J Immunol.* 2005;175(12):8303–11.
122. Deban L, Russo RC, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol.* 2010;11(4):328–34.
123. He X, Han B, Bai X, Zhang Y, Cypel M, Mura M, et al. PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):356–64.
124. Moalli F, Paroni M, Rodriguez TV, Riva F, Polentarutti N, Bottazzi B, et al. The therapeutic potential of the humoral pattern recognition molecule PTX3 in chronic lung infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Immunol.* 2011;186(9):5425–34.
125. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141–212.
126. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein H-H, Schmid F-X, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2004;175(2):221–8.
127. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Cin ED, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2841–50.
128. Franz S, Gaipf US, Munoz LE, Sheriff A, Beer A, Kalden JR, et al. Apoptosis and autoimmunity: when apoptotic cells break their silence. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(4):245–7.
129. Olesen R, Wejse C, Velez DR, Bisseye C, Sodemann M, Aaby P, et al. DC-SIGN (CD209), pentraxin 3 and vitamin D receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West Africans. *Genes Immun.* 2007;8(6):456–67.
130. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyeİ İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler. *Klinik Derg.* 2015;28(3):96–102.
131. Mantovani A, Valentino S, Gentile S, Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C. The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1285(1):1–14.
132. Inforzato A, Peri G, Doni A, Garlanda C, Mantovani A, Bastone A, et al. Structure and function of the long pentraxin PTX3 glycosidic moiety: fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation. *Biochemistry (Mosc).* 2006;45(38):11540–51.
133. Ortega-Hernandez O-D, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya J-M. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2009. p. 38–54.
134. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561–71.

135. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem*. 2000;46(7):934–8.
136. Epstein FH, Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–54.
137. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
138. Arts DG, de Keizer NF, Vroom MB, De Jonge E. Reliability and accuracy of sequential organ failure assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1988–93.
139. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens J-P, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5_pt_1):1121–9.
140. Niederman MS. The clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50(6):788–96.
141. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.
142. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often?*. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1404–9.
143. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210–7.
144. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One*. 2011;6(3):e18062.
145. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463–74.
146. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(5):R125.
147. Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *Am J Infect Control*. 2010;38(3):237–9.
148. Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste-Orgeas M, Darmon M, Souweine B, Voiriot G, et al. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome, and Relationship With Ventilator-Associated Pneumonia*. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1798–806.

149. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, Jones M, Bandeshe H, Boots R, et al. Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):471–7.
150. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection*. *Pediatr Int*. 1999;41(5):496–9.
151. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993;82(2):513–20.
152. Lee L-A, Huang C-G, Chen N-H, Wang C-L, Fang T-J, Li H-Y. Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and High-Sensitivity C-Reactive Protein Reduced After Relocation Pharyngoplasty. *Otolaryngol--Head Neck Surg*. 2011;
153. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(2):101–8.
154. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;35(4):805–11.
155. Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2015;10(2):137.
156. Şimşek S, Yurtseven N, Gerçekogalu H, İzgi F, Sohtorik Ü, Canik S, et al. Ventilator-associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001;47(4):321–4.
157. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *CHEST J*. 1992;102(2):525–9.
158. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004;30(11):2038–45.
159. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):396–402.
160. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality*. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2596–602.
161. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Pitrak DL, Aronson N. Procalcitonin-guided antibiotic therapy. 2012;

162. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008;168(18):2000–7.
163. Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C, Valentino S, Mantovani A. Pentraxins in humoral innate immunity. In: *Current Topics in Innate Immunity II*. Springer; 2012. p. 1–20.
164. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1404–7.
165. Kao S-J, Yang H-W, Tsao S-M, Cheng C-W, Bien M-Y, Yu M-C, et al. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):907–13.
166. Mauri T, Coppadoro A, Bombino M, Bellani G, Zambelli V, Fornari C, et al. Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a threshold-finding prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18(5):562.
167. Ozsu S, Abul Y, Mentese A, Bektas H, Uzun A, Ozlu T, et al. Pentraxin-3: A novel biomarker for discriminating parapneumonic from other exudative effusions. *Respirology*. 2013;18(4):657–62.
168. Lin M-C, Chen Y-C, Wu J-T, Ko Y-C, Wang C-C. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *CHEST J*. 2009;136(1):205–11.
169. Chen SC, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. *Lung*. 2006;184(3):141–5.