



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN VENTİLATÖR
İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARDA SERUM C-REAKTİF
PROTEİN, PROKALSİTONİN, NEOPTERİN , PRESEPSİN VE
SUPAR DÜZEYLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Mehmet ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN VENTİLATÖR
İLİŞKİLİ PNÖMONİLİ HASTALARDA SERUM C-REAKTİF
PROTEİN, PROKALSİTONİN, NEOPTERİN , PRESEPSİN VE
SUPAR DÜZEYLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Mehmet ÖZTÜRK

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Aşlınur ÖZKAYA PARLAKAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

DıŐkapı'da ve Erzurum'da almış olduğum pediatri eğitimim sũresince, sunmuŐ oldukları bilimsel ve destekleyici ortamlar ile geliŐimimde çok önemli rolleri olan, bilgileri, deneyimleri ile her daim yoluma ıŐık tutan sevgili hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tez çalıŐmamda ve asistanlık eğitimimde bana yol gösteren, engin bilgi ve tecrũbesiyle yardımcı olan, verdiği fikirler ile ufkumu aan, değerli tez danıŐmanım Doç.Dr. Aslınur zkaya Parlakay'a,

Asistanlık eğitim sũrecinde bana her zaman destek ve yardımcı olan, birçok gũzel anıyı ve zorluğu paylaŐtıĐımız, asistan arkadaşlarıma ve bũtũn çalışma arkadaşlarıma,

Benim için her tũrlũ fedakarlığa katlanan ve sevgileri ile beni her zaman destekleyen, bugũnlere gelmemi sağlayan değerli anne ve babama, canım kardeŐime,

Tũm bu zorlu sũrelerde yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eŐim BũŐra ztũrk'e, hayattaki en gũzel sevinlerim evlatlarım Muhammed Yusuf'a ve mer'e sonsuz teŐekkũrlerimle

Dr. Mehmet ZTũRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanım:	3
2.2 Sıklık ve Mortalite	3
2.3 Etiyoloji.....	4
2.4 Patogenez	5
2.5 Risk Faktörleri	6
2.6 Tanı	8
2.7 Tedavi	13
2.8 Koruma	17
2.9 C-Reaktif Protein	19
2.10 Prokalsitonin	20
2.11 Neopterin.....	22
2.12 Presepsin	24
2.13 SUPAR.....	25
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 Örneklem Seçimi ve Numunelerin Toplanıp Çalışılması	27
3.2 İstatistiksel Analiz.....	28
4 BULGULAR.....	30
5 TARTIŞMA	51
6 SONUÇLAR.....	61
7 KAYNAKLAR	65
8 ÖZ GEÇMİŞ	77

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BPD	: Bronkopulmoner displazi
BK	: Beyaz Küre
CRP	: C reaktif protein
CPIS	: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (clinical pulmonary infection score)
ÇYBÜ	: Çocuk yoğun bakım ünitesi
<i>E.coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
GTP	:Güanozin Trifosfat
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HKP	: Hastane Kaynaklı Pnömoni
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
IFN-γ	: İnterferon gamma
LBP	: LPS-bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarid
mCD14	: Membrane CD14
MV	: Mekanik ventilator
MRSA	: Metisilin dirençli <i>staphylococcus aureus</i>
NNIS	: National Nosocomial Infection Surveillance System (Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi)
PCT	: Prokalsitonin
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
<i>S.aureus</i>	: <i>Stafilococcus aureus</i>
<i>S.epidermis</i>	: <i>Stafilococcus epidermis</i>
<i>S.pneumonia</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>

SIRS	: Sistemik Enflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic inflammatory response syndrome)
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
sCD14	: Soluble CD14
SUPAR	: Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor
TKP	: Toplum kaynaklı pnömoni
TLR	: Toll-like reseptör viii
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UPAR	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü
UPA	: ürokinaz plazminjen aktivatörü
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
WBC	: Lökosit sayısı (White Blood Cell)
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLULAR

Tablo 2.1: VİP Tanı Kriterleri	10
Tablo 2.2: Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru (CPIS).....	12
Tablo 2.3: VİP Etken Antibiyotik.....	15
Tablo 2.4: VİP önleme paketi.....	19
Tablo 2.5: Normal serum NT değerleri	24
Tablo 4.1: VİP ve kontrol grubu cinsiyet dağılımları (n:66).....	30
Tablo 4.2: VİP ve kontrol grubu yaş dağılımları.....	30
Tablo 4.3: VİP ve kontrol grubu hastanede yatış süresi	31
Tablo 4.4: VİP ve kontrol grubu mekanik ventilatör süresi	31
Tablo 4.5: VİP ve kontrol grubu kronik hastalık karşılaştırılması	32
Tablo 4.6: Kronik hastalık ve yaş.....	32
Tablo 4.7: Kronik hastalık ve hastanede yatış süresi	33
Tablo 4.8: Üreyen Mikroorganizmalar.....	34
Tablo 4.9: Kültürde üreme ve hastanede yatış süresi.....	34
Tablo 4.10: VİP ve Kontrol grubu exitus sayısı	35
Tablo 4.11: Yaş ile korelasyon	36
Tablo 4.12: Hastanede yatış süresi ile korelasyon	37
Tablo 4.13: Cinsiyete göre ölçüm değerleri	38
Tablo 4.14: VİP ve kontrol grubu ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.15: VİP tekrarlayan ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.16: Üreme olmayanlarda ölçüm değerleri.....	44
Tablo 4.17: Üreme olanlarda ölçüm değerleri.....	45
Tablo 4.18: Mortalite olmayanlarda ölçüm değerleri.....	47
Tablo 4.19: Mortalite olanlarda ölçüm değerleri.....	48
Tablo 4.20: ROC analizi eğri altı alanlar	49
Tablo 4.21: SUPAR kestirim noktasına göre değerlendirdiğinde	50

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: VIP patogenezi ve risk faktörleri	7
Şekil 2.2: Hastanede gelişen pnömonilerde ampirik tedavi yaklaşımı	16
Şekil 2.3: Neopterin biosentezi	23
Şekil 2.4: Presepsin biosentezi.....	25
Şekil 2.5: SUPAR biosentezi.....	26
Şekil 4.1: Altta yatan hastalıkların dağılımı.....	32
Şekil 4.2: Kültür üreme yerleri.....	33
Şekil 4.3: CRP değişimi boxplot grafiği	43
Şekil 4.4: SUPAR,neopterin ve presepsin ROC analizi	49

ÖZET

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastalarda Serum C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Neopterin, Presepsin ve SUPAR Düzeylerinin Tanısal ve Prognostik Değeri

Amaç: Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), mekanik ventilatöre bağlandıktan 48 saat sonra ortaya çıkan ve hastanede edinilen enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. VİP, çocuk yoğun bakım ünitesindeki (ÇYBÜ) hastalarda aseptik teknikler, VİP önleme protokolleri ve destekleyici bakımda gelişmelerle rağmen morbiditenin ve mortalitesinin ana nedeni olmaya devam etmektedir. VİP tanısındaki problemler tedavi düzenlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple VİP tanısını kolaylaştıracak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatan ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda serum c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, neopterin presepsin ve soluble urokinaz plasminojen aktivatör reseptör (SUPAR) düzeylerinin tanısal ve prognostik değerleri araştırılmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan VİP'li 36 hasta ve kontrol grubu olarak yine aynı serviste yatan ve VİP tanısı almayan, enfeksiyonu olmayan ve ventilatörde izlenen 30 hasta alınarak prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapılmıştır. VİP'li grupta VİP geliştiği günde 0. gün olmak üzere 3. 5. ve 14. günlerde ölçümler alınmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: VİP grubu %72'si erkek, %27,8'i kız; kontrol grubu %50'si erkek, %50'si kızlardan oluşmuştur. VİP grubunun yaş ortancası 22,8 ay (2,4 ay- 17,8 yıl) iken kontrol grubunda yaş ortancası 34,8 ay (1 ay 6 gün - 17,7yıl) idi. Altta yatan hastalıklara bakıldığında en sık serebral palsi %18, ikinci sırada ise metabolik hastalıklar olduğu görülmüştür. VİP grubunda %16,7 (n=6) hastanın takipte exitus olduğu görülmüştür. Hastanede yatış süresi ile mekanik ventilatör süresi arasında aynı yönde çok güçlü korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,913$ $p<0,001$). Hastane yatış süresi ile CRP 3. gün, 5. gün ve 14. gün arasında aynı yönde korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla $r=0,450$ $p=0,011$; $r=0,437$ $p=0,014$). VİP grubunun CRP ve

prokalsitonin değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (CRP $p<0,001$; prokalsitonin $p=0,001$). VİP grubunun SUPAR değeri kontrol grubundan daha düştük bulunmuştur ($p<0,001$) ve 0. gün değerleri 14. günden istatistiksel olarak anlamlı daha düştük saptanmıştır ($p=0,003$). VİP ve kontrol grupları arasında beyaz küre, presepsin ve neopterin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Presepsin 0. gün değerleri 5. günden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Mortalite olmayan grupta ise tedaviye yanıt olarak presepsin değerinin gerilediği tespit edilmiştir. VİP grubunda CRP'nin ($p<0,001$), prokalsitonin ($p<0,001$) tekrarlayan ölümlerinin zamanla düşme yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Prokalsitonin 0. gün, 3. gün, 5. gün, değerleri mortalite gelişenlerde daha yüksek değerlerde bulunmuştur. (sırasıyla $p=0,026$, $p=0,041$, $p=0,009$). ROC analizi ile eğri altındaki alanları presepsin:0,573, SUPAR:0,65, neopterin:0,511 olarak hesaplanmıştır. SUPAR için Cutoff 1,93 belirlendiğinde sensitivite %85,7 spesifite %60 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: VİP tanısında, CRP ve prokalsitonin değerlerindeki artış ve SUPAR değerlerindeki düşüşün tanı koymaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. CRP, prokalsitonin ve presepsin değerlerindeki düşüş ve SUPAR değerlerindeki yükselişin tedavinin takibinde kullanılabileceği görülmüştür. Bu biyobelirteçlerin tanı, tedavi ve prognoz tahmin glerinin, geniş bir popülasyonda çok merkezli randomize vaka-kontrol çalışması yapılarak netleştirilmesinin faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, ocuk, biomarker, neopterin, SUPAR, presepsin.

ABSTRACT

Diagnostic and Prognostic Value of Serum C-Reactive Protein, Procalcitonin, Neopterin, Presepsin and SUPAR Levels in Ventilator Associated Pneumonia Patients in Pediatric Intensive Care Unit

Aim: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the major causes of hospital acquired infections occurring within 48 hours after endotracheal intubation. VAP continues to be the main cause of morbidity and mortality in pediatric intensive care unit (PICU) patients, despite aseptic techniques, VAP prevention protocols and advances in supportive care. Problems in the diagnosis of VAP, complicate treatment regulation. Therefore, biomarkers are needed to facilitate the diagnosis of VAP. In this study, diagnostic and prognostic values of serum c-reactive protein (CRP), procalcitonin, neopterin presepsin and soluble urokinase plasminogen activator receptor (SUPAR) levels of patients with ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit were investigated.

Method: This study was performed as a prospective case-control study in 36 children with VAP in the pediatric intensive care unit and 30 patients who were in the same service and were not diagnosed with VAP and who had no infection. In the VAP group, assuming VAP first developed on 0th day, measurements were taken on days 3, 5 and 14 of VAP. It was compared with the control group.

Result: VAP group was composed of 72.2% boys and 27.8% girls and control group was composed of 50% boys 50% girls. The median age of the VAP group was 22.8 months (2.4 months - 17.8 years) and the median age in the control group was 34.8 months (1 month 6 days - 17.7 years). Further investigating underlying diseases, the most common was cerebral palsy with %18 and the second group were metabolic diseases. In the VAP group, 16.7% (n = 6) of the patient died during follow-up. There was a very strong correlation between hospitalization time and mechanical ventilator time ($r = 0.913$ $p < 0.001$). There was a positive correlation between hospitalization

time and CRP 3rd day, 5th day and 14th day ($R = 0.450$ $p = 0.011$; $r = 0.437$ $p = 0.014$). The CRP and procalcitonin values of the VAP group were higher than the control group (CRP $p < 0.001$; procalcitonin $p = 0.001$). The SUPAR value of the VAP group was found to be lower than the control group ($p < 0.001$) and the values of day 0 were found to be significantly lower than the 14th day ($p = 0.003$). When the white blood cells, presepsin and neopterin values were compared between the VAP and control groups, no statistically significant difference was found between them. The day 0 value of the presepsin was statistically higher than the 5th day ($p = 0.004$). The level of presepsin decreased in response to treatment in survivor group. Repeated measurements showed a statistically significant difference in the decrease of procalcitonin ($p < 0,001$) and CRP ($p < 0,001$) in the VAP group over time. The levels of procalcitonin day 0, day 3, day 5 were higher in patients with mortality ($p = 0.026$ $p = 0.041$ $p = 0.009$, respectively). The areas under the curve with ROC analysis were calculated as: presepsin:0.573, SUPAR: 0.65, neopterin: 0.511. When cut off was determined as 1.93 for SUPAR; the sensitivity was calculated as 85.7% and the specificity was 60%.

Conclusion: It is thought that the increase in CRP and procalcitonin values and decrease in SUPAR values may help to diagnose VAP. The decrease in CRP, procalcitonin and presepsin levels and the rise in SUPAR values were found to be helpful in the follow-up of treatment. We suggest that it would be useful to clarify the diagnostic power and treatment response monitoring power of these biomarkers by multicenter randomized case-control study in a large population.

Key Words: Ventilator associated pneumonia, child, biomarker, neopterin, SUPAR, presepsin.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), hastanede edinilen enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Aseptik tekniklerde, antibiyotik tedavisinde ve destekleyici bakımda gelişmelere rağmen VİP, çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ) hastalarının morbiditenin ve mortalitesinin ana nedeni olmaya devam etmektedir. VİP risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasına rağmen insidansı yüksek olarak devam etmektedir (1). VİP, yoğun bakımda sepsisin önde gelen nedenidir. Mekanik ventileteğe bağılı olan hastalarda VİP mortaliteyi %28'lerden %70'lere kadar çıkarabilmektedir (2). Agresif tedavi gerektiren bu kötü klinik durum gelişmeden önce, hastalara doğru ve erken tanı koyduran biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Klinik çalışmalarda test edilen çeşitli biyobelirteçlere rağmen bu ihtiyaç karşılanamamıştır (3).

Presepsin, (soluble CD14 subtype) CD14'e ait N-terminal ucundan kesilen 13-kDa glikoproteindir ve prokalsitonin (PCT), c-reaktif protein (CRP,) interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerden farklı 3 biyolojik özelliğı vardır: İlki, enfeksiyonun başlangıcında daha erken sürede tespit edilebilir. İkincisi, invaziv cerrahi girişim, yanık, şiddetli travma gibi stres durumlarından etkilenmez. Üçüncüsü, septik hastaların kliniğini gösterir. Sepsis ve septik şoklu hastada sCD14 ve sepsis arasındaki ilişki üzerine yapılan bazı klinik çalışmalarda sCD14 düzeyinin sağlıklı kişilere göre çok yüksek olduğı ve bu yüksekliğın hastalığın şiddeti ve prognozu ile önemli ölçüde ilgili olduğı düşünülmektedir (4,5).

Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptör (uPAR), çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir ve ligandı ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ile hücre proliferasyonu, migrasyonu, adhezyonu, fibrinolizi ve anjiyogenezi dâhil olmak üzere çok sayıda immünolojik fonksiyona katılır. Soluble plasminojen aktivatör reseptör (SUPAR), immünolojik aktivasyonu gösteren yeni bir biyobelirteçtir ve ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörün çözünebilir formudur (6).

Neopterin, pteridin grubu bir bileşiktir ve inflamasyon sırasında aktive T-lenfosit kaynaklı IFN- γ (İnterferon gamma) ile uyarılan makrofajlardan salınır. Bakterilere karşı T hücre aracılı sitotoksikite reaksiyonlarında, H₂O₂ (hidrojen peroksit), hipoklorit ve kloramin gibi reaktif oksijen radikallerinin etkisini artırır;

7,8 dihidroneopterin ise bu etkiyi azaltır. Neopterin monositlerdeki intrasellüler Ca^{+2} düzeyini artırır, bu sayede T hücresinden IFN- γ salınmasını düzenler (7,8).

Bu çalışmanın amacı, çocuk yoğun bakımda yatan ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastaların kan C-reaktif protein, prokalsitonin, neopterin ve precepsin düzeylerinin tanı ve prognoz tahmini için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanım:

Çocuklarda, hastanın yatışında, inkübasyon döneminde pnömonisi olmadığı bilinen hastaneye yatıştan 48 saat geçtikten sonra gelişen ya da hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan pnömoni, hastanede gelişen pnömoni (HGP) olarak tanımlanır. VİP ise, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan hastanın, entübe edilerek mekanik ventilatöre (MV) bağlandıktan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (9–12). Bununla birlikte yetişkinlerde bazı farklı terimler kullanılmaktadır. Türk Torax Derneği'nin 2018 yılında yayınladığı hastane kaynaklı pnömoni uzlaşma raporunda ventilatörle ilişkili pnömoniyi invazif MV desteği öncesi pnömonisi olmayan hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlıyor. 48-72 saattir MV'ye bağlı hastalarda 38°C üstü ateş (akciğer grafisinde infiltrasyon olmadan ve başka nedene bağlı olmadan) pürülan balgam, lökositöz ya da lökopeni kriterlerinden ikisinin olduğu durumu ise ventilatörle ilişkili trakeobronşit olarak tanımlamıştır (9).

2.2 Sıklık ve Mortalite

Yoğun bakımlarda, bakteriyemi ve sepsisten sonra ikinci en sık görülen hastane enfeksiyonu ventilatör ilişkili pnömonidir. MV destek tedavisinin süresine, hastanın yattığı yoğun bakım biriminin bakım koşullarına, yatak sayısına ve altta yatan hastalığa bağlı olarak sıklığı değişiklik gösterir. MV destek tedavisinin süresi, VİP sıklığını belirleyen en önemli faktördür. Ventilatör destek tedavisinin süresi uzadıkça VİP daha sık görülür (1,13,14).

Ventilatör ilişkili pnömoninin bir yoğun bakımdaki sıklığı, 1.000 ventilatör günü içinde gelişen ventilatör ilişkili pnömoni sayısı olarak tanımlanır.

VİP HIZI: $\frac{\text{VİP Sayısı}}{\text{Ventilatör günü}} \times 1000$ olarak hesaplanır.

Ventilatör kullanım oranı: $\frac{\text{Ventilatör günü}}{\text{Hasta günü}}$ olarak hesaplanır.

Ventilatör kullanım oranı arttıkça VİP riski artar. VİP hızı 6/1000 ventilatör günü olan yoğun bakım ünitesinde, 1.000 günlük mekanik ventilasyon süresince hastalarda 6 kere VİP geliştiğini gösterir (15).

Uluslararası Nozokomial Enfeksiyon Kontrol Birliği (International Nosocomial Infection Control Consortium INICC)'ne dahil gelişmekte olan 36 ülkenin ve Türkiye'nin de yoğun bakım ünitelerindeki VİP verileri analiz edildiğinde, 2004'ten 2009'a kadar ortalama VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18.4 (17.9-18.8), 2007'den 2012'ye kadar ise 16.5 (16.1-16.8) olarak bildirilmiştir (16,17). 2012'den 2014'e kadar Kuzey Hindistan'da yapılan bir prospektif kohort çalışmasında VİP insidansı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri kriterlerine göre, %38,4 mikrobiyoloji ile onaylanmış olarak %24 olarak bulunmuş (18). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı ulusal hastane enfeksiyonları surveyans ağı özet raporunda, çocuk yoğun bakımlarda VİP hızı 2015 yılı için ortalama 4,7, 2016 yılı için ise ortalama 4 olarak açıklanmıştır (19,20). Ventilatör ilişkili pnömoniye bağlı mortalite ise %22,8'e varmaktadır (21,22).

2.3 Etiyoloji

Hastaneden hastaneye, merkezden merkeze VİP'te izole edilen ajanlar farklılık göstermektedir. Bununla birlikte mikro organizmayı belirleyen en önemli faktörler hastanede yatış süresi ve VİP'in erken ya da geç başlangıçlı olmasıdır (10).

Ventilatör ilişkili pnömoni, entübasyondan sonra geliştiği süre 4 gün ve daha önce olanlar erken başlangıçlı VİP; 5 gün ve daha sonra olanlarda geç başlangıçlı VİP olarak ikiye ayrılmıştır (23).

Erken başlangıçlı VİP, entübasyon ve bilinç bozukluğunun temel risk faktörü olmasıyla, endojen toplum kökenli patojenlerin aspirasyonun bir sonucu olarak kabul edilir. Yaygın patojenler arasında metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve gram-negatif enterik basillerdir (23). Erken başlangıçlı VİP genellikle daha az şiddetlidir ve daha iyi bir prognoza sahiptir (2).

Geç başlangıçlı VİP, erken başlangıçlı VİP'in aksine hastane kaynaklı ve çoklu ilaca dirençli patojenler içeren, orofaringeal ve muhtemelen gastrik sekresyonların mikroaspirasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sıklıkla *metisine dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Acinetobacter baumannii* gibi mikroorganizmalar görülmektedir (2,18,23,24).

VİP'te en sık görülen etiyolojik ajanlar *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* dir. Bu organizmaların oranı ÇYBÜ'leri arasında değişiklik gösterir (18,25,26).

2.4 Patogenez

Ventilatör ilişkili pnömoni, savunma mekanizmaları bozulmuş olan akciğerlere, virülansı yüksek olan mikroorganizma içeren yeterli miktarda sekresyonun ulaşması ve savunma mekanizmalarına üstün gelmesiyle gelişir (10).

Ventilatör ilişkili pnömoninin kaynağı ve patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Muhtemelen VİP, patojenlerin akciğeri hematojen yolla infiltrasyonundan çok mikroaspirasyonların sonucudur. VİP'li hastaların endotrakeal aspiratlarında bulunan bakterilerin çoğu, nazorofarenks ve hatta gastrik sekresyonlarda da bulunur (27).

Mikroorganizmalar alt solunum yoluna dört temel yolla ulaşır:

- Orofarengeal sekresyonların entübasyon ile taşınması,
- Özefageal-gastrik içeriğin ve üst solunum yolu sekresyonlarının aspirasyonu,
- Ventilatör setinin içinden aspirasyon ve inhalasyon sırasında inokülasyon,
- Hematojen yolla yayılım.

Ventilatör ilişkili pnömonide temel bulaş yolu, çalışanların elleri yoluyla patojenlerin hastaya ulaşması ve kontamine aletlerin hasta bakımında kullanılmasıyla patojenlerin hastaya taşınması sonrasında patojenlerin hastada kolonize olmasıdır.

Ayrıca aspirasyon sondaları, mekanik ventilatör devreleri ve nemlendiriciler işlemi yapan personelin elleri aracılığıyla veya çevreden kontamine olabilir. Bakteri gelişimi için özellikle ventilatör setleri içinde biriken su, çok uygun bir ortamdır (10,28).

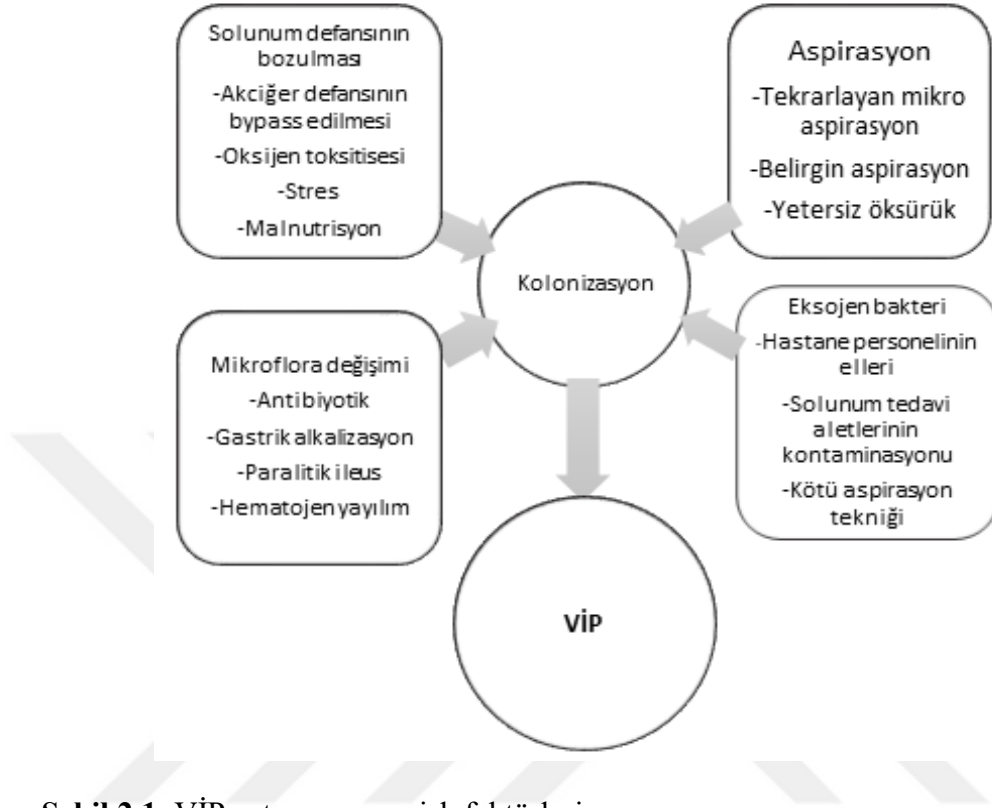
Entübasyon tüpü veya trakeostomiyle ventilatör destek tedavisi akciğer savunma mekanizmalarını özellikle öksürük mekanizmasını bozar. Hava akciğerlere ulaşmadan önce üst solunum yollarında temizlenemez. Uzun süre aynı pozisyonda yatma sekresyon birikimine neden olur. Sedasyon ve kas blokajı için verilen ilaçlar öksürük refleksinin baskılanmasına ve solunum yollarında sekresyon artışına yol açar. Etkili bir öksürük oluşturulamaz. Akciğerde biriken sekresyon sadece aspirasyonla temizlenebilir hale gelir. Oksidatif stres, özellikle % 50-60'ın üstünde yüksek konsantrasyonda oksijenle solutulması ile artar. Oksidatif stres mukosilyer aktivite başta olmak üzere akciğer savunma sisteminde birçok bozukluğa yol açar (15,26,28). (şekil 2.1)

2.5 Risk Faktörleri

Ventilatör ilişkili pnömoninin epidemiyolojisi yetişkinler için iyi tanımlanmıştır, ancak çocuklarda bu hastalık için risk faktörleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (18,29). Entübasyon ya da trakeostomi mekanik ventilatöre bağlansın veya bağlanmasın HKP sıklığını tek başına artırır. MV uygulanan hastalarda VİP'te en önemli risk faktörü bu yüzden hastanın MV desteğinde kalma süresinin uzamasıdır(30). Sinir kas kavşağı blokajı uygulanması veya kasta kuvvet kaybına neden olan hastalığın (musküler distrofiler, spinal musküler atrofiler gibi hastalıklar) varlığı akciğerdeki sekresyonları temizleyen mekanizmaların bozulmasına neden olur. Entübe hastalar öksürük ve öğürme reflekslerinin zayıflığı, hareketsiz yatıyor olmaları nedeni ile pnömoneye daha yatkındırlar (10,24,31,32).

Çocuk hastaların solunum sisteminin kıkırdak yapılarının daha yumuşak olması ve hava yolu çapının dar olması gibi erişkin hastalardan farklı anatomik ve fizyolojik özellikler ve kafsız entübasyon kanülü kullanılması, aspirasyonun açık devre ve serum fizyolojik ile yapılması ve çocukların endotrakeal yol yerine nazal

yolla entübe edilmesi ventilatör devresinin değişimi veya tekrarlayan entübasyonlar VİP riskini arttırmaktadır (12,24,33–35).



Şekil 2.1: VİP patogenez ve risk faktörleri

İmmun sistemin baskılanmasına neden olan ilaçlar veya hastalıklar, hematojen yolla yayılan enfeksiyonunun bulunması hastanın enteral beslenmesi, gastroözefageal reflü varlığı ayrıca subglottal ve trakeal stenoz varlığı, travma ya da cerrahi problem varlığı VİP sıklığını artırır (10,36–39).

Antibiyotik kullanımı da dirençli mikroorganizma ile gelişen VİP riskini artırmaktadır(10,18,24).

Ventilatör ilişkili pnömoni riskini azaltmaya yönelik tavsiyeler:

- Klinikte sıkı el hijyeni kılavuzu kullanılmalıdır.
- Ventilatör devresi değişimi, sadece devre görünür şekilde kirlenmiş veya arızalı hale gelmişse değiştirilmelidir.

- Endotrakeal tüp aspirasyon sırasında aepside dikkat edilmeli ve aspirasyon ekipmanı her 24 saatte bir değiştirilmelidir. Her kullanımdan sonra aspirasyon hortumu suyla durulanmalıdır.
- Entübe edilmiş tüm çocuklar için diş fırçalama, steril su ve klorheksidin içeren kapsamlı hijyenik ağız bakım programı, kullanılmalıdır(27).

2.6 Tanı

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı koymak için evrensel olarak tanımlanmış tanı kriterleri bulunmadığı için tanı koymak zordur (40). Çocuklarda ve erişkinlerde VİP tanısı koymak için ABD’de Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi [(NNIS) National Nosocomial Infection Surveillance System] ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [(CDC)US Centres for disease Control and Prevention] tarafından radyolojik ve klinik kriterler belirlenmiştir (15,25,28,41). Tanı için invaziv ve non invaziv yollar dahil olmak üzere çok fazla yöntem vardır. Bu nedenle her kılavuz ve çalışma dikkatlice gözden geçirilmelidir. Okuyucu, VİP tanısının nasıl konulabileceğini düşünmelidir. Çünkü kullanılan tanımlara bağlı olarak çok farklı sonuçlar çıkabilir (27,42).

Akciğer sorunu olmadan, başka sebeplerle mekanik ventilatöre bağlanmış hastalarda ateşin yükselmesi, fizik muayenede ral, ronküs seslerinin duyulmaya başlaması veya bazı bölgelerde solunum seslerinin azalması ya da alınamaması, ventilatör destek ihtiyacının artması (oksijen saturasyonunda azalma, kangazında hiperkarbi gelişmesi) gibi durumlarda VİP açısından hastanın değerlendirilmesini gerektirir (10).

Çocuklarda VİP tanısı koymak erişkinlere göre daha zordur(42,43). Çocuklarda konsolidasyonun atelettaziden ayırt edilmesinin her zaman mümkün olmaması, yenidoğan döneminde özellikle erken doğumla ilgili akciğer problemlerinin bulunabilmesi ve immun yetmezliği olmayan hastalarda ortaya çıkan radyolojik bulguların immun yetmezliklilerde görülemeyebilmesi akciğer grafilerinin ve diğer radyolojik tetkiklerin doğru değerlendirilmesini engellemekte ve tanı koydurucu değerini azaltmaktadır (15,43). Bu sebeple VİP tanısı için radyolojik kriterlere yani hastada mekanik ventilasyona bağlandıktan 48 saat ve daha sonra seri

olarak çekilen birden daha fazla akciğer grafisinde yeni veya ilerleyici veya sebat eden infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon ve 1 yaş altı çocuklarda pnömosel görülmesi kriterlerinden bir ya da daha fazlasının varlığıyla birlikte yaşlara göre (Bir yaş altı bebekler veya 1-12 yaş aralığındaki çocuklar) belirlenmiş klinik kriterlerinden hastanın yaşına uygun olanı karşılaması gerekmektedir (12). (Tablo 2.1.)

Akciğer patolojisi veya pnömonisi nedeniyle solunum yetmezliği gelişen ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni tanısı koymak çok daha güçtür. Bu hastalarda VIP tanısı için kullanılan kriterler tamamen ana hastalıktan kaynaklanıyor olabilir. Tanıyı koymak daha çok klinisyenin tecrübelerine dayanır. Ventilatör destek ihtiyacında hastalığın normal seyri ile uyumlu olmayan düzeyde artması, normal aralığa inen vücut sıcaklığının tekrar 38°C nin üstüne çıkması, entübasyon tüpünden gelen sekresyonların artması ve karakter (renk, koyuluk, koku gibi) değiştirmesi, hastanın VIP açısından değerlendirilmesini gerektirir (10).

Konjestif kalp yetmezliği, metastazlar, ilaç reaksiyonu, edinsel respiratuar distres sendromu, akciğer ödemi, atelektazi, pulmoner kanama, pulmoner emboli, radyasyon pnömonisi, yabancı cisim aspirasyonu ve oksijen toksisitesi ile ayırıcı tanıları yapılmalıdır. VIP tanısı için kullanılan kriterler bu hastalarda tamamen primer hastalıktan kaynaklanabilir (10).

Erişkin hastalarda 25 dakikadan fazla olan solunum sayısı takipne olarak değerlendirilir. Fakat çocuklarda solunumunun takipneik olarak değerlendirilmesi için her yaş grubu için ayrı sınır vardır. Prematüre bebeklerde (gestasyonel yaşı < 37 hafta) solunum sayısı için sınır 75/dk, 2 aydan küçük çocuklar için sınır 60/dk, 2-12 ay arası çocuklar için sınır 50/dk, 1 yaşından büyük çocuklar için sınır 30/dk dır.(12)

Tablo 2.1: ViP Tanı Kriterleri

Radyolojik Kriterler
<p>Mekanik ventilasyona başlandıktan 48 saat ve daha sonra art arda (seri olarak) çekilen iki ya da daha fazla akciğer grafisinde aşağıdaki kriterlerden en az birinin sağlanması</p> <ul style="list-style-type: none">○ Yeni ya da progresif ve persistan infiltrasyon○ Konsolidasyon○ Kavitasyon○ < 1 yaş için pnömosel görünümü <p>NOT: Altta yatan akciğer veya kalp hastalığının (respiratuvar distres sendromu,[RDS] bronkopulmoner displazi [BPD], akciğer ödemi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olmadığı durumlarda tanımlayıcı tek bir akciğer grafisi kabul edilebilir.</p>
Klinik Kriterler
<p><u>Herhangi bir hasta için klinik kriterlerin en az birinin sağlanması</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) (Başka bir neden olmaksızın)○ Lökopeni ($<4000 \text{ wbc/mm}^3$) ya da lökositoz ($>12000 \text{ wbc/mm}^3$) <p>Aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin karşılanması</p> <ul style="list-style-type: none">○ Yeni başlayan pürülan balgam ya da balgam karakterinde değişiklik ya da solunum sekresyonlarının artması ya da aspirasyon ihtiyacının artması○ Yeni başlayan ya da kötüye giden öksürük, dispne veya takipne○ Ral ya da bronşial solunum seslerinin ortaya çıkması○ Kötüleşen gaz değişimi (oksijen saturasyonunda düşme [$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 240$ olması], oksijen ihtiyacında ya da ventilasyon ihtiyacında artış)
<p><u>1 yaşından küçük bebekler için</u></p> <p>Gaz değişiminde kötüleşme (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında ya da ventilasyon ihtiyacında artış) ve aşağıdaki klinik kriterlerden en az üçünün karşılanması</p> <ul style="list-style-type: none">○ Vücut sıcaklığında dengesizlik○ Lökopeni ($<4000 \text{ BK/mm}^3$) ya da lökositoz ($>15000 \text{ BK/mm}^3$) ve sola kayma (lökositlerin band formasyonunun $> \%10$ olması)○ Yeni başlayan pürülan balgam ya da balgam karakterinde değişiklik ya da solunum sekresyonlarının artması ya da aspirasyon ihtiyacının artması○ Apne, takipne, nazal solunum (burun kanatlarının solunuma katılması) ve göğüs duvarında retraksiyon ya da hırıltı○ Hışıltı, ronkus ya da ral○ Öksürük○ Bradikardi (<100 atım/dakika) veya taşikardi (>170 atım/dakika)

1-12 yaş arası çocuklar için

Aşağıdaki kriterlerin en az üçünün karşılanması

- Ateş ($>38,4^{\circ}\text{C}$) ya da hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)(tanımlanabilen neden olmaksızın)
- Lökopeni ($<4000\text{ BK/mm}^3$) ya da lökositoz ($>15000\text{ BK/mm}^3$)
- Yeni başlayan pürülan balgam ya da balgam karakterinde değişiklik ya da solunum sekresyonlarının artması ya da aspirasyon ihtiyacının artması
- Yeni başlayan ya da kötüye giden öksürük, dispne veya takipne
- Ral ya da bronşial solunum sesleri
- Kötüleşen gaz değişimi (oksijen saturasyonunda düşme [pulse oksimetre $< \%94$], oksijen ihtiyacında ya da ventilasyon ihtiyacında artış)

*PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (Partial pressure of oxygen)

* FiO₂: Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of inspired oxygen)

Bronkoskopik ve nonbronkoskopik yöntemlerle pnömoninin hangi mikroorganizmayla gelişmiş olduğu gösterilebilir. En faydalı olanları alt solunum yolundan alınan aspiratlar ve kan kültürleridir. Mikrobiyolojik tetkiklerle etken mikroorganizmayı tespit etmek, VİP tanısını desteklemek için gerekebilir. Kültürler örnekleri alındıktan sonra derhal hastaya, olası etkenlere yönelik, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri başlanmalıdır. VİP tanısı konurken alınan kültürlerin sonuçları dikkatlice yorumlanmalıdır. Akciğer dokusu veya plevra sıvısı dışındaki örneklerde kandida türlerinin üremesi veya ağız boşluğu ya da üst solunum sistemi florasını gösteren kültürler “normal solunum yolu florası”, “normal oral flora”, “azalmış oral flora” gibi, enterokok türlerinin üremesi, koagülaz negatif stafilokok türlerinin üremesi VİP kriterlerini karşılamaz (12).

Ventilatöre bağlı hastalardan alınan endotrakeal aspirat kültürlerinde özellikle üst solunum yolu normal florası ya da solunum yollarında kolonize olan mikroorganizmalar ile bulaş olabilir. Bu kontaminasyon nedeniyle bronkoalveoler lavaj kültürleri, endotrakeal aspirat kültürleri ve balgam kültürlerinde üreyen enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar ve normal flora kandida türleri VİP etkeni kabul edilmez (12). VİP tanısında endotrakeal aspirat kültürlerinin spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür. VİP tanısında endotrakeal kültürler sensitiviteyi arttırmasına karşın daha fazla antibiyotik kullanımına yol açar. Endotrakeal aspirat kültürleri tanı koydurmaktan çok tanıyı destekler (44). Gram boyaması VİP tanısı için kültüre göre daha hızlı sonuç veren bir yöntem olmasına rağmen gram boyamasının faydası kısıtlıdır. Endotrakeal aspirattan yapılan yaymada bakteri görülmesinin önemli

tanısal değeri yokken, bakteri görülmemesinin yüksek negatif prediktif değeri vardır (45).

Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (clinical pulmonary infection score- CPIS) VİP tanısı koymaktaki zorluklar nedeniyle geliştirilmiş ve genelde erişkin hastalarda kullanılsa da çocuk hastalarda yapılan birkaç çalışmada VİP’i erken dönemde göstermek için yararlı olduğu belirtilmiştir (10,46,47). CPIS; ateş, beyaz küre sayısı, trakeal aspirat hacmi ve saydamlığı, trakeal aspirat kültürü, oksijenizasyon (PaO_2/FiO_2) ve göğüs grafisidir. Trakeal aspirat hacmi ve saydamlığı tek kriter olarak sayılır. (Tablo 2.3) Klinik pulmoner enfeksiyon skoru her kritere 0-2 arası puan verilir ve toplam puan 0 ile 12 arasında değişir, 6 ve üzerinde ise pozitif belirleyici değeri %90’ın üzerindedir. 6’nın altındaysa VİP’ten uzaklaşılabilir (10,46).

Tablo 2.2: Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru (CPIS)

<u>Trakeal Sekresyon</u>	<u>Sıcaklık (°C)</u>	<u>Lökosit Sayısı (mm³)</u>
Yok: 0 puan	≥ 36.5 yada ≤ 38.4 = 0 puan	4000-11000: 0 puan
Non-pürülan: 1 puan	≥ 38.5 yada ≤ 38.9 = 1 puan	<4000 yada >11000: 1 puan
Pürülan: 2 puan	≥ 39.0 yada < 36.5 = 2 puan	%50 den fazla band formasyonu varsa: ek 1 puan
<u>Akciğer Grafisi</u>	<u>Trakeal Aspirat Kültürü</u>	<u>Oksijenizasyon</u>
İnfiltrasyon yok: 0 puan	Patojenik bakteri üremesi çok az veya yok: 0 puan	$PaO_2/FiO_2 > 240$ veya ARDS = 0 puan
Diffüz infiltrasyon: 1 puan	Patojenik bakteri üremesi var: 1 puan	$PaO_2/FiO_2 \leq 240$ ve ARDS yok = 2 puan
Fokal infiltrasyon: 2 puan	Bazı patojenik bakterilerin gram boyamada görülmesi: ek 1 puan	

2.7 Tedavi

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konduğunda, hemen antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Etkili tedavinin uygulanmasındaki gecikmelerin artan bakım maliyetleri morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (27).

Erken başlangıçlı VİP sırasında kültürlerde *staphylococcus aureus*, *streptococcus pneumoniae* ve *haemophilus influenzae* gibi birçok organizma yaygın olarak ürer (48). Geç başlangıçlı VİP'te, genellikle hastane kaynaklı çoklu antibiyotik direnci gram-negatif enterik basiller üretilir. Bunlar arasında *pseudomonas aeruginosa*, *acinobacter spp.*, *stenotrophomonas maltophilia* ve *enterobacter spp.*, *klebsiella spp.* ve *citrobacter spp.* dahil gram-negatif enterik basiller yer alır. Yapılan bir çalışmada erken VİP etkenlerinin de çoklu ilaç direncine sahip olabileceği gösterilmiştir (49). Her hastane ve çocuk yoğun bakım ünitesi, çoklu dirençli bakterilerin yayılmasını önlemek için enfeksiyon kontrol kılavuzlarıyla işbirliği yapılması gerekmektedir (50).

Antibiyotikler başlangıçta, etken olduğu düşünülen mikroorganizmalara, hastanın daha önce antibiyotik kullanıp kullanmamasına, aynı zamanda eşlik eden morbiditelerine ve hastanede kalış süresine göre empirik olarak başlanır. Takibinde kültür sonuçlarına ve klinik yanıtı göre tedavi yeniden düzenlenir (10).

Küçük yaş, PRISM skorunda yükseklik, bağışıklığı baskılayan hastalık, yakın zamanda antibiyotik tedavisi almış olmak, önceden çocuk yoğun bakım ünitesinde yatmış olmak, kronik olarak bakım veren kuruluşlarda kalıyor olmak dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon riskini artırmaktadır.(51)

Başta kısa dönem kullanılmak kaydıyla antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu olmalıdır. Kombine antibiyotik kullanımıyla etken olduğu düşünülen mikroorganizmalara karşı geniş bir antibiyotik spektrumu elde edilebilir. Kullanılan antibiyotiklerin birbirine uyumuna dikkat edilmelidir (15,52,53). Bununla birlikte etken belirlenince antibiyotik spektrumu daraltılmalıdır. Uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatmış hastalarda, özellikle *P.aeruginosa* etken olarak düşünülen VİP'li hastalarda combine antibiyotik kullanılmalıdır. Geç başlangıçlı VİP'lerin %75'ini *P.*

aeruginosa ve *Acinetobacter*'inde aralarında bulunduğu aerobik gram negatif basiller tarafından oluşturulur (18).

Aspirasyon pnömonisinde, etkenin anaerob bakteri olma ihtimali yüksektir. Bu sebeple aspirasyon pnömonisi düşünülen hastaların tedavisinde anaerob etkinliği olan antibiyotiklerde eklenmelidir. Kültür sonuçlarına göre etken saptanıp antibiyotik duyarlılığı belirlendikten sonra etkene spesifik bir tedavi yeniden düzenlenmelidir (9). (Tablo 2.3.)

Ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde dolaşım bozukluğu veya hayati riski olan hastalarda, tedavi başlangıcından 48 saat geçmesine rağmen yanıt alınamayan hastalarda (Klinik kötüleşmeye neden olabilecek veya düzelmeyi engelleyecek diğer nedenler yönünden hastanın mutlaka yeniden değerlendirilmesi gerekir.) Kateterli hastanın izlendiği yoğun bakım ünitesinde, MRSA enfeksiyonu varlığında glikopeptid antibiyotiklerin (teikoplanin, vankomisin) kullanımı önerilir. Erişkinlerde ise MRSA enfeksiyonu saptanan hastalarda glikopeptid antibiyotiklere alternatif olarak linezolid tedavisinin kullanılabileceği belirtilmektedir (10).

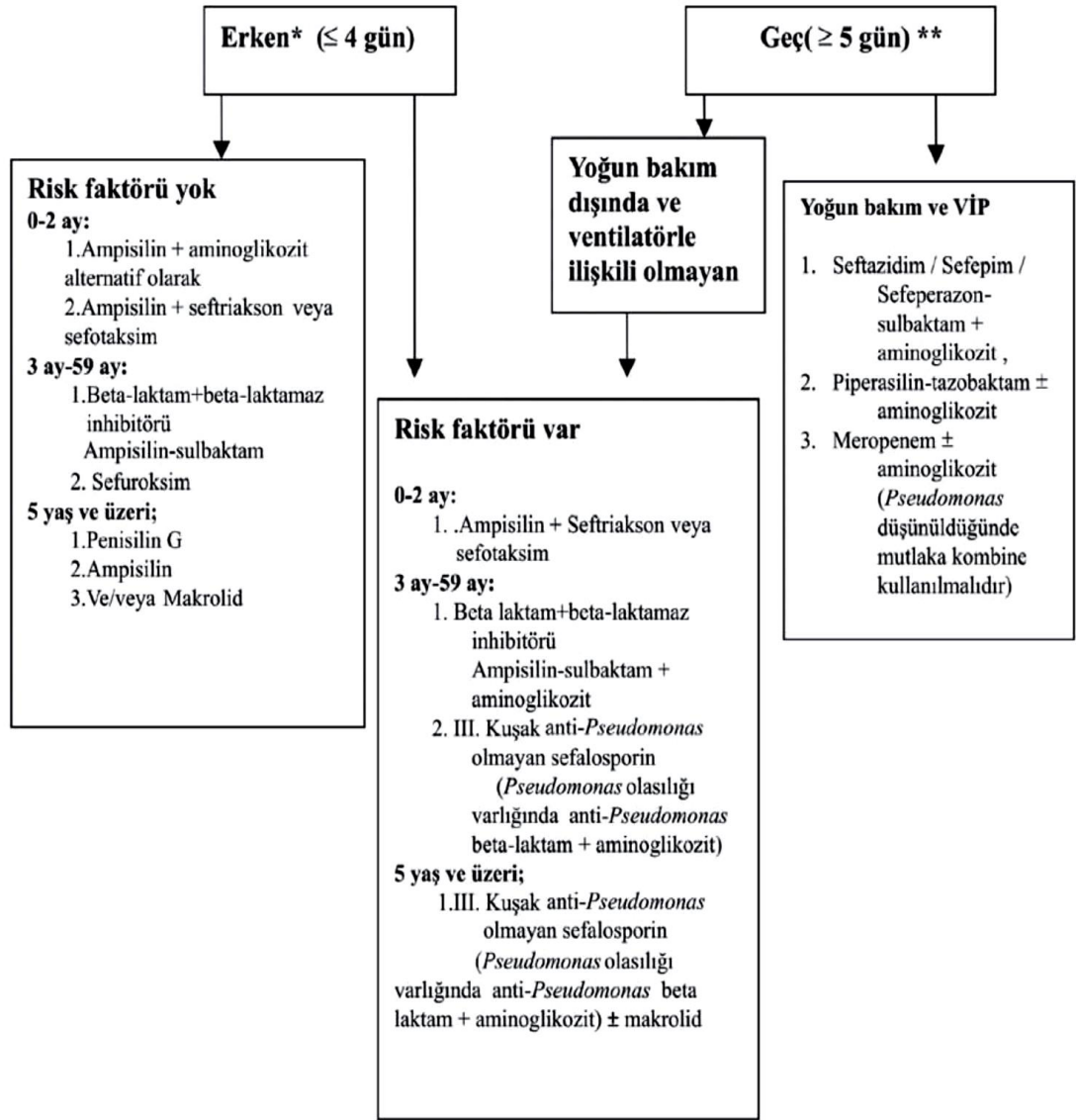
Antibiyotik tedavisinin süresi, klinik yanıt, akut faz belirteçlerine gerileme, altta yatan diğer hastalıklar, enfeksiyona neden olan etken mikroorganizmalar gibi birçok değişkene bağlıdır ve her hastada bu durumlar farklıdır. Bu sebeple antibiyotik tedavisinin ideal süresi hâlen tartışılmaktadır. VİP'te 8 ile 15 gün tedavinin kıyaslandığı birkaç çalışmada daha kısa bir uygulama süresi yeterli görülmektedir. Hastanın klinik durumu doktor için tatmin edici olursa tedavinin 7-8 günde sonlandırılabilceği bildirilmektedir. Bu yaklaşım ile uzun dönemli antibiyotik tedavisinde benzer klinik sonuçlar alınmıştır (54,55). Bunun aksine başka bir çalışmada kısa süreli 7-8 gün uygulanan tedavilerin fermentatif olmayan gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP'te nuks gelişimine neden oldukları bildirilmiştir. Bu sebeple fermentatif olmayan gram negatif bakterilerin VİP'e neden olduğu durumlarda antibiyotik tedavi süresi kısa değil daha uzun tutulması önerilmektedir. Henüz tedavinin ideal süresi belirlenememiştir (56,57).

Tablo 2.3: VİP Etken Antibiyotik

<p><u><i>S. pneumoniae</i></u> Seftriakson 50-100 mg/kg/gün 1-2 doz Sefataksim 100-200 mg/kg/gün 2-4 doz Sulbaktam-ampisilin 100-200 mg/kg/gün 4 doz</p>	<p><u><i>H. influenzae</i></u> Seftriakson 50-100 mg/kg/gün 1-2 doz Sefataksim 100-200 mg/kg/gün 2-4 doz Sulbaktam-ampisilin 100-200 mg/kg/gün 4 doz</p>
<p><u><i>Metisilin Dirençli S. Aureus (MRSA)</i></u> Vankomisin 40-60 mg/kg/gün 3-4 doz Teikoplanin 12 mg/kg yükleme 2 doz 8-10 mg/kg/gün tek doz Linezolid 20-30 mg/kg/gün 2-3 doz</p>	<p><u><i>Metisilin Duyarlı S. aureus</i></u> Seftriakson 50-100 mg/kg/gün 1-2 doz Sefataksim 100-200 mg/kg/gün 2-4 doz Sulbaktam-ampisilin 100-200 mg/kg/gün 4 doz Klindamisin 30-40 mg/kg/gün 4 doz</p>
<p><u><i>Duyarlı gram negatif basil (Pseudomonas dışı)</i></u> Seftriakson 50-100 mg/kg/gün 1-2 doz Sefataksim 100-200 mg/kg/gün 2-4 doz Sulbaktam-ampisilin 100-200 mg/kg/gün 4 doz</p>	<p><u><i>ESBL¹ Direnci olan *</i></u> Meropenem 60 mg/kg/gün 2 doz İmipenem 60 mg/kg/gün 2 doz Siprofloksasin 15- 30 mg/kg/gün 2-3 doz Amikasin 15 mg/kg/gün 1-3 doz Netilmisin 5-8 mg/kg/gün 1-3 doz Gentamisin 5-7.5 mg/kg/gün 1-3 doz</p>
<p><u><i>Duyarlı Pseudomonas</i></u> *Piperasilin-tazobaktam 100-200 mg/kg/gün 2-4 doz Sefepim 60-100 mg/kg/gün 2-4 doz Sefaperazon-sulbaktam 60-80 mg/kg/gün 3-4 doz</p>	<p>Netilmisin 5-8 mg/kg/gün 1-3 doz Gentamisin 5-7.5 mg/kg/gün 1-3 doz Amikasin 15 mg/kg/gün 1-3 doz</p>

*Tedavi kombinasyonları için metin içerisine bakınız

¹.ESBL:extended spectrum betalactamases (genişlemiş spektrumlu betalaktamaz)



Şekil 2.2: Hastanede gelişen pnömonilerde ampirik tedavi yaklaşımı

*24 – 48 saat içerisinde hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının kötüleşmesi durumunda MRSA düşünülerek glikopeptid (vankomisin/ teikoplanin) tedaviye eklenmelidir. Ayrıca 72 saat içerisinde beklenen klinik yanıt alınamayan olgular MRSA yönünden değerlendirilmelidir.

** HGP tanısı anında hipotansiyon veya şok bulguları gösteren hastalarda ve MRSA/ metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok infeksiyonu için risk faktörlerini taşıyan hastalarda öncelikle bu ajanların etken olabileceği düşünülmelidir.

*** Hastanın izlendiği ünite MRSA enfeksiyonu varsa glikopeptid antibiyotikler empirik olarak başlanabilir.

2.8 Koruma

Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitelerinde entübe olan hastalarda en sık gelişen hastane enfeksiyonudur. Hastanın, hastanede kalma süresini uzatır. Mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Tedavi ve bakım masrafları ciddi ekonomik yük oluşturur. Bu nedenle çok önemlidir (9,11). VİP gelişmesini engelleyici önlemler çok daha kritik bir hal almaktadır. VİP'te koruyucu önlemler entübasyondan önce başlatılmalı ve ventilatörden ayrılana kadar devam ettirilmelidir. Aynı zamanda bu önlemler uygulanması kolay, etkin ve düşük maliyetli ve kanıta dayalı olmalıdır (9,10).

Çocuklarda ve yenidoğanlarda VİP epidemiyolojisi erişkinlerdeki kadar iyi bilinmemektedir. Değişik kurumlar tarafından yayınlanan kılavuzlar genelde erişkin hastalara yönelik olarak hazırlanmıştır (58). Yenidoğan ve çocuklar için yapılan uygulamalar bu çalışmalardan modifiye edilebilmektedir (59).

Öncelikle invaziv olmayan mekanik ventilasyon yöntemleri ile endotrakeal entübasyon engellenebilir fakat bu her hasta için uygun bir teknik değildir. Bununla birlikte çocuklarda ve yenidoğanlarda mekanik ventilatörden ayrılma sürecini ve entübasyon süresini kısaltması açısından önemlidir (60).

Ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltmak için enfeksiyon kontrol programı ve surveyans etkin olmalı, sağlık çalışanları hastane enfeksiyonu konusunda eğitilmeli ve bu eğitimler tekrar edilmelidir. Elleri yıkamayı ve eldiven kullanmayı hatırlatır kartlar asılmalı ve imkân oluşturulmalıdır. Bütün personelin bu kurallara uyması konusunda tedbirler alınmalıdır (10).

Ventilatör ilişkili pnömoniden korumak için yoğun bakımda bilinci kapalı olarak yatan hastalarda beslenme uygun şekilde ve miktarda olmalı ve malnutrisyon önlenmelidir. Hastaya uygun pozisyon verilmeli, ağız hijyeni sağlanmalı, üst solunum yolu ve mide sekresyonlarının akciğere aspirasyonu önlenmelidir. Etkinliği kanıtlanmış öneri sayısı azdır. Bununla birlikte başarısı daha az olan birçok yöntem kullanılmıştır ABD'de çocuk yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada sinüslerdeki orofarinksdeki ve midedeki, bakteriyel kolonizasyonu azaltılarak ve kontamine sekresyonların yutulmasını engellenerek bir yıl boyunca VİP hızının 1000

ventilatör gününde 5.6'dan 0.3'e düştüğü görülmüştür (59). Hem çocuk yoğun bakım ünitelerinde hem yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde VİP sıklığını azalttığı gösterilen diğer yöntemlere devam edecek olursak el hijyeni, ağız hijyeni, yatış pozisyonunda başın yükseltilmesi, ventilatör devrelerinin değişmesinin azaltılması VİP için koruyucu olduğu gösterilmiştir (15,58,60). Mekanik ventilatördeki hastanın solunum ve hemodinamik açıdan sakıncası yoksa başın 30-45 derece yukarıda tutulması aspirasyon riskini azaltacağı için önerilir (33,61).

Potansiyel VİP riskini artıran bir diğer durumsa, üst gastrointestinal sistemde bakteri kolonizasyonun mide asiditesinde azalma sonucu artmasıdır. Bu sebeple stres ülser proflaksisi her hastada rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Stres ülser proflaksisinde kullanılan H2 reseptör blokajı, mukoza koruyucuları, proton pompa inhibitörleri kullanılması VİP gelişim insidansı açısından bir etkisi bulunduğunu gösterir veri yoktur (10,61).

Sedasyonu azaltarak ya da keserek çocukların weaning dönemine hazır olup olmadıklarını anlamaya çalışmanın mekanik ventilatör süresini kısaltıp kısaltmadığı bilinmemekle birlikte sedasyonu kesmenin kardiyovasküler instabiliteye veya istenmeyen ekstübasyona neden olabileceği bilinmektedir (62). Aynı zamanda ağır sedasyon solunumu baskılar ve weaning süresini uzatır (22).

Postdural drenaj ihtiyacını, yeniden entübasyon sayısını ve hava yolu kolonizasyonu artırmayacak şekilde endotrakeal tüp aspirasyon sıklığı en aza indirilmeli (63). On iki yaşından büyük çocuklarda subglottik aspirasyon için ayrı lümeni olan endotrakeal tüpler kullanılmalıdır (64). Ağız her zaman burundan önce aspire edilmeli, oral ve endotrakeal aspirasyon için ayrı aspiratör kullanılmalıdır (61).

Ventilatör setlerinde, nemlendiricilerinde ve ısı nem filtrelerinde görünür bir kirlenme olmadan veya fonksiyon bozukluğu gelişmeden değiştirmenin enfeksiyon sıklığında belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Erişkinler için Institute for Healthcare Improvement(IHI) tarafından geliştirilen VİP önleme paketinin çocuklar içinde uygulanabilir olduğu kabul görmüştür (60) (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4: VİP önleme paketi

- Tüm yoğun bakım elemanlarına titiz ve sık el yıkama alışkanlığının kazandırılması,
- Yatak başının kontrendikasyon olmadıkça 30-45 derece yükseltilmesi,
- Enteral beslenen hastalarda aspirasyonun önlenmesi için her 4 saatte gastrik rezidü kontrolünün yapılması,
- İki saatte bir oral bakım, basınçlı fırça ile fırçalama, ağız silme ve klorheksidin solüsyonu kullanılması, oral bakım kitlerini her 24 saatte bir değiştirme,
- Oral aspirasyon için ayrı aspirasyon kateteri ve tüp kullanılması,
- Hastanın pozisyonunu değiştirmeden ve endotrakeal tüpü değiştirmeden önce hipofarenks aspirasyonu yapılması,
- “In-line” endotrakeal tüp aspirasyon sistemi kullanılması,
- Ventilatuvar devresi bağlantı yerininin, aspirasyon araçlarının, manuel ventilasyon çantasının ve yatak başı maskenin korunması,
- Düzenegi açmadan ventilatör kondansatörünün sık sık drene edilmesi gerekir.

2.9 C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP); enfeksiyon veya enflamasyona cevaben karaciğerde sentezlenen, sentezi interlökin-6 (IL-6) tarafından regüle edilen, 105 kDa ağırlığında protein yapıda bir akut faz reaktandır. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından bulunmuştur (65,66). Hasta serumundaki bu proteine, pnömokokların C kapsül polisakkaridine bağlanma yeteneğinden dolayı bu isim verilmiştir. Akut enflamasyondaki görevi tam olarak anlayamamış olmasına rağmen, mikroorganizmaların fosfolipid komponentlerine bağlanarak bu komplekslerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırıcı olduğu düşünülmektedir (67).

C-reaktif protein değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişebilir. Sağlıklı bireylerin serumunda gün içerisinde değişiklik

göstermeden çok az miktarda bulunur. Normal serum konsantrasyonu yenidoğan döneminde 100 ng/mL, çocuklarda 170 ng/mL, erişkinlerde 470-1340 ng/mL 'dir (68).

Serum seviyesi laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişebilir. Enflamasyon başladıktan 3-6 saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar, 24-48 saat içinde normal değerinin bin katına çıkabilir. Yarı ömrü ise 19 saattir. Enflamasyon bittikten 3-5 gün sonra normal değerine döner (69–71). Erişkin sepsisinde özgüllüklerinin düşük olmasına rağmen neonatal erken sepsiste özgüllüğü yüksek olduğundan sıklıkla kullanılan bir biyobelirteçtir (72). Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur. (65,66).

Serum ve plazma CRP düzeyleri romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi enfeksiyöz olmayan enflamatuvar olaylarda da nonspesifik olarak artabilirken, sistemik lupus eritematozus ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar hastalıklarda yükselmeyebilir (66). CRP karaciğerden sentezlenen bir protein olduğu için karaciğer yetmezliklerinde yeterli düzeyde üretilemeyebilir (72).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda CRP'nin veya prokalsitoninin özellikle seri olarak ölçülen değerlerinde artış, tanıda oldukça yol göstericidir. Önceden akciğer patolojisi olmayan mekanik ventilatöre bağlı hastalarda VİP gelişimi ile CRP ve prokalsitonin değerinin artması beklenir. Mekanik ventilatöre bağlı ve pnömonisi olan hastalarda ise akut faz değeri azalırken mekanik ventilatör destek ihtiyacında artış akciğer grafisinde kötüleşme gibi durumlarla birlikte düşmekte olan CRP ve prokalsitonin değerlerinde tekrar yükselmesi VİP gelişmesi açısından anlamlıdır (10).

2.10 Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) Calc-1 geni tarafından kodlanan 116 aminoasitten oluşan ve yaklaşık 12 kDa ağırlığında polipeptid yapısında bir hormondur. Ghillani ve arkadaşları tarafından ilk kez 1989 yılında bulunmuştur. Preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasit içeren bir peptidden sentezlenir. Tiroid bezinin C hücrelerinde,

kalsitoninin öncüsü olan prokalsitoninden spesifik proteolitik enzimler aracılığıyla aktif kalsitonin sentezlenir (73,74).

Aktif kalsitonin, sepsis gibi bakteriyel enfeksiyonlarda hormonal olarak anlamlı düzeyde artmazken, plazma PCT seviyesi yüksek bulunmuştur (73,75). Tiroidektomi yapılmış hastalarda da ciddi bakteriyel enfeksiyonlar sırasında serumda yüksek PCT seviyeleri saptanmıştır. Bu da enfeksiyon sırasında PCT'nin tiroid bezindeki C hücrelerden salgılanmadığını göstermektedir (73,75,76). Enfeksiyonlar sırasında PCT karaciğerde, akciğerde, pankreasta ve bağırsaklarda bulunan nöroendokrin hücreler tarafından salgılanmaktadır (73,76,77).

Bakteriyel ekzotoksinler, endotoksinler ayrıca TNF α , IL-6 ve IL-2 gibi sitokinler tarafından PCT'nin üretimi uyarılabilmektedir. PCT salgılanmasını en güçlü uyaranlar: TNF α (tümör nekroz faktör α) ve bakteriyel endotoksinlerdir (73,76). Gönüllü, sağlıklı insanlara endotoksin verilerek yapılan deneylerde plazmada PCT saptanabilir bir değere enjeksiyondan hemen 2-4 saat sonra ulaşmıştır. 6-12 saat sonra en yüksek değerlerine ulaşmış ve plazma konsantrasyonu 24-48 saat yüksek devam etmiş ve iki gün sonra enjeksiyon öncesi seviyesine tekrar inmiştir. PCT, canlı içinde çok kararlı yapıda bir proteindir. Yarılanma ömrü 25-30 saat kadardır. Normalde sağlıklı insanlarda serum konsantrasyonu <0.1 ng/ml altında ölçüm yöntemlerinin tespit edebileceği seviyenin çok altındadır. Serum konsantrasyonu 0.5 ng/ml'nin üstü patolojik olarak kabul edilmektedir (73,78).

Yenidoğan dönemi, ağır travma, sıcak çarpması ve akut yanık sonrasında PCT'nin yükselmesi, endotoksin olmaksızın TNF α , IL-6 ve IL-2 tarafından PCT salınımının uyarıldığını göstermektedir. Mantar enfeksiyonları, menenjit sistemik ciddi enfeksiyona sebep olan sepsis ve bakteriyemide de serum PCT düzeyi yüksek bulunmuştur. Fakat lokal ve sınırlı enfeksiyonlar, viral hastalıklar, onkolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar ise PCT artışı olmaz. Bununla bakteriyel ve fungal enfeksiyon ayrımı yapılabilir. (73,74,78)

Ayrıca PKT düzeyinin seri bir şekilde izlenmesinin VIP'te tanı koymada tedavi kesiminde ve hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiş. Ağır seyirli hastalarda PKT düzeyi daha yüksektir. Son yıllarda PKT kılavuzluğu eşliğinde VIP tedavisinin yönlendirilmesi gündemdedir. Bu yaklaşımla standart

yöntemlere kıyasla antibiyotik tedavi süresinin daha kısa olacağı belirtilmektedir (79).

2.11 Neopterin

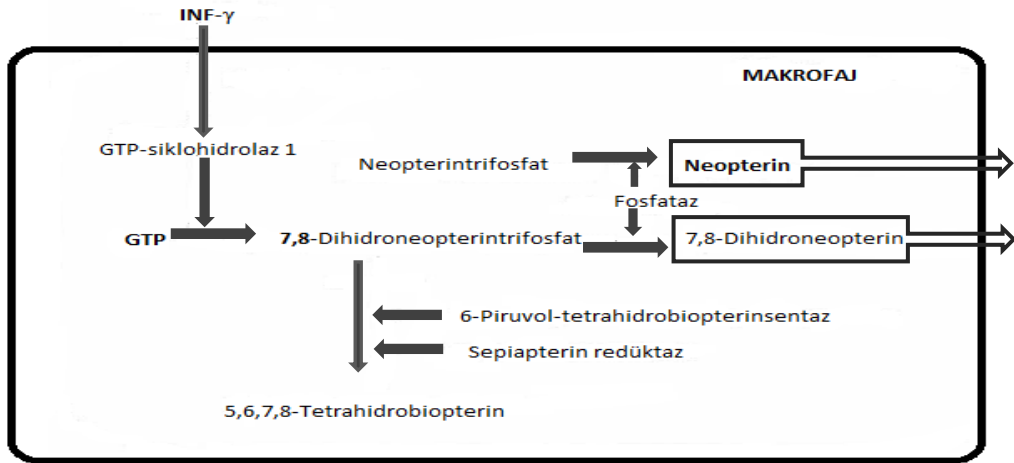
Neopterin (NT), ilk defa 1963 yılında işçi arılarda arı larvalarında ve arı sütü içeriğinde keşfedildi. 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından ise insanda ilk kez NT elde edilmiştir (80–82). Takip eden araştırmalarda kanser hastalarında ve viral enfeksiyon geçiren hastalarda IFN- γ (İnterferon gamma)'nın monositlerde ve makrofajlarda çok miktarda NT salınmasına sebep olduğu görülmüştür (80,82). Bununla birlikte NT monositlerdeki intrasellüler Ca^{+2} düzeyini artırır, bu sayede T hücresinden IFN- γ salınmasını düzenler ayrıca bakterilere karşı T hücre aracılı sitotoksik reaksiyonlarda, H_2O_2 (hidrojen peroksit), hipoklorit ve kloramin gibi reaktif oksijen radikallerinin etkisini artırır; 7,8 dihidroneopterin ise bu etkiyi azaltır. (7,8)

T lenfosit, yabancı bir madde ile karşılaştığında lenfokin denen INF- γ benzeri farklı haberci araçılar üretmeye başlar. INF- γ pteridin yapısında olan NT üretmeleri için makrofajları ve monositleri uyarır. Aktif monosit ve makrofajlardan Guanozin Trifosfat'tan (GTP) biopterin sentezinde GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenir. Biopterin ise nörotransmitter sentezinde gerekli olan tirozin hidroksilaz enziminin doğal bir kofaktörüdür. Tetrahidrobiopterin, fenilalanin, tirozin ve triptofanın enzimatik hidrosilasyonunun kofaktörü olup, lenfosit aktivasyonunun kostimülatörü olarak da bilinmektedir. Bu enzimin aktivitesi T lenfosit tip 1 ve natural killer hücrelerinden salınan IFN- γ stimülasyonu ile büyük oranda artar. Bu nedenle vücut sıvılarındaki NT konsantrasyonları INF- γ varlığını da gösterir (Şekil 2.3) (83).

Neopterin tek başına bir sitokin ölçümünden çok tüm immün sistemindeki hücreler arası ilişkiyle ve immün sistemin aktivasyonu ile ilgili bilgi vermektedir. Hastaların IFN- γ düzeyleri ile vücut sıvılarından izole edilen neopterin düzeyleri arasında sıklıkla doğru korelasyon görülmektedir (84). İnterlökin-2 ve IFN- γ , Th1(Yardımcı T hücresi T1) tarafından yapılan maddelerdir. Bu nedenle sitotoksik T hücrelerinin etkinliği hakkında bilgi verir. Viral enfeksiyonlarda hücresel bağışıklık

baskın olduğundan neopterin düzeylerinde artış beklenmektedir (80). Akut bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda ise orta derecede artmış neopterin düzeyleri bulunur.

Neopterin bu sebeplerle hücre sel aracılı immünitenin hassas bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. NT konsantrasyonlarının yoğun monosit ve makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda yükseldiği görülmektedir. Hücre sel immün aktivasyonla NT üretiminin ilişkili olduğu, şimdiye kadar çok sayıda deneysel klinik çalışmada ispatlanmıştır. Enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkların şiddetiyle ve progresyonuyla NT düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (81,82,85). Ayrıca birçok çalışmada kan ve vücut sıvılarında NT seviyesinin viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda, septik şokta, birçok malignitede, romatoid artrit, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda koroner arter hastalığında ve nefropatilerde arttığı gösterilmiştir (84).



Şekil 2.3: Neopterin biosentezi

Neopterin, biyolojik ve kimyasal olarak kararlı bir maddedir. Örnekler -20°C'de saklandığı sürece neopterin, haftalarca bozulmadan kalmaktadır. ELISA HPLC, ve RIA yöntemleriyle ölçümü yapılabilmektedir. Düzeyi rutin laboratuvar testleriyle kolayca ölçülebilir. Yarılanma süresi sadece böbrekten atılımına bağlıdır. Renal fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece böbrekten hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekreyonla atılır. İdrarda ölçümü serum düzeylerini yansıtır. Yenidoğan dışında 1-18 yaş arasında, 3,5-13,5 nmol/l arasındadır (Tablo 2.5.) (84,86).

Tablo 2.5: Normal serum NT değerleri

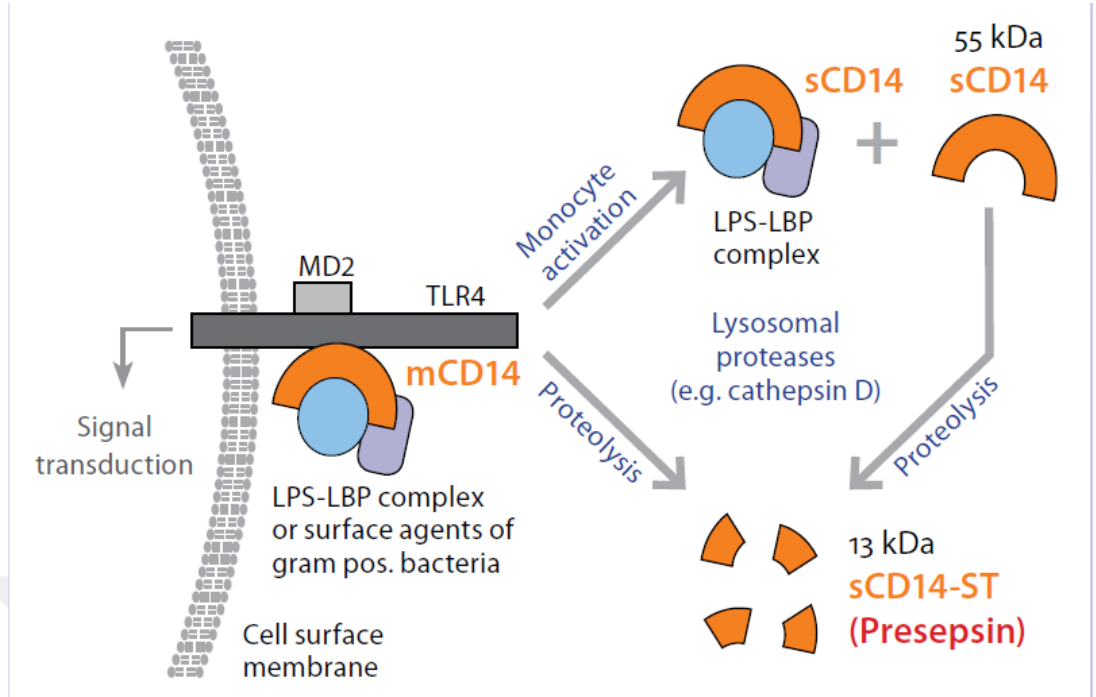
Yaş	Ortalama± SD*(ng/ml)	95. persentil (ng/ml)
<18	6.8 ± 3,6	13.5
19-75	5.3 ± 2,7	8.7
>75	9.7± 5,0	19.0

*Standart Deviasyon

2.12 Presepsin

Presepsin(sCD14-ST), monositler, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, B lenfositler, dendritik hücreler, gingival fibroblastlar, keratinositler ve insan bağırsak epitel hücreleri dâhil olmak üzere çeşitli hücrelerin yüzeyinden eksprese olan CD 14'ün bir alt türüdür. CD14, lipopolisakkarit (LPS) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) komplekslerine spesifiktir ve bunlara yüksek afinite gösteren bir reseptördür. LPS-LBP-CD14 kompleksi hücre membranından ayrılarak dolaşıma karışır ve çözünebilir CD14 (sCD14) oluşturur. sCD14 plazmada, katepsin D ve diğer proteazlar tarafından parçalanır. 13 kD'luk N-terminal fragmanları son zamanlarda sCD14-ST veya presepsin olarak adlandırılan sCD14'ün bir alt türünü oluşturur (5,87). Presepsinin LPS bağlayıcı özelliği bulunmamaktadır, bu nedenle anti-CD14 antikoru tarafından yakalanamaz. Serbest halde plazmada bulunur ve üretimi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu sayede bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (5,87–90). (şekil 2.4)

T ve B hücreleri ile doğrudan etkileşerek hücrel ve humoral bağışıklığın düzenleyici faktörlerinden olduğu bilinmekle birlikte biyolojik rolü ayrıntılı bir şekilde aydınlatılamamıştır. Bakteriyemi ve sepsis hallerinde presepsin seviyelerinin iki saat gibi kısa sürede hızlı bir şekilde artar, üç saatte pik yapar, dört-sekiz saatte düzeyi azalmaya başlar (88).



mCD14:membran CD14, sCD14:çözünebilir CD14, sCD14-ST: çözünebilir CD14 alttıpi(=presepsin), LPS: lipopolisakkarit, LBP: lipopolisakkarit bağlayıcı protein,TLR4: Toll-like reseptör4, MD2:TLR4 koproteini

Şekil 2.4: Presepsin biyosentezi

Presepsin enfeksiyonun başlangıcında PCT, CRP, IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerden daha erken sürede tespit edilebilir ayrıca invaziv cerrahi girişim, yanık, şiddetli travma gibi stres durumlarından etkilenmez. Sepsis ve septik şoklu hastada, sCD14 ve sepsis arasındaki ilişki üzerine yapılan birçok klinik çalışma, sCD14 düzeyinin sağlıklı kişilere göre çok yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin hastalığın şiddeti ve prognozu ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenlerle presepsin rutin kullanıma girmeye aday septik hastaların prognozunu gösterbilir bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (4,5,87–89).

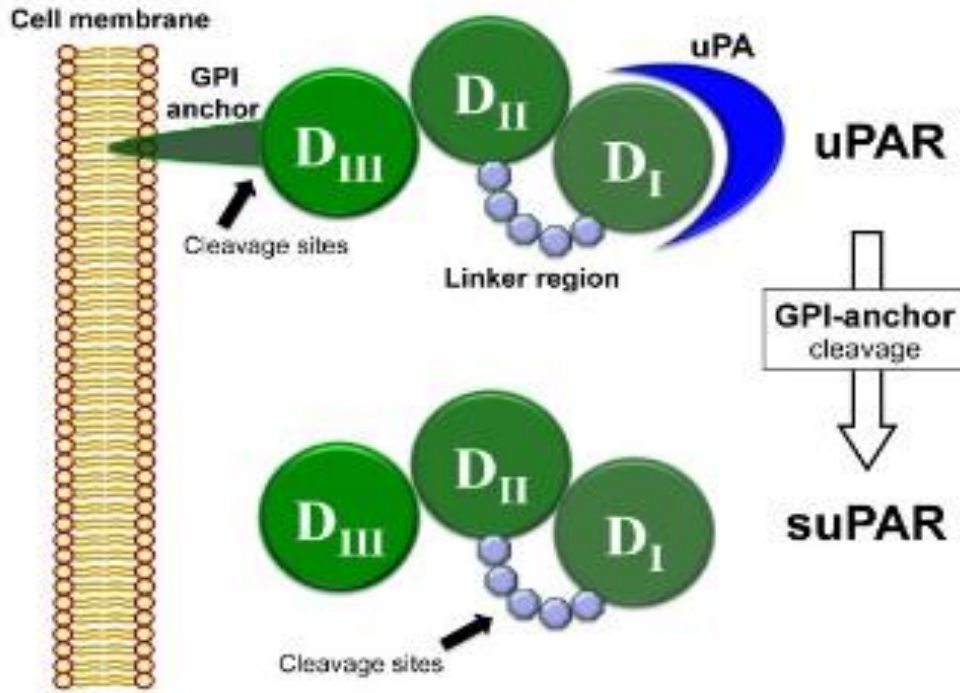
2.13 SUPAR

Urokinaz plazminojen reseptör aktivatörünün (uPAR) glikozil-fosfotidilinositol (GPI) ile bağlı bir membran proteinidir. Suda çözülebilir hali SUPAR (CD87) olarak adlandırılır. SUPAR, proteinden oluşan üç parçalı bir reseptördür ve inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu gösteren bir biyobelirteç olarak Ploug ve arkadaşları tarafından 90'ların başında tanımlanmıştır (91). SUPAR,

membrana bağılı bulunan uPAR'ın membrandan ayrılması sonucunda oluşur. SUPAR immün sistemin aktivasyon derecesine bağılı olarak kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, tükürük, meni, peri-kardiyal, plevral, peritoniyal gibi diğler organik sıvılarda ölçülebilir (92). Serum konsantrasyonu gün boyunca stabil seyrederek (93). (şekil 2.5.)(6)

SUPAR direkt kemotaktik özelliğı ile monosit, notrofil gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırdığı ayrıca inflamasyon, plazminojen aktivasyonu, migrasyon, hücre adezyon ve proliferasyon gibi çok sayıda fizyolojik mekanizmalarda farklı ölçülerde rol oynadığı görülmüştür (94,95).

SUPAR seviyesinde artış, immün ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun göstergesidir ayrıca inflamatuvar yanıtın şiddetini yansıtır. Enfeksiyöz hastalıklarda prognozu gösterir önemi vardır. Pnömonokok pnömoni ve pürülan menenjitte sağ kalımı öngörebilir (91,92). Ayrıca sepsis, HIV enfeksiyonu, tüberküloz, siroz, sıtma, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, tümör büyümesi tüm bu durumlarda yüksek SUPAR konsantrasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (96–99).



Şekil 2.5: SUPAR biyosentezi

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklem Seçimi ve Numunelerin Toplanıp Çalışılması

Çalışmıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 2018/200 sayılı kararıyla etik kurul izni alınmıştır. Bu çalışma için gerekli kaynak Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi tıpta uzmanlık kurulu eğitim bütçesi tarafından karşılanmıştır. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan ventilatör ilişkili pnömonili hastalar ve kontrol grubu olarak yine aynı serviste yatan ve VİP tanısı almayan, ventilatörde izlenen, enfeksiyonu olmayan ve takibinde VİP saptanmayan hastalar alınarak prospektif bir vaka-kontrol çalışması olarak yapılmıştır.

Yoğun bakım ünitesinde yatan VİP olan 1 ay ile 18 yaş arasındaki hastalardan gönüllülük onayı alınarak dâhil edildiler. Hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalık durumları, yoğun bakım yatış süreleri, meknik ventilatörde kalış süresi, ventilatör ilişkili pnömoni geliştiği günde 0. gün olmak üzere 3. 5. ve 14. günlerinde ölçümleri yapılan hemogram, CRP ve PKT değerleri ayrıca yatışı sırasındaki kültür tetkiki sonuçları (kan, idrar, BOS, endotrakeal aspirat, balgam ve diğer vücut sıvıları) ve kullandığı antibiyotikler kayıt altına alındı.

Hemogram, hastanemiz merkez ve acil laboratuvarında lazer yöntemiyle Beckman Coulter LH 780 cihazında çalışılmıştır. Lökosit referans aralığı 0-1 ay $9-20 \times 10^3 /\mu\text{l}$, 1 ay-6 yıl $4-12 \times 10^3 /\mu\text{l}$, 6 yıl üstü $4 - 9,1 \times 10^3 /\mu\text{l}$, olarak kullanılmaktadır.

C-reaktif protein merkez laboratuvarında nefelometrik olarak Image 800 cihazında çalışılmış olup referans aralığı 0-0,5 mg/dl ayrıca acil laboratuvarında immunoturbidimetrik yöntemle Beckman Coulter AU480 cihazında çalışılmış olup referans aralığı 0-0,8 mg/dl;’ dir.

Çalışmada ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda tedavi öncesi 0. gün, tedavinin 3. günü (ant ibiyotik tedavisi değişimi açısından kritik zaman olduğundan)

5. Gün ve tedavi bitimi 14. günde presepsin, neopterin ve soluble ürokinaz plazminojen aktivatör resptörü (SUPAR) düzeyleri çalışılmak üzere jelli tüpe en az 3'er cc 4 tüp kan alındı. Kanlar 30 dakika bekletildi ve 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hasta serumları ependorf tüplerine konularak örnekler alındı. -80°C buzdolabına konularak analiz gününe kadar korundu.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almayan, enfeksiyonu olmayan ve ventilatörde izlenen hastalar aydınlatılmış onam alınarak kontrol grubuna dâhil edildi. Hemogram, CRP ve prokalsitonin tek sefer çalışıldı eş zamanlı olarak neopterin ve soluble ürokinaz plazminojen aktivatör resptörü (SUPAR) düzeyleri çalışılmak üzere 3 cc kan örneği alındı. 30 dakika bekletildikten kanlar sonra 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hasta serumları ependorf tüplerine aktarıldı ve -80°C buzdolabına konularak analiz gününe kadar korundu,

Numuneler Algen Diagnostic Labratuarında, İtalya menşeli DIALAB service firmasının ALİSEİ marka cihazda sunredbio firmasının 201-12-5580 katalog nolu neopterin ELİSA kiti, 201-12-5358 katalog nolu presepsin ELİSA kiti ve Elabscience Biotechnology firmasının E-EL-H2584 96 T katalog nolu Human SUPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor) ELISA Kiti ile mikroelisa yöntemi ile çalışıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli veriler; ortalama standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle, niteliksel veriler ise sayı ve yüzde değerleriyle birlikte verilmiştir.

Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında sürekli veriler için normal dağılıma uygunluk Kolmogrov Simirnov analizi ile değerlendirilmiş, bağımsız gruplarda parametrik verilerde t testi, nonparametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda, gruplar arası farkın değerlendirilmesinde Freidman analizi kullanılmıştır.

Verilerin birlikte değişiminin incelenmesi için Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısının yorumunda 0,0-0,24 zayıf; 0,25-0,49 orta;

0,50- 0,74 güçlü; 0,75- 1,00 çok güçlü olarak kabul edilmiştir. Kategorik verilerin istatistiksel karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanılmıştır.

Presepsin, neopterin ve SUPAR değerleri ile kontrol grubuna ve VİP'e göre değerlendirmesini yapmak için bir kestirim noktası belirlemek amacıyla ROC eğrisi yöntemi kullanılmıştır. ROC eğrisi altındaki alan, % 95 güven aralığı ve anlamlılık değerleri hesaplanmıştır. Eğri altındaki alan ne kadar büyük olursa, genel teşhis doğruluğu o kadar iyidir. Belirlenen kestirim noktası için spesifite ve sensitivite değerleri ile birlikte sunulmuştur.

İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05'in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı 21.0 sürümü kullanılmıştır.

4 BULGULAR

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Aralık 2017- 30 Aralık 2018 tarihleri arasında 66 olgu üzerinde yapılmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almış olan 36 kişi hasta grubunu ve yine aynı serviste yatan mekanik ventilatöre bağlı olup eşlik eden ventilatör ilişkili pnömonisi olmayan ve enfeksiyonu olmayan 30 kişi kontrol grubunu oluşturmuştur. Olguların cinsiyet dağılımı Tablo 4.1 de gösterilmiştir. VİP grubunun 10'u (%27,8) kızlardan, 26'sı (%72,2) erkeklerden; kontrol grubunun 15'i (%50) kızlardan, 15'i (%50) erkeklerden oluşmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1: VİP ve kontrol grubu cinsiyet dağılımları (n:66)

Cinsiyet	Kontrol		VİP		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kız	15	50,0	10	27,8	0,069
Erkek	15	50,0	26	72,2	
Toplam	30	100,0	36	100,0	

İki grup arasındaki yaş dağılımlarına baktığımızda VİP'li hastaların yaş ortancası 22,8 ay (min 2,4 ay- maks 17,8 yıl) iken kontrol grubundaki hastaların yaş ortancası 34,8 ay (min 1 ay 6 gün- maks 17,7yıl) idi. Her iki grup kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: VİP ve kontrol grubu yaş dağılımları

Yas(yıl)	Ortalama	Std. sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Kontrol (n=30)	6,1	6,5	2,9	0,2	17,8	0,295
Vip (n=36)	4,5	5,7	1,9	0,1	17,7	

Ventilatör ilişkili pnömoni ile kontrol grupları, hastanede yatış süresi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,852) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: VİP ve kontrol grubu hastanede yatış süresi

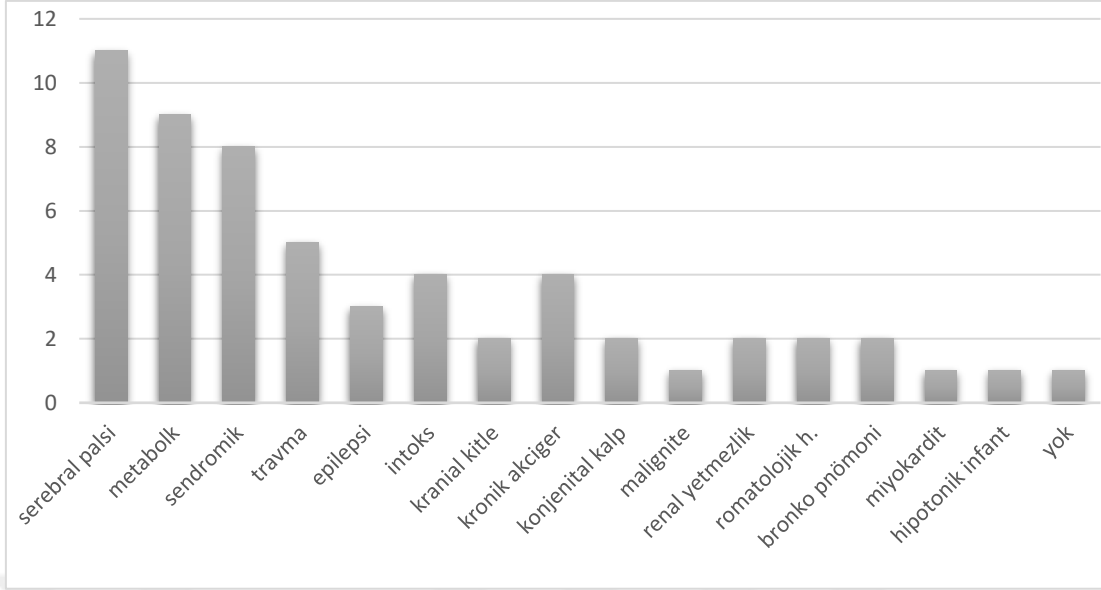
Yas(yıl)	Ortalama	Std. sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Kontrol (n=30)	84,3	158,3	33,0	2,0	731	0,852
Vip (n=36)	47,7	41	39	10,0	141,0	

Mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri açısından kontrol grubu ve ventilatör ilişkili pnömoni grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,454) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: VİP ve kontrol grubu mekanik ventilatör süresi

Yas(yıl)	Ortalama	Std. sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Kontrol (n=30)	75,9	161,1	14,0	1,0	731,0	0,454
Vip (n=36)	32,4	41,0	11,0	3,0	141,0	

Altta yatan hastalıklara bakıldığında en sık serebral palsi %18 ve metabolik hastalık %13 olguda görülmüştür ve altta yatan hastalıkların dağılımı şekil 4.1’de görülmektedir. Her iki grupta da altta yatan serebral palsi, epilepsi, metabolik hastalık, hipotonik infant, kronik akciğer hastalığı, sendromik bebek, konjenital kalp, romatolojik hastalıklar, malignite durumları kronik hastalık var olarak kabul edildi. Travma, kranial kitle, intoks, renal yetmezlik, myokardit gibi hastalıklar ve altta yatan komorbid hastalığı olmayan hastalar kronik hastalığı yok olarak alındı.



Şekil 4.1: Altta yatan hastalıkların dağılımı.

Kontrol ve VIP grubu arasında kronik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,777$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5: VIP ve kontrol grubu kronik hastalık karşılaştırılması

		Kontrol		VIP		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kronik hastalık	Yok	11	36,7	12	33,3	=0,777
	Var	19	63,3	24	66,7	
Total		30	100,0	36	100,0	

Ventilatör ilişkili pnömonili hastaların yaş ortalamalarını kronik hastalık açısından Tablo 4.6’da kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup kronik hastalığı olanların yaşları daha büyüktür ($p=0,011$).

Tablo 4.6: Kronik hastalık ve yaş

Kronik hastalık	Ortalama	Std. sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Yok	1,7	3,6	0,4	0,2	13	0,011
Var	5,9	6	3,6	0,1	17,7	

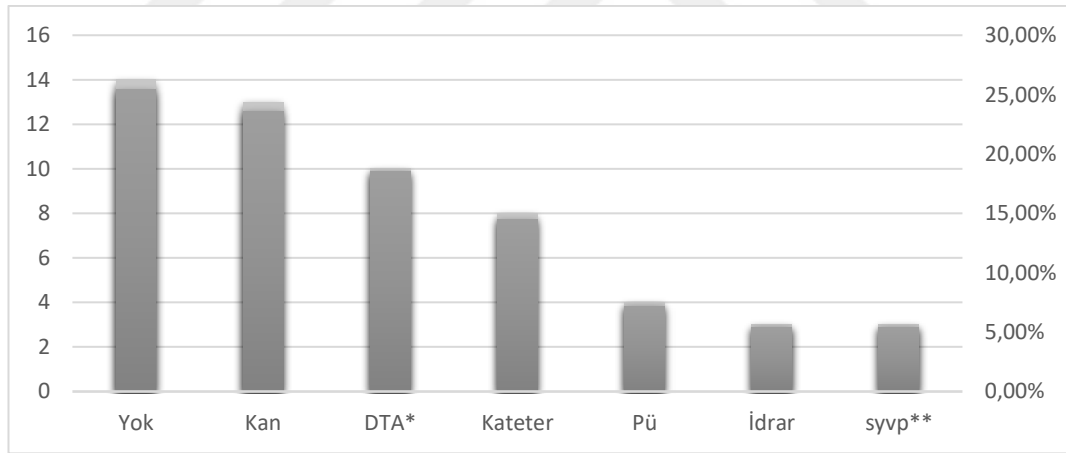
Ventilatör ilişkili pnömoni olan grupta kronik hastalığı olanlarla olmayanların hastanede yatış süreleri tablo 4.7’de kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık saptanmış olup kronik hastalığı olanların hastanede yatış süreleri daha uzundur ($p<0,001$).

Tablo 4.7: Kronik hastalık ve hastanede yatış süresi

Kronik Hastalık	Ortalama	Std. Deviation	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Yok	12,8	7,7	11	10	36	<0,001
Var	65,2	39,7	47,5	14	141	

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda 14 (%25,4) hastada kültür tetkiklerinde üreme saptanmazken 41 kültür tetkiğinde üreme saptanmıştır. 8 hastada tek bir kültür yerinde, 9 hastada iki kültür yerinde ve 5 hastada üç kültür yerinde üreme olmuştur. En fazla üreme kan kültüründe 13 (%23,6) sonra derin trakeal aspirat kültüründe 10 (%18,5) , kateter kültüründe 8 (%14,5), pü kültüründe 4 (%7,2), idrar kültüründe 3 (%5,4), solunum yolu viral panelinde 3 (%5,4) üreme olmuştur.



*DTA: Derin trakeal aspirat

**SYVP: Solunum yolu viral paneli,

*** Bazı hastalarda birden fazla üreme saptanmıştır.

Şekil 4.2: Kültür üreme yerleri

Kültürlerde en sık *Koagülaz negatif stafilokok* 11 (%20,0) üremesi oldu sonra sıklık sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* 9 (%16,3) , *Acinetobacter baumannii* 8 (%14,5), *Candida Albicans* 7 (%12,7), *Pseudomonas aeruginosa* 5 (%9,1), *Stenotrophomonas maltophilia* 4 (%7,2), *Streptococcus spp.* 3 (%5,5),

Staphylococcus aureus 3(%5,5), *Enterococcus spp.* 2 (%3,6) , *Respiratuvar sinsitiyal virus* 2 (%3,6), *İnfluenza A virus* 1 (%1,8) ürediği görüldü. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Üreyen Mikroorganizmalar

Üreyen mo*	<i>Kns**</i>	<i>K.pneumonia</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>C. albicans</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>streptococcus spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>enterococcus spp.</i>	<i>RSV***</i>	<i>İnfluenza A</i>	toplam
	11	9	8	7	5	4	3	3	2	2	1	55
%	% 20.0	% 16.3	% 14.5	% 12,7	% 9.1	% 7.2	% 5.5	% 5.5	% 3.6	% 3.6	% 1.8	% 100
*MO: mikroorganizma												
**KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar												
*** RSV: Respiratuvar sinsitiyal virüs												

Kültürde üremesi olanlarla olmayanların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,119). Kültürde üremesi olanlarla olmayanların hastanede yatış süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup kültürde üremesi olanların hastanede yatış süreleri daha uzundur (p=0,001) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kültürde üreme ve hastanede yatış süresi

Kültürde Üreme	Ortalama	Std. sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Yok	22,1	23,1	12	10	90	0,001
Var	64	41,9	47	10	141	

Tedavide tercih edilen antibiyotiklere baktığımızda en sık meropenem (n:17), teikoplanin (n:16), flukanazol (n:16), amikasin (n:15), sulbaktam-ampisilin (n:14) seftriakson (n:14), tazosin (n:14), sefotaksim (n:13), ciprofloksasin (n:10), kolistin (n:8), klaritromisin (n:7), sefepim (n:7), seftazidim (n:7), klindamisin (n:6), kaspofungin (n:6), vankomisin (n:6), ornidazol (n:3), gentamisin (n:1), aiklovir (n:1), rifampisin(n:1), amfoterisin B (n:1) hastada kullanıldığı görülmüştür.

Kontrol ve VİP grubunda takipte exitus olanlara bakıldığında VİP grubunda %16,7 (n=6) hastanın takipte exitus olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda exitus olmadığı görülmüştür. İki grup kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,012) (Tablo:4.10).

Tablo 4.10: VİP ve Kontrol grubu exitus sayısı

		Kontrol		VİP		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Exitus	Yok	30	100	30	83,3	0,012
	Var	0	0	6	16,7	
Total		30	100	36	100	

Hastaların yaşı ile mekanik ventilator süresi, hastanede yatış süresi, CRP, beyaz küre, prokalsitonin, presepsin, SUPAR ve neopterin değerleri Tablo 4.11’de kıyaslandı. Yaş ile hastanede yatış süresi arasında orta düzeyde aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Yaş arttıkça hastanede yatış süresi artmış ama zayıf bir ilişki mevcut. (r=0,386 p=0,02). Yaş ile CRP 3. gün ve CRP 5. gün değerleri arasında orta düzeyde aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. (Sırasıyla r=0,405 p=0,019; r=0,464 p=0,005). Yaş ile diğer değerler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Hastanede yatış süresi ile mekanik ventilator süresi, CRP, beyaz küre, prokalsitonin, presepsin, SUPAR ve neopterin değerleri Tablo 4.12’de kıyaslandı. Hastanede yatış süresi ile MV süresi arasında çok güçlü aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0,913 p<0,001). Mekanik ventilatör süresi arttıkça hastanede yatış süresinin de arttığı tespit edilmiştir. Hastanede yatış süresi ile CRP 3. gün ve CRP 5. gün değerleri arasında güçlü aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla r=0,566 p=0,001, r=0,560 p<0,001;). Hastanede yatış süresi ile CRP 14. gün değerleri arasında orta güçte aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (r=0,463 p=0,02). Hastanede yatış süresi ile prokalsitonin 5. gün ve prokalsitonin 14. gün değerleri arasında orta güçte aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla r=0,450 p=0,011; r=0,437 p=0,014).

Cinsiyetlerle, yaş, mekanik ventilator süresi, hastanede yatış süresi, CRP, beyaz küre, prokalsitonin, presepsin, SUPAR ve neopterin değerleri Tablo 4.13’te

kıyaslandı. 3. günde bakılan SUPAR değeri dışında diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 3.-günde bakılan SUPAR değerleri erkeklerde daha yüksektir (p=0,007).

Tablo 4.11: Yaş ile korelasyon

Hastanede yatış süresi	r	<u>0,386*</u>	MV Süresi	r	0,326
	p	<u>0,02</u>		p	0,053
CRP 0	r	0,148	Presepsin 0	r	-0,095
	p	0,391		p	0,589
CRP 3	r	<u>0,405*</u>	Presepsin 3	r	-0,19
	p	<u>0,019</u>		p	0,268
CRP 5	r	<u>0,464**</u>	Presepsin 5	r	-0,279
	p	<u>0,005</u>		p	0,122
CRP 14	r	-0,022	Presepsin 14	r	0,075
	p	0,917		p	0,733
Procalsitonin 0	r	0,2	SUPAR 0	r	0,319
	p	0,281		p	0,062
Procalsitonin 3	r	0,187	SUPAR 3	r	0,136
	p	0,313		p	0,43
Procalsitonin 5	r	0,144	SUPAR 5	r	-0,054
	p	0,44		p	0,77
Procalsitonin 14	r	0,189	SUPAR 14	r	0,294
	p	0,308		p	0,163
Beyaz Küre 0	r	0,038	Neopterin 0	r	-0,12
	p	0,826		p	0,492
Beyaz Küre 3	r	0,037	Neopterin 3	r	-0,224
	p	0,838		p	0,189
Beyaz Küre 5	r	-0,081	Neopterin 5	r	-0,28
	p	0,644		p	0,12
Beyaz Küre 14	r	0,016	Neopterin 14	r	-0,147
	p	0,94		p	0,503
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

Tablo 4.12: Hastanede yatış süresi ile korelasyon

MV süresi	r	<u>0,913**</u>	Presepsin 0	r	-0,212
	p	<u>0</u>		p	0,222
CRP 0	r	0,329	Presepsin 3	r	-0,208
	p	0,05		p	0,223
CRP 3	r	<u>0,566**</u>	Presepsin 5	r	-0,281
	p	<u>0,001</u>		p	0,119
CRP 5	r	<u>0,560**</u>	Presepsin 14	r	0,257
	p	<u>0</u>		p	0,237
CRP 14	r	<u>0,463*</u>	SUPAR 0	r	0,195
	p	<u>0,02</u>		p	0,262
Procalsitonin 0	r	-0,036	SUPAR 3	r	0,109
	p	0,846		p	0,526
Procalsitonin 3	r	0,226	SUPAR 5	r	0,011
	p	0,222		p	0,953
Procalsitonin 5	r	<u>0,450*</u>	SUPAR 14	r	0,175
	p	<u>0,011</u>		p	0,413
Procalsitonin 14	r	<u>0,437*</u>	Neopterin 0	r	-0,267
	p	<u>0,014</u>		p	0,122
Beyaz Küre 0	r	-0,044	Neopterin 3	r	-0,311
	p	0,8		p	0,065
Beyaz Küre 3	r	-0,036	Neopterin 5	r	-0,425*
	p	0,844		p	0,015
Beyaz Küre 5	r	-0,214	Neopterin 14	r	0,046
	p	0,218		p	0,837
Beyaz Küre 14	r	-0,032			
	p	0,88			
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					

Tablo 4.13: Cinsiyete göre ölçüm değerleri

VİP	Kız					Erkek					p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	
Yas	2,2	2,6	0,6	0,2	7,6	5,5	6,3	2,1	0,1	17,7	,168
Yatis Suresi	58,4	44,0	46,0	12,0	131,0	43,6	39,9	36,5	8,0	141,0	,197
MV suresi	43,7	46,7	24,0	2,0	131,0	28,0	38,7	5,5	3,0	141,0	,234
CRP 0	9,0	9,0	5,6	1,1	24,1	9,1	8,0	6,7	0,3	27,8	1,000
CRP 3	6,4	7,9	2,3	0,2	20,8	6,8	7,4	3,5	0,1	23,9	,969
CRP 5	5,7	7,1	1,2	0,1	17,2	4,7	5,1	2,4	0,1	14,8	,798
CRP 14	9,8	10,8	7,9	0,8	31,1	2,6	3,1	1,6	0,2	12,9	,079
Prokalsitonin 0	5,6	11,9	0,5	0,1	38,0	8,0	21,8	1,0	0,1	100,0	,331
Prokalsitonin 3	2,3	4,6	0,7	0,1	15,0	3,2	5,1	0,7	0,1	16,0	,539
Prokalsitonin 5	0,8	0,9	0,6	0,1	2,9	1,5	2,7	0,2	0,1	9,0	,387
Prokalsitonin 14	0,5	0,5	0,2	0,1	1,7	0,4	0,7	0,1	0,1	2,4	,274
Beyaz Küre 0	11,0	6,4	8,5	3,5	21,9	11,9	7,8	10,6	3,4	40,6	,846
Beyaz Küre 3	11,1	4,9	9,5	6,2	20,2	14,4	13,2	12,3	2,6	68,5	,505
Beyaz Küre 5	13,3	6,4	11,7	5,7	24,6	14,8	9,2	12,0	3,7	44,3	,644
Beyaz Küre 14	17,0	4,9	18,6	8,0	21,4	13,1	6,6	11,6	2,8	25,0	,163
Presepsin 0	4,8	7,3	2,5	0,6	25,0	3,0	1,7	2,5	0,8	4,8	,753
Presepsin 3	2,1	1,7	1,2	0,5	4,8	2,7	1,7	2,1	0,7	4,8	,403
Presepsin 5	1,9	1,4	1,5	0,6	4,4	2,5	1,4	2,3	0,8	4,8	,180
Presepsin 14	2,3	1,8	1,6	0,7	4,8	3,0	1,7	3,4	0,2	4,8	,502
SUPAR 0	0,8	1,7	0,1	0,0	5,6	1,3	2,0	0,7	0,0	10,0	,083
SUPAR 3	0,6	1,1	0,0	0,0	3,0	4,2	3,9	3,0	0,0	10,0	,007
SUPAR 5	1,5	1,9	1,0	0,0	6,3	1,7	1,3	1,4	0,0	4,3	,272
SUPAR 14	2,2	3,5	0,7	0,1	10,0	4,4	4,5	1,9	0,1	10,0	,479
Neopterin 0	9,9	7,5	6,8	1,8	20,0	11,6	6,9	7,7	3,0	20,0	,318
Neopterin 3	8,8	7,6	4,7	1,7	20,0	11,1	7,3	8,6	2,3	20,0	,320
Neopterin 5	7,0	5,8	4,4	2,1	18,0	10,0	5,8	9,3	2,3	20,0	,127
Neopterin 14	9,7	7,4	8,2	2,2	20,0	11,5	5,7	10,9	2,8	20,0	,538

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunun 0. günde alınan beyaz küre, CRP, prokalsitonin, neopterin, SUPAR ve presepsin değerlerine baktığımızda ortalama beyaz küre sayısı $11700 \pm 7300/\mu\text{l}$, ortalama CRP değeri $9,1 \pm 8,1$ mg/dl, ortanca prokalsitonin değeri 0,8 (min:0,1- maks:100,0) ng/ml, ortalama neoptrin değeri $11,1 \pm 7,0$ nmol/l, ortanca presepsin değeri 2,5 (min:0,6 - maks:25) mg/l, ortanca SUPAR değeri 0,4 (min: 0 – maks:10) ng/ml olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunun beyaz küre, CRP, prokalsitonin, neopterin, SUPAR ve presepsin değerlerine baktığımızda, ortalama beyaz küre sayısı $10600 \pm 3100/\mu\text{L}$, ortalama CRP değeri $0,6 \pm 0,5$ mg/dL, ortanca prokalsitonin değeri 0,2 (min:0,1- maks:8,2) ng/ml, ortalama neoptrin değeri $11,5 \pm 7,6$ nmol/L, ortalama presepsin değeri $2,7 \pm 1,8$ mg/L, ortanca SUPAR değeri 2,5 (min:0,0- maks:10,0) ng/ml olarak bulunmuştur.

İki grubun beyaz küre, presepsin ve neopterin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Yine VİP ve kontrol grupları arasında CRP ve prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında CRP ($p < 0,001$) ve prokalsitonin ($p = 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. VİP grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı gruplar arasında SUPAR değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiş olup VİP grubunda daha düşüktür ($p = 0,034$) (Tablo:4.14).

Tablo 4.14: VİP ve kontrol grubu ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol					VİP					p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	
CRP (mg/dl)	0,6	0,5	0,6	0,0	2,0	9,1	8,1	6,7	0,3	27,8	<0,001*
Procalcitonin (ng/ml)	0,9	1,8	0,2	0,1	8,2	7,2	19,0	0,8	0,1	100,0	0,001*
Beyaz Küre (/ μ L)	10,6	3,1	9,9	5,9	18,0	11,4	7,3	10,5	3,4	40,6	0,431
Presepsin (mg/L)	2,7	1,8	1,9	0,8	4,8	3,5	4,1	2,5	0,6	25,0	0,301
SUPAR (ng/ml)	3,4	3,5	2,5	0,0	10,0	1,1	1,9	0,4	0,0	10,0	0,034
Neopterin (nmol/L)	11,5	7,6	12,2	3,0	20,0	11,1	7,0	7,7	1,8	20,0	0,872

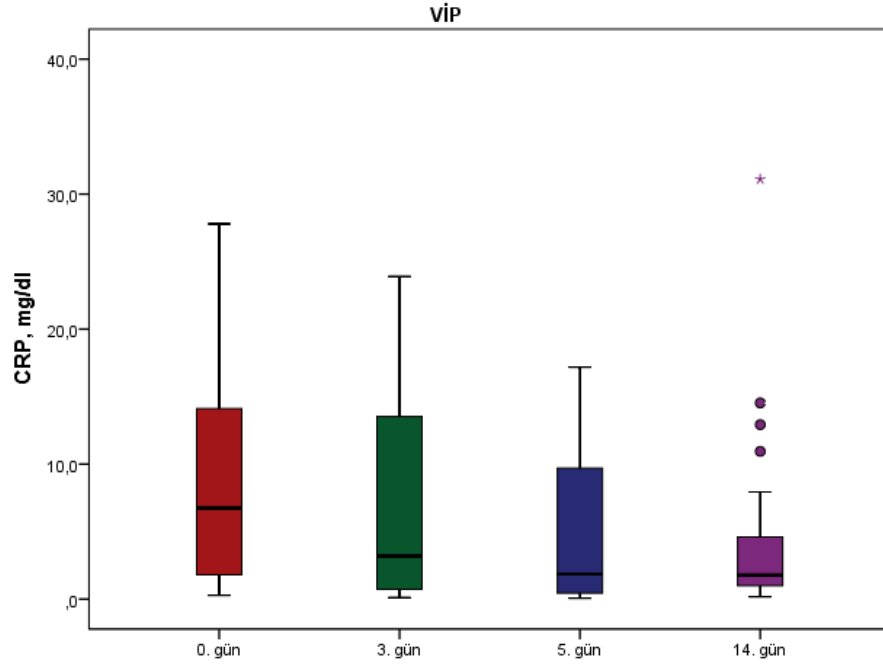
***: p<0,05**

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunun 0. günde alınan beyaz küre, CRP, prokalsitonin, neopterin, SUPAR ve presepsin değerlerine baktığımızda ortalama beyaz küre sayısı $11700 \pm 7300/\mu\text{l}$, ortalama CRP değeri $9,1 \pm 8,1$ mg/dl, ortalama prokalsitonin değeri 0,8 (min 0,1- maks:100) ng/ml, ortalama neopterin değeri $11,1 \pm 7,0$ nmol/l, ortalama presepsin değeri 2,5 (0,6-25) mg/l, ortalama SUPAR değeri 0,4 (min:0,0-max:10,0) ng/ml olarak bulunmuştur. 3. günde alınan değerlerine baktığımızda ortalama beyaz küre sayısı $13400 \pm 11400/\mu\text{l}$, ortalama CRP değeri 3,2 (min:0,1-maks:23) mg/dl, ortalama prokalsitonin değeri 0,7 (min:0,1-maks:16,0) ng/ml, ortalama neopterin değeri $10,5 \pm 7,3$ nmol/l, ortalama presepsin değeri 2,5 (min:0,6-maks:25) mg/l, ortalama SUPAR 2,0 (min:0,0-maks: 10,0) ng/ml olarak bulunmuştur. 5. günde alınan değerlerine baktığımızda ortalama beyaz küre sayısı $14300 \pm 8500/\mu\text{l}$, ortalama CRP değeri 1,9 (min:0,1-maks:17,2) mg/dl, ortalama prokalsitonin değeri 0,3 (min:0,1-maks:9,10) ng/ml, ortalama neopterin değeri $9,1 \pm 5,3$ nmol/l, ortalama presepsin değeri $2,3 \pm 1,4$ mg/l, ortalama SUPAR değeri $1,7 \pm 1,5$ ng/ml olarak bulunmuştur. 14. günde alınan değerlerine baktığımızda ortalama beyaz küre sayısı $14200 \pm 6300/\mu\text{l}$, ortalama CRP 1,8 (min:0,2-maks 31,1) mg/dl, ortalama prokalsitonin değeri 0,1 (min:0,1 – maks: 2,4) ng/ml, ortalama neopterin değeri $11,0 \pm 6,1$ nmol/l, ortalama presepsin değeri $2,8 \pm 1,7$ mg/l, ortalama SUPAR değeri 1,1 (min:0,1- maks:10) ng/ml olarak bulunmuştur.

VİP grubunda CRP'nin ($p < 0,001$), prokalsitonin ($p < 0,001$) ve presepsinin ($p = 0,004$) tekrarlayan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Zamanla düşüş olduğu gözlenmektedir. Beyaz küre ($p = 0,645$) ve neopterin ($p = 0,088$) değerlerinin tekrarlayan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. SUPAR ($p = 0,003$) ve presepsin ($p = 0,004$) tekrarlayan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. 4 tekrarlayan ölçüm arasında saptanan farklılığın ikili gruplar arasındaki durumu posthoc analiz ile incelendiğinde presepsin 0. gün ve 5. gün arasında ($p = 0,004$), SUPAR 0. gün ve 14.gün arasında ($p = 0,003$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Presepsin 0. gün değerleri 5. günden yüksek; SUPAR 0. gün değerleri 14. günden düşüktür (Tablo 4.15). Günlere göre CRP değişimini gösteren boxplot grafiği şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.15: VİP tekrarlayan ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	p
CRP 0. Gün	9,1	8,1	6,7	0,3	27,8	<0,001
CRP 3. Gün	6,6	7,5	3,2	0,1	23,9	*
CRP 5. Gün	5,0	5,7	1,9	0,1	17,2	
CRP 14. Gün	4,6	6,8	1,8	0,2	31,1	
(mg/dl)						
Prokalsitonin 0. Gün	7,2	19,0	0,8	0,1	100,0	<0,001
Prokalsitonin 3. Gün	2,9	4,9	0,7	0,1	16,0	
Prokalsitonin 5. Gün	1,3	2,3	0,3	0,1	9,0	
Prokalsitonin 14. Gün	0,4	0,6	0,1	0,1	2,4	
(ng/ml)						
Beyaz Küre 0. Gün	11,7	7,3	10,5	3,4	40,6	0,645
Beyaz Küre 3. Gün	13,4	11,4	10,1	2,6	68,5	
Beyaz Küre 5. Gün	14,3	8,5	12,0	3,7	44,3	
Beyaz Küre 14. Gün	14,2	6,3	12,7	2,8	25,0	
(/ml)						
Presepsin 0. Gün	3,5	4,1	2,5	0,6	25,0	0,004
Presepsin 3. Gün	2,5	1,7	1,6	0,5	4,8	
Presepsin 5. Gün	2,3	1,4	2,1	0,6	4,8	
Presepsin 14. Gün	2,8	1,7	2,6	0,2	4,8	
(mg/l)						
SUPAR 0. Gün	1,1	1,9	0,4	0,0	10,0	0,003
SUPAR 3. Gün	3,2	3,8	2,0	0,0	10,0	
SUPAR 5. Gün	1,7	1,5	1,1	0,0	6,3	
SUPAR 14. Gün	3,7	4,3	1,1	0,1	10,0	
(ng/ml)						
Neopterin 0. Gün	11,1	7,0	7,7	1,8	20,0	0,088
Neopterin 3. Gün	10,5	7,3	7,0	1,7	20,0	
Neopterin 5. Gün	9,1	5,9	7,7	2,1	20,0	
Neopterin 14. Gün	11,0	6,1	10,8	2,2	20,0	
(nmol/l)						



Şekil 4.3: CRP değişimi boxplot grafiği

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, kültürlerinde üreme olmayanlarda, tekrarlayan ölçümlerde, prokalsitonin değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) Ayrıca CRP değerleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p = 0,021$). Her ikisinde de geçen günlerle azalma olduğu gözlenmektedir (Tablo 4.16).

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, üreme olanlarda, tekrarlayan ölçümlerde, CRP ve Prokalsitonin değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Geçen günlerle azalma olduğu gözlenmektedir (sırasıyla $p = 0,002$, $p < 0,001$). Presepsin, SUPAR değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,006$, $p = 0,001$). Presepsinin azaldığı, SUPAR'ın ise arttığı görülmüştür.

Tablo 4.16: Üreme olmayanlarda ölçüm değerleri

Vıp	Üreme Yok					
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	P
CRP 0. Gün	6,5	6,3	6,3	0,3	19,5	
CRP 3. Gün	3,9	7,4	0,6	0,1	23,9	
CRP 5. Gün	1,7	2,8	0,4	0,1	8,7	0,021
CRP 14. Gün (mg/dl)	2,0	2,1	1,0	0,2	4,6	
Prokalsitonin 0. Gün	3,0	4,0	0,7	0,1	11,0	
Prokalsitonin 3. Gün	2,2	3,5	0,3	0,1	10,0	
Prokalsitonin 5. Gün	1,1	2,4	0,1	0,1	7,0	<0,001
Prokalsitonin 14.Gün (ng/ml)	0,5	0,8	0,1	0,1	2,4	
Beyaz Küre 0. Gün	12,3	9,9	9,3	3,4	40,6	
Beyaz Küre 3. Gün	15,6	17,4	12,5	3,4	68,5	
Beyaz Küre 5. Gün	17,3	11,1	12,8	3,7	44,3	0,157
Beyaz Küre 14. Gün (μ l)	13,9	8,2	12,2	2,8	25,0	
Presepsin 0. Gün	3,3	1,7	4,8	1,0	4,8	
Presepsin 3. Gün	3,0	1,8	3,9	0,7	4,8	
Presepsin 5. Gün	2,4	1,2	2,3	0,8	4,8	0,417
Presepsin 14. Gün (mg/l)	3,4	1,9	4,0	0,8	4,8	
SUPAR 0. Gün	0,7	0,6	0,7	0,0	1,9	
SUPAR 3. Gün	3,9	4,0	2,5	0,0	10,0	
SUPAR 5. Gün	1,4	1,0	1,3	0,0	3,0	0,323
SUPAR 14. Gün (ng/ml)	1,0	0,8	0,8	0,2	2,3	
Neopterin 0. Gün	13,3	7,3	17,6	3,3	20,0	
Neopterin 3. Gün	13,5	7,5	17,3	2,7	20,0	
Neopterin 5. Gün	10,4	5,7	9,4	2,1	20,0	0,759
Neopterin 14. Gün (nmol/l)	10,7	6,3	10,9	3,3	18,5	

Tablo 4.17: Üreme olanlarda ölçüm değerleri

VIP	Üreme Var					
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	P
CRP 0. Gün	10,8	8,9	8,1	0,8	27,8	
CRP 3. Gün	8,2	7,2	4,6	0,3	20,8	
CRP 5. Gün	6,9	6,1	4,6	0,1	17,2	0,002
CRP 14. Gün (mg/dl)	5,3	7,5	1,9	0,2	31,1	
Prokalsitonin 0. Gün	10,3	24,5	0,9	0,1	100,0	
Prokalsitonin 3. Gün	3,4	5,7	0,8	0,1	16,0	
Prokalsitonin 5. Gün	1,4	2,3	0,5	0,1	9,0	<0,001
Prokalsitonin 14. Gün (ng/ml)	0,4	0,4	0,2	0,1	1,7	
Beyaz Küre 0. Gün	11,3	5,4	10,5	3,4	23,3	
Beyaz Küre 3. Gün	12,2	6,1	10,0	2,6	25,0	
Beyaz Küre 5. Gün	12,6	6,0	11,5	3,9	24,6	0,249
Beyaz Küre 14. Gün (μ l)	14,2	6,0	14,2	2,8	22,2	
Presepsin 0. Gün	3,6	5,0	2,1	0,6	25,0	
Presepsin 3. Gün	2,2	1,6	1,4	0,5	4,8	
Presepsin 5. Gün	2,2	1,5	2,0	0,6	4,6	0,006
Presepsin 14. Gün (mg/l)	2,7	1,7	2,3	0,2	4,8	
SUPAR 0. Gün	1,4	2,4	0,3	0,0	10,0	
SUPAR 3. Gün	2,8	3,6	1,0	0,0	10,0	
SUPAR 5. Gün	1,8	1,7	1,1	0,0	6,3	0,001
SUPAR 14. Gün (ng/ml)	4,5	4,5	1,9	0,1	10,0	
Neopterin 0. Gün	9,9	6,7	7,1	1,8	20,0	
Neopterin 3. Gün	8,6	6,7	5,4	1,7	20,0	
Neopterin 5. Gün	8,3	6,0	5,5	2,1	18,2	0,104
Neopterin 14. Gün (nmol/l)	11,1	6,2	10,7	2,2	20,0	

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda mortalite gelişen ve gelişmeyenler incelendiğinde CRP; 0. gün, 3. gün, 5. gün, 14. gün prokalsitonin; 14. gün beyaz küre; 0. gün, 3. gün, 5. gün, 14. gün presepsin; 0. gün, 3. gün, 5. gün, 14. gün SUPAR; 0. gün, 3. gün, 5. gün, 14. gün neopterin; 0. gün, 3. gün, 5. gün, 14. gün değerleri arasında fark saptanmamıştır. Cinsiyet, kronik hastalık varlığı, kültürde üreme olup olmaması, yaş, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi arasında fark saptanmamıştır. Prokalsitonin; 0. gün, 3. gün, 5. gün, değerleri mortalite gelişenlerde daha yüksek değerlerde saptanmıştır (sırasıyla $p=0,026$ $p=0,041$ $p=0,009$).

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, mortalite olmayanlarda, CRP ve prokalsitonin tekrarlayan ölçüm değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Geçen günlerle azalma olduğu gözlenmektedir ($p<0,001$). Presepsin ve SUPAR tekrarlayan ölçüm değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,039$) (Tablo 4.18).

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, mortalite olanlarda, tekrarlayan ölçümlerde prokalsitonin değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Geçen günlerle azalma olduğu gözlenmektedir ($p=0,021$). SUPAR değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,038$) (Tablo 4.19).

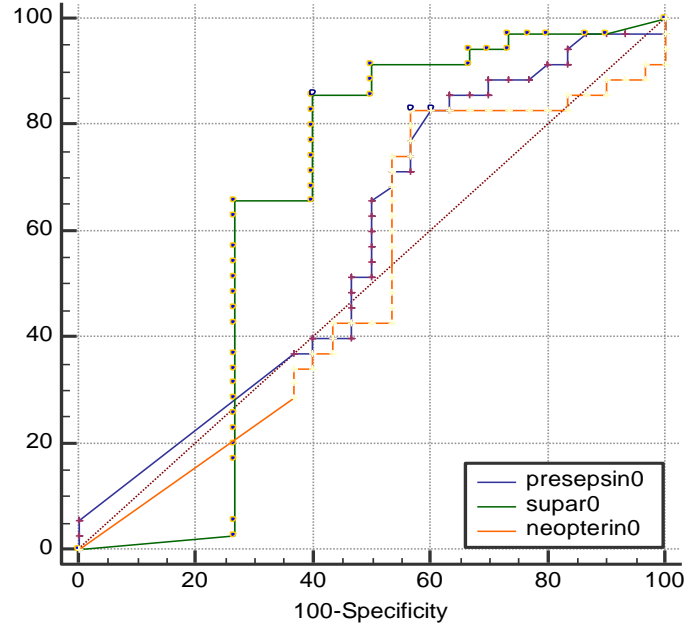
Tablo 4.18: Mortalite olmayanlarda ölçüm değerleri

VIP	Mortalite Yok					
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	P
CRP 0. Gün	8,9	7,8	6,9	0,3	27,8	<0,001
CRP 3. Gün	6,7	7,5	3,5	0,1	23,9	
CRP 5. Gün	4,7	5,3	1,9	0,1	15,7	
CRP 14. Gün	4,5	7,2	1,8	0,2	31,1	
(mg/dl)						
Prokalsitonin 0. Gün	3,0	7,5	0,7	0,1	38,0	<0,001
Prokalsitonin 3. Gün	2,3	4,3	0,5	0,1	16,0	
Prokalsitonin 5. Gün	0,8	1,5	0,2	0,1	5,8	
Prokalsitonin 14. Gün	0,3	0,5	0,1	0,1	2,4	
(ng/ml)						
Beyaz Küre 0. Gün	12,0	7,6	10,8	3,4	40,6	0,981
Beyaz Küre 3. Gün	13,4	12,2	10,1	2,6	68,5	
Beyaz Küre 5. Gün	14,1	8,7	12,0	3,9	44,3	
Beyaz Küre 14. Gün	14,1	6,0	12,2	2,8	25,0	
(/µl)						
Presepsin 0. Gün	3,8	4,4	3,4	0,6	25,0	0,004
Presepsin 3. Gün	2,7	1,7	2,3	0,5	4,8	
Presepsin 5. Gün	2,3	1,4	2,2	0,6	4,8	
Presepsin 14. Gün	2,8	1,8	2,3	0,2	4,8	
(mg/l)						
SUPAR 0. Gün	1,1	1,9	0,4	0,0	10,0	0,039
SUPAR 3. Gün	3,6	3,8	2,0	0,0	10,0	
SUPAR 5. Gün	1,7	1,3	1,4	0,0	4,3	
SUPAR 14. Gün	3,7	4,2	1,1	0,1	10,0	
(ng/ml)						
Neopterin 0. Gün	11,9	7,1	9,6	1,8	20,0	0,333
Neopterin 3. Gün	11,3	7,3	8,7	1,7	20,0	
Neopterin 5. Gün	9,7	5,9	8,3	2,1	20,0	
Neopterin 14. Gün	11,0	6,3	10,7	2,2	20,0	
(nmol/l)						

Tablo 4.19: Mortalite olanlarda ölçüm değerleri

VİP	Mortalite Var					
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	P
CRP 0. Gün	10,1	10,5	4,9	1,6	24,1	0,086
CRP 3. Gün	6,6	8,1	2,1	0,7	19,8	
CRP 5. Gün	6,3	7,6	2,3	0,3	17,2	
CRP 14. Gün (mg/dl)	5,1	6,0	2,0	0,2	14,5	
Prokalsitonin 0. Gün	29,0	40,5	11,0	0,2	100,0	0,021
Prokalsitonin 3. Gün	6,1	6,7	2,3	0,6	16,0	
Prokalsitonin 5. Gün	3,9	3,9	1,8	0,3	9,0	
Prokalsitonin 14. Gün (ng/ml)	0,8	0,9	0,4	0,1	2,3	
Beyaz Küre 0. Gün	10,0	6,0	8,9	3,7	21,2	0,201
Beyaz Küre 3. Gün	13,7	8,0	12,4	3,4	25,0	
Beyaz Küre 5. Gün	15,5	7,7	15,1	3,7	24,6	
Beyaz Küre 14. Gün (/µl)	14,5	7,9	18,1	2,8	21,4	
Presepsin 0. Gün	2,1	1,6	1,5	0,8	4,8	0,496
Presepsin 3. Gün	1,6	1,6	1,0	0,7	4,8	
Presepsin 5. Gün	2,1	1,5	1,6	0,8	4,6	
Presepsin 14. Gün (mg/l)	2,9	1,6	3,4	0,8	4,8	
SUPAR 0. Gün	1,5	2,2	0,5	0,0	5,6	0,038
SUPAR 3. Gün	1,3	2,8	0,0	0,0	7,0	
SUPAR 5. Gün	1,8	2,4	0,8	0,0	6,3	
SUPAR 14. Gün (ng/ml)	3,9	4,8	1,4	0,1	10,0	
Neopterin 0. Gün	7,4	5,3	5,4	3,0	17,6	0,266
Neopterin 3. Gün	6,4	6,7	4,0	2,3	20,0	
Neopterin 5. Gün	6,4	5,6	3,8	2,3	16,3	
Neopterin 14. Gün (nmol/l)	11,2	6,1	10,9	2,8	20,0	

Diagnostik açıdan değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla VİP tanısını öngörmeye parametrelere ait ROC analizi tablo 4.14’te ve şekil 4.3’te verilmiştir. Neopterin, SUPAR, Presepsin düzeyleri diagnostik açıdan ROC analizi ile değerlendirildiğinde eğri altındaki alanları neopterin: 0,51, SUPAR: 0,65, presepsin: 0,573 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.4: SUPAR,neopterin ve presepsin ROC analizi

Tablo 4.20: ROC analizi eğri altı alanlar

	EAA	95% CI ^B	
Presepsin 0	0,573	0,444 - 0,695	0,31
SUPAR 0	0,653	0,525 - 0,767	0,052
Neopterin 0	0,511	0,384 - 0,638	0,878

Eğri altında kalan alanlardan SUPAR, diğerlerine göre 0,5 değerinden daha uzakta bulunması ve anlamlılığa çok yakın olması nedeniyle incelendiğinde: Kestirim noktasına göre SUPAR verisini 1,93 ve altını pozitif, 1,93 üstü ise negatif olarak grupladığımızda sensitivite %85,7, spesifite %60 olarak hesaplanmıştır. (Gerçekten VİP olanların %85,7’sine VİP diyebilmekte, gerçekten VİP olmayanların %60’ını doğru tanımaktadır) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: SUPAR kestirim noktasına göre değerlendirdiğinde

Kestirim noktasına göre	Kontrol		ViP		Total	Total
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
ViP değil	18	60,00%	5	14,30%	23	35,40%
ViP	12	40,00%	30	85,70%	42	64,60%
Total	30	100,00%	35	100,00%	65	100,00%



5 TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni, hastanede edinilen enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Aseptik teknikler, antibiyotik tedavisi ve destekleyici bakımda gelişmelere rağmen VİP, çocuk yoğun bakım ünitesi hastalarının morbidite ve mortalitesinin ana nedeni olmaya devam etmektedir (1). Mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda VİP mortaliteyi %28'lerden %70'lere kadar çıkarabilmektedir (2). Agresif tedavi gerektiren bu kötü klinik durum gelişmeden önce hastaları doğru ve erken tanımlayan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Klinik çalışmalarda test edilen çeşitli biyobelirteçlere rağmen bu ihtiyaç karşılanamamıştır(3).

Ventilatör ilişkili pnömonide cinsiyet dağılımına baktığımızda 2013 yılında Liu ve arkadaşlarının ayrıca yine 2013 yılında Patria ve arkadaşlarının VİP risk faktörleri için yaptıkları çalışmalarda, cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark bulunmasa da kızlarda VİP'i daha sık bulan çalışma da vardır (21,51,100). Bu çalışmada VİP grubunun 10'u (%27,8) kızlardan, 26'sı (72,2) erkeklerden; kontrol grubunun 15'i (%50) kızlardan, 15'i (%50) erkeklerden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda hasta popülasyonlarına göre hastaların yaş ortalamaları ve altta yatan hastalık grupları değişmektedir (33,39,51,101). Bu çalışmada VİP'li hastaların yaş ortancası 22,8 ay (min 2,4 ay- maks 17,8 yıl) iken kontrol grubundaki hastaların yaş ortancası 34,8 ay (min 1 ay 6 gün- maks 17,7yıl) olarak hesaplandı. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Altta yatan hastalıklara bakıldığında en sık serebral palsy %18 ve metabolik hastalık %13 olguda görülmüştür. Her iki grup altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Bununla birlikte VİP grubuna baktığımızda kronik hastalığı olanların yaşları daha büyük saptanmıştır.

Hastanede yatış ve mekanik ventilatör süreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat kronik hastalığı olanların hastanede yatış süreleri daha uzun bulunmuştur.

Yoğun bakım üniteleri arasında en sık görülen mikroorganizma değişmekle birlikte sık görülen mikroorganizmalar: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* benzerdir (18,63,101). Çalışmamızda VİP grubunda 14 (%25,4)

hastada kültür tetkiklerinde üreme saptanmazken 22 hastada bir ya da daha fazla kültürde üreme saptanmıştır. En sık üreme kan kültüründe n:13 (%23) daha sonra derin trakeal aspirat kültüründe n:10 (18,5) olmuştur. Kültürlerde en sık *Koagülaz negatif stafilokok* 11 (%20.0) üremesi saptandı. 2. sırada *K. pneumoniae* 9 (%16,3), *A. baumannii* 8 (%14,5.), *P. aeruginosa* 5 (%9,1), *C. albicans* 7 (%12,7) üreme olmuştur. Kültürlerdeki bu üremeler yanlış kültür alım tekniği, kontaminasyon ya da uzun süre antibiyotik kullanımına bağlı mikrofloranın değişimi ile ilgili olabilir. DTA kültüründe üretilen kandida türleri VİP etkeni sayılmamaktadır (9,12).

Jeon CY ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, altta yatan morbidite veya invazif girişim nedeniyle hastanede kalış süresi uzun olan hastalarda, hastane kaynaklı enfeksiyon daha sık olduğu bildirilmiştir (102). Yine Arefian H, ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastanede yatış süresi uzadıkça hastane kaynaklı enfeksiyonların sıklığı ve hastane bakım maliyetinin arttığı gösterilmiştir (103). Çalışmamızda ise hastanede yatış süresi uzun olanlarda kültürde daha fazla üreme saptanmış.

Ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda altta yatan diğer hastalıklar nedeniyle VİP'i mortaliteyle doğrudan ilişkilendirmek zorlaşmaktadır. Çeşitli çalışmalarda VİP'te mortalite %7,7 ile 43,3 arasında bildirilmektedir (15,53,57,101). Bu çalışmada ventilatör ilişkili pnömoni grubunda %16,7 (n=6) hastanın takipte ex olduğu görülmüştür.

C-reaktif protein; enfeksiyon veya enflamasyona cevaben karaciğerde sentezlenen, sentezi interlekin-6 (IL-6) tarafından regüle edilen, 105 kDa ağırlığında protein yapıda bir akut faz reaktanıdır (65,66). Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda CRP'nin veya prokalsitoninin özellikle seri olarak ölçülen değerlerinde artış, tanıda oldukça yol göstericidir (10). Bu çalışmada, CRP değerlerine baktığımızda VİP grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptadık. Kiaei BA. ve arkadaşlarının ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında antibiyotik tedavisi sonrasında prokalsitonin ve CRP düzeylerini incelediği çalışmada; antibiyotik tedavisi başlanmadan önce yüksek olan CRP seviyelerinin, tedavi başlandıktan sonra, 4. güne kadar yükselme eğiliminde olduğu ancak 4. günden itibaren azalma trendine geçtiği gösterilmiştir (104). Çalışmamızda da

benzer şekilde tedavi sonrasında CRP değerlerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca hastanede yatış süresi ile CRP 3.gün ve CRP 5.gün değerleri arasında güçlü, CRP 14.gün ile orta güçte aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu saptanmıştır. 3. 5. ve 14.günlerde CRP değerinin gerilememesi durumunda tedavi süresinin ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Buna karşın literatüre baktığımızda CRP'yi VİP tanısında ve prognoz öngörmede anlamsız bulan çalışmalar da vardır. Chen C. ve arkadaşlarının ventilatör ilişkili pnömonide serum prokalsitonin, CRP konsantrasyonunun ve klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (CPIS) tanısız etkinliğini değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmada, tanı koymada prokalsitonin ve CPIS etkin bulurken CRP'yi etkin bulmamışlardır (105). Salehifar E. ve ark. VİP ve enfeksiyöz nedene bağlı olmayan SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) ayırımında CRP ve TNF-alfanın rolünü araştırdıkları çalışmada, CRP'yi prognoz ve etyolojiyi göstermekte faydalı bulmamışlardır (106). Ülkemizde 2015 yılında prokalsitonin ve CRP kinetiğinin prognostik değerini belirlemek amacıyla Tanrıverdi H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Serum PCT değeri, VİP gelişen kritik hastalardaki mortaliteyi öngörme açısından CRP'ye göre üstün bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur (107). Buna karşın yine ülkemizde Öztürk ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan araştırmada VİP'li hastalarda çalıştıkları biobelirteçlerden, CRP ölçümleri değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcındaki CRP değerlerinin ROC eğrisinde AUC değeri 0.886, (P=0.008) olarak saptanmış ve tedavi başlangıcındaki yüksek CRP değerinin kötü prognoz için belirleyici olarak değerlendirilmiştir (108). Yine Seligman ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada PCT ve CRP değerlerinin tedavinin 4.gününde azalmasının VİP'te sağ kalımla ilişkili bulmuşlardır (109). Bu çalışmada, ventilatör ilişkili pnömonide, CRP değerleri mortalite ile ilişki saptanmamıştır.

Prokalsitonin enfeksiyonlar sırasında TNF- α ve bakteriyel endotoksinler tarafından güçlü bir şekilde uyarılan, daha çok karaciğerde ve akciğerde salgılanan polipeptid yapısında bir hormondur (73,75). Çalışmamızda prokalsitonin değerleri VİP grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Literatürde de PCT düzeyinin seri bir şekilde izlenmesinin VİP'te tanı koymada, tedavi kesiminde ve hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde faydalı olduğu ayrıca sepsis ve SIRS gibi sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda tanı için iyi bir biyomarker olduğu gösterilmiştir (78,79).

Seligman ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada PCT'nin tanısal kapasitesini ve PCT düzeyleri ile sepsis ve klinik şiddeti arasındaki yakın korelasyon nedeniyle CRP'den üstün saptanmıştır (108). Yine VİP'te PCT tanısal değerinin belirlenmesi üzerine Liao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PCT, VİP'in erken tanısında spesifitesinin CRP ve CPIS'den daha iyi olduğu bulunmuştur (110). Ayrıca İşgüder ve arkadaşları VİP'li çocuklarda serum prokalsitonin düzeyinin, CPIS'in ve bronko alveolar lavaj sıvısında s-TREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1) düzeyinin tanısal değeri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada BAL sıvısındaki s-TREM-1 düzeyi, CPIS ile serum PCT düzeyleri çocuklarda VİP tanısı için yararlı olarak bulunmuştur (111).

Tekrarlayan ölçümleri arasında zamanla düşüş olduğu görülmüştür. Tedavi ile gerilediği düşünülmüştür. Ayrıca hastanede yatış süresi ile prokalsitonin 5.gün ve prokalsitonin 14.gün değerleri arasında orta güçte aynı yönde korelasyon saptanmıştır. 5.günde ve 14.günde prokalsitonin değerinin yüksek devam edenlerin tedavi süresinin ve hastanede yatış süresinin uzadığı görülmüştür. Tedavi süresini belirlemede etkili olacağı düşünülmüştür. Benzer şekilde Wongsurakiat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CPIS ve PCT düzeyi, non-fermentatif gram negative basillerin neden olduğu VİP'li hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesine rehberlik etmek için etkili ve güvenli bulunmuştur. VİP nüks etmeden, antibiyotik kullanma süresini kısalttığı gösterilmiştir (112). Ayrıca Stolz D. ve arkadaşlarının çok merkezli, randomize, kontrollü, VİP'li 101 hastada yaptıkları bir çalışmada tedavi kesiminde PCT değerlerinin kullanılmasının VİP'li hastalarda antibiyotik kullanma süresini kısalttığını saptanmıştır (113). Bunun aksine Zielińska-Borkowska U. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada prokalsitonin düzeyi ve antibiyotik tedavisinin yeterliliği veya VİP etyolojisi arasında ilişki saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada her ne kadar hayatta olmayanlarda ve septik şok gelişenlerde PCT seviyeleri daha yüksek olsa da, bu sonuçlar istatistiksel güçlü bir gösterge olarak bulunmamıştır (114). Fakat biz çalışmamızda prokalsitonin; 0.gün, 3.gün ve 5.gün değerlerini mortalite gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptadık. Çalışmamızla benzer şekilde Tanrıverdi H. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Serum PCT değeri, VİP gelişen kritik hastalardaki mortaliteyi öngörme açısından CRP'ye göre üstün bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur ve 3.gün

PCT değerini en güçlü mortalite belirleyicisi olarak belirtmiştir (107). Ayrıca Li B. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek serum prokalsitonin düzeyi, ventilatör ilişkili pnömonisi olan kritik hastalardaki mortalite riskinin bağımsız prognostik bir biyobelirteçi olduğu gösterilmiştir (115). Yine literatürde Liu D. ve arkadaşlarının hazırladığı pnömonide prokalsitoninin prognostik değeri başlıklı meta-analizde kritik hastalar için, artmış bir PCT seviyesi, artmış mortalite riski ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Prokalsitonin prognostik performansı, ventilatör ilişkili pnömoni ve toplum kaynaklı pnömoni hastalar arasında neredeyse eşit bulunmuştur (116). Tekrar Öztürk ve arkadaşlarıncı 2017 yılında VİP'li hastalarda yapılan çalışmaya baktığımızca PCT değerleri tedavi başlangıcı, 3.gün ve 5.günde ex olan hastalarda şifa bulanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve prognostik açıdan değerli olduğu saptanmıştır (108).

SUPAR, proteinden oluşan üç parçalı bir reseptördür ve inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu gösteren ve immün sistemin aktivasyon derecesine bağlı olarak kan ve diğer vücut sıvılarında ölçülebilen bir biyobelirteçtir (91,92). Savva ve arkadaşları tarafından 180 VİP ve sepsis hastasının dâhil edildiği bir çalışmada 7 gün serum SUPAR ve PCT seviyeleri değerlendirilmiş, VİP ve sepsiste SUPAR'ın hastalık şiddetini tahmin ettiren bir belirteç olduğu gösterilmiştir (3). Yine ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında SUPAR'ın tanısız bir değere sahip olup olmadığını araştırmak için Sünnetçioğlu ve arkadaşları tarafından 31 hastada yapılan çalışmada SUPAR düzeyi, BK sayısı ve CRP düzeyi değerlendirilmiştir. Mekanik ventilatöre bağlanmanın ilk günü gruplar arasında BK'ler ($P = 0.052$) ve SUPAR seviyeleri ($P = 0.616$) açısından kayda değer bir fark yokken, ventilatör ilişkili pnömoni geliştikten sonra VİP'li hastalarda SUPAR ($P = 0.023$), BK'ler ($P = 0.024$) VİP olmayan hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. SUPAR'ın VİP hastalarının tanısında yararlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (117). Ayrıca Van Oort ve arkadaşları tarafından 41 hastada yapılan çalışmada plazma SUPAR düzeyi, VİP grubunda kontrol grubuna göre VİP tanısından üç gün önce ($P = 0.04$, AUROCC 0.68; % 95 -CI: 0.52-1) ve tanı günü ($P = 0.01$, AUROCC 0.77; % 95 -CI 0.6-0.93) bulunmuş ve önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Ölen hastalarda VİP tanısından üç gün önce ölçülmüş SUPAR düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.001$, AUROCC 0.79; % 95-CI 0.57-1). SUPAR mortaliteyi orta güçte tahmin

ettirebileceğini ve VİP tanısında değerli olabileceği gösterilmiştir (118). Buna karşın Öztürk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastalarda, SUPAR değerlerine bakıldığında tedavinin 3. ve 5. gününde ex olan grupta şifa olan gruba göre anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen ROC eğrisi prognostik açıdan değerli bulunmamıştır (108). Yoğun bakımdaki kritik hastalarda ilk 7 gündeki SUPAR düzeyinin mortalite öngörüsünün araştırıldığı, Koch ve ark. tarafından 273 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, SUPAR düzeyleri sepsis ve SIRS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kabul edildikten sonra ölçülen SUPAR konsantrasyonları TNF α , CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuş. Ayrıca başlangıç ve 3.gün yüksek SUPAR düzeyleri yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda mortalite için güçlü bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur(119). Şirinoğlu ve ark. SIRS olan çocuklarda SUPAR'ın, CRP'nin ve PCT'nin tanı ve prognoz açısından değerini inceledikleri çalışmada SUPAR değerlerini, sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Ayrıca mortalite gelişenlerde, SUPAR değerleri persistan bir şekilde yüksek tespit edilmiştir (120). Literatürün aksine bu çalışmada SUPAR değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VİP grubunda daha düşük bulunmuştur ve tekrarlayan ölçümlerde SUPAR'ın başlangıç 0.gün değeri 14.günden yüksek bulunmuştur. Diagnostik açıdan değerlendirdiğimizde, VİP tanısını öngörmede ROC analizi ile eğri altındaki alan SUPAR:0,65, olarak hesaplanmıştır. Kestirim noktasına göre SUPAR verisini 1,93 ve altını pozitif/ >1,93'ü ise negatif olarak grupladığımızda gerçekten VİP olanların %85,7'sine VİP diyebildiği, gerçekten VİP olmayanların %60'ını doğru tanıyabildiği saptanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, mortalite gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da tekrarlayan ölçümlerde; SUPAR değerlerinin geçen günlerle anlamlı olarak arttığı görülmüştür. SUPAR'ın negatif akut faz reaktanı gibi değiştiği görülmüştür. Bu değişimin araştırılması amacıyla daha geniş bir popülasyonda çok merkezli randomize vaka-kontrol çalışması yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür. Ayrıca bu sonuç, kullanılan testin, hastaların yaşının ve altta yatan hastalıkların plazma SUPAR seviyelerini etkilemesi ile ilişkili olabilir (95).

Bakker OG. ve arkadaşları plevral effüzyonu olan 22 hastada, plevra sıvısından ekilen kültürde üreme olanlar ve üreme olmayanların plevral sıvılarındaki SUPAR düzeylerini kıyasladıkları çalışmada, kültür pozitif olanlarda SUPAR düzeyi daha yüksek bulunmuştur (121) . Çalışmamızda da benzer şekilde kültürde üreme olanlarda serum SUPAR düzeyini anlamlı olarak arttığı tespit edilmişken hiçbir kültüründe üreme olmayanlarda fark saptanmamıştır.

Neopterin viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda, septik şokta, birçok malignitede, romatoid artrit, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile artan IFN- γ 'nın monosit ve makrofajlar uyarılması ile salınan hücrel immün sistem aktivasyonunun önemli bir belirteçidir (83,84). Hastalık şiddeti ve etyolojik ajanların belirlenmesinde prokalsitonin ve neopterin Pırat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş ve pnömokok pnömonisinde her ikisi de yüksek bulunurken, lejyonela pnömonisinde neopterin değerleri yüksekken, prokalsitonin ılımlı yüksek bulunmuştur. Tüberküloz pnömonisi ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinde neopterin değeri artarken prokalsitonin değerleri azalmış ya da ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuştur (122). KOAH alevlenme ve toplum kaynaklı pnömoni gelişen hastalarda neopterin, CRP ve prokalsitonin tanı ve prognoz açısından araştırıldığı Pizzini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CRP, prokalsitonin ve neopterin düzeyleri pnömoni olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 30 gün içinde yeniden hastaneye başvuran hastalarda ilk neopterin seviyesi daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur (123). Gil-Gómez ve ark. ise çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan SIRS'lı 28 kritik hastada neopterin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek neopterin düzeyi daha uzun ÇYBÜ kalma süresi, daha uzun MV süresi ve hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonunun dahil olduğunu birçok komplikasyonla ilişkili bulunmuştur (124). Çalışmamızda ise neopterin değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında fark saptanmamıştır. Ayrıca hastanın klinik seyri, hastanede yatış süresi ve kültür üremeleri ile ilişki bulunmamıştır. Yine literatürde yanık yarısı enfeksiyonu olan hastalarda Pilancı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, prokalsitoninin enfeksiyon öncesi dönemde yükselmeye başladığı, neopterin ise enfeksiyon sonrası dönemde arttığı gösterilmiştir (125). Ayrıca ventilator ilişkili pnömonisi olan hastalarda Öztürk ve arkadaşları tarafından yapılan

çalışmada Neopterin seviyeleri tedavi başlangıcı, 3. ve 5. gününde ex olan grupta şifa olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(108). Çalışmamızda ise neopterin değerlerinde mortalite ve prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştı.

Presepsin, monositler, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, B lenfositler, dendritik hücrelerde bulunan CD 14'ün suda çözünür formudur. T ve B lenfositlerle doğrudan etkileşerek hücrel ve humoral bağışıklığın düzenleyici faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Bakteriyemi ve sepsis gibi durumlarda presepsin seviyeleri iki saat gibi kısa sürede hızlı bir şekilde artar (5,87,88). Sepsisin tanısı ve şiddeti için presepsinin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirildiği Shozushima ve ark. yaptığı çalışmada presepsin diagnostik açıdan CRP, prokalsitonin ve IL-6 ile birlikte değerlendirilmiş ve tanısız açıdan değerli bulunmuştur. Ayrıca hastalığın şiddeti ile de yakından korele olduğu gösterilmiştir (126). Yine Wu ve arkadaşları tarafından yayınlanan presepsin, prokalsitonin ve C-reaktif protein arasındaki sepsiste tanısız doğruluğunu karşılaştırdıkları meta analizde presepsinin sensitivitesi prokalsitoninden daha yüksek bulunmuş ve presepsini sepsis tanısında umut verici belirteç olarak değerlendirilmiştir (127). Baraka A. ve arkadaşlarının presepsinin tanısız değerini, febril nötropenili hastalarda değerlendirdikleri bir çalışmada presepsinin sensitivitesi %100 ve spesivitesi % 85.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma febril nötropenili hastalarda presepsinin bakteriyel enfeksiyonu tanımlamakta PCT ve CRP'den üstün olduğunu desteklemektedir (128). Başaranoğlu ve arkadaşları tarafından kateter ilişkili enfeksiyonlarda presepsinin değerinin incelendiği çalışmada; kültür üremesi olan grupta, sağlıklı kontrol grubundan ve kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi olup kültür üremesi olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur (129). Ayrıca çocuk yoğun bakımdaki kritik hastalarda El Gendy ve arkadaşları tarafından presepsin ve pentraxin3ü değerlendirdikleri bir klinik çalışmada presepsin ve pentraxin3 yoğun bakımdaki kritik hastaların takibi ve sepsis tanısında kullanışlı bulmuşlardır (130). Yine yenidoğanlarda Poggi ve arkadaşları tarafından yapılan ve ≤ 32 hafta doğum öyküsü olan 4 – 60 günlük 40 prematüre bebeğin dâhil edildiği çalışmada geç neonatal sepsis tanısında presepsinin doğru bir belirteç olduğu ve tedavi izleminde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Yenidoğan sepsisinde prokalsitonin ve presepsin İskandar ve arkadaşları tarafından başka bir çalışmada değerlendirilmiştir. Presepsin yenidoğan sepsisinin erken

teşhisinde prokalsitoninle karşılaştırıldığında presepsin tedaviye karar verdirecek değerlere daha erken ulaştığı gösterilmiştir (131). Literatürde serum haricinde BOS, trakeal aspirat, plevral mayilerde de presepsin düzeylerinin tanısal anlamda değerli olduğu ve kültür üremelerini öngörmede yardımcı olduğu gösterilmiştir. (132–134). Çalışmamızda ise presepsin VİP ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat tedavi sonrasında 5.gün değerinin 0.günden daha düşük olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıt olarak gerilediği düşünülmüştür. Ayrıca kültürde üreme olmayan hastalarda presepsin değeri değişmezken kültürde üreme olanlarda gerilediği görülmüştür. Klouche ve ark. sepsis, septik şok ayrıca toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda tanısal ve prognostik değerini araştırdıkları çalışmada, presepsini hem tanı koymada hem de mortaliteyi tahmin etmede faydalı bulmuşlardır (135). Bizim çalışmamızda ise ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, mortalite gelişen ve gelişmeyenler incelendiğinde aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tekrarlayan ölçümlerde mortalite olan grupta presepsin değerleri gerilememiş mortalite olmayan grupta ise tedaviye yanıt olarak presepsin değerinin gerilediği tespit edilmiştir. Brodska ve ark. SIRS'daki kritik hastalarda presepsinin tanısal ve prognostik değerini inceledikleri araştırmada, çalışmamızla benzer şekilde presepsini SIRS tanısı ve prognozunu belirlemede değerini PCT ve CRP'den daha az bulmuşlardır(136).

VİP patofizyolojisi hakkında son zamanlarda yapılan çalışmalarla mekanizma daha net anlaşılmaya başlanmış ve çok sayıda faktörün süreçte etkili olduğu tespit edilmiştir. Etken mikroorganizmalar VİP gelişme süresine bağlı değişmekle birlikte daha çok gram negatif bakteriler sebep olmaktadır. VİP için en önemli risk faktörleri mekanik ventilatöre bağlı kalma süresidir. ÇYBÜ'de uzun süre mekanik ventilatör ihtiyacı olan çocukların sıklıkla altta yatan nörolojik, metabolik ya da immünolojik hastalıkları mevcuttur. Bu hastalıklar VİP'ten ve diğer enfeksiyonlardan koruyucu mekanizmaları da bozabilmektedir. Ayrıca primer hastalıkları için çoklu ilaç kullanımı gerekmektedir. Bu gibi faktörler VİP'te tek bir biyobelirteç, tanı koyma, hastalığın şiddetinin tespiti ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi beklentileri sağlamamaktadır. Literatürde biyobelirteçlerin değerlendirildiği yayınlar arasında farklılıklar olması bu fikrimizi desteklemektedir. VİP'te tanı, tedavi izlemi, hastalığın şiddetinin tayini, hastanede kalış süresinin belirlenmesi gibi farklı her alan

için farklı belirteç ya da biyobelirteçlerin birlikte değerlendirildiği sistemik skorlamaların kullanılmasının faydalı olabileceği kanatindeyiz.

Çalışmamızın güçlü yanlarına prospektif olarak tasarlanması, hem hasta hem de kontrol grubunun ventilatörde takip edilen hastalar olması, birden çok biyobelirtecin birlikte değerlendirilmesi sayılabilir. Bununla birlikte çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar da mevcuttur. Bunlar arasında çalışılan hasta sayısı en önemli limitasyonu oluşturmaktadır. Olguların ek hastalık ve tedavilerinden kaynaklanan hataların minimuma indirecek daha geniş hasta popülasyonu ile daha yeni çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.



6 SONUÇLAR

VİP tanısı ile 36 hastanın ve MV'de olup eşlik eden VİP olmayan 30 hastanın yer aldığı çalışmamızın sonuçlarının özeti aşağıda sıralanmıştır.

- VİP grubu %72'si erkek, %27,8 kız; kontrol grubu %50'si erkek, %50'si kızlardan oluşmuştur.
- VİP grubunun yaş ortancası 22,8 ay (2,4 ay- 17,8 yıl) iken kontrol grubunda yaş ortancası 34,8 ay (1 ay 6 gün - 17,7yıl) idi.
- VİP grubu hastane yatış süresi ortancası 39 (10 – 141) gün iken kontrol grubunda hastanede yatış süresi ortancası 33 (2 – 731) gündür.
- VİP grubunda mekanik ventilatör süresi ortancası 11 (3–141) gün iken kontrol grubu mekanik ventilatör süresi ortancası 14 (1–731) gündür.
- Altta yatan hastalıklara bakıldığında en sık serebral palsy %18 (n:11), ikinci sırada metabolik hastalık %13(n:9) olguda görülmüştür.
- Kontrol ve VİP grubu arasında kronik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,777).
- Ventilatör ilişkili pnömoni olan grupta kronik hastalığı olanlarla olmayanların hastanede yatış süreleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup kronik hastalığı olanların hastanede yatış süreleri daha uzun bulunmuştur (p<0,001).
- Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda 14 (%25,4), hastada kültür tetkiklerinde üreme saptanmazken kan kültüründe 13 (%23,6) sonra derin trakeal aspirat kültüründe 10 (%18,5), kateter kültüründe 8 (%14,5), pü kültüründe 4 (%7,2), idrar kültüründe 3 (%5,4), solunum yolu viral panelinde 3 (%5,4) üreme olmuştur.
- Kültürlerde en sık *Koagülaz negatif stafylokok* 11 (%20,0) üremesi oldu sonra sıklık sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* 9 (%16,3), *Acinetobacter baumannii* 8 (%14,5), *Candida Albicans* 7 (%12,7), *Pseudomonas aeruginosa* 5 (%9,1), *Stenotrophomonas maltophilia* 4 (%7,2), *Streptococcus spp.* 3 (%5,5),

Staphylococcus aureus 3(%5,5), *Enterococcus spp.* 2 (%3,6) , *Respiratuvar sinsitiyal virus* 2 (%3,6), *İnfluenza A virus* 1 (%1,8) ürettiği tespit edilmiştir.

- Kültürde üreme olanların hastanede yatış süresi, üreme olmayanların yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulunmuştur ($p=0,001$).
- Tedavide en sık tercih edilen 3 antibiyotiğin meropenem (n:17), teikoplanin (n:16), flukanazol (n:16) olduğu görülmüştür.
- VİP grubunda %16,7 (n=6) hastanın takipte exitus olduğu, kontrol grubunda ise exitus olmadığı görülmüştür.
- Yaş ile hastanede yatış süresi arasında orta düzeyde aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
- Yaş ile CRP 3.gün ve CRP 5.gün değerleri arasında orta düzeyde aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. (Sırasıyla $r=0,405$ $p=0,019$; $r=0,464$ $p=0,005$).
- Hastanede yatış süresi ile MV süresi arasında çok güçlü aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,913$ $p<0,001$). Mekanik ventilatör süresi arttıkça hastanede yatış süresinin de arttığı tespit edilmiştir.
- Hastanede yatış süresi ile CRP 3.gün ve CRP 5.gün değerleri arasında güçlü CRP 14.gün değerleri arasında orta güçte aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla $r=0,566$ $p=0,001$; $r=0,560$ $p<0,001$; $r=0,463$ $p=0,02$).
- Hastanede yatış süresi ile prokalsitonin 5.gün ve prokalsitonin 14.gün değerleri arasında orta güçte aynı yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. (Sırasıyla $r=0,450$ $p=0,011$; $r=0,437$ $p=0,014$)
- VİP ve kontrol grupları arasında beyaz küre, presepsin ve neopterin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.
- VİP grubunun CRP ve prokalsitonin değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (CRP $p<0,001$; prokalsitonin $p=0,001$).

- VİP grubunun SUPAR değeri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).
- Beyaz küre ($p=0,645$) ve neopterin ($p=0,088$) değerlerinin tekrarlayan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- VİP grubunda CRP'nin ($p<0,001$), prokalsitonin ($p<0,001$) tekrarlayan ölçümlerinin zamanla düşme yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.
- Presepsin 0.gün değerleri 5.gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).
- Tekrarlayan ölçümlerde mortalite olan grupta presepsin değerleri gerilememiş- tir. Mortalite olmayan grupta ise tedaviye yanıt olarak presepsin değerinin gerilediği tespit edilmiştir.
- Kültürde üreme olmayan hastalarda presepsin değeri değişmezken kültürde üreme olanlarda gerilediği görülmüştür.
- SUPAR 0.gün değerleri 14.gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p=0,003$).
- Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, üreme olanlarda CRP ve Prokalsitonin değerlerinde geçen günlerle azalma gözlenmektedir (sırasıyla $p=0,002$ $p<0,001$).
- Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, üreme olanlarda presepsin değerlerinde geçen günlerle azalma olduğu görülmektedir($p=0,006$).
- Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, üreme olanlarda SUPAR değerlerinin geçen günlerle artış olduğu izlenmektedir($p=0,001$).
- Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda, üreme olmayanlarda CRP ve Prokalsitonin değerlerinde geçen günlerle azalma gözlenmektedir (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,021$).

- Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda mortalite gelişen ve gelişmeyenler incelendiğinde CRP değerleri, prokalsitonin 14.gün değeri, beyaz küre değerleri, presepsin değerleri, SUPAR; değerleri, neopterin değerleri arasında fark saptanmamıştır.
- Prokalsitonin; 0.gün, 3.gün, 5.gün, değerleri mortalite gelişenlerde daha yüksek değerlerde bulunmuştur. (sırasıyla p=0,026, p=0,041, p=0,009).
- ROC analizi ile eğri altındaki alanları presepsin: 0,573 SUPAR 0,65, neopterin 0,511 olarak hesaplanmıştır.
- SUPAR için Cutoff 1,93 belirlendiğinde; sensitivite %85,7, spesifite %60 olarak hesaplanmıştır.

7 KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, *Infectious Disease Society of America Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
2. Ashraf M, Ostrosky-Zeichner L. *Ventilator-Associated Pneumonia : A Review*. Hosp Pract. 2015;40:1:93–105.
3. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, Routsis C, Antonopoulou A, Koutoukas P, et al. *Soluble urokinase plasminogen activator receptor (SUPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis*. J Infect. 2011;63(5):344–50.
4. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, et al. *Increased Circulating Soluble CD14 Is Associated with High Mortality in Gram-Negative Septic Shock*. J Infect Dis. 1995;171:639–44.
5. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. *Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients*. Clin Chem Lab Med. 2011;49(5):937–9.
6. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J. *SUPAR as a prognostic biomarker in sepsis*. BMC Med. 2012;10:2:1–9.
7. Wernera ER, Semenitzb E, Dierichb P. *Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species* FEBS J. 1993;321(1):89–92.
8. Schwaighofer H, Kernan NA, O'reilly RJ, Brankova J, Nachbaur D, Herold M, et al. *Serum Levels of Cytokines and secondary messages*. Transplantation. 1996;62(7):947–53.
9. Öner Eyüboğlu F, Bacakoğlu F, Akalın H, Iskit arzu topeli, Kılınç O, Öncül O. *Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Uzlaş Raporu*. Turk Thorac J. 2018;1:1–19.
10. Demir E, Kara A, İnce E, Kiper N, Kuyucu N, Karaböcüoğlu M, et al. *Çocuklarda hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaş raporu*. Turk Thorac J. 2009;10:1–16.
11. Safdar N, Dezfollian C, Collard HR, Saint S. *Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review*. Crit Care med. 2005;33(10):2184–93.
12. CDC Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance. (Erişim Tarihi: 15.01.2018) Available from:

http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf

13. Tejerina E, Frutos-vivar F, Restrepo MI, Unit IC, Getafe HU De. *Incidence , risk factors , and outcome of ventilator-associated pneumonia* B. J Crit Care. 2006;21:56–65.
14. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis J, et al. *Eifert of Ventilator-associated Pneumonia on Mortality and Morbidity*. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:91–7.
15. Foglia E, Meier MD, Elward A, Foglia E, Meier MD, Elward A. *Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit Patients*. 2007;20(3):409–23.
16. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. *International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report , data summary of 36 countries , for 2004-2009*. Am J Infect Control. 2012;40(5):396–407.
17. Rosenthal VD, George D, Mehta Y, Leblebicioglu H, Ahmed Z, Al-mousa HH, et al. *American Journal of Infection Control International Nosocomial Infection Control Consortiu (INICC) report , data summary of 43 countries for 2007-2012 . Device-associated module*. 2014;42:942–56.
18. Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, Kabra SK. *Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit : Incidence , Risk Factors and Etiological Agents*. The Indian Journal of Pediatrics; 2018;5–10.
19. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Labrotuarları Daire Başkanlığı. Şencan İ, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri 2016, (Erişim Tarihi 22.01.2019). Available from: https://www.researchgate.net/publication/322854736_ULUSAL_HASTANE_ENFEKSIYONLARI_SURVEYANS_AGI_OZET_RAPORU_2016/download
20. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Labrotuarları Daire Başkanlığı; Şencan İ, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri 2015, (Erişim Tarihi :22.01.2019). Available from: <https://studylibr.com/doc/4581279/hastane-enfeksiyonlari-2015-yili-ozet-raporu-icin-tiklayiniz>
21. Guess R, Vaewpanich J, Coss-bu JA, Phongjitsiri S, Kennedy C, Starke J, et al. *Risk Factors for Ventilator-Associated Events in a PICU*. Pediatr Crit Care Med. 2018;19(1):7–13.
22. Curley MAQ, Schwalenstocker E, Deshpande JK, Ganser CC, Bertoch D, Brandon J, et al. *Tailoring the Institute for Health Care Improvement 100 , 000*

- Lives Campaign to Pediatric Settings : The Example of Ventilator-Associated Pneumonia.* *Pediatr Clin N Am.* 2006;53:1231–51.
23. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. *CDC / NHSN surveillance definition of health care – associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting.* *Am J Infect Control.* 2008;36:309–32.
 24. Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, Flori HR. *A Prospective Study of Ventilator-Associated Pneumonia in Children.* *Pediatrics.* 2009;123(4):1108–15.
 25. Patra PK, Jayashree M, Singhi S, Ray P, Saxena AK. *Nosocomial pneumonia in a pediatric intensive care unit.* *Indian Pediatr.* 2007;44(7):510–8.
 26. 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.
 27. Chang I, Schibler A. *Ventilator associated pneumonia in children.* *Paediatr Respir Rev.* 2016;20:10–6.
 28. Wright ML, Romano MJ. *Ventilator-Associated Pneumonia in Children.* *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17(2):58–64.
 29. Kusahara DM, Enz Cda C, Avelar AF, Peterlini MA, Pedreira Mda L. *Risk factors for ventilator-associated pneumonia in infants and children: a cross-sectional cohort study.* *Am J Crit Care.* 2014;23(6):469–76.
 30. Gupta S, Boville BM, Blanton R, Lukasiewicz G, Wincek J, Bai C, et al. *A Multicentered Prospective Analysis of Diagnosis, Risk Factors, and Outcomes Associated With Pediatric Ventilator-Associated Pneumonia.* *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(3):65–73.
 31. Arda B. *Hastane İnfeksiyonları: Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısı.* *ANKEM Derg.* 2014;28(Ek 2):208–11.
 32. Amro K. Reintubation increases Ventilator-Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Rawal Med J.* 2008;33(2):145–9.
 33. Bsn JM, Bsn JI, Mcnett M. *Risk Factors and Interventions for Ventilator-Associated Pneumonia in Pediatric Patients.* *J Pediatr Nurs.* 2012;27(5):435–42.
 34. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ, Objectives A. *Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes.* *Pediatrics.* 2002;109(5):758–64.
 35. Hsieh T, Hsia S, Wu C, Lin T, Chang C, Wong K. *Frequency of Ventilator-associated Pneumonia With 3-day Versus 7-day Ventilator Circuit Changes.* *Pediatr Neonatol.* 2010;51(1):37–43.

36. Fayon MJ, Tucci M, Lacroix J, Farrell CANN, Gauthier M, Lafleur L, et al. *Nosocomial Pneumonia and Tracheitis In a Pediatric Intensive Care Unit A Prospective Study*. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:162–9.
37. Albert BD, Zurakowski D, Bechard LJ, Priebe GP, Duggan CP, Heyland DK, et al. *Enteral Nutrition and Acid-Suppressive Therapy in the PICU: Impact on the Risk of Ventilator- Associated Pneumonia*. Pediatr Crit Care Med. 2016;17(10):924–9.
38. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez 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.
39. Kuijper EJ. *Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery in The Netherlands*. Intensive Care Med. 2011;37:1656–63.
40. Hunter JD. *Ventilator associated pneumonia*. Postgr Med J. 2006;82(695):172–8.
41. AKBAŞ .Hilal, CENGİZ AB. *Ventilatör ilişkili pnömoni tanisi konulan çocukların retrospektif değerlendirilmesi*. Uzm Tezi. 2015;(Ankara):62–73.
42. Magill BSS, Klompas M, Balk R, Diekema D, Fridkin S, Greene L, et al. *Developing a new national approach to surveillance for ventilator-associated events*. Am J Respir Crit Care Med. 2013;41(11):469–75.
43. Fisher CMC, Overturf GD, Fisher MC, Overturf GD, Chadwick EG, Englund JA, et al. *OF Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Pediatric Intensive Care Units*. Pediatr Infect Dis. 2007;26(9):841–4.
44. Wang F, He B. *The role of endotracheal aspirate culture in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta analysis* Chinese J Tuberc Respir Dis. 2013;36(1):27–32.
45. Horo JCO, Thompson D, Safdar N. *Is the Gram Stain Useful in the Microbiologic Diagnosis of VAP? A Meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2012;55(4):551–61.
46. Sérgio P, Aguiar VE De, Carvalho WB De, Cunio M, Fonseca M. *Value of clinical pulmonary infection score in critically ill children as a surrogate for diagnosis of ventilator-associated pneumonia*. J Crit Care. 2014;29(4):545–50.
47. Mardganieva EA, Mironov PI, Rudnov VA. *Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia in children*. Anesteziol Reanimatol. 2006;(1):34–8.
48. 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. 2002;122(1):262–8.

49. Martin-loeches I, Dimopoulos G, Niederman MS. *Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia : the interaction of ecology , shock and risk factors*. Intensive Care Med. 2013;39:672–81.
50. Vincent J. *Nosocomial infections in adult intensive-care units*. Lancet. 2003;361(9374):2068–77.
51. Liu B, Li S, Zhang S, Xu P, Zhang X, Zhang Y, et al. *Systematic Review Risk factors of ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit : a systematic review and meta-analysis*. J Thorac Dis. 2013;5(4):525–31.
52. Keeley L. *Reducing the risk of ventilator- acquired pneumonia through head of bed elevation*. Nurs Crit Care. 2007;12(6):287–94.
53. Lopriore E, Markhorst DG, Gemke RBJ. *Ventilator-associated pneumonia and upper airway colonisation with Gram negative bacilli : the role of stress ulcer prophylaxis in children*. Intensive Care Med. 2002;28(6):763–7.
54. Charpentier C, Annane D, Blasco G, Capellier G, Desmettre T, Roch A, et al. *Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Randomized Clinical Trial : Comparison of 8 versus 15 Days of Antibiotic Treatment*. Public Libr Sci. 2012;7(8):412-32.
55. Chastre J, Wolff M, Thomas F, Wermert D, Clementi E. *Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults*. J Am Med Assoc. 2003;290(19):2588–98.
56. Garnacho-montero J, Corcia-palomo Y, Amaya-villar R, Martin-villen L. *How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients*. BMC Infect Dis. 2014;14(1):135–42.
57. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos I, Armaganidis AE. *Short- vs Long-Duration Antibiotic Regimens for Ventilator-Associated Pneumonia A Systematic Review and Meta-analysis*. Chest. 2013;144(6):1759–67.
58. Cooper VB, Haut C. *Preventing Ventilator-Associated Pneumonia in Children: An Evidence-Based Protocol*. Crit Care Nurse. 2013;33(3):21–9.
59. Donovan EF, Sparling K, Lake MR, Narendran V. *The investment case for preventing NICU-associated infections*. Am J Perinatol. 2013;30(3):179–84.
60. Doğan A, Şimşek E, Tıraş Ü, Dallar Y. *Çocuklarda Ventilatörle İlişkili Pnömoni. Çocuklarda Vent İlişkili Pnömoni*. 2011;20(2):143–50.
61. Düzkaya DS. *Pediyatrik Yoğun Bakım Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesinde Hemşirenin Rolü*. J Pediatr Res. 2014;1(2):54–61.
62. Playfor SD. *Analgesia and sedation in critically ill children*. Arch Dis Child Educ Pr. 2008;93:87–92.

63. Yuan T, Chen L, Yu H, Chen L. *Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients.* J Perinat Med. 2007;35(2007):334–8.
64. Stockwell JA. *Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: Affecting the impact on safety and outcome.* Pediatr Crit Care Med. 2007;8(2):21–37.
65. Pepys MB, Hirschfield GM, Pepys MB, Hirschfield GM. *C-reactive protein : a critical update Find the latest version : C-reactive protein : a critical update.* J Clin Invest. 2003;111(12):1805–12.
66. Vermeire S, Assche G Van, Rutgeerts P. *The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2005;2(12):580–6.
67. Jaye D, Waites K. *Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics.* Pediatr Infect Dis J. 1997;16(8):735–46.
68. Richard A McPherson, Pincus MR. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (23th edition).* 2017. 259-272 p.
69. Key NS, Bach R, Balla J. *C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor.* Blood. 1993;82(2):513–20.
70. Mahmoud F. *The Role of C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in Advanced Cancer.* Curr Oncol Rep. 2002;4(3):250–5.
71. Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H, Nauheim B. *Calcium and C-Reactive Protein Hot Enough to Predict the Future?* J Am Coll Cardiol. 2011;57(13):1465–7.
72. Hofer N, Müller W. *An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis : Current Insights and New Tasks.* Neonatology. 2012;102(1):25–36.
73. Meisner M. *Procalcitonin (Pct).* 3rd ed. Georg Thieme Verlag; 2000. 47-60 .
74. 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.
75. Gendrel D, Bohuon C. *Procalcitonin as a marker of bacterial infection: CME review article.* Pediatr Infect Dis 2000;19(8):679–88.
76. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. *Physiology and genetics of procalcitonin.* Physiol Res. 2000;49:S57–62.

77. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. *Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin*. Flora. 1999;4:151–5.
78. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. *Procalcitonin as a marker of sepsis*. Int J Antimicrob Agents. 2002;20(1):1–9.
79. Engin A. *Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı ve biyobelirteçler*. In: XVI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klimik 2013) 13-17 Mart 2013 Antalya [Internet]. Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/03/AynurEngin.pdf> (Erişim Tarihi:22.01.2019)
80. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. *Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application*. Adv Clin Chem. 1989. p. 81–141.
81. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. *Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans*. Inflamm Res. 2003;52(8):313–21.
82. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. *Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions*. Int Arch Allergy Immunol. 1993;101(1):1–6.
83. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. *Neopterin as a marker for immune system activation*. Curr Drug Metab. 2002;3(2):175–87.
84. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. *Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species*. Life Sci. 1984;35(18):1895–901.
85. F. F. V. Hamerlinck. *Neopterin : a review*. Exp Dermatol. 1999;8:167–76.
86. Denz H, Fuchs D, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G, Thaler J, et al. *Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with haematological disorders*. Eur J Haematol. 1990;44(3):186–9.
87. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. *Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers*. J Matern Neonatal Med. 2011;24(2):12–4.
88. Okamura Y, Yokoi H. *Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)*. Clin Chim Acta. 2011;412(23–24):2157–61.
89. Madenci ÖÇ, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Kaptanağası AO. *Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis*. Burns. 2014;40(4):664–9.
90. Nores JER, Bensussan A, Vita N, Stelter F, Arias MA, Jones M, et al. *Soluble*

- CD14 acts as a negative regulator of human T cell activation and function.* Eur J Immunol. 1999;29(1):265–76.
91. Ploug M, Rønne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Danø K. *Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol.* J Biol Chem. 1991;266(3):1926–33.
 92. Østergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. *Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome.* Scand J Infect Dis. 2004;36(1):14–9.
 93. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. *Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy.* J Med Virol. 2008;80(2):209–16.
 94. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer T, Parner J, Aaby P, et al. *The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau.* Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):686–92.
 95. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. *Usefulness of SUPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review.* Intensive Care Med. 2012;38(9):1418–28.
 96. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, Høyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, et al. *Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome.* J Infect Dis. 2005;191(8):1331–41.
 97. Siawaya JFD, Ruhwald M, Eugen-Olsen J, Walzl G. *Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection.* Int J Infect Dis. 2007;11(4):289–99.
 98. Min HY, Doyle L V, Vitt CR, Zandonella CL, Stratton-Thomas JR, Shuman MA, et al. *Urokinase receptor antagonists inhibit angiogenesis and primary tumor growth in syngeneic mice.* Cancer Res. AACR 1996;56(10):2428–33.
 99. Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, Lisak RP, Dore-Duffy P. *Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate (copolymer I).* Clin Diagn Lab Immunol. Am Soc Microbiol 2001;8(6):1196–203.
 100. Patria MF, Chidini G, Ughi L, Montani C, Prandi E, Galeone C, et al.

Ventilator-associated pneumonia in an Italian pediatric intensive care unit: a prospective study. World J Pediatr. 2013;9(4):365–8.

101. Malhotra P, Sharma N, Thapar K, Bagga AK, Malhotra P, Pediatr JC. *Comparative study of incidence , risk factors , etiological agents and outcome of early and late ventilator associated pneumonia in paediatric intensive care unit at a tertiary care centre.* Int J Contemp Pediatr. 2018;5(3):708–13.
102. Jeon CY, Neidell M, Jia H, Sinisi M, Larson E. *On the role of length of stay in healthcare-associated bloodstream infection.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(12):1213–8.
103. Arefian H, Hagel S, Heublein S, Rissner F, Scherag A, Brunkhorst FM, et al. *Extra length of stay and costs because of health care–associated infections at a German university hospital.* Am J Infect Control. 2016;44(2):160–6.
104. Kiaei BA, Ghiasi F, Moradi D. *Precalcitonin and C-reactive protein as markers in response to antibiotic treatment in ventilator-associated pneumonia in intensive care unit-hospitalized patients.* Adv Biomed Res. 2015;4:240–8.
105. Chen C, Yan M, Hu C, Lv X, Zhang H, Chen S. *Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia.* Med Sci 2018;34:26–32.
106. Salehifar E, Arjmand ST, Aliyali M, Abedi S, Sharifpour A, Alipour A, et al. *Role of C-reactive Protein and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Differentiating between Ventilator-Associated Pneumonia and Systemic Inflammatory Response Syndrome without Infectious Etiology.* Tanaffos. 2016;15(4):205.
107. 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.
108. Öztürk R, Başar H, Fidancı V, Cesur S, Özcan A, Tülek N, et al. *Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Ventilatörle İlişkili Pnömonili Hastalarda Serum C- Reaktif Protein , Prokalsitonin , Solubl Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü (SUPAR) Ve Neopterin Düzeylerinin Tanısal Ve Prognostik Değeri.* In: XVIII Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klimik-2017), 22-26 MART 2017 - Antalya [Internet]. Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2017/05/Yoğun-Bakım-Ünitesinde-Yatan-Ventilatörle-İlişkili-Pnömonili-Hastalarda-Serum-C-Reaktif-Protein-Prokalsitonin-Solubl-Ürokinaz-Plazminojen-Aktivatör-Reseptörü-SUPAR-Ve-Neopterin-Düzeyleri-Salih-Cesur.pdf>(Erişim Tarihi:22.01.2019)

109. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JMG, et al. *Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia.* Crit Care. 2006;10(5):125–32.
110. Liao XL, Jin XD, Kang Y, Deng YY, Zhang ZW, Zhou Y, et al. *Role of procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.* Chinese Crit care Med. 2010;22(3):142–5.
111. İşgüder R, Ceylan G, Ağin H, Gülfidan G, Ayhan Y, Devrim İ. *New parameters for childhood ventilator associated pneumonia diagnosis.* Pediatr Pulmonol. 2017;52(1):119–28.
112. Wongsurakiat P, Tulatamakit S. *Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia : a study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection.* Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1–13.
113. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. *Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study.* Eur Respir J. 2009;34(6):1364–75.
114. Zielińska-Borkowska U, Skirecki T, Złotorowicz M, Czarnocka B. *Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia.* J Hosp Infect. 2012;81(2):92–7.
115. Li B, Zhao X, Li S. *Serum procalcitonin level and mortality risk in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia.* Cell Physiol Biochem. 2015;37(5):1967–72.
116. Liu DAN, Su LONGX, Guan WEI, Xiao KUN, Xie LIXIN. *Prognostic value of procalcitonin in pneumonia : A systematic review and meta-analysis.* 2016;(December 2015):280–8.
117. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Adıyaman F, Binici I, Soyoral L. *Could soluble urokinase plasminogen receptor (SUPAR) be used as a diagnostic biomarker for ventilator-associated pneumonia?* Clin Respir J. 2017;11(6):925–30.
118. van Oort PMP, Bos LD, Povoia P, Ramirez P, Torres A, Artigas A, et al. *Soluble urokinase plasminogen activator receptor (SUPAR) for the prediction of ventilator-associated pneumonia (VAP).* Eur Respir J. 2018;52(62):2607–26.
119. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dücker H, Horn A, et al. *Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients.* Crit Care. 2011;15(1):63–77.
120. Şirinoğlu M, Soysal A, Karaaslan A, Kadayıfci EK, Yalındağ-Öztürk N, Cinel

- İ, et al. *The diagnostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (SUPAR) compared to C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*. J Infect Chemother. 2017;23(1):17–22.
121. Bakker OGM, Hemmes SNT, Backes Y, Determann RM, Schultz MJ. *SUPAR in pleural fluid may function as a biological marker for infection in critically ill patients with pleural effusions*. J Infect. 2014;68(6):607–9.
122. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. *Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia*. J Infect. 2006;52(3):169–77.
123. Pizzini A, Lunger F, Sahanic A, Nemati N, Fuchs D, Weiss G, et al. *Diagnostic and prognostic value of inflammatory parameters including neopterin in the setting of pneumonia, COPD, and acute exacerbations*. J Chronic Obstr Pulm Dis. 2017;14(3):298–303.
124. Gil-Gómez R, Blasco-Alonso J, Sánchez-Yáñez P, Rosa-Camacho V, Milano G. *Neopterin levels and systemic inflammatory response syndrome in pediatric critically ill patients*. An Pediatría (English Ed.) 2017;87(6):343–9.
125. Pilanci O, Ergin S, Sirekbasan S, Ersin I, Habip Z, Yuksel P, et al. *Serum Neopterin and Procalcitonin Levels in Relationship with Pediatric Burn Wound Infections*. Acta Microbiol Immunol Hung. 2016;63(1):47–56.
126. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. *Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome*. J Infect Chemother. 2011;17(6):764–9.
127. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chaou C-H, Yeh C-F, Liu S-H, et al. *Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intensive Care. 2017;7(1):91–107.
128. Baraka A, Zakaria M. *Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies*. Int J Hematol. 2018;108(2):184–91.
129. Tanır Basaranoglu S, Karadag-Oncel E, Aykac K, Ozsurekci Y, Aycan AE, Cengiz AB, et al. *Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients*. J Infect Chemother. 2018;24(1):25–30.
130. El Gendy FM, El-Mekkawy MS, Saleh NY, Habib MSE, Younis FE. *Clinical study of Presepsin and Pentraxin3 in critically ill children*. J Crit Care. 2018;47:36–40.
131. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, Anshory M, Hur M, Di Somma S.

- Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis.* J Matern Neonatal Med. 2018;32(21):1316–24.
132. Savić D, Simović A, Marković S, Kostić G, Vuletić B, Radivojević S, et al. *The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns.* Indian J Pediatr. 2018;85(11):968–73.
 133. Stubljar D, Kopitar AN, Groselj-Grenc M, Suhadolc K, Fabjan T, Skvarc M. *Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) to predict bacterial infection measured in cerebrospinal fluid in children with suspected bacterial meningitis/ventriculitis.* J Clin Microbiol. 2015;53(4):1239–44.
 134. Watanabe N, Ishii T, Kita N, Kanaji N, Nakamura H, Nanki N, et al. *The usefulness of pleural fluid presepsin, C-reactive protein, and procalcitonin in distinguishing different causes of pleural effusions.* BMC Pulm Med. 2018;18(1):176–90.
 135. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, et al. *Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients.* Ann Intensive Care. 2016;6(1):59-69.
 136. Brodska H, Valenta J, Pelinkova K, Stach Z, Sachl R, Balik M, et al. *Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome.* Clin Chem Lab Med. 2018;56(4):658–68.

8 ÖZ GEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mehmet Öztürk

Doğum yeri ve tarihi : Ankara/13.07.1989

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu : Tecilli

İletişim adresi ve telefonu : memozturk@hotmail.com, 0505 402 3015

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2013 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007 Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2013-2014: Pratisyen Hekim

2014-Halen:Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2015-Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve –Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Asist. Dr.

2014-2015 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Arş. Gör.

2013-2014 Ankara Nallıhan Devlet Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Milli Pediatri Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1. Haziran 2016 Ankara, Neonatal Resultasyon Programı (NRP) kursu, katılımcı
2. Nisan 2017 Ankara,
3. Aralık 2017 Ankara, Türkiye Milli Pediatri Derneği 78. Ankara Bölgesel Eğitim Toplantısı, katılımcı
4. Mart 2018 Ankara, Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Derneği Çocuklarda İleri Yaşam Derneği Kursu, katılımcı
5. Mart 2018 Ankara Başkent Üniversitesi 4. Bahar Pediatri Günleri, katılımcı
6. Mart 2018 Ankara Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği Sağlıkta ve Hastalıklarda Beslenme kursu, katılımcı

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar : Diyabetik Ayak Ülserli Hastalarda Ülser Takibinin Ucuz ve Kolay Hale Getirilmesine Yardımcı Akıllı Telefon ve Dijital Fotoğraf Makinesi Tabanlı Hassas Bir Sistem geliştirilmesi (Tübitak 3001 proje no:117E518, Başlangıç AR-GE, Burslu)

VIII- Diğer Bilgiler