



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ'Lİ HASTALARIN
PROGNOZUNU DEĞERLENDİRMEDE sUPAR VE
SAPS II'NİN YERİ**

Arş. Gör. Dr. Havva ALNIKIZIL AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ**

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezini hazırlarken yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan IŐIK, Prof. Dr. Hayri ÖZBEK, Prof. Dr. Yasemin GÜNEŐ, Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ, Prof. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ, Prof. Dr. H. Murat GÜNDÜZ, Yrd. Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN, Yrd. Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ, Yrd. Doç. Dr. Zehra HATIPOĞLU ve Uzm Dr. Ebru BİRİCİK ve Uzm. Dr. Feride KARACAER'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı ve Ameliyathanede görevli teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Dr. HAVVA ALNIKIZIL AYGÜN

Adana-2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni	2
2.2. İnsidans	2
2.3. Patogenez	3
2.4. Risk Etkenleri	4
2.5. Etiyoloji	5
2.6. Tanı	7
2.7. Antibiyotik Tedavisi	8
2.8. Tedaviye Yanıt.....	9
2.9. SAPS	10
2.10. SAPS II	10
2.11. C Reaktif Protein (CRP)	12
2.12. PCT	13
2.13. Laktat	15
2.14. sUPAR	16
3. MATERYAL ve METOD	19
3.1. İstatistik ve Verilerin Sunumu	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. Verilerin Demografik Dağılımları	21
4.2. Verilerin 1. ve 5. Gün Klinik Ölçümlerinin Dağılımları	22
4.3. Verilerin Exitus Durumuna Göre Klinik Ölçümlerinin Dağılımları.....	25
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	42

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömoni önleme stratejisi.....	4
Tablo 2. Bağımsız risk etkenleri	5
Tablo 3. Çoklu ilaç dirençli patojen gelişimi için risk etkenleri	7
Tablo 4. Etken mikroorganizmalar	7
Tablo 5. Ampirik antibiyotik tedavisi	9
Tablo 6. Ventilatör ilişkili pnömonide kötüleşmenin nedenleri	10
Tablo 7. SAPS II skorlama sistemi	11
Tablo 8. SAPS II'nin değişkenleri	12
Tablo 9. Komorbid hastalık dağılımı	22
Tablo 10. 1. Gün ve 5. gün klinik ölçümlerin dağılımları.....	24
Tablo 11. SAPS II dağılımları.....	24
Tablo 12. Değişkenlerin birbirleriyle korelasyon ölçümleri.....	25
Tablo 13. Yoğun bakım verilerine göre demografik ve klinik değişkenlerin dağılımı.....	27
Tablo 14. Logistik regresyon modeli	27
Tablo 15. Cox regresyon modeli	28
Tablo 16. Mortaliteyi tahmin etmede SAPS II skoru için yapılan ROC analizi sonucu.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. uPA ve uPAR'ın şekilsel yapısı ve suPAR oluşumu	17
Şekil 2. Çalışmalarda sUPAR ilişkisi gösterilmiş olan hastalıklar	18
Şekil 3. Hastaların 28 günün sonundaki durumu	21
Şekil 4. 1. Gün ve 5. gün suPAR dağılımı	23
Şekil 5. 1. Gün ve 5. gün PCT dağılımı	24
Şekil 6. 1. Gün ve 5. gün CRP dağılımı	25
Şekil 7. 1. Gün ve 5. gün PCT dağılımı	26
Şekil 8. Hastaların yoğun bakımda kalış sürelerine göre kümülatif yaşam olasılıkları	28
Şekil 9. Mortaliteyi tahmin etmede SAPS 2 skoru için yapılan ROC eğrisi	29

KISALTMALAR LİSTESİ

AİDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BUN	: Blood Ure Nitrogen
FiO₂	: İnspire Edilen Oksijen
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
İDSA	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
NAD	: Nikotin Adenin Dinükleotid
PaO₂	: Parsiyel Arteriyal Oksijen Basıncı
PFAPA	: Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis
ROC	: Receiver Operating Characteric
SAPS	: Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skoru
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLE	: Systemic Lupus Eritromatozus
SOFA	: Sequential Organ Failure Assesment
sUPAR	: soluble Urokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastaların Prognozunu Değerlendirmede sUPAR ve SAPS II'nin Yeri

Giriş; Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların % 28 oranında, % 70'e kadar mortaliteyle birlikte olan VİP gelişme ihtimali vardır. Bu durum agresif tedavi gerektiren yüksek riskli VİP hastalarının erken tanımlanması ihtiyacını doğurur.

Amaç; Yoğun bakımdaki VIP tanısı almış hastaların SAPS II skoru hesaplanarak, yeni bir biomarkır olan sUPAR ile birlikte rutinde kritik hastaların takibinde bakılan CRP, Pct, ve Laktat değerlerinin, hastaların mortalitelerine olan etkilerini değerlendirerek hastalığın prognozu hakkında öngörüde bulunmaktır.

Materyal ve Metod; Bu çalışma prospektif olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul izni alındıktan sonra Kasım 2013-Ağustos 2014 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde yapıldı.

Çalışmamıza yoğun bakım ünitesinde 120 saatten fazla yatan 18 yaş ve üzeri VİP tanısı almış 54 hasta dahil edildi HIV enfeksiyonu olan ve nötropenik hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi. VİP tanısı konulan ilk gün içerisinde SAPS II skorunu oluşturan 17 değişkenin en kötü değerleri alınarak SAPS II hesaplandı ve kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 1. ve 5. gününde sUPAR, CRP, Pct ve Laktat için kanları alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 28. Güne kadar takip edildi ve şifa, takibe devam veya exitus olarak kayıt edildi.

Sonuç; VİP tanısı almış hastalarda sUPAR'IN prognostik bir özelliğinin olmadığı ancak mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olabileceği, SAPS II değerlerinin ise bu hastalarda prognostik özelliklere sahip olduğunu ve artmış sonuçlarının mortalite ile ilişkili olduğu kanısına vardık.

Anahtar kelimeler; SAPS II, sUPAR, Ventilatör ilişkili pnömoni, CRP, PCT, Laktat

ABSTRACT

Role of sUPAR and SAPS II in the Evaluation of Prognoses of the Patients With Ventilator-Associated Pneumonia

Introduction: VAP accompanied by 70% mortality may develop in 28% of the patients ventilated mechanically. This necessitates the early diagnosis and identification of high-risk patients with VAP requiring aggressive treatment.

Aim: Aim of this study is to predict the prognosis of the related condition by calculating SAPS II scores of patients diagnosed with VAP in Intensive Care Unit and assessing the effects on the mortality of patients of sUPAR, a new biomarker, and CRPA, Pct and Lactate values normally considered during the follow-up and monitoring process of critical patients.

Materials and Method: The present study was prospectively carried out in the Intensive Care Clinic of Department of Anesthesiology and Reanimation from November 2013 to August 2014 upon the approval of the Ethics Committee of Çukurova University School of Medicine.

54 patients who have been in the intensive care for more than 120 hours and who are over 18 years old and diagnosed with VAP have been included in our study.

Patients infected with HIV and neutropenic patients were not included in the study. On the first day of diagnosis of VAP, SAPS II score was calculated and recorder by using the worst values of 17 variables of SAPS II score. On the 1st and 5th days, blood samples were collected from the patients included in the study in order to detect sUPAR, CRP, Pct and Lactate values. Patients included in the study were followed-up until Day 28 upon which they were recorded as recovered, under follow-up or exitus.

Conclusion: It was concluded that sUPAR has no prognostic aspect in the patients diagnosed with VAP, whereas it may be an independent risk factor for mortality, and that SAPS II scores have prognostic aspects for these patients and their increased results are associated with mortality.

Keywords: SAPS II, sUPAR, Ventilator-associated pneumonia, CRP, PCT, Lactate

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların % 28 oranında, % 70'e kadar mortaliteyle birlikte olan VIP gelişme ihtimali vardır. Bu durum agresif tedavi gerektiren yüksek riskli VIP hastalarının erken tanımlanmasını sağlayabilecek bir biomarkera ihtiyaç yaratır.¹

sUPAR (soluble urokinase plasminogen activator reseptör) ; ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörün çözünebilir formudur.² Nötrofiller, aktive T lenfositler ve makrofajları da içeren bağışıklık sistemi hücreleri ile endotelial ve malign hücreler üzerinde eksprese olan bir reseptördür.³

Yoğun bakım tedavisinin dinamik bir süreç olması, hastaların tanılarının farklı ve hastalıklarının ciddiyet derecesinin değişken olması ve yandaş hastalıklarının bulunması nedeniyle belirli standardizasyonlara ihtiyaç duyulmuştur. Bu süreç içinde yapılan uygulamaların hastanın iyileşme şansına etkisi ve bu etkinliğin ölçülmesi, yoğun bakım sonuçlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez unsurlardır. Bu etkinliğin ölçülebilmesi için en sık kullanılan parametre mortalitedir. Mortalitenin değerlendirme amacıyla sık kullanılmasının nedeni, yoğun bakım hastalarının yüksek mortaliteye sahip olması, ölümün sensitif, uygun ve anlamlı bir parametre olmasıdır.⁴ Mortalitenin birçok unsurdan etkilenmesi nedeniyle, yoğun bakım sonuçlarının değerlendirilmesinde parametre olarak kullanılabilmesi için belirli standardizasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenlerle yoğun bakım skorlama sistemleri geliştirilmiştir.⁵ SAPS II klinik araştırmalarda kritik hastaları sınıflamak ve popülasyonları karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir.⁶

Çalışmanın amacı; yoğun bakımdaki VIP tanısı almış hastaların SAPS II skoru hesaplanarak, yeni bir biomarker olan sUPAR ile birlikte rutinde kritik hastaların takibinde bakılan CRP, PCT ve laktat değerlerinin, hastaların mortalitelerine olan etkilerini değerlendirerek hastalığın prognozu hakkında öngörude bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda, pnömoni mortalite ve morbidite açısından önemli bir yer tutan hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak dört gruba ayrılmaktadır.⁸

- Toplum kökenli pnömoni
- Ventilatör ilişkili pnömoni
- Hastane kökenli pnömoni
- Sağlık bakımına bağlı pnömoni

Ventilatör ilişkili pnömoni, mekanik ventilasyon uygulanan entübe ya da trakeostomili hastada meydana gelen pnömoni olarak tanımlanmaktadır.⁷ Kılavuzlar, tanı koymak için pnömoni oluşum zamanını, mekanik ventilasyon başlangıcı ile pnömoni oluşumu arasında 48-72 saatlik bir süre olarak kabul etmektedir.⁹ Fakat bazı çalışmalar, mekanik ventilasyondan 48 saat daha erken edinilen pnömoniyi de VİP olarak tanımlamaktadır.¹⁰ Hastanede edinilen pnömonilerin yaklaşık % 80'ini VİP oluşturmaktadır. Aynı zamanda YBÜ'nde en sık görülen enfeksiyondur.⁸

Günümüzde VİP ile ilişkili büyük ikilemler bulunmaktadır;

- a) Altın standart tanı yöntemi yoktur,
- b) Çoklu ilaca dirençli patojenler son yıllarda dramatik olarak artmıştır,
- c) Yeterli antibiyotik başlanması esastır,
- d) Önlemlere hala itirazlar vardır.⁸

2.2. İnsidans

Ventilatör ilişkili pnömoninin gerçek oluşum sıklığını değerlendirmek birçok nedenden dolayı zor görünmektedir.⁸ Hasta popülasyonları araştırmadan araştırmaya değişmekte, VİP tanısı kriteri farklılık (örneğin: klinik ve bakteriyolojik tanılar) göstermektedir. Nazokomiyal trakeobronşit gibi hastanede edinilmiş alt solunum yolu enfeksiyonları ile VİP aynı zamana rastlamaktadır.⁸ Bu nedenle çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre VİP sıklığı % 5,6 - % 82,4 arasında değişmektedir.^{11,12} Buna göre VİP en az travmalı hastalarda ve en çok akut inmeli hastalarda görülmüştür.^{11,12}

Amerika Birleşik Devletleri'nde 24 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan 9080 hastalık bir araştırma sonucunda VİP sıklığı % 9,3 oranında görülmüştür.¹⁰ İlk iki gün, 3-6. gün ve altı günden sonra VİP oluşum epizotlarının oranlarının, sırasıyla, % 45,2, % 29,1 ve % 25,6 olduğu gözlenmiştir. Epizotların çoğu (% 63,2) mekanik ventilasyonun ilk 48 saatinde gerçekleşmiştir. Bunu 48-96 saat arasında olan (% 16) ve 96 saatten sonra olanlar (% 20,8) takip etmiştir.

Hasta sayısı 1014 olan ve ≥ 48 saat mekanik ventilasyon uygulanan bir çalışmada, VİP sıklığı, 14,8 olgu/1000 ventilatör günü olarak bulunmuştur.¹³ Aynı zamanda günlük VİP gelişme riskinin, hastanede yatışın ilk günlerinde en yüksek olduğu görülmüştür (beşinci günde % 3/gün, onuncu günde % 2/gün ve onbeşinci günde % 1/gün).

2.3. Patogenez

Pnömoni, bakterilerin normalde steril alt solunum yollarına girip fazla sayıda bakteri yerleşimi ve kolonizasyonu sonucunda, virülan patojenler ya da lokal konakçı savunmasındaki yetersizliğe bağlı olarak, enfeksiyon oluşturması ile meydana gelmektedir.^{9,14} Bakteriler alt solunum yollarına dört farklı patojenik mekanizma ile ulaşabilmektedir.⁸ Bunlar sırasıyla:

- Komşuluk yoluyla yayılım
- Hematojen yayılım
- İnhalasyon
- Aspirasyondur.

İlk iki mekanizma nadir görülmektedir.¹⁵ Gastrik materyalin inhalasyonu ya da kontamine cihazlar ile (aerosol, bronkoskop, ventilatör devresi, trakeal aspirasyon uygulanması) bakterinin direkt yerleşimi nadiren VİP ile ilişkilendirilmektedir.

Orofarinksi kolonize eden bakterinin aspirasyonu, alt solunum yoluna girişin ana yolunu meydana getirmektedir.⁸

Çoğu kritik hastada, orofaringeal havayollarının patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyonu hastaneye yatışın ilk haftasında gerçekleşmektedir. Bu mikroorganizmalar, endojen (enterik gram negatif bakteri) ya da ekzojen (diğer YBÜ hastalarından çapraz bulaşı ile) olmaktadır. Orofarinkteki patojen kolonizasyonun olası rezervuarları arasında; mide, sinüsler ve diş plakları bulunmaktadır. Fakat pnömoni patogenezine gerçek katkıları hala tartışmalıdır. Endotrakeal tüp, orofarinks ve alt

solunum yolları arasındaki doğal engeli ortadan kaldırmakta ve tüp kafının çevresinden kontamine sekresyonların sızması bakteriyel girişi kolaylaştırmaktadır.^{9,14}

Ventilatör ilişkili pnömoninin oluşumunu kolaylaştıran risk etkenlerinin ortadan kaldırılması önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu doğrultuda VIP'i önleme stratejisi geliştirilmiştir (Tablo 1).¹⁶

2.4. Risk Etkenleri

Ventilatör ilişkili pnömoninin birçok risk etkeni olup hastaya bağlı olanlar önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bunlar arasında: erkek cinsiyet, mevcut pulmoner hastalık, koma, AIDS, kafa travması, yaş>60, beyin cerrahisi işlemleri ve çoklu organ yetmezliği sıralanabilir.¹⁷

En önemli etki edilebilir risk etkeni, riski yaklaşık 3-21 kat artıran mekanik ventilasyon olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Endotrakeal tüp, kafın çevresindeki sekresyonların drenajını sınırlamakta, bakteriyel çoğalmayı kolaylaştırmakta, kolonizasyon için iyi bir odak oluşturmakta ve öksürük ile silyer temizlemeyi bozmaktadır.⁸ Ayrıca mekanik ventilasyondaki hastalar, mikroorganizma kaynağı olabilen diğer aletlere (nebülizatör ya da nemlendiriciler gibi) gereksinim duymaktadır. Enfeksiyon riski mekanik ventilasyonun 8-10. gününde en yüksektir¹⁹ ve mekanik ventilasyon süresi arttıkça risk artmaktadır.¹³

Tablo 1. Ventilatör ilişkili pnömoni önleme stratejisi

Entübasyon öncesi	Solunum yetmezliği nedeninin belirlenmesi Non invaziv mekanik ventilasyonun denenmesi
Entübasyon süreci	Midenin aşırı distansiyonunun önlenmesi Oroendotrakeal yolun seçilmesi
Entübasyon sonrası (veri destekli)	Oral yoldan gastrik sondanın takılması Başın 30-45° yükseltilmesi El hijyeninin sağlanması Sadece gerekince devrenin değiştirilmesi Kapalı aspirasyon sisteminin kullanılması Sürekli subglottik aspirasyon yapılması Sedasyonun en aza indirilmesi Weaning protokolünün uygulanması
Entübasyon sonrası (tartışmalı)	Erken enteral beslenmenin başlanması Selektif barsak dekontaminasyonunun yapılması Rotasyonel antibiyotik uygulanması Antibiyotik kaplı endotrakeal tüp kullanılması

Yeniden entübasyondan daha çok kazara ekstübasyon, VİP sıklığını arttırmaktadır.²⁰ Nazogastrik sonda ile enteral beslenme, postpilorik tüpten daha çok VİP gelişimine neden olmaktadır.^{13,17} Nazogastrik tüp, reflü ve sonucunda havayolu kolonizasyon riskini arttırmaktadır. Antiasitler ve H2 blokerleri, gastrik kolonizasyonu kolaylaştırmakta ve VİP oluşumuna katkı sağlamaktadır.⁸ Orofaringeal sekresyonların inhalasyonunu kolaylaştıran diğer etkenler VİP gelişimini arttırmaktadır. Bu etkenler arasında supin pozisyon, sedasyon, hastanın YBÜ'nden transportu, subglottik aspirasyon, kaf basıncının 20 cmH₂O'dan daha az olması, trakeostomi ve aerosol tedavisi sayılmaktadır.^{8,19,21} Ventilatör ilişkili pnömonide bağımsız risk etkenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.²²

2.5. Etiyoloji

Çok çeşitli bakteriler VİP oluşturmaktadır ve sıklıkla polimikrobiyaldir.²³⁻²⁵ Gram negatif enterik basiller, *P. Aeruginosa* ve *S. Aureus* etiyojide yer almaktadır. Bununla birlikte etkenler hasta gruplarına, YBÜ'nin türüne, sürece, hastaneye ve ülkelere göre değişmektedir.²⁵

Tablo 2. Bağımsız risk etkenleri

Konakçıya ait	Müdahaleye bağlı	Diğer
Albumin<2,2 g/dl	H2 blokerler, antiasitler	Mevsim (kış, sonbahar)
Yaş>60	Paralitik ilaçlar, sedasyon	
ARDS	Kan ürünü>4 ünite	
KOAH	Kafaiçi basınç monitörü	
Koma	Mekanik ventilasyon>2 gün	
Yanık, travma	PEEP	
Organ yetmezliği	Sık devre değişimi	
Hastalığın şiddeti	Tekrar entübasyon	
Mide içeriğinin aspirasyonu	Nazogastrik sonda	
Mide kolonizasyonu	Supin pozisyon	
Üst solunum yolu kolonizasyonu	YBÜ dışına transfer	
Sinüzit	Antibiyotik kullanım öyküsü	

Patojene bağlı olarak spesifik risk etkenlerinin ayırt edilmesi için birçok araştırma yapılmıştır. Anaeroblara bağlı oluşan VİP için bağımsız risk etkenleri olarak; bilinç düzeyinde değişiklik ve medikal YBÜ'ne kabul gösterilmektedir.²⁶ Sefepime daha önce maruz kalma ve trakeostomi, travma hastalarında *Stenotrophomonas maltophilia*'ya bağlı VİP ile ilişkilendirilmiştir.²⁷ Sitotoksik kemoterapi ve kortikosteroidler, *L.*

Pneumophila'ya bağlı pnömoni ile bağlantılı bulunmuştur.²⁸ Beyin cerrahisi, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS- *acute respiratory distress syndrome*), kafa travması ve geniş hacimli pulmoner aspirasyon *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı VİP ile ilişkilendirilmiştir.²⁹ Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önceden antibiyotik kullanılmış olması ve 8 günden uzun mekanik ventilasyon süresi, *P. Aeruginosa*'ya bağlı VİP ile ilişkili iken³⁰ koma *S. Aureus*'a bağlı VİP ile ilişkilendirilmiştir.³¹

Ventilatör ilişkili pnömoninin başlama zamanı (erken başlangıçlı ya da geç başlangıçlı) VİP etiyolojisini etkilemektedir. Erken başlangıçlı VİP'te esas patojenler olarak *S. Pneumoniae*, metisilin duyarlı *S. Aureus*, *H. İnfluenzae* ve Gram negatif enterik basiller ayırt edilmiştir.³² Geç başlangıçlı VİP'te esas patojenler olarak Metisilin Dirençli *S. Aureus* (MRSA- Methicillin-resistant *S. aureus*), *P. Aeruginosa*, *A. Baumannii* ve *S. Maltophilia* olarak *S. Pneumoniae*, metisilin duyarlı *S. Aureus*, *H. İnfluenzae* ve Gram negatif ayırt edilmiştir. Erken ve geç başlangıçlı VİP ayırımı yararlı olmasına karşın, gün sayısı hakkında bir uzlaşma bulunmamaktadır.⁸ Literatüre göre eşik gün sayısı 3 ve 7 arasında değişmektedir.¹⁴ Benzer şekilde eşik gün sayısının, hastanede yatış günü mü yoksa mekanik ventilasyonda kalış süresi mi olduğu da açıklığa kavuşmamıştır.³² Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) kılavuzunda gün ayırımı '5 gün' şeklinde belirtilmiştir.⁹ Bu olası etiyolojik patojenler arasında çoklu ilaç direnci olan patojenler son yıllarda dramatik olarak artmaktadır. Bu direnç özelliğinin ortaya çıkışı birçok etkene bağlı meydana gelmektedir (Tablo 3).^{8,9} Majör risk etkeni olarak hastanede (ve/veya mekanik ventilasyon) yatış süresi ve daha önce antimikrobiyal ajanlara maruz kalma gösterilmektedir.^{23,24,33-36} *Candida* ve *Aspergillus* gibi fungal türlere ya da influenza, parainfluenza, adenovirüs ve respiratuar sinsityal virüs gibi virüslere bağlı VİP nadir gelişmektedir.⁹ Ventilatör ilişkili pnömonide etken patojenler tablo 3'de özetlenmiştir.^{8,37}

Tablo 3. Çoklu ilaç dirençli patojen gelişimi için risk etkenleri

90 gün içinde antibiyotik tedavisi alınmış olması
Yakın zamanda ≥ 5 gün hastanede yatmış olması
Hastane ya da topluma özgü antibiyotik direnci gelişiminin sık olması
İmmüsupresif hastalık ya da tedavi uygulanması
Kronik diyaliz uygulaması
Çoklu ilaç direnci olan aile bireyinin bulunması

2.6. Tanı

Çok uzun süreden beri VIP tanısına yaklaşım uzmanlarca tartışılmaktadır. Bazıları, günümüzde son derece duyarlı görülen ve radyolojik, klinik, biyolojik belirtilere dayanan klinik yaklaşımı önermiştir. Diğerleri ise, özellikle antibiyotik tedavisinin yeni başladığı ya da değiştirildiği hastalarda, duyarlılığı yetersiz görülen ve hem patojeni hem de mikroorganizmayı tanımlamak için alt solunum yolu sekresyonlarının pozitif kültür sonuçlarına dayanan bakteriyolojik stratejiyi önermektedir.⁸ Genellikle tanısal yaklaşım iki başarılı basamağa dayanmaktadır:

- pnömoni tanısı oluşturulmalı ve
- etiyojik patojenler ayırt edilmelidir.⁹

Tablo 4. Etken mikroorganizmalar

Patojen	Sıklık (%)
Pseudomonas aeruginosa	24,4
Acinetobacter spp.	7,9
Stenotrophomonas maltophilia	1,7
Enterobakteriler	14,1
Haemophilus spp.	9,8
Staphylococcus aureus	20,4
Streptococcus spp.	8
Streptococcus pneumoniae	4,1
Koagülaz negatif staphylococci	1,4
Neisseria spp.	2,6
Anaeroplara	0,9
Fungus	0,9
Diğer	3,8

Hem pulmoner (pürülan balgam, oksijenlenmede azalma, göğüs filminde infiltrasyonlar) hem de enfeksiyon (ateş ya da hipotermi, lökositöz ya da lökopeni ve taşikardi) belirti ve bulgularını içeren hastada pnömoni akla gelmelidir. Ancak bu belirti ve bulgular pnömoniye özgül değildir. Çoğu inflamatuvar süreç, akciğer dışı enfeksiyon hastalıkları, pulmoner ödem, pulmoner emboli, pulmoner kontüzyon, trakeobronşit ve ateletazi ayırıcı tanıları arasında bulunmaktadır.^{8,38} Bu kriterlerin duyarlılığını artırmak

ve yanlış pozitif tanıyı önlemek için güncel kılavuzlar hepsinin kombinasyonunu önermektedir.⁹ Yeni ya da ilerleyici göğüs filmi infiltrasyonuna ilave üç majör klinik bulgunun en az ikisinin varlığı, en uygun kombinasyon olarak görülmektedir.³⁹

Pnömoniye yol açan organizmaların ayırt edilmesi için birçok teknik önerilmektedir. Kan kültürü nadiren pozitifleşmektedir. Diğer yandan pozitif olması şiddetli bir akciğer dışı enfeksiyon odağını yansıtmaktadır.⁴⁰ Pozitif plevral effüzyon kültürü genellikle özgül olarak düşünülmektedir, fakat enfeksiyonun plevraya yayılımı nadiren gerçekleşmektedir.⁸ Birçok örnekleme yönteminden majör olanları, endotrakeal aspirasyon ve bronkoskopik tekniktir. Çeşitli mikrobiyolojik teknikler de (Giemsa ve gram boyama ile kültürler) uygulanmaktadır. Tüm bu tekniklerden hangisinin en iyi yöntem olduğunu ayırt etmek güçtür çünkü veriler arasında çelişki bulunmaktadır.⁸

Amerikan Toraks ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneklerinin kılavuzu ise karma bir tanısal yaklaşımı önermektedir.⁹ Buna göre:

- a) Üç tane enfeksiyon bulgusundan (ateş > 38°C, lökositoz/ lökopeni, pürülan sekresyon) en az ikisinin varlığında yeni yada ilerleyici pulmoner infiltrasyon varlığı,
- b) VİP şüphesi varsa alt solunum yollarından örnek alınıp mikroskopik ve kültür ile değerlendirilmeli ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı,
- c) 2 ve 3. günlerde kültür sonuçları ile klinik değerlendirilmeli.

Tüm bu tanısal yaklaşımları; mekanik ventilasyondaki hastanın günlük eksiksiz muayenesi, akciğer grafisinin çekilmesi, arteriyel oksijen saturasyonuna bakılması ve diğer laboratuvar testlerin takip etmesi esas olarak görülmektedir. Ventilator ilişkili pnömoni tanısından kuşkulandığında, fizik muayene ile diğer olası enfeksiyon kaynaklarının da araştırılması gerekmektedir.⁸ Ventilator ilişkili pnömoni tanısında, solunum yolu örneklerinin kantitatif kültürü, kalitatif ya da semikantitatif kültürlerden daha uygun görülmektedir.⁹

2.7. Antibiyotik Tedavisi

Ventilatör ilişkili pnömoninin tedavisinde uygun antibiyotik tedavisinin hemen başlanması asıl basamağı oluşturmaktadır.³³ Yetersiz antibiyotik tedavisi başlanması anlamlı düzeyde artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir.⁴¹⁻⁴³ Tedavi başlangıç zamanı, sonucu etkileyen önemli bir etken olarak görünmektedir.⁴⁴

Uygun antibiyotik tedavisi; uygun dozda, tüm etyolojik patojenleri kapsayan ve en az biri akciğer dokusuna iyi penetre olan tedavi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca çoklu ilaç direnci olan patojenlerin risk etkenlerinin varlığı da antibiyotik seçimini etkilemektedir. Antimikrobiyal ajan seçiminde, aynı zamanda hastanın karakteristik özellikleri (yandaş hastalıklar), daha önce verilen antibiyotik sınıfı ve lokal mikrobiyolojik verileri de göz önünde bulundurulmaktadır. Yakın zamanda antibiyotik verilmiş olması aynı sınıfa direnç gelişmesine neden olabilmektedir. Diğer taraftan VİP tedavi olmamış ya da tekrar alevlenmiş ise farklı bir sınıf ilaç uygulanması gerekmektedir.⁸ Bu durumla ilgili olarak Ioanas ve ark.⁴⁵ VİP'e neden olan patojenleri belirlemek için ATS kılavuzlarının etkinliğini göstermişlerdir. Ancak antimikrobiyal rejimin uygunluğu yeterli görülmemiştir. İbrahim ve ark.⁴⁶ lokal mikrobiyolojik verilerine uyarlanan yerel kılavuzların, uygun ampirik antibiyotik tedavisinde başarı oranını artırdığını göstermiştir. Michel ve ark.⁴⁷ VİP başlangıcından önce mekanik ventilasyondaki hastadan haftada iki kez alınan endotrakeal aspiratların kantitatif kültürlerinin, VİP geliştiğinde bronkoalveolar lavaj kültürlerindeki organizmalar ile aynı olduğunu bulmuşlardır. Ventilatör ilişkili pnömonide ampirik antibiyotik tedavisine örnek Tablo 5'de görülmektedir.⁹

Tablo 5. Ampirik antibiyotik tedavisi

Etken patojen	Önerilen antibiyotik
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Seftriakson
<i>Haemophilus influenzae</i>	ya da
Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	levofloksasin/siprofloksasin
Antibiyotik duyarlı enterik gram (-) basil	ya da
<i>Escherichia coli</i>	Ertapenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter species</i>	
<i>Proteus species</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	

2.8. Tedaviye Yanıt

Yeterli ve uygun antibiyotik tedavisinin başlangıcından 48-72 saat sonra, genellikle iyileşme gözlenmektedir.⁸ Hızlı bir klinik kötüleşme meydana gelmedikçe, antibiyotik tedavisinin değiştirilmemesi gereklidir.⁹ İki klinik değişken, ateş ve hipoksemi, tedaviye yanıtın en iyi belirteci olarak değerlendirilmektedir. VİP'li hastalarda kötüleşme nedenleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Ventilator ilişkili pnömonide kötüleşmenin nedenleri

Etkenler	Yorum
Yanlış ön tanı	Pulmoner emboli Konjenital kalp hastalığı Akciğer kontüzyonu Atelektazi Kimyasal pnömoni ARDS Pulmoner hemoraji
Konakçı etkenleri	Altta yatan ölümcül durum Yaş>60 Önceki pnömoni Önceki antibiyotik tedavi Kronik akciğer hastalığı
Bakteriyel etkenler	Bakteri dirençli olabilir Bakteri dışı etkenler - Mikobakteri - Virüs - Fungus Eradikasyonu güç bakteriler
Komplikasyon gelişmesi	İlk pnömoninin komplikasyonları - Ampiyem - Akciğer absesi Diğer enfeksiyonlar - Üriner sistem enfeksiyonu - Kateter ilişkili enfeksiyon - Sinüzit - Psödomembranoz enterokolit İlaç ateşi, pulmoner emboli, sepsis

2.9. SAPS

İlk olarak 1984 yılında APACHE skoruna alternatif olarak kullanıma sunulmuştur. Yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde kolay ölçülen 14 fizyolojik değişkenin normalden sapma derecesinin değerlendirilmesiyle elde edilir. Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikler 0-4 arası puanlanır ve yaş için 0-4 arası puan eklenir.⁴⁸ APACHE sistemi ile karşılaştırıldığında, uygulanması daha basit ve hesaplaması kısa süren bu sistemin dezavantajı, kronik sağlık durumunun değerlendirmeye alınmamış olmasıdır.⁶

2.10. SAPS II

1993 yılında, 12 farklı ülkedeki 137 yoğun bakım ünitesinden elde edilen verileri kullanarak, 37 değişken değerlendirilmiş ve 17 değişkene indirgenmiş, böylece SAPS II geliştirilmiştir.⁴⁹ Bunlar 12 fizyolojik değişken, yaş, yoğun bakıma kabul tipi (planlı cerrahi, planlı olmayan cerrahi ya da tıbbi) ve altta yatan hastalıkla ilgili üç değişkenden [kronik sağlık durumu, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), metastatik

kanser ve hematolojik malignite] oluşmaktadır (Tablo 7). Her değişkene farklı puanlar verilmektedir (Tablo 8).⁶

Fizyolojik değişkenler için, yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerler hesaplama için kullanılır. SAPS II skoru spesifik hasta grupları için kullanmaya uygun değildir. Ayrıca, SAPS II'nin tahmin gücünün doğruluğu yoğun bakımda hastanın yatış süresi boyunca zamanla kaybolabilir. Sadece beş günden az kalan hastalar için mortalite tahmini doğru olarak kalmaktadır.⁶

SAPS puanı ne kadar yüksekse mortalite aynı oranda artar. SAPS II sistemi oluşturulurken yanık hastaları, koroner yoğun bakım hastaları, kardiyovasküler cerrahi hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. SAPS II, hastaları gruplayarak mortaliteyi hesaplamayı amaçladığı için kişisel mortalite tayini ve buna göre tedavi planlanması amacıyla kullanılmamalıdır. Verileri toplamak çok basit ve hızlıdır. Klinik araştırmalarda kritik hastaları sınıflamak ve popülasyonları karşılaştırmak için kullanılmaktadır.⁶

Tablo 7. SAPS II skorlama sistemi ⁶

Geliş özelliği		Kronik hastalık		GlaskowKomaSkoru	
Cerrahi-planlanmış	0	Yok	0	14-15	0
Medikal	6	Metastatik karsinom	9	11-13	5
Cerrahi-acil	8	hematolojik malignite	10	9-10	7
		AIDS	17	6-8	13
				<6	26
Yaş		Sistolik Kan basıncı (mmHg)		Kalp atım hızı/dk	
<40	0	<70	13	<40	11
40-59	7	70-79	5	40-69	2
60-69	12	100-199	0	70-119	0
70-74	15	>200	2	120-159	4
75-79	16			>160	7
>80	18				
Vücut ısısı Oc		PaO2/FiO2 (mmHg)		İdrar çıkış L/gün	
<39	0	<100	11	>1	0
>39	3	100-199	9	0,5-0,99	4
		>200	6	<0,5	11
Serum üre /BUN		Lökosit sayısı /m3		Potasyum(mEq/L) (mg/dl)	
<28	0	<1000	12	3	3
28-83	6	1000-19.000	0	0	3-49
>84	10	>20.000	3	>5	3
Sodyum (mEq/L)		Bikarbonat (mEq/L)		Bilirubin (mg/dL)	
>145	1	>20	0	<4	0
125-144	0	15-19	3	4-5,9	4
<125	5	<15	6	>6	9

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; **FiO2:** İnspire Edilen Oksijen; **PaO2:** Arteriyel Parsiyel Oksijen

Tablo 8. SAPS II'nin değişkenleri ⁶

Değişken	Tanımlama
Yaş	Doğum gününe göre
Kalp hızı	Kalp hızının 24 saatteki yüksek yada düşük en kötü değeri
Sistolik kan basıncı	Kalp hızındaki metod
Vücut ısısı	En yüksek değer
PaO ₂ /FiO ₂ oranı	Ventilasyon ya da sürekli pulmoner arter basıncı monitorisasyonu varsa en düşük değer
İdrar çıkışı	24 saatten az kalmışsa kaldığı süreye göre
Serum üre ya da serum nitrojen seviyesi	En düşük değer
Lökosit sayısı	Ölçülen en kötü değer
Bilirubin seviyesi	Ölçülen en kötü değer
Serum potasyum seviyesi	Ölçülen en kötü değer
Serum sodyum seviyesi	Ölçülen en kötü değer
Serum bikarbonat seviyesi	En düşük değer
Glaskow koma skoru	Sedasyon verilmişse önceki değer
Yatış özelliği	Planlanmış cerrahi/ acil cerrahi/medikal tanı
AIDS	HIV(+) beraberinde pnömoni, kaposi sarkomu, lenfoma gibi komplikasyonların birkaçı varsa
Hematolojik malignite	Lenfoma, akut lösemi, multipl miyeloma
Metastatik kanser	Cerrahi yada diagnostik yöntemlerle tespit edilmiş

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; **FiO₂:** İnspire Edilen Oksijen; **PaO₂:** Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı

2.11.C Reaktif Protein (CRP)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda *S.pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir.^{50,51} Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur.^{52,53}

Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner.⁵³⁻⁵⁵ Serum seviyesi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir.⁵² Özel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip (hs-CRP) bir CRP türevidir de klinikte kullanılmaktadır. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁵⁶ Nötrofil ve makrofaj gibi

inflatuar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin -6, interlökin -1 ve Tümör nekrozis faktör- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler.⁵⁷ CRP proinflatuar ve antinflatuar etkiye sahiptir. Proinflatuar etkileri kompleman sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonunu sağlarken, en önemli rolü antiinflatuar etkisidir.^{58,59} Kalsiyum varlığında fosfokolin parçalarına bağlanabilir. Fosfokolin mikrobiyal polisakkaritlerde bulunduğundan konak savunmasına, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine imkân sağlar.⁶⁰ Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer % 88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür.⁶¹ 10-50 mg/L arasında hem bakteriyel ve hem de adenovirus, sitomegalovirus, kabakulak ve bazı organ tutulumu yapan virüslerde yüksek olabilir. Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır.^{55,62} Bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonun ilk saatlerinde CRP normal olabilir. Şüpheli durumlarda seri ölçümler yapılmalıdır.⁶³ CRP enfeksiyonun belirlenmesinde ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir.⁶⁴ Ayrıca serum CRP'nin nonenfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde de etkili olabileceği değişik çalışmalarla incelenmiştir.⁶⁵ Örneğin çocukluk çağında sık görülen PFAPA'da, enfeksiyon tespit edilmemesine rağmen CRP değeri 100mg/L nin üstüne çıkabilmekte ve 2-3.günlerde pik yapabilmektedir.⁶⁶ Çocuklarda yapılan bir çalışmada sonradan ortaya çıkan mastoidektomi için prediktif olduğu belirtilmiştir.⁶⁷

Akut romatizmal ateşte eritrosit sedimantasyon hızı ile birlikte CRP ve lökosit sayısında artış oluşu bildirilmiştir.⁶⁸ Alerjik rinit, nazal polipli kronik rinosinüzitli ve nazal polipsiz KRS gruplarında periferik kan hs-CRP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁶⁹ Başka bir çalışmada tonsillit ve tonsiller hiperplazili hastalarda CRP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.⁷⁰

2.12. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton(kDa) olan, 116 aminoasid içeren polipeptid yapısında bir hormondur. Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında

Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin, preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidden sentez edilir.^{71,72}

Enfeksiyon sırasında salgılanan prokalsitoninin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğer, akciğer ve barsaklardaki nöroendokrin hücrelerden salgılanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca lökositler ve monosit/makrofaj sistemi hücrelerinin de PCT'nin salgılanma yeri olacağını bildiren çalışmalar da mevcuttur. PCT'nin serumdan kaybolma yolu da tam anlamıyla bilinmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, PCT'nin birikmediği ve kan düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. PCT'nin muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz sonucu parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin biyolojik görevinin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Enflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkışı enflamasyonda bir görevinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar, bakteri endotoksinin (lipopolisakkarit (LPS)) PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğunu ortaya koymuştur. Fakat klinik gözlemler, TNF-alfa, IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığını göstermektedir. Sıcak çarpması, akut yanıklar, yenidoğan dönemi ve ağır travma sonrasında, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT'nin yükselmesi bunu desteklemektedir. Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise PCT artışına neden olmazlar. Bu nedenle, PCT en çok bakteriyel hastalıklar ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca ciddi sistemik enfeksiyona neden olan sepsis, bakteriyemi, menenjit, mantar enfeksiyonlarında da serum PCT düzeyi yüksek bulunmuştur.^{71,73,74}

Sağlıklı bireylerde, az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonu PCT yapımını uyarır. PCT düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek düzeye erişir. 12 saat süreyle de yaklaşık aynı düzeyde kalır. Sonraki iki gün içerisinde ise normal düzeyine iner. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir.⁷⁵

Yenidoğanda ilk iki gün PCT düzeyi fizyolojik olarak yüksek saptanıp üçüncü günden sonra yetişkin düzeyi olan 0.5 ng/ml düzeyinin altına iner. Doğumda 2 ng/ml olan düzey 18-30. saatler arasında 21 ng/ml'ye çıkarak pik yapar. Bu yüzden referans aralıkları ilk 2 gün değişiklik gösterir.⁷⁶⁻⁷⁸

PCT'nin bu özellikleri nedeniyle yenidoğan döneminde hatta ilk günlerde bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Klinik araştırmalarda erken (ilk 2 gün) yenidoğan bakteriyel enfeksiyonlarının belirlenmesinde PCT yanıtının duyarlılığı % 92.6, özgüllüğü ise %97.5, geç bakteriyel enfeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılığın ve özgüllüğün % 100 olduğu bildirilmektedir.⁷⁹ Yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında PCT, CRP'den daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.^{79,80}

2.13. Laktat

Glikoliz, glikozun anaerobik koşullarda pirüvat üzerinden laktata dönüştüğü reaksiyonlar dizisi olarak tanımlanır. Esasen glikozdan pirüvat oluşuncaya kadarki reaksiyonlar anaerobik koşullarda ve aerobik koşullarda aynıdır ve bu olaylar dizisi de glikoliz olarak bilinir; pirüvattan sonraki olaylar ayrıca incelenir.

Glikoliz vasıtasıyla oluşan pirüvatın akıbeti için üç alternatif katabolik yol vardır: Glikoliz yolunda gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sırasında oluşan NADH, aerobik organizmalar veya dokularda aerobik şartlar altında, elektronlarının mitokondriyal solunum (oksidatif fosforilasyon) sürecinde O₂'e geçmesi suretiyle yeniden NAD⁺ haline oksitlenir. Ancak anaerobik şartlar altında glikoliz yoluyla oluşan NADH, O₂ vasıtasıyla yeniden NAD⁺ haline oksitlenemez. Glikolizin devamı için NAD⁺ gerekli olduğundan, oluşan NADH, bir başka reaksiyon vasıtasıyla yeniden NAD⁺ haline oksitlenmelidir ki bu reaksiyonlardan biri laktat dehidrojenaz (LD, LDH) enzimi tarafından katalizlenir ve pirüvat, laktata indirgenir. Laktat, kan yoluyla kas hücrelerinden karaciğere taşınır ve hepatik laktat dehidrojenaz etkisiyle pirüvata dönüştürülür. Pirüvat da glukoneojenez yoluyla tekrar glukozu dönüştürülebilir. Glukozun ekstrahepatik dokularda laktata dönüşmesinin ardından laktatın karaciğerde tekrar glukozu dönüşmesi Cori döngüsü olarak bilinir.⁸¹

Laktat; anaerobik solunumun bir yan ürün olup; karaciğer ve böbrek yardımıyla kandan temizlenir. Günlük laktat üretimi 1400 mmol'dür. Normal serum laktat değeri 0,3-1,3 mmol/l'dir. Tüm dokulardan anaerobik solunum sonucu oluşan pirüvatın ürünüdür. Karaciğer laktat klirensi için primer organ olup; normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler. Oluşan laktatın %20-40 kadarı böbrekler tarafından

metabolize edilerek temizlenir. Hipoksi dönemlerinde laktat enerji sağlamak amacıyla glukoza dönüşmektedir.⁸²

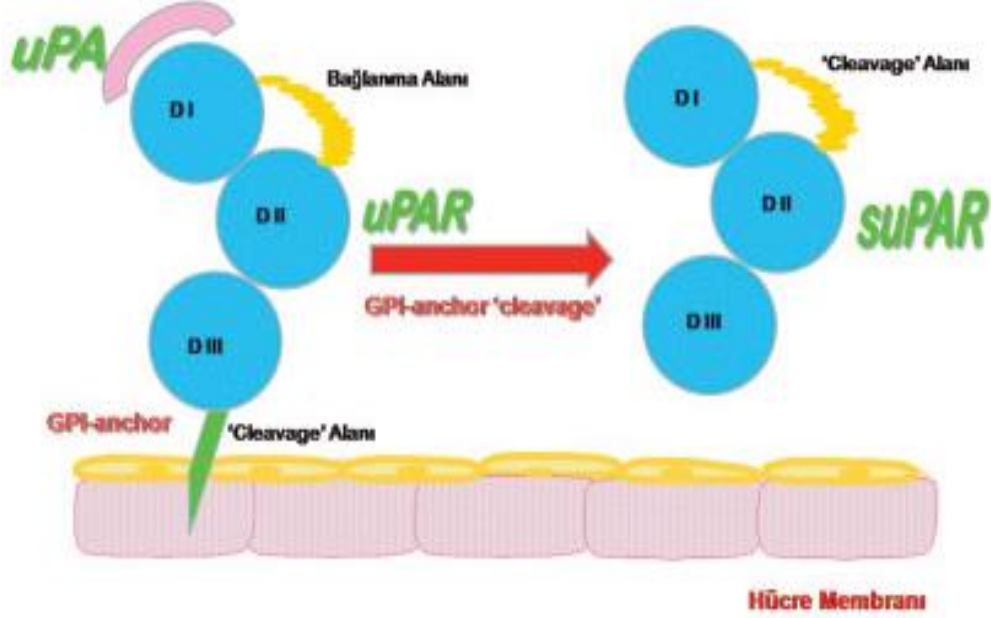
Laktik asidoz tip A ve tip B olarak iki gruba ayrılır. Tip A daha sık görülmekte olup - doku perfüzyonu bozuk olan hastalarda-, hipoksi varken veya yokken oluşabilir.

Tip B laktik asidoz ise bazı ilaç, kimyasal, toksik bileşenlere veya laktat birikimine sebep olabilen genetik bozukluklara bağlı oluşur.⁸² Tip B laktik asidozda sistemik hipoperfüzyon yoktur. Bu formda hücrel metabolizma düzeyinde bozulma görülmektedir. En önemli sorun azalan kan pH ile miyokard depresyonu ve oluşabilecek fatal kardiyak aritmilerdir. pH 7,2'nin altında bu etki daha da kendini göstermektedir. Sürekli laktik asit infüzyonu ile yapılan in vivo köpek modellerinde; pH 7,1'in altındayken; laktik asidin sol ventrikül üzerine direkt negatif inotrop etkisi olduğu gösterilmiştir. Azalmış intrasellüler pH, miyokardiyal kontraktiliteyi bozmaktadır. Sepsis ve septik şok; laktik asidoz nedenleri arasında yer almaktadır. Sepsis; sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda enfeksiyöz bir ajan ya da durumun saptanmasıdır. Septik şok ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsise bağlı hipoperfüzyon durumudur. Bunlarla birlikte organ disfonksiyonu veya hipoperfüzyona bağlı anormallikler mevcuttur.⁸²

2.14. sUPAR

Urokinaz-tip plazminojen aktivator sistemi, serin proteaz urokinaz-tip plazminojen aktivator (uPA), uPA reseptörü(uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden (or: PAI'leri) oluşan proteaz sistemidir. Urokinaz-tip plazminojen aktivatoru ve uPAR, çoğunlukla notrofil, monosit, makrofaj ve aktive T hücreleri gibi kan hücrelerinden salınırlar ve hücre adezyonu, migrasyon, differansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immun fonksiyonlarda rol alırlar. İnflamasyon ve enfeksiyöz yanıtlarda, lökositlerde uPAR miktarı artar, uPA'nın uPAR'a bağlanması ile ekstrasellüler matriksin proteolizi için hücre migrasyonu etkinleşir. uPAR, ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek, hücre adezyon ve migrasyonunu artırır. Aynı zamanda, integrinlere bağlanma intrasellüler sinyal artışına neden olarak, hücre differansiyasyonunu ve proliferasyonunu indükler. Ek olarak, plazminojen aktivasyon sistemi anjiyogenezde önemli rol oynar.⁸³ İnflamatuvar uyarı sonucu kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar, hücre yüzeyinden dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan

sUPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) oluşumuna neden olurlar. (Şekil 1).⁸⁴ sUPAR direkt kemotaktik özelliği ile monosit, notrofil gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır.⁸⁵

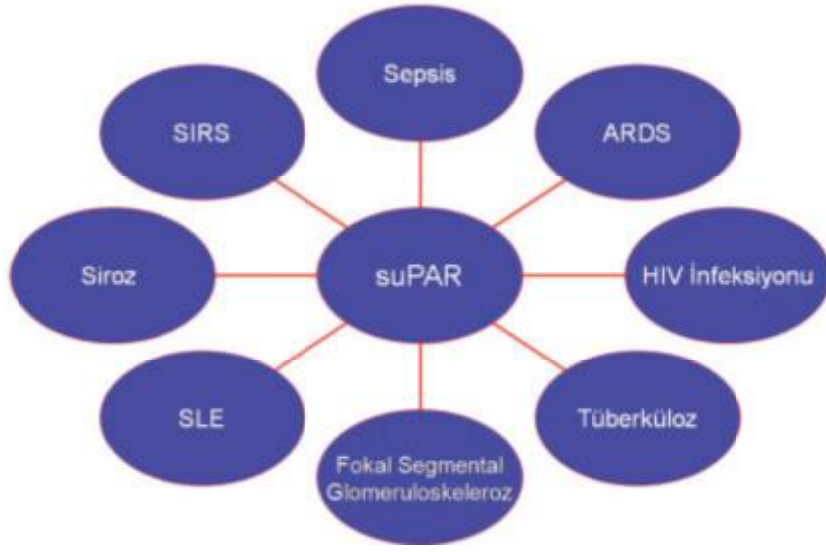


Şekil 1. uPA ve uPAR'ın şekilsel yapısı ve sUPAR oluşumu

sUPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış sUPAR seviyeleri, immün ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir.

İnflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir. sUPAR düzeyi, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar, pnömokoksik pnömoni ve pürülan menenjitte sağkalımı öngörebilir.(Şekil 2).^{86,87}

sUPAR kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, tükürük, meni, perikardiyal, plevral, peritoniyal gibi diğer organik sıvılarda ölçülebilir.



Şekil 2. Çalışmalarda suPAR ilişkisi gösterilmiş olan hastalıklar

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma prospektif olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul izni alındıktan sonra Kasım 2013-Ağustos 2014 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde yapıldı.

Çalışmamıza 54 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri aşağıda verildi.

1. yoğun bakım ünitesinde 120 saatten fazla yatmak,
2. Yaşın 18 den fazla olması,
3. Hastada VİP tanı kriterlerinin olması,

- Başka bir neden olmaksızın akciğer grafisinde yeni veya progressif infiltrasyon, kavite

- Mekanik ventilasyon uygulamasından 48 saat sonra pozitif trakeal aspirasyon kültürüne özdeş pozitif kan veya plevra kültürü

- Bulguların MV uygulaması başlangıcından en az 48 ssat sonra ortaya çıkmış olması

- Şunlardan en az ikisinin pozitif olması: Ateş, lökositoz, pürülan trakeal aspirat HIV enfeksiyonu olan ve nütropenik hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi.

Entübasyondan 48 saat sonra kriterlere uyan VIP tanısı almış hastaların yaş, cinsiyet, tanı ve ek hastalıkları kaydedildi. Hastaların kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı değerleri saptandı. VİP tanısı konulan ilk gün içerisinde SAPS II skorunu oluşturan 17 değişkenin (yoğun bakıma kabul tipi, yaş, vücut ısısı, BUN\üre, sodyum, kronik hastalık, sistolik kan basıncı, Pao₂\Fio₂, lökosit sayısı, sodyum bikarbonat, Glaskow koma skalası, nabız, idrar debisi, potasyum, bilirubin) en kötü değerleri alınarak SAPS II hesaplandı ve kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 1. ve 5. gününde sUPAR, CRP, PCT ve laktat için kan alındı.

sUPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler sUPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° deep-freezer dolapta saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

PCT ve CRP düzeylerini belirlemek için periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. Laktat düzeyi ölçümü için ise arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı.. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Hastaların sUPAR, CRP, PCT ve laktat için eş zamanlı kanları alınmış oldu.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 28. Güne kadar takip edildi ve şifa, takibe devam veya exitus olarak kayıt edildi.

3.1. İstatistik ve Verilerin Sunumu

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenlerde de Mann Whitney U testi kullanıldı. Skorumla sistemiyle hesaplanan puanlardan, lojistik regresyon formülleri kullanılarak öngörülen mortalite oranı hesaplandı. Mortaliteyi tahmin etmede SAPS II skoru için kesim değeri belirlemek amacıyla ROC analizine başvuruldu.

Exitusu etkileyen bağımsız risk faktörleri ise lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlendi. Yoğun bakımda kalış süresinin mortalite üzerine etkisini ölçmek için de Cox Regresyon Analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'nın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi r^3 0.91 ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; 0.90 £ r^3 0.71 ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; 0.70 £ r^3 0.51 ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; k 0.50 £ r^3 0.31 ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; r £ 0.3 ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

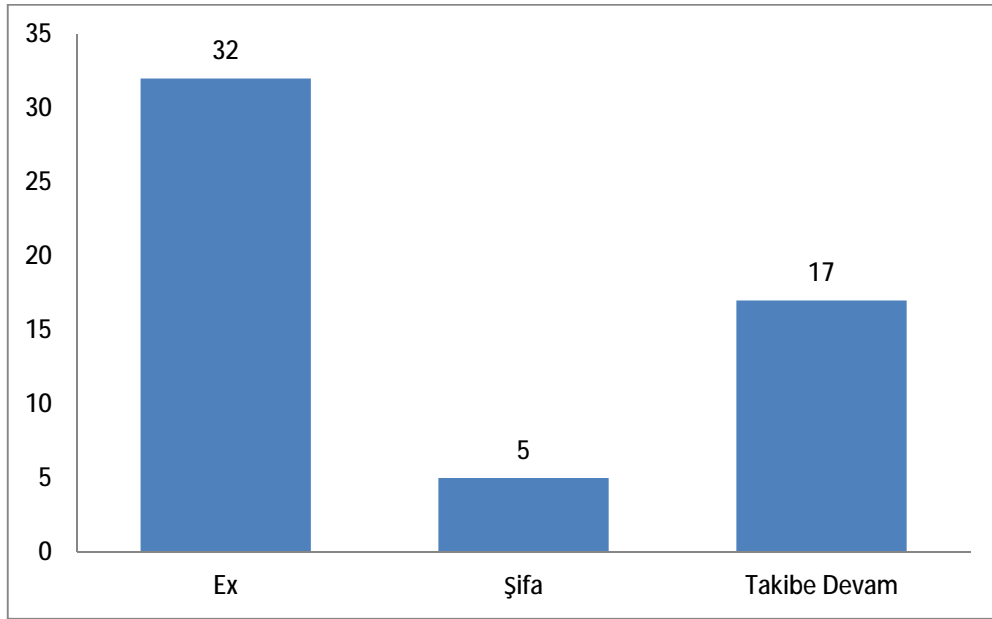
4. BULGULAR

Çalışmamız ventilatör ilişkili pnömonili hastaların prognozunu değerlendirmede sUPAR ve SAPS II'nin yerini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

4.1. Verilerin Demografik Dağılımları

Çalışmaya dahil olan hastaların ortalama yaşı $57,1 \pm 15,6$ (Medyan = 59, Min. = 19, Max. = 80) olarak hesaplanmıştır. Elli dört hastanın ortalama hastanede yatış süresinin $21,2 \pm 20,4$ (Medyan = 16, Min. = 5, Max. = 143) gün olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastaların 1.ay sonundaki durumları incelendiğinde % 59,3'ü exitus, % 9,3'ü taburcu ve % 31,5'inin takibine devam edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların 28 günün sonundaki durumu

Çalışmaya dahil olan 54 hastanın % 74,1'in de tanılarına eşlik eden komorbid hastalık mevcuttu. Hastaların, komorbid hastalık dağılımları tablo 9'da özetlenmiştir.

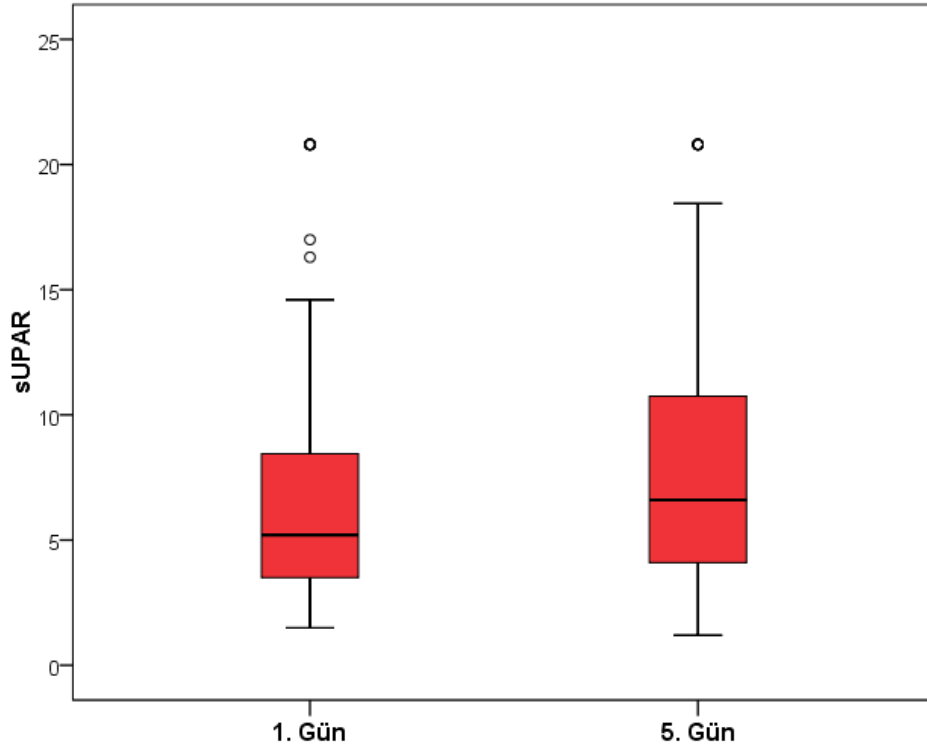
Tablo 9. Komorbid hastalık dağılımı

KOMORBİD HASTATALIK	n	%
YOK	14	25,9
AC DE KİTLE, HT	1	1,9
AORT ANEVİZMASI	1	1,9
AORT DİSSEKSİYONU	1	1,9
ASTİM, SVO	1	1,9
DEKOMPANSE KKY, HT, ASTİM, AF	1	1,9
DEKOMPANSE KKY, KBH	1	1,9
DİYABET	2	3,7
DM	1	1,9
EPİLEPSİ	1	1,9
HİE	1	1,9
HT	3	5,6
HT, DİYABET	8	14,8
KBY, DİYABET	2	3,7
KKY	1	1,9
KKY, HT	2	3,7
KKY, DM	1	1,9
KOAH	1	1,9
KOAH ASTİM HT	1	1,9
KOLONCA HT DM HİE	1	1,9
KRONİK AF, MVR	1	1,9
MALİGNENSİ	1	1,9
MALİGNENSİ KBY	1	1,9
MALİGNENSİ-KOAH	1	1,9
MESANE CA	1	1,9
MİTRAL YETM	1	1,9
PARATROİD CA	1	1,9
REKTUM CA	1	1,9
SEREBRAL PALSY, EPİLEPSİ	1	1,9

4.2. Verilerin 1. ve 5. Gün Klinik Ölçümlerinin Dağılımları

Bu bölümde çalışmaya dahil olan hastaların sUPAR, laktat, CRP, PCT gibi klinik ölçümlerinin dağılımları incelendi.

Çalışmaya dahil olan hastaların 1. gün sUPAR ortanca değeri 5,2 (1,5-20,8) iken 5. gün ölçüm sonucu 6,6 (1-21) olarak bulundu ($p=0,028$). Hastaların 1. ve 5. gün sUPAR ölçümlerindeki artış istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 10, Şekil 4).

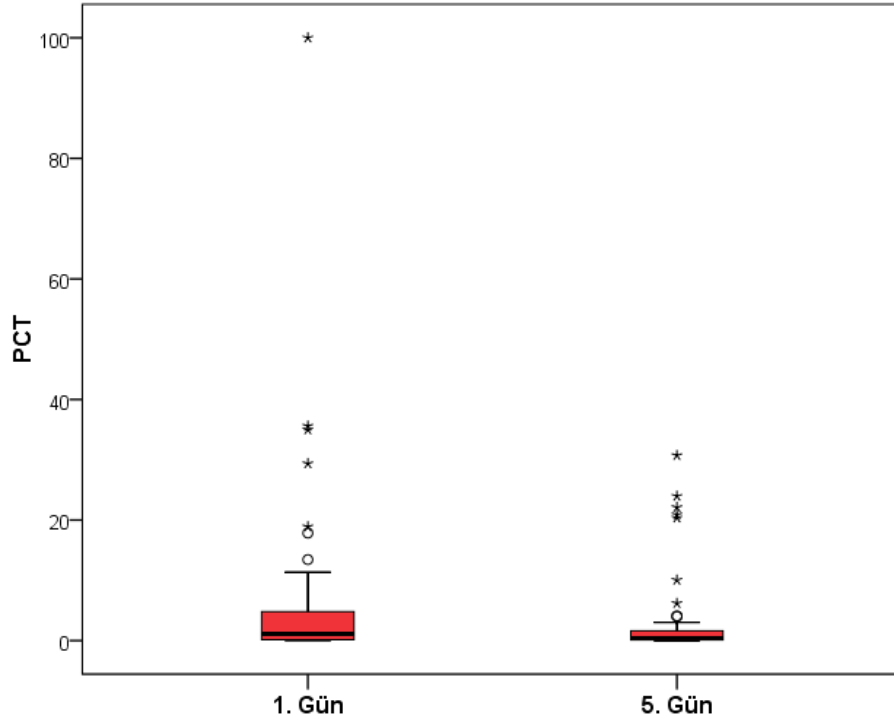


Şekil 4. 1. Gün ve 5. gün sUPAR dağılımı

1. gün laktat ortanca değeri 2,1 (1,0-5,2) iken 5. gün ölçüm sonucu 2,2 (0,3-10,6) olarak bulundu ($p = 0,763$). Hastaların 1. ve 5. gün laktat ölçümleri arasında istatistik olarak da anlamlı bir değişim bulunamamıştır (Tablo 10)

1. gün CRP ortanca değeri 8,6 (0,5-44,8) iken 5. gün 6,5 (0,3-47,8) olarak bulundu ($p=0,183$). Hastaların 1. ve 5. gün CRP ölçümleri arasında istatistik olarak da anlamlı bir değişim bulunamamıştır (Tablo 10).

1. gün PCT ortanca değeri 1,1 (0,0-100,0) iken 5.gün ölçüm sonucu 0,5 (0,0-30,7) olarak bulundu ($p=0,007$). Hastaların 1. ve 5. gün PCT ölçümlerindeki azalış istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 10, Şekil 5).



Şekil 5. 1. Gün ve 5. gün PCT dağılımı

Tablo 10. 1. Gün ve 5. gün klinik ölçümlerin dağılımları

	N	1. Gün		5. Gün		P
		Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	
sUPAR	54	7,8±6,1	5,2 (1,5-20,8)	8,5±6,2	6,6 (1-21)	0,028
laktat	54	2,3±0,9	2,1 (1,0-5,2)	2,4±2,2	2,2 (0,3-10,6)	0,763
CRP	54	11,3±11,1	8,6 (0,5-44,8)	9,2±9,7	6,5 (0,3-47,8)	0,183
PCT	54	6,6±15,4	1,1 (0,0-100,0)	3,1±6,9	0,5 (0,0-30,7)	0,007

p: Wilcoxon testi

Hastaların SAPS II değerleri ve SAPS II Predktif Mortalite yüzde değerleri hesaplandı. Ortanca (medyan) SAPS II değeri 45,0 (19,0-70,0); SAPS II Prediktif Mortalite yüzdesi de % 40 (6-82) olarak hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11. SAPS II dağılımları

	N	Ort±SS	Med (Min-Maks)
SAPS II	54	44,4±11,8	45,0(19,0-70,0)
SAPS II Prediktif Mortalite Değeri (%)	54	40±20	40(6,0-82,0)

Tablo 12’de korelasyon bilgileri özetlenmiştir, r korelasyon katsayısı, p ise istatistik anlamlılık düzeyini temsil etmektedir. Değişkenler arasındaki korelasyon değerleri ölçüldü. Ancak 1. ve 5. gün sUPAR ölçüm değerleri ile SAPSII ve SAPS II

prediktif mortalite yüzde değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. (Tablo 12).

Tablo 12. Değişkenlerin birbirleriyle korelasyon ölçümleri

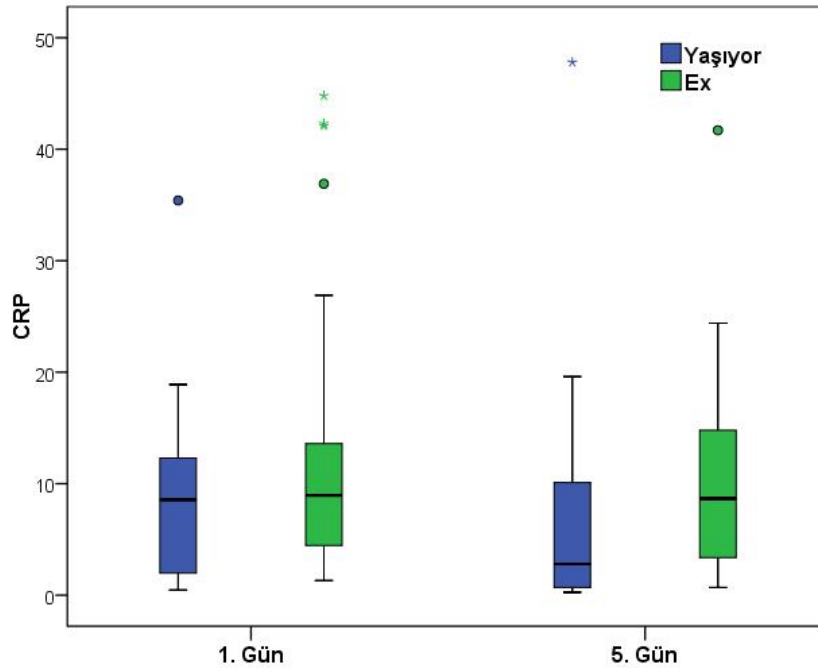
		sUPAR 1.	sUPAR 5.	SAPS II
sUPAR 5.	r	0,890		
	p	0,001		
SAPSII	r	0,170	0,190	
	p	0,211	0,178	
SAPS II Prediktif Mortalite Değeri(%)	r	0,180	0,190	1,000
	p	0,200	0,169	<0,001

4.3. Verilerin Exitus Durumuna Göre Klinik Ölçümlerin Dağılımları

Hastanın exitus olma durumuna göre toplanan veriler arasındaki farklılıklar incelendi.

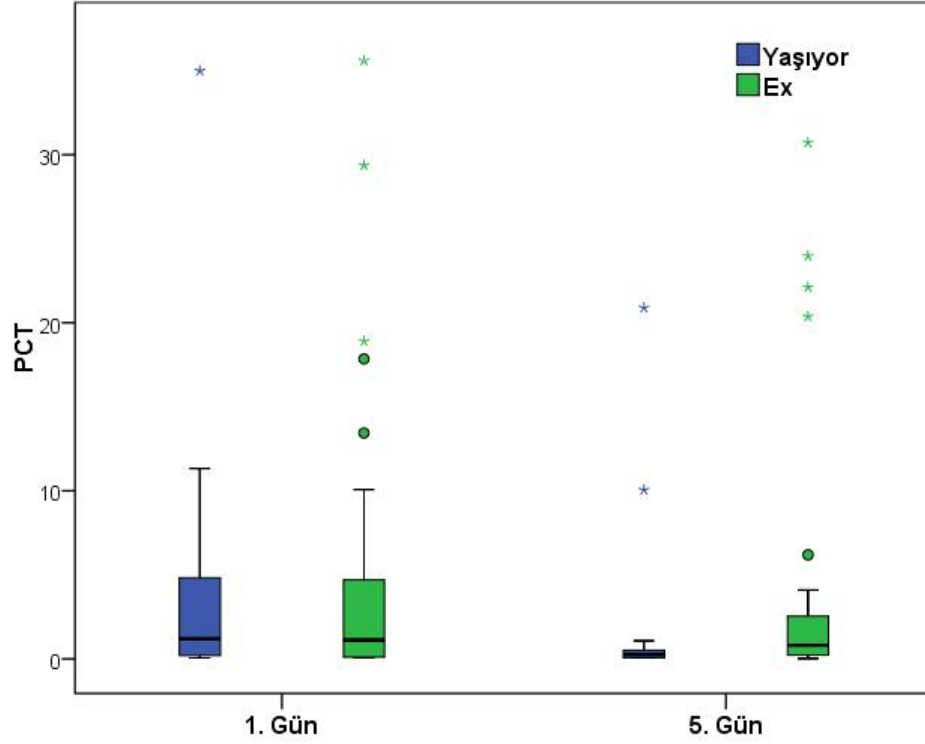
Yaş, 1. ve 5. gün sUPAR, laktat, CRP ve PCT ölçümlerinin tedavi sonucunu istatistiksel anlamlı olarak etkilemediği saptanmıştır.

Yoğun bakımda hayatta kalan hastaların, 5. gün CRP ölçümleri ortanca değeri 2,8 (0,3-47,8) iken; exitus olan hastaların 5. gün CRP ölçümleri ortanca değeri 8,7 (0,7-41,7) olduğu saptanmıştır (p=0,017). Exitus olan hastaların 5. gün CRP değerleri, hayatta kalanlara oranla istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 6).



Şekil 6. 1. Gün ve 5. gün CRP dağılımı

Yoğun bakımda hayatta kalan hastaların, 5. gün PCT ölçümleri ortanca değeri 0,3 (0,0-20,9) iken; exitus olan hastaların 5. gün PCT ölçümleri ortanca değeri 0,8 (0,0-30,7) olduğu saptanmıştır (p=0.035). Exitus olan hastaların 5. gün PCT değerleri, hayatta kalanlara oranla istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 7).



Şekil 7. 1. Gün ve 5. gün PCT dağılımı

SAPSII değeri hayatta kalan hastaların ortanca 35 (19-70) iken exitus olan hastalar da ise 46 (34-69) olarak hesaplandı (p = 0,0001). SAPS II prediktif mortalite değeri hayatta kalan hastalarda % 17 (6-82), exitus olan hastalarda ise % 39 (17-81) olarak hesaplandı (p=0,0001) (Tablo 13).

Tablo 13. Yoğun bakım verilerine göre demografik ve klinik değişkenlerin dağılımı

	Yaşıyor (n=22)		Exitus (n=32)		p
	Ort.	Med (Min-Maks)	Ort.	Med (Min-Maks)	
Yaş	55,6	56 (23-77)	58,1	60 (19-80)	0,503
Yoğun Bakımda Kalış Süresi	29,7	27 (5-143)	15,2	15 (5-40)	0,025
sUPAR 1	8,6	6,1 (1,6-20,8)	7,2	5 (1,5-20,8)	0,526
sUPAR 5	8,7	5,5 (2-21)	8,4	7,1 (1-21)	0,764
Laktat1	2,0	1,6 (1,3-3,3)	2,5	2,3 (1-5,2)	0,076
Laktat5	2,2	2,0 (0,3-4,5)	2,5	2,3 (0,3-10,6)	0,286
CRP1	8,9	8,6 (0,5-35,4)	12,9	8,9 (1,3-44,8)	0,311
CRP5	7,1	2,8 (0,3-47,8)	10,7	8,7 (0,7-41,7)	0,017
PCT1	8,5	1,2 (0,100)	5,2	1,1 (0,0-35,6)	0,881
PCT5	1,7	0,3 (0,0-20,9)	4,1	0,8 (0,0-30,7)	0,035
SAPS II	38,1	35 (19-70)	48,7	46 (34-69)	<0,001
SAPS II Prediktif Mortalite Değeri (%)	26,1	17 (6-82)	43,1	39 (17-81)	<0,001

p:Mann Whitney U testi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların exitus olmasına sebep olan bağımsız risk faktörlerini belirlemek için logistik regresyon analizi yapıldı. Logistik Regresyon modelinde bağımlı değişken olarak hastanın son durumu alındı; modele yaş, yoğun bakımda kalış süresi, SAPS II prediktif mortalite değerlerinin yanında hastaların 1. Gün ölçülen sUPAR, laktat, CRP, PCT değişkenleri konuldu. Hastanın exitus olmasını etkileyen bağımsız risk faktörlerinin yoğun bakımda kalış süresi, SAPSII prediktif mortalite değeri, sUPAR, laktat ve CRP'nin 1. gün ölçüm değeri değişkenleri olduğu saptandı. Hastanın 1. gün sUPAR değerinin düşük olması, SAPSII prediktif mortalite değerinin, CRP ve PCT değerlerinin yükselmesi hastanın exitus olma olasılığını arttırmaktadır. Ancak güven aralıklarındaki genişlik bize bu çalışmanın hasta sayısı artırılarak yeniden yapılması gerektiğini ifade etmektedir (Tablo 14).

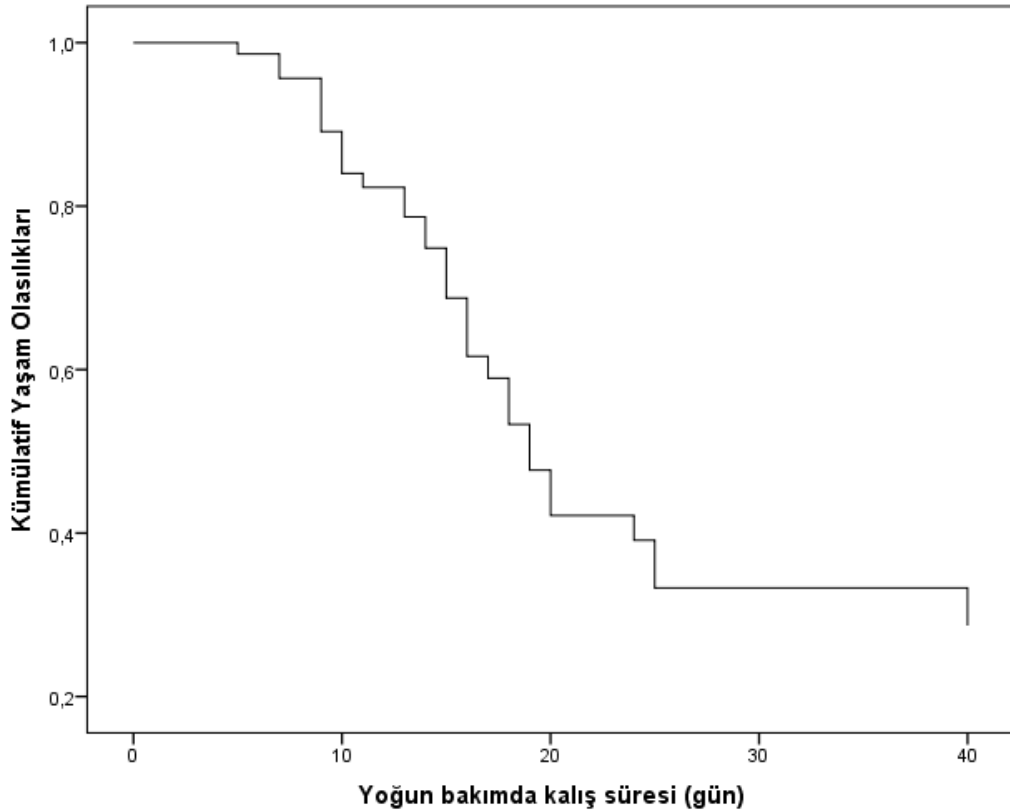
Tablo 14. Logistik regresyon modeli

	P	ODS Ratio	ODS Ratio için % 95 GA	
			Alt Limit	Üst Limit
Yaş	0,292	,967	,909	1,029
Yoğun Bakımda Kalış Süresi	0,001	,816	,723	,922
SAPS II Prediktif Mortalite Değeri	0,003	1,111	1,037	1,190
sUPAR 1. Gün	0,045	0,851	0,726	0,997
Laktat 1. Gün	0,028	6,322	1,224	32,655
CRP 1. Gün	0,020	1,180	1,026	1,356
PCT 1. Gün	0,283	,947	,857	1,046
Constant	0,714	,435		

Çalışmada sUPAR ve SAPS II ölçümleri için bir kesim değeri (cut off) belirlenmeye çalışıldı. Ancak sUPAR ölçümleri için istatistik anlamlı bir kesim değeri elde edilemedi. SAPS II için ise 45 değeri seçildiğinde % 71,9 duyarlılık ve % 68,2 seçicilik değeri elde edildi. Ayrıca yoğun bakımda ölçülen değişkenlerden yaşama süresini etkileyen bağımsız risk faktörleri Cox Regresyon analizi ile incelendi. Cox Regresyon modelinde bağımlı değişken olarak hastanın son durumu ve yoğun bakımda kalış süresi alındı. Hastanın yoğun bakımda kalış süresini etkileyen bağımsız risk faktörlerinin SAPSII, sUPAR yoğun bakım 5.gün - 1.gün ölçüm değerlerindeki fark olduğu saptandı. Hastanın 1.gün sUPAR değerinin düşük olması, 5. Gün sUPAR değerinin yüksek olması ve SAPS II değerinin yüksek olması mortalite riskini arttırmaktadır (Tablo 15).

Tablo 15. Cox regresyon modeli

	P	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 GA	
			Alt Limit	Üst Limit
sUPAR 5. Gün – 1. Gün farkı	0,033	1,238	1,045	1,466
SAPS II	0,018	1,035	1,003	1,068

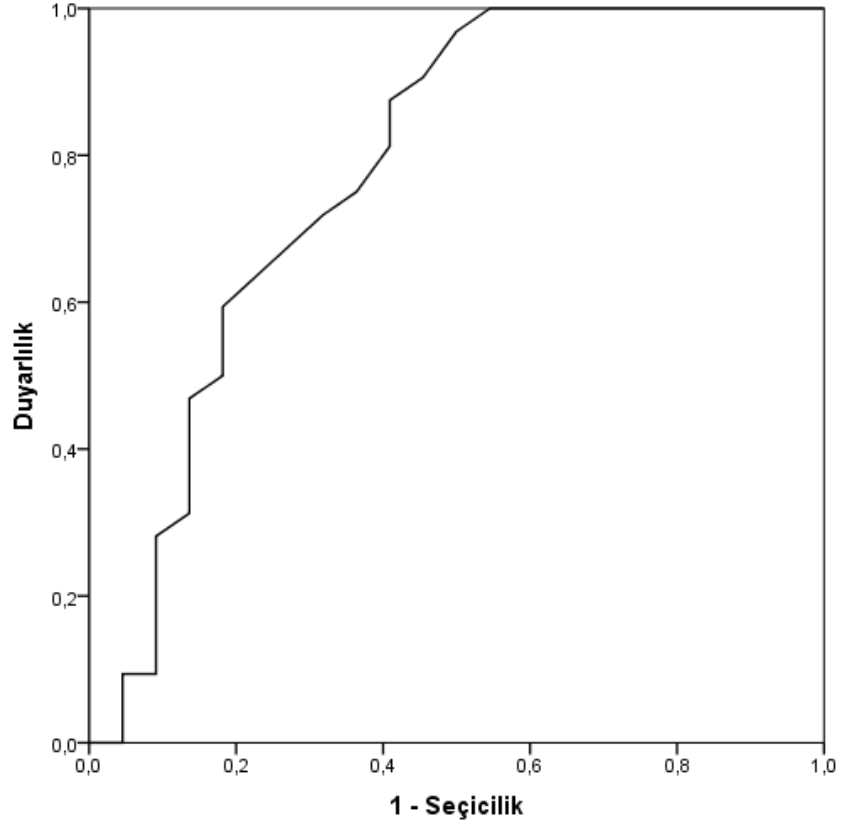


Şekil 8. Hastaların yoğun bakımda kalış sürelerine göre kümülatif yaşam olasılıkları

Tablo 16. Mortaliteyi tahmin etmede SAPS II skoru için yapılan ROC analizi sonucu

	EAKA*	P	Kesim noktası	Duyarlılık	Seçicilik
SAPS 2	0,781	0,001	45	71,9	68,2

* EAKA: Eğri altında kalan alan



Şekil 9. Mortaliteyi tahmin etmede SAPS II skoru için yapılan ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; yoğun bakımdaki VIP tanısı almış hastaların SAPS II skoru hesaplanarak, yeni bir biomarker olan sUPAR ile birlikte rutinde kritik hastaların takibinde bakılan CRP, PCT ve laktat değerlerinin bu hastalığın prognozunu göstermedeki yeri değerlendirilmiştir.

SUPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış sUPAR seviyeleri, immun ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir.

İnflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir. sUPAR düzeyi, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar. Savva A. ve ark. nin VİP ve sepsis tanısı almış 180 hastada yaptıkları bir çalışmada yüksek sUPAR seviyesinin mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.¹ Bizim çalışmamızda da logistik regresyon analizine göre bu sonucu desteklemektedir. Wittenhagen P. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada pnömokoksik pnömoni ve pürülan menenjitte sağkalımı öngörebildiği gösterilmiştir.^{86,87}

Sidenius N. ve ark.'nın HIV enfeksiyonları,⁸⁸ Eugen-Olsen j. ve ark.'nın ise aktif pulmoner tüberküloz hastalarında⁸⁹ yaptığı bir çalışmada ise yüksek sUPAR seviyelerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek sUPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁹⁰

sUPAR inflamasyonun rol oynadığı romatolojik hastalıklarda çalışılmış, aktif sistemik lupus eritematozusu olan hastaları tanımada etkin bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilirken, ankilozan spondilitli hastalarda sUPAR seviyelerinin inflamasyonu yansıtmadığı belirtilmiştir.^{91,92}

Yüksek sUPAR seviyeleri bir belirteç olmanın dışında, potansiyel patojenik role sahiptir. Fokal segmental glomeruloskleroz gelişiminde rol oynar. Dolaşımdaki sUPAR, normal koşullarda glomerullere girerek $\beta 3$ integrine bağlanır, bu podositlerin glomerul bazal membranına sıkıca bağlanmasına yol açar. Yüksek sUPAR seviyeleri, artmış $\beta 3$ integrin aktivasyonuna ve sonuç olarak podosit disfonksiyonu ve proteinüriye sebep olur. Wei C. ve ark.'nın fokal segmental glomerulosklerozlu hastalar üzerinde yaptıkları incelemede bu kaskad, renal hasar için en önemli patojenik faktör olarak saptanmıştır.⁹³

Bu özelliği nedeni ile sUPAR, inflamatuvar hastalıklarda potansiyel tedavi hedefi olarak görülmektedir. Nüks fokal segmental glomeruloskleroz hastasında, plazmaferez ve immunoabsorpsiyon ile sUPAR seviyelerinde düşme, podosit- β 3 integrin aktivasyonu ve proteinüride azalma ile renal parametrelerde iyileşme sağlanmıştır.⁹⁴

sUPAR'ın kan düzeyleri ile ilgili birçok çalışma bulunurken, diğer organik vücut sıvılarında seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Bununla birlikte Backes Y. Ve ark.'nın mekanik ventilasyon ihtiyacı olan inhalasyon travmalı yanık hastalarında yaptıkları bir çalışmada, bronkoalveolar lavaj sıvısında sUPAR düzeyleri ilk kez bakılmıştır. İnhalasyon travmalı hastalarda yangına maruz kalmayan mekanik ventilatördeki hastalardan daha yüksek pulmoner sUPAR seviyeleri saptanırken, serum sUPAR düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Pulmoner sUPAR düzeyleri inflamasyon ve koagülasyon ile korelasyon gösterirken, fibrinoliz ile korelasyon göstermemiştir. Serum sUPAR düzeyi mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri için öngördürücü bulunmuştur. Pulmoner sUPAR düzeyi yanık hastalarında inhalasyon travması için diagnostik iken serum sUPAR düzeyi prognostik olarak değerlendirilmiştir.⁹⁵ Yine Zimmermann Hw ve ark. serum ve asit sıvısı sUPAR düzeylerini karşılaştırmışlardır. Dekompanse karaciğer sirozlu hastaların dahil edildiği bu çalışmada, serum sUPAR düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve bu yükseklik karaciğer yetersizliğinin ciddiyeti ve sistemik inflamasyonla korele saptanmıştır. Spontan bakteriyel peritonitte asit sıvısı sUPAR seviyesi yüksek bulunurken, serum sUPAR seviyesi bakteriyel enfeksiyon için bir gösterge olarak değerlendirilmemiştir ve asit sıvısı sUPAR düzeyi serum sUPAR düzeyi ile zayıf korelasyon göstermiştir. Çalışma sonucunda, serum ve asit sUPAR düzeyleri son dönem karaciğer hastalığı komplikasyonlarının ciddiyeti ile ilgili ayrı ama ilişkili prognostik bilgi sağladığı belirtilmiştir.⁹⁶

Hoenigl M. ve ark.'nın sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan 132 hastada yaptıkları çalışmada sUPAR, PCT ve CRP'nin diagnostik değerleri incelenmiştir. Pozitif kan kültürü olan hastalarda olmayanlara göre serum sUPAR seviyeleri anlamlı olarak yüksek ve ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,726 bulunmuştur. sUPAR değerleri PCT'ye benzer şekilde bakteriyemik hastaları, bakteriyemik olmayanlardan ayırt edebilmiştir.⁹⁷

Çalışmamızda VİP'li hastalardan exitus olanların yaşayanlara oranla hesaplanan CRP ve PCT değerleri yüksek bulunmuş ancak sUPAR için istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir ve bu da bize sUPAR'ın bu hastalarda prognostik bir değerinin olmadığını göstermektedir. Ancak hastanın exitus olmasını etkileyen bağımsız risk faktörlerinin ise yoğun bakımda kalış süresi, SAPSII prediktif mortalite değeri, sUPAR ve CRP değişkenleri olduğu tespit edilmiştir.

Koch ve ark.'nın toplam 273 (197 sepsis, 76 sepsis olmayan) yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmada, yatış sUPAR seviyeleri sağlıklı gönüllülere göre yüksek bulunmuştur. Sepsis olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, sepsis olan hastalarda sUPAR anlamlı derecede yüksek iken ROC analizinde eğri altında kalan alan sUPAR 0,615, PCT 0,780 ve CRP 0,857 bulunmuştur. Klasik belirteçlere göre sUPAR'ın sepsiste diagnostik değerinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.⁹⁸

Seppala Ru ve ark.'nın acil servise başvurmuş enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada sUPAR'ın mortaliteyi öngörmeye başarılı bir belirteç olduğunu ve bu hastalarda mortaliteyi öngörmeye PCT' den üstün olduğunu göstermişler.⁹⁹

Koch ve ark. tarafından yoğun bakım hastalarında yapılan geniş çaplı çalışmada, yatış sırasında bakılan sUPAR değerleri ölen hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Organ disfonksiyon ve inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında sUPAR en yüksek prognostik değere sahip belirteç olarak saptanmıştır. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan sUPAR 0,684, albumin 0,294, kreatinin 0,542, CRP 0,524 ve PCT 0,545 bulunmuştur. Skorum sistemleri ile karşılaştırıldığında, APACHE II'den daha iyi, SAPS II'den daha az prognostik değere sahip bulunmuştur.⁹⁸

Kofoed ve ark.'nın % 64'ünde bakteriyel enfeksiyon olan 151 olası sepsis hastasını kapsayan çalışmalarında, sUPAR'ın 6,61 ve üstündeki değerleri CRP ve PCT'den daha iyi, SOFA skoruna eşit ve SAPS II'ye yakın prognostik değere sahip olduğunu göstermişlerdir. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan sUPAR için 0,80, yaş ile kombine edilince 0,92 olarak bulunmuştur. sUPAR, yaş ile kombine edilince SAPS II skorundan daha iyi prognostik değere sahip olmuştur.¹⁰⁰

Bizim çalışmamızda ise SAPS II değerlerinin bu hastalarda prognostik özelliklere sahip olduğunu ve artmış sonuçlarının mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ROC analizine göre eğri altında kalan alan SAPS II için 0,781 ve 45 cut-off değeri seçildiğinde % 71,9 duyarlılık ve % 68,2 seçicilik değeri elde edilmiştir.

6. SONUÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi reanimasyon yoğun bakım ünitesinde VIP tanısı almış hastaların prognozunu değerlendirmede sUPAR ve SAPS II 'nin yerini tespit etmeyi amaçladığımız çalışmada; sUPAR'IN prognostik bir özelliğinin olmadığı ancak mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olabileceğini SAPS II değerlerinin ise bu hastalarda prognostik özelliklere sahip olduğunu ve artmış sonuçlarının mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, Routsis C, Antonopoulou A, Koutoukas P, Tsaganos T, Kotanidou A, Apostolidou E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis, *J Infect* **2011**; 63:344-50.
2. Juffermans NP, Dekkers PE, Verbon A, Speelman P, van Deventer SJ, van Der Poll T. Concurrent upregulation of urokinase plasminogen activator receptor and CD11b during tuberculosis and experimental endotoxemia. *Infect Immun* **2001**; 69:518.
3. May AE, Kanse SM, Lund LR, Gisler RH, Imhof BA, Preissner KT. Urokinase receptor (CD87) regulates leukocyte recruitment via beta2 integrins in vivo. *J Exp Med* **1998**; 188:102.
4. Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. *BMJ* **1999**; 319:241-4.
5. Ridley S. *Outcomes in critical care*. 2nd edition. Oxford: Butterworth-Heinemann, **1999**:28-82.
6. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri, *Yoğun Bakım Dergisi* **2010**; 9:129- 43.
7. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* **2010**; 14:207.
8. Leroy OY, Alfandari S. *Respiratory infections of ICU*. In Gabrielli A, Layon AJ, Yu M eds Civetta, Taylor, and Kirby's: Critical Care. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins, **2009**:1651-73.
9. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 171:388-416.
10. Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* **2002**; 122:2115-21.
11. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 153:343-9.
12. Hilker R, Poetter C, Findeisen N. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* **2003**; 34:975-81.
13. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* **1998**; 129:433-40.

14. **Chastre J, Fagon JY.** Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 165:867-903.

15. **Rello J, Diaz E, Rodriguez A.** Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. *Clin Microbiol Infect* **2005**; 11:30-8.

16. **Koenig SM, Truwit JD.** Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Micro Rev* **2006**; 19:637-57.

17. **Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB.** Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1141-9.

18. **Chevret S, Hemmer M, Carlet J.** Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* **1993**; 19:256-64.

19. **Rello J, Sonora R, Jubert P.** Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 154:111-5.

20. **de Lassence A, Alberti C, Azoulay E.** Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Anesthesiology* **2002**; 97:148-56.

21. **Kollef MH.** Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* **1993**; 27:1965-70.

22. **Chastre J, Fagon JY.** Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 165:867-903.

23. **Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A.** Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**; 157:531-9.

24. **Leroy O, Girardie P, Yazdanpanah Y.** Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J* **2002**; 20:432-9.

25. **Rello J, Sa-Borges M, Correa H.** Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160: 608-13.

26. **Dore P, Robert R, Grollier G.** Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 153:1292-8.

27. **Hanes SD, Demirkan K, Tolley E.** Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis* **2002**; 35:228-35.

28. Carratala J, Gudiol FP. Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 149:625-9.
29. Baraibar J, Correa H, Mariscal D. Risk factors for infection by Acinetobacter baumannii in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* **1997**; 112:1050-4.
30. Rello J, Ausina V, Ricart M. Risk factors for infection by Pseudomonas aeruginosa in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* **1994**; 20:193-8.
31. Rello J, Quintana E, Ausina V. Risk factors for Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* **1990**; 142:1320-4.
32. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* **2001**; 17:1034-45.
33. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **2006**; 130:597-604.
34. Rello J, Torres A, Ricart M. Ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 150:1545-9.
35. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:1047-54.
36. Leroy O, Jaffre S, D'Escrivan. Hospital-acquired pneumonia: risk factors for antimicrobial-resistant causative pathogens in critically ill patients. *Chest* **2003**; 123:2034-42.
37. Valencia M, Torres A. Ventilator associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* **2009**; 15:30-5.
38. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* **2002**; 20:1483-9.
39. Fabregas N, Ewig S, Torres A. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* **1999**; 54:867-73.
40. Luna CM, Videla A, Mattera J. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1999**; 116:1075-84.
41. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* **1996**; 22:387-94.

42. **Kollef MH, Ward S.** The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1998**; 113:412-20.
43. **Luna CM, Vujacich P, Niederman MS.** Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1997**; 111:676-85.
44. **Iregui M, Ward S, Sherman G.** Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* **2002**; 122:262-8.
45. **Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M.** Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J* **2003**; 22:876-82.
46. **Ibrahim EH, Ward S, Sherman G.** Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* **2001**; 29:1109-15
47. **Michel F, Franceschini B, Berger P.** Early antibiotic treatment for BALconfirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* **2005**; 127:589-97.
48. **Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D.** A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* **1984**; 12:975-7.
49. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **1993**; 270(24):2957-63.
50. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
51. **Pepys MB, Hirschfield GM.** C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* **2003**; 111:1805-1812.
52. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* **2005**; 2:580-586.
53. **Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H.** Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* **2011**; 57:465-467.
54. **Mahmoud FA, Rivera NI.** The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* **2002**; 4:250-5.
55. **Cermak J, Key NS, Bach RR.** C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* **1993**; 82:513.
56. **Jones SA, Novick D, Horiuchi S.** C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* **1999**; 189:599.

57. **Volanakis JE.** Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* **2001**; 38:189.
58. **Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC.** Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* **2006**; 17:430.
59. **Pečavar B, Nadrah K, Papst L, Ceč V, Kotar T, Matičič M, Meglič-Volkar J, Vidmar L, Beović B.** Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010. *Wien Klin Wochenschr*, **2011**.
60. **Kono T, Otsuka M.** Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* **1999**; 41:496-9.
61. **Mahmoud FA, Rivera NI.** The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* **2002**; 4:250-255.
62. **Lee LA, Huang CG, Chen NH, Wang CL, Fang TJ, Li HY.** Severity of obstructive sleep apnea syndrome and highsensitivity C-reactive protein reduced after relocation pharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2011**; 144:632-8.
63. **Jostein AF.** C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome, *Acta Paediatrica* **2007**; 96:1670-1673.
64. **Whicher J, Bienvenu J, Monneret G.** Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* **2001**; 38:483-93.
65. **Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF.** Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 396-404.
66. **Nijsten MW, Olinga P.** Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:458-61.
67. **Schuetz J.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* **2011**; 9:107.
68. **Nurdan E, Türkmen A, Özgüner A, Yavrucu S.** Akut Romatizmal Ateş: 60 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim Araştırma Tıp Dergisi* **2002**; 165-169.
69. **Yıldırım YS, Apuhan T, Koçoğlu E, Simşek T, Kazaz H.** *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg* **2011**; 21:266-9.
70. **Oliver R, Doris M, Jan W, Richard de la C, Hjalmar H, Alexander B.** *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2007**; 264:277-284.

- 71. Meisner M.** *Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects.* In: Meisner M(ed). *Biochemistry*(3th ed).Georg Thieme Verlag. **2000**:1-196.
- 72. Aouifi A, Piriou V, Blanc P.** Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* **1999**; 83:602-7.
- 73. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2002**; 20:1-9.
- 74. Oberhoffer M, Stonanas I, Russworm S.** Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cells in vitro. *J lab Clin Med* **1999**; 134:49-55.
- 75. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH.** *Calcitonin: Structure, molecular biology and actions. Principles of Bone Biology.* Academic Press Inc.**1996**:1:471-474.
- 76. Monneret G, Labaune JM, Isaac C.** Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* **1997**; 86: 209-12.
- 77. Gendrel D, Assicot M, Raymond J.** Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* **1996**; 128: 570-3.
- 78. Chiase C, Pacifico L, Mancuso G, Panro A.** Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* **1998**; 26:236-41.
- 79. Gendrel D, Raymond J, Assicot M.** Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:1240-2.
- 80. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A.** C-reactive protein, interleukin 6 and procalcitonin in the immediate postnatal period; influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complication and infection. *Clin Chem* **2003**; 49:60-8.
- 81. James H, Luchette F.** Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* **2012**; 18:267-272.
- 82. Fuller B, Delinger R.** Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* **2012**; 18:267-272.
- 83. Svendsen MN, Ytting H, Brunner N, Nielsen HJ, Christensen IJ.** Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surgical Infections* **2006**; 7:463-71.
- 84. Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* **2011**; 270:32-40.

- 85. Backes Y, Van der Sluijs K, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ.** Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* **2012**; 38:1418-28.
- 86. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Obel N, Pedersen SS.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* **2004**; 10:409-15.
- 87. Ostergaard 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**; 36:14-19.
- 88. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F.** Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* **2000**; 96:4091-5.
- 89. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P.** 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**; 6:686-92.
- 90. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB.** Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS ONE* **2012**; 7:33.
- 91. Toldi G, Szalay B, Beko G, Bocskai M, Deak M, Kovacs L.** Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in systemic lupus erythematosus. *Biomarkers* **2012**; 17:758-63.
- 92. Lanqkilde A, Hansen TW, Ladelund S, Linneberg A, Andersen O, Hauqaard SB.** Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2011**; 20:609-18.
- 93. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Saqeshima J.** Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* **2011**; 17:952-60.
- 94. Morath C, Wei C, Macher-Goeppinger S, Schwenger V, Zeimer M, Reiser J.** Management of severe recurrent focal segmental glomerulosclerosis through circulating soluble urokinase receptor modification. *Am J Ther* **2013**; 20:226-9.
- 95. Backes Y, Sluijs KF, Tuip be Boer AM, Hofstra JJ, Vlaar AP, Determann RM.** Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with burn injuries and inhalation trauma requiring mechanical ventilation: an observational cohort study. *Critical Care* **2011**; 15:270.
- 96. Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C.** Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J Intern Med* **2013**.

- 97. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Valentin T, Leitner E, Seeber K.** Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2013**; 46:225-9.
- 98. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Duckers H, Horn A.** 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. *Critical Care* **2011**; 15:63.
- 99. Seppala RU, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A.** Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med* **2012**; 272:247-56.
- 100. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Peterson J, Larsen K, Andersen O.** Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2008**; 27:375-83.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Havva ALNIKIZIL AYGÜN
Doğum Tarihi ve Yeri : 08.08.1984
Medeni Durumu : Evli
Adres : Kışla mah. DSİ TOKİ evleri DG3A
Sarıçam/ADANA
Telefon : 05304650186
e-mail : hvvalnkzl@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD