T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

Proje No: TSA-2014-5339

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA YENİ BİYOMARKERLAR: PENTRAXİN 3 VE SURFAKTAN PROTEİN D

Proje Türü: Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Uzm. Dr Nazan ÜLGEN TEKEREK
Pediatri yoğun Bakım Ünitesi

Araştırmacının Adı Soyadı

Doç. Dr Başak Nur AKYILDIZ
Yard. Doç. Dr Barış Derya ERÇAL
Prof. Dr Sabahattin MUHTAROĞLU

Mayıs 2016
KAYSERİ

TSA-2014-5339 nolu "Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanısında Yeni Biyomarkerlar: Pentraxin 3 ve Surfaktan Protein D " konulu çalışmada desteklerinden dolayı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri bölümüne teşekkürlerimizi sunarız.

Uzm. Dr Nazan ÜLGEN TEKEREK

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA YENİ BİYOMARKERLAR: PENTRAXİN 3 VE SURFAKTAN PROTEİN D

Özet

Giriş

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanısında kabul görmüş altın standart bir tanı yöntemi bulunmamakla beraber bu metodların etkinliği de tartışmalıdır. Bu çalışma ile VİP tanısı koymada en efektif biyolojik belirtecin bulunması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

CPIS ≥6 puan olan 50 hasta şüpheli VİP, 30 hasta sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi. VİP tanısı nonbronkoskopik bronkoalveolar lavaj kültüründe $>10^5$ cfu/ml üreme olan hastalarda kesin kabul edildi. CRP, PCT, PTX3, SPD düzeyleri için serum örnekleri alındı.

Bulgular

50 hastadan kültür pozitifliği olan 27 hasta kesin VİP grubu kalanı ise kesinleştirilememiş VİP grubu olarak değerlendirildi. İki grup arasında PTX3, PCT ve SPD düzeyleri karşılaştırıldığında kesin VİP grubunda anlamlı yükseklik saptanırken (sırasıyla P=0.021, P=0.007, P<0.001). CRP düzeyleri arasında almalı ilişki saptanmadı (P=0.062). CPİS tanısal değeri için çizilen ROC eğrisinde AUC 0.741±0.07, P<0.001 olarak saptandı. Optimal kesim noktası değeri %51.85 sensitivite %91.3 spesifite ile >7 değeriydi. SPD düzeyleri *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üreyen hastalarda negatife göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (P<0.001).

Sonuç

Bulgularımıza göre serum SPD düzeyi VİP tanısı için en sensitif ve *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* için organizma spesifik bir belirteçtir

Anahtar sözcük: VİP, SPD, PTX3, Çocuk

NEW BIOMARKERS TO DIAGNOSE OF VENTİLATOR ASSOCIATED PNEUMONIA IN PEDİATRİC INTENSIVE CARE UNIT: PENTRAXIN 3 AND SURFACTANT PROTEİN D

Abstract

Introduction

There is no acceptable gold standard modality and the accuracy of these methods in diagnosing VAP is controversial. The aim of this study is to detect the most effective biomarker to confirm VAP.

Material method

50 patients were suspicious VAP group and 30 patients were healthy control group. Suspicion of VAP was established if patients met CPIS score ≥6 points. The confirmation of VAP was defined by the quantitative culture of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage fluid $>10^5$ cfu/ml of pathogenic microorganism. Serum samples for determination of CRP, PCT, PTX3, SPD were collected on suspected VAP.

Results

27 of 50 patients were accepted as confirmed VAP group whose nonbronchoscopic BAL cultures were positive and rest of them were accepted as unconfirmed VAP group. When biomarker levels were compared, PTX3, PCT and SPD levels were significantly different between with confirmed and unconfirmed VAP group, respectively (P=0.021, P=0.007, P<0.001). However there were no significant difference of CRP levels between two group (P=0.062). The most sensitive marker for diagnosing VAP was SPD (P <0.001), ROC curve for CPIS to confirm VAP (AUC 0.741±0.07, P<0.001). The optimal cut off value >7 with a sensitivity of 51.85% and a specificity of 91.3. SPD levels were significantly higher in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* infected patients than cultured negative patients (P<0.001).

Conclusion

Our findings suggest that serum SPD was the most sensitive biomarker in diagnose of VAP which could be used as an early and organism specific marker for *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: VAP, SPD, PTX3, children

GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) mekanik ventilatör tedavisi başlandıktan 48 saat sonra gelişen hastane kaynaklı bir enfeksiyon olup mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresini uzatmaktadır (1, 2). Literatürde çocuk hastalarda görülme sıklığı %3-19 olarak bildirilmektedir, yüksek morbidite ve mortalite hızları ile ilişkilidir (3-6).

VİP çocuk yoğun bakım ünitelerinde ampirik antibiyotik tedavisinin sık karşılaşılan bir endikasyonu olup yoğun bakımda toplam antibiyotik kullanım süresinin yarısını oluşturmaktadır (7).

VİP kesin tanısı çocuklarda ve erişkinlerde halen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanıda ve uygun tedavi başlamada yaşanan gecikmeler VİP olan hastalarda kötü sonuçlar doğurabilir. Diğer yandan yanlış tanıda ise gereksiz antibiyotik kullanımı ve tedavi ilişkili komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır (8). Klinik olarak VİP tanısı için bazı kriterler öne sürülmüştür. Bunlar; klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, bronchoalveolar lavaj (BAL) örnekleri ve konak cevabını gösteren biyomarkerlardır. Ancak kabul edilmiş altın standart bir modalite yoktur, bu yöntemlerin de VİP tanısındaki etkinliği tartışmalıdır.

Klinik akciğer enfeksiyonu skoru (CPIS) Pugin ve ark. tarafından 6 değişken (ateş, lökositoz, trakeal aspirat özellikleri, oksijenizasyon, radyografik infiltrasyonlar ve trakeal aspirat kültürleri) temel alınarak oluşturulmuş bir skordur (9). Çocuk hastalarda CPIS tanıda yardımcı olmakla beraber kesin tanı için yeterli değildir. Bu nedenle C-reactif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), myeloid hücrelerde ekprese edilen çözünebilir tetikleyici resptör-1 (sTREM)-1), pentraxin 3 (PTX3) ve surfaktan protein D (SPD) gibi pek çok biyolojik belirteç güncel tanı yöntemlerinin etkinliğini geliştirmek için çalışılmıştır (10-13).

Pentraxinler multimerik bir yapıya sahiptir. Kısa (CRP and serum amyloid P) ve uzun olmak üzere ikiye ayrılırlar (14). PTX3 uzun pentraxin ailesinin ilk keşfedilen üyesidir.

Primer inflamatuar sinyallere (IL-1 ve TNF-α) yanıt olarak mononükleer fagositler, nötrofiller, epitel ve endotel hücreleri tarafından hızlıca üretilirler (15). Akut respiratuar distres sendromunda PTX3 yüksek gözlenmiş ve akciğer hasarının şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (16).

SPD Tip II alveolar hücreler tarafından üretilir ve salınır. Bununla beraber Clara hücrelerinde, trakeal ve bronşial bezlerde de saptanmıştır. İlk kez solunum sisteminde gösterilse de SPD'ye pek çok mukozal yüzeyde (ekzokrin bezlerin epitelyum hücreleri, gastroinestinal, genitoüriner mukoza, göz yaşı) rastlamak mümkündür (17). SPD akciğerin doğal immün sisteminde önemli bir role sahiptir, özellikle Gram negatif bakterilere karşı koruyucu etkisi iyi bilinmektedir (18).

VİP tanısı için serum SPD, PTX3 ve diğer biyolojik belirteçlerin düzeylerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile VİP tanısını kesinleştirmede en efektif biyolojik belirtecin bulunması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif olarak gerçekleştirildi. 80 hasta çalışmaya alındı. 48 saatten uzun süre mekanik ventilatörde olan ve CPIS skoru ≥6 hesaplanan 50 hasta şüpheli VİP grubu olarak, 30 hasta sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edildi. Nonbronkoskopik lavaj sıvısı kantitatif kültüründe $>10^5$ cfu/ml üreme saptanan hastalar kesin VAP olarak kabul edildi.

18 yaşından büyük, immünsüpresif hastalığı olan ya da tedavi alan, başvuru anında aktif enfeksiyonu olan ve VİP dışında hastane kaynaklı enfeksiyon gelişen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından uygun görülmüş olup çalışmaya alınan kişilerin bilgilendirilmiş gönüllü olur formu kendisi veya ailesi tarafından onaylanmıştır.

Değişkenler ve ölçümler

Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, mekanik ventilasyon endikasyonu, mekanik ventilasyon süresi, vital bulgular kaydedildi. Çocuk yoğun bakıma yatışının ilk 24 saati içerisinde pediatrik mortalite riski (PRISM) III skoru ve pediatrik lojistik organ disfonksiyonu (PELOD) skoru hesaplandı. Hastaların fizik muayenesi, akciğer direk grafisi, arteriyel kan gazı, ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Modifiye CPIS (19) skoru hesaplandı. Şüpheli VAP olan hatalara ampirik antibiyotik tedavisi başlandı, hastanın klinik durumu ve kültür sonuçlarına göre düzenlendi.

Verilerin toplanması

Nonbronkoskoik BAL örneği endotrakeal tüp yoluyla Combicath© (Plastimed Division, Prodimed, Saint-Leu-La-Foret Cedex, Früp ance) kullanılarak alındı. Mini-BAL kateteri iç içe geçen iki tüpten oluşmaktadır. Eksternal polietilen tüp (60 cm uzunluk 2.7 mm çap) ve internal tüp (65 cm uzunluk, 1.7 mm çap). Kateter endotrakeal tüpten dirençle karşılaşılana kadar ilerletildi ve sonrasında internal kateter eksternal kateterin içinden itildi. 1ml/kg serum fizyolojik kateterden verildi ve aspire edildi. Bakteriyolojik değerlendirme Erciyes Üniversitesi mikrobiyoloji laboratuarında yapıldı.

Şüpheli VAP hastalarında CRP ve PCT için kan örnekleri alındı. SPD, PTX3 için alınan kan örnekleri santrifüj işlemi sonrası -20^{o}C'de donduruldu. Bu ölçümler Erciyes Üniversitesi Merkez Laboratuarında gerçekleştirildi. CRP düzeyi için immunonefelometri (BN-II system, Siemens, Germany), PCT düzeyi için ise Enzym-Linked Fluorescent Assay yöntemi (miniVIDAS, BioMerieux, France) kullanıldı. Serum PTX3 düzeyi enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Boster Biological Technology Co., Ltd, CA, USA) yöntemiyle değerlendirildi. SPD düzeyleri için de yine ELISA yöntemi (RD194059101, BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Brno Czech Republic) uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi *Statisitcal Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 paket programında yapıldı. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi uygulanarak normal ya da anormal dağılım olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımlı değişkenler ortalama±SD, normal dağılımı olmayan değişkenler ortanca ve çeyrekler arası açıklık, kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım söz konusu olduğunda Independent-Samples T test, anormal dağılımlı değişkenler söz konusu ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için ki-kare testi uygulandı. Çoklu grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde One-way ANOVA, normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal-Wallis testi yapıldı. VİP tanısında en anlamlı paremetrenin tespiti için ise multiple binary logistic regression testi kullanıldı.

CPIS CRP, PCT, PTX3, SPD değerlerinin tanıdaki önemini değerlendirmek üzere *Receiver operating characteristic* (ROC) eğrileri yapıldı. Eğri altındaki alan (AUC) ve kesim noktası değerlerini karşılaştırmak için MedCalc for Windows, version 9.2 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) kullanıldı. Bütün olasılıklar iki yönlüydü ve $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 80 çocuk dahil edildi (50 hasta çalışma grubu 30 sağlıklı kontrol grubu). Nonbronkoskopik BAL kültüründe üreme saptanan 27 hasta kesin VİP, kalan 23 hasta kesinleştirilememiş VİP grubu olarak kabul edildi. Ortanca yaş kesin VİP grubunda 30 ay (10-120 ay, kesinleştirilememiş VİP grubunda 15 ay (10-30 ay) idi.

İki grubun ortanca PRİSM, PELOD skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla P=0.327, P=0.506). Mekanik ventilasyon süresinin kesin VİP grubunda daha uzun olduğu görüldü fakat iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (P=0.365). Hastaların karakteristik ve demografik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. İki grup arasında biyomarker

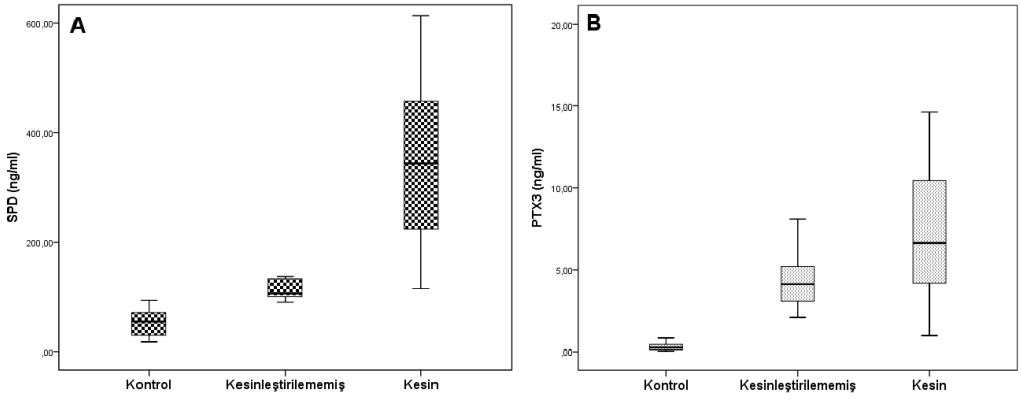
düzeyleri karşılaştırıldığında PTX3, PCT ve SPD konsantrasyonları kesin VİP grubunda anlamlı olarak yüksek satandı (sırasıyla *P*=0.021, *P*=0.007, *P*<0.001). İki grup arasında CRP düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (*P*=0.062). Multiple binary logistic regression analizinda VİP tanısını kesinleştirmede üç biomarker içerisinde en anlamlı SPD olarak saptandı (*P*=0.002).

Tablo 1– Hastaların karakteristik özellikleri

	Kesin VİP (n=27)	**Kesinleştirilemeyen VİP (n=23)**	***p***
Yaş, ay	30 (10-120)	15 (10-30)	0.068
Cinsiyet, erkek (%)	15 (55.6)	15 (65.2)	0.685
Altta yatan hastalık, n (%)			
Nörolojik	15 (55.6)	7 (30.4)	0.150
Kardiyolojik	5 (18.5)	6 (26.1)	
Endokrin-metabolik	1 (3.7)	1 (4.3)	
Gastroenterolojik	1 (3.7)	0 (0)	
Diğer	5 (18.5)	5 (21.7)	
Yok	0 (0)	4 (17.4)	
Tanı, n (%)			
Respiratuar	22 (81.5)	15 (65.2)	0.570
Nörolojik	2 (7.4)	3 (13.0)	
Kardiyolojik	2 (7.4)	2 (8.7)	
Diğer	1 (3.7)	3 (13.0)	
Mekanik ventlasyon endikasyonu, n (%)			
Tip 1 solunum yetmezliği	22 (81.5)	15 (65.2)	0.325
Tip 2 solunum yetmezliği	5 (18.5)	8 (34.8)	
PRISM	17 (14-21)	18 (14-26)	0.327
PELOD	20 (18-21)	20 (20-22)	0.506
CPIS	8 (7-9)	6(6-7)	**0.002**
Beyaz küre, 10^9/l	16.54(13.23-18.20)	15.18(13.20-16.94)	0.235
C-Reaktif,Protein, mg/l	47.00 (24.90-59.80)	33.4 (19.00-43.20)	0.062
Prokalsitonin, ng/ml	3.75 (2.21-4.92)	2.17 (1.14-3.17)	**0.007**
Surfaktan protein D, ng/ml	343.79 (221.35-472.61)	106.55 (99.97-137.25)	**<0.001**
Pentraxin 3, ng/ml	6.62 (4.04-10.82)	4.09 (3.09-5.23)	**0.021**
VİP gelişme süresi, gün	5 (4-7)	4 (3-6)	0.375
Mekanik ventilasyon süresi, gün	34 (11-59)	27 (5-59)	0.365
İzole edilen mikroorganizma, n (%)			
Pseudomonas aeruginosa	10 (37.0)		
Acinetobacter baumannii	7 (25.9)		
Koagulaz negatif *Staphilococcus aereus*	6 (22.2)		
Klebsiella pneumoniae	4 (14.8)		

CPIS, Klinik akciğer enfeksiyonu skoru; PELOD, Pediatrik lojistik organ disfonksiyonu; PRISM, Pediatrik mortalite riski; VİP, Ventilatör ilişkili pnömoni

Kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında SPD düzeyleri (ng/ml) [kesin, kesinleştirilememiş VİP ve kontrol grup sırasıyla; 343.79 (221.35-472.61), 106.55 (99.97-137.25), 55.26 (29.70-71.89)] ve PTX3 düzeyleri (ng/ml) [kesin, kesinleştirilememiş VİP ve kontrol grup sırasıyla; 6.62 (4.04-10.82), 4.09 (3.09-5.23), 0.26 (0.13-0.45)] kontrol grubuna göre kesin ve kesinleştirilemeyen VİP gruplarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (*P*<0.001) (Şekil 1).



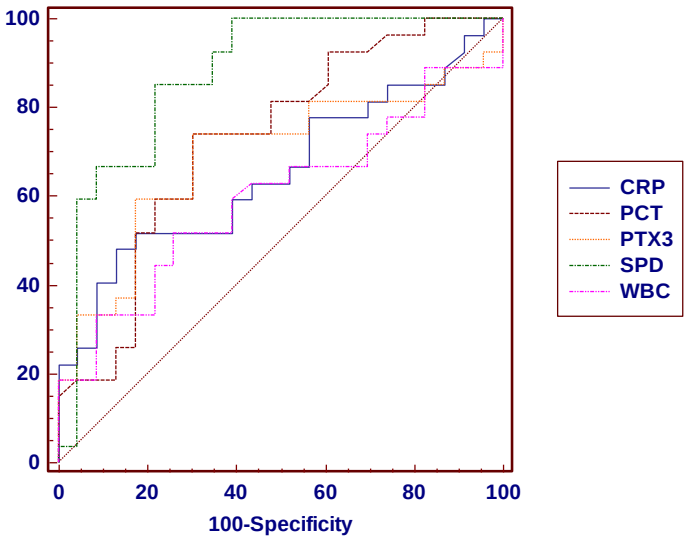
Şekil.1. A: Serum SPD konsantrasyonlarının kesin ve kesinleştirilememiş ventilatör ilişkili pnömoni ile kontrol grubu karşılaştırması **B:** Serum PTX3 konsantrasyonlarının kesin ve kesinleştirilememiş ventilatör ilişkili pnömoni ile kontrol grubu karşılaştırması

PTX3, CRP, PCT, SPD ve WBC'nin tanısal önemini değerlendirmek için çizilen ROC eğrileri çizildi (Şekil 2). En sensitif belirteç SPD (*P* <0.001) olarak saptandı. Tanısal testlerin karşılaştırmalı analizi Tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca CPIS skorunun tanısal değeri için çizilen ROC eğrisinde (AUC 0.741±0.07, *P*<0.001) (Şekil 3). Optimal kesim noktası değeri >7 olarak saptandı ve %51.85 sensitif, %91.3 spesifik olarak saptandı.

Tablo 2. Ventilatör ilişkili pnömoni kesin tanısında testlerin etkinliğinin karşılaştırılması

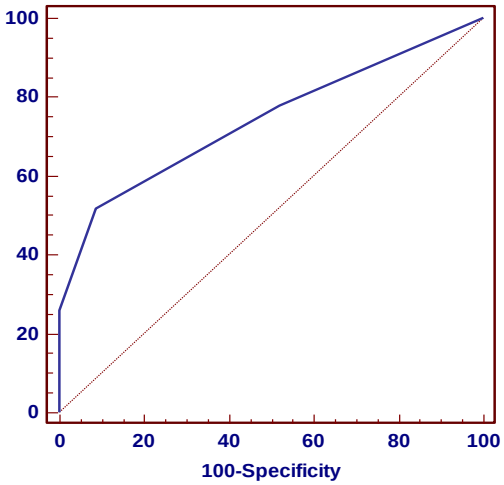
	AUC	**Kesim değeri**	**Sensitivite**	**Spesifite**	***P***
CRP (mg/l)	0.655	47.9	48.1	87	0.045
PCT (ng/ml)	0.724	2.41	74.1	69.6	0.002
SPD(ng/ml)	0.874	137.248	85.2	78.3	<0.001
PTX3(ng/ml)	0.691	4.1968	74.1	69.6	0.010
WBC (10^9/l)	0.598	16.46	51.85	73.91	0.620

CRP, C-Reaktif protein; PTX3, Pentraxin 3; PCT, Prokalsitonin; SPD, Surfaktan protein D; WBC, Beyaz küre sayısı



Şekil 2. Tanısal testlerin ROC eğrilerinin karşılaştırmalı grafiği

CRP, C-Reaktif protein; PTX3, Pentraxin 3; PCT, Prokalsitonin; SPD, Surfaktan protein D; WBC, Beyaz küre sayısı



Şekil 3. Klinik akciğer enfeksiyon skoru için ROC eğrisi.

Nonbronkoskopik BAL örneklerinden en sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa* idi. PCT düzeyleri *Acinetobacter baumannii* üreyen hastalarda kültür negatif ve koagulaz negatif *Staphilococcus aereus* üreyenlere oranla anlamlı düzeyde yüksek saptandı (P=0.003). Bununla beraber SPD düzeyleri *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üreyen hastalarda kültür negatif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak görüldü (P<0.001). PTX3 düzeyleri ise *Klebsiella pneumoniae* üreyenlerde *Pseudomonas aeruginosa* üreyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (P=0.002) (Tablo 3). CRP düzeyleri ile üreyen mikroorganizmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi.

Tablo 3- Nonbronkoskopik bronkoalveolar lavaj sıvısından izole edilen mikroorganizmarla biomarkerları ilikisi

Biomarker	Negative	*Acinetobacter baumannni*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Klebsiella pneumoniae*	CNSA	*P*
CRP (mg/l)	33.4 (19,00-43,20)[a]	47.00 (39.40-59.80)[a]	35.10 (21.00-49.91)[a]	62.00 (28.50-89.50)[a]	38.78 (15.47-64.67)[a]	0.155
PCT (ng/ml)	2.17 (1.14-3.17)[a]	7.13 (3.75-10.60)[b]	3.64 (2.67-4.81)[ab]	4.37 (2.36-7.20)[ab]	2.21 (1.14-2.70)[a]	**0.003**
SPD (ng/ml)	106.55 (99.97-137.25)[a]	486.77 (345.00-563.24)[b]	430.42 (153.08-498.15)[b]	201.08 (132.67-225.30)[ab]	322.15 (203.84-343.79)[ab]	**<0.001**
PTX3 (ng/ml)	4.09 (3.09-5.23)[a]	7.39 (4.62-10.11)[a]	3.41 (1.87-5.84)[ab]	10.82 (7.67-32.87)[ac]	7.56 (5.21-16.76)[a]	**0.002**
WBC (10^9/l)	15.18 (13.20-16.94)[a]	17.28 (15.68-18.78[a]	16.23 (14.06-17.97)[a]	15.92 (13.22-19.65)[a]	12.54 (11.86-18.38)[a]	0.191

[a,b,c] Birbirleri ile anlamlı ilişkiyi göstermektedir. CNSA, Koagulaz negatif *Staphilococcus aereus*; CRP, C-reactif protein; PTX3, Pentraxin 3; PCT, Prokalsitonin; SPD, Surfaktan protein D; WBC, Beyaz küre sayımı.

Discussion

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar yatan hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. VİP çocuk yoğun bakımlarda sık karşılaşılan hastane kaynaklı bir enfeksiyon olup yoğun bakımda kalış süresini uzatmaktadır. Gupta ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada pediatrik VİP gelişen hastalarda yoğun bakım mortalitesinin üç kat arttığını göstermişlerdir (3). VİP tanısı için pek çok yöntem ve belirteç araştırılmaktadır. Pugin ve ark ateş, beyaz küre sayısı, trakeal sekresyon karakteri ve miktarı, yeni veya sebat eden radyografik infiltrasyon, oksijenizasyonu (PaO_2/FiO_2) birlikte değerlendirmişler ve CPIS oluşturmuşlar, VİP için %93 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip bir tanı yöntemi olarak belirtmişlerdir. (9) CPIS şu zamana kadar pek çok erişkin çalışmasında değerlendirilmiş, sensitivitesi %7-72, spesifitesi %42-85 arasında gözlenmiştir (20). Sachdev ve ark. ise çocuk hastalarda CPIS'in, bronkoskopik BAL'a göre VİP tanısındaki rolünü değerlendirmişler ve CPIS 8 değeri %80 sensitif ve spesifik bulmuşlardır (%80)(21). Çalışmamızda optimal kesim noktası CPIS >7 değerinde %51.85 sensitif ve % 91.3 spesifik olarak bulundu. Yüksek ihtimalle pnömoni düşünülen hastalarda CPIS erken bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir fakat kesin tanı için başka yöntemlere ihtiyaç vardır (21).

Çocuklarda VİP için optimal tanısal yöntem halen tartışmalıdır. İnvazif bir yöntem olması sebebiyle araştırmacılar bronkoskopik işlemler yerine noninvazif teknikler üzerinde durmaktadırlar. Nonbronkoskopik ve bronkoskopik methotların karşılaştırıldığı bir çalışmada nonbronkoskopik bronşial örneklemenin VİP tanısında daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (22). Biz de çalışmamızda işlem kolaylığı komplikasyon riskinin az olması ve güvenirliliği sebebiyle nonbronoskopik BAL örneklemeyi tercih ettik.

SPD düzeylerini interstisyel akciğer hastalığı, akut ve kronik akciğer hasarında tanısal bir belirteç olarak değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır(17). Bununla beraber çeşitli virüs, bakteri ve mantar enfeksiyonları ve SPD düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir (13). Kawasaki ve ark. bronşiolitli hastalarda SPD düzeylerini değerlendirmişlerdir. RSV bronşiolitli çocuklarda kontrol grubuna göre ortalama SPD düzeyleri yüksek ve hastalığın şiddeti ile ilişkili saptanmıştır (23). Said ve ark. ise BAL sıvısında SPD düzeylerinin hastane kaynaklı enfeksiyonlarda erken ve hızlı bir artış gösterdiğini saptamışlar ve BAL örneğinde bakılan SPD düzeylerinin VİP için erken bir biomarker olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca SPD yüksekliğinin Pseudomonaslara spesifik bir cevap olabileceğini vurgulamışlardır (13). Biz de çalışmamızda serum SPD düzeyini VİP tanısında en anlamlı biyomarker olarak saptadık. Bununla beraber SPD düzeyini *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* enfekte hastalarda kültür negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık. PCT de yine bir inflamasyon belirteci olup çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* ile enfekte hastalarda kültür negatif olanlara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle bu belirteçlerin düzeyinin etken mikroorganizmayı tahmin etmede ve etkene yönelik ampirik antibiyotik tedavisini düzenlemede yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz.

Akut respiratuar distres sendromunda yüksek PTX3 düzeyleri gösterilmiş, akciğer hasarı hastalık şiddeti ve yaşam beklentisi ile ilişkili bulunmuştur (16). Lin ve ark. VİP hastalarında

PTX3 düzeyi değerlendirilmiş, sepsis şiddeti ve mortalite ile korele olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca VİP tanısı için PTX3'ün CRP'ye üstünlüğü olmadığını ancak mortalite tahmini için prognostik değerinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (12). Çalışmamızda ise CRP'yi, PTX3'e göre tanıda daha sensitif bulduk. Bununla beraber *Klebsiella pneumonia* ile enfekte hastalarda, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte olanlara oranla istatistisel anlamlı olarak yüksek saptadık.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Tek merkezli bir çalışma olması sebebiyle vaka sayımız kısıtlıydı. Biomarker düzeylerini sadece başlangıçta çalışabildik. Daha fazla vakada daha detaylı, farklı belirteçlerin VİP tanısı ve süresi boyunca değerlendirildiği bir çalışma yapılabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak bulgularımıza göre serum SPD düzeyi VİP tanısı için en sensitif ve *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* için organizma spesifik bir belirteçtir.

References

1. Beardsley AL, Nitu ME, Cox EG, et al. An Evaluation of Various Ventilator-Associated Infection Criteria in a PICU. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2016;17(1):73-80.

2. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. Clinical microbiology reviews 2007;20(3):409-425, table of contents.

3. Gupta S, Boville BM, Blanton R, et al. A multicentered prospective analysis of diagnosis, risk factors, and outcomes associated with pediatric ventilator-associated pneumonia. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2015;16(3):e65-73.

4. Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30-month prospective surveillance. Infection control and hospital epidemiology 2004;25(9):753-758.

5. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. Pediatrics 2002;109(5):758-764.

6. Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, et al. A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children. Pediatrics 2009;123(4):1108-1115.

7. Fischer JE, Ramser M, Fanconi S. Use of antibiotics in pediatric intensive care and potential savings. Intensive care medicine 2000;26(7):959-966.

8. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. Critical care 2008;12(2):R56.

9. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. The American review of respiratory disease 1991;143(5 Pt 1):1121-1129.

10. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. The European respiratory journal 2010;35(4):805-811.

11. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. Chest 2007;132(1):58-63.

12. Lin Q, Fu F, Shen L, et al. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. Heart & lung : the journal of critical care 2013;42(2):139-145.

13. Said AS, Abd-Elaziz MM, Farid MM, et al. Evolution of surfactant protein-D levels in children with ventilator-associated pneumonia. Pediatric pulmonology 2012;47(3):292-299.

14. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. Immunological reviews 2009;227(1):9-18.

15. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. The Journal of biological chemistry 1997;272(52):32817-32823.

16. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. Critical care medicine 2008;36(8):2302-2308.

17. Hartl D, Griese M. Surfactant protein D in human lung diseases. European journal of clinical investigation 2006;36(6):423-435.

18. Wu H, Kuzmenko A, Wan S, et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. The Journal of clinical investigation 2003;111(10):1589-1602.

19. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. American journal of respiratory and critical care medicine 2003;168(2):173-179.

20. Venkatachalam V, Hendley JO, Willson DF. The diagnostic dilemma of ventilator-associated pneumonia in critically ill children. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2011;12(3):286-296.

21. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, et al. Clinical Pulmonary Infection Score to diagnose ventilator-associated pneumonia in children. Indian pediatrics 2011;48(12):949-954.

22. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2010;11(2):258-266.

23. Kawasaki Y, Endo K, Suyama K, et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatric pulmonology 2011;46(1):18-22.