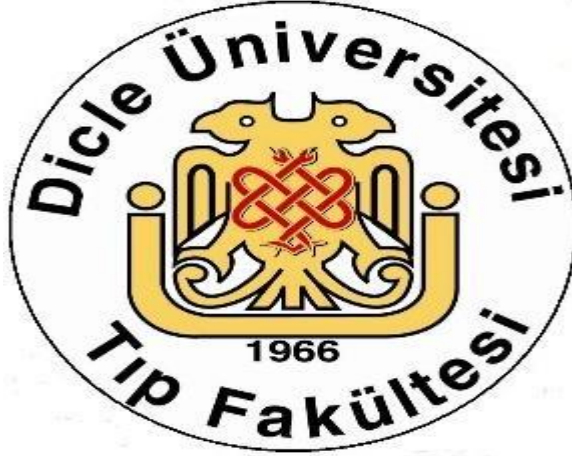




T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA; ELABELA,
VİSFATİN, CHEMERİN GİBİ ENFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ERDAL İNCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Diyarbakır-2022



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA; ELABELA,
VİSFATİN, CHEMERİN GİBİ ENFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ERDAL İNCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Saim Dayan

Diyarbakır-2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimin tüm süreçlerinde gerek bilgi birikimi gerek insani yönüyle daima yanımda olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Saim Dayan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Kemal Çelen'e, Prof. Dr. Recep Tekin'e, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Mermutluoğlu'na ve Prof. Dr. Celal Ayaz'a,

Numunelerin çalışılması sırasında kıymetli destekleri için değerli laborantımız Sabahaddin Aslan'a, biyokimya ana bilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Evin Erkan'a ve biyokimya ana bilim dalının değerli çalışanlarına,

Verilerimizin istatistiği kısmında kıymetli destekleri için Doç. Dr. İsmail Yıldız'a,

Hastalardan numunelerin alınması aşamasında değerli katkıları için yoğun bakım hekim ve hemşirelerimize,

2 yılı pandemi döneminde omuz omuza olmak üzere 5 yıldır birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli enfeksiyon hastalıkları asistan hekimlerine,

5 yıldır birlikte çalıştığım enfeksiyon hastalıkları kliniğinin çok değerli hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunuyorum

Her anımda yanımda olan, meşakkatli tez sürecimde desteğini hep hissettiren, varlığıyla güçlü hissettiren, demoralize olduğumda tekrar motive olmamı sağlayan, sevgili eşim Güler'e minnettarım. Tez yazım sürecinde istemeden ihmal etmek zorunda kaldığım sevgili çocuklarım Lavin ve Hamzahan'dan özür diliyorum. Sizleri çok seviyorum.

Dr. Erdal İNCİ

Diyarbakır-2022

ÖZET

Amaç:

Ventilatör ilişkili pnömoni; yoğun bakımda yatan hastalarda görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. VİP; nozokomiyal enfeksiyonlar arasında en yüksek mortalite oranına sahip hastalıktır. Hastaların morbidite ve mortalitelerinde ciddi artışa, hastanede kalış sürelerinde uzamaya ve ciddi bir maliyet yüküne neden olmaktadır. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında rutin pratikte kullanılan laboratuvar parametreleri WBC, CRP ve prokalsitonin gibi parametrelerdir. Son yıllarda gündeme gelen; elabela, visfatin ve chemerin gibi yeni enflamatuvar biyobelirteçlerin, birçok hastalık grubunun tanısında, takibinde ve prognozunda faydalı olup olmadığı üzerine çalışılmaktadır. Bizim tez çalışmamızda amacımız, VİP tanısında; elabela, visfatin ve chemerin gibi biyobelirteçlerin faydalı olup olmayacağını ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod:

Çalışmamıza 01.05.2021-01.10.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 3. basamak yoğun bakımlarda yatmakta olan ve ventilatör ilişkili pnömoni tanısı koyduğumuz (bu tanım; 2 günden uzun süredir mekanik ventilatöre bağlı hastalarda radyolojik olarak yeni gelişen pnömonik infiltrasyonları olan, sekresyon artışı ve oksijen ihtiyacında artış olup klinik olarak pnömoni tanısı konan hastaları kapsamaktadır) hastalar alındı. Hastalardan VİP tanısı konan ilk gün, sonrasında 7. gün ve 14. gün WBC, CRP ve prokalsitonin değerleri çalışıldı ve eş zamanlı elabela, visfatin ve chemerin parametrelerinin çalışılması için kanlar alındı. 30 sağlıklı bireyden kontrol grubu için kanlar alındı. 1., 7. ve 14. günlerde tespit edilen elabela, visfatin ve chemerin değerleri, hem kontrol grubunda tespit edilen değerler ile hem de WBC, CRP ve prokalsitonin değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların 28 günlük sağkalım oranları değerlendirildi.

Bulgular:

VİP hastalarında ölçülen chemerin değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,041$). Elabela ve visfatin değerleri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,577 ve 0,089). Hastaların chemerin değerleri ile CRP ve prokalsitonin değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon belirlendi (p değerleri sırasıyla 0,033 ve 0,001). Hastaların elabela ve visfatin düzeyleri ile WBC, CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Elabela, visfatin ve chemerin düzeyleri ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 28 günlük mortaliteyi öngörmede istatistiki olarak anlamlı olduğu belirlenen tek biyobelirteç; CRP idi ($p=0,016$)

Sonuç:

Son yıllarda keşfedilen biyobelirteçlerden olan chemerin'in, VİP tanısı koymada faydalı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda diğer biyobelirteçler; elabela ve visfatin düzeylerinin ise VİP tanısında faydası olduğu gösterilememiştir. Chemerin, VİP tanısında anlamlı gözükmemekte ancak her üç biyobelirteçte mortalite öngörüsünde faydalı bulunmamıştır. Literatürde bu biyobelirteçlerin VİP tanısındaki yeri ile ilgili henüz başka bir çalışma bulunmamakta olup bulgularımız bu açıdan önemlidir. Yaptığımız çalışmadan hareketle chemerin'in VİP tanısı koymadaki etkinliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, elabela, visfatin, chemerin

ABSTRACT

Objectives:

Ventilator-associated pneumonia is one of the most common nosocomial infections in patients who hospitalized in the intensive care unit. VIP is the disease with the highest mortality rate among nosocomial infections. It causes a serious increase in morbidity and mortality of patients, prolongation of hospital stay and a serious cost burden. Laboratory parameters used in routine practice in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia are parameters such as WBC, CRP and procalcitonin. Discovered in recent years; It is being studied whether new inflammatory biomarkers such as elabela, visfatin and chemerin are useful in the diagnosis, follow-up and prognosis of many disease groups. Our aim in this study is to reveal whether biomarkers such as elabela, visfatin and chemerin will be useful in the diagnosis of VAP.

Materials And Methods:

In our study, between 01.05.2021 and 01-10.2021, we were hospitalized in the 3rd step intensive care unit of Dicle University Medical Faculty Hospital and diagnosed as ventilator-associated pneumonia (this definition includes patients who have been on a mechanical ventilator for more than 2 days with radiologically newly developed pneumonic infiltrates, increased secretion and increased oxygen demand, and clinically diagnosed as pneumonia) patients were included. WBC, CRP and procalcitonin values were studied on the first day of VAP diagnosis, and on the 7th and 14th days afterwards, and blood samples were taken to study elabela, visfatin and chemerin parameters. Blood samples was taken from 30 healthy individuals for the control group. Elabela, visfatin and chemerin values measured on the 1st, 7th and 14th days were compared with the values detected in the control group as well as WBC, CRP and procalcitonin values. In addition, the 28-day survival rates of the patients were evaluated.

Results:

We found the chemerin values measured in VAP patients to be statistically significantly higher than the healthy control group ($p=0.041$). There was no

statistically significant difference between the patient and control groups in terms of elabela and visfatin levels (p values 0.577 and 0.089, respectively). A statistically significant positive correlation was also determined between the chemerin values of the patients and the CRP and procalcitonin values (p values 0.033 and 0.001, respectively). No statistically significant correlation was found between the patients' elabela and visfatin levels and their WBC, CRP and procalcitonin levels. No significant correlation was found between Elabela, visfatin and Chemerin levels and 28-day mortality. The only biomarker that was found to be statistically significant in predicting 28-day mortality; was CRP (p=0.016).

Conclusions:

Chemerin, one of the biomarkers discovered in recent years, seems to be useful in diagnosing VAP. Elabela and visfatin levels, which are other biomarkers, have not been shown to be beneficial in the diagnosis of VAP. Chemerin seems to be significant in the diagnosis of VAP, but it was not found useful in predicting mortality in all three biomarkers. There is no other study in the literature regarding the place of these biomarkers in the diagnosis of VAP, and our findings are important in this respect. Based on our study, more studies are needed for the effectiveness of chemerin in diagnosing VAP.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, elabela, visfatin, chemerin

İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Ventilatör İlişkili Pnömoni.....	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2. Vip Patogenezi.....	3
2.1.3. Vip ile İlişkili Sürveyans Tanımları.....	5
2.1.4. Vip Görülme Sıklığı ve Mortalite Oranları.....	9
2.1.5. Vip Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri.....	10
2.1.6. Vip’te Mikrobiyolojik Etkenler.....	12
2.1.7. Vip Önleme Stratejileri.....	14
2.2. Vip Tanısında Rutinde Kullanılan Biyobelirteçler.....	18
2.2.1. C-Reaktif Protein.....	18

2.2.2. Prokalsitonin.....	21
2.3. Vip Tanısında Faydalı Olabilecek Biyobelirteçler.....	24
2.3.1. Elabela.....	24
2.3.2. Visfatin.....	27
2.3.3. Chemerin.....	29
3. MATERYAL VE METOT.....	33
3.1. Çalışma Dizaynı.....	33
3.2. Tanımlar.....	36
3.3. Sonuçlar.....	36
3.4. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Temel Özellikler.....	38
4.2. Birincil Sonuçlar.....	42
4.3. İkincil Sonuçlar.....	44
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKÇA.....	65

TABLÖLAR:

Tablo 1. Ventilatör İlişkili Olay Sürveyans Algoritması.....	6
Tablo 2. VİP Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri.....	11
Tablo 3. VİP Hastalarında Sık Görülen Mikroorganizmalar.....	13
Tablo 4. VİP'in Önlenmesinde Faydalı Olabilecek Müdahaleler ve Mekanizmaları.....	15
Tablo 5. Hastaların Temel Özellikleri.....	40
Tablo 6. Biyobelirteçlerin Hasta-Kontrol Grubu Değerleri.....	42
Tablo 7. VİP Tanısı Konan Gün Biyobelirteçlerin Korelasyonları.....	43
Tablo 8. Yaş ve Biyobelirteçlerin Korelasyonu.....	45
Tablo 9. Cinsiyete Göre Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi.....	46
Tablo 10. HT ve Biyobelirteçlerin İlişkisi.....	47
Tablo 11. DM ve Biyobelirteçlerin İlişkisi.....	47
Tablo 12. VİP Gelişmesine Kadar Geçen Süre ile Biyobelirteçlerin İlişkisi....	48
Tablo 13. ETA Kültüründe Üremeler ve Biyobelirteçlerin İlişkisi.....	50
Tablo 14. Kan Kültüründe Üremeler ve Biyobelirteçlerin İlişkisi.....	51
Tablo 15. Sağkalım ve Biyobelirteçlerin İlişkisi.....	53

ŞEKİLLER:

Şekil 1. Dolaşımda CRP'nin Pentamer Formunda Sirkülasyonu.....20

Şekil 2. Proprotein konvertaz enzimleri aracılığıyla ELA'nın dönüşümü ve olgunlaşması.....24

Şekil 3. Apelinergic sistemin aktivasyonundan sonraki hücre içi sinyal yollarının şeması.....25

Şekil 4. Chemerin'in sentez aşamaları.....30

KISALTMALAR:

APIC: Association For Professionals In Infection Control

ARDS: Akut Respiratuar Disease Sendrom

CDC: Centers For Disease Control And Prevention

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

ELISA: Enzim Linked İmmunsorbent Assay

ESBL: Extended Spectrum Beta Laktamaz

EVIK: Enfeksiyon ile İlgili Ventilator İlişkili Komplikasyon

FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen

GA: Güven Aralığında

GBS: Guillain Barre Sendromu

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: Intracellüler Adezyon Molekül- 1

IDSa: Infectious Disease Society Of America

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOB: Koloni Oluşturucu Birim

KRE: Karbapenem Rezistan Enterobacteriaceae

MVG: Mekanik Ventilator Günü

MRSA: Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus

MSSA: Metisilin Sensitive Staphylococcus Aureus

NHSN: National Healthcare Safety Network

NIMV: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

OVİP: Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni

PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PBEF: Pre-B Koloni Enhanced Factor

PEEP: Positive End Expiratuar Pressure

SAK: Subaraknoid Kanama

SHEA: Society For Healthcare Epidemiology Of America

TIG-2: Tazarotene İnduced Gene-2

USHİESA: Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Surveyans Ağı

VİD: Ventilatör İlişkili Durum

VİO: Ventilatör İlişkili Olay

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WBC: White Blood Cell

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

pg/mL: pikogram/mililitre

ng/mL: nanogram/mililitre



1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Pnömoni; herhangi bir nedene bağlı gelişen akciğer parenkiminin enflamasyonunu ifade eder. En sık bakteri, virüs, mantar, parazit gibi mikroorganizmalarla gelişmekle birlikte radyasyon, kimyasal maruziyeti, organik toz inhalasyonu ve ilaçlara bağlı pnömoni tabloları da görülmektedir. Enfeksiyöz orijinli pnömoniler genel olarak toplum kökenli pnömoni (TKP), hastanede gelişen pnömoni (HGP), sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) başlıkları altında değerlendirilmektedir. Biz tez çalışmamızda ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaları değerlendireceğiz.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömoni bulgusu mevcut olmayan, en az 48 saat boyunca invaziv mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda gelişen pulmoner parankim enfeksiyonu olarak tanımlanır. ¹ Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda görülen hastane kaynaklı enfeksiyonların başında gelmektedir. Çalışmalarda baz alınan tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte literatürde mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda VİP görülme sıklığının %5 ila %40 arasında olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 300.000 hasta mekanik ventilatöre bağlanmakta ve VİP insidansını azaltmaya yönelik alınan önlemlere rağmen VİP dansitesi halen 4,4 vaka / 1000 MV-günü seviyesinde görülmeye devam etmektedir.² VİP'in önemi; yoğun bakım yatışlarında uzamaya, etkilenen hastaların mortalite ve morbidite oranlarında artışa ve bununla beraber ciddi ekonomik maliyetlere neden olmasıdır. VİP tanısı konurken klinisyenler; klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinden faydalanmaktadır. Tanısında çoğunlukla yararlanılan laboratuvar parametreleri; inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda artış gösteren WBC, CRP ve prokalsitonin değerleridir ve günümüz pratiğinde bunlara alternatif kullanılabilen pek fazla parametre bulunmamaktadır. Son yıllarda keşfedilen ve çeşitli hastalıklarda tanı, prognoz ve tedavi takibinde faydaları araştırılan; elabela, visfatin ve chemerin gibi birçok yeni inflamatuvar biyomarkerlar

mevcuttur. Biz tez çalışmamızda 01.05.2021-01.10.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 3. basamak yoğun bakımlarında yatmakta olan ve VİP tanısı konan hastaların tanısında serumda ölçülen; elabela, visfatin ve chemerin gibi yeni enflamatuvar biyobelirteçlerin faydalı olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçlamaktayız. Çalışmanın sonunda bu biyobelirteçlerin tanı konan gün hastalardaki değerleri, yine hastalardan aynı anda alınan örneklerde bakılan WBC, CRP ve prokalsitonin değerleri ile karşılaştırılacak. Aynı zamanda bu biyomarkerların değerleri, sağlıklı kontrol grubundaki değerler ile karşılaştırılarak tanıda faydalı olup olmayacağı ortaya konmaya ve tıbbi literatüre katkı sağlanmaya çalışılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ

2.1.1. Tanım

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ; Entübasyon öncesinde pnömonisi olmayan, en az 48 saat süreyle invaziv mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda gelişen pulmoner parankim enfeksiyonu olarak tanımlanır³. Entübe edilmiş hastalarda; akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonlar, sistemik enfeksiyon bulguları, pürülan vasıfta artış gösteren endotrakeal tüp içi sekresyonlar, FiO2 ve PEEP değerlerinde yükselme gibi oksijenizasyonda bozulmayı gösteren parametrelerin varlığı, hastada VİP geliştiğini düşündürecek öncelikli bulgulardır. VİP gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süreleri uzamakta, mortalite ve morbidite oranları anlamlı olarak artmaktadır.¹ VİP aynı zamanda hastane ve ülke ekonomisine de ciddi ek mali yük oluşturmaktadır. ABD’de yapılan bir çalışmada VİP’in atfedilebilir maliyetinin 40.144 \$ (%95 GA \$36,286–44,220 \$) olduğu ifade edilmiştir.⁴ Meksika’da yapılan, maliyet analizlerinin de yapıldığı bir diğer çalışmada VİP gelişen hasta başına ortalama maliyet 10,796 \$ olarak belirlenmiştir.⁵

VİP tanımlanırken klasik tanımının yanında olası enfeksiyon etkenlerini değerlendirme ve başlangıç antibiyoterapi rejiminin buna uygun şekilde başlanabilmesi adına erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı VİP olarak da ayrılmaktadır.

Erken Başlangıçlı VİP: Entübasyondan sonraki ilk 4 gün içinde gelişen pnömonileri kapsar.

Geç Başlangıçlı VİP: Entübasyondan sonraki 5. Gün ve sonrasında gelişen pnömonileri kapsar.

2.1.2 Vip Patogenezi

VİP; yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda en sık görülen hastane kökenli enfeksiyonlardan biridir. VİP patogenezinde en önemli durum; orofaringeal sekresyonların mikroaspirasyonudur. Ayrıca gastrik içeriğin mikroaspirasyonları da bu duruma katkı sağlayan etkenlerden biridir. Girou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, 1 günlük mekanik ventilasyondan sonra orofaringeal ve trakeal sekresyonların mikrobiyolojik kolonizasyon oranının %75'e kadar çıkabildiğini göstermişlerdir⁶. Patojen mikroorganizmaların orofaringeal kolonizasyonuna katkı sağlayan başlıca durumlar ise; hastane personelinin elleri veya giysileri, kontamine olmuş solunum cihazı ekipmanları, hastane su şebekesinden veya havadan bulaştır⁷. Bu durum orofaringeal sekresyonların aspire edilmesinin VİP patogenezindeki önemini ortaya koymaktadır.

VİP'in, toplum kökenli pnömoniden en önemli farklarından biri hastaya sağlık bakımı veren personellerin de en önemli bulaş kaynaklarından biri olmasıdır. Hastanın tedavisi uygulanırken, bakımı yapılırken veya sekresyonları aspire edilirken el hijyeni başta olmak üzere hijyen kurallarına azami özen gösterilmemesi durumunda hastada VİP ve diğer sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların gelişme ihtimali artmaktadır. Bu nedenle VİP ve diğer sağlık

bakımı ilişkili enfeksiyonların gelişimini önleme ve azaltmak için en önemli durumlardan biri sağlık personelinin hijyen kurallarına ve sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonları önleme demetlerine uyuma azami özen göstermesidir.

Akciğerlere ulaşan mikroorganizmaların oluşturduğu akciğer parenkim invazyonuna karşı vücutta inflamatuvar yanıt başlar. Bu yanıtta alveoler makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, natural killer hücreleri gibi birçok savunma hücresi ve savunma mekanizması yer alır. Bunun sonucu olarak vücutta inflamatuvar kaskatlar tetiklenir ve inflamasyon yanıtı oluşur. Alveollerde fibrin ve eksüda birikimi oluşur. Bu durum hastanın oksijenizasyonunu bozarak kliniğinin kötüleşmesine neden olur. Oluşan inflamatuvar yanıtta vücuttaki birçok doku ve organ katılmakta ve buralardan salgılanan çeşitli inflamatuvar moleküllerin kanda seviyesi yükselmektedir. Bu inflamatuvar biyobelirteçlerin serumda yüksek değerlerde saptanması birçok hastalıkta faydalı olduğu gibi VİP tanısında fayda sağlamaktadır. Bu biyobelirteçlerin sayısı yapılan çalışmalarla her geçen gün artmakta yavaş yavaş klinik kullanımda da yer almaya başlamaktadır. Biz de VİP tanısında bu yeni biyobelirteçlerden olan elabela, visfatin ve chemerin gibi biyobelirteçlerin faydalı olup olmayacağını ortaya koymaya çalışacağız.

VİP gelişiminde; dental plak, orofarenks, bağırsak ve akciğerdeki mikrobiyatanın değişiminin de önemli rolü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Sands ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; entübe edilen hastalardan, entübe kaldıkları dönemde dış plağı örnekleri alınmış ve bu örneklerde mikrobiyatada, olası VİP patojenleri olan *S.aures* ve *P. aeruginosa* lehine kaymalar olduğunu saptamışlardır. Hastaların ekstübe edildikten sonraki dönemde tekrar alınan dış plak örneklerinde, mikrobiyatada *S.aures* lehine kayma olanların yüzde 70'inde, *P.aeruginosa* lehine kayma olanların ise yüzde 55'inde ağırlıklı olarak normal oral mikrobiyataya geri döndüğü saptanmıştır.⁸ Normal bağırsak florasına sahip olmanın hem VİP oluşmasına hem de VİP ilişkili sepsis , ARDS ve çoklu organ yetmezliği gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Normal bağırsak florasına sahip hastalarda , bağırsak

florasında olası VİP patojenleri lehine kayma olan hastalara göre bu durumların gelişme olasılığı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.^{9,10}

2.1.3 Vip ile İlişkili Sürveyans Tanımları

VİP; sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan biri olduğundan, ilgili yoğun bakımdaki sağlık bakımı sırasında hijyen ve enfeksiyon önleme demetlerine ne kadar uyum sağlandığı ile ilgili de fikir verir. Ülkemizde tüm 3. Basamak yoğun bakım hizmeti veren hastanelerden enfeksiyon kontrol hekimleri ve hemşireleri tarafından aktif sürveyans yöntemiyle veriler sağlanıp Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı'na (USHİESA) bu veriler aktarılmaktadır. Bu sürveyans verileri CDC'nin belirlediği tanımlama ve kriterler doğrultusunda toplanmaktadır. CDC, VİP tanımını; hastanın mekanik ventilatöre bağlandığı gün 1. gün kabul edilmek üzere en az 2 gündür mekanik ventilatöre bağlı olan hastada klinik, laboratuvar ve radyografik olarak tanısı konan yeni gelişmiş pnömoni olarak değerlendirmektedir.¹¹ Ancak CDC, bu tanımın yeterince objektif kriterlere dayanmadığını belirterek sürveyans verilerinde kullanılmak üzere NHSN birimi üzerinden bu konuda yeni tanımlamalar (ventilatör ilişkili olay (VİO), ventilatör ilişkili durum (VİD) , enfeksiyon ile ilgili ventilatör ilişkili komplikasyon(EVİK), olası ventilatör ilişkili pnömoni (OVİP)...vb) ve kriterler ortaya koymuş ve sürveyansların buna göre yapılmasının daha objektif sonuçlar ortaya koyacağını belirtmişlerdir. Ülkemizde de halihazırda, sağlık bakanlığının önerisi ile CDC-NHSN'nin tanımlama ve kriterleri doğrultusunda sürveyans verileri toplanmakta ve bildirilmektedir. Aşağıdaki tabloda bu tanımlama ve kriterler belirtilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1. Ventilatör İlişkili Olay Sürveyans Algoritması

Hastanın ventilatörde stabil veya azalan günlük minimum* FiO2 veya PEEP değerlerinin ≥ 2 takvim günü ile tanımlanan temel bir stabilite veya iyileşme süresi vardır. Bu bazal dönem günlük minimum PEEP veya FiO2'nin artışının ilk gününden hemen önceki 2 takvim günü olarak tanımlanır.

*Günlük minimum >1 saat boyunca devam eden ve takvim günü boyunca en düşük FiO2 veya PEEP değeri olarak tanımlanır.

Ventilatörde stabilite veya iyileşme döneminden sonra, hasta aşağıdaki oksijenizasyonda kötüleşme göstergelerinden en az birine sahipse:

1) Bazal dönemin ilk gününün günlük minimum FiO2'sine göre, günlük minimum FiO2'de 2 takvim günü boyunca devam eden ≥ 0.20 (20 puan) artış.

2) Bazal dönemin ilk gününün günlük minimum PEEP'ine göre, günlük minimum PEEP'de 2 takvim günü boyunca devam eden ≥ 0.20 (20 puan) artış.

* Günlük minimum 0-5 cmH₂O PEEP değerleri eşdeğer kabul edilir.

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ DURUM (VİD)

Mekanik ventilasyonun 3. takvim günü veya sonrasında oksijenizasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki 2 takvim günü içinde, hasta aşağıdaki kriterlerin her ikisini de karşılar ise;

1) Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ **VEYA** beyaz kan hücresi sayısı ≥ 12.000 hücre/mm³ veya ≤ 4.000 hücre/mm³ olması

VE

2) Yeni bir antimikrobiyal ajan başlanmış ve ≥ 4 geçerli antimikrobiyal gün (GAG) boyunca devam edilmesi

ENFEKSİYONA BAĞLI VENTİLATÖR İLİŞKİLİ KOMPLİKASYON (EVİK)



Mekanik ventilasyonun 3. Takvim günü veya sonrasında, oksijenizasyonun kötüleşmeye başlamasından önceki ve sonraki 2 takvim günü içinde, aşağıdakilerden kriterlerden **BİRİ** (protokolde hariç tutulduğu belirtilen mikroorganizmalar dikkate alınarak) karşılanır ise;

1) KRİTER-1: Pürülan solunum sekresyonuna gerek olmaksızın, kantitatif ve yarı kantitatif eşik değeri karşılayan aşağıdaki örneklerden birinin pozitif kültürü

- Endotrakeal aspirat, $\geq 10^5$ KOB/ml (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)
- Bronkoalveoler lavaj, $\geq 10^4$ KOB/ml (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)
- Akciğer dokusu, $\geq 10^4$ KOB/g (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)
- Korunmuş fırça örneği, $\geq 10^3$ KOB/ml (veya karşılık gelen yarı kantitatif sonuç)

2) KRİTER-2: Pürülan solunum sekresyonu (akciğer, bronşlar veya trakeadan gelen, mikroskopun küçük büyütmesinde <10 squamöz epitel hücresi ve >25 nötrofil içeren sekresyon) **VE** aşağıdaki örneklerden birinden kantitatif veya yarı kantitatif eşikleri karşılamayan mikroorganizma tanımlanması;

- Balgam
- Endotrakeal aspirat
- Bronkoalveolar lavaj
- Akciğer dokusu
- Korunmuş fırça örneği

KRİTER-3: Aşağıdaki testlerden birinin pozitif olması;

- Plevral sıvıdan tanımlanmış mikroorganizma (Torasentez sırasında veya göğüs tüpünün ilk yerleştirildiği sırada örnek alınmış olmalıdır. Kalıcı göğüs tüpünden daha sonra alınmış olan örneklerdeki üremeler anlamlı kabul edilmez.)
- Akciğer histopatolojisinde anlamlı bulguların varlığı, şu şekilde tanımlanır;
 - i. Bronşiooller veya alveollerde abse oluşumu veya yoğun nötrofil birikimi ile konsolidasyon odakları
 - ii. Mantarlar tarafından akciğer dokusunun invazyonu kanıtı (hif, psödohif veya maya formları)
 - iii. Akciğer dokusunda yapılan immünohistokimyasal testler, sitoloji veya mikroskopi sonuçlarına göre aşağıda listelenen viral patojenlerle enfeksiyon kanıtı
- Solunum sekresyonlarında; influenza virüsü, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza virüsü, adenovirüs, rinovirüs, human metapnömovirüs, koronavirüs için tanı testleri
- Lejyonella türleri için tanı testleri



OLASI VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ (OVİP)

(Tablo, CDC'nin Ocak 2021'de yayınladığı "Ventilatör İlişkili Olay Kılavuzu"ndan alınmıştır. (Ventilator-Associated Event (VAE), 2021)

Bu yeni kriterlerin, her ne kadar CDC – NHSN tarafından objektif değerlendirme açısından daha faydalı olduğu ve daha doğru sürveyans verileri sağladığı ifade edilse de bu kriterlerin sınırlılıkları olduğu ve karşılaştırmalı sürveyans verilerini değerlendiren bir çalışmada bu VİO algoritmasının VİP’li hastaların ancak %32’sini saptadığı ifade edilmiştir.¹³ Bu açıdan VİO algoritmasının VİP insidansını gerçekte olduğundan düşük saptadığına ilişkin çalışmalar mevcuttur. ^{13,14} Önümüzdeki dönemlerde bu konuda yeni yayınlar bildirildikçe pozitif ve negatif yönleri açısından elimizde daha net veriler olacaktır. Ancak bu kriterlerin CDC tarafından daha objektif olduğu belirtilerek verilerin daha sağlıklı toplanmasını sağlayacağı ifade edilen, sürveyans verileri toplanırken uyulması gereken kriterler olduğu unutulmamalı, hekimin VİP tanısı koyup tedavi başlamasına dair klasik tanı kriterlerinin ortadan kaldırmadığı ve hastanın tedavi gereksinimine hekimin klasik tanı kriterlerini gözeterek karar vermesi gerektiği bilinmelidir.

2.1.4. Vip Görülme Sıklığı ve Mortalite Oranları

Dünya genelinde VİP insidansının mekanik ventilatöre bağlanan hastaların %5-40 kadarında görüldüğü ifade edilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu büyük oran farklılıklarının, bu oranların hesaplandığı ülkeye, yoğun bakım ünitesinin tipine (dahili – cerrahi YBÜ vs.) ve VİP tanımlamak için kullanılan kriterlerden dolayı olduğu ifade edilmektedir.^{15,16} NHSN verilerine göre ABD’de VİO/VİD insidansı 13,8 vaka/1000 MVG, EVİK prevalansı 8,8 vaka/1000 MVG, VİP insidansı ise 2,96 vaka/1000 MVG olarak bildirilmiştir.¹⁴ Literatüre bakıldığında değişik ülkelerden farklı VİP insidans oranları bildirilmiştir. Stoclin ve arkadaşlarının Fransa’dan yaptığı çalışmada 12 yıllık süre zarfını içeren dönemde 3338 hasta incelenmiş ve takiplerde 198 hastada VİP tanısı konduğu saptanmış. Bu çalışmada VİP insidansı; 24,5/1000 MVG olarak belirlenmiş.¹⁷ Meksika’dan Hernandez ve arkadaşlarının yaptığı 1668 hastayı kapsayan çalışmada ise VİP insidansı; 28,8/1000 MVG olarak belirlenmiş.⁵ Fransa’dan Geslain ve arkadaşlarının yenidoğan hasta grubunda yaptığı, 1 yıllık süre zarfında entübe takip edilen 318 yenidoğan hastayı

değerlendirdikleri çalışmada VİP insidansı; 8,8/1000 MVG olarak belirlenmiştir.¹⁸

USHİESA 2020 verilerine göre Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) VİP hızı; 1,4 ila 8,7 arasında değişmektedir (VİP hızı=(VİP sayısı/Ventilatör günü)*1000). Türkiye’de en yüksek VİP hızı rapor edilen yoğun bakım; 8,7 ile beyin cerrahi YBÜ’leri olurken, en düşük VİP hızı rapor edilen yoğun bakım ise; 1,4 ile çocuk cerrahi YBÜ’leri olmuştur.¹⁹

Mortalite oranlarına bakıldığında, VİP gelişen hastalarda literatürde yüksek ölüm oranları bildirilmektedir. Kaba mortalite oranı %30-%70 arasında bildirilmekte ancak bu hastalarda esas yoğun bakım yatışına sebep olan hastalık ve altta yatan diğer ek hastalıklarda mevcut olduğundan ölüm nedeni olarak sadece VİP’in görülmesi doğru değildir. Bu nedenle atfedilebilir ölüm oranları değerlendirilmiş ve VİP’e atfedilen ölüm oranları %33-%50 arasında değişmektedir.²⁰ Heyland ve arkadaşlarının VİP gelişen hastaları değerlendirdiği çalışmada, yatış tanılarına göre hastalar medikal ve cerrahi hasta grupları olarak ayrılmış. Medikal tanı ile yatmakta olan hastalarda hem yoğun bakımda kalış süresi (6,5 vs 0,7 gün, $p<0,004$) ve hem de VİP’e atfedilen mortalite, cerrahi tanıyla yatmakta olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (%65 vs %27,3, $p=0,04$).²¹

2.1.5 Vip Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri

VİP; yoğun bakımda takip edilen mekanik ventilatöre bağlı hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli nedenlerden biridir. Bazı hasta gruplarında VİP gelişme olasılığının diğerlerinden daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Öcal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu hasta grupları ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ; mekanik ventilatöre bağlı geçirilen gün sayısının artması ,ileri yaş, steroid kullanım öyküsü, KOAH atak nedeniyle entübe edilmiş olmak, sepsis varlığı ve altta yatan kronik böbrek

yetmezliği varlığı, VIP gelişimi açısından istatistiki olarak anlamlı saptanmış olan risk faktörleri olarak bildirilmiştir.²²

VIP gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri başlıklar altında aşağıdaki tabloda ayrıntılı belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Vip Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri ²³

VIP GELİŞİMİNİ KOLAYLAŞTIRAN RİSK FAKTÖRLERİ	
➤ HASTA İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	• İleri yaş (>65 yaş) • Komorbid durumların varlığı • KOAH • İmmünsüpresyon • Böbrek yetmezliği • Metabolik asidoz • Sepsis • Santral sinir sistemi hasarı
➤ GİRİŞİMSEL İŞLEMLER İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	• Entübasyonun acil yapılması • Reentübasyon durumu • Entübasyon tüpünün kaf basıncının yetersiz olması • Mekanik ventilatörde uzun süre kalma • Paralitik ajanların kullanılması • Hastanın yatak başının yükseltilmemesi • Nazogastrik sonda ile beslenme

➤ ENFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	• El hijyenine uyulmaması • Tüp içi sekresyonların uygun şekilde aspire edilmemesi • Solunumsal ekipmanların kontaminasyonu
---	---

2.1.6 Vip’te Mikrobiyolojik Etkenler

VİP ‘te saptanan mikrobiyolojik etkenler birçok faktöre bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Bu faktörlerden bazıları ; coğrafik bölge , yoğun bakım ünitesinin florası, hastaneye yatış tanısı, primer hastalığının ağırlık derecesi, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi , komorbid durumlar, öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü şeklinde değerlendirilmektedir.^{15,24}

Bu faktörler göz önüne alınarak farklılıklar göstermekle birlikte sık görülen etkenler; S.aureus (MRSA, MSSA), P.aeruginosa, Acinetobacter spp., KRE ve ESBL Enterobacteriaceae (Klebsiella spp. , E.coli ...vs.), Stenotrophomonas maltophilia olarak ön plana çıkmaktadır.^{24,25} Son yıllarda bu etkenlerde direnç spektrumu gittikçe genişlemekte, saptanan dirençli suşların sayısı artmakta ve bu durum VİP gelişen hastalarda antimikrobiyal tedaviyi oldukça zorlaştırmaktadır.

Bu etkenler erken ve geç başlangıçlı VİP olarak ayırarak değerlendirildiğinde etkenlerin dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 3. VİP Hastalarında Sık Görülen Mikroorganizmalar

ETKEN MİKROORGANİZMA	VİP (n=465)	
	ERKEN BAŞLANGIÇLI VİP (n=193) n (%)	GEÇ BAŞLANGIÇLI VİP (n=272) n (%)
S.aureus	58 (30,1)	58 (21,3)
- MRSA	18 (9,3)	34 (12,5)
-MSSA	40 (20,7)	24 (8,8)
P. aeruginosa	26 (13,5)	55 (20,2)
Acinetobacter spp.	16 (8,3)	56 (20,6)
Enterobacteriaceae (Klebsiella, E.coli...vs)	61 (31,6)	92 (33,8)
Polimikrobiyal enfeksiyon	50 (25,9)	64 (23,5)
Diğer mikroorganizmalar (S.pneumonia H.influenza, S. maltophilia ...vb)	43 (22,3)	26 (9,6)
Tanımlanamamış mikroorganizmalar	48 (24,9)	61 (22,4)

^{25,26} Tabloda tanımlanan 465 VİP epizodunun tamamı ilk epizoddur. Tekrar epizodlar tabloya dahil edilmemiştir.

2.1.7 Vip Önleme Stratejileri

VİP; hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer almakta ve ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.²⁷ Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlardan biri olduğundan , VİP gelişmesini önleyici birçok önlem denenmiş, literatürde yer almış ve yer almaya devam etmektedir. Son yıllarda birçok sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonda olduğu gibi VİP'in önlenmesinde de demet protokolleri adıyla çoklu önlem paketleri uygulanmaktadır. Bunlar genel olarak; el hijyeni, yatak başının 30-45 derece kaldırılması, derin ven trombozu profilaksisi, stres ülser profilaksisi, klorheksidin ile ağız bakımı, subglottik sekresyonların aspirasyonu, aralıklı sedasyon yapılması, mekanik ventilatörden ayırmak için günlük değerlendirme gibi birçok parametreyi içeren VİP önleme demetlerini içermektedir.²⁸ Bu parametreleri de içeren literatürde yer alan önleme stratejilerinin mekanizmaları ve müdahale şekilleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. VİP'in Önlenmesinde Faydalı Olabilecek Müdahaleler ve Mekanizmaları

MEKANİZMA	MÜDAHALE ŞEKLİ
➤ Entübasyondan kaçınma	• Mümkünse NIMV uygulanması
➤ Entübasyon süresini minimumda tutma	• Ventilatörden ayırma (weaning) protokollerinin uygulanması • Günlük spontan solunuma alma denemeleri yapılması • Günlük spontan uyandırma denemeleri • Erken mobilizasyon
➤ Solunum yolları ve üst gastrointestinal sistemde patojen mikroorganizma yükünü azaltma	• Antiseptiklerle (özellikle klorheksidin) düzenli ağız bakımı • Dişlerin fırçalanması • Topikal antibiyotiklerle selektif oral dekontaminasyon • Topikal ve parenteral antibiyotiklerle sindirim sistemi dekontaminasyonu • Probiyotikler • Trakeal aspirasyon öncesi salin kullanımı
➤ Endotrakeal tüp üzerinde patojen mikroorganizma yükünün azaltılması	• Gümüş kaplı endotrakeal tüp kullanımı • Mukus traşlayıcı endotrakeal tüp kullanımı
➤ Sekresyonların birikimi, sızması ve aspirasyonunun azaltılması	• Yatak başının 30-45 derece yükseltilmesi • Endotrakeal tüp cuff basıncının optimizasyonu • Ultra ince poliüretan cuff membranı içeren endotrakeal tüplerin kullanımı

	• Subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonu
--	---

29

Bu önlemlerin etkinliklerinin yeniden değerlendirilmesi amacıyla SHEA/IDSA/APIC derneklerinin ortak desteğiyle 2022 yılının mayıs ayında Klompas ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmanın 2022 güncellenmesi şeklinde yeni bir makale yayınlanmıştır. Bu güncellemedeki öneriler SHEA/IDSA/APIC dernekleri tarafından kendi dernek önerileri olarak da kabul görmüş ve desteklenmiştir. Bu güncellemeye göre VİP gelişiminde etkin görülen ve görülmeyen strateji ve uygulamalar aşağıda sıralanmıştır.³⁰

1. TEMEL YAKLAŞIMLAR

- a. Entübasyondan kaçınılması ve re-entübasyonun önlenmesi (kanıt düzeyi: yüksek)
 - i. Hasta için güvenli ve uygulanabilir olduğu sürece yüksek akışlı nazal oksijen veya non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanılması
- b. Sedasyonun minimize edilmesi (kanıt düzeyi: orta)
 - i. Benzodiazepinlerden kaçınılması
 - ii. Sedasyonu minimize etmek için protokoller kullanılması
 - iii. Ventilatörden ayırma protokolleri uygulanması (günlük olarak)
- c. Fiziksel kapasitenin korunması ve iyileştirilmesi (erken egzersiz ve mobilizasyon uygulanması) (kanıt düzeyi: orta)
- d. Yatak başının 30-45 dereceye yükseltilmesi (kanıt düzeyi: düşük)
- e. Parenteral beslenme yerine erken enteral beslenme sağlanması (kanıt düzeyi: orta)
- f. Diş fırçalama ile ağız bakımı (klorheksidinsiz) (kanıt düzeyi: orta)
- g. Ventilatör devresinin yalnızca gözle görülür şekilde kirlendiyse veya arızalanırsa (veya üreticinin talimatlarına göre) değiştirilmesi (kanıt düzeyi: yüksek)

2. EK YAKLAŞIMLAR

- a. Antibiyotiğe dirençli organizmalar açısından düşük prevalansa sahip ülkelerde ve yoğun bakım ünitelerinde, seçici oral veya sindirim sistemi dekontaminasyonu yapılması (kanıt düzeyi: yüksek)
- b. 48-72 saatten uzun mekanik ventilasyon gerektirmesi beklenen hastalar için subglottik sekresyon drenaj portlu endotrakeal tüplerin kullanılması (kanıt düzeyi: orta)
- c. Erken trakeostomi düşünülmesi (kanıt düzeyi: orta)
- d. Gastrik intoleransı olan veya aspirasyon riski yüksek olan hastalarda gastrik beslenme yerine postpilorik beslenmenin düşünülmesi (kanıt düzeyi: orta)

3. GENEL OLARAK TAVSİYE EDİLMİYEN YAKLAŞIMLAR

- a. Klorheksidinli ağız bakımı (kanıt düzeyi: orta)
- b. Probiyotikler (kanıt düzeyi: orta)
- c. Ultra ince poliüretan endotrakeal tüp cuff'ları (kanıt düzeyi: orta)
- d. Konik endotrakeal tüp kafları (kanıt düzeyi: orta)
- e. Endotrakeal tüp cuff basınçlarının otomatize kontrolü (kanıt düzeyi: orta)
- f. Sık cuff basıncı izleme (kanıt düzeyi: orta)
- g. Gümüş kaplı endotrakeal tüplerin kullanımı (kanıt düzeyi: orta)
- h. Kinetik yatakların kullanımı (kanıt düzeyi: orta)
- i. Yüzüstü (prone) pozisyon (kanıt düzeyi: orta)
- j. Klorheksidin banyosu (kanıt düzeyi: orta)

4. KESİN OLARAK ÖNERİLMİYEN YAKLAŞIMLAR

- a. Stres ülser profilaksisi (kanıt düzeyi: orta)
- b. Rezidüel gastrik volüm monitörizasyonu (kanıt düzeyi: orta)
- c. Erken parenteral nütrisyon (kanıt düzeyi: orta)

5. NE ÖNERİLEN NE DE REDDEDİLEN UYGULAMALAR

- a. Kapalı endotrakeal aspirasyon sistemlerinin kullanılması

Yukarıda detaylı şekilde anlatıldığı gibi yıllar içinde VİP önleme stratejileri ve uygulamalarında dinamik değişiklikler olmakta ve bu yüksek mortaliteye sahip sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonun önlenmesi veya en azından sıklığının azaltılması için en doğru uygulamaların yapılması için büyük çaba sarf edilmektedir. En güncel hallerini ve kanıt düzeylerini de paylaştığımız bu önlemlerin demetler halinde uygulanması ile tek tek uygulandıklarında sağlanacak faydadan çok daha fazlası elde edilecektir. Birçok çalışmada yoğun bakım ünitelerinde demet uygulamalarına yüzde yüze yakın uyum göstermenin VİP insidansını önemli ölçüde azalttığına dair sonuçlar elde edilmiştir.^{31,32} Bu nedenle yukarıda bahsedilen önlemlerin azami ölçüde başarılı bir şekilde uygulanması VİP insidansını önemli derecede azaltacak, VİP'in neden olduğu morbidite, mortalite, ciddi ek maliyet ..vb durumların önüne geçmek mümkün olacaktır.

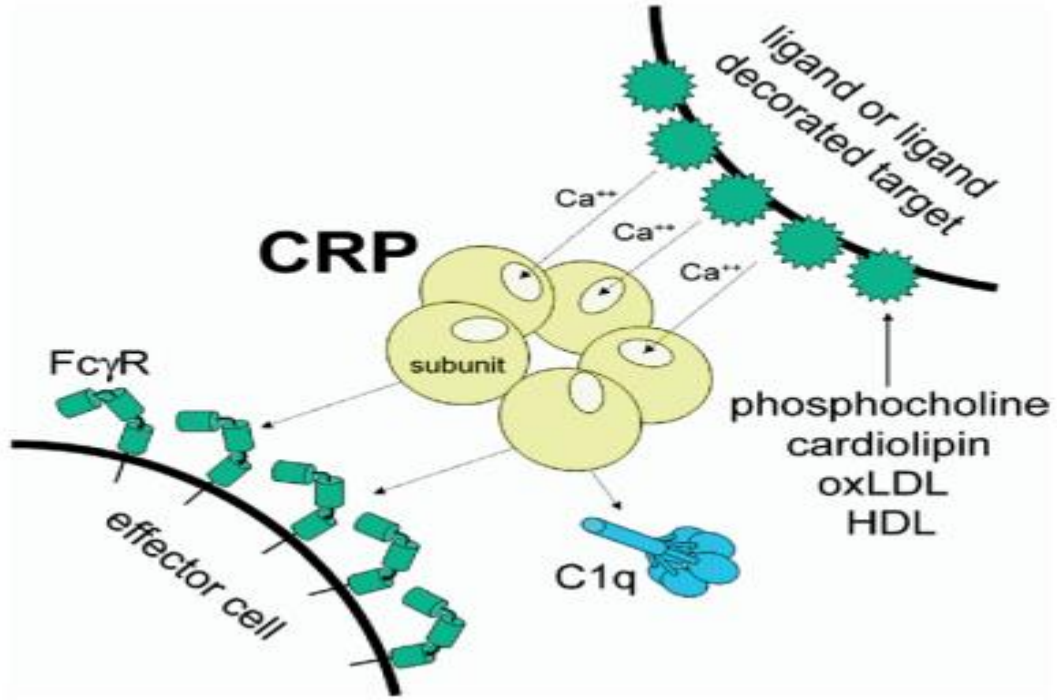
2.2 Vip Tanısında Rutinde Kullanılan Enflamatuvar Biyobelirteçler

VİP tanısı koyarken klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgularla beraber biyokimyasal parametrelerden de faydalanılmaktadır. Bunlardan şu an için en önemlileri ve en sık kullanılanları; birçok enfektif hastalığın tanısında ve takibinde de faydalanılan C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin parametreleridir.

2.2.1 C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein; 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından ateşli hastaların serumları araştırılırken keşfedilen, homopentamerik yapıda bir akut faz inflamatuvar proteindir. Ateşli hastalardan aldıkları serumun, pnömokokların hücre duvarı bileşeniyle karıştırıldığında 'fraksiyon C' olarak adlandırdıkları bir çökelti oluştuğunu saptamışlardır. Bu özelliğin daha sonra, pnömokok hücre duvarında bulunan bir polisakkarit ile (C-polisakkaridi), akut faz serumlarında yüksek seviyelerde bulunan CRP'nin etkileşiminden kaynaklandığını saptamışlardır. CRP'nin bu şekilde isimlendirilmesinin nedeni de pnömokokun kapsüler (C) polisakkariti ile reaksiyona girmesidir.

CRP; pentraksin protein ailesinin bir üyesidir. Her biri merkezi bir gözenek (por) etrafında simetrik olarak dizilmiş, 206 aminoasitten oluşan, birbirlerine nonkovalent bağlarla bağlı beş alt birimden oluşur.³³ CRP; esas olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenmekle birlikte düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositler tarafından da sentezlenebilmektedir. İlk üretildiğinde yapısı homopentamerik yapıdadır ve bu yapı doğal CRP (native CRP – nCRP) olarak adlandırılır. Homopentamerik yapıdaki nCRP , inflamasyon ve enfeksiyon bölgelerinde beş ayrı monomere ayrışabilir ve monomerik CRP (mCRP) oluşur.³⁴ Laboratuvarlarda rutin olarak kullanılan CRP testleri genelde doğal CRP olarak adlandırılan homopentamerik yapıdaki CRP'yi ölçmektedir. Karaciğer hepatositlerinde CRP sentezinin uyarılması, başta IL-6 olmak üzere IL-1 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak ortaya çıkar.³⁵ Ortamda kalsiyum varlığında CRP, mikroorganizmalar üzerindeki fosfokolin, kardiyolipin gibi polisakkaritlere bağlanır ve C1q'yi aktive ederek doğal immünitenin klasik kompleman yolunu tetikler.³⁶



Şekil 1. Dolaşımda CRP'nin Pentamer Formunda Sirkülasyonu³³

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; oxLDL: Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein

CRP; bir akut faz reaktanı olarak başta enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, inme, yanık, travma gibi durumlar olmak üzere inflamatuvar kaskadı tetikleyebilen tüm durumlarda yükselebilir.³⁷ Bazı bakteriyel enfeksiyonlarda serumda CRP düzeyleri 1000 kata kadar artabilmekle birlikte genel olarak inflamatuvar durumlarda daha ılımlı CRP yükseklikleri izlenir.³⁸ CRP, inflamatuvar durumun başlamasından saatler sonra serumda yükselmeye başlar ve yaklaşık 8 saat içinde serum düzeyi 2 katına çıkar. Kandaki pik noktasına ulaşması ise 36-50 saat sürer. CRP'nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 18-20 saat olup enfektif-inflamatuvar uyarı sona erdiğinde bu süre zarfında yarılanarak düşmeye başlar.³⁹⁴⁰

Bazı durumlar, bazal CRP düzeylerinin normalden yüksek olmasına neden olabilmektedir. Bunlar;

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Alkol tüketimi
- Fiziksel aktivite
- Kronik yorgunluk
- Hormon replasman tedavisi
- Depresyon
- Obezite
- İnsülin direnci
- Diyabet
- Yüksek kan lipid düzeyleri
- Yüksek kan basıncı
- Genetik polimorfizm

olarak tespit edilmiştir. Bu durumlar noninflamatuvar veya hafif seviyede inflamatuvar antiteler olarak değerlendirilir. Bu durumları enfeksiyon ve gerçek inflamasyon durumlarıyla karıştırmamak gerekir.³³⁴⁰ CRP yükseklikleri değerlendirilirken bu durumlar göz önüne alınmalı ve başka bir enfektif veya inflamatuvar bir durum saptanmamışsa bu durumlara bağlı CRP yüksekliği olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.2.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin; 116 aminoasitten oluşan, 14 kDA ağırlığında, amilinprokalsitonin-adrenomedüllin ailesine üye, kalsitonin hormonunun öncü peptidi olan bir proteindir.^{41,42} İlk olarak 1993 yılında, tiroid dışı hastalığı mevcut olan hastaların kanında yüksek konsantrasyonlarda kalsitonin benzeri immünreaktivite tespit edilmesi sonrası yapılan çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olabileceği tespit edilmiştir.

Prokalsitonin kodlayan gen CALC-1 geni olup 11. Kromozomda yer alır. Normal şartlarda CALC-1 geni neredeyse yalnızca nöroendokrin tiroid C

hücreleri tarafından eksprese edilir ve bu şekilde üretilen PCT golgi cisimciğinde depolanır. Normalde kanda çok az miktarda bulunan prokalsitonin bu durumla açıklanmaktadır. Vücutta sistemik bakteriyel bir enfeksiyon gelişmesi durumunda yanıt olarak CALC-1 geninde up-regülasyon meydana gelir ve yalnızca tiroid C hücrelerinde değil, bu durumda nerdeyse organizmadaki tüm hücrelerde eksprese edilir ve böylece kana önemli miktarda prokalsitonin salınımı olur. Birçok inflamatuvar sitokin (IL-1, IL-6, IL-18, TNF-alfa ...vb) CALC-1 geninin up-regülasyonuna katkıda bulunurken, bunların aksine interferon gama CALC-1 geninde down-regülasyona neden olur ve genin ekspresyonunu azaltır. Viral enfeksiyonlarda prokalsitonin artışının beklenmemesinin (minimal artışlar olabilmekte) sebebi olarak bu durum gösterilmektedir.^{41,43}

PCT yarılanma ömrü; yaklaşık olarak 22-29 saattir. Kandaki seviyeleri enfeksiyon başlangıcından ortalama 4 saat (2-6 saat) sonra yükselmeye başlar. 12-24 saat içinde kandaki seviyesi pik yapar.^{44,45} Uygun antibiyoterapi ile yarılanma ömrüne uygun şekilde kandaki seviyeleri azalmaya başlar. PCT ilk keşfedildiğinden bu yana özellikle bakteriyemi, sepsis ve diğer enfeksiyon hastalarında tanı, prognoz ve tedavi takibinde faydalı olup olmayacağına dair birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ve çalışmaların derlemelerinden yapılan metaanalizlerde birçok farklı cut-off değerleri saptanmıştır. PCT'nin farklı hasta ve hastalık gruplarında anlamlı cut-off değerlerinin saptanarak pratikte daha etkin kullanımı açısından bu çalışmalar oldukça değerlidir. Sağlıklı erişkin bireylerde kanda PCT değerleri <0,1 ng/mL'dir. Brunkhorst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; şiddetli sepsis öngörüsü için PCT cut-off değeri >2,0 ng/mL ve septik şok öngörüsü için PCT cut-off değeri >11,6 ng/mL olarak saptanmıştır.⁴⁶ Cheval ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise şok tanısı konan hastalarda şok nedeninin enfeksiyöz kaynaklı olup olmadığını öngörmede PCT cut-off değerinin >5 ng/mL olmasının anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir.⁴⁷ PCT, nekrotizan pankreatiti mevcut olan hastada enfeksiyöz durum olup olmadığını öngörmede de değerli bulunmuştur. Bu hasta grubunda PCT cut-off

değerinin >1,8 ng/mL olması hastada enfeksiyöz durum olduğunu öngörmeye değerlidir ve hastaya antibiyoterapi başlanmalıdır.⁴⁸

Prokalsitonin, öncelikle bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmekle birlikte birçok durumda kanda PCT yüksekliği saptanabilmektedir. Bu durumlar aşağıda listelenmiştir.⁴⁹

❖ NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

- Medüller Tiroid Karsinomu
- Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
- Karsinoid Sendrom

❖ NON-İNFEKSİYÖZ SİSTEMİK İNFLAMATUAR DURUMLAR

- İnhalasyon hasarı
- Pulmoner aspirasyon
- Pankreatit
- Sıcak Çarpması
- Mezenterik infarkt

❖ SEPSİS

❖ CİDDİ ENFEKSİYONLAR

- Bakteriyel
- Sistemik fungal enfeksiyonlar
- Parazitik enfeksiyonlar (özellikle malarya)

❖ TRAVMA

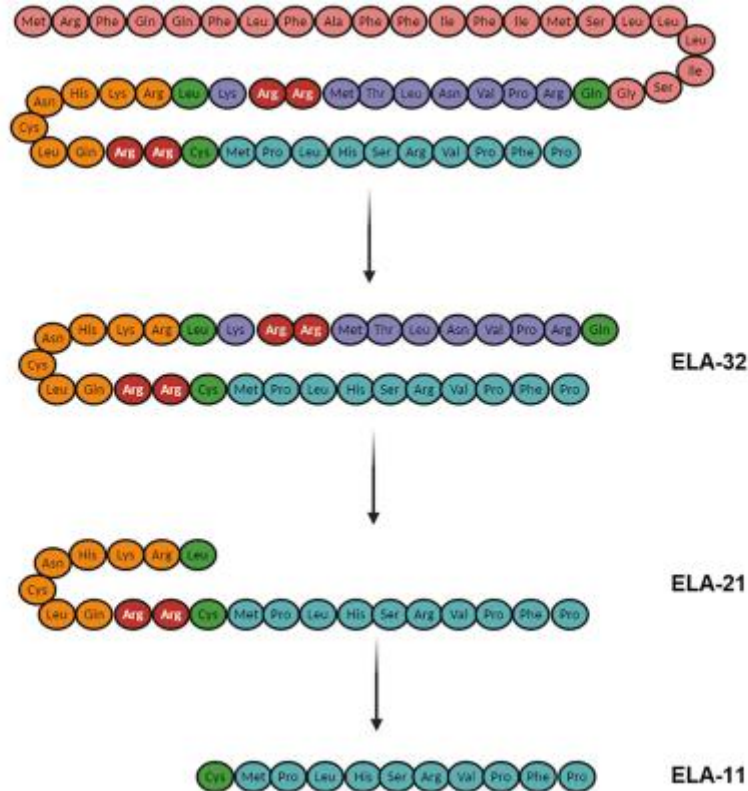
- Mekanik hasar
- Yanık
- Cerrahi

Çalışmamızın irdelenecek olan parametrelerden biri olan PCT'nin VİP tanısındaki rolünün değerlendirildiği birçok çalışma mevcut olup tanıda faydalı olabileceğine dair bazı sonuçlar yayınlanmış olsa da şu an için rutinde VİP tanısında PCT'nin faydalı olduğuna dair henüz yeterince kanıt yoktur.

2.3. Vip Tanısında Faydalı Olabilecek Biyobelirteçler

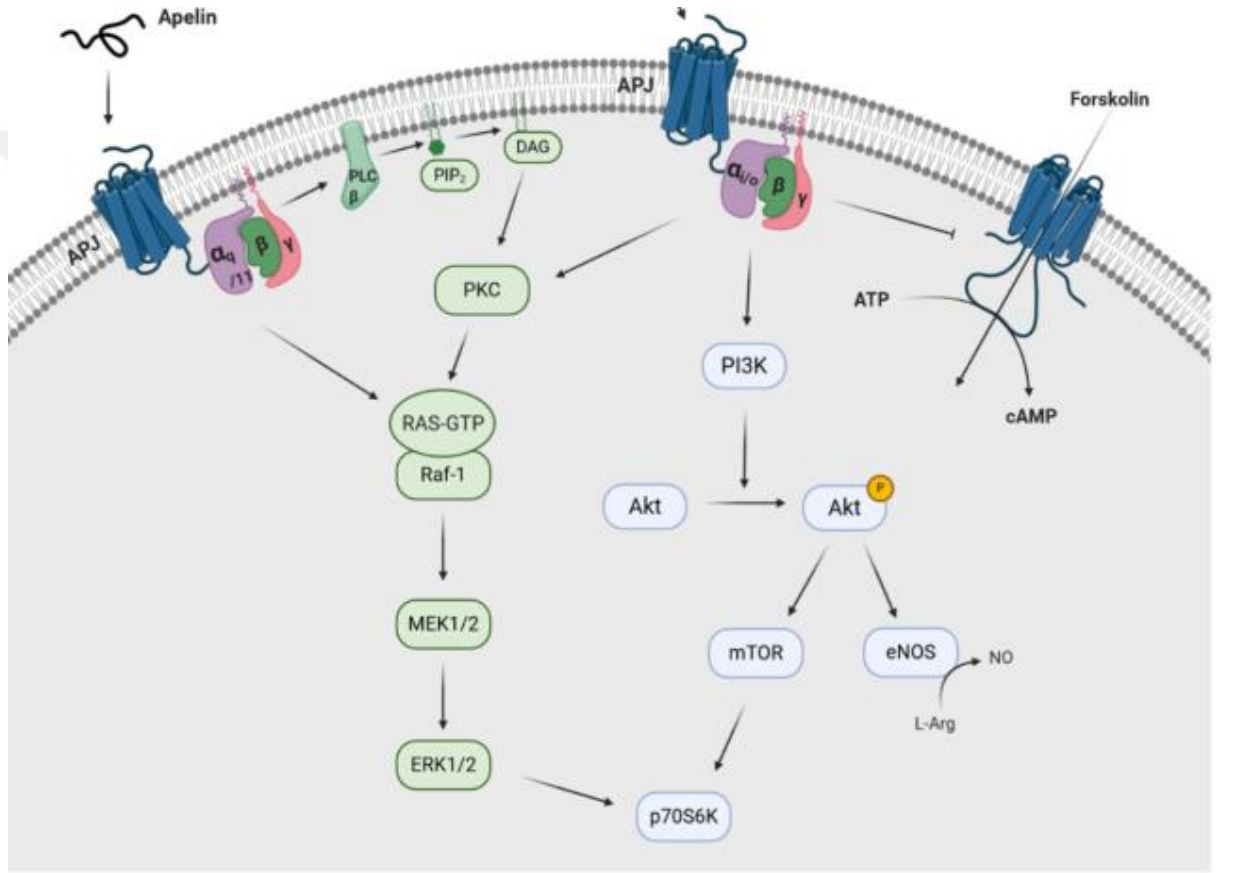
2.3.1. Elabela (ELA)

Elabela; apelinergic sistem olarak adlandırılan G protein kenetli bir reseptör olan APJ'nin endojen ligandı olarak tanımlanmış, polipeptid yapıda hormon olarak tanımlanan bir moleküldür.⁵⁰ 2013 ve 2014 yıllarında 2 ayrı araştırma grubu tarafından elabela ve toddler isimleri verilerek iki ayrı molekül bulunmuş ve daha sonra bunların aynı molekül olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle elabela/toddler olarak da isimlendirilmektedir.^{51,52} İnsanda ELA'yı kodlayan gen Apela geni(AK092578) olup 4. Kromozom üzerinde bulunmaktadır. ELA, 54 aminoasitlik bir prekürsör polipeptid halinde sentezlenip daha sonra çeşitli enzimatik aktivitelerle matür ve aktif formları olan ELA-32, ELA-21, ELA-11 gibi izoformlarına dönüşmekte ve vücuttaki fizyopatolojik işlevlerini bu izoformlar üzerinden gerçekleştirmektedir.⁵²



Şekil 2. Proprotein konvertaz enzimleri aracılığıyla ELA'nın dönüşümü ve olgunlaşması⁵³

ELA, işlevlerini APJ reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. Bu reseptöre bağlanan bir diğer molekül apelin olup elabela ile benzer işlevlere sahip polipeptid yapıda hormonal bir moleküldür. APJ reseptörüne bağlandıktan sonra APJ'nin bağlı olduğu birçok hücre içi sinyal yollarını (ERK1/2, PI3K, fosfolipaz-C vs.) aktive ederek farklı işlevlerini yerine getirmektedir. (Şekil 3)



Şekil 3. Apelinerjik sistemin aktivasyonundan sonraki hücre içi sinyal yollarının şeması⁵³

ELA'nın vücutta eksprese edildiği birçok yer ve işlevleri tanımlanmış olup birçok alanda da bu molekül ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Başta en yoğun olarak eksprese edildiği kardiyak endotel dokusu olmak üzere plasenta, kan damarları, beyin, böbrekler, prostat dokusunda eksprese edildiği saptanmış ve diğer dokular için

de çalışmalar devam etmektedir.^{50,54} Bilinen en önemli işlevlerinden biri embriyogenez döneminde özellikle kardiyovasküler sistemin gelişiminde aktif rol oynamasıdır. Zebra balıkları üzerinde yapılan çalışmada aplnr gen mutasyonu oluşturularak ELA eksprese etme özelliği ortadan kaldırılan zebra balıklarında kalp gelişimi ya hiç olmamış ya da normal kalp yapısından çok uzakta pirimitif bir kalp yapısı oluşmuştur.⁵² Tanımlanmış diğer işlevleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır.⁵⁵

- Kan basıncının ayarlanması
- Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon
- Anjiyogenez
- Pozitif inotrop etki
- Kardiyak hipertrofi ve fibrozisin azaltılması (kardiyoprotektif etkiler)
- Sempatik sistem aktivasyonu
- Böbrekte; inflamasyon ve fibrozisin baskılanması, podosit apoptozisini baskılayarak albminrinin engellenmesi
- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemini baskılama
- Beyinde AVP salınımının artması
- Plasentada; endodermal farklılaşmasının, ekstrasvillöz trofoblast farklılaşmasının, ekstrasvillöz trofoblast invazyon yeteneğinin ve plasental anjiogenezin arttırılması ve preklampsiye karşı koruyucu etki

ELA ile ilgili yapılan en kapsamlı çalışmalar kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile ilgili çalışmalardır. Bu alışmalarda APJ'nin bir diğer endojen ligandı olan apelin ile birlikte çalışarak kardiyovasküler sistem üzerine yukarıda da listelenen birçok etkisi saptanmış olup bu etkilerine atıfla hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi önemli kardiyak hastalıkların tedavisinde kullanılabilme potansiyelleri mevcut olup bu konularla ilgili araştırmalar yoğun olarak devam etmekte ve yakın zamanda kardiyak hastalıkların tedavisinde apelinergik sistem ile ilgili ajanların kullanıma girmesi oldukça olası gözükmektedir.⁵⁶

ELA zerine yakın zamanda özellikle böbrek ile ilgili yapılan çalışmalarda ELA'nın inflamatuvar sitokinleri (IL-6 , IFN-gama, ICAM-1, IL-1 beta, IL-2, IL-17A vs.) baskıladığı ve renal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.⁵⁷ Bu nedenle inflamasyona sekonder kanda düzeyinin artması ve inflamatuvar bir biyobelirteç olma

potansiyeli yüksektir. Biz de yapacağımız bu çalışmada VİP tanısı koyduğumuz hastalarda kontrol grubuna göre serumda ELA düzeylerinin artıp artmadığını değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2.3.2. Visfatin

Visfatin, ilk olarak insan periferik kan hücrelerinden salgılanan yeni sitokin benzeri moleküller araştırılırken saptanarak klonlanmış ve pre-B koloni güçlendirici faktör (PBEF) olarak isimlendirilmiştir. Lenfositler tarafından eksprese edilen 52 kDa ağırlığında yeni bir sitokin olarak tanımlanmıştır.⁵⁸ Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle visseral yağ dokusundan salgılanan bir adipositokin (adipokin-sitokin) olduğu tespit edilmiş olup bu molekül artık visfatin olarak adlandırılmıştır.⁵⁹

Visfatin, çok büyük bir oranda visseral yağ dokusundan salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalar makrofaj, monosit, dendritik hücreler, nötrofiller, T ve B hücreleri gibi immün yanıtta görev alan hücrelerin aktivasyonu sırasında visfatin ekspresyonunun arttığını göstermektedir. Visfatinin, periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-1beta, IL-6, IL-10 ve TNF-alfa üretimini ayrıca CD14+ monositlerde IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa üretimini indükleyerek inflamatuvar yanıtta rol oynadığı gösterilmiştir. Visfatin ayrıca lenfosit ve monositler için kemotaktik faktör olarak da etki gösterip periferik dokularda da proinflamatuvar bir rol oynamaktadır.⁶⁰⁻⁶³

Visfatin, bu proinflamatuvar etkileri ile birçok hastalık ve patofizyolojik süreç ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar genel hatlarıyla aşağıda sıralanmıştır.^{62,64-68}

- Obezite
- İnsülin direnci
- Tip 2 diyabetes mellitus ve gestasyonel diyabet
- Metabolik sendrom
- Romatoid artrit başta olmak üzere romatolojik hastalıklar ve bağ dokusu hastalıkları
- Ateroskleroz
- Hipertansiyon

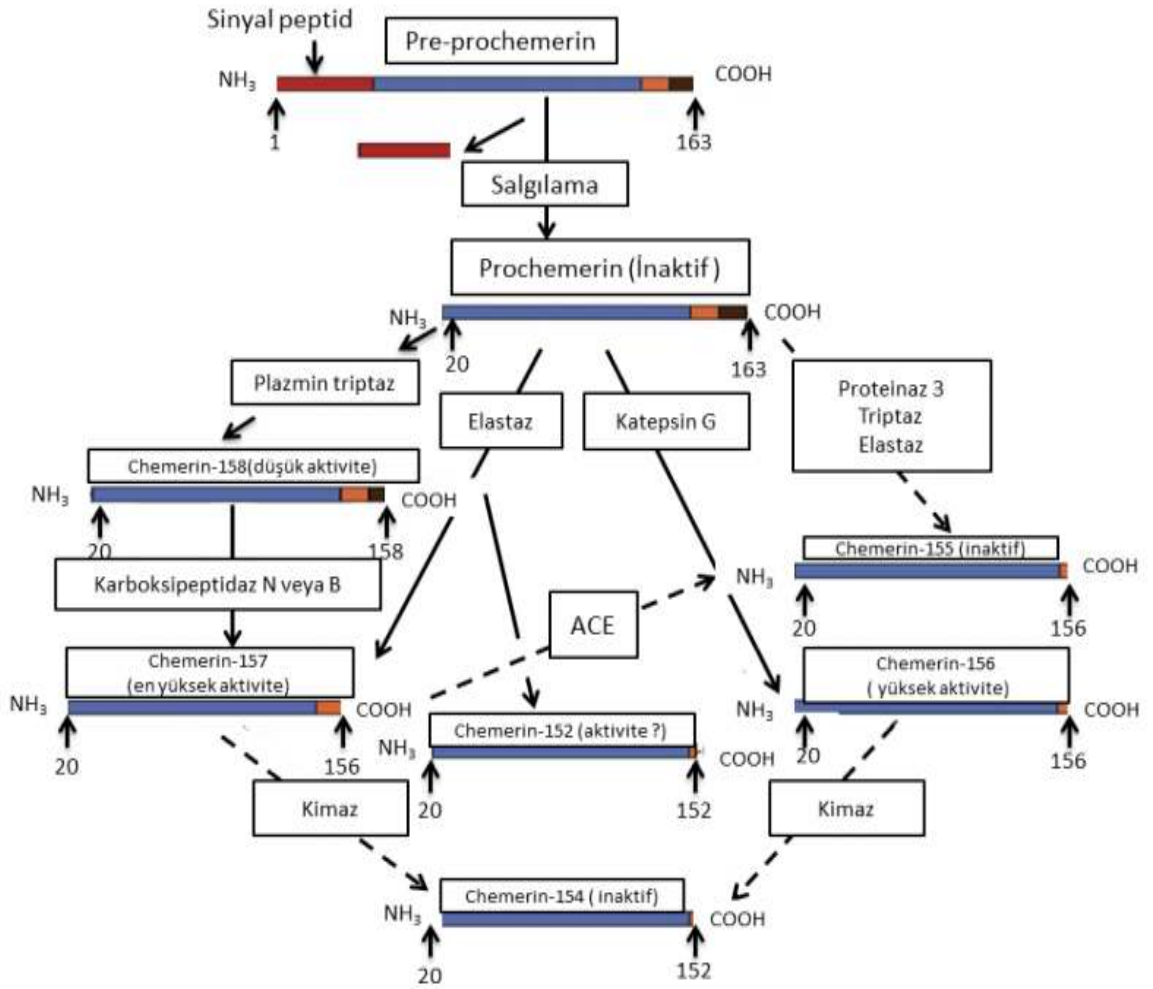
- Bazı maligniteler (akciğer, meme, kolon ca vs.)
- KOAH
- Toplum kökenli pnömoni
- Gebelik komplikasyonları (preeklampsisi vs.)
- Hepatosteatoz
- Homeostazis
- İmmün yanıt
- Steroid metabolizması

Visfatin, yukarıda da bahsedildiği gibi birçok inflamatuvar ve enfektif süreçte rol oynamaktadır. Birçok doku ve organ ile ilgili patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynadığı gibi akciğer ile ilgili hastalıklarda da önemli rolleri gösterilmiş ve bu konuda çalışmalar da devam etmektedir. Toplum kökenli pnömoni hastalarında kanda visfatin seviyesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Serumda ölçülen yüksek visfatin seviyelerinin toplum kökenli pnömoni hastalarında , hastalığın ağır tabloya ilerlemesi konusunda öngöründe bulunma açısından anlamlı bir biyobelirteç olduğu ortaya konmuş ve 30 günlük mortalite ile de anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir.⁶⁵

Visfatin düzeylerinin kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da yükseldiğine dair yayınlar mevcuttur. Kontrol grubuna göre KOAH hastalarında düşük vücut kitle indeksi, yağ dokusu hacminde azalma ve serum visfatin düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu hastalarda ayrıca korele olarak CRP ve TNF-alfa düzeylerinde de artış görüldüğü saptanmıştır.⁶⁹ KOAH hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada bu hasta grubunda yine serumda visfatin seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmış ve ayrıca hastalarda saptanan serum visfatin yüksekliği ile akciğer diffüzyon kapasitesi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.⁷⁰ Bu bilgiler ışığında bizde çalışmamızda yeni keşfedilen bir adipositokin olan visfatinin ventilatör ilişkili pnömoni tanısında , hastalığın şiddeti ve mortalite öngörüsünde faydalı olup olmayacağını ortaya koymaya çalışacağız.

2.3.3. Chemerin

Chemerin; büyük oranda yağ dokusu ve cilt tarafından sentezlenen, yakın zamanda keşfedilmiş adipositokin ailesinden bir moleküldür. İlk olarak psöriazis tedavisi araştırılırken, retinoid ailesinden bir molekül olan tazarotene adlı ilacın uygulanması sonrası deri hücre kültürlerinde mRNA'sı saptanmış ve bu nedenle TIG2(tazarotene-induced gen 2) proteini olarak isimlendirilmiştir.^{71,72} Daha sonra yapılan çalışmalarda esas kaynağı visseral yağ dokusu olan bir adipositokin olduğu belirlenmiş, molekül yapısı detaylı olarak ortaya konmuş ve bağlandığı reseptör ile ilişkilendirilerek adı chemerin olarak ifade edilmiştir. Chemerin; 163 aminoasitten oluşan preprochemerin olarak sentezlenir. Daha sonra serin ve sistein proteazlarca bir dizi enzimatik işleminden geçip vücuttaki esas işlevlerini yerine getirmesini sağlayan chemerineF, chemerineK, chemerineS gibi izoformlarına dönüşür. Bu izoformlar çeşitli reseptörlere bağlanarak vücutta önemli işlevleri yerine getirmektedirler.^{73,7473-}



Şekil 4. Chemerin'in sentez aşamaları ⁷⁵

Chemerin izoformlarının etkilerini gösterebilmek için bağlandığı esas olarak 3 ayrı reseptör grubu saptanmıştır. Bunlar G proteini kenetli reseptör grubundan olan CMKLR-1 (Chemokine like receptor-1) ki bu reseptör aynı zamanda ChemR23 (Chemerin receptor 23) olarak da bilinir, GPR1 (G protein-coupled receptor 1) ve CCRL2 (C-C chemokine receptor-like 2) isimli reseptörlerdir. CMKLR-1 (diğer adı ChemR23), en önemli reseptörü olup yağ dokusunda, deride, lökositlerde, monosit-makrofajlarda vs. bulunur. Enerji metabolizması, kemotaksis, adipogenez ve hücre farklılaşması gibi birçok önemli hücresel olayda rol almaktadır. CCRL2 ise başlıca lökositler, mast hücreleri ve endotelial hücrelerde yer alır. CMKLR-1'e benzer görevlerin yanı sıra natural killer hücrelerinin kemotaksisinde aktif görev alır. GPR1 diğer reseptörlerin aksine lökosit, monosit ve makrofaj gibi periferik kan hücrelerinde

bulunmaz ve şu ana kadar sadece santral sinir sisteminde saptanmıştır. Henüz bu reseptörün rolü net olarak ortaya konamamış olup CMKLR-1'den tamamen farklı bir ekspresyon paterni içerdğinden çok farklı görevlerde rol alma potansiyeli olduğu düşünölmekte ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.^{73,76,78-80}

Chemerin; bu üç reseptörüne bağlanarak vücutta birçok rol üstlenmektedir. En önemli ve en çok araştırılan görevi adipogenez ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileridir. Lipid metabolizmasında preadipositlerin adipositlere farklılaşmasında görev alır. Bu yönüyle obezite, insülin direnci, tip 2 DM, metabolik sendrom, yüksek kan lipid ve kolesterol seviyeleri, hipertansiyon gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Vücut kitle indeksi yüksek hastalarda korele olarak kanda yüksek chemerin düzeyleri saptanmıştır. Obezitede artan yağ dokusu miktarı aynı zamanda endokrin bir organ olan yağ dokusu içindeki fizyolojik dengeyi etkiler ve yağ dokusundan proinflatuar ve prodiyabetik etkileri olan adipositokinlerin salınımını artırır. Bu adipositokinlerden biri de chemerindir. Bu durum hücrelere bozulmuş glukoz alımı, bozulmuş lipid metabolizması, düşük dereceli inflamasyon, endotel hasarı, anjiogenez gibi birçok süreci tetikler. Bu durum da insülin direnci, metabolik sendrom, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi obeziteye sekonder gelişen birçok hastalık ve durumun ortaya çıkmasına neden olur.^{75,76,81,82} Obezite ve chemerin ilişkisini değerlendirmek için, kalori kısıtlanması, egzersiz ve ya obezite cerrahileri gibi yöntemlerle kilo vermeyi başaran kişilerde kanda chemerin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur.^{83,84}

Bir diğeri önemli fonksiyonu ise inflammatuar yanıtta görev almasıdır. Lökosit, monosit, makrofaj ve natural killer hücrelerin kemotaksisinde aktif görev alır ve inflammatuar durumlarda kanda düzeyi artır. Enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında kanda chemerin düzeylerinin arttığı ve kemotaksiste önemli rolü olduğu belirtilmektedir ve bu nedenle kemoatraktan bir adipositokin olarak ifade edilmektedir.^{73,76,85,86} KOAH hastalarında chemerin düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu durum KOAH hastalarında mevcut olan düşük düzeyli kronik inflamasyon ile

ilişkilendirilmiştir. Egzersiz ile pulmoner rehabilitasyon sağlanabilmesi durumunda chemerin düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.⁷⁶

Chemerin tıpkı diğer adipositokinler gibi bağlandığı reseptörler aracılığıyla vücutta birçok işlevde bulunmakta ve birçok patofizyolojik olayda yer almaktadır. Adipogenez, osteoklastogenez, glukoz metabolizması, vasküler remodelling, anjiyogenez ve inflamatuvar süreçlerde aldığı roller nedeniyle birçok fizyolojik durum ve hastalık ile ilişkisini ortaya koyma açısından çeşitli çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir. Hepatik steatoz, akut böbrek yetmezliği, gebelik komplikasyonları, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, PCOS gibi birçok hastalıkta chemerinin rolü ile ilgili çalışmalar mevcuttur.^{76,82,87-89}

Bu özellikleri göz önüne alındığında chemerinin ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında tanı ve takipte yeni bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz ve çalışmamızda bu durumu irdelemeyi planlamaktayız.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1 Çalışma Dizayını

Tez çalışmamız tek merkezli, prospektif kohort çalışmasıdır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Diyarbakır ilinde 225'i yoğun bakım yatağı olmak üzere 1218 yatak kapasiteli, komşu illere de hizmet veren üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir. Erişkin hastalara hizmet veren birçok üçüncü basamak yoğun bakım kliniğini bünyesinde barındırmaktadır. Çalışmamız Mayıs 2021 ve Kasım 2021 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve VİP tanısı konan hastalarda tanı ve prognozda, yeni inflamatuvar biyomarkerlar olan Elabela, Visfatin ve Chemerin'in rolünü irdelemeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla bu süre zarfında hastanemiz üçüncü basamak yoğun bakımlarında yatan ve çalışma kriterlerimiz kapsamında VİP tanısı konan 50 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri şöyledir;

- 18 yaşından büyük olmak
- En az 48 saattir mekanik ventilatöre bağlı olmak
- Mekanik ventilatöre bağlanma öncesi klinik ve radyolojik olarak pnömoni bulgusu saptanmamış olmak
- Klinik olarak pnömoni düşündüren bulguları olan entübe hastada (ateş, pürülan sekresyon artışı, oskültasyonda ral-ronküs saptanması, oksijenizasyonda bozulma vb.) görüntülemeye yeni gelişen pnömoni bulguları (infiltrasyon, buzlu cam, konsolidasyon, tomurcuklu ağaç görünümü vb.) saptanarak kesin olarak VİP tanısı konup tedaviye başlanması

Çalışmanın dışlama kriterleri ise şöyledir;

- 18 yaşından küçük olmak
- Mekanik ventilatöre bağlanma öncesi klinik veya radyolojik olarak pnömoni şüphesi olması

- Mekanik ventilatöre bağlanma sonrası ilk 48 saatte pnömoni gelişmesi
- Mekanik ventilatöre >48 saattir bağlı olan ancak tedavi başlansa bile VİP tanısının kesin olmaması

Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterler net şekilde uygulanarak VİP tanısı kesin olan hastalar alınmıştır. Hastaların tanısı kesinleştirilerek VİP tedavisi başlanan gün birinci gün olarak kabul edilmiştir. Birinci gün hastaların beyaz küre sayısı, CRP ve prokalsitonin değerlerine bakıldı. Eş zamanlı olarak hastalardan kan örnekleri alınarak santrifüje edilip serum ayrıştırıldı. Daha sonra toplu olarak elabela, visfatin ve chemerin değerlerinin çalışılacağı zamana kadar güvenli şekilde saklayabilmek için -80 derecede muhafaza edildi. Hastalardan yedinci ve ondördüncü günlerde karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için tekrar beyaz küre, CRP ve prokalsitonin değerleri çalışıldı. Aynı şekilde hastalarda çalışmamızda değerlendireceğimiz üç yeni biyobelirtecini değerlerini saptamak için tekrar eş zamanlı kan örnekleri alınarak serumlar ayrıştırılıp -80 derecede muhafaza edildi. Çalışmamızda irdeleneceğimiz üç inflamatuvar biyobelirtecini sağlıklı popülasyondaki değerlerini saptamak için kontrol grubu olarak herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan, düzenli ilaç kullanmayan, VKİ<25 olan sağlıklı popülasyondan 30 kişiden kan örnekleri alındı.

Hastaların elabela, visfatin ve chemerin değerlerinin çalışılacağı günün öncesinde kanlar -80 dereceden çıkarılıp uygun şartlarda çözüldü. Elabela değerlerinin ölçümü; Sunred Biotechnology Company firmasının human elabela ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın kılavuz önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elabela değerleri pg/mL cinsinden elde edildi. Visfatin ve chemerin değerlerinin ölçümü ise Elabscience firmasının visfatin ve chemerin ELISA kitleri kullanılarak yine üretici firmanın kılavuz önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışıldı. Visfatin ve chemerin değerleri ise ng/mL cinsinden elde edildi. Tüm kitlerin sonuç okuma işlemi ise Biotek EL*800 cihazı aracılığıyla 450 nanometre dalgaboyu ile yapıldı. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubundan bu şekilde elde edilen ölçümler daha sonra istatistiği yapılmak üzere oluşturduğumu veritabanına kaydedildi.

Hastaların 1,7 ve 14. günlerde bakılan beyaz küre, CRP ve prokalsitonin değerlerinin aynı anda alınan kanlardan bakılan elabela, visfatin ve chemerin değerleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi ve aynı zamanda VİP hastalarında saptadığımız elabela, visfatin ve chemerin değerlerinin sağlıklı popülasyondaki değerleri ile karşılaştırılması planlandı.

Takipte exitus olan hastaların, exitus oldukları gün dosyalarına kaydedildi. Mortalite açısından sonlanım noktası olarak 28. gün sağkalıma bakıldı. Elabela, visfatin ve chemerin biyobelirteçlerinin, hastaların VİP tanısı aldıkları gün bakılan değerlerinin yüksekliği ile mortalite arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

VİP tanısı konan hastalardan aynı zamanda endotrakeal aspirat kültürleri ve kan kültürleri de alındı. Üreme olan ve olmayan hastalar kaydedildi. Üreme olan hastalarda üreyen mikroorganizmalar da aynı şekilde kaydedildi. Kültürlerde üreme saptanan ve saptanmayan hastalar arasında inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeyi arasında fark olup olmadığı değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, yattığı yoğun bakım, yatış tanısı, ek hastalıkları, yoğun bakımda yattığı gün sayısı, mekanik ventilatöre bağlanma sonrası kaçınıcı günde VİP tanısı aldığı, kültürde üreme varlığı, ilk gün ve kontrol günlerindeki beyaz küre, CRP, prokalsitonin, elabela, visfatin, chemerin değerleri ve 28 günlük sağkalım değişkenlerimiz olarak kabul edildi.

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 20.05.2021 Tarihli 244 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2 Tanımlar

Ventilatör ilişkili pnömoni; mekanik ventilatöre bağlanmadan önce herhangi bir pnömoni bulgusu mevcut olmayan hastada, mekanik ventilatöre bağlandıktan 48 saat ve sonrasında gelişen akciğer enfeksiyonlarını tanımlar. Son yıllarda CDC-NHSN öncülüğünde ventilatör ilişkili olay, ventilatör ilişkili komplikasyon, olası ventilatör ilişkili pnömoni gibi sürveyans verilerinin daha objektif toplanması için bazı yeni tanımlar ifade edilmiş, bu tanımlar genel bilgiler kısmında ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Çalışmamızda hastalara klasik VIP tanımına göre tanı konmuş ve çalışmamıza dahil edilmiştir.

Ateş; oral veya aksiller yoldan ölçülen 38 ve üzeri saptanan değerler ateş olarak kabul edilmiş ve bu değere göre ateş varlığı ifade edilmiştir.

Sekresyon artışı; entübe takip edilen hastada yapılan endotrakeal aspirasyon uygulamaları sırasında makroskopik pürülan görünüme sahip, aspire edilen sekresyon miktarının normalden fazla olarak belirtildiği durumu ifade eder.

Endotrakeal aspirat kültürleri ve kan kültürü üremeleri; hastalardan VIP tanısı konulan gün alınan ETA ve kan kültürlerinde mikrobiyolojik olarak anlamlı kabul edilen üremeler olmasını ifade eder.

Erken başlangıçlı VIP; entübasyondan sonraki ilk 4 gün içinde gelişen VIP olgularını tanımlarken, geç başlangıçlı VIP; entübasyondan sonraki 5. Gün ve sonrasında gelişen VIP olgularını ifade eder.

3.3. Sonuçlar

Hastaların VIP tanısı aldıkları gün saptanan elabela, visfatin ve chemerin değerleri öncelikle aynı biyobelirteçlerin sağlıklı kontrol grubundaki değerleri ile karşılaştırıldı. Bu esas birincil sonucumuz idi. Ayrıca hastalardan ilk gün saptanan WBC, CRP ve prokalsitonin değerleri ile aynı şekilde ilk günkü elabela, visfatin ve chemerin değerleri karşılaştırıldı. Hastaların yedinci gün ve ondördüncü gün saptanan WBC, CRP ve prokalsitonin değerleri ile aynı şekilde yedinci gün ve ondördüncü gün saptanan elabela, visfatin ve chemerin değerleri karşılaştırıldı. Bunlar diğer birincil

sonuçlarımız idi. Hastalar 28 günlük sağkalım durumlarına göre ilk gün saptanan elabela, visfatin ve chemerin değerleri karşılaştırıldı. ETA kültürlerinde ve kan kültürlerinde üreme olup olmamasına göre, erken ve geç başlangıçlı VIP tanısı almalarına göre, hipertansiyon ve diyabet tanıları olup olmamasına göre, yaşa ve cinsiyete göre olmak üzere elabela, visfatin ve chemerin değerleri karşılaştırıldı. Bunlar ikincil sonuçlarımız olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren; ikili karşılaştırmalarda Bağımsız t testi ve Bağımlı t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen; ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişki için spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alındı, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Temel Özellikler

Dicle Üniversitesi Hastaneleri yoğun bakımlarında (nöroloji yoğun bakım, anestezi ve reanimasyon yoğun bakım, acil yoğun bakım, dahiliye yoğun bakım, beyin cerrahi yoğun bakım, göğüs yoğun bakım ve onkoloji yoğun bakım) Mayıs 2021 ve Kasım 2021 tarihleri arasında yatan hastalar VIP gelişimi açısından takip edildi. Bu süreçte VIP tanısı konan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 50 hastanın yaş ortalaması $54,9 \pm 20,52$ olarak tespit edildi. Hastaların 26'sı (%52) erkek, 24'ü ise (%48) kadın cinsiyete sahipti. Hastaların yattıkları yoğun bakımlara baktığımızda hastaların; 23'ü (%46) nöroloji yoğun bakımda, 9'u (%18) anestezi yoğun bakımda, 9'u (%18) beyin cerrahi yoğun bakımda, 4'ü (%8) acil yoğun bakımda, 3'ü (%6) dahiliye yoğun bakımda, 1'i (%2) göğüs hastalıkları yoğun bakımda, 1'i (%2) onkoloji yoğun bakımda yatmakta idi.

Hastaların primer yoğun bakıma yatış tanılarını değerlendirdiğimizde hastaların; 13'ünün (%26) serebrovasküler olay (SVO), 12'sinin (%24) anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK), 11'inin (%22) araç içi ve araç dışı trafik kazası, yüksekten düşme gibi travmalar, 4'ünün (%8) intrakranyal kitle, 10'unun (%20) ise diğer (GBS, nekrotizan fasiit, kolanjiyosepsis, ensefalit, genel durum bozukluğu, vaskülit, akut miyokard enfarktüsü) tanılar ile takip edildiği görüldü.

Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde 50 hastanın; 19'unda (%38) herhangi bir komorbid durum saptanmazken, hastaların 30'unda (%60) hipertansiyon, 8'inde (%16) diyabetes mellitus, 12'sinde (%24) ise diğer (romatoid artrit, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, alzheimer, parkinson, glomus karotikum tümörü, kolon kanseri) ek hastalıkları olduğu tespit edildi. Bazı hastaların birden fazla komorbiditesi mevcut idi.

Hastaların tamamında akciğer grafisinde yeni gelişen opasiteler mevcut idi. Sekresyon artışı ve ateş varlığını değerlendirdiğimizde tanı sırasında hastaların tamamında pürülan sekresyon artışı mevcut olduğu saptandı. Hastaların tamamında VİP tanısı konmadan önce oksijenizasyonda bozulma (FiO2 ve PEEP değerlerinde artış) saptandı. Ateş ise hastaların; 35'inde (%70) saptanırken 15'inde (%30) ateş olmadığı görüldü.

Hastalarda entübasyondan sonra VİP gelişme süresi ortalama $7,22 \pm 3,39$ gün (medyan=7,00 gün) idi. Hastaların VİP tanıları erken başlangıçlı (invaziv mekanik ventilatöre bağlandıktan sonraki ilk 4 gün içinde gelişen pnömoni) ve geç başlangıçlı (invaziv mekanik ventilatöre bağlandıktan sonraki 5. gün ve sonrasında gelişen pnömoni) olarak kategorize edildiğinde 12'si (%24) erken başlangıçlı VİP, 38'i (%76) ise geç başlangıçlı VİP olarak değerlendirildi.

Hastalar ETA ve kan kültürlerinde üreme olup olmasına göre de değerlendirildi. Hastaların ETA kültürleri değerlendirildiğinde 50 hastanın, 37'sinde (%74) ETA kültüründe üreme olduğu saptanırken 13'ünde (%26) ise üreme olmadı. ETA kültürlerinde üreme olduğu saptanan hastalara baktığımızda bu hastaların 21'inde (%56,8) acinetobacter baumannii, 8'inde (%21,6) klebsiella pneumonia, 3'ünde (%8,1) pseudomonas aeruginosa, 2'sinde (%5,4) MRSA, 2'sinde (%5,4) MSSA, 1'inde (%2,7) stenotrophomonas maltophilia ürettiği tespit edildi. Kan kültürlerindeki üremeler değerlendirildiğinde hastaların 5'inde (%10) kan kültüründe üreme olduğu saptanırken, 45'inde (%90) üreme olmadığı tespit edildi. Kan kültüründe üreme saptanan hastaların 2'sinde (%40) MRSA, 1'inde (%20) MRKNS, 1'inde (%20) acinetobacter baumannii, 1'inde (%20) klebsiella pneumonia üremesi olduğu saptandı.

Hastaların 28 günlük takipte sağkalım oranlarına baktığımızda 50 hastanın 31'i (%62) 28 günlük takip sürecinde hayatını kaybederken, 19'u (%38) bu süreçte sağkalımı devam ettirmiştir. Bu hastalardan 19'u VİP tanısı aldıktan sonraki 7 günlük

süreçte ex olurken, 9 hasta 7. ve 14. günler arasında ex oldu. 3 hasta ise 14. ve 28. günler arasında hayatını kaybetti. (Tablo 5.)

Tablo 5. Hastaların Temel Özellikleri

Özellik	Ortalama $\pm$ SS veya sayı (%), (n:50)
Yaş	54,9 $\pm$ 20,52
Cinsiyet	
Kadın	24 (%48)
Erkek	26 (%52)
Yattığı Yoğun Bakım Ünitesi	
Nöroloji YB	23 (%46)
Anestezi YB	9 (%18)
Beyin cerrahi YB	9 (%18)
Acil YB	4 (%8)
Dahiliye YB	3 (%6)
Göğüs hastalıkları YB	1 (%2)
Onkoloji YB	1 (%2)
Yatış Tanısı	
SVO	13 (%26)
Anevrizmatik SAK	12 (%24)
Travma-AİTK-ADTK	11 (%22)
İntrakranyal Kitle	4 (%8)
Diğer	10 (%20)
GBS	2 (%4)
Ensefalit	2 (%4)
Genel Durum Bozukluğu	2 (%4)
Nekrotizan Fasiit	1 (%2)
Kolanjiyosepsis	1 (%2)
Vaskülit	1 (%2)
Akut MI	1 (%2)
Ek Hastalıklar	
Var	31(%62)
Yok	19 (%38)
Hipertansiyon	
Var	30 (%60)
Yok	20 (%40)
Diyabet	
Var	8 (%16)
Yok	42 (%84)
Diğer Ek Hastalık	
Var	12 (%24)
Yok	38 (%76)
Sekresyon Artışı	
Var	50 (%100)
Yok	0 (%0)

Ateş Var Yok	35 (%70) 15 (%30)
Entübasyondan ViP gelişimine kadar geçen süre	7,22 ± 3,39 gün
Başlangıç Süresine Göre ViP Erken Başlangıçlı ViP Geç Başlangıçlı ViP	12 (%24) 38 (%76)
ETA Kültüründe Üreme Durumu Var Yok	37 (%74) 13 (%26)
ETA Kültüründe Üreme Olan Hastalarda Üreyen Mikroorganizma Acinetobacter spp. Klebsiella spp. Pseudomonas spp. MRSA MSSA S.maltophilia	21 (%56,8) 8 (%21,6) 3 (%8,1) 2 (%5,4) 2 (%5,4) 1 (%2,7)
Kan Kültüründe Üreme Durum Var Yok	5 (%10) 45 (%90)
Kan Kültüründe Üreme Olan Hastalarda Üreyen Mikroorganizma MRSA MRKNS Acinetobacter spp. Klebsiella spp.	2 (%40) 1 (%20) 1 (%20) 1 (%20)
28 Günlük Sağkalım Varlığı Evet Hayır	19 (%38) 31 (%62)

4.2. Birincil Sonuçlar

İlk olarak en önem atfettiğimiz birincil sonucumuz olan hastaların VİP tanısı aldıkları ilk gün alınan kanlarında saptanan elabela, visfatin ve chemerin değerleri, sağlıklı kontrol grubundan alınan kanlardaki değerler ile karşılaştırıldı. Hastalarda belirlenen elabela değerleri ile sağlıklı kontrol grubunda saptanan elabela değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,577$). Visfatin değerlerine baktığımızda, hastalarda ölçülen visfatin değerleri ile sağlıklı kontrol grubunda ölçülen visfatin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,089$). Chemerin açısından değerlendirildiğinde ise hastalarda ölçülen chemerin değerleri ile sağlıklı kontrol grubunda saptanan değerler arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda chemerin değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p=0,041$) (Tablo 6).

Tablo 6. Biyobelirteçlerin Hasta-Kontrol Grubu Değerleri

	Hastalar		Kontrol Grubu		P değeri
	Ort $\pm$ SS	Medyan(min-Max)	Ort $\pm$ SS	Medyan(min-Max)	
Elabela, pg/mL	823,74 $\pm$ 1289,34	285,8 (166,7-5936,2)	5409,94 $\pm$ 9261,3	596,9 (183,3-42262,8)	0,577
Visfatin, ng/mL	16,24 $\pm$ 10,14	14,34 (0,15-37,91)	15,23 $\pm$ 5,87	15,83 (0,21-21,93)	0,089
Chemerin, ng/mL	4,86 $\pm$ 4,67	2,78 (0,21-19,61)	2,61 $\pm$ 2,02	1,89 (0,41-8,16)	0,041

Hastaların ilk gün alınan kanlarında saptanan WBC, CRP, prokalsitonin, elabela, visfatin ve chemerin değerlerinin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildi. Hastaların WBC değerleri ile prokalsitonin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,035$). Hastaların CRP değerleri ile prokalsitonin değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı şekilde pozitif

korelasyon olduğu belirlendi ($p=0,003$). Hastaların CRP değerleri ile chemerin değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,02$). Hastaların prokalsitonin değerleri ile chemerin değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,001$). Hastaların chemerin ve elabela değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,037$). Hastaların ilk gün alınan kanlarında ölçülen 6 parametrenin birbirleriyle diğer korelasyonlarını değerlendirdiğimizde ise (CRP-WBC, CRP-elabela, CRP-visfatin, WBC-elabela, WBC-visfatin, WBC-chemerin, PCT-elabela, PCT-visfatin, elabela-visfatin, visfatin-chemerin) istatistiki olarak anlamlı bir pozitif ya da negatif korelasyon saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. VİP Tanısı Konan Gün Biyobelirteçlerin Korelasyonları

	Pearson veya Spearman korelasyonu		Sonuç
	r korelasyon katsayısı	p değeri	
İlk gün WBC - İlk gün PCT	0,299	0,034	Pozitif Yönde bir ilişki var. WBC artarken PCT’de artmıştır.
İlk gün CRP – İlk gün PCT	0,406	0,003	Pozitif Yönde bir ilişki var. CRP artarken PCT’de artmıştır.
İlk gün CRP – İlk gün Chemerin	0,301	0,033	Pozitif Yönde bir ilişki var. CRP artarken Chemerin’de artmıştır.
İlk gün PCT – İlk gün Chemerin	0,453	0,001	Pozitif Yönde bir ilişki var. PCT artarken Chemerin’de artmıştır.
İlk gün Chemerin- İlk gün Elabela	-0,296	0,037	Negatif Yönde bir ilişki var. Chemerin artarken elabela azalmıştır.
İlk gün CRP – İlk gün WBC	0,238	0,095	İlişki yok
İlk gün CRP – İlk gün Elabela	-0,201	0,161	İlişki yok
İlk gün CRP – İlk gün Visfatin	-0,078	0,589	İlişki yok
İlk gün WBC – İlk gün Elabela	-0,029	0,841	İlişki yok

İlk Gün WBC – İlk Gün Visfatin	0,115	0,428	İlişki yok
İlk Gün WBC – İlk Gün Chemerin	0,173	0,229	İlişki yok
İlk gün PCT – İlk gün Elabela	0,082	0,571	İlişki yok
İlk gün PCT – İlk gün Visfatin	-0,021	0,886	İlişki yok
İlk Gün Elabela – İlk Gün Visfatin	-0,186	0,197	İlişki yok
İlk Gün Visfatin – İlk Gün Chemerin	0,250	0,080	İlişki yok

4.3. İkincil Sonuçlar

Hastaların yaşları ile ilk gün alınan kanlarda ölçülen WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri arasındaki korelasyon değerlendirilerek aralarında anlamlı ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların yaşları ile ilk gün CRP değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,09$). Yaş arttıkça CRP değerlerinde artış olduğu belirlendi. Hastaların yaşları ile ilk gün elabela değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,05$). Yaş arttıkça elabela değerlerinde azalma olduğu saptandı. Hastaların yaşları ile ilk gün visfatin değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı ($p=0,039$). Yaş arttıkça visfatin değerlerinde azalma olduğu belirlendi. Hastaların yaşları ile tanı anında ölçülen WBC, PCT ve chemerin değerleri arasında ise anlamlı pozitif veya negatif korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Yaş ve Biyobelirteçlerin Korelasyonu

	Pearson veya Spearman korelasyonu		Sonuç
	r korelasyon katsayısı	p değeri	
Yaş - İlk gün WBC	-0,019	0,894	İlişki yok
Yaş - İlk gün CRP	0,364	0,009	Pozitif yönde bir ilişki var. Yaş artarken CRP’de artmıştır.
Yaş - İlk gün PCT	0,102	0,481	İlişki yok
Yaş - İlk gün Elabela	-0,275	0,050	Negatif yönde bir ilişki var. Yaş artarken elabela azalmıştır.
Yaş - İlk gün Visfatin	-0,293	0,039	Negatif yönde bir ilişki var. Yaş artarken visfatin azalmıştır.
Yaş - İlk Gün Chemerin	0,051	0,724	İlişki yok

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılarak ilk gün tespit edilen WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların tanı aldıkları gün ölçülen WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Cinsiyete Göre Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Ort + SS	P değeri
İlk gün WBC			
Kadın	24	12,44 + 4,37	0,648
Erkek	26	13,00 + 3,86	
İlk gün CRP			
Kadın	24	10,63 + 5,68	0,398
Erkek	26	13,50 + 10,13	
İlk gün PCT			
Kadın	24	9,58 + 29,99	0,899
Erkek	26	1,57 + 3,33	
İlk gün Elabela			
Kadın	24	1041,91 + 1628,92	0,600
Erkek	26	1347,97 + 1929,84	
İlk gün Visfatin			
Kadın	24	15,93 + 10,01	0,299
Erkek	26	18,57 + 9,76	
İlk gün Chemerin			
Kadın	24	3,78 + 2,74	0,938
Erkek	26	2,94 + 1,83	

Çalıştığımız biyobelirteçlerin ek hastalıklara göre gruplandırıldığında farklılık gösterip göstermeyeceği değerlendirildi. Bu amaçla hastalar arasında en sık saptanan komorbiditeler olan hipertansiyon ve diyabet tanılarına göre hastalar gruplara ayrıldı. Hastalar; hipertansiyonu olan ve olmayan, diyabeti olan ve olmayanlar olarak gruplara ayrıldı. Bu gruplarda komorbidite olup olmamasına göre hastaların ilk gün ölçülen WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri karşılaştırıldı. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında ilk gün ölçülen WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10). Diyabeti olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde diyabeti olmayan grup ile diyabeti mevcut olan grup arasında ilk gün ölçülen visfatin değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,05**). Diyabeti olmayan grupta, diyabeti olanlara göre ilk gün ölçülen visfatin değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 10. HT ve Biyobelirteçlerin İlişkisi

	Sayı (n)	Ort + SS	P değeri
İlk gün WBC			
HT var	30	14,25 ± 6,13	1,00
HT yok	20	13,49 ± 3,79	
İlk gün CRP			
HT var	30	15,88 ± 9,58	0,267
HT yok	20	12,78 ± 8,51	
İlk gün PCT			
HT var	30	2,55 ± 5,87	0,677
HT yok	20	5,82 ± 22,20	
İlk gün Elabela			
HT var	30	610,89 ± 964,76	0,209
HT yok	20	1143,02 ± 1638,43	
İlk gün Visfatin			
HT var	30	15,58 ± 10,32	0,586
HT yok	20	17,23 ± 10,04	
İlk gün Chemerin			
HT var	30	5,39 ± 5,36	0,476
HT yok	20	4,06 ± 3,36	

Tablo 11. DM ve Biyobelirteçlerin İlişkisi

	Sayı (n)	Ort + SS	P değeri
İlk gün WBC			
DM var	8	10,54 ± 4,28	0,801
DM yok	42	13,36 ± 3,85	
İlk gün CRP			
DM var	8	13,58 ± 14,01	0,968
DM yok	42	11,62 ± 6,09	
İlk gün PCT			
DM var	8	2,92 ± 5,22	0,260
DM yok	42	6,36 ± 24,13	
İlk gün Elabela			
DM var	8	534,54 ± 464,59	0,653
DM yok	42	1389,14 ± 1946,25	
İlk gün Visfatin			
DM var	8	8,25 ± 4,57	0,050
DM yok	42	19,90 ± 9,30	
İlk gün Chemerin			
DM var	8	2,75 ± 2,19	0,731
DM yok	42	3,54 ± 2,36	

Hastalarda entübasyondan sonra VİP gelişim süresine göre değerlerde anlamlı farklılık olup olmadığını saptamak için hastalar erken ve geç başlangıçlı olarak gruplara ayrılarak buna göre ilk gün, yedinci gün ve ondördüncü gün WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri değerlendirildi. Yaptığımız istatistiki değerlendirmede erken başlangıçlı VİP olarak değerlendirilen hastalar ile geç başlangıçlı VİP olarak tanımlanan hastalar arasında ilk gün, yedinci gün ve ondördüncü gün WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmadan, entübe edildiği günden VİP tanısı aldığı güne kadar geçen süre ile bu 6 parametre arasındaki korelasyon da değerlendirildi. Bu değerlendirmede de aynı şekilde değişkenler arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif veya negatif korelasyon tespit edilmedi (Tablo 12).

Tablo 12. VİP Gelişmesine Kadar Geçen Süre ile Biyobelirteçlerin İlişkisi

	Sayı (n)	Ort + SS	P değeri
İlk gün WBC			
Erken VİP	12	14,21 ± 5,32	0,919
Geç VİP	38	13,86 ± 5,35	
7. gün WBC			
Erken VİP	5	12,98 ± 6,36	1,000
Geç VİP	26	12,74 ± 4,44	
14. gün WBC			
Erken VİP	3	7,99 ± 5,19	0,292
Geç VİP	19	11,21 ± 3,95	
İlk gün CRP			
Erken VİP	12	16,19 ± 8,73	0,420
Geç VİP	38	14,15 ± 9,41	
7. gün CRP			
Erken VİP	5	10,88 ± 10,67	0,936
Geç VİP	26	10,09 ± 8,59	
14. gün CRP			
Erken VİP	3	9,23 ± 3,75	0,784
Geç VİP	19	9,31 ± 8,37	
İlk gün PCT			
Erken VİP	12	9,62 ± 28,50	0,716
Geç VİP	38	2,04 ± 5,29	
7. gün PCT			
Erken VİP	5	5,58 ± 9,77	0,190
Geç VİP	26	1,33 ± 3,10	
14. gün PCT			
Erken VİP	3	0,28 ± 0,47	0,702

Geç ViP	19	5,58 $\pm$ 9,77	
İlk gün Elabela			
Erken ViP	12	540,63 $\pm$ 854,90	0,334
Geç ViP	38	913,14 $\pm$ 1396,44	
7. gün Elabela			
Erken ViP	5	20045,14 $\pm$	0,308
Geç ViP	26	40057,70	
		7669,79 $\pm$ 23095,53	
14. gün Elabela			
Erken ViP	3	424,32 $\pm$ 116,08	0,599
Geç ViP	19	1583,03 $\pm$ 1960,40	
İlk gün Visfatin			
Erken ViP	12	18,06 $\pm$ 12,11	0,540
Geç ViP	38	15,66 $\pm$ 9,55	
7. gün Visfatin			
Erken ViP	5	20,70 $\pm$ 11,46	0,283
Geç ViP	26	14,53 $\pm$ 7,03	
14. gün Visfatin			
Erken ViP	3	23,69 $\pm$ 19,74	0,315
Geç ViP	19	15,48 $\pm$ 7,57	
İlk gün Chemerin			
Erken ViP	12	5,13 $\pm$ 5,64	0,856
Geç ViP	38	4,78 $\pm$ 4,40	
7. gün Chemerin			
Erken ViP	5	2,32 $\pm$ 1,27	0,768
Geç ViP	26	3,00 $\pm$ 3,66	
14. gün Chemerin			
Erken ViP	3	3,49 $\pm$ 3,63	0,738
Geç ViP	19	5,54 $\pm$ 7,69	

Hastaların ETA kültüründe üreme olup olmamasına göre aralarında anlamlı fark olup olmadığının değerlendirilmesi için hastalar gruplara ayrılarak ilk gün, yedinci gün ve ondördüncü gün WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri değerlendirildi. Yapılan istatistiki değerlendirmede ETA kültürlerinde üreme olan hastalar ile ETA kültüründe üreme olmayan hastalar arasında ilk gün, yedinci gün ve ondördüncü gün WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. ETA Kültüründe üremeler ve Biyobelirteçlerin İlişkisi

	Sayı (n)	Ort $\pm$ SS	P değeri
İlk gün WBC �reme var üreme yok	37 13	13,94 $\pm$ 5,37 13,97 $\pm$ 5,26	0,757
7. gün WBC �reme var üreme yok	24 7	12,53 $\pm$ 3,87 13,62 $\pm$ 7,05	0,887
14. gün WBC �reme var üreme yok	18 4	11,15 $\pm$ 4,16 9,07 $\pm$ 4,22	0,371
İlk gün CRP �reme var üreme yok	37 13	14,65 $\pm$ 9,37 14,59 $\pm$ 9,08	0,851
7. gün CRP �reme var üreme yok	24 7	10,03 $\pm$ 9,01 10,82 $\pm$ 8,48	0,539
14. gün CRP �reme var üreme yok	18 4	10,05 $\pm$ 8,24 5,75 $\pm$ 4,96	0,372
İlk gün PCT �reme var üreme yok	37 13	4,86 $\pm$ 16,95 1,01 $\pm$ 0,90	0,782
7. gün PCT �reme var üreme yok	24 7	1,44 $\pm$ 3,22 4,02 $\pm$ 8,41	0,364
14. gün PCT �reme var üreme yok	18 4	2,16 $\pm$ 5,18 0,45 $\pm$ 0,23	0,523
İlk gün Elabela �reme var üreme yok	37 13	882,07 $\pm$ 1419,52 657,73 $\pm$ 838,22	0,912
7. gün Elabela �reme var üreme	24 7	4923,53 $\pm$ 17726,26 25925,10 $\pm$ 42384,05	0,238
14. gün Elabela �reme var üreme yok	18 4	1658,71 $\pm$ 1989,15 373,43 $\pm$ 61,87	0,268
İlk gün Visfatin �reme var üreme yok	37 13	16,07 $\pm$ 9,58 16,71 $\pm$ 12,01	0,666
7. gün Visfatin �reme var üreme yok	24 7	15,25 $\pm$ 6,47 16,48 $\pm$ 12,60	0,093
14. gün Visfatin �reme var üreme yok	18 4	16,74 $\pm$ 9,26 15,97 $\pm$ 13,23	0,733
İlk gün Chemerin			

Üreme var	37	5,16 $\pm$ 5,01	0,956
Üreme yok	13	4,01 $\pm$ 3,57	
7. gün Chemerin			0,925
Üreme var	24	2,57 $\pm$ 3,29	
Üreme yok	7	4,00 $\pm$ 3,73	
14. gün Chemerin			0,932
Üreme var	18	5,43 $\pm$ 7,89	
Üreme yok	4	4,52 $\pm$ 3,73	

Hastaların kan kültürlerinde üreme olup olmamasına göre aralarında anlamlı fark olup olmadığının değerlendirilmesi için ilk gün, yedinci gün ve ondördüncü gün WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri değerlendirildi. Kan kültüründe üreme olan hastalarda ilk gün ölçülen CRP değerleri, üreme olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,037**). Kan kültüründe üreme olan hastalarda ilk gün ölçülen WBC değerleri, üreme olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,036**). Kan kültüründe üreme olan hastalarda ilk gün ölçülen chemerin değerleri, üreme olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,021**). Kan kültüründe üreme olan hastalarda ilk gün ölçülen visfatin değerleri, üreme olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,025**). Kan kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastalar arasında; ilk gün, 7. ve 14. günlerde bakılan PCT değerleri, 7. ve 14. gün bakılan WBC değerleri, 7. ve 14. gün bakılan CRP değerleri, ilk gün, 7. ve 14. gün bakılan elabela değerleri, 7. ve 14. gün bakılan visfatin değerleri, 7. ve 14. gün bakılan chemerin değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Kan Kültüründe Üremeler ve Biyobelirteçlerin İlişkisi

	Sayı (n)	Ort $\pm$ SS	P değeri
İlk gün WBC Üreme var Üreme yok	5 45	18,48 $\pm$ 4,70 13,44 $\pm$ 5,15	0,037
7. gün WBC Üreme var Üreme yok	2 29	13,50 $\pm$ 2,52 12,73 $\pm$ 4,79	0,629
14. gün WBC Üreme var Üreme yok	1 21	13,80 10,63 $\pm$ 4,20	0,305
İlk gün CRP Üreme var Üreme yok	5 45	22,22 $\pm$ 9,33 13,80 $\pm$ 8,90	0,036
7. gün CRP Üreme var Üreme yok	2 29	11,20 $\pm$ 11,31 10,14 $\pm$ 8,81	0,968
14. gün CRP Üreme var Üreme yok	1 21	8,50 9,34 $\pm$ 8,04	1,000
İlk gün PCT Üreme var Üreme yok	5 45	21,41 $\pm$ 43,94 1,91 $\pm$ 4,91	0,080
7. gün PCT Üreme var Üreme yok	2 29	12,15 $\pm$ 15,34 1,32 $\pm$ 2,95	0,073
14. gün PCT Üreme var Üreme yok	1 21	0,30 1,92 $\pm$ 4,82	0,937
İlk gün Elabela Üreme var Üreme yok	5 45	250,24 $\pm$ 56,61 887,46 $\pm$ 1345,17	0,117
7. gün Elabela Üreme var Üreme	2 29	2215,85 $\pm$ 2803,08 10179,61 $\pm$ 26905,44	0,872
14. gün Elabela Üreme var Üreme yok	1 21	345,35 1476,44 $\pm$ 1890,25	0,478
İlk gün Visfatin Üreme var Üreme yok	5 45	25,52 $\pm$ 8,51 15,21 $\pm$ 9,85	0,025
7. gün Visfatin Üreme Üreme yok	2 29	13,63 $\pm$ 9,59 15,65 $\pm$ 8,07	0,809
14. gün Visfatin Üreme var Üreme yok	1 21	37,72 15,59 $\pm$ 8,71	0,091

İlk gün Chemerin Üreme var Üreme yok	5 45	8,90 $\pm$ 4,24 4,41 $\pm$ 4,54	0,021
7. gün Chemerin Üreme var Üreme yok	2 29	3,53 $\pm$ 0,36 2,85 $\pm$ 3,49	0,228
14. gün Chemerin Üreme var Üreme yok	1 21	1,37 5,45 $\pm$ 7,37	0,386

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz biyobelirteçlerin mortalite ile ilişkisini değerlendirmek ve mortaliteyi öngörme açısından anlamlı olup olmadıklarını belirlemek için hastalar 28 günlük takipte ex olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak bu iki grup arasında, tanı anında ölçülen WBC, CRP, PCT, elabela, visfatin, chemerin değerleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi. İki grup arasında ilk gün CRP değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,016**). 28 günlük takipte ex olan hastaların ilk gün ölçülen CRP değerleri, ex olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Her iki grup arasında ilk gün ölçülen WBC, PCT, elabela, visfatin ve chemerin değerleri açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo15).

Tablo 15. Sağkalım ve Biyobelirteçlerin İlişkisi

	Sayı (n)	Ort + SS	P değeri
İlk gün WBC			
Exitus	31	14,78 $\pm$ 5,93	0,234
Sağ	19	12,58 $\pm$ 3,79	
İlk gün CRP			
Exitus	31	17,07 $\pm$ 9,98	0,016
Sağ	19	10,66 $\pm$ 6,13	
İlk gün PCT			
Exitus	31	2,68 $\pm$ 5,81	0,284
Sağ	19	5,78 $\pm$ 22,81	
İlk gün Elabela			
Exitus	31	519,44 $\pm$ 627,97	0,327
Sağ	19	1320,23 $\pm$ 1857,01	
İlk gün Visfatin			
Exitus	31	15,23 $\pm$ 10,36	0,379
Sağ	19	17,88 $\pm$ 9,82	
İlk gün Chemerin			
Exitus	31	5,73 $\pm$ 5,48	0,374

Sağ	19	3,45 ± 2,42	
-----	----	-------------	--

5. TARTIŞMA

1952 yılında Danimarka'nın başkenti Kopenhag'daki polio salgını sırasında yüzlerce hasta solunum yetmezliği yaşamış ve bunların çoğunun ventilasyonları, trakeostomiler vasıtasıyla uzun süre tıp ve diş hekimliği fakültesi öğrencileri tarafından elle sağlanmış. Sonrasında anestezi uzmanı Dr. Bjorn Ibsen; bu hastalarda pozitif basınçlı ventilasyon kullanılması gerektiği görüşünü öne sürerek hekim, fizyolog ve mühendisleri biraraya getirerek 1953 yılında Avrupa'nın ilk piritif mekanik ventilatör cihazlarıyla donatılmış, günümüz modern yoğun bakımlarının ilk adımı olan yoğun bakım ünitesini kurmuşlardır⁹⁰. Aradan geçen 70 yılda dünya genelinde, teknolojik gelişmelerin de etkisiyle, yoğun bakım ve kritik hasta bakımı noktasında önemli aşamalar kaydedilmiş, hizmet verilen yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım hasta sayısında önemli artışlar kaydedilmiştir. Hastanemizde de son 10 yıl içinde yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım yatak sayılarında ciddi artışlar olmuştur. Bu durum kritik hastaların daha uygun şartlarda sağlık hizmeti alması açısından önemli bir gelişme olmakla birlikte hizmet verilen yoğun bakım hasta sayısı arttıkça, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların sayısında da artış meydana gelmesi kaçınılmaz ve son derece önemli bir durum olarak önümüze gelmektedir.

Yoğun bakımda yatan hastalarda gelişen sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların başında ise VİP gelmektedir. Vincent ve arkadaşlarının oluşturduğu EPIC II (The Extended Prevalance of Infection in İntensive Care) çalışma grubunun 75 ülkeden 1265 yoğun bakım ünitesini kapsayan, yoğun bakımda yatmakta olan 13.796 yetişkin hastanın verilerinin toplandığı tek günlük nokta prevalans çalışmasında hastaların %51'inde enfeksiyon mevcut olduğunu saptamışlar. Enfeksiyonu mevcut olan hastaların %64'ünde pnömoni, %20'sinde intraabdominal enfeksiyonlar, %15'inde kan dolaşımı enfeksiyonları ve %14'ünde genitoüriner sistem enfeksiyonları mevcut olduğunu tespit etmişlerdir. Bu geniş çalışmada yoğun bakım mortalite oranı %18,2 olarak tespit edilmiş ve YBÜ mortalite oranı; enfeksiyonu

mevcut olan hastalarda, enfeksiyonu mevcut olmayanlara oranla (%25,3 vs %10,7) anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Aynı şekilde enfeksiyonu mevcut olan hastalarda, enfeksiyonu olmayan hastalara oranla istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun yoğun bakım ve daha uzun hastane yatış süresi olduğunu tespit etmişlerdir⁹¹.

Burja ve arkadaşlarının yaptığı 74 VİP hastasını kapsayan çalışmada hastaların ortalama yaşları $64,8 \pm 13,8$ olarak belirtilmiş, hastaların %62'si erkek, %38'i kadın cinsiyet olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada VİP hastalarında kaba mortalite oranı ise %34,7 olarak ifade edilmiştir⁹². Heyland ve arkadaşlarının yaptığı 173 VİP hastasını içeren çalışmada ise hastaların yaş ortalaması $55,1 \pm 19,6$ olarak saptanmış, kadın/erkek oranı %42/%58 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada VİP hastalarında kaba mortalite oranı %23,7 olarak bulunmuştur²¹. Stoclin ve arkadaşlarının 198 VİP hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, ortalama yaşı 56 (medyan min:46-max:65) olarak saptamış, hastaların %54'ünün erkek, %46'sının ise kadın olduğunu belirtmişlerdir¹⁷. Koulenti ve arkadaşlarının yaptığı ve 465 VİP hastasını kapsayan çalışmada, VİP hastalarında kaba mortalite oranı %37,7 , VİP' e atfedilebilir mortalite ise %19,6 olarak bulunmuştur²⁶. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama yaşları $54,9 \pm 20,52$ olarak tespit edildi. Hastalarımızın %52'si erkek %48'i kadın cinsiyete sahipti. Bu açıdan değerlendirdiğimizde verilerimiz literatürdeki yayınlara benzerdir. 28 günlük sağkalım baz alındığında çalışmamızda VİP hastalarında saptanan kaba mortalite oranı %62 olarak tespit edildi. Bu oran literatürdeki kaba mortalite oranlarına bakıldığında ortalamanın üzerinde, oldukça yüksek bir oran olarak göze çarpmaktadır. Ancak hastaların yoğun bakıma yatış tanıları ve ek hastalıkları değerlendirildiğinde bu oran sadece VİP'e atfedilecek bir mortalite oranı değildir. Çalışmamızda başlangıçta amaçlarımızdan biri olmaması nedeniyle VİP'e atfedilebilir mortaliteyi hesaplayabilmek için yeterli veriye sahip olmadığımızdan VİP'e atfedilebilir mortalite sonucumuz mevcut değildir.

SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programının 2009-2012 yılları arasında VIP tanısıyla takip edilen hastalardan izole edilen 12.581 bakteri izolatında en sık etkenler olarak yaklaşık %70 oranında gram negatif basiller ön plana çıkmaktadır. Bu gram negatif basiller sıklık sırasıyla; pseudomonas, klebsiella, acinetobacter ve stenotrophomonas olarak sıralanmıştır. Gram pozitiflerden ise en sık S.aureus saptanmıştır. Kouleri ve arkadaşlarının 465 VIP tanısı alan hastada yaptıkları çalışmada ise VIP hastalarında en sık izole edilen patojenler sırasıyla; Enterobacteriace ailesi (klebsiella, E.coli, E.cloaca ...vb) (%32,9), P.aeruginosa (%17,4), Acinetobacter (%15,5), MSSA (%13,8), MRSA (%11,2) olarak sıralanmıştır. Bizim çalışmamızda ise VIP tanısı koyduğumuz 50 hastanın 35'inde (%70) ETA kültüründe anlamlı kabul edilen üreme saptanmıştır. Bu üremelerin 21'i (%56,8) Acinetobacter, 8'i (%21,6) Klebsiella, 3'ü (%8,1) Pseudomonas, 2'si (%5,4) MRSA, 2'si (%5,4) MSSA, 1'i (%2,7) S.maltophilia olarak izole edilmiştir. Bu üremeler çoğunlukla çok ilaca dirençli olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hastanemizde VIP tanısı konan hastalarda izole edilen bakterilerin başında açık ara Acinetobacter baumannii ve Klebsiella pneumonia gibi dirençli gram negatif basillerin geldiği görülmektedir. Bu bakterilerin çoğunlukla MDR ve hatta bazen pan-drug rezistan suşlar olarak saptanıyor olmaları tedavilerini oldukça güçleştirmekte ve mortalite oranlarını da ciddi oranda arttırmaktadır.

Bu dirençli enfeksiyon etkenleri genellikle hastalara sağlık bakımı hizmeti verilirken bulaşıp kolonize olmakta ve daha sonra enfeksiyon tablosu oluşturmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde yoğun bakımda sağlık bakımı hizmeti veren tüm ekip (doktor, hemşire, hasta bakıcı, temizlik personeli ...vb.) bu konuda sürekli bir eğitim ve denetime tabi tutulmalı ve işin öneminin farkında olmaları sağlanmalıdır. Youngquist ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada VIP gelişimini önlemede enfeksiyon önlem demetlerinin önemini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada enfeksiyon önleme uygulamalarının demetler şeklinde uygulanmadığı dönemde VIP hızı 6,1/1000 MVG olarak saptanmış. Yoğun bakım personeline demet uygulamaları eğitimi verilip bunlar check-list haline getirilmiş ve her hastada günlük değerlendirme yapılması sağlanmış ve bu durum sürekli denetlenmiş. Enfeksiyon önlem demetlerinin yüzde yüze yakın oranda uyguladıkları dönem sonrası aynı yoğun bakımda VIP hızının

2,7/1000 MVG ‘ye düştüğünü göstermiřlerdir³¹. Yoğun bakımlarda enfeksiyon önlem demetlerine maksimum uyum sağlanmalı ve yoğun bakıma yatan hastaların sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara bağlı ölümleri mümkünse önlenmeli, en azından minimuma indirilmelidir. Hastanemizde de sağlık bakanlığının önerileri doğrultusunda enfeksiyon kontrol komitesi öncülüğünde tüm yoğun bakımlarımızda bu enfeksiyon önlem demetlerinin rutin uygulanması sağlanmaya çalışılmakta, eğitimler verilmekte ve uyum maksimum seviyeye ulaşırsa enfeksiyon hızlarımızda ciddi düşmeler olacağını düşünmekteyiz.

Elabela; apelinergic sistemin bir endojen ligandı olarak keşfedilen (bazı yayınlarda Toddler olarak da geçer) polipeptid yapıda hormon olarak tanımlanan bir moleküldür⁵⁰. Keşfinden sonra birçok konuda üzerine çalışmalar yapılmış ve halen yoğun olarak çalışılmaya devam edilen bir moleküldür. Elabela üzerine ilk ve en yoğun çalışmaların olduğu alan kardiyovasküler hastalıklar ve preeklampsi gibi gestasyonel hastalıklardır. Çünkü ilk olarak tespit edilen görevi; embriyonik kardiyovasküler sistemin oluşumunda ve erken plasental gelişimde rol almasıdır⁵⁴. Read ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ELA’nın kardiyovasküler endoteldeki reseptörlerine bağlanmak suretiyle kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etki yaptığını göstermişlerdir. Sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada ELA’nın kardiyak kontraktilitede artışa, ejeksiyon fraksiyonunda ve dolayısıyla kardiyak debide artışa neden olduğu ve güçlü vazodilatör etki yaptığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada aynı zamanda pulmoner arteriyel hipertansiyon geliştirilen sıçanlarda kardiyak dokuda ELA ekspresyonun azaldığı, bu sıçanlarda verilen ELA tedavisi sonrası sağ ventrikül hipertrofisinde ve pulmoner vasküler remodelling de önemli ölçüde azalma sağlayarak pulmoner arteriyel hipertansiyonun düzeldiğinin gösterildiği bildirilmiřtir⁹³. Bu konudaki yayınlar değerlendirildiğinde ELA ve aynı liganda bağlanan Apelin molekülünün önümüzdeki dönemde kalp yetmezliği, hipertansiyon, PAH gibi hastalıklarda bir tedavi seçeneği olarak önümüze gelebileceği öngörülebilir.

ELA gestasyonel hastalıklar açısından da sıkça çalışılmaktadır. Panaitescu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geç başlangıçlı preeklampsi vakalarında ELA

değerlerinin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiş. Aynı çalışmada erken başlangıçlı preeklampside ise hastaların ELA değerleri normal gebeliği olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır⁹⁴. Büyükbimsek ve arkadaşlarının hipertiroidisi mevcut olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda ELA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Alt grup analizlerinde ise hipertiroidiye hipertansiyonun eşlik ettiği hastalarda, etmeyenlere göre ELA düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada ELA'nın hipertiroidisi olan hastalarda kardiyak komplikasyonları öngörmeye değerli olacağını ifade etmişlerdir⁹⁵.

Karlıdağ ve arkadaşlarının kronik hepatit hastalarında yaptıkları çalışmada biyopsi sonucu evre 3 ve 4 fibrozis saptanan hastalarda ELA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada evre 1 ve 2 hastalarda ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Burdan hareketle ELA'nın kronik hepatit hastalarında karaciğer hasarının takibinde anlamlı bir parametre olabileceği ifade edilmiştir⁹⁶. Birçok çalışmada ELA'nın enflamasyon yanıtında da rol aldığı ve vücuttaki enflamatuvar hastalık durumlarında artabileceğini ifade edilmektedir^{53,55,96,97}.

Biz de literatürdeki yayınları değerlendirdiğimizde ELA'nın pulmoner arteriyel hipertansiyon dışında akciğer hastalıklarında çalışılmadığını gördük. Mevcut veriler bu yeni keşfedilen molekülün iyi bir enflamatuvar biyobelirteç olabileceğini öngördüğünden biz de VİP hastalarını değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda VİP hastalarında ELA değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ve rutinde kullanılan WBC, CRP, PCT gibi biyobelirteçler ile karşılaştırarak, VİP tanısı koymada ve prognozda ELA'nın faydalı olup olmayacağını değerlendirdik. Çalışmamızda 50 VİP hastasında tanı anında alınan serumda ölçülen ELA değerleri ile 30 sağlıklı kontrol grubunda ölçülen ELA değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,577$). VİP tanısında ELA değerlerinin ölçümü anlamlı bulunmadı. İlk gün ölçülen ELA değerleri ile diğer 5 biyobelirtecine ilk günkü değerleri arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde ise ELA ve chemerin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı

şekilde negatif korelasyon tespit edildi (**p=0,037**). Yani hastalarda chemerin değerleri artarken ELA değerlerinin anlamlı olarak azaldığı belirlendi. ELA değerleri ile WBC, CRP, PCT ve visfatin değerleri arasında ise anlamlı pozitif veya negatif korelasyon saptanmadı. Hastalarda ilk gün ölçülen ELA değerleri ile mortalite arasında ilişki olup olmadığını değerlendirdiğimizde iki değişken arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,327$). Hastaların tanı anındaki ELA değerleri mortaliteyi öngörme açısından anlamlı bulunmadı. Hastaların yaşları ile biyobelirteçlerin değerlerinin korelasyonuna baktığımız zaman ise yaş ile ELA değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon saptandı (**p=0,050**). Yaş arttıkça ELA düzeylerinde azalma olduğu tespit edildi. Ancak tek değişken yaş olmadığı ve diğer değişkenleri hesaba katmadığımız için bu durum gerçekte anlamlı olmayabilir. Çalışmamızda ayrıca cinsiyete göre, erken ve geç başlangıçlı VİP varlığına göre, ETA kültüründe üreme olup olmamasına göre, kan kültüründe üreme olup olmamasına göre, komorbid durumların varlığına göre de hastalardaki ilk gün, 7. gün ve 14. gün ELA değerleri karşılaştırıldı. Bu gruplarda ELA değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın diğer biyobelirteci olan visfatin; büyük oranda yağ dokusundan salgılanan, vücuttaki birçok inflamatuvar olayda rol oynadığı belirlenen yeni keşfedilen bir adipositokindir⁵⁹. Vücuttaki neredeyse tüm visseral yağ dokusundan ve periferik mononükleer hücrelerden sentezlenebildiği ve enflamatuvar süreçlerde aktif rol oynadığı için literatürde çok geniş konu başlıklarında çalışılmış ve sıkça çalışılmaya devam edilen bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Dahl ve arkadaşlarının koroner ve karotis arterlerinde plaklar mevcut olan hastalarda yaptığı çalışmada, visfatin düzeyi semptomatik plağı olan hastalarda semptomatik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁶¹.

Visfatin ve akciğer hastalıklarını incelediğimizde literatürde KOAH, toplum kökenli pnömoni ve akciğer kanseri gibi hastalık gruplarında çalışıldığını görmekteyiz. Yaptığımız taramada VİP hastalarında çalışıldığına ise rastlamadık. KOAH hastalarında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Liu ve

arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada KOAH hastalarında plazma visfatin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu ifade edilmiş⁶⁹. Ancak Leivo-Korpela ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada ise tam tersi olarak KOAH hastalarında plazma visfatin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptandığı ifade edilmiş⁷⁰. 2020 yılında ülkemizden Göktepe ve arkadaşlarının 30 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası, 30 KOAH hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında hem akciğer kanseri hastalarında hem de KOAH hastalarında serum visfatin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuş. Yazarlar visfatinin akciğer kanseri ve KOAH hastalarında kullanılmaya uygun bir biyobelirteç olmadığı kanaatini belirtmişlerdir⁶⁸.

Hu ve arkadaşlarının 176 toplum kökenli pnömoni hastası ve 95 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında; hasta grubunda plazma visfatin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu ifade edilmiş. Bu çalışmada hastaların visfatin düzeyleri ile Pnömoni Ağırlık Skoru ve APACHE-II skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu belirtilerek visfatinin toplum kökenli pnömonide hastalığın şiddetini öngörmede de değerli olduğu ifade edilmiş. Plazma visfatin seviyeleri 30 günlük mortaliteyi öngörmede de anlamlı saptanmış. Ayrıca hastalarda visfatin seviyeleri ile WBC ve CRP değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon bulduklarını belirtmişlerdir⁶⁵.

Bizim çalışmamızda ise hastalardan tanı anında ölçülen plazma visfatin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunda bakılan visfatin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,089$). VIP hastalarında visfatin düzeylerinin ölçümünün tanıda anlamlı olmadığı belirlendi. İlk gün ölçülen visfatin değerleri ile diğer beş biyobelirtecin değerlerinin korelasyonuna bakıldığında visfatin değerleri ile WBC, CRP, PCT, elabela ve chemerin değerleri arasında pozitif ya da negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmadı. 28 günlük mortaliteyi öngörme açısından baktığımızda da hastaların visfatin düzeyleri ile 28 günlük mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,379$). VIP hastalarında Visfatin düzeyleri, 28

günlük mortaliteyi öngörmeye faydalı değildir. Bu parametreler açısından karşılaştırıldığında Hu ve arkadaşlarının toplum kökenli pnömoni hastalarında visfatin için anlamlı buldukları parametreler bizim VİP hastalarını kapsayan çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır. Alt grup analizlerinde, hastalar kan kültürlerinde üreme olan ve olmayan olarak gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde; kan kültüründe üreme olan hastalarda ilk gün ölçülen visfatin değerleri kan kültüründe üreme olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,025$). Hastaların yaşları ile visfatin değerlerinin korelasyonuna bakıldığında değişkenler arasında istatistiki olarak anlamlı negatif yönde korelasyon olduğu saptandı ($p=0,039$). Yaş artarken visfatin seviyelerinin düştüğü görüldü. Aynı durum önceki kısımda anlatıldığı gibi elabela için de geçerliydi. Çok değişkenli analizleri yapılmamış olmakla birlikte her iki biyobelirteç için de aynı sonucun görülmesi ileri yaşta enflamatuar yanıtta azalmaya bağlı olabileceğini de düşündürmektedir. Diğer alt grup analizlerine baktığımızda diyabeti olmayan hastalarda, diyabeti olanlara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek visfatin seviyeleri olduğu belirlendi ($p=0,050$). Bu durum Chang ve arkadaşlarının visfatin seviyeleriyle; obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisini derlediği meta analiz sonuçlarının tersi yönde bir veri oluşturmaktadır. Bu meta analizde diyabet hastalarında visfatin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek seyrettiği ifade edilmiş⁹⁸. Bizim değerlendirmemizde ise diyabetik VİP hastalarında daha düşük visfatin seviyeleri tespit ettik. Ancak diyabetik hasta sayımız 8, diyabeti olmayan hasta sayımızın 42 olması ve bu ilişkinin p değeri 0,050 olması nedeniyle bu bilginin test edilebilmesi için daha büyük vaka serilerinde değerlendirilmeye ihtiyaç vardır. Çalışmamızda cinsiyete göre, ETA kültüründe üreme olup olmamasına göre, hipertansiyon olup olmamasına göre, erken ve geç başlangıçlı VİP varlığına göre de visfatin seviyeleri değerlendirilmiş bu alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Chemerin; çoğunlukla yağ dokusu ve deriden salgılanan, hem pro hem antienflamatuar etkinlik gösterebilme özelliğiyle, inflammatuar süreçlerde de aktif rol aldığı ortaya konmuş, yeni keşfedilen adipositokinlerden biridir^{73,76,86}. Weigert ve arkadaşları; 230 crohn hastası, 80 ülseratif kolit hastası ve 80 sağlıklı kontrol grubunda serum chemerin değerlerini karşılaştırmışlar. Crohn ve ülseratif kolit hasta grubunda kontrol grubuna göre chemerin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca bu

çalışmada erkek crohn hastalarındaki chemerin düzeyi de ülseratif kolit hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş⁹⁹. Göktepe ve arkadaşları; akciğer kanseri ve KOAH hastalarındaki serum chemerin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Bu çalışmada akciğer kanseri ve KOAH hasta grubunda ölçülen serum chemerin değerleri ile, sağlıklı kontrol grubundaki chemerin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış⁶⁸. Kukla ve arkadaşlarının 70 COVID-19 hastasında ölçülen chemerin değerlerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında; COVID-19 hastalarında ölçülen chemerin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış. Bu çalışmanın en önemli handikapı sadece 20 kontrol hastasıyla çalışılmasıdır.

Literatürde VİP hastalarında chemerin düzeylerinin çalışıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda VİP hastalarında ilk gün ölçülen chemerin değerleri, kontrol hastalarında ölçülen chemerin değerlerinden istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (**p=0,041**). Bu veriye dayanarak VİP hastalarının tanısında chemerin düzeylerinin ölçümünün faydalı olacağını söyleyebiliriz. VİP hastalarında ilk gün bakılan chemerin ve diğer 5 biyobelirtecın değerlerini karşılaştırdığımızda chemerin değerleri ile CRP ve PCT değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon olduğunu belirledik (**p değeri sırasıyla 0,033 ve 0,001**). VİP hastalarında CRP ve PCT düzeyleri yükselirken chemerin değerleri de yükselmektedir. Rutinde kullanımda olan inflamatuvar biyobelirteçler olan CRP ve PCT ile korele şekilde yükselmesi de chemerin değerlerinin VİP tanısında faydalı olduğunu desteklemektedir. Mortaliteyi öngörebilme açısından değerlendirdiğimizde VİP hastalarında chemerin değerleriyle 28 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,374$). Chemerin; VİP tanısında faydalı gözükmemekte ancak mortaliteyi öngörme açısından anlamlı bulunmamıştır. Alt grup analizlerine baktığımızda kan kültüründe üreme olan hastalarda ilk gün ölçülen chemerin değerleri, kan kültürlerinde üreme olmayan hastalara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (**p=0,021**). Bu sonuç visfatin için de aynı şekilde anlamlı olup, bu veriye dayanarak visfatin ve chemerinin bu hasta grubunda bakteriyemiye öngörebileceği yorumu yapılabilir. Diğer alt grup analizlerine baktığımızda; yaş, cinsiyet, VİP başlangıcına kadar geçen süre, ETA kültüründe üreme olup olmaması, komorbid

durum olup olmamasına göre alt gruplarda chemerin seviyeleri değerlendirildi. Bu alt gruplarda chemerin düzeyleri arasında anlamlı farklılık belirlemedik.

Her ne kadar çalışmamızda esas amacımız VİP tanısında ve prognozunda yeni enflamatuvar biyobelirteçlerin değerlendirilmesi olsa da rutinde kullanılan WBC, CRP, PCT ile ilgili de veriler elde ettik. Hastalarda ilk gün saptanan WBC değerleri ile PCT değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (**p=0,034**). Aynı şekilde CRP ve PCT değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon belirlendi (**p=0,003**). Sonuçlarımız bu parametrelerin rutinde kullanımını desteklemektedir. Kan kültüründe üreme olan hastalarda, olmayanlara göre WBC ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (**p değeri sırasıyla 0,037 ve 0,036**). Bu durum hastalarda tanı anında WBC ve CRP yüksekliğinin bakteriyemiyi öngörme açısından değerli olabileceğini düşündürmektedir. Hastaların yaşları ile CRP değerleri arasında da anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,009**). İleri yaş, CRP yüksekliği nedenlerinden biri olarak gözükmektedir. Çalışmamızın en önemli bulgularından biri ise CRP yüksekliği ile 28 günlük mortalite arasındaki istatistiki olarak anlamlı ilişkinin saptanmasıdır (**p=0,016**). Çalışmamızda VİP hastalarında değerlendirdiğimiz biyobelirteçlerden mortaliteyi öngörmede istatistiki olarak anlamlı bulunan tek parametre; CRP'dir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yeni inflamatuvar biyobelirteçlerden olan chemerin VİP tanısında faydalıdır.
2. Elabela ve visfatin biyobelirteçlerinin VİP tanısı koymada faydası gösterilememiştir.
3. WBC, CRP, chemerin ve visfatin; VİP hastalarında bakteriyemiye öngörmede faydalı olabilir.
4. CRP; VİP hastalarında 28 günlük mortaliteyi öngörmede anlamlıdır.
5. Elabela, visfatin ve chemerin; VİP hastalarında mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunmamıştır.
6. Yaş arttıkça CRP düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. İleri yaş, CRP'yi arttıran faktörlerden biridir.
7. Hastanemizde VİP hastalarında kaba mortalite oranı %62 gibi çok yüksek bir oran olarak saptanmıştır. Her ne kadar elimizde yeteri kadar veri olmadığından VİP'e atfedilebilir mortaliteyi hesaplayamamış olsak da kaba mortalite hızımız da literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. VİP'e atfedilebilir mortalitenin de hesaplanabileceği bir çalışma planlanıp bu oran ortaya konmalı bu da yüksekse sebepleri araştırılmalıdır.
8. Hastanemizde VİP gelişen hastalarda en sık etkenlerin başında çok ilaca dirençli Acinetobacter ve sonrasında KRE pozitif Klebsiella gelmektedir. Tüm dünyada özellikle uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile gittikçe yaygınlaşan bu dirençli gram negatif basiller hastanemizde VİP gelişen hastalarda, halihazırda en sık görülen etkenler olarak tespit edilmiştir. Bu durum mortaliteyi arttıran önemli faktörlerden biri olup florada bu bakterilerin baskın olması hastanemiz için oldukça endişe verici

bir durumdur. Antibiyotiklerin uygun endikasyonlarda, uygun şekillerde bir antimikrobiyal yönetim programı çerçevesinde kullanılması faydalı olacaktır.

9. Hastanemizde sağlık bakanlığı önerisiyle yeni yeni uygulanmaya başlanan enfeksiyon önlem demetleri yaygınlaştırılmalı ve tüm yoğun bakımlarda maksimum uyumla uygulanmalıdır.
10. Hastanemizdeki yoğun bakımlarda görev yapan hekim, hemşire ve personellere, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için sık aralıklarla hizmet içi eğitim verilmeli ve enfeksiyon önlem demetlerine uyumları sürekli denetlenmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888-906. doi:10.1007/s00134-020-05980-0
2. Alecrim RX, Taminato M, Belasco A, Longo MCB, Kusahara DM, Fram D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(2):521-530. doi:10.1590/0034-7167-2018-0473
3. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol.* 2014;20(3):152-161. doi:10.1016/j.rppneu.2014.01.002
4. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: A Meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med.* 2013;173(22):2039-2046. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9763

5. Sosa-Hernández O, Matías-Téllez B, Estrada-Hernández A, Cureño-Díaz MA, Bello-López JM. Incidence and costs of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit of a tertiary referral hospital in Mexico. *Am J Infect Control*. 2019;47(9):e21-e25. doi:10.1016/j.ajic.2019.02.031
6. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, et al. Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients: Effect of semi-recumbent position and continuous subglottic suctioning. *Intensive Care Med*. 2004;30(2):225-233. doi:10.1007/s00134-003-2077-4
7. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia : Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. :725-741.
8. Sands KM, Wilson MJ, Lewis MAO, et al. Respiratory pathogen colonization of dental plaque, the lower airways, and endotracheal tube biofilms during mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2017;37:30-37. doi:10.1016/J.JCIRC.2016.07.019
9. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. doi:10.1136/gutjnl-2015-309728
10. Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2006;60(1):126-133. doi:10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe
11. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non- ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event Table of Contents.
https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (accessed 27 Jan 2021). 2021;(January 2013):1-19.
https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6psc_vapcurrent.pdf
12. Ventilator-Associated Event (VAE). 2021;(January):1-45.
13. Schultz MJ, Cremer OL, Bonten MJM, Consortium M. Electronic

Implementation of a Novel Surveillance Paradigm for Ventilator-associated Events Feasibility and Validation. 2014;189:947-955.
doi:10.1164/rccm.201307-1376OC

14. Lilly CM, Landry KE, Sood RN, et al. Prevalence and Test Characteristics of National Health Safety Network Ventilator-Associated Events. Published online 2019;2019-2028. doi:10.1097/CCM.0000000000000396
15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia : 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. 2016;63:61-111. doi:10.1093/cid/ciw353
16. Feeding EE, Trial ARC. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation. Published online 2013.
17. Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):193-200. doi:10.1007/s00520-019-04800-6
18. Geslain G, Guellec I, Guedj R, et al. Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit: A first French study. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(7):829-835. doi:10.23736/S0375-9393.18.12296-6
19. Bakanli LIK, Sa H, Uyar E, Ba D. ENFEKSİYONLAR SÜRVEYANS AĞI ÖZET RAPORU. Published online 2021.
20. Pneumonia H. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST
21. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the

- critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 I):1249-1256.
doi:10.1164/ajrccm.159.4.9807050
22. Öcal N, Öcal R, Özer S, Taşkın G, Doğan D, Yamanel HL. Ventilator ilişkili Pnömonide Değiştirilemeyen Risk Faktörleri ve Radyolojik Skorlamının Prognostik Değeri Prognostic Value of Unchangeable Risk Factors for and the Radiologic Scoring System in Ventilator-Associated Pneumonia. 2016;(April):44-48. doi:10.5152/dcbybd.2016.1194
 23. Bennett john e., Raphael D, Blaser martin j. principles and practice of infectious diseases. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. eighth. ; 2015:3327-3334.
 24. Hyllienmark P, Martling C, Struwe J, Petersson J. Pathogens in the lower respiratory tract of intensive care unit patients : Impact of duration of hospital care and mechanical. 2012;(July 2011):444-452.
doi:10.3109/00365548.2011.645504
 25. Luyt C, He G. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia : hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. 2018;24(5):332-338.
doi:10.1097/MCC.0000000000000526
 26. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe : perspectives from the EU-VAP / CAP study. Published online 2017:1999-2006. doi:10.1007/s10096-016-2703-z
 27. Guillaumet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: Where has it gone? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):226-231.
doi:10.1097/MCP.0000000000000151
 28. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals : 2014 Update. 2014;35(8).
doi:10.1086/677144
 29. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. principles and practice of infectious disease. In: *Principles and Practice of Infectious Disease*. ; 2019:3582-3583.
 30. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-

associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):687-713. doi:10.1017/ice.2022.88

31. Youngquist P, Carroll M, Farber M, et al. Implementing a Ventilator Bundle in a Community. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007;33(4):219-225. doi:10.1016/S1553-7250(07)33026-2
32. Esmail R, Duchscherer G, Giesbrecht J, King J, Ritchie P, Zuege D. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Calgary Health Region : A Canadian Success Story ! 2008;11:129-136.
33. Hage FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms , C-Reactive Protein Blood Levels , and Cardiovascular Disease Risk. 2007;50(12). doi:10.1016/j.jacc.2007.06.012
34. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection. 2018;9(April):1-11. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
35. Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 Participates in Transcriptional Activation of the C-reactive Protein Gene by Interleukin-6 *. *J Biol Chem*. 1996;271(16):9503-9509. doi:10.1074/jbc.271.16.9503
36. Volanakis JE. Human C-reactive protein : expression , structure , and function. 2001;38:189-197.
37. Clos TW Du, Mold C. C-Reactive Protein. Published online 2004:261-277.
38. Changes ROFA. A -p p o s r i. Published online 1999.
39. Avenue G. The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at: Published online 2003:363-369. doi:10.1161/01.CIR.0000053730.47739.3C
40. Phase A, Erythrocyte R, Rate S, Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı , CRP). Published online 2017:53-55. doi:10.5578/ced.201701

41. Hamade B, Huang DT, Critical M, Medicine C. HHS Public Access. 2021;36(1):23-40. doi:10.1016/j.ccc.2019.08.003.Procalcitonin
42. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Clinica Chimica Acta Procalcitonin : Between evidence and critical issues. 2019;496(May):7-12. doi:10.1016/j.cca.2019.06.010
43. Russwurm S, Wiederhold M, Stonans I, Zipfel PF. Molecular Aspects and Natural Source of Procalcitonin. 1999;37(8):789-797.
44. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. 2004;1314:1301-1314. doi:10.1373/clinchem.2004.032144
45. Heinz U, Forycki ZE. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis TNFa ~ o ~ / m __ l Prolonged high-dose administration of sodium care unit. Published online 1998:888-889.
46. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS , sepsis , severe sepsis , and septic shock. Published online 2000:148-152.
47. Cheval, C; Timsit JF. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. Published online 2000:153-158.
48. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Gansauge BRKBF. The Clinical Value of Procalcitonin in the Prediction of Infected Necrosis in Acute Pancreatitis. Published online 2000:159-164.
49. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. Published online 2013:285-291.
50. Wang Z, Huang J, Yu D, Gong D. Elabela, a novel hormone, involves in angiogenesis and cardiogenesis in vitro. *Atherosclerosis*. 2017;263(2017):e45. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.155
51. Pauli A, Pauli A, Norris ML, et al. Toddler : An Embryonic Signal That Promotes Cell Movement via Apelin Receptors. Published online 2014.

doi:10.1126/science.1248636

52. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. Short Article ELABELA : A Hormone Essential for Heart Development Signals via the Apelin Receptor. *Dev Cell*. 2013;27(6):672-680. doi:10.1016/j.devcel.2013.11.002
53. Liet B, Nys N, Siegfried G. BBA - Molecular Cell Research Elabela / toddler : New peptide with a promising future in cancer diagnostic and therapy. *BBA - Mol Cell Res*. 2021;1868(9):119065. doi:10.1016/j.bbamcr.2021.119065
54. Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin / Elabela-APJ : a novel therapeutic target in the cardiovascular system. 2020;8(6):1-15. doi:10.21037/atm.2020.02.07
55. Xu C. The Elabela in hypertension, cardiovascular disease, renal disease, and preeclampsia: an update. 2021;39(1):12-22. doi:10.1097/HJH.0000000000002591
56. Şahİntürk S, İşbİl N. Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite. 2020;46(1):129-134.
57. Xu C, Wang F, Chen Y, et al. ELABELA antagonizes intrarenal renin-angiotensin system to lower blood pressure and protects against renal injury. 2022;2:1122-1135. doi:10.1152/ajprenal.00606.2019
58. Samal B, Sun Y, Stearns G, Suggs S, Mcniece IAN. Cloning and Characterization of the cDNA Encoding a Novel Human Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. 1994;14(2):1431-1437.
59. Xie H, Tang S, Luo X, et al. Insulin-Like Effects of Visfatin on Human Osteoblasts. 2007;1:201-210. doi:10.1007/s00223-006-0155-7
60. Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones. Published online 2006:1198-1202. doi:10.1136/ard.2005.046540
61. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis. Published online 2007. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893

62. Franco-Trepat E, Alonso-Pérez A, Guillán-Fresco M, et al. Visfatin as a therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(7):607-618. doi:10.1080/14728222.2019.1617274
63. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. Published online 2022. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1748
64. Johannsen K, Flechtner-Mors M, Kratzer W, Koenig W, Boehm BO, Schmidberger J. Association Between Visfatin and Hepatic Steatosis in the General Population During Long-Term Follow-Up. *Horm Metab Res*. 2019;51(9):602-607. doi:10.1055/a-0897-8565
65. Hu W, Liu C, Su J, Lu J, Zhu Y, Liu B. Peptides Elevated plasma visfatin concentrations in patients with community-acquired pneumonia. *Peptides*. 2013;43:8-12. doi:10.1016/j.peptides.2013.02.017
66. Stastny J, Bienertova-vasku J, Vasku A. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2012;6(2):120-124. doi:10.1016/j.dsx.2012.08.011
67. Saadoun MM, Nosair NA, Abdel-azeez HA, Sharaf SM. Serum Visfatin as a Diagnostic Marker of Active Inflammatory Bowel Disease. 2021;30(3):339-345.
68. Göktepe M. Evaluation of Serum Resistin , Visfatin , and Chemerin Levels in Patients with Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020;21(July 2014):169-173. doi:10.5152/TurkThoracJ.2019.19001
69. Liu X, Ph D, Ji Y, Chen J, Li S, Luo F. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease. *NUT*. 2009;25(4):373-378. doi:10.1016/j.nut.2008.09.008
70. Leivo-korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M, et al. Adipokines NUCB2 / Nesfatin-1 and Visfatin as Novel Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;2014:6-11. doi:10.1155/2014/232167

71. Nagpal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced Gene 2 (TIG2), a Novel Retinoid-Responsive Gene in Skin. 1997;2:91-95. doi:10.1111/1523-1747.ep12276660
72. Meder W, Wendland M, Busmann A, et al. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. 2003;555:495-499. doi:10.1016/S0014-5793(03)01312-7
73. Mattern A, Zellmann T, Beck-sickinger AG. Critical Review Processing , Signaling , and Physiological Function of Chemerin Postsecretory Processing of Chemerin and Functional Consequences. 2014;(October 2013):19-26. doi:10.1002/iub.1242
74. Wittamer V, Franssen J, Vulcano M, et al. Specific Recruitment of Antigen-presenting Cells by Chemerin , a Novel Processed Ligand from Human Inflammatory Fluids. 2003;198(7):977-986. doi:10.1084/jem.20030382
75. Çelîk MN, Söğüt MÜ. GÜNCEL BİR ADİPOKİN : CHEMERİN A CURRENT ADİPOKİNE : CHEMERİN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Published online 2019.
76. Li J, Lu Y, Li N, et al. Chemerin: A Potential Regulator of Inflammation and Metabolism for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Rehabilitation. *Biomed Res Int*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/4574509
77. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin , a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism * □. *J Biol Chem*. 2007;282(38):28175-28188. doi:10.1074/jbc.M700793200
78. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. 2005;201(4):509-515. doi:10.1084/jem.20041310
79. Migeotte I, Franssen J, Goriely S, Willems F, Parmentier M. Distribution and regulation of expression of the putative human chemokine receptor HCR in leukocyte populations. Published online 2002:494-501.
80. Haack KK V, Mccarty NA. Functional Consequences of GPCR

Heterodimerization : GPCRs as Allosteric Modulators. Published online 2015;509-523. doi:10.3390/ph4030509

81. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin : at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(11):660-667. doi:10.1016/j.tem.2010.08.001
82. Foda AA, Foda EA, El-negeri MA, El-said ZH. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews Serum chemerin levels in Polycystic Ovary Syndrome after metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(2):1309-1315. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.050
83. Chakaroun R, Raschpichler M, Klötting N, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism.* 2012;61(5):706-714. doi:10.1016/j.metabol.2011.10.008
84. Sell H, Divoux A, Poitou C, et al. Chemerin Correlates with Markers for Fatty Liver in Morbidly Obese Patients and Strongly Decreases after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. 2010;95(June):2892-2896. doi:10.1210/jc.2009-2374
85. Helfer G, Wu Q. Chemerin : a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. Published online 2018.
86. Xie Y, Huang Y, Ling X, Qin H, Wang M, Luo B. Chemerin / CMKLR1 Axis Promotes Inflammation and Pyroptosis by Activating NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy Rat. 2020;11(April):1-13. doi:10.3389/fphys.2020.00381
87. Levin L, Levin L, Völzke H, et al. Associations of circulating chemerin and adiponectin concentrations with hepatic steatosis. Published online 2019:1097-1107.
88. Bonomini M, Pandol A. Chemerin in renal dysfunction and cardiovascular disease. 2016;77:28-34. doi:10.1016/j.vph.2015.10.007
89. Treeck O, Buechler C. Chemerin and Cancer. Published online 2019.

90. Kelly AFE, Fong AK, C BNH, D JPN. Intensive care medicine is 60 years old : the history and future of the intensive care unit. 2014;14(4):376-379.
91. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. 2009;302(21):2323-2329.
92. Burja S, Belec T, Bizjak N, Mori J, Markota A, Sinkovič A. Efficacy of a bundle approach in preventing the incidence of ventilator associated pneumonia (VAP). :105-109.
93. Read C, Kuc RE, Upton PD, et al. Elabela / Toddler Is an Endogenous Agonist of the System , and Exogenous Administration of the Expression in Pulmonary Arterial Hypertension. Published online 2017:1160-1173. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023218
94. Preeclampsia L. HHS Public Access. 2021;33(1):5-15. doi:10.1080/14767058.2018.1484089.ELABELA
95. Buyuksimsek M, Gulumsek E, Aslan MZ, et al. Serum Elabela Levels Are Elevated in Patients with Hyperthyroidism. Published online 2020:255-261. doi:10.1620/tjem.251.255.Correspondence
96. Karlidag GE, Solmaz OA. betatrophin biomarkers for chronic hepatitis and staging of fibrosis ? *Biotech Histochem.* 2020;95(2):152-159. doi:10.1080/10520295.2020.1714732
97. Zheng Q, Tian G, Xu F, et al. The role of Elabela in kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(9):1851-1857. doi:10.1007/s11255-021-02790-1
98. Chang Y, Chang D, Lin K. Visfatin in overweight / obesity , type 2 diabetes mellitus , insulin resistance , metabolic syndrome and cardiovascular diseases : a meta-analysis and systemic review. 2011;(September 2010):515-527. doi:10.1002/dmrr
99. Repository ZO. University of Zurich Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn ' s disease. 2010;16(4):630-637.

