

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Ventilatörle İlişkili Pnömonili Hastalarda Serum C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Solubl Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü (Supar) Ve Neopterin Düzeylerinin Tanısal Ve Prognostik Değeri

Reyhan ÖZTÜRK*, Hülya BAŞAR**, Vildan FİDANCI***, Salih CESUR****,
Ayşe ÖZCAN**, Necla TÜLEK****, Çetin KAYMAK**, Laser ŞANAL*****,
Ebru AKTEPE****, Ali Pekcan DEMİRÖZ****

*Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,

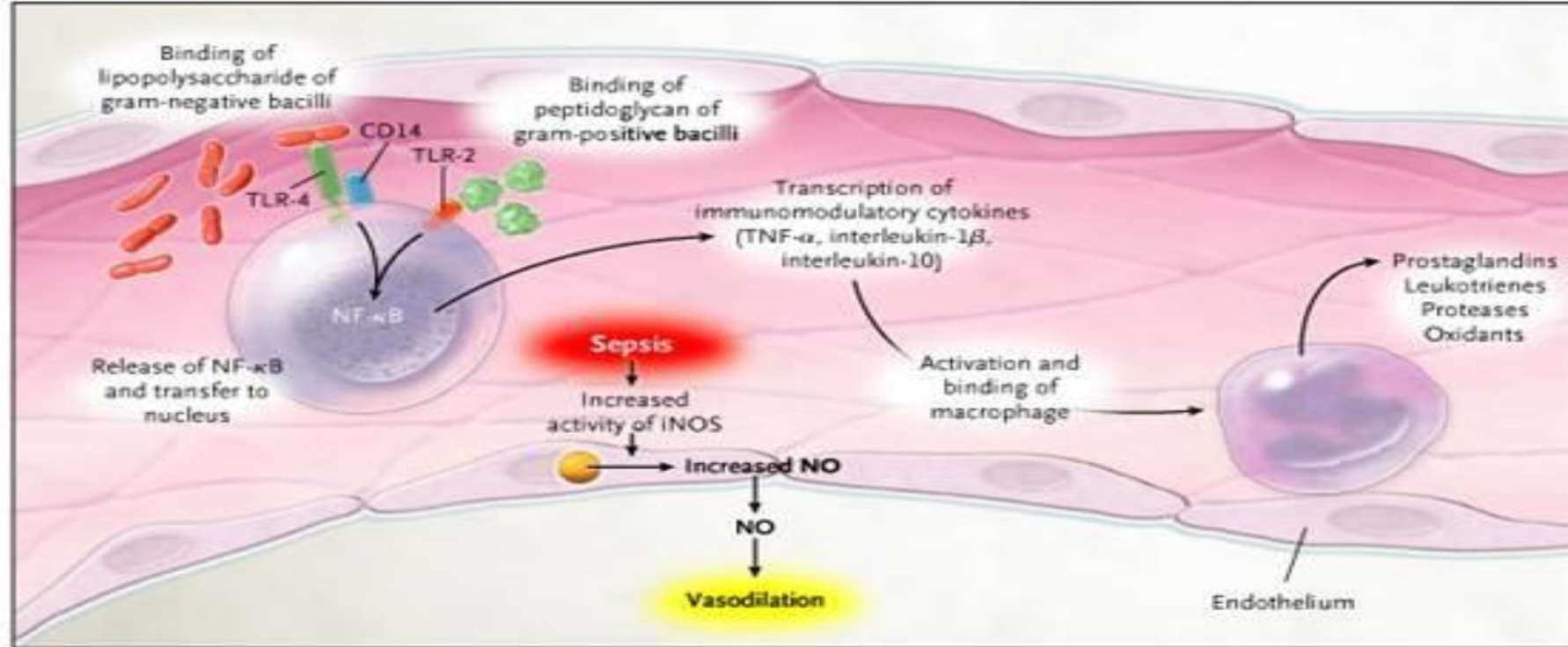
**Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,

*** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği,

**** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

*****Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji laboratuvarı, Ankara

Inflammatory Response to Sepsis



AMAÇ

- Bu çalışmanın amaçları;
 1. Ventilatör ilişkili pnömonisi (VİP) olan hastalarda;
 - Serum C-reaktif protein,
 - Prokalsitonin,
 - Solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü(suPAR) ve
 - Neopterin düzeylerinin 0. gün (başlangıç), tedavinin 3., 5. günleri ve tedavi bitiminde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması
 2. Ventilatör ilişkili pnömonisi olup yaşayan ve ölen hastalarda;
 - Yoğun bakım hastalık risk skorları,
 - Kültüründe üreyen etkenler (Derin trakeal aspirat)
 - CRP, prokalsitonin , suPAR ve neopterin düzeylerinin mortaliteyle olan ilişkisinin (prognostik öneminin) belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

- Yoğun bakımda yatan VIP tanısı konan
- 38 hasta (Yaş ≥ 18) ve 40 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı
- Hasta grubunda; CRP, prokalsitonin, suPAR ve neopterin düzeyleri 0., 3., 5. günler ve tedavi bitiminde
- Sağlıklı kontrol grubunda ise birkez ölçüldü.
- Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinde C-reaktif protein (CRP) , prokalsitonin ve neopterin düzeyleri ve plazmada suPAR seviyeleri ELISA yöntemiyle ticari kitlerle çalışıldı.

VİP TANISI

- Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada;
- 1. Entübasyondan 48 saat sonra akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyonla
- 2. Beraberinde yüksek ateş ($>38^{\circ}\text{C}$),
- 3. Lökositoz (Lökosit sayısı $\geq 12\ 000/\text{mm}^3$) veya lökopeni (lökosit sayısı $<4000/\text{mm}^3$),
- 4. Pürülan trakeobronşiyal sekresyon varlığı veya sekresyonda artış,
- 5. oksijenizasyonda azalma ve solunum sayısında artma bulgularından iki veya daha fazlasının görülmesi durumunda VIP tanısı konuldu.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- İstatistiksel analiz Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında gerçekleştirildi.
- Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı.
- Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median(min - maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.
- Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann -Whitney testi ile araştırıldı.
- Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal-Wallis testi ile araştırıldı.
- Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.
- P değeri ≤ 0.005 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

- Hasta grubunun (n: 38) yaş ortalaması : $70.30 \pm 14,69$ (22-89), kontrol grubunun (n:40) yaş ortalaması: $71 \pm 23,40$ (25-76) idi.
- Hasta grubunun %51.4'ü K, %48.6'sı E
- Kontrol grubunda %53.2'si E, %46.8'i K idi.
- Hastaların derin trakeal aspirat kültürlerinin %92.2'sinde tek bir etken ürerken, %7.8'inde iki etken üredi.
- Kültürlerde en sık *Acinetobacter* spp ürerken (%66.2), *Pseudomonas aeruginosa* (%16.9) ve *Klebsiella pneumonia* (%3.9) diğer sık üreyen etkenlerdi.
- Yoğun bakım hastalık riski değerlendirme skorları olarak APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), CPISm (Clinical Pulmonary Infection Score) kullanıldı.
- Hastaların günlük PEEP (Positive End Expiratory Pressure) ölçümleri yapılarak, risk değerlendirme skorlarının birbiri ile ve PEEP ile ilişkileri ölçüldü.
- Risk değerlendirme skorlarının birbirleriyle ilişkilerine bakıldığında APACHE ile SOFA arasında ve SOFA ile CPISm arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptandı.

Tablo 1. Ölen ve iyileşen hastaların risk değerlendirme skorları arasındaki ilişki

	şifa	ex	p
APACHE	12 (8-29)	17 (10-30)	0.030
SOFA	5 (2-9)	7 (3-14)	0.036
CPISm	5 (1-8)	4.5 (3-8)	0.937
PEEP	8 (6-8)	8 (6-10)	0.387

Risk Değerlendirme Skoru biyomarker ilişkisi

- APACHE ile 5. gün ve tedavi sonu PKT değerleri arasında
- APACHE ile 3. gün ve tedavi sonu SuPAR değerleri arasında
- APACHE ile 3. ve 5. gün neopterin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun CRP değerleri

CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm zaman noktalarında hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek çıktı

	Hasta grubu (ng/mL)	Kontrol grubu(ng/mL)	P değeri
CRP 0. gün	10.90 (2.50-28.90)	0,62 (0.16-16.60)]	0.000
CRP 3.gün	8.85 (1.11-31.80)		0,000
CRP 5. gün	9.94 (0.94-36.80)		0.000
CRP tedavi sonu	9.16 (0.82-21.10)		0.000

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun PKT değerleri

PKT değerleri hasta grubunda tüm zaman noktalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı

	Hasta grubu (ng/mL)	Kontrol grubu(ng/mL)	P değeri
PKT 0. gün	0.61 (0.04-56.14)	0.34 (0.10-0.249)	0.000
PKT 3.gün	0.56 (0.30-21.57)		0.000
PKT 5. gün	0.71 (0.47-22.11)		0.000
PKT tedavi sonu	0.18 (0.006-31.53)		0.000

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun SuPAR değerleri

SuPAR değerleri tedavi başlangıcı, 3. gün ve 5. günde hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek çıktı.

	Hasta grubu (ng/mL)	Kontrol grubu(ng/mL)	P değeri
SuPAR 0. gün	12.55 (1.15-52.32)	5.12(1.08-15.11)	0.000
SuPAR 3.gün	7.82 (1.41-52.36)		0.001
SuPAR 5. gün	13.00 (1.18-49.29)		0.000
SuPAR tedavi sonu	8.34 (2.01-19.31)		0.092

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun neopterin değerleri

Neopterin değerleri tüm zaman noktalarında hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek çıktı.

	Hasta grubu (ng/mL)	Kontrol grubu(ng/mL)	P değeri
Neopterin 0. gün	10.41 (2.85-130.66)	3.75(0.95-11.47)	0.000
Neopterin 3.gün	10.65 (2.62-123.11)		0.000
Neopterin 5. gün	9.92 (2.18-154.22)		0.000
Neopterin tedavi sonu	4.66 (1.58-51.11)		0.019

Tablo 6. Ölen ve yaşayan hastaların CRP değerleri

CRP değerleri ölen veya yaşayan hastalar arasında karşılaştırıldığında tedavi başlangıcı, (0.gün) 3. gün ve 5. gün CRP değerleri ölen hastalarda şifa bulanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

	Şifa	Ölen	P
CRP 0. gün	8.27±3.23	14.64±7.53	0.001
CRP 3.gün	7.17±3.15	12.37±6.49	0.010
CRP 5. gün	7.95±3.31	14.05±8.47	0.004
CRP tedavi sonu	8.53±4.09	10.60±7.30	0.466

Tablo 7. Ölen ve yaşayan hastaların PKT değerleri

PKT değerleri tedavi başlangıcı, 3. gün ve 5. günde ex olan hastalarda şifa bulanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

	Şifa	Ex	P
PKT 0. gün	028 (0.07-6.80)	1.17 (0.04-56.14)	0.0042
PKT 3.gün	019 (0.03-3.11)	0.83 (0.14-21.57)	0.009
PKT 5. gün	0.15 (0.06-1.19)	1.76 (0.04-22.11)	0.000
PKT tedavi sonu	0.125 (0.06-31.53)	0.29 (0.11-0.84)	0.274

Tablo 8. Ölen veya yaşayan hastaların SuPAR değerleri

SuPAR değerlerine bakıldığında tedavinin 3. ve 5. gününde SuPAR değerleri ex olan grupta şifa olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

	Yaşayan	Ölen	P
SuPAR 0. gün	11.19±8.34	17.44±14.02	0.151
SuPAR 3.gün	7.50±6.20	19.09±14.31	0.002
SuPAR 5. gün	10.46±8.05	18.39±12.86	0.050
SuPAR tedavi sonu	7.68±5.35	9.25±5.71	0.570

Tablo 9. Ex veya şifa olan hastaların neopterin değerleri

Neopterin seviyeleri tedavi başlangıcı, 3.Ve 5. gününde ex olan grupta şifa olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

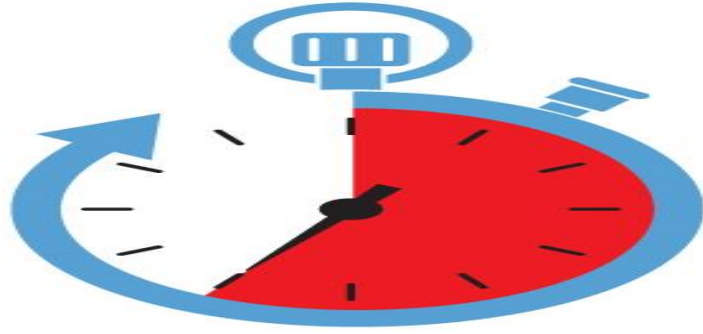
	Şifa	Ex	P
Neopterin 0. gün	6.65 (2.85-47.81)	18.17 (3.89-130.66)	0.007
Neopterin 3. gün	5.62 (2.62-50.22)	18.09 (5.05-123.11)	0.001
Neopterin 5. gün	4.35 (2.18-24.88)	17.24 (4.49-154.22)	0.000
Neopterin tdv sonu	4.55 (2.63-51.11)	6.00 (1.58-30.15)	0.740

Prognozla biyomarkerlar arasındaki ilişki

- CRP ölçümleri değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcındaki CRP değerlerinin ROC eğrisinde AUC değeri 0.886, ($P=0.008$) olarak saptandı ve tedavi başlangıcındaki yüksek CRP değerinin kötü prognoz için belirleyici olduğu değerlendirildi (Şekil 1).Tedavi başlangıcındaki CRP düzeyleri için 14.50 ng/mL değeri ayırıcı değer olarak belirlendi.
- CRP 14.50 ng/mL değeri için sensitivitesi%50,spesifitesi %100 olarak saptandı.

SONUÇLAR

- Sonuç olarak suPAR ve neopterinin VİP hastalarında ve ölen olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti ancak ROC eğrisinde bu iki marker prognostik saptanmadı.
- CRP ve PKT'nin değeri prognostik değerinin olduğunu saptadık.
- Prokalsitonin 5. gün (sensivite % 60 ve spesifite %100) ve CRP tedavi başlangıcındaki değerlerin (sensivite %50, spesifite %100) prognostik olduğu belirlendi.
- Ölen veya iyileşen hastaların risk değerlendirme skorları karşılaştırıldığında;APACHE ve SOFA skorlarında anlamlı fark saptandı.
- Bu bulgular VİP tanısında bu biyomarkerların klinisyene yardımcı olabileceğini, takipte klinik gidiş ile ilgili ipuçları verebilir
- Hasta izleminde bu biyomarkerlar ve risk değerlendirme skorları birlikte kullanılarak tedavi planlamaları düzenlenebilir.



Suspect
SEPSIS
Save Lives

TEŞEKKÜR

BU ÇALIŞMA TÜBİTAK TARAFINDAN
215S05 PROJE NUMARASI İLE
DESTEKLENMİŞTİR