

Pnömoni ve Biyobelirteçler

Pneumonia and Biomarkers

Dr. Serap DURU

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Pnömoni, tüm dünya'da mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasında yer alan bir enflamatuvar akciğer hastalığıdır. Son günlerde klinisyene pnömoninin teşhisinde, hastalık şiddetinin ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek gittikçe artan sayıda yeni biyobelirteç tanımlanmaktadır. Bu makalede, erişkin popülasyonda pnömoniler ve biyobelirteçler arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla güncel yayınlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, pnömoni, biyobelirteç.

SUMMARY

Pneumonia which is one of the common cause of mortality and morbidity in whole world is an inflammatory lung disease. Recently, increasing number of novel biomarkers have been introduced which elevated in pneumonias, may help clinician in the diagnosis of pneumonia, assessment the severity of disease and response to treatment. In this manuscript, we evaluated current articles related to pneumonias in adult population and biomarkers.

Key Words: Lung, pneumonia, biomarker.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Serap DURU
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
e-posta: akcalis@hotmail.com

GİRİŞ

Terminal bronşiyal distalindeki akciğer parankiminin akut enfeksiyonları pnömoni olarak adlandırılır. Akciğer grafisinde ortaya çıkan yeni infiltrasyonlar, klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik bulguların birlikteliği pnömoni tanısında altın standartları oluşturmaktadır. Pnömoniler oluştuğu yere ve hastanın bağışıklık durumuna göre toplum kökenli (TKP), hastanede gelişen (HGP), sağlık bakımı ile ilişkili (SBP) ve ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP) olarak sınıflandırılır⁽¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü 2010 verilerine göre, pnömonilerin dâhil olduğu alt solunum yolu enfeksiyonları 4. sıradaki ölüm nedenidir. Avrupa'da TKP insidansı erişkin dönemde binde 1.07-1.2 iken, 65 yaş ve üzerinde artarak 1.54-1.7 arasında seyretmektedir⁽²⁾. İngiltere'de antibiyotik tedavisi uygulanan tüm alt solunum yolu enfeksiyonlarının %5-12'sini oluşturan TKP'lerin %22-42'si hastanede tedavi edilirken, mortalite oranları %1'den azdır⁽³⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında ağırlıklı olarak 65 yaş ve üzeri, 1.3 milyon hastanın pnömoni nedeniyle hastaneye yatırıldığı, mortalite oranının ise %5'den düşük olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁾. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre, tüm hastane yatışlarının %1.9'unu pnömonili hastaların oluşturduğu ve mortalite oranının ise %4.2 olduğu söylenmektedir⁽⁵⁾. Hastanede gelişen pnömoniler dünyada hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında %15, ülkemizde %11-30 oranında görülmektedir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28-85'inde VİP gelişebilmektedir. Ayrıca hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedeni %30-87 oranı ile pnömonilerdir⁽⁶⁾.

Tüm dünya toplumlarında önemli bir sağlık sorunu olan pnömonilerin görülme sıklığı, maliyet oranları ve, antibiyotik dirençlerini azaltmak için tanı ile takipte yeni araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırma konuları arasında yer alan biyobelirteçler, normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen fiziksel bulgular ya da laboratuvar ölçümleridir⁽⁷⁾. Pnömonilerde genetik yatkınlığı olan konak ve etken mikroorganizma arasındaki etkileşim sonucunda oluşan enflamatuvar cevap, prognozu etkileyen biyobelirteçlerin salınımına neden olmaktadır⁽⁸⁾. Son yıllarda popülaritesi giderek artan biyobelirteçler; hastalığın aktivitesinde, tedaviye yanıtında ve prognozu değerlendirmede kullanılmaktadır (Tablo 1). Özellikle de yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda klinik semptomların nonspesifik olması, görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik ölçümlerin sınırlılıkları nedeniyle prognozu değerlendirmede biyobelirteçlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ek olarak pnömonilerde etiyolojik ajan saptama olasılığı düşüktür⁽⁹⁾. Bu nedenle, tanı ve tedavinin uygunluğunu de-

Tablo 1. Pnömonilerde güncel biyobelirteçler.

Prokalsitonin
Proenflamatuvar sitokinler
Adrenomedülin
Natriüretik peptitler
Karbamoil fosfat sentaz-1
Endotelin-1
Kopeptin (provazopressin)
Myeloid hücreler üzerinden salınan tetikleyici reseptör-1 (TREM-1)
Pentraksin-3
Yüksek güçlü grup-1 protein
<i>TREM-1: myeloid hücreler üzerinden salınan tetikleyici reseptör-1</i>

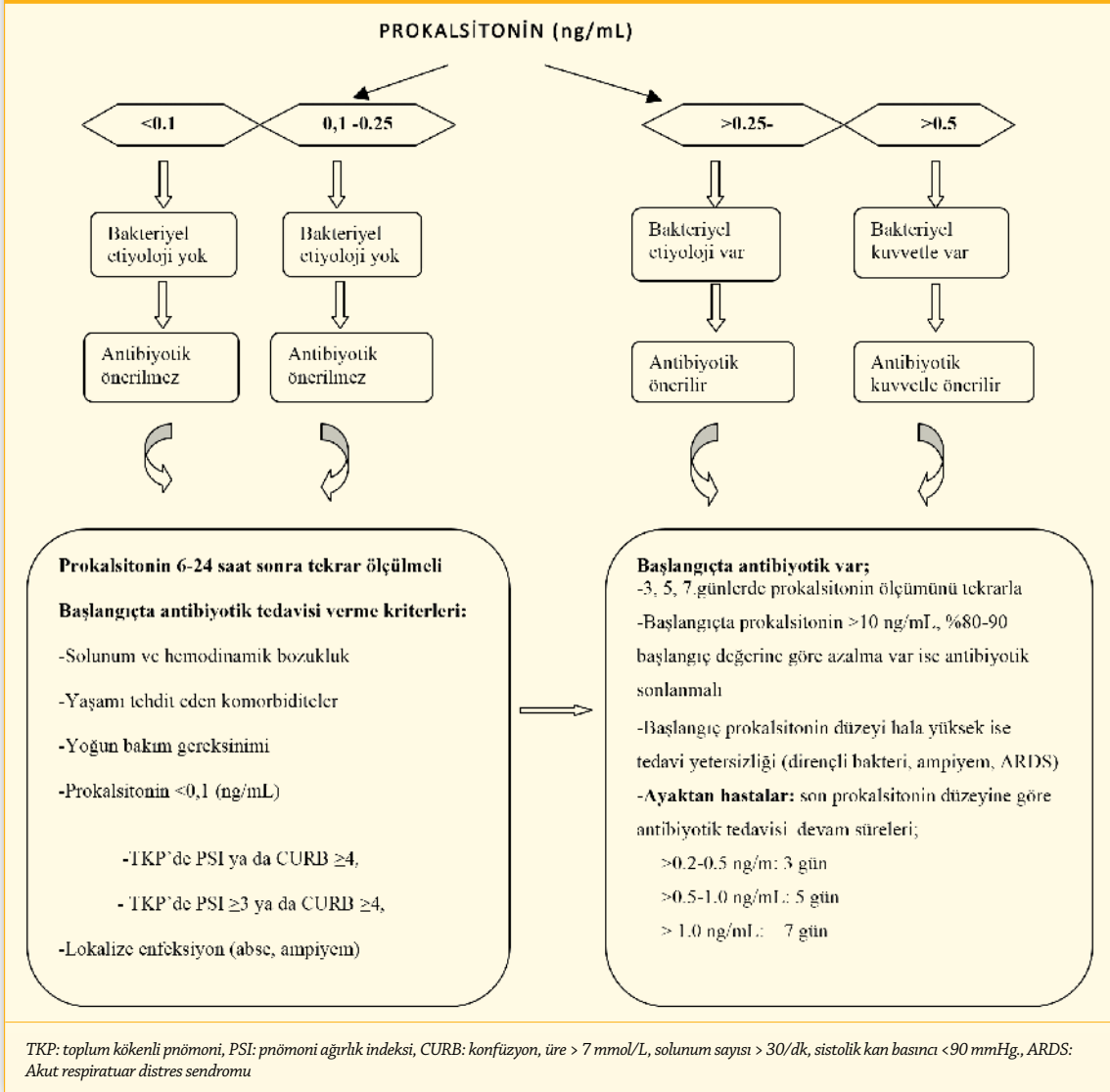
ğerlendirmede de önemlidirler. Geleneksel tanı yöntemlerinin yanı sıra biyobelirteçler uygun antibiyotik kullanımındaki yönetim hatalarını ve ortaya çıkan çoklu direnci kırmada, hastalık maliyetini azaltmada umut vaat etmektedir.

Bazı biyobelirteçler oda ısısında stabil olmadıklarından ve yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle ölçümleri oldukça zordur. Bu nedenle günümüzde daha stabil öncül parçalarının (pro-adrenomedülin, proANP, kopeptin, pro-endothelin-1) plazma seviyeleri ölçülmektedir.

Prokalsitonin

On birinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) genince kodlanan ve kalsitoninin prekürsörü olan prokalsitonin pnömoninin ağırlığını değerlendirmede kullanılan bir biyobelirteçtir⁽¹⁰⁾. Prokalsitoninin hormon aktivitesi yoktur ve normalde plazmada saptanamayan bir proteindir. Tiroit bezindeki C hücreler, karaciğer ve akciğerdeki bazı nöroendokrin hücrelerden salınan prokalsitoninin bakteriyel ve/veya ağır sistemik enflamasyon sonucunda sağlıklı bireylerde <0.1 ng/mL olan serum düzeyinde 4. saatten itibaren artış olmaktadır⁽¹¹⁾. Bu artış mikroorganizmalar tarafından salınan endotoksinler, proenflamatuvar sitokinler ve kemokinlere [İnterlökin-6 (IL-6), interlökin 1β (IL-1β), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis alfa (TNFα)] cevap olarak meydana gelmektedir. Başta enfeksiyonlar olmak üzere, doku enflamasyonuna yol açan her olay prokalsitonin üretiminin artmasına neden olabilmektedir. Prokalsitonin salınımı ek olarak travma, kardiyojenik şok, cerrahi sonrası, akut respiratuar distres sendromu, yanıklar, akut pankreatit gibi durumlarda da artmaktadır. Güncel çalışmalarda, bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt

Tablo 2. Risk faktörlerine göre HKP'de tedavi yaklaşımı.



etmede prokalsitonin duyarlılığının C-reaktif proteine (CRP) göre daha yüksek, özgüllüklerinin ise birbirine yakın olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. SMART (yüksek özgüllük-duyarlılık, kolay ölçülebilir, uygun fiyatlı ve bulunabilir, 24 saatlik yarılanma ömrü, zamanında ölçüm) biyobelirteç olarak kabul edilen prokalsitoninin serum düzeyi atipik ve viral, fungal pnömonilerde bakteriyel olanlara göre daha düşük seyretmektedir. Son yıllarda literatürde düşük prokalsitonin (< 0.25 $\mu\text{g/L}$) düzeylerinde antibiyotik tedavisi önerilmezken, ≥ 0.25 ve < 0.5 $\mu\text{g/L}$ arasındaki değerlerde olası bakteriyel enfeksiyon nedeniyle antibiyotik tedavisi önerilmekte ancak ≥ 0.5 ng/mL değerlerine ise güçlü bir öneride bulunmaktadır. Tablo 2'de pnömonilerde prokalsitonin ile antibiyotik yönetimi gösterilmiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Toplum kökenli pnömoni, HGP, VİP için verilen antibiyotik tedavisine mikrobiyolojik cevabın monitörizasyonu prokalsitonin sıklıkla kullanılmak-

tadır. Prokalsitonin düzeyi aynı zamanda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçerek, pnömonilerdeki maliyet oranını da azaltmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra geçen 24 saat içinde prokalsitonin düzeyinde %30'dan fazla düşme olması, uygun antibiyotik başlandığını ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu gösterir. Prokalsitonin değerinde yükselme olması ise, antibiyotik değişikliğine gidilmesini gerektirir⁽¹⁶⁾. Toplum kökenli pnömoni olgularda yapılan bir çalışmada, prokalsitonin takibi ile tedavi süresinin 12 günden 5 güne düştüğü ve antibiyotik kullanım süresinin %65 azaltıldığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Ancak lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda plazma prokalsitonin seviyesinin düşük kalabileceği klinisyenler tarafından göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak prokalsitonin enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye

yanıtının izlenmesinde kullanılan ve enflamasyon sürecinde devamlı ve masif olarak artması ile gelecek vaad eden bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

Proenflamatuvar Sitokinler

Enflamasyon olan bölgede aktive makrofajlardan salınan proenflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6), kemokinler (IL-8) enflamatuvar yanıtını başlatırlar. Kellum ve arkadaşları TKP'de plazma IL-6 ve IL-10 düzeyinin mortalite riski yüksek olan olgularda olmayanlara göre 20 kat arttığını saptamıştır⁽¹⁸⁾. Ağır pnömonilerde organ hasarının patogenezinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve IL-8 katkıda bulunmaktadır⁽¹⁹⁻²¹⁾. Anton ve arkadaşları ağır pnömonili olgularda plazma IL-8 düzeyinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir⁽¹⁹⁾. Ramirez ve arkadaşları tarafından 44 VIP'i olan olguda yapılan çalışmada plazma IL-6, IL-10, IL-8 ve TNF- α düzeyi değerlendirilmiştir⁽²²⁾.

Plazma IL-6 düzeyinin, VIP'i olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür⁽²²⁾. Yapılan bu çalışmalar, ilk 48 saat içinde interlökin düzeylerinin yüksek seyretmesi ile hastalığın prognozunun kötü olduğunu ve mortalite oranlarının yükselebileceğini söylemektedir. Bu nedenle özellikle IL-6 ve IL-8 pnömonilerde mortalite tahmininde yardımcı olabilir. Güncel bir yayında, VIP'i olan 200 yoğun bakım ünitesinde takip edilen olguda klaritromisin tedavisi ile serum IL-6 ve TNF- α düzeyinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır⁽²³⁾. Proenflamatuvar sitokinler ve kemokinler, pnömonin ağırlığını belirlemede ve enflamasyonun yoğunluğunu yansıtmada kullanılabilecek biyobelirteçler olarak kabul edilebilir. Farklı antibiyotiklerin farklı sitokin gruplarının üretimini etkilemesi nedeni ile pnömonilerde bu duruma yönelik tedavi planlamaları gelecekte mortalite oranlarının azaltılması için umut vaad etmektedir.

Adrenomedullin

Güçlü bir vazodilatör peptid olan adrenomedullin; adrenal medulla, akciğerler, santral sinir sistemi, vasküler düz kas hücreleri gibi pek çok dokudan sentezlenmektedir. Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ile benzerliği nedeniyle bu gen ailesinden olduğu kabul edilen adrenomedullin, vasküler düz kas hücrelerinde cAMP düzeyini arttırarak ve endotel hücrelerinde nitrik oksit salınımını sağlayarak vazodilatasyon yapmaktadır⁽²⁴⁾. Öncül madde pro-adrenomedullinin belirgin stabil orta bölgesi hızlıca yıkılarak aktif adrenomedulline dönüşmektedir⁽²⁵⁾. Adrenomedullinin etkilerini, CGRP1 üzerinden ve spesifik adrenomedullin reseptörleri (AM1, 2) aracılığı ile göstermektedir. Normal plazma düzeyi 1-10 ng/mL arasında olan adrenomedullinin sepsiste salınımı artmaktadır.

Hipoksi ve enflamasyon ile plazma düzeyi artan adrenomedullin bakterisidal özelliğe sahiptir (26) ve aynı zamanda proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1) üretimini de arttırmaktadır. Plazma düzeyinin pnömoninin ağırlığı sayesinde arttığı güncel yayınlar ile desteklenmektedir⁽²⁷⁾. Toplum kökenli pnömonili olgularda yapılan bir çalışmada, CURB-65 (Konfüzyon, üre >7 mmol/L, solunum sayısı >30/dk, sistolik kan basıncı <90 mmHg, yaş \geq 65) ile kombine adrenomedullinin kısa ve uzun dönem mortalite takibinde en iyi öngörücü olduğu söylenmektedir⁽²⁸⁾.

Natriüretik Peptitler

Kardiyak troponinler gibi miyokart fonksiyon bozulduğunu değerlendirmede güvenilirliği yüksek olan natriüretik peptitlerin natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonu gibi etkileri bulunmaktadır⁽²⁹⁾. Natriüretik peptitler içinde yer alan atriyal natriüretik peptit (ANP) ve B tipi natriüretik peptidin (BNP) enflamasyon ile seyreden sepsiste kardiyak miyozitlerden salınımı artmaktadır. Atriyum miyozitlerinden yüksek kardiyak outputun atriyum duvar gerilimini arttırması, sempatik stimülasyon, metabolik faktörler ve hipoksi sonucu sentezlenen pro-atriyal natriüretik peptit (pro-ANP), ANP'nin öncül proteinidir^(30, 31). Literatürde TKP'de ve VIP'de plazma pro-ANP düzeyinin, pnömoninin ağırlığı ve uzun dönem mortalite oranları ile korele olarak hem enflamatuvar sitokin cevabını, hem de kardiyak ve renal disfonksiyonu yansıttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Pro-ANP düzeyinin kronik enflamatuvar akciğer hastalıklarında orta düzeyde artışına rağmen, özellikle TKP'lerde belirgin yüksekliği ağırlık skorlamasında kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir^(32, 33). Güncel yayınlar, ventrikül miyozitlerinden salınan BNP ile sol ventrikül disfonksiyonunun ağırlığı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir⁽³⁴⁾. Toplum kökenli pnömonili 474 olguda BNP yüksekliği ile mortalite oranları arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur⁽³⁵⁾. Pnömonilerde BNP yüksekliğinin mekanizması halen tam olarak açıklık kazanmasa da, artan BNP düzeyi kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olarak mortalite oranlarını etkilemektedir. Sonuçta, pnömonilerde natriüretik peptitlerin noninvaziv olarak kardiyopulmoner ağırlığı değerlendirmedeki önemleri giderek artmaktadır.

Karbamoil Fosfat-1 Sentaz

Hepatositler ve intestinal mukozadan mitokondriyal bir enzim olarak salınan Karbamoil fosfat sentaz-1, hepatik üre siklusunda amonyak ve karbondioksitin Karbamoil fosfata dönüşümünde rol almaktadır. Son çalışmalar, sepsiste mitokondriyal hasar sonucunda

Karbamoil fosfat sentaz-1 sentezinde artış olduğunu göstermektedir. Sepsise yol açmayan bazı pnömonilerde olduğu gibi, lokalize enfeksiyonlarda bu enzimin sentezinde artış ile ilgili henüz netlik kazanmayan güncel araştırmalar yapılmaktadır^(36, 37).

Endotelin-1

Endotel hücreleri tarafından salınan ve bilinen en güçlü vazokonstriktör kabul edilen Endotelin-1'in⁽³⁸⁾ pnömonilerde biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Endotoksemilerde endotelinin öncül proteini olan prepro-endotelinin salınımı, özellikle kalp ve akciğerlerden olmaktadır. Sistemik enfeksiyonlarda artan plazma Endotelin-1 seviyesi mortalite oranlarıyla korelasyon göstermektedir⁽³⁹⁾. Toplum kökenli pnömonisi olan olgularda, hastalığın ağırlığı ile plazma pro-endotelin-1 düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca pro-endotelin-1'in, enfeksiyonun geleneksel enflamatuvar cevap biyobelirteçleri olan CRP ve lökosit düzeyine göre daha yüksek negatif prediktif değeri olduğu görülmüştür^(40, 41).

Kopeptin (Provazopressin)

Arginin-vazopressin (AVP), hipotalamusun paraventricüler nükleusundan salınan ve hipofizde depolanan bir hormondur. Hipotansiyon, hipoksi, hiperozmolarite, asidoz ve enfeksiyonlarda AVP'nin plazma düzeyinde artış meydana gelmektedir. Antidiüretik ile vazopressör etkileri ve AVP reseptörünün bir parçası olan Kopeptinin, sepsis ve sistemik enflamatuvar yanıtta ilk 24 saat içinde plazma düzeyinde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak artış gerçekleşmektedir⁽⁴²⁾. Diğer fizyolojik etkileri tam olarak bilinmese de Kopeptin, vazopressin ile birlikte sentezlenerek onun plazma düzeyini yansıtmaktadır⁽⁴³⁾. Kalp yetmezliği ve akut miyokart enfarktüsü gibi kardiyak olaylarda BNP ve Kopeptinin birlikte kullanımının prognoz takibinde daha yararlı olduğu söylenmektedir⁽⁴⁴⁾. Müller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TKP'li olgularda hastalığın ağırlığı ile Kopeptin düzeyinin arttığı saptanmıştır⁽⁴⁵⁾. Sağkalım oranlarını göstermede, CRP ve beyaz küre düzeyinden daha değerli olduğu düşünülmektedir. Yapılan başka birçok merkezli çalışmada ise, ardışık olarak alınan TKP'li olgularda benzer sonuçlar bildirmişlerdir⁽⁴⁶⁾. Seligman ve arkadaşları VIP'li olgularda sepsisin ağırlığı ve mortalite oranlarını belirlemede Kopeptinin yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir⁽⁴⁷⁾. Özetle Kopeptin, pnömoni ağırlık indeksi (PSI) ve CURB65 ile birlikte değerlendirilerek pnömoni risk sınıflamasında kullanılabilir enflamatuvar yararlı bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir.

Myeloid Hücreler Üzerinden Salınan Tetikleyici Reseptör-1 (TREM-1)

Akut enflamatuvar cevapta nötrofil, monosit ve makrofajlardan salınan TREM-1 immünglobulin G süperailisindedir. Enfeksiyöz enflamasyonu, enfeksiyöz olmayanlardan ayırt etmek için önerilse de güncel yayınlar çelişkilidir. Pnömonilerde plazma TREM-1 düzeyinde artış saptanırken, TKP ve VIP'li olgular arasında plazma düzeyinde anlamlı farklılık bulunamamıştır^(48, 49). Toplum kökenli pnömonilerde yapılan başka bir çalışmada PSI, CURB-65, IL-6, yaş, beslenme durumu, sepsisin ağırlığı ile birlikte yüksek plazma TREM-1 düzeyinin prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾. Tüberküloz ve interstisyel akciğer hastalığı ile kıyaslandığında, TKP'li olgularda bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında TREM-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽⁵¹⁾. Ventilatöre bağımlı bakteriyel ve fungal enfeksiyonu olan olgularda, enfeksiyöz olmayanlara göre BAL'da anlamlı TREM-1 yüksekliği saptanırken⁽⁵²⁾ başka çalışmalarda bu durum gözlenememiş ve VIP'de tanısal değerinin olmadığı belirtilmiştir^(53, 54). Sonuçta, TREM-1'in pnömonilerde özellikle de VIP'lerde biyobelirteç olarak yararı henüz netlik kazanmamıştır.

Pentraksin-3

Pentraksin-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye benzeyen ve onun gibi pentraksin ailesinin üyesi olan bir akut faz reaktanıdır⁽⁵⁵⁾. CRP enflamatuvar yanıtta hepatositlerden sentezlenirken, Pentraksin-3 ise makrofaj, dendritik hücreler, lökosit ve endotelial hücrelerden salınmaktadır. Toplum kökenli pnömonisi olan 61 olguda hastalığın ağırlığı, hastanede kalış süresi ile plazma Pentraksin-3 yüksekliği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Ventilatuvar ile ilişkili pnömonide ise, plazma Pentraksin-3 düzeyinin CRP'den daha hızlı yükseldiği ve enflamasyonun erken bir belirtici olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. Sonuçta Pentraksin-3, pnömonili olguların tanı ve takibinde erken enflamatuvar yanıtı yansıtan yeni bir biyobelirteç olabilir.

Yüksek Güçlü Grup-1 Protein

Non-histon nükleoprotein olan yüksek güçlü grup-1 protein, sistemik enflamasyonda nekroze olan hücreler ve enflamatuvar hücreler tarafından salınmaktadır. Özellikle aktive makrofajlardan salınan yüksek güçlü grup-1 proteinin plazma düzeyi, endotoksemi ve ağır sepsiste TNF- α ve IL-1'e göre daha geç yükselir. Hastanede yatan TKP'li olgularda yapılan bir çalışmada, serum yüksek güçlü grup-1 proteinde mortalite oranları ile korele olarak artış görülmüş, ancak ağır sepsisi olan ve olmayan gruplar arasında

fark saptanamamıştır⁽⁵⁸⁾. Sınırlı literatür bilgileri olan yüksek güçlü grup-1 proteinin pnömonilerde biyobelirteç olarak yararı konusunda yeni çalışmalar ile desteklenmelidir.

SONUÇ

Pnömonilerde geleneksel olarak bakılan beyaz küre ve CRP'ye ek olarak güncel biyobelirteçlerin analizi giderek önem kazanmaktadır. Literatürde de pnömoni ve biyobelirteçler ile ilgili yayımlar artmaktadır. Böylece hangi biyobelirtecin daha yararlı olacağı konusunda ipuçları çoğalmakta, pnömonilerin prognozu ve mortalite oranlarının azaltılması için değerli bilgiler elde edilmektedir. Ayrıca biyobelirteçler, klinisyenlerin hedefe yönelik antibiyotik seçmesine ve hastalık maliyet yükünün azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Bu bilgiler ışığında, hem var olan hem de yeni keşfedilecek biyobelirteçlerin pnömonilerde kullanımı ile ilgili gelecekte yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Polverino E, Torres Marti A. Community -acquired pneumonia. *Minerva Anesthesiol.* 201; 177: 196-211.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
3. Levy ML, Le Jeune I, Woodhead MA, Macfarlaned JT, Lim WS; British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. *Primary Care Respiratory Journal* 2010; 19: 21-7.
4. Michael S. Niederman. Community-Acquired Pneumonia: The U.S. Perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 179-88.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004 (www.toraks.org.tr).
6. Türk Toraks Derneği. Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri 2010; 1-166.
7. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
8. Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med* 2005; 26: 1-9.
9. Özlü T, Bülbül Y, Ozsu S. Ulusal verilerle toplum kokenli pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 191-212.
10. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 895-901.
11. Panico C, Nylen E. Procalcitonin beyond the acute phase: novel biomediator properties? *BMC Medicine* 2013; 11: 189-92.
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis; *ClinInfect Dis* 2004; 39: 206-17.
13. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
14. Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 675753-61.
15. Christ-Crain M, M Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2010; 14: 203-14.
16. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections; *Scientific World Journal* 2010; 10: 1941-6.
17. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
18. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655-63.
19. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Lazareva NB, Kukes VG, Oellerich M, et al. Circulating Cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 204-9.
20. Wu CL1, Chan MC, Chang GC, Lee YL, Chin CS, Chang KM, et al. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community acquired pneumonia. *Formos Med Assoc* 2006; 105: 49-55.
21. Paats MS, Bergen IM, Hanselaar WE, Groeninx van Zoelen EC, Hoogsteden HC, Hendriks RW, et al. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 41: 1378-85.
22. Ramirez P, Ferrer M, Gimeno R, Tormo S, Valencia M, Piñer R, et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1691-5.
23. Spyridaki A, Raftogiannis M, Antonopoulou A, Tzaganos T, Routsis C, Baziaka F, et al. Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by Gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 3819-25.
24. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000; 21: 138-67.

25. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004; 25: 1369-72.
26. Allaker RP, Zihni C, Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 23: 289-93.
27. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: 96-103.
28. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1426-34.
29. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *European Heart Journal*. 2004; 25: 1187-96.
30. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
31. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-8.
32. Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med* 2006; 260: 568-76.
33. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Prognostic value of midregional pro-atrial natriuretic peptide in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2084-91.
34. Mark DB, Folker GM. B-Type natriuretic peptide -a biomarker for all seasons. *N Engl J Med* 2004; 350: 718-20.
35. Chang CL, Mills GD, Karalus NC, Jennings LC, Laing R, Murdoch DR, et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS One* 2013; 8: e62612.
36. Joude PA, Knight PK, Ohtake P, El-Solh A. Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 309-19.
37. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 2439-46.
38. Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 272-82.
39. Tschakowsky K, Sagner S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000; 28: 1854-60.
40. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 22-8.
41. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37: 970-80.
42. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28: 219-26.
43. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 2004; 43: 8191-203.
44. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115: 2103-10.
45. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 145-52.
46. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069-78.
47. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008; 12: R11.
48. Phua J, Koay ES, Zhang D, Tai LK, Boo XL, Lim KC, Lim TK. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J* 2006; 28: 695-702.
49. Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin Med Res* 2004; 2: 181-7.
50. Tejera A, Santolaria F, Diez ML, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Riera A, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine* 2007; 38: 117-23.
51. Richeldi L, Mariani M, Losi M, Maselli F, Corbetta L, Buonsanti C, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells: role in the diagnosis of lung infections. *Eur Respir J* 2004; 24: 247-50.
52. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollert PE. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-8.
53. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH. Diagnostic Implications of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in BAL Fluid of Patients With Pulmonary Infiltrates in the ICU. *Chest* 2009; 135: 641-7.

54. Palazzo SJ, Simpson TA, Simmons JM, Schnapp LM. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2012; 57: 2052-8.
55. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-38.
56. Kao SJ, Yang HW, Tsao SM, Cheng CW, Bien MY, Yu MC, et al. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 907-13.
57. Lin Q, Fu F, Shen L, Zhu B. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. *Heart Lung* 2013; 42: 139-45.
58. Angus DC, Yang L, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 1061-7.