



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMLU PREMATÜRE
BEBEKLERDE SİTOKİN, KOMPLEMAN
DÜZEYLERİNİN VE AKUT FAZ REAKTANLARININ
RDS ŞİDDETİ, VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ VE
MEKANİK VENTİLASYON YÖNTEMİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Sevgi YAVUZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nejat NARLI**

ADANA-2008

TEŞEKKÜR

Bu araştırmayı yaparken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Nejat NARLI'ya, sevgili hocalarım Prof. Dr. Mehmet Satar'a ve Doç. Dr. Hacer Yapıcıoğlu'na, ilgisi ve fedakarlığı için Uzm. Dr. Kenan zcan'a, tüm yenidoğan çalışanlarına, laboratuvar çalışmaları sırasında emekleri geçen Doç. Dr. Tamer İNAL'a, Dr. Salih ÇETİNER'e, başta Sn. Elif SERDAROğLU ve Sn. Esengül DANACIOğLU olmak üzere tüm laboratuvar teknisyenlerine, istatistikleri yaparken bütün yoğunluklarına rağmen yardımlarını esirgemeyen ğretim yesi Yaşar SERTDEMİR'e ve Araştırma Görevlisi Nazif ÇALIŐ'a, beni yetiştiren sevgili aileme teőekkürler.....

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Respiratuvar Distres Sendromu	13
2.1.1. İnsidans.....	14
2.1.2. Patoloji	14
2.1.3. Fizyopatoloji.....	16
2.1.4. RDS'yi Predispoze Eden Faktörler	21
2.1.5. Prematürite	21
2.1.6. Perinatal Asfiksi.....	22
2.1.7. Maternal Diyabetes Mellitus	23
2.1.8. Sezeryanla Doğum	23
2.1.9. Erkek Cinsiyet	23
2.1.10. Hipotermi.....	24
2.1.11. Göbek Kordonunun Klemplenme Zamanı	24
2.1.12. Genetik Faktörler	24
2.1.13. RDS Gelişme Olasılığını Azaltan Faktörler	24
2.1.14. Klinik Bulgular	25
2.1.15. Laboratuvar Bulguları	27
2.1.16. Radyolojik Bulgular	28
2.1.17. Ayırıcı Tanı.....	29
2.1.18. Tedavi.....	30
2.1.19. Solunum Desteği.....	31
2.1.20. Respiratuvar Distres Sendromundan Korunma	33
2.1.21. Komplikasyonlar.....	34
2.1.22. Prognoz.....	34
2.2. Neonatal Pnömoniler	35
2.2.1. Etyopatogenez.....	36
2.2.2. Klinik.....	37
2.2.3. Tanı	38
2.2.4. Ayırıcı Tanı	38
2.2.5. Tedavi.....	39
2.2.6. Prognoz.....	39
2.2.7. Ventilator İlişkili Pnömoni	39
2.2.8. Ventilator İlişkili Pnömoniden Korunma	40
2.3. Sitokinler.....	40
2.3.1. İnterlökin-4	41
2.3.2. İnterlökin-8	41

2.3.3. İnterlökin-10	42
2.3.4. İnterlökin-13	43
2.4. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein	43
2.6. Kompleman Sistemi	45
Şekil 3. Kompleman sistemi ve aktivasyonu	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. IL-4, IL-8, IL-10 ve IL-13 Düzeylerinin Ölçümü	49
3.2. Prokalsitonin	49
3.3. C-Reaktif Protein	49
3.4. Kompleman 3 ve Kompleman 4	49
3.5. İstatistik	49
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇLAR	102
7. KAYNAKLAR	107
ÖZGEÇMİŞ	115

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler.	25
Tablo 2. Yenidoğanda pnömoni etkenleri	35
Tablo 3. Nozokomiyal pnömoni riskini arttıran faktörler	37
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri (n=38).	52
Tablo 5. Olguların klinik seyri (n=38).	52
Tablo 6. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen bebeklerin özellikleri (n=11).	54
Tablo 7. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların klinik seyri (n=11).	55
Tablo 8. HFOV ve CV uygulanan hastaların özellikleri	57
Tablo 9. HFOV ve CV uygulanan hastaların klinik seyirleri.	58
Tablo 10. Annelere ait özellikler (n=35).	59
Tablo 11. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen bebeklerin annelerinin özellikleri (n=11).	59
Tablo 12. HFOV (n=12) ve CV (n=15) uygulanan hastaların annelerinin özellikleri.	60
Tablo 13. Hastaların prokalsitonin, sitokin düzeyleri ve respiratuvar distres göstergeleri (n=38 ve 86 örnek).	61
Tablo 14. Ventilatör ilişkili pnömonide respiratuvar distres göstergeleri ve sitokin düzeyleri (n=11 hasta ve 30 örnek).	61
Tablo 15. HFOV uygulanan hastalarda sitokin düzeyleri ve respiratuvar distres göstergeleri (n=12 hasta ve 32 örnek).	62
Tablo 16. Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sitokin düzeyleri ve respiratuvar distres göstergeleri (n=15 hasta ve 43 örnek).	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. RDS'nin histolojik görüntüsü.....	16
Şekil 2. RDS'de radyolojik görünüm.	28
Şekil 4. IL-4 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre değişimi.....	63
Şekil 5. IL-8 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre seyri	64
Şekil 6. IL-10 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre seyri.....	65
Şekil 7. IL-13 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre seyri.....	66
Şekil 8. Günlere göre trakeal aspirasyonda prokalsitonin değişimi.	67
Şekil 9. IL-4 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyenlerde günlere göre değişimi.	68
Şekil 10. IL-8 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre değişimi.	69
Şekil 11. IL-10 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre değişimi.	70
Şekil 12. IL-13 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre değişimi.	71
Şekil 13. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen ve gelişmeyen bebeklerde trakeal aspirasyonda günlere göre prokalsitonin düzeylerinin değişimi.....	72
Şekil 14. IL-4 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi	73
Şekil 15. IL-8 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi	74
Şekil 16. IL-10 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi	75
Şekil 17. IL-13 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi	76
Şekil 18. Konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde prokalsitonin düzeylerinin günlere göre değişimi.....	77
Şekil 19. Oksijenizasyon indeksi ve IL-4 (pg/mL) düzeyleri arasındaki ilişki.	78
Şekil 20. Oksijenizasyon indeksi ile IL-8 (pg/mL) düzeyleri arasındaki ilişki.	79
Şekil 21. Oksijenizasyon indeksi ile IL-10 (pg/mL) düzeyleri arasındaki ilişki.	80
Şekil 22. Oksijenizasyon indeksi ile IL-13 (pg/ml) düzeyleri arasındaki ilişki.....	81
Şekil 23. Trakeal aspirasyonda prokalsitonin düzeyi ile oksijenizasyon indeksinin karşılaştırılması.	82
Şekil 24. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-4 düzeyleri arasındaki ilişki.	83
Şekil 25. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-8 düzeyleri arasındaki ilişki.	84
Şekil 26. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-10 düzeyleri arasındaki ilişki.....	85
Şekil 27. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-13 düzeyleri arasındaki ilişki.....	86
Şekil 28. Trakeal aspirasyonda prokalsitonin düzeyi ile alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin karşılaştırılması.....	87
Şekil 29. Oksijenizasyon indeksi ile mekanik ventilasyon yöntemleri arasındaki ilişki.....	88

KISALTMA LİSTESİ

A-aDO ₂	: Alveolo- arteriyel oksijen gradiyenti
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CV	: Konvansiyonel mekanik ventilasyon.
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GBS	: <i>Grup B Streptokok</i>
HFOV	: Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarit
MAP	: Ortalama hava yolu basıncı
MBL	: Mannoz bağlayan lektin
NCPAP	: Nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı
NPCPAP	: Nazofarengeal devamlı pozitif hava yolu basıncı
OI	: Oksijenizasyon indeksi
PDA	: Patent duktus arteriyozis
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PIP	: En yüksek inspiratuvar basınç
PSV	: Basınç destekli ventilasyon
PTV	: Hasta tetiklemeli ventilasyon
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
ROP	: Prematüre retinopatisi
SGA	: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı
SIMV	: Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon
TAK	: Trakeal aspirasyon kültürü
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
VG	: Hacim garantili ventilasyon

ÖZET

Respiratuvar Distres Sendromlu Prematüre Bebeklerde Sitokin, Kompleman Düzeylerinin ve Akut Faz Reaktanlarının RDS Şiddeti, Ventilatör İlişkili Pnömoni ve Mekanik Ventilasyon Yöntemi ile İlişkisi

Amaç: Trakeal aspirasyon sıvısındaki IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, C₃, C₄, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin RDS şiddeti, ventilatör ilişkili pnömoni ve mekanik ventilasyon yöntemi ile ilişkisi araştırmak

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya gestasyon yaşı 32 haftanın ve doğum ağırlığı 1500 g'ın altında RDS'li prematüre bebekler alındı. Toplam 38 prematüre bebekten mekanik ventilasyonları süresince yaşamın 1, 3, 7. günlerinde trakeal aspirasyon sıvısı alındı. Yirmibeş hastaya CV, onüç hastaya HFOV uygulandı. Onbir hastada VİP gelişti. VİP gelişmeyen 27 hastanın mekanik ventilasyon yöntemleri arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Yedinci gündeki IL-4 düzeyi, VİP gelişen grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). HFOV ve CV uygulanan gruplarda IL-4 düzeyi benzer seyir gösterdi.

VİP gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında ve mekanik ventilasyon yöntemleri arasında IL-8 açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

IL-10 düzeyi, yaşamın 3. gününde VİP gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında IL-10 için anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

IL-13 için VİP gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak CV uygulanan bebeklerde 1. gündeki IL-13 düzeyi HFOV uygulananlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

VİP gelişen ve gelişmeyen hastalar ile CV ve HFOV uygulanan hastalar arasında prokalsitonin açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

CRP tüm hastalarda aynı ve en düşük tespit edilebilen düzeyde bulundu.

C₃ ve C₄ düzeyleri tüm hastalarda tespit edilebilir düzeyin altında ölçüldü.

RDS şiddetini gösteren OI ve A-aDO₂ ile sitokin ve prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, C₃, C₄, CRP ve PCT, RDS şiddetini belirlemede yol gösterici olamaz. IL-10 düzeyi VİP tanısında yardımcı olabilir. Prematüre RDS'li bebeklerde akciğerdeki enflamatuvar yanıtı azaltmada HFOV'nin CV'ye üstünlüğü yoktur.

Anahtar sözcükler: Akut faz reaktanları, kompleman, respiratuvar distres sendromu, ventilatör ilişkili pnömoni, yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon

ABSTRACT

Correlations of Cytokines, Complement Levels and Acute Phase Reactants in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome with Disease Severity, Development of Ventilator Associated Pneumonia and Type of Ventilation

Objective: To evaluate the correlations between levels of cytokines (IL-4, IL-8, IL-10, IL-13), complements (C₃, C₄) and acute phase reactants (CRP, procalcitonin) in tracheal aspirate samples with severity of RDS, type of ventilation and risk for development of ventilator associated pneumonia.

Material-methods: Thirty eight infants at less than 32 weeks of gestation and birth weight lower 1500 gr with RDS were enrolled in the study. Tracheal aspirate samples were collected on 1, 3, and 7. days of life during mechanical ventilation. Twenty five patients received HFOV whereas 13 patients underwent CV. Ventilator associated pneumonia occurred in 11 patients. Mechanical ventilation methods were compared in 27 patients without VIP.

Results: IL-4 levels were statistically lower in VIP group compared to non-VIP group on the 7th day of life ($p < 0,05$). On the other hand IL-4 levels showed similar courses in patients received HFOV and CV.

There was no significant correlation between VIP and non-VIP groups and also with mechanical ventilation methods ($p > 0,05$).

A significant increase in IL-10 levels on day 3 was observed in VIP group ($p < 0,05$). There was no significant difference in IL-10 levels between HFOV and CV groups ($p > 0,05$).

There was no significant difference in IL-13 levels between VIP and non-VIP groups. But IL-13 levels on day 1 were significantly higher in HFOV groups compared to CV groups ($p < 0,05$).

No significant difference in procalcitonin levels was found between VIP and non-VIP groups and also mechanical ventilation modes ($p > 0,05$).

CRP measurements were similar in both patients and were detected at minimum detectable values.

C₃ and C₄ levels were under detectable values.

There was no significant correlation between OI and A-aDO₂ indexes indicating severity of RDS with cytokines and acute phase reactants.

Conclusion: IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, C₃, C₄, CRP and PCT were not appropriate for determining the severity of RDS. IL-10 levels can be useful in the diagnosis of VIP. HFOV is not associated with a reduction of lung inflammation in comparison with CV in preterm infants with RDS.

Key words: Acute phase reactants, complement, respiratory distress syndrome, ventilator associated pneumonia, high frequency oscillatory ventilation

1. GİRİŞ

Respiratuvar distres sendromu ya da diğer adıyla hiyalen membran hastalığı, genellikle prematüre bebeklerde görülen ve sürfaktan eksikliğine bağlı gelişen bir hastalıktır. İnsidansı gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. İrk, cinsiyet, maternal hastalıklar ve antenatal glukokortikoid tedavisi insidansı etkiler.^{1,2}

Tanı koymak için takipne (solunum sayısı >60 solunum/dak), retraksiyonlar, oda havasında siyanoz oluşması ve karakteristik akciğer grafisi görüntüsü (yaygın retikilogramler görünüm ve periferde hava bronkogramları) gereklidir. Bebeğin büyüklüğüne, hastalığın şiddetine, sürfaktan tedavisi uygulanıp uygulanmamasına, enfeksiyon varlığına, patent duktus arteriozus (PDA) aracığı ile oluşan şantın derecesine ve ventilatör tedavisinin başlanıp başlanmamasına göre klinik seyir farklılık gösterir.^{1,2,3}

Respiratuvar distres sendromu (RDS) solunum sıkıntısı, bozulmuş gaz değişimi, azalmış statik kompliyans ve sürfaktan eksikliğine bağlı alveolokapiller membranın bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan pulmoner ödemle karakterizedir. Bu değişiklikler alveollerde kollabe olmaya eğilim yaratır.^{3,4}

Respiratuvar distres sendromunun patofizyolojisinde en önemli rolün sürfaktan eksikliği ve akciğer yapısının immatüritesine bağlı olduğu düşünülüyor olsa da, enflamatuvar yanıt ve sonuçta oluşan fibrozisin hastalığın gelişimi ve seyrinde etkisi olabilir.⁵⁻⁸

Respiratuvar distres sendromunda akciğerlerde sitokinlerin önemli enflamasyon mediyatörleri olduğu ve karmaşık bir iş bölümü içerisinde görev yaptıkları gösterilmiştir. Bazı sitokinler enflamasyonu artırırken bir kısmı da baskılamaktadır. Sitokinler RDS gelişimi esnasında proenflamatuvar yanıtı baskılayarak akciğer fibrozisine ve kronik akciğer hastalığı oluşumuna neden olabilmektedir.⁶⁻⁸ Kronik akciğer hastalığı gelişen bebeklerden alınan trakeal aspirasyon sıvılarında proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α 'nın arttığı görülmüştür.⁶⁻⁸ Downregülatuvar sitokinler arasında IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- β 1'nin güçlü etkisi olduğu bulunmuştur.⁶⁻⁸ TGF- β 1 öncelikle proenflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde, daha sonra da doku fibrozisinde görev yapar. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda downregülatuvar bazı sitokinlerin prematüre bebeğin akciğerinde salgılanmadığı ve bu

nedenle enflamatuvar cevabı baskılayamadığı görülmüştür.^{7,8} Sonuçta enflamasyon sırasında oluşan bir dengesizliğin RDS şiddetini arttırdığı düşünülmektedir.^{6,8}

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) pediyatrik yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların en sık nedenidir.¹⁻³ Pnömoni, özellikle ventilatör tedavisinin süresi ile orantılıdır ve mortaliteyi belirgin artırır. Risk faktörleri endotrakeal tüp nedeniyle mukosilyer klirensin bozulması, sık ve gereksiz aspirasyonların yapılması, sekresyonların kuruması ve hijyen kurallarına uyulmamasıdır. Özellikle nemli ortamlarda üreyen *Klebsiella*, *Pseudomonas* gibi bakterilerle meydana gelir.^{62,68}

Ventilatör ilişkili pnömonide klinik göreceli olarak basit bir enfeksiyondan septik şokla sonuçlanan ağır hastalık arasında değişkenlik gösterebilir. Ventilatör ilişkili pnömoni için tanısal kriterler hastanın en az 48 saat ventilatörde kalması, radyolojik olarak yeni bir infiltrasyonun ortaya çıkması veya mevcut bulguların ilerlemesi, vücut ısısında değişkenlik, lökopeni veya lökositoz, pürülan sekresyonun varlığı ve oksijen ihtiyacındaki artıştır. Kolonizasyon ile pulmoner enfeksiyon arasındaki ilişki henüz net değildir. Kolonizasyon ile enfeksiyonun ayırımı, klinik bulguların değerlendirilmesindeki güçlükler ve yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanımı ventilatör ilişkili pnömoni tanısını güçleştirmektedir.^{2,3,62,68} Bu amaçla tanıya yardımcı olacak yeni belirteçlerin çalışılması gündeme gelmiştir. Yapılan bir çalışma VİP'in erken tanısında alveolar prokalsitoninin faydalı olmadığını, bunun yerine serum prokalsitoninin daha değerli olduğunu göstermiştir.⁵⁹ Büyük bir kohort çalışmasında ise serum PCT ve yaşam süresi arasında önemli bir bağlantı bulunmuştur.⁹

Pek çok çalışmada ventilatör ilişkili pnömonide artmış enflamatuvar yanıtın bahsetmektedir.^{59,62,72} Erişkin hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısında TNF α , IL-6, ve IL-1 alfa ile sitokin inhibitörleri olan TNF α reseptör tip I ve IL-1 reseptör antagonisti düzeylerinin plazma düzeylerine oranla belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁷⁰ Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda serum IL-6 ve IL-8 düzeylerindeki artışın mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir.⁵⁹ Farelerde yapay C₃ eksikliği oluşturularak yapılan deneysel çalışmalarda enfeksiyondan 24 saat sonra akciğerlerde nötrofil ve sitokin artışı (IL-1 beta, IL-6, IL-10, MIP) görülmüştür.⁷¹ Yenidoğan bebeklerde kompleman ve sitokin yapımındaki yetersizliğin enfeksiyona yatkınlık oluşturduğu sonucuna varılmıştır.⁷² Yoğun bakım hastalarında yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı alveol

membran fonksiyonundaki bozulmanın VİP gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.⁷³

Prokalsitonin kalsitonin öncüsü olan bir peptittir. Fizyolojik rolü henüz netleşmemiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği ve hastalığın şiddetiyle yükselmenin korelasyon gösterdiği bulunmuştur.⁹⁻¹² Ön planda bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği saptanan bu peptidin yenidoğan bebeklerde RDS'de de bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste olduğu gibi yükseldiği görülmüştür.⁹⁻¹²

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteinidir. CRP yanıtı özgün bir bulgu değildir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, malignitede, akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda da düzeyi artmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda RDS şiddeti ve ventilatör ilişkili pnömoni ile CRP düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Kompleman sistemi enflamatuvar mediyatörlerin yapımı, kemotaksis ve opsonizasyonda rol alır. Yenidoğanlarda kompleman sistemi immatürdür ve düşük kompleman düzeylerinin yenidoğanlarda enfeksiyonlara yatkınlığın önemli bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. RDS'li preterm bebeklerde kompleman sisteminin aktivasyonu gösterilmiştir. Komplemanlardan anafilotoksin salınımı ile endotel geçirgenliği ve böylece pulmoner ödem artarak RDS'deki mevcut akciğer hasarına katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda RDS'de sürfaktana yanıtın belirlenmesinde C₃ ve C₄ kullanılmıştır. Her iki kompleman da sürfaktana yanıt vermeyen preterm bebeklerde düşük bulunmuştur. RDS'de sürfaktana yanıt açısından C₄'ün C₃'e göre daha hassas ve özgün bir belirteç olduğu iddia edilmektedir.⁶³⁻⁶⁵

Yenidoğanlarda RDS ve sepsis dışında fetal asidozda, pnömotoraksta, intrakraniyal hemorajilerde ve mekanik ventilasyonda kompleman sisteminin aktivasyonu gösterilmiştir. Güncel bir mekanik ventilasyon yöntemi olan HFOV'nin CV'ye oranla daha az kompleman aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.^{63,64,67}

Bu çalışmada trakeal aspirasyon sıvısında sitokin düzeylerinin RDS şiddetiyle ve pnömoni gelişimi ile ilişkisi, proenflamatuvar ve downregülatuvar sitokinlerin RDS seyrinde birbirleriyle olan ilişkisi ve trakeal aspirasyonda günlere göre değişimi, akut faz reaktanlarının (CRP ve PCT) ventilatör ilişkili pnömoni ve RDS şiddeti ile ilişkisi, trakeal aspirasyon sıvısında sitokin, kompleman ve akut faz reaktanlarının VİP gelişen

ve gelişmeyen grup ile HFOV ve CV uygulanan hasta grupları arasındaki farkı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres (solunum sıkıntısı) çeşitli kardiyak, respiratuvar, hematolojik, metabolik ve nörolojik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan bir klinik bulgudur. Sürfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatüresine bağlı olarak ortaya çıkan respiratuvar distrese “respiratuvar distres sendromu” denir. “Hiyalen membran hastalığı” ise patolojik bir tanımdır ve sürfaktan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar nedeni ile alveoller içinde oluşan yaygın hiyalen membranlarla karakterizedir. Ancak bu hiyalen membranların oluşması için belirli bir süre geçmesi gerektiğinden, RDS olmasına rağmen doğumdan kısa bir süre sonra ölen hastaların postmortem incelemelerinde hiyalen membranlar görülmeyebilir. Her RDS’de hiyalen membranlar olmayabilir, ancak her hiyalen membran hastalığında klinik olarak RDS vardır. Hiyalen membranlar nadiren de olsa pnömoni gibi diğer bazı akciğer hastalıklarında da görülebilir.^{2,6,13,14}

Respiratuvar distres sendromu konusundaki bilgiler oldukça yenidir. Prematüre doğup da ölen bebeklerin akciğerlerindeki hiyalen membranlar ilk kez 1903’de tanımlanmış ve bu membranların aspire edilmiş amniyon sıvısı kaynaklı olduğuna inanılmıştır. 1950’lerin ortalarında Clements, akciğer sıvısı içindeki köpükte bulunan sürfaktanın akciğer fonksiyonu için önemini belirtmiştir. 1959’da Avery ve Mead prematüre bebeklerin akciğerlerinde sürfaktanın eksik olduğunu göstermiştir. 1960’larda sürfaktan yapımı ile ilgili bilgiler artmış, 1970’lerde tesadüfi olarak, antenatal steroidlerin RDS’nin gelişmesini engellediği bulunmuş ve ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiştir. Eksik olan sürfaktanın yerine konması ise 1980’de Fujiwara tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonraki yıllarda da RDS’li vakalarda ekzojen sürfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır.^{2,6,14}

Respiratuvar distres sendromu klasik olarak, prematüre bebeklerde doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan, solunum sıkıntısı, ekspiratuvar hırıltı ve inlemelerle kendini gösterir. Bu bulgulara her iki akciğerde yaygın atelektaziler ve röntgen grafisinde tipik retikülogranüler görünüm eşlik eder.^{2,3,13,14}

Prematüre bebeklerdeki en önemli mortalite ve morbidite nedeni RDS ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonlardır. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinin hizmete girmesi, erken dönemde sürfaktan tedavisinin yapılması ve ventilatör tedavisindeki başarılı uygulamalarla RDS mortalitesi % 70'lerden % 10-20'lere kadar indirilmiştir.^{3,6,14}

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinin RDS'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir.¹⁴ Ülkemizde her yıl yaklaşık olarak otuz bin prematüre bebek doğduğuna göre konunun bebek sağlığı açısından önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle RDS'nin ve tedavisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.^{13,14}

2.1.1. İnsidans

Özellikle hafif vakalarda tanı konmasındaki güçlükler nedeniyle RDS'nin insidansı konusunda bilgiler yeterli değildir. En deneyimli kişiler bile postmortem incelemelerle kanıtlanmış vakaların ancak % 80-90'ında RDS tanısını koyabilmektedir. RDS sıklığını belirleyen en önemli faktör 32. gebelik haftasından önce meydana gelen doğumların oranıdır. İnsidansı ve ağırlığı gebelik yaşı küçüldükçe artar. RDS, 26-28. gestasyon haftasındaki bebeklerin % 50-85'inde görülürken 30-31. haftalarda sıklık % 40'a, 34. haftada % 10-15'e ve 36. haftada % 1'e iner. ABD'de yenidoğan bebek ölümlerinin beşte birinden RDS sorumludur.^{6,13,14,15}

Respiratuvar distres sendromunun erkeklerde iki kat fazla görüldüğü, ayrıca RDS'li kız bebeklerin yaşama şanslarının erkek bebeklere göre üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁴

2.1.2. Patoloji

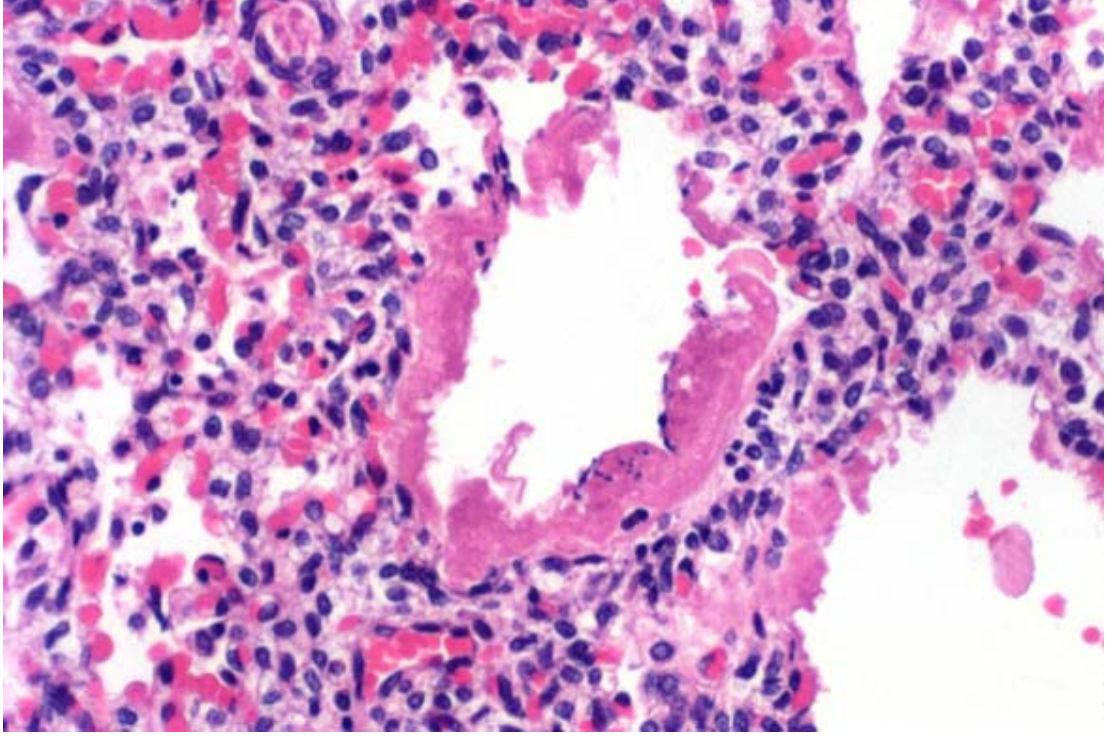
Respiratuvar distres sendromu nedeniyle kaybedilen bebeklerin akciğerleri makroskopik olarak kırmızı ve karaciğer kıvamında görülür. Havalanma olmadığı için su içine atılan akciğer parçası, suyun dibine batar.

Mikroskopik olarak ise RDS gelişen akciğerlerdeki ilk bulgu, doğumdan sonraki ilk yarım saat içinde ortaya çıkan alveoler epitelyum hücrelerin nekrozudur. Bazal membrandan ayrılan epitelyum hücrelerinin yerinde hiyalen membranlar oluşmaya

başlar. Bu dönemde yaygın interstisyel ödem vardır. Tip II hücrelerin içinde granüllerin olmayışı ve vakuollerin bulunuşu, sürfaktan içeren lameller cisimciklerin hepsinin boşaldığına işaret eder. Önce birkaç bölgede başlayan bu değişiklik, birkaç saat içinde yaygınlaşarak bütün respiratuvar bronşiyollere kadar uzanır. Onuncu saatte terminal hava yollarında dilatasyonla birlikte yaygın alveoler atelektazi ve epitel ayrışması görülür. Dilate hava yollarını çepeçevre saran hiyalen membranlar belirgin hale gelir. Bu hiyalen membranlar, hasarlı epitelyum ve kapillerlerden akciğer yüzeyine sızan plazma proteinlerinin koagülasyonu sonucu ortaya çıkar. Membranlar içindeki fibriller, damar dışına çıkan fibrin kaynaklıdır. Bu protein, hemotoksilen- eozinle boyandığı zaman pembe olarak görüldüğü ve hiyaline benzediği için hastalık bu adı almıştır.^{1,2,3} Birlikte hiperbilirubinemi varsa sarı renge de boyanabilir (Şekil 1).

Yaklaşık 36-48 saat sonra epitelyum onarımı başlar. Geçiş kanallarındaki küboidal hücreler büyür, mitoz başlar ve hiyalen membranların altını doldurmaya çalışır. Diğer hücreler içinde lameller cisimcikler belirir ve alveol içinde sürfaktan tespit edilir. Hiyalen membranlar ise makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır, fibrinolizise uğrar ve klinik düzelmeye paralel olarak 7. günde tamamen yok olur.^{1,2,3}

Mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde iyileşme fazı gecikir ve tamamen farklı bir seyir izler. Hiyalen membranlar uzun süre kalır, hava yolları sekresyonlarla tıkanır, yaygın nedbeler ve fibrozis gelişerek klinik olarak bronkopulmoner displazi tablosu ortaya çıkar.^{2,4,14}



Şekil 1. RDS'nin histolojik görüntüsü.

2.1.3. Fiziopatoloji

Respiratuvar distres sendromunun primer nedeni sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan, hava yolu epitelinde bulunan, tip II pnömosit olarak adlandırılan hücrelerde yapılır. Alveollerde yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonunda hava keseciklerinin kollapsını önler ve böylece alveollerin stabilitesini sağlar.^{1,2} Hava yolu epitelinin farklılaşması ve sürfaktan üretimi 24-28. gebelik haftalarından itibaren başlar; genellikle 35. haftadan sonra yeterli düzeye erişir. Yapısı % 90 oranında lipidlerdir; bunların da en önemlileri fosfatidilkolin ve fosfatidilgliseroldür. Sürfaktan proteinleri ise SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılan apoproteinlerdir.^{1,2,16}

Sürfaktan protein A, sürfaktanın tübüler miyelin formasyonu için gereklidir ve yüzey etkinliğini azaltan inhibitörlere karşı sürfaktanın direncini artırır. Kollajen-karbonhidrat bağlayan uçları lokal pulmoner immünolojik fonksiyonlardan sorumludur. *Grup B Streptokok*, *Stafilokokus aureus*, *Herpes simpleks tip I* gibi pek çok patojen

ajana bağlanarak, bunların makrofajlar tarafından fagosite edilmelerini ve hava yolundan temizlenmelerini sağlar. Bu özelliği nedeniyle enflamatuvar mediyatör rolü de üstlenir.^{16,20} SP-A eksikliği olan farelerde tipik RDS tablosu ortaya çıkmamakla birlikte, eksikliğin kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁷⁻¹⁹

Sürfaktan protein B, sürfaktan sentezinde, metabolizma ve işlevlerinde önemli rolü vardır. SP-B'nin eksikliğinde, Tip II pnömositlerde lameller sürfaktan yapımı olmaz ve alveol içinde SP-C yapımı tamamlanamaz. SP-B fosfolipidlerin yüzeye dağılmasını hızlandırır ve geri dönüşüm siklusuna yardımcı olur. Ayrıca fibrinojen gibi plazma proteinlerinin neden olduğu inhibitör etkiyi azaltır.^{16,17,20,21} Genetik olarak SP-B eksikliğinde veya hayvanlarda SP-B antikorları verildiğinde, doğumdan sonra ölümle sonuçlanan RDS tablosu gelişir. SP-B'nin amniyon sıvısında bulunması % 97 olasılıkla akciğer fonksiyonlarının olgunlaştığını, bulunmaması ise % 100 özgünlük ve % 82 duyarlılık ile RDS gelişeceğini gösterir.²¹ Olgun SP-B, 31-33. gebelik haftasından önce amniyotik sıvıda bulunmaz.²¹

Sürfaktan protein C eksikliğinde RDS tablosu gelişmez. SP-C'nin işlevi tam olarak anlaşılammakla birlikte özellikle RDS'de olduğu gibi düşük akciğer hacimlerinde sürfaktan stabilitesi ve dağılımının sağlanmasında rol oynadığı, viskoelastisiteyi düzenlediği tahmin edilmektedir.^{17,20}

Sürfaktan protein D, tip II pnömosit ve klara hücrelerinde bulunur. Patojen mikroorganizmalara bağlanarak konakçı savunmasında rol aldığı ve fagositozu arttırdığı düşünülmektedir. Farelerde SP-D eksikliğinde sürfaktan lipid havuzu artar, amfizematöz bir tablo gelişir ve akciğer enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artar.^{16,20}

Sürfaktan fosfolipidleri tip II pnömositlerin endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra golgi cisimciklerine transport edilir. Buradan küçük veziküllerin oluşturduğu lameller cisimcikler halinde salınır. Tübüler miyelin fosfolipid kompleksi olarak da adlandırılan bu form, alveolde hava ile sıvının karşılaştığı yüzeyde, tek katlı bir tabaka oluşturur ve yüzey gerilimini düzenler. Sürfaktanın ana görevi alveollerin yüzey gerilimini azaltmak ve atelektaziyi önlemektir. Sürfaktan yokluğunda, akciğerlerde yüzey gerilimi yaklaşık 70 mN/m iken sürfaktan, bu gerilimi yaklaşık 1 mN/m'ye indirir. Bu durumda küçük hava yolları kapanır, ilerleyici atelektazi ve proteinöz materyalin alveollere dolmasıyla gaz değişimi bozulur. Hasta tedavi edilmediğinde genellikle solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilir.^{1,16,23}

Sümfaktan sentezi, primer olarak alveoler tip II epitel hücrelerinin yapısal ve biyokimyasal olarak farklılaşmasıyla ilişkilidir. Parakrin ve endokrin faktörler bu farklılaşmaya katkıda bulunurlar. *İnvivo* ve *invitro* çalışmalarda özellikle glukokortikoidlerin yapısal farklılaşma ve sümfaktan sentezinde rol aldıkları gösterilmiştir.^{1,20} Tiroid hormonları, östrojen, prolaktin, epidermal büyüme faktörü ve β -adrenerjik ajanlar da pulmoner gelişimde rol alırlar. Doğum olayı, ventilasyon şekli ve katekolaminler sümfaktanın salınımını arttırırken; hipoksemi, hiperglisemi ve hiperinsülinemi sümfaktan fosfolipidlerinin salınımını engeller.^{1,2,20} Tip II hücrelerin olgunlaşması antenatal kortikosteroid uygulanmasıyla ve kronik intrauterin stres durumlarında hızlanmaktadır. İntrauterin strese örnek olarak gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin büyüme geriliği ve ikiz gebelik sayılabilir. Mekanik ventilasyon uygulaması ve yüksek oksijen konsantrasyonu da alveolar epitelyum hasarı yaptığı için daha fazla serum proteinin alveol içine geçişine yol açar ve sümfaktan inaktivasyonu artar.¹⁻³

Alveollere salınan sümfaktanın büyük kısmı tip II epitel hücrelerince tekrar alınır ve döngüye katılır. Çok az bir kısım ise alveoler makrofajlarca yıkıma uğrar. Son yıllarda granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör ve reseptörünün alveollerde makrofajların sümfaktan klirensinde rol aldığı ve eksikliğinde akciğerlerde postnatal lipid birikimi olduğu gösterilmiştir.²⁰⁻²²

Prematürite nedeniyle göğüs duvarının yapısal desteği zayıftır. RDS'li bebeklerde sümfaktan eksikliği ve akciğer sıvısının artışına bağlı olarak atelektaziler gelişir ve alveolar ventilasyon olamaz. Akciğerlerin esnekliği (kompliyans) azalmıştır ve alveollerin açılabilmesi için daha yüksek basınç gerekir. Akciğer kompliyansı normal bir yenidoğanda 1-2 mL/cmH₂O/kg iken RDS'li bir yenidoğanda 0,3-0,5 mL/cmH₂O/kg kadardır. Buna paralel olarak fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), tidal hacim ve vital kapasite azalmış; diğer yandan ölü boşluk artmıştır. Kollabe olmuş hava yollarını açmak için oluşturulan yüksek negatif basınç, akciğerleri havayla doldurmak yerine göğüs duvarında şekil değişikliklerine ve çekilmelere neden olur.^{1,2} RDS gelişen 30 haftadan küçük bebeklerde solunum yetmezliği hemen gelişir. Çünkü bunlar sümfaktanı az olan akciğerleri doldurmak için gerekli olan negatif intratorasik basıncı oluşturamazlar. Yani azalmış intratorasik basınç RDS gelişiminde rol alır.¹⁻³

Respiratuvar distres sendromunda sürfaktan eksikliği ve kompliyans düşüklüğü, alveolar hipoventilasyon ve ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına yol açar. Hipoksemi, sistemik hipotansiyon, hipoperfüzyon ve anaerobik metabolizma ile birlikte laktik asidozla sonlanır. RDS'deki hipoksemi çeşitli bölgelerde oluşan sağ-sol şanta bağlıdır. Bu şantların en önemlisi ventile olan alveoller etrafında yeterli dolaşımın bulunmaması sonucu ortaya çıkan gerçek intrapulmoner sağ-sol şanttır. Hipoksi ve asidoz sonucu bu şantların artması, bu şantları daha da arttırarak bir kısır döngü meydana getirir.^{2,13,14}

Patent duktus arteriyozus veya foramen ovale yoluyla şantın olması hastalığın seyrini ve klinik görüntüsünü değiştirebilir. Doğumdan kısa bir süre sonra foramen ovale yoluyla sağdan sola şant oluşur, böylece arteriyel ve venöz kan karışmış olur, bu da hipoksiyi ağırlaştırır. Doğumun 18-24. saatlerinde pulmoner vasküler direncin düşmesiyle birlikte PDA yoluyla soldan sağa şant ön plana geçer, böylece pulmoner ödem oluşur. Pulmoner ödem oluşması alveolar gaz değişimini azaltır.^{1,13,14}

Özetle sürfaktan sentezi ve salınımındaki yetersizlik küçük solunum yolları ve yumuşak göğüs duvarı ile birlikte atelektazilere neden olur. Alveoller perfüze olur ancak ventile olamaz, hipoksi gelişir. Azalmış akciğer kompliyansı, küçük tidal hacim ve yetersiz alveolar ventilasyon hiperkapniye yol açar. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz ile pulmoner arteriyel vazokonstriksiyona neden olur. Foramen ovale, duktus arteriyozus ve intrapulmoner sağ-sol şantlar gelişir. Pulmoner kan akımı azalır. İskemik hasar nedeniyle alveolar boşluklara proteinli bir sıvı sızar. Tüm bu olaylar sürfaktan aktivitesinin daha da azalmasına neden olur. Hipoksi ve karbondioksit retansiyonu başlangıçta respiratuvar asidoza neden olur. Bu durumun uzaması, anaerobik glikolizi hızlandırarak laktik asidozun da tabloya eklenmesine neden olur. Sonuçta miyokard fonksiyonları bozularak hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini arttırır, hem de başta beyin, böbrekler ve barsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır zedelenmelere neden olur.^{3,13,14}

Prematüre bebeklerin beyinlerinde ventriküllerin etrafında bulunan ve ileride periferik doğru göç ederek olgun serebral hücreleri yapacak olan ana hücrelerin (stem cell) oluşturduğu "germinal matriks" denilen bir yapı vardır. Gebeliğin 32. haftasından sonra azalarak kaybolan bu yapıyı, çok sayıda yumak şeklinde ince duvarlı damarlar

besler. Bu damarların beynin metabolik gereksinimlerine göre çaplarını değiştirebilme (otoregülasyon) özellikleri olmadığından hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve hipotansiyon gibi nedenlerde kolayca kanar. Bu şekilde meydana gelen periventriküler-intraventriküler kanamalar RDS'li bebeklerin mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenidir.^{1,2,13,14}

Hedef organlardan birisi de böbreklerdir. Başlangıçta hipotansiyon nedeniyle prerenal böbrek yetmezliği varken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi ile renal böbrek yetmezliği gelişir. Bu arada hipotansiyon, hipoksi ve asidoz barsak epitel bütünlüğünü bozarak, nekrotizan enterokolit gelişmesi için zemin hazırlar.^{1,2,14}

Sürfaktan eksikliği ile birlikte ortaya çıkan enflamatuvar yanıt sendromu, patolojik bulguların gelişmesine yol açan en önemli nedenlerden birisidir. Deneysel ve klinik çalışmalarda doku hasarına yol açan herhangi bir olayın (enfeksiyon, travma, anoksi) makrofajlar ve monosit hücreler tarafından salgılandığı bildirilmiştir.^{24,25} Bu hücreler çeşitli sitokinler (IL-1, TNF) salgırlar. Bu sitokinler, stromal hücreleri uyarak fibroblastlar, endotel, epitel ve mast hücreleri tarafından yeni sitokin salınımını uyarırlar. Bu ikincil sitokin dalgası IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 üretimini uyarır böylece enflamatuvar yanıtın devamı ve artışı sağlanır. Bu mediyatörlerin etkileşimi sonucu enflamatuvar hücreler polimorfonükleer lökositleri (PMNL), makrofaj/monositleri, trombositleri, mast hücrelerini ve bir takım hümmoral sistem elemanlarını, koagülasyon-fibrinolizisi ve araşidonik asidi aktive eder.^{2,24,25}

Meydana gelen enflamatuvar yanıt sonucu pulmoner kapiller endotel hücrelerinde yapısal değişiklikler gelişir. Bu değişiklikler fokal hipertrofi oluşumuna ve metabolik aktivitede farklılaşmaya neden olur. Herhangi bir uyarın tarafından fagositler aktive edilir ve oksidatif metabolizmaları artar. Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre hasarına ve sonuçta ölümüne yol açar.^{24,25} Bu koşullar altında zaten az miktarda bulunan sürfaktan inaktive olduğundan eksikliği daha da belirgin hale gelir. Üstelik verilen ekzojen sürfaktan da harcanabilir.^{26,27}

Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde uygulanan ventilatör destek tedavisinin mediyatör fırtınası yaratarak biyotravmaya neden olduğu düşünülmektedir.²⁸ Sitokinlerin akciğer hasarlanmasına etkisi henüz netliğe kavuşmamıştır. Sitokinler RDS gelişimi esnasında proenflamatuvar yanıtı baskılamakta ve/veya akciğer fibrozisine yol açmaktadır.^{5,6} Prematüritenin kronik akciğer hastalığı, preterm bebeklerde önemli bir

morbidite nedenidir. Kronik akciğer hastalığına gidişte iyileşme döneminde fibrotik oluşumun artması ve sonuçta gaz değişimi için azalmış alveolar alan önemlidir. Bu olay esnasında sitokinlerin önemli rolü olduğu ve enflamasyon yanıtında karmaşık bir sistem içerisinde görev yaparak bazılarının enflamasyonu artırırken bir kısmının da azalttığı bilinmektedir.⁵⁻⁷ Kronik akciğer hastalığı gelişen bebeklerden alınan trakeal aspirasyon sıvılarında proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α 'nın arttığı görülmüştür. Downregülatuvar sitokinler arasında IL-4, IL-10 ve TGF- β 1'nin güçlü etkisi olduğu bulunmuştur.⁵⁻⁸ TGF- β 1 öncelikle proenflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde, daha sonra da doku fibrozunda görev yapar. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda downregülatuvar bazı sitokinlerin prematüre akciğerinde salgılanmadığı ve bu nedenle enflamatuvar yanıtı baskılayamadığı görülmüştür. Örneğin IL-10 bulunmadığında enflamatuvar yanıt çok baskın seyretmekte ve doku hasarı dolayısıyla kronik akciğer hastalığı gelişmektedir.⁶⁻⁸

2.1.4. RDS'yi Predispoze Eden Faktörler

Respiratuvar distres sendromunun ana nedeni prematüritedir. Perinatal asfiksi, maternal diyabet, sezeryanla doğum ve erkek cinsiyet, ailesel yatkınlık, çoğul gebelik, hipotermi, maternal malnütrisyon, yenidoğanın hemolitik hastalığı, göbek kordonunun çok erken veya çok geç klemplenmesi, hipoglisemi, intrakraniyal kanamalar, kalp yetmezliği, hipotansiyon ve tip II pnömositlerin yapı ve işlevlerini bozan diğer durumlarda da RDS daha sık görülür.^{1,13,14}

2.1.5. Prematürite

Gebelik yaşı 28 haftanın altında olan olan bebeklerin hemen tamamında, 32 haftadan küçüklerin ise büyük çoğunluğunda RDS gelişir. Hach ve arkadaşları doğum ağırlığı 501-750 g arası bebeklerdeki RDS sıklığını % 86, 751-1000 g arasındaki sıklığı % 79, 1001-1250 g arasındaki sıklığı % 48 ve 1251-1500 g arasındaki sıklığı % 27 olarak vermektedir.² Akciğer yapısının immatüritesi burada önemli bir rol oynar. Ayrıca preterm bebeklerin akciğer epitelleri çok ince olduğu için alveoler alana protein sızıntısı daha fazla olur; bu protein de sürfaktanı inaktive eder. Prematürelere fetal

akciğer sıvısının emiliminin daha yavaş oluşu solunum sıkıntısını artırır. Bu bebeklerin hipoksi, hipotansiyon ve hipotermiye daha meyilli olmaları RDS'nin sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır.^{1,13,14}

2.1.6. Perinatal Asfiksi

Perinatal asfiksiye maruz kalmış bebeklerde RDS sıklığı artar. Lesitin/Sfingomiyelin oranı 2'nin üzerinde olan bebeklerden asfiktik olanların üçte birinde RDS gelişirken asfiktik olmayanlarda RDS gelişmez. Yine 5. dakika APGAR skoru 5 ve altında olan bebeklerde RDS sıklığı iki kat artar. Asfiksi sırasında akciğer perfüzyonunun azalması pulmoner kapillerlerde iskemik hasara neden olur. Zedelenmiş epitelyumdan alveol içine geçen eksuda ile doku hücrelerinde bulunan fosfolipaz ve proteinazlar sürfaktanı inhibe ederler. Ayrıca asfiktik ve deprese doğan bebeğin solunum çabası da yetersiz olduğundan fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) yeteri kadar sağlanamaz, akciğer sıvı yükü artar, mevcut sürfaktanın salınımı azalır ve bebekte göreceli olarak sürfaktan eksikliği artar.¹⁻³

Asidotik ortamda sürfaktan sentezinde rol alan enzimlerin azalması da sürfaktan sistemini negatif yönde etkiler.

Asfiksiye bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon ve sağ-sol şant da solunum sıkıntısının artmasına neden olur. Asfiksik bebekler genellikle hipotonik olduklarından akciğerlerin ventilasyonu da yetersizdir. Hipoksik-iskemik ensefalopati nedeni ile solunum merkezleri zedelenen bebeklerde bu durum daha da belirgindir.^{1,13,14} Aynı gebelik haftasında olmalarına rağmen, ikinci doğan ikiz bebeklerde RDS'nin daha sık görülmesinin nedeni de muhtemelen bu bebeklerde hipoksik-iskemik zedelenmenin daha fazla olmasıdır.^{1,13}

Asfiksinin yanısıra çeşitli akciğer enfeksiyonları ve hatalı ventilatör kullanımı gibi durumlar, yerel enflamasyondaki fagositlerin salgıladıkları enzimlerin (özellikle elastazlar) artmasına neden olur. Prematüre bebeklerde, yerel enflamasyondan koruyucu enzimlerin de yetersiz olması RDS ve bronkopulmoner displazi gelişimine zemin hazırlar.^{1,2,13}

2.1.7. Maternal Diyabetes Mellitus

Özellikle kan glukoz düzeyi kontrol altında tutulmayan gebelerin fetuslarına fazla miktarda glukoz geçtiği, bu durumun fetal insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir.^{1,2,13,14} Aşırı miktarlardaki insülin alveolar tip II hücrelerin farklılaşmasını azalttığı için sürfaktan içindeki satüre fosfatidilkolin miktarı da azalır. Diyabetik anne bebeklerinin 36-37. gestasyon haftalarında sezeryan ile doğurtulması da solunum sıkıntısını arttıran bir faktördür. Annenin diyabetinin kontrol altına alınması ile hem bebekler terme daha yakın doğurtulabilir hem de RDS sıklığı azalır.^{13,14}

2.1.8. Sezeryanla Doğum

Doğum eyleminin sürfaktan sentezini ve sekresyonunu arttırdığı, buna karşın fötal alveolar sıvı yapımını azalttığı gösterilmiştir.^{13,14} Bundan dolayı doğum eylemi başlamadan sezeryanla doğurtulan bebeklerde, RDS daha sık görülür. Ayrıca vajinal doğum sırasında meydana gelen göğüs kompresyonu sonucunda fötal alveolar sıvının en az üçte birinin atılması bu bebekleri RDS'den korumaktadır.² Özellikle 32-34. gestasyon haftalarında elektif sezeryan yapılan bebeklerde RDS ve yenidoğanın geçici takipnesi daha sık görülürken, 32 haftanın altındaki gestasyon yaşlarında sezeryanla RDS arasındaki ilişki daha zayıftır.^{13,14}

2.1.9. Erkek Cinsiyet

Üçüncü trimesterde erkek fetusun akciğerlerinin olgunlaşması kız fetusa göre 1 hafta geriden gider. Erkek fetusta androjen etkisiyle fosfatidil gliserolün geç oluştuğu ve Lesitin/Sfingomiyelin oranının gecikmeli olarak arttığı, kızlarda ise östrojenin fosfatidil kolin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle RDS erkeklerde, kızlara göre iki kat daha sık görülür ve daha ağır seyreder.^{1,2,13}

2.1.10. Hipotermi

Hipotermik bebeklerde sürfaktan işlevlerinde sorun olmaktadır. Hipotermi sonucunda ortaya çıkan hipoksi ve asidemi de sürfaktan sentezini azaltır. Hayvan çalışmalarında hipotermimin tek başına pulmoner hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir.^{1,2,13,14}

2.1.11. Göbek Kordonunun Klemplenme Zamanı

Zamanında doğan bebeklerde kordonun geç klemplenmesi ve sonuçta bebeğe plasental transfüzyon yapılmış olması; preterm bebeklerde ise kordonun erken klemplenmesiyle bebekte eritrosit kitlesinde azalmaya neden olunması, RDS insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle erken doğan bebeklerde kordonun 1-1,5 dakika sonra klemplenmesi önerilmektedir.^{1,2,13,14}

2.1.12. Genetik Faktörler

Bazı ailelerin çocuklarında RDS'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{2,17,18} Bu bebeklerde sürfaktan sentezinde kalıtsal bir defekt olduğu düşünülmektedir. Buna karşın prematüre doğan tüm bebeklerde RDS'nin görülmemesi bazı bebeklerde genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda RDS'li bebeklerde sürfaktan protein A1 alellerinin bazılarının fazla, bazılarının eksik olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Prematüre olup RDS gelişmeyen bebekler ise 'hipernormal' olarak tanımlanabilir. Sürfaktan protein B genindeki intron 4 polimorfizmleri de RDS'ye eğilim yaratmaktadır. Prematüre bebeğinde RDS gelişen bir annenin bir sonraki prematüre bebeğinde RDS gelişme olasılığı % 90'dan fazladır.^{2,17}

2.1.13. RDS Gelişme Olasılığını Azaltan Faktörler

Bunların arasında intrauterin büyüme geriliği, uzamış membran rüptürü, intrauterin kronik hipoksi, intrauterin enfeksiyonlar önemli yer tutar.^{1,13,14}

İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) olan bebeklerde aynı gestasyon yaşındaki bebeklere kıyasla, RDS daha az görülür. Bu bebeklerde glukokortikoid ve katekolamin üretimi arttığı için akciğer gelişimi ve sürfaktan sentezi de artar.^{1,13,14}

Erken membran rüptürü, membran rüptürünün uzaması ve doğum eyleminin başlaması da stres hormonlarının yükselmesine ve sürfaktan yapımının artmasına yol açar. Ancak bu bebeklerde enfeksiyon riski fazladır (Tablo 1).^{1,13,14}

Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler.

Riski arttıranlar	Riski azaltanlar
Prematürite	Erkek cinsiyet
Ailesel yatkınlık	Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması
Perinatal asfiksi	Koriyoamniyonit
Hidrops fetalis	Maternal diyabet
Kronik intrauterin stres	Uzamış membran rüptürü
Maternal hipertansiyon	Narkotik/kokain kullanımı
IUGR veya SGA	Kortikosteroidler
Tiroid hormonu	Tokolitik ajanlar

IUGR: intrauterin gelişme geriliği, SGA: gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı

2.1.14. Klinik Bulgular

Respiratuvar distres sendromlu bebek genellikle pematüredir veya perinatal dönemde asfiksiye maruz kalmıştır. Bebeğin doğum anında başlayan ve zaman içinde daha da kötüleşen solunum sıkıntısı vardır. Klasik olarak akciğer grafilerinde gözlenen gittikçe kötüleşen atelektazi görüntüsü, günümüzde erken sürfaktan ve ventilatör tedavisi nedeniyle tam olarak görülmez.^{1,13,14} Ayrıca giderek artan oksijen ihtiyacı vardır. 1960 yılında Rudolph ve Smith RDS tanısı için kriterleri; doğumdan sonraki ilk 4 saatte ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden; takipne (solunum sayısı > 60/dk), inleme, interkostal-subkostal retraksiyon ve siyanoz olarak tanımlamıştır.²

Hastalar genel olarak sıkıntılı ve adeta yardım ister görünümündedir. Periferik siyanoz sıklıkla gözlenir. Oksijen verilmesiyle cilt rengi pembeye dönse de solukluğun olması hastanın kötüleştiğini gösterir. Bebek sıklıkla kurbağa pozisyonunda, hipotonik ve adeta yatağa yapışmış bir halde yatar. Genellikle periferik bir ödem vardır. Bu ödem

kapiller duvarlarından olan sızıntıya bağlıdır ve hidropik bebek değilse prognostik önemi yoktur.¹⁻³

Bebeğin gestasyon yaşı azaldıkça dakikada yapabileceği maksimum solunum sayısı da azalır. Solunum sıkıntısı olan miyadında bir bebekte solunum hızı 120-140/dk'ya kadar çıkabilirken 26-28 haftalık bir bebekte sıklıkla 50-60/dk düzeyinde kalır. Bebek bir yandan solunum hızını arttırarak yeterli oksijenizasyon sağlamaya çalışırken bir yandan da yardımcı solunum kaslarını devreye sokar. Böylece burun kanadı solunumu ile interkostal ve substernal çekilmeler ortaya çıkar. Retraksiyonlarla atelektaziye gitmiş hava boşluklarını açabilmek için transpulmoner basınç arttırmaya çalışılır. Prematüre bebekte solunum esasen diyafragmatik olduğu için sonuçta inspiyumda göğüs kafesinin içe çöktüğü ve karnın şiştiği, ekspiyumda ise tam tersi bir durumun gözlendiği 'testere dişi paterni' adı verilen solunum tipi ortaya çıkar.^{2,3}

Erken dönemde apnenin gözlenmesi hipotermi, hipoksemi, solunum yetersizliği ve sepsisi düşündürür.

Ekspiyum sırasında glottisin uzun sürede ve kısmi kapanması sonucunda inleme sesi duyulur. Bebek böylece akciğerlerde mümkün olduğu kadar fazla hava tutmaya ve FRC'yi korumaya çalışmaktadır. Düzelmekte olan RDS'de ise inleme azalır.

Akciğerlerin oskültasyonunda en çarpıcı bulgu havalanmanın yetersiz oluşudur. Nadiren doğumdan hemen sonra yaş ral duyulabilir. Bu bebeklerde pnömotoraks yönünden de dikkatli olunmalıdır.

Respiratuvar distres sendromu gelişen bebeklerde kalp atım hızı 140-160/dk civarındadır. Ağır RDS'de kalp hızı daha düşüktür. Kalp sesleri genellikle normal olup üfürüm duyulmaz. Duktus arteriozus açıklığına bağlı üfürüm 3-4. günden sonra duyulabilir. Anemi, hipoksi ve asidoza bağlı ortaya çıkan miyokard depresyonu sonucu bu bebeklerde hipotansiyon gelişebilir.^{13,14}

Respiratuvar distres sendromu olan bebeğin karın muayenesinde özellik yoktur. Mekonyum çıkışı gecikebilir.²

Respiratuvar distres sendromlu bebeklerin renal fonksiyonları bozuk olduğu için idrar çıkışı azalmıştır ve oligüri sınırı olarak kabul edilen 1 ml/kg/saat düzeyi civarındadır. Akciğer fonksiyonlarının düzelmeye başlaması ile birlikte diürez artar. Bu artışın vazopressin veya PGE₂ düzeylerinin düşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{2,5}

2.1.15. Laboratuvar Bulguları

Arteriyel kan gazları: Kan gazı monitorizasyonu RDS'nin yönetiminde gereklidir. Kan gazında alveolar hipoventilasyona bağlı olarak hipoksi ve hiperkarbi bulunur. pH genellikle düşüktür. Çoğu olguda respiratuvar asidozla birlikte metabolik asidoz da vardır. Genelde arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg, arteriyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında, pH 7,25 ve arteriyel oksijen saturasyonu % 88-95 arasında tutulması istenir. Oksijenizasyon indeksi tanı ve takip açısından faydalı olur. Oksijenizasyon indeksinin 60'ın üzerinde olduğu durumlarda mortalitenin % 80'lere kadar çıktığı gösterilmiştir. Bu hastalarda transkutenöz oksijen ve karbondioksit monitörlerinin ya da oksijen saturasyonu monitörlerinin değeri son zamanlarda tartışılmakla birlikte uygulanmalıdır.^{1,2,13,14}

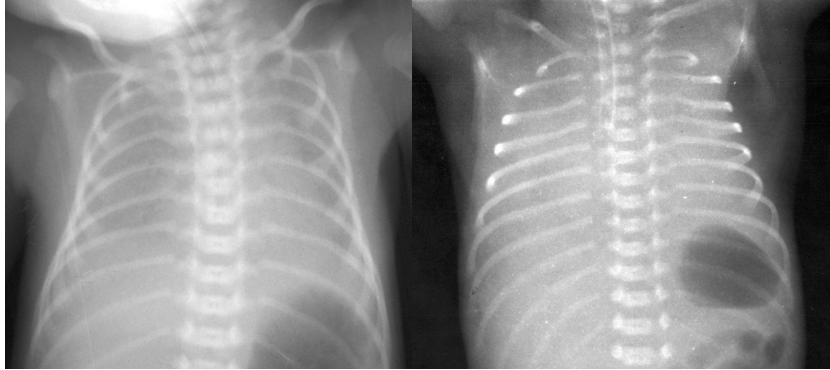
Hematoloji: RDS'li bebeklere özgü bir hematolojik bulgu yoktur. Kordonun klempe edilme zamanı, intraventriküler kanama veya kan alımlarına bağlı iyatrojenik olarak da bu hastalarda anemi ortaya çıkabilir. Pıhtılaşma sistemine ait bozukluklar sıktır. RDS tanısı alan tüm hastalarda erken neonatal sepsisli hastalarla ayırıcı tanıya gidilebilmesi için tam kan sayımı yanında kan kültürü de yapılmalıdır.^{1,2,13}

Biyokimya: Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ilk 24-48 saatte hiperpotasemi, hipokalsemi ve stres reaksiyonlarına bağlı hiperglisemi bulunabilir. Hem hastanın takibi hem de ayırıcı tanı için kan glukoz düzeylerine bakılmalıdır. Hipogliseminin kendisi tek başına takipne ve solunum sıkıntısına yol açabilir. Serum elektrolit düzeyleri her 12-24 saatte bir değerlendirilmelidir. Hipokalsemi, hipoksik bebeklerde sık görülen bir elektrolit bozukluğu olup aynı zamanda solunum sıkıntısını daha da arttırabilir. Glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum üre ve kreatinin değerleri yüksektir. Kapillerlerden olan sızıntı, düşük protein alımı ve hasta bebeğin karaciğerinde yetersiz protein yapımının sonucu hipoalbuminemi görülür.^{1,2,13}

Hormon düzeyleri: RDS'li bebeklerde steroid, antidiüretik hormon, anjiotensin, insülin, prostasiklin, prostoglandin E₂ (PGE₂), tromboksan A₂ (TXA₂) artmıştır. Serum T3, T4, TSH düzeyleri ise kordon kanında normal olmasına rağmen ilk hafta içinde hızla azalır.^{1,2}

2.1.16. Radyolojik Bulgular

Respiratuvar distres sendromunun ağırlığına göre değişen bulgular mevcuttur. Hafif vakalarda minimal ince retikülo-granüler görünüm varken, daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeni ile diffüz retikülo-granüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşiyollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları mevcuttur. RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği 'buzlu cam' görünümü ortaya çıkar. Ancak radyolojik görünümleri değerlendirirken bazı noktalara dikkat edilmelidir. Örneğin, ekspiryumda çekilen filmlerde bulgular inspiryumda çekilenlerden kötüdür. Ventilatöre bağlı bebeklerde de radyolojik bulgular daha hafiftir. Bununla birlikte RDS'li bebeklerde akciğer grafileri tanıdan çok, ayırıcı tanı ve komplikasyonların belirlenmesinde daha fazla önem taşır (Şekil 2).^{2,13,14}



Şekil 2. RDS'de radyolojik görünüm.

Her iki akciğerde ince, granüler 'buzlu cam' görünümü ve yaygın atelektaziler, hava bronkogramı (akciğer dansite artışına bağlı olarak, içi hava dolu küçük bronşlar).

Ekokardiyografi, solunum sıkıntısı olan bebeklerde PDA'nın saptanması ve konjenital kalp hastalıklarının ayırıcı tanısını yapabilmek için gereklidir.^{1,2,13}

2.1.17. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı yapan bütün hastalıklar RDS ile karışabilir. Ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereken durumların başında *Grup B streptokok* (GBS) pnömonileri gelir. A.B.D’de gebe kadınların yaklaşık üçte birinin vajinal florasında GBS bulunur. GBS pnömonilerinin klinik ve radyolojik bulguları RDS’den ayırt edilemediği için, bu bebeklere rutin antibiyotik başlanmaktadır. GBS taşıyıcılığının ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmediğinden ülkemiz koşullarında bu bebeklere antibiyotik başlanması tartışmalıdır.^{1,2,13,14}

Yenidoğanın geçici takipnesi (yaş akciğer sendromu) RDS’ye çok benzer. Bu bebeklerde doğumdan hemen sonra başlayan solunum sıkıntısı bulunmakla beraber, akciğer grafilerinde RDS’den farklı olarak retikülogranüler görünüm yerine, fötal akciğer sıvısının fazlalığını gösteren lineer görüntüler ve oskültasyonda da yaygın ince raller dikkati çeker. Kan gazları genelde çok kötü değildir ve yardımcı solunum ihtiyacı duyulmaz. Yenidoğanın geçici takipnesi birkaç saat, en fazla da 24 saat içinde düzeler.¹⁻³

Perinatal asfiksi ve/veya intrakraniyal kanamalar gibi durumlarda refleks olarak pulmoner dolaşım değişiklikleri ve pulmoner ödem olabileceğinden solunum sıkıntısı gelişebilir.^{2,3}

Metabolik asidoza neden olabilen perinatal konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, asfiksi, doğumsal metabolik hastalıklar ile konjenital kalp hastalıkları (özellikle sağdan sola şanlı vakalarda, siyanoz, hipotansiyon oluştuğunda) hipoksi ve asidoza neden olabileceklerinden, RDS ile ayrımları zordur. Ancak bu hastalıklarda PaCO₂’nin düşük bulunması ile ayırıcı tanı yapılabilir.¹⁻³

Ayırıcı tanıda koanal atrezi, mikrognatı, laringomalazi, laringo-trakeal obstrüksiyon gibi üst solunum yollarında obstrüksiyon yapan nedenler, göğüs duvarı deformiteleri, mekonyum veya amniyon mayisi aspirasyonu, pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner hemoraji, pulmoner hipoplazi, diyafragma hernisi, sepsis, hipervizkozite ve miyopatiler de düşünölmelidir.^{2,13,14}

2.1.18. Tedavi

Respiratuvar distres sendromundaki tedavinin ana prensibi solunum yetersizliğini kontrol altına almaktır. Bu amaçla uygulanan tedavi genel destek tedavisi ve akciğerlere yönelik özel tedavi şeklinde özetlenebilir.²

İlk tedavi doğum salonunda başlar. Uygun müdahale yapıldıktan sonra 35-36 °C ısıtılmış bir küvöze alınır. Hastaya mümkün olduğunca az girişim yapılır. Yenidoğanın çevre ısı ve nemi sürekli olarak korunmalıdır. Bebeğin 2-3 saatte bir postürü değiştirilir. Prematüre bebeklerin böbrek fonksiyonları normal yenidoğanlara göre daha bozuk olduğu için ilk günlerdeki sıvı-elektrolit tedavisi önem taşır. Sürfaktan uygulanan bebeklere kısıtlı sıvı verilmesi, tedavinin etkinliğini artırır. Annesinde enfeksiyon veya riski olan bebeklere, 3 günden fazla ventilatörde kalanlara, nozokomiyal enfeksiyonun sık görüldüğü ünitelerde yatan bebeklere rutin antibiyotik başlanır. Hematokrit % 40'ın üzerinde tutulmaya çalışılır. Hipotansiyon gelişen bebeklere duruma göre kristalloid veya kolloid infüzyonu yapılır; yanıt alınmazsa pozitif inotropik ajanlarla desteklenir. İlk günlerde total parenteral beslenme yapılır, barsak sesleri duyulunca da kliniğe göre enteral beslenmeye geçilir.^{2,3}

Respiratuvar distres sendromunda eksik olan sürfaktanın yerine konması en etkili tedavi yöntemidir. Sürfaktan tedavisi erken ve kurtarıcı tedavi olarak iki şekilde yapılabilir. Erken tedavi, bebekte daha RDS gelişmeden doğumhanede yapılır. Kurtarma tedavisi ise RDS bulguları ortaya çıktıktan sonra, sıklıkla 6-24 saat içinde uygulanır. Erken tedavi ile RDS gelişmeyecek bazı bebeklere fazladan sürfaktan yapılacağı için ilave maddi yük ortaya çıkabilir. Bu nedenle 30 haftanın altındakilere erken tedavinin uygulanması daha doğrudur.^{1,2,13} 1980'lerden beri 30'dan fazla 6000'inin üzerinde bebeğin dahil edildiği randomize çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda RDS'de erken sürfaktan uygulamasının ya da RDS gösterilen hastalarda tedavide sürfaktan kullanılmasının pnömotoraks ve ölüm riskini belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir.^{6,14}

Sürfaktan tedavisinin RDS şiddetini azaltmada etkileri varken, uzun dönem oksijen ihtiyacı üstünde ve kronik akciğer hastalığı gelişimini azaltmadaki etkileri net değildir. Son yapılan çalışmalarda sürfaktan tedavisi verilen ve verilmeyen gruplar arasında PDA, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit

ve kronik akciğer hastalığı gelişmesi açısından fark saptanmamıştır.^{2,14} Uzun süreli çalışmalarda sürfaktan tedavisinin herhangi bir yan etkisi gösterilmemiştir.^{1,6,14}

2.1.19. Solunum Desteği

Mekanik ventilasyon, RDS gelişen bebeklerde ana tedavi yöntemlerinden biridir ve bu tedavinin amacı, bebeklerin uygun oksijenizasyonunu ve ventilasyonunu sağlayabilmektir. Mekanik ventilasyona genellikle solunum hızı 40-60/dk, FiO₂ % 60-80 ve inspiriyum/ekspiryum oranı 1/1-1/2 olacak şekilde başlanılır. Tepe inspiratuvar basınç (PIP) değeri bebeğin ağırlığına, hastalığın şiddetine ve bebeğin göğsünü havalandıran düzeye göre belirlenir. Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP), 4-5 cmH₂O civarında tutularak ortalama hava yolu basıncı (MAP) artırılır ve böylece oksijenizasyona katkıda bulunulur. Akciğer parankimine zarar vermemek için oksijenizasyonun sağlandığı en düşük basınç ve oksijen konsantrasyonu ile solunum desteği yapılır. Bebeğin solunum çabası ile senkronize olabilen ventilatörler kullanılarak akciğer parankimi uygunsuz basınca maruz kalmaktan, bunun oluşturduğu barotravmadan korunmuş olur.^{2,28-31}

Konvansiyonel mekanik ventilatörler (CV), özellikle zaman döngülü basınç sınırlamalı olanlar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. CV yüksek PIP ve tidal hacim vererek immatür akciğerlerde barotravma, valotravmaya ve oksijen toksisitesine neden olur. Bunlar da immatür akciğerde inflamatuvar yanıtı tetikleyip alveolar büyüme bozukluklarına ve BPD'ye yol açar. Ventilatör ilişkili akciğer hasarını önleyebilmek için son 20 yıl içerisinde hasta tetiklemeli ventilasyon (PTV), basınç kontrollü ventilasyon, basınç destekli ventilasyon (PSV), hacim sınırlamalı ve hacim garantili ventilasyon (VG) gibi çeşitli modaliteler geliştirilmiştir.^{2,31,74-78}

Volüm garantili ventilasyonda ventilatör, belirlenen hedef tidal hacime ulaşabilmek için akciğer mekaniklerindeki değişikliklere göre uygun olacak şekilde PIP'yi otomatik olarak ayarlar. Böylece barovalotravmayı azaltır.^{2,31,74-78} Günümüzde PTV ve VG'yi kombine etmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda PTV+VG'nin tek başına PTV ile karşılaştırıldığında akciğerlerdeki enflamatuvar yanıtı azalttığı

gösterilmiştir.⁷⁴ Özellikle RDS'nin ilk dönemde tidal hacimin 5ml/kg olarak ayarlanması, weaning döneminde ise 3 ml/kg'a düşülmesi önerilmektedir.^{75,76}

Basınç sınırlamalı ventilasyon yöntemlerinden biri olan PSV'de ise her soluk hasta tarafından tetiklenir ve ventilatör tarafından desteklenir. Ayrıca inspirasyon süresi ve akım değişken olup, hastanın çabasıyla doğru orantılıdır. Başka bir akciğer koruyucu ventilatör stratejisi olarak geliştirilen modalite ise PSV'nin hacim kontrollü ventilasyon ve hacim garantili ventilasyonla kombinasyonudur.^{76,77}

Respiratuvar distres sendromunun tedavisinde yüksek frekanslı ventilasyon [yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV), yüksek frekanslı jet ventilasyon, yüksek frekanslı akım kesici ventilasyon] kullanımı giderek yaygın hale gelmektedir. HFOV, daha düşük tidal hacim kullanarak alveolar basıncı sabitlemeye çalışır ve ortalama hava yolu basıncını düzenleyerek akciğer hacmini en elverişli hale getirir.^{2,31,78} Prematüre maymunlarda, prematüre farelerde ve sürfaktan eksikliği olan erişkin farelerde yapılan çalışmalarda HFOV yüksek bir akciğer hacim stratejisi ile uygulandığında, CV ve düşük hacim stratejili HFOV'ye kıyasla akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir.⁷⁶ Ancak insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir.^{77,78} HFOV ile CV modalitelerini karşılaştıran 6 çalışmanın sonuçlarına göre aralarında mortalite açısından fark bulunmazken, HFOV grubunda kronik akciğer hastalığında azalma eğilimi tespit edilmiş, fakat aynı grupta intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi ve hava-kaçığında artış gözlenmiştir.⁷⁸ Son birkaç yıl içinde RDS'nin erken döneminde HFOV uygulanması ile enflamatuvar yanıtın azaldığını gösteren yeni yayınlar mevcuttur.^{31,76} Nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı (NCPAP), nazofarengal devamlı pozitif hava yolu basıncı (NPCPAP) ve nazal senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV)'nin erken kullanımıyla endotrakeal entübasyon geciktirilebilir veya önlenir.^{28,29} Prematüre kuzularda yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyona kıyasla CPAP'ın granülositlerin akışını azalttığı ve alveolar lavaj hücrelerinde lökosit aktivasyonunu gösteren hidrojen peroksit oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir.³¹ Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 1200-2000 g arasındaki bebeklerde sürfaktan sonrası CPAP uygulamasının mekanik ventilasyon ihtiyacını ve süresini azalttığı gösterilmiştir.³¹ NCPAP ve NPCPAP ekstübasyon sırasında kullanılmakta ve yeniden entübasyon ihtimalini azaltmaktadır. Nazal SIMV ise potansiyel olarak NCPAP'ın daha etkili hali olarak görülebilir. Nazal SIMV'nin

NCPAP'a oranla ekstübasyon başarısını arttırdığı ve ekstübasyon semptomlarını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.²⁸⁻³¹

Son yıllarda ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltmak amacıyla permisif hiperkapni stratejisi yaygınlaşmıştır.^{2,14,31,78} Bu yaklaşımla hastanın arteriyel karbondioksit konsantrasyonu 45-55 mmHg arasında tutulur. Böylece valotravma ve akciğer hasarı azalır; oksijen verimi artar. Fakat hiperkapni prematürelde hipoksemi, serebral vazodilatasyon, intraventriküler kanama ve ROP'a yol açabilir. 220 preterm yenidoğanı (501-1000g) kapsayan çok merkezli randomize bir çalışmada hiperkapninin BPD insidansını azaltmadığı tespit edilmiştir.^{31,78}

Çoğunlukla ventilatör desteğine ihtiyaç duyan bu bebeklerde uygun sedasyon ve analjezi yapılmalıdır. Morfin, fentanil, lorazepam hem analjezi hem de sedasyon etkileri nedeniyle kullanılabilirler. Fenobarbital bebeğin aktivitesini baskılamak amacıyla kullanılabilir. Sedasyon uygulanmaması halinde ventilatör komplikasyonları ve serebral kan akımındaki dalgalanmalar nedeniyle intraventriküler kanama gelişebilir.^{1,13,14}

2.1.20. Respiratuvar Distres Sendromundan Korunma

Respiratuvar distres sendromunun oluşmasını engellemenin en iyi yolu erken doğumların önlenmesidir. Ritodrin gibi yeni ve etkili ilaçlar sayesinde preterm doğumların önlenmesi daha başarılı olmuştur. Bir yandan tokolitik ajanlarla gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken bir yandan da anneye fetusun sürfaktan sistemini olgunlaştıran ilaçlar verilmelidir. Bu ilaçlardan en yaygın olarak kullanılanı kortikosteroidlerdir. Steroidler akciğer fibroblastlarından Fibroblast Pnömosit Faktör salınımını artırır. Bu faktör tip II pnömositlerde sürfaktan fosfolipidlerinin sentezini uyarır. Steroidler aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak sürfaktan proteinlerini artırır.³² Plasentadan iyi geçmesi nedeniyle betametazon veya dekzametazon tercih edilmiştir. Ancak kistik periventriküler lökomalaziye arttırdığının gösterilmesiyle artık deksametazonun önerilmemektedir. Kortikosteroidlerin 32-34. gebelik haftalarında daha etkili oldukları ve etkilerinin 2-7 günde ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{13,14} Antenatal kortikosteroidler ölüm riskini, RDS'yi ve intraventriküler kanamayı azaltmaktadır. Günümüzde standart tedavi olarak antenatal betametazon 12-mg doz başına 12 saat arayla iki doz halinde intramusküler olarak anneye

uygulanmaktadır. Üç veya daha fazla doz steroid kullanılmasının erken dönemde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Anneye steroid verilmesinin kontrendike olduğu durumlarda (örneğin maternal diyabet veya kalp hastalığı) bir benzilamin türevi olan ambroksol kullanımını, en az steroidler kadar etkili olmaktadır.^{13,14}

Fetusun sürfaktan sentezini hızlandırdığı düşünülen ve halen hayvan deneyleri devam eden ilaçlar arasında; opiyatlar, beta mimetikler ve aminofilin sayılabilir. RDS'nin önlenmesinde umut veren diğer bir ilaç ise tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'dur. Plasentayı kolaylıkla geçen TRH kortikosteroidlerle birlikte verildiğinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. TRH'nın tip II pnömositler üzerinde beta-adrenerjik reseptörlerin sayısını artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir.^{13,14} Son zamanlarda intrauterin dönemde fetusa yapay sürfaktan uygulamaları denenmektedir.

Respiratuvar distres sendromundan korunmada en uygun yaklaşım intrauterin enfeksiyonların, intrapartum asfiksi, neonatal hipotermi, hipoksi ve asidozun önlenmesidir. Bunun için iyi bir antenatal takip, yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi ve bu bebeklerin tam teşekküllü yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olduğu hastanelerde doğumlarının sağlanması gereklidir. Yenidoğan prematüre bir bebeğin transportundaki güçlükler düşünüldüğünde intrauterin transportun ne kadar önemli olduğu anlaşılabilir.¹⁴

2.1.21. Komplikasyonlar

Respiratuvar distres sendromunun en önemli komplikasyonları intraventriküler kanamalar, hipoksik iskemik beyin hasarı, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyozus, hava kaçağı sendromları, bronkopulmoner displazi, sıvı-elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, anemi, pnömoni, sepsis, prematüre retinopatisi, oksijen toksisitesi, kalp fonksiyonlarında bozulma, akciğer ödemi, pulmoner hemoraji, kanama diyatezi ve ölümdür.^{1,2,13,14}

2.1.22. Prognoz

Günümüzde RDS'li bebeklerin yaşam oranları önemli oranda artmış olsa bile solunum veya nörolojik sekellerle iyileşme oranı, temelde doğum ağırlığına ve

gestasyon yaşına bağlıdır. Major morbidite (kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit ve ciddi intraventriküler kanama) küçük bebeklerde hala yüksek oranda görülmektedir.^{1,2,13,14}

2.2. Neonatal Pnömoniler

Yenidoğanlarda mikroorganizmaların en sık yerleştiği yerlerden biri akciğerlerdir. Yenidoğan dönemi, tüm çocukluk çağı boyunca pnömoniden ölme riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Otopsi sonuçlarına göre, ölü doğan fetüslerin % 10-38'inde, doğduktan sonra ölen yenidoğanların ise % 20-63'ünde pnömoni bulguları vardır. Dünyadaki yenidoğan ölümlerinin 750.000 ila 1,2 milyonu pnömoni ile ilişkili bulunmuştur.^{2,3} Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ölüm oranı daha yüksektir. Fötüs ve yenidoğanda meydana gelen pnömoniler, farklı etkenlerle ortaya çıkabilir. Zamanına ve bulaşma şekline göre başlıca 3 grupta incelenir:²

1. Konjenital pnömoniler
2. Perinatal pnömoniler
3. Postnatal pnömoniler

Bulaşma, transplasental yol ile enfekte amniyon sıvısı ile, doğum kanalından veya nozokomiyal olabilir. Gelişmekte olan ülkelerdeki pnömoni etkenleri Tablo 3'de gösterilmiştir.²

Tablo 2. Yenidoğanda pnömoni etkenleri

Transplasental geçenler	Amniyon sıvısı ile geçenler	Doğum sırasında geçenler	Nozokomiyal geçenler
<i>Kızamıkçık</i> <i>CMV</i> <i>Herpes simpleks</i> <i>Adenovirüs</i> <i>Kabakulak virüsü</i> <i>Toksoplazma</i> <i>Listeria</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>T. pallidum</i>	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Virüsler</i> <i>Genital mikoplazma</i> <i>H. influenza</i> <i>Kandida</i> <i>Klamidya</i> <i>U. urealiticum</i>	<i>E. coli</i> <i>GBS</i> <i>Klebsiella</i> <i>S. aureus</i> <i>Diğer streptokoklar</i> <i>H. influenza</i> <i>Kandida</i> <i>Klamidya</i> <i>U. urealiticum</i>	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermitis</i> <i>GBS</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobakter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>İnfluenza virüsü</i> <i>RSV</i> <i>Enterovirüs</i> <i>U. urealiticum</i>

2.2.1. Etyopatogenez

Konjenital pnömonilerin patogenezi çok iyi bilinmemektedir. Ölü doğan bebeklerin % 15-38 oranında pnömoni gözlenmesi, ancak mikroorganizma gösterilememesi, bu pnömonilerde asfiksi veya intrauterin enfeksiyonların rol alabileceğini düşündürür.^{2,68} İntrauterin ve erken pnömonilerdeki ölüm oranları, geç pnömonilere kıyasla çok daha yüksektir. Erken membran rüptürünün 24 saaten uzun sürmesi, hatta bazen membranlarda meydana gelen küçük fakat fark edilmeyen bir defekt, doğum kanalından asendan yolla mikroorganizmaların amniyon sıvısını enfekte etmesine neden olabilir. Transplasental geçen enfeksiyonlarda etkenler genellikle virüsler iken, asendan enfeksiyonlar, sıklıkla annenin vaginal florasında bulunan GBS, *Klebsiella* ve mantarlar ile meydana gelir. Koriyoamniyonit bulunması veya annenin sık tuşe edilmesi, fötusta pnömoni riskini artırır. İntrauterin ve erken pnömonilerin % 78'inde risk faktörleri bulunur.^{1-3,72}

Erken membran rüptürü olmasa bile, doğum sırasında bebeklerin hemen hepsi kolonize olurlar. Enfekte amniyon sıvısının veya doğum kanalındaki sekresyonların aspirasyonu pnömoniye yol açabilir. Fetal asfiksi sonrası bebeğin iç çeker tarzında nefes alması bu riski artırır. Bu tip pnömoniler genellikle GBS veya gram negatif basiller ile meydana gelir. Akciğerlerde yoğun eksudalar, kanamalar, ödem ve nekroz bölgeleri gözlenir. GBS pnömonisinde hiyalen membranlar, *stafilokok* pnömonisinde pnömoseller, *Klebsiella* pnömonisinde ise yaygın akciğer hasarı, apseler ve ampiyem bulunabilir.^{2,3}

Doğumdan sonra meydana gelen pnömoniler genellikle nozokomiyaldir. Nozokomiyal pnömoniler için en büyük risk faktörü trakeal entübasyondur. Entübe bebeklerdeki pnömoni riski, entübe olmayanlara kıyasla 4 kat daha fazladır ve mekanik ventilasyon süresi uzadıkça, özellikle 5. günden sonra pnömoni riski hızla artar. Entübe hastalarda, üst solunum yollarının bakteri tutucu özelliğinin ortadan kalkması, trakea mukozasındaki hasarın kolonizasyonu kolaylaştırması ve aletlerdeki olası kontaminasyonlar pnömoniye zemin hazırlar. Bunlardan başka, trakeoözefageal fistül, koanal atrezi ve diyafragma hernisi gibi konjenital anomalileri bulunanlarda ve gastroözofageal reflü ve yutma güçlüğü gibi fonksiyonel bozukluğu bulunan bebeklerde pnömoni riski artar. *HIV* enfeksiyonu genellikle yenidoğan döneminden sonraki

dönemlerde pnömoniye neden olsa da, hızlı ilerleyen konjenital *HIV* enfeksiyonu formlarında, yenidoğan döneminde de pnömoniler görülebilir. Nozokomiyal pnömoni riskini artıran faktörler Tablo 3’de gösterilmiştir.^{2,3} Viral pnömoniler, yenidoğanlarda sık değildir ancak yoğun bakım ünitelerinde bazen *RSV* ve *adenovirüsler* ile salgınlar görülebilir.²

Postnatal pnömonilerde de akciğerlerde yaygın damar konjestiyonu, kanamalar ve nekroz odakları görülür. Sekresyonlar içinde bakteriler saptanabilir. Hiyalen membranlar, pnömotoseller ve ampiyem görülebilir.^{2,3,62}

Tablo 3. Nozokomiyal pnömoni riskini arttıran faktörler

Düşük doğum ağırlığı
Hastanede uzun süre kalış
Altta yatan diğer ciddi hastalıklar
Sık invazif girişim yapılması
Ünitenin aşırı kalabalık olması
Hemşire/hasta oranının düşük olması
Kontamine aletler
El yıkamada yetersizlik

2.2.2. Klinik

Yenidoğan sepsisinde görülen nonspesifik bulguların çoğu pnömonide de görülür. Bu bulgular arasında apne, hipotoni, emme düzensizliği, karın distansiyonu, sarılık ve ısı düzensizlikleri yer alır. Bazı ağır pnömonilerde nörolojik bulgular bulunabilir. Akciğere spesifik bulgular ise takipne, inleme, siyanoz, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, solunum seslerinde azalmalar, hışıltı ve rallerdir. Olguların üçte ikisinde öksürük yoktur. Bazı olgularda semptomlar çok hafiftir ve radyolojik bulgular ile uyumsuzdur.^{1,2,62,88}

İntrauterin veya konjenital pnömonisi olan bebekler genellikle ölü doğar veya doğumdan hemen sonra başlayan ağır semptomlar bulunur. Bu bebeklere genellikle koriyoamniyonit eşlik eder ve APGAR puanları sıklıkla düşüktür. Asfiksi belirtileri, apne ve solunum düzensizlikleri görülür ve çoğu ilk 24 saat içinde kaybedilir. *Stafilokok* enfeksiyonlarına bağlı pnömonide plevral effüzyon ve ampiyem bulguları görülebilir.^{2,3,62}

HIV enfeksiyonuna bağlı pnömonilerde ilaveten hepatosplenomegali, lenfadenopati, büyüme geriliği ve prematürite de gözlenir. Bu bebeklerde RDS daha ağır seyreder.²

2.2.3. Tanı

Pnömoni şüphesi olan her olguda mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir. Bazı intrauterin pnömonilerde yalnızca kaba gölgeler görülebilir. Bazılarında ise tek veya çift taraflı çizgi şeklinde veya yuvarlak opasiteler, retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları ortaya çıkar. Bu bulgular ile GBS pnömonisi RDS'den ayırt edilemez. Ağır pnömonileri, mekonyum aspirasyonu sendromu veya total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisindeki radyolojik bulgulardan ayırt etmek zor olabilir. Plevral effüzyon, apse ve pnömoseller en sık *stafilokok* enfeksiyonlarında görülür, Ancak *E. coli*, *Klebsiella* ve grup A streptokok enfeksiyonları da benzer bulgulara neden olabilir. Lober infiltrasyonlarla beraber fistüllerde genişleme varsa *Klebsiella* akla gelmelidir. Septik bir yenidoğanda miliyer görünümlü bir bronkopnömoni ise listeriyozisi düşündürür.^{2,3,62}

Kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon ve trakeal aspirasyon kültürleri tanıda yardımcı olur. Trakeal aspiratın gram boyamasında bakteri görülmesi, akciğer enfeksiyonu ve kolonizasyonun ayırıcı tanısını yapamaz. İlk günde mide sıvısının aspirasyonu ve kültürü tanıda faydalı değildir. İlk günden sonra alınan mide aspiratında % 75'den fazla polimorf nüveli lökosit görülmesi pnömoni olasılığını güçlendirir. Pnömonisi olan tüm bebeklere sepsis ve menenjit eşlik edebileceği için lomber ponksiyon yapılmalıdır.^{2,86,88}

2.2.4. Ayırıcı Tanı

Respiratuvar distres sendromu, atelektazi, aspirasyon pnömonisi, pnömotoraks, akciğer ödemi, pulmoner hemoraji, plevral effüzyon, kistik akciğer hastalıkları, akciğer hipoplazisi, kistik fibrozis ve mekonyum aspirasyonu ayırıcı tanıda yer alır.^{2,3}

2.2.5. Tedavi

Pnömoni tanısı konup kültürler alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Etkenler yenidoğan sepsisindekilere benzer olduğundan tedavi de benzerdir. Başlangıç tedavisi olarak penisillin veya türevi ile birlikte bir aminoglikozid tercih edilir. Etkenin *Stafilokok* olduğu düşünülen durumlarda kloksasilin, flukloksasilin veya vankomisin; gram negatif basil düşünülen durumlarda 3. kuşak sefalosporinler tercih edilir. *Klamidya* veya *Ureaplazma* ile *Legionella*'ya bağlı pnömonilerde ise eritromisin kullanılır. Antibiyogram sonuçlarına göre uygun değişiklikler yapılarak en az 10 gün antibiyotik tedavisine devam edilir. *Stafilokok* pnömonilerinde bu süre 3-6 haftaya kadar uzar.¹⁻³

2.2.6. Prognoz

Doğum tartısı azaldıkça mortalite artar. Pnömoni prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığının gelişimine katkıda bulunur. Fulminan GBS pnömonilerinde mortalite % 50'ye kadar çıkabilir. Konjenital anomalililerde bu oran daha da yükselir.^{2,3}

2.2.7. Ventilatör İlişkili Pnömoni

Ventilatöre bağlı hastaların % 30'unda pnömoni görülebilir. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), ventilatör tedavisi başladıktan en az 48 saat sonra ortaya çıkar. Entübasyon ve mekanik ventilasyon, VİP gelişme riskini 7-21 kat arttırırken mortalitenin de 2 kat artmasına neden olur. Pnömoni, özellikle ventilatör tedavisinin süresi ile orantılıdır ve geçen her gün için pnömoni riski en az % 1 artar. Pnömoni gelişimine yol açan risk faktörleri; endotrakeal tüp nedeniyle mukosilyer klirensin bozulması, sık ve gereksiz aspirasyonların yapılması, havanın yeteri kadar ısıtılıp nemlendirilmemesi sonucu sekresyonların kurumması ve minimal girişim kuralına uyulmamasıdır. Özellikle nemli ortamlarda üreyen *Serratia* ve *Pseudomonas* gibi bakterilerle meydana gelir.^{2,68-73} 1000 ventilatör günü başına VİP insidansı <1000 g bebeklerde 4,8; 1001-1500 g arası bebeklerde 4,6; 1501-2500 g arası bebeklerde 3,9 ve >2500 g bebeklerde 3,0'dır.²

2.2.8. Ventilatör İlişkili Pnömoniden Korunma

Ventilatörlerde mümkün olduğu kadar tek kullanımlık devreler kullanılmalı ve tekrar kullanılabilen devreler uygun şekilde sterilize edilmelidir. Devrelerde biriken sular düzenli bir şekilde boşaltılmalıdır. Devreler 48 saatten önce değiştirilmemelidir.. Hasta ile inspiratuvar yol arasına bakteri filtreleri yerleştirilmelidir. Kapalı aspirasyon sistemleri tercih edilmelidir. Hastanın başı 30°C yüksekte tutulmalı ve supin pozisyonunda yatırılmamalıdır. El yıkamaya özen gösterilmelidir. Sekresyonlar temizlenirken eldiven giyilmelidir. Gereksiz entübasyonlardan kaçınılmalı ve endotrakeal tüp en kısa sürede çıkarılmalıdır. Bebeklerde yeterli beslenme yapılmalı; aşırı mide distansiyonları önlenmelidir.^{2,68-73,88,89}

2.3. Sitokinler

Sitokinler immün yanıt sırasında hücreler arasında iletişimi sağlayan bir grup moleküle verilen ortak isimdir. Bütün sitokinler protein ya da glikoprotein yapıdadırlar. Lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasında, hematopoetik hücrelerin gelişiminde ve antijenlerin eliminasyonunda rol oynarlar. Bazı alt gruplara ayrılabilirler; lenfositler tarafından salınan sitokinlere lenfokin adı verilir.^{33,34}

İnterlökinler sitokinler içinde geniş bir grubu oluştururlar (IL-1'den IL-22'ye kadar). Temel olarak T hücreler tarafından üretilirler ancak mononükleer fagositler ve doku hücreleri de interlökin üretebilir. Bir çok görevleri vardır, ancak genellikle diğer hücrelerin bölünmesini ve farklılaşmasını yönlendirirler.^{33,34}

Kemokinler kemotaktik sitokinlerden oluşan gruba verilen isimdir. Hücrelerin kan dolaşımı ile organizmanın gerekli kısmına göçünü yönlendirirler. Ayrıca enfeksiyona özgü hücrelerin aktivasyonunda rol alırlar.^{33,34}

Sitokinler kompleks bir ağ sistemi içerisinde işlev yaparlar. Birbirlerinin salınımını arttırabilir veya azaltabilirler. Sinerjistik veya antagonistik etkileri olabilir. İmmün sistem tüm dokularda dolaşabilen hücrelerden oluşmaktadır, bu hücrelerin diğer dokularla iletişimi sitokinler aracılığıyla ve aralıklı olmaktadır. Ayrıca immün sistem bu yolla endokrin ve merkezi sinir sistemiyle iletişim kurabilmektedir.³³

2.3.1. İnterlökin-4

İnterlökin-4 (IL-4) başlıca T lenfositlerde ve alveolar mast hücrelerinde sentezlenir. Bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin yapımını uyarırken, bazılarını da (özellikle interferon- γ) inhibe eder.³³ Hayvan çalışmalarında akciğer enflamasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁵⁷ Ancak akciğer fibroblastlarının proliferasyonunu ve kollajen yapımını arttırma gibi olumsuz etkileri de vardır. Preterm bebeklerde immatür akciğerin yeterli IL-4 sentezleyemediği düşünülmektedir. RDS'li bebeklerin trakeal aspiratında erken dönemde IL-4 düzeyinde anlamlı artış gösterilememiştir.⁷⁹ Ayrıca IL-4 astım gelişiminde ana mediyatördür. BPD'nin uzun dönem komplikasyonlarından olan bronşiyal hiperreaktivite gelişimiyle de ilişkilidir.^{57,79}

2.3.2. İnterlökin-8

İnterlökin-8 (IL-8), yeni adıyla CXCL8, kemokinler olarak adlandırılan küçük molekül ağırlıklı sitokinlerden oluşan geniş bir ailenin üyesidir. Özellikle makrofajlar ve endotel hücrelerinde üretilir. Enflamasyon ve hücre göçünde önemlidir. Başlangıçta nötrofil kemotaktik faktör olarak bilinen IL-8'in aynı zamanda T lenfosit, bazofil, doğal öldürücü hücreler için de kemotaktik rolü vardır.³³⁻³⁵

İnterlökin-8 akciğerlere sürekli enflamatuvar hücre göçünü uyarır. Akciğere gelen hücreler kronik akciğer hastalığı gelişiminde rolü olan ürünler (örneğin;elastaz) salgırlar.³⁶⁻³⁸ IL-8 nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve erişkin nötrofil alveolitinde ve erişkin respiratuvar distresinde, bronkoalveoler lavaj sıvısında arttığı gösterilmiştir.^{39,40} Erişkin respiratuvar distressi ve yenidoğan RDS'si arasında benzerlikler vardır, her iki durumda da akciğerlerde bulunan ana hücre nötrofildir. Yapılan çalışmalarda kronik akciğer hastalığı gelişen yenidoğan bebeklerde IL-8 düzeyinin bronkoalveolar lavajlarda arttığı görülmüştür.^{41,42} Bu artış özellikle 3-7. günlerde daha belirgindir. Yeni bir çalışmada IL-8'in 28 gestasyonel haftanın altındaki RDS'li bebeklerde mekanik ventilasyon süresiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁸³

Koriyoamniyonitin şiddetiyle orantılı olarak amniyon sıvısında IL-8 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.^{41,42,80,81}

Neonatal sepsis tanısında ve takibinde CRP'den daha iyi bir parametre olduğu düşünülmektedir.⁸²

2.3.3. İnterlökin-10

Lenfoid ve miyeloid hücrelerin regülasyonunda rolü olan antiinflamatuvar ve immüno-regülatuvar bir sitokindir. Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak bilinir. Sitotoksik veya inflamatuvar yanıtların ve antikor yanıtlarının artırılması ile ilişkili çeşitli işlevleri vardır. IFN- γ üretimini, antijen sunumunu ve makrofajların uyarılmasını inhibe eder. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF gibi birçok sitokinin yapımını inhibe eder. Aktive B hücrelerinin çoğalmasını artırır ve plazma hücrelerine farklılaşmayı sağlar. Aktive B hücrelerinde IgG, IgA, IgM sentezini artırır.³³⁻³⁵

İnterlökin-10, T helper 2 hücrelerinde üretilir. Nötrofil ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını engeller. IL-10'un pulmoner enflamasyondaki rolü hayvan deneylerinde ve invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak yenidoğan akciğer hasarlanmasındaki rolü henüz netleşmemiştir.^{43,44} IL-10, majör inflamatuvar mediyatörlerin (örneğin IL-6, IL-8) ve inflamatuvar alanlardaki nötrofillerin yaşamasını sağlayan mediyatörlerin (örneğin GM-CSF) yapımını azaltır. Hücrelerin dokuya gelmesini engeller. Aynı zamanda akciğerlerde nötrofil apoptozisini arttırarak enflamasyonu azaltır.⁴⁵⁻⁴⁸

Endotoksemi sırasında proinflamatuvar sitokinlerin artışı, IL-10'un aşırı salınımıyla kontrol edilebilir ve deneysel çalışmalarda farelere IL-10 verilmesiyle şok ve ölümün engellendiği gösterilmiştir.^{49,50} Bütün bunlar IL-10'un güçlü bir antiinflamatuvar olduğunu göstermektedir.

Pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik, kronik akciğer hastalığı patogeneğinde oldukça önemlidir. Bu dengesizliğin en önemli antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un yetersiz üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁸⁴

Preterm bebeklerde IL-10 yapımının yaşla orantılı olarak arttığı gösterilmiştir.⁸⁰

2.3.4. İnterlökin-13

İnterlökin-13, yapı ve fonksiyon açısından IL-4'e benzer. Aktive T helper 2 lenfositleri ve alveolar makrofajlarda üretilir. Makrofajlarda ve epitelyal hücrelerde enflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltır ve enflamatuvar bir sitokin olan interlökin-1 reseptör antagonistini düzenler. Böylece IL-13 akciğerdeki enflamasyonu hafifletir.^{33,34} Erişkin fibrotik akciğer hastalıklarında, bronkoalveolar lavaj örneklerinde IL-13 konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir.⁷⁹ Hayvan çalışmalarında IL-4 gibi IL-13'ün enflamatuvar akciğer hastalıklarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁹⁴ Buna karşın akciğer hasarlanması olan prematüre bebeklerde IL-13 nadiren tespit edilebilmiş ve tespit edilebilenler ise biyolojik aktivite için gerekli düzeyin altında bulunmuştur.⁷⁹

İnterlökin-13, alerjik astım, eozinofilik enflamasyon ve mukus sekresyonunda merkezi bir mediyatördür. İmmünglobulin E üzerinde de güçlü etkileri vardır. Bronkopulmoner displazinin uzun dönem komplikasyonlarından biri olan bronşiyal hiperreaktivite ile ilişkidir.^{33,79,85}

Deneysel hayvan çalışmalarında IL-13'ün sepsiste önleyici etkileri bildirilmiştir. IL-10'a benzer yolla fakat ondan bağımsız olarak LPS'ye bağlı letal endotoksemiden koruduğu gösterilmiştir.⁹⁴ Erişkin septik hastalarda IL-13 ile TNF- α arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sepsisli çocuklarda ise zayıf IL-13 yanıtının kötü prognozu işaret ettiği saptanmıştır.^{79,85}

2.4. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein

Kalsitonin prekürsörlerinden biri olan prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı 13 kilodalton olan bir proteindir. Kalsitoninin fizyolojik rolü netleşmemiştir. Kalsitonin fazlalığı ya da azlığı nedeniyle gelişen bir hastalık bilinmemektedir.⁹⁻¹² Mikrobik enfeksiyonlarda tüm vücutta CALC1 geni ekspresyonu olmakta ve tüm dokularda bulunan tüm hücre çeşitleri tarafından kalsitonin prekürsörleri salınmaktadır.⁵¹ Sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,1 ng/mL) prokalsitonin bulunur.⁸⁶ Bakteriye enfeksiyonlarda, plazma düzeyleri çok düşük değerlerden 1000 ng/mL düzeylerine kadar yükselir. Bu yükseliş hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. Prokalsitonin düzeyindeki bu yükselme CRP'den daha

hızlı olur. Prokalsitonin endotoksin enjeksiyonundan sonra 2 saat içinde plazmada ölçülebilir düzeye ulaşmaktadır. Daha sonra 6-8 saat içinde yükselmeye devam eder ve 12 saatte en yüksek düzeyine ulaşır. İki-üç gün içerisinde normal düzeye iner. Günümüzde prokalsitoninin bir hormon mu, sitokin mi veya akut faz reaktanı mı olarak değerlendirmek gerektiği netleşmemiştir.⁹⁻¹²

Prokalsitonin, doğumdan sonra ilk iki gün fizyolojik bir yükselme gösterir; üçüncü günden sonra erişkin düzeyine iner.^{60,61} Prematürite, prokalsitonin yanıtını etkilememektedir. Yenidoğanlarda prokalsitonin sadece bakteriyel enfeksiyonlarda değil aynı zamanda RDS'de, hemodinamik bozukluklarda, perinatal asfiksida, intrakraniyal kanamada, pnömotoraksta veya resüsitasyon sonrasında da yüksek bulunabilmektedir. Prepartum, intrapartum ve postpartum antibiyotik kullanımı da prokalsitonin düzeyini CRP'ye göre daha çabuk düşürür. Bu nedenlerle neonatal bakteriyel enfeksiyon tanısı güçleşir. Bu dönemde saatlik değer aralıklarına göre değerlendirme yapılmalı, hastanın kliniği ve antibiyotik alımı göz önünde bulundurulmalıdır.^{9,10,82,86}

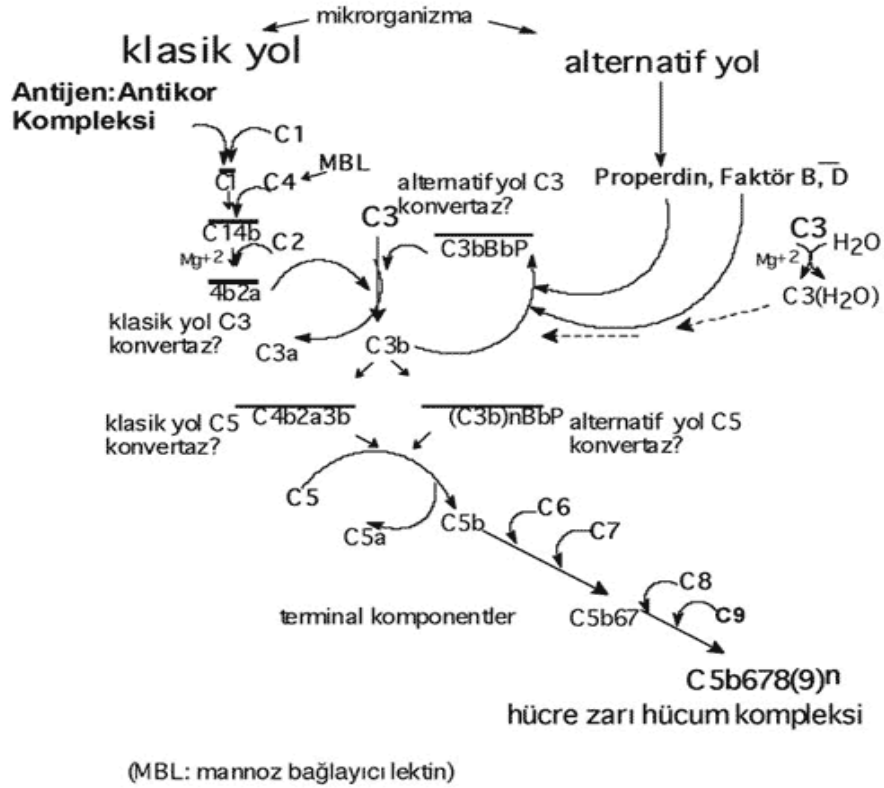
Çocuklarda viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında bazı çalışmalarda prokalsitonin ölçümü CRP ve IL-6'ya göre daha değerli bulunmuş, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir fark gösterilememiştir.^{60,61}

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteinidir. Enflamasyon veya doku hasarı başladıktan 12 saat sonra plazmada tespit edilebilir. 20-72 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır ve 3-7 gün içerisinde normal düzeye gelir. CRP yanıtı özgün bir bulgu değildir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, malignitede, akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda da düzeyi artmaktadır.^{2,9,10,59,60}

Erken neonatal sepsiste hem CRP hem de PCT artar fakat PCT seviyesindeki artış CRP'ye göre daha belirgindir. Antibiyotik tedavisine yanıtın ise erken dönemde PCT, geç dönemde hem CRP hem de PCT ile değerlendirilebilir. Erken neonatal sepsiste CRP ve IL-8'in birlikte ölçümünün PCT'ye göre daha yararlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^{59,95}

2.6. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi antikorlarla birlikte immun sistemin hümoral parçasını oluşturur. Bu sistem birbirleri ile etkileşim halinde olan ve enzim görevi yapan en az 20 serum proteinini içerir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile enflamasyon medyatörlerinin yapımı, fagositik hücre kemotaksisi sağlanır; enfeksiyonlara karşı litik ve opsonik aktivite düzenlenir. Kompleman sistemi; klasik yol, mannoz bağlayan lektin yolu (MBL) ve alternatif yol olmak üzere üç şekilde aktive olur. Klasik yol, bakteriyel antijenlerin antikora bağlanmasından sonra, alternatif yol ise lipopolisakkaritler ve diğer bakteri hücre duvarı ürünleri ile aktive olur. MBL yolu, antikor ve C₁ kompleksinden bağımsız olarak C₄ düzeyinde bir serum lektin kompleksi aracılığıyla aktive olur. Tüm bu yollar C₃'te birleşir. Daha sonra membran atak kompleksi olan C₅₋₉ meydana gelir (Şekil 3).^{2,3,63,64}



Şekil 3. Kompleman sistemi ve aktivasyonu

Yenidoğanlarda kompleman sistemi immatürdür. Serum düzeyleri ve fonksiyonel aktiviteleri, maternal düzeyin yaklaşık % 50'si kadardır. Düşük kompleman düzeylerinin, yenidoğanlarda enfeksiyonlara yatkınlığın önemli bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen term bebeklerde kompleman aktivasyonu için gerekli olan mekanizmalar sağlamdır. Pretermelerde ise bu konudaki veriler yetersizdir.^{63,64}

Respiratuvar distres sendromlu prematüre bebeklerde pek çok çalışmada kompleman sistem aktivasyonu gösterilmiştir.⁶³⁻⁶⁵ Bu aktivasyon, özellikle doğumdan sonraki 22-28. saatlerde belirgin hale gelir. Komplemanlardan anafilotoksin salınımı ile endotel geçirgenliği ve böylece pulmoner ödem artarak RDS'deki mevcut akciğer hasarına katkıda bulunur. Ayrıca proteaz, histamin, peroksidaz ve sitokinlerin salınımını uyarak akciğerlerde lökosit kemotaksisini, agregasyonunu ve lokal sekestrasyonu artırır. Yapılan çalışmalarda RDS'de sürfaktana yanıtın belirlenmesinde C₃ ve C₄ kullanılmıştır. Her iki kompleman da sürfaktana yanıt vermeyen preterm bebeklerde düşük bulunmuştur.^{63,65} RDS'de sürfaktana yanıt açısından C₄'ün C₃'e göre daha hassas ve özgün bir belirteç olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur.⁶³⁻⁶⁵

Term yenidoğan ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda bir kompleman aktivasyon ürünü olan C3a-desArg'ın sepsis ve septik şokun erken evresinde tanısal bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁷³ Buna karşın neonatal sepsisin erken tanısında serum C_{3c} ve C₄ konsantrasyonlarının önemli olmadığını iddia eden az sayıda çalışma da vardır.^{63,64,66}

Yenidoğanlarda RDS ve sepsis dışında fetal asidozda, pnömotoraks ve intrakraniyal hemorajilerde, mekanik ventilasyonda kompleman aktivasyonu gösterilmiştir.^{2,63,64} Güncel bir mekanik ventilasyon yöntemi olan HFOV'nin konvansiyonel mekanik ventilasyona oranla daha az kompleman aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.^{63,64,67}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, 1 Kasım 2006 ve 30 Kasım 2007 tarihleri arasında yatırılarak izlenen, 1500 g ve 32 gebelik haftasının altındaki RDS tanısı alan entübe bebekler dahil edildi.

Respiratuvar distres sendromu tanısı klinik bulgular, klasik akciğer grafisi bulguları ve solunum desteği gereksinimi ile konuldu. Toplam 58 prematüre bebek RDS tanısı aldı. Entübasyon, saturasyonu % 90-95 arasında koruyabilmek için % 40'dan fazla FiO₂ ihtiyacı olan ve klinik olarak solunum sıkıntısı fazla olan hastalarda gerçekleştirildi. RDS nedeniyle toplam 47 prematüre bebek entübe edildi. Entübe edilen bebeklere hasta stabilizeştirildikten sonra umbilikal arter kateterizasyonu yapıldı. Bütün bebeklerin demografik ve medikal bilgileri kaydedildi. Bebeklerin gestasyonel yaşı, annenin son adet tarihi ve/veya erken fetal ultrasonografi sonuçları ile belirlendi ve Yeni Ballard muayenesi ile doğrulandı.

Entübe edilmiş RDS'li bebeklerden entübasyon süresince 1, 3, 7. günlerde trakeal aspirasyon sıvısı alındı. Trakeal aspirasyon sıvısı almak için endotrakeal tüpün çapına uygun kateterler kullanıldı. Aspirasyonlar genel durumu iyi, stabil bebeklerden, rutin bakımları sırasında alındı. Aspirasyon öncesi 2-3 dakika % 100 FiO₂ sağlandı. Ardından steril % 0,9 serum fizyolojik entübasyon kateterinden içeri verildi. Maske balonla 3-4 kez elle solunum yaptırıldıktan sonra, aspirasyon kateteri endotrakeal tüpün uzunluğundan 3-4 mm uzun olacak şekilde sokularak aspirasyon yapıldı. Ardından aspirasyon kateteri 0,5 mL steril % 0,9 serum fizyolojikle yıkanarak içerik steril tüpe alındı. Alınan örnekler bekletilmeden 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Hücresiz süpernatant kısmı ependorf tüplere alınarak -30°'de saklandı. Kanlı örnekler, hücre içeriği sitokin düzeyini etkileyebileceğinden çalışma dışı bırakıldı. Birinci gün örnekleri bebeğe sürfaktan uygulandıktan 12-18 saat sonra alındı. Ancak *Ureoplasma* ve *Mycoplasma* kültürleri yapılamadı. Sonuçta 38 prematüre bebekten 86 trakeal aspirasyon örneği çalışmaya dahil edildi. Toplamda ilk gün 38 örnek, 3. gün 31, 7.gün 17 trakeal aspirasyon örneği alındı.

Mekanik ventilasyon yöntemi olarak toplam 25 hastaya CV; 13 hastaya HFOV uygulandı. CV desteği sırasında oksijen saturasyon düzeyi % 90-95 arasında tutacak en düşük PIP ve FiO₂ verildi. HFOV ise frekansı 10 Hz, amplitüdü 40 cmH₂O ve PEEP=MAP+2 olacak şekilde ayarlandı. Her iki mekanik ventilasyon yönteminde ventilatör parametreleri, hastanın ihtiyacına göre kan gazında pH>7,20, PCO₂<65 mmHg ve PO₂>50 mmHg olacak şekilde değiştirildi. Bebek stabilleştiği anda ekstübasyon denendi. Ekstübasyona geçişte bazı bebeklerde NCPAP uygulandı. RDS şiddetinin belirlenmesinde oksijenizasyon indeksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti değerleri kullanıldı.

Oksijenizasyon indeksi (OI)=MAPx(FiO₂/PaO₂)x100 [(MAP=mean airway pressure=ortalama hava yolu basıncı)]

Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti (A-aDO₂)=AO₂ PaO₂ [Alveolar O₂ (AO₂)=713xFiO₂-PaCO₂/0.8] olarak hesaplandı.

Bu değerler nabız oksimetre ile saturasyon % 90-95 ve PCO₂ kapiller veya arteriyel kan gazında 40-50 mmHg olacak şekilde ayarlanıp hesaplandı.

Bütün prematüre bebeklerden haftada iki kez trakeal aspirasyon kültürü alındı. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanısı, en az 48 saattir mekanik ventilasyonda izlenen bebeklerin trakeal aspiratında respiratuvar patojenin üretilmesiyle birlikte eşlik eden klinik ve radyolojik bulgularla konuldu.⁶²

Çok sayıda konjenital anomalisi olan, konjenital kalp hastalığı olan, evre 3'ün üzerinde intraventriküler kanaması olan ve 24 saatten daha az ventile edilen bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Respiratuvar distres sendromu tanısı alan ve orta-ağır grup olan prematüre bebeklerden entübe olanlara sürfaktan uygulandı. Sürfaktan tedavisinde Survanta® (Beractant, Surfactant TA, Ross Laboratories, Columbus, OH) kullanıldı. Risk faktörü olan bebeklere ampirik olarak ampisillin ve amikasin başlandı. PDA tanısı Doppler ekokardiyografi ile konuldu.

Kronik akciğer hastalığı postkonsepsiyonel 35. haftada klinik olarak solunum sıkıntısının olması, oksijen bağımlılığı ve radyolojik bulgularla belirlendi.⁵²

3.1. IL-4, IL-8, IL-10 ve IL-13 Düzeylerinin Ölçümü

BioSource International, Inc. hIL-4, hIL-8, hIL-10 ve hIL-13 kiti kullanılarak ELİSA (enzyme linked-immuno-sorbent Assay) yöntemi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı % 10'un altındaydı. IL-4 için minimal saptanabilir düzey <2 pg/mL, IL-8 için <5 pg/mL, IL-10 için <1 pg/mL ve IL-13 için <6 pg/mL idi.

3.2. Prokalsitonin

LIASON firmasının PCT kiti kullanılarak immünoturbidometrik yöntem ile ölçüldü. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı % 3,8'in altındaydı. Sensitivitesi <0,3 ng/mL idi. Çalışma sonuçları ng/mL olarak bildirildi.

3.3. C-Reaktif Protein

Dade Behring firmasının CRP kiti kullanılarak nefelometrik yöntem ile ölçüldü. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı % 7,6'nın altındaydı. Sensitivitesi 0,175 mg/L idi. Çalışma sonuçları mg/L olarak bildirildi.

3.4. Kompleman 3 ve Kompleman 4

Cobas Egra firmasının C₃ ve C₄ kiti kullanılarak immünoturbidometrik yöntem ile ölçüldü. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı C₃ için % 2,6, C₄ için % 1,6'nın altındaydı. Sensitivitesi C₃ için 0,262 g/L, C₄ için 0,012 g/L idi. Çalışma sonuçları g/L olarak bildirildi.

3.5. İstatistik

Sonuçlar, SPSS 11.5 (statistical package for social sciences) Windows istatistik paket programıyla Descriptive Statistics testleri, Compare means testleri ile frekanslar

ve yzdeleler, ortalama SS (standart sapma), minimum-maksimum değerleri hesaplandı. Verilerin zaman içindeki değişimleri Mann-Whitney U-testi ile değerlendirildi. Korelasyonlar Pearson testi ve bağımsız örneklem t testiyle çalışıldı. P değeri, 0,05'e eşit veya altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam otuz sekiz prematüre bebek çalışmaya dahil edildi. Toplamda ilk gün 38 örnek alınırken, daha sonra bebekler ekstübe edildikçe örnek sayısı azaldı ve 3. gün 31, 7. gün 17 trakeal aspirasyon örneği olmak üzere toplam 86 örnek alındı. Yirmi beş hastaya konvansiyonel (% 66), 13 hastaya yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon (% 34) uygulandı. On bir hastada (% 28,9) ventilatör ilişkili pnömoni gelişti. Bunların altısının trakeal aspirasyon kültüründe *Acinet.baumannii*, ikisinde *Strep. mitis*, birinde *Staph. aureus*, birinde *Pseud. aeroginosa* üredi. Bir hastada ise üreme olmadı. Çalışma süresince 16 hasta (% 44,7) kaybedildi. Bunların ölüm sebebi ağır RDS ve/veya buna bağlı komplikasyonlardı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 38 hastanın gestasyon yaşları $27,32 \pm 1,6$ (24-31) haftaydı. Doğum ağırlıkları $1000,79 \pm 237,62$ (640-1500) g, 5.dakika APGAR değerleri $7,05 \pm 1,08$ (4-9), anne yaşları $28,97 \pm 5,82$ (18-48) yıl, ventilatörde kalma süreleri $11,63 \pm 15,87$ (1-85) gün, toplam oksijen alma süreleri $18,6 \pm 28,26$ (2-140) gün, hastanede yatış süreleri $32,8 \pm 36,16$ (2-142) gün idi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 38 bebeğin 25 (% 65,8)'i sezeryanla, 13 (% 34,2)'si normal vajinal yoldan doğdu. Çoğul gebelik 12 (% 31,6) hastada vardı. Bebeklerin 21 (% 55,3)'ü kız, 17 (% 44,7)'si erkek idi. 20 (% 52,6) bebekte intraventriküler kanama olmazken, 18 (% 47,4) bebekte evre I-II intraventriküler kanama vardı. Bir (% 2,6) bebekte PDA vardı. PDA olan bebeğe indometazin uygulandı. Sürfaktan 34 (% 89,5) bebeğe uygulandı. Onüç (% 34,2) gebeye kortikosteroid uygulanmıştı. Altı hastada (% 15,8) kronik akciğer hastalığı (KAH) gelişti. Toplam 2 (% 5,3) bebeğe pnömotoraks nedeniyle göğüs tüpü uygulandı (Tablo 4, 5).

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri (n=38).

Gestasyon yaşı (hafta) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	27,32 (\pm 1,6) [24-31]
Doğum ağırlığı (gram) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	1000,79 (\pm 237,62) [640-1500]
APGAR (5.dakika) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	7,05 (\pm 1,08) [4-9]
Anne yaşı (yıl) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	28,97 (\pm 5,82) [18-48]
Doğum şekli	
Sezeryan	
Sayı	25
Yüzde (%)	65,8
Normal vajinal yol	
Sayı	13
Yüzde (%)	34,2
Çoğul gebelik	
Sayı	12
Yüzde (%)	31,6
Cinsiyet	
Kız	
Sayı	21
Yüzde (%)	55,3
Erkek	
Sayı	17
Yüzde (%)	44,7

Tablo 5. Olguların klinik seyri (n=38).

Ventilatörde kalma süresi (gün) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	11,63 (\pm 15,87) [1-85]
Toplam oksijen alma süresi (gün) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	18,6 (\pm 28,26) [2-140]
Hastanede yatış süresi (gün) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	32,8 (\pm 36,16) [2-142]
Intraventricüler kanama	
Yok	
Sayı	20
Yüzde (%)	52,6
Evre I-II	
Sayı	18
Yüzde (%)	47,4
PDA varlığı	
Sayı	1
Yüzde (%)	2,6
Sümfaktan uygulanımı	
Var	
Sayı	34
Yüzde	89,5
Yok	
Sayı	4
Yüzde	10,5
Pnömotoraks	
Sayı	2
Yüzde (%)	5,3
VİP	
Sayı	11
Yüzde (%)	28,9
KAH	
Sayı	6
Yüzde (%)	15,8

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen 11 bebeğin gestasyon yaşları $28,5 \pm 1,5$ (26-31) hafta, doğum ağırlıkları $1173,6 \pm 222,7$ (870-1500) g, 5.dakika APGAR'ları $7,4 \pm 0,8$ (6-9), anne yaşları $25,9 \pm 4,5$ (18-33) yıl, ventilatörde kalma süreleri $21,5 \pm 24,3$ (4-85) gün, oksijenizasyon süreleri $25 \pm 23,9$ (4-85) gün, hastanede yatış süreleri 40 ± 27 (5-88) gün idi.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen 11 bebeğin 8 (% 72,7)'si sezeryanla doğdu. Çoğul gebelik 4 (% 36,4) bebekte vardı. Dört bebek kız (% 36,4), 7 bebek erkek (% 63,6) idi. Dokuz (% 81,8) bebeğin trakeal aspirasyon kültüründe üreme oldu. Bebeklerin 6 (% 54,5)'inde *Acinet. baumannii*, ikisinde (% 18,2) *Strep. mitis*, birinde (% 9,1) *Pseud. aeruginosa* ve birisinde (% 9,1) *Staph. aureus* üredi. İki (% 18,2) hastada sepsis gelişti. Bir (% 9,1) bebek sepsis nedeniyle kaybedildi. Bebeklerin 7 (% 63,6)'sında intraventriküler kanama gözlenmezken, 4 (% 36,4) bebekte evre I-II intraventriküler kanama gelişti. Bebeklerin hiçbirinde PDA görülmedi. İki (% 18,2) bebekte pnömotoraks, 2 (% 18,2) hastada kronik akciğer hastalığı gelişti. Bir (% 11,2) bebeğe sürfaktan uygulanmazken, 9 (% 81,8) bebeğe sürfaktan uygulandı. VIP gelişen bebeklerin 6 (% 54,5)'inin annesine prenatal dönemde kortikosteroid uygulanmıştı (Tablo 6,7).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların pnömoni gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak gestasyon yaşı daha büyük, doğum ağırlığı daha yüksek, ventilatörde kalma süresi daha uzun, mortaliteleri ise daha düşük bulundu. Komplikasyonlar açısından her iki grup arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 6. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen bebeklerin özellikleri (n=11).

Gestasyon yaşı (hafta) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	28,55 (\pm 1,5) [26-31]
Doğum ağırlığı (gram) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	1173,64 (\pm 222,7) [870-1500]
APGAR (5.dak) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	7,4 (\pm 0,8) [6-9]
Anne yaşı (yıl) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	25,9 (\pm 4,5) [18-33]
Doğum şekli Sezeryan Sayı Yüzde (%) Normal vajinal yol Sayı Yüzde (%)	 8 72,7 3 27,3
Çoğul gebelik Sayı Yüzde (%)	 4 36,4
Cinsiyet Kız Sayı Yüzde (%) Erkek Sayı Yüzde	 4 36,4 7 63,6
Anneye kortikosteroid uygulanması Yok Sayı Yüzde (%) Var Sayı Yüzde (%)	 5 45,5 6 54,5

Tablo 7. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların klinik seyri (n=11).

Ventilatörde kalma süresi (gün) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	21,5(\pm 24,3) [4-85]
Toplam oksijen alma süresi (gün) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	25 (\pm 23,9) [4-85]
Hastanede yatış süresi (gün) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	40 (\pm 27,0) [5-88]
Mortalite	
Sayı	1
Yüzde (%)	9,1
TAK üreme	
Sayı	9
Yüzde (%)	81,8
Üreyen mikroorganizma	
<i>Acinet. baumannii</i> sayı/yüzde (%)	6/54,5
<i>Pseud. aeruginosa</i> sayı/yüzde (%)	1/9,1
<i>Staph. aureus</i> sayı/yüzde (%)	1/9,1
<i>Strep. mitis</i> sayı/yüzde (%)	2/18,2
Sepsis	
Sayı	2
Yüzde (%)	18,2
İntraventriküler kanama	
Sayı	4
Yüzde (%)	36,4
PDA varlığı	
Sayı	0
Yüzde (%)	0
Pnömotoraks	
Sayı	2
Yüzde (%)	18,2
KAH	
Sayı	2
Yüzde (%)	18,2
Sürfaktan uygulananı	
Sayı	9
Yüzde	81,8

Ventilasyon yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırırken enfeksiyona bağlı olası etkileri önleyebilmek için VİP gelişmeyen hastalar arasında değerlendirme yapıldı. VİP gelişmeyen toplam 27 hastanın 15 (% 56)'sına CV, 12 (% 44)'üne HFOV uygulandı. Her iki grupta hastaların genel özellikleri benzerdi.

Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan 15 bebeğin gestasyon yaşları 27,27 \pm 1,44 (24-30) hafta, doğum ağırlıkları 970,6 \pm 239,6 (870-1500) g, 5. dakika APGAR'ları 7,2 \pm 0,8 (6-9), anne yaşları 29,8 \pm 4,8 (23-41) yıl, ilk günkü ortalama MAP değerleri 6,35 \pm 1,32 (4,2-8), ortalama FiO₂ değerleri % 76,5 \pm 3,3 (50-100), ventilatörde kalma süreleri 9,4 \pm 10,3 (2-36) gün, oksijenizasyon süreleri 15 \pm 21,2 (2-76) gün, hastanede yatış süreleri 35,5 \pm 37,9 (2-120) gün idi.

Yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon uygulanan 12 bebeğin gestasyon yaşları $26,25 \pm 1,06$ (24-28) hafta, doğum ağırlıkları $880 \pm 157,1$ (640-1090) g, 5. dakika APGAR'ları $6,5 \pm 1,38$ (4-9), anne yaşları $30,3 \pm 7,3$ (20-48) yıl, ilk günkü ortalama MAP değerleri $4,5 \pm 1,82$ (4,5-12), ortalama FiO_2 değerleri % $70,5 \pm 10,03$ (70-100), ventilatörde kalma süreleri $5,3 \pm 4,9$ (2-17) gün, oksijenizasyon süreleri $23 \pm 39,3$ (2-140) gün, hastanede yatış süreleri $2 \pm 41,7$ (2-142) gün idi.

Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan 15 bebeğin 8 (% 53,3)'ü sezeryanla doğdu. Sekiz bebek kız (% 53,3), 7 bebek erkek (% 46,7) idi. Bebeklerin 8 (% 53,3)'ünde evre I-II intraventriküler kanama gelişti. Bir (% 6,7) bebekte PDA gelişti. Bebeklerin hiçbirinde pnömotoraks veya ROP gözlenmedi. Üç (% 20) hastada kronik akciğer hastalığı gelişti. Üç bebeğe (% 20) postnatal steroid tedavisi verildi. İki (% 13,3) bebeğe sürfaktan uygulanmazken, 13 (% 86,7) bebeğe sürfaktan uygulandı. İki (% 13,3) hastanın ikinci doz sürfaktan ihtiyacı oldu. CV uygulanan bebeklerin 9 (% 60)'ının annesine prenatal dönemde kortikosteroid uygulanmıştı (Tablo 8, 9).

Yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon uygulanan 12 bebeğin 9 (% 75)'i sezeryanla doğdu. Dokuz bebek kız (% 75), 3 bebek erkek (% 25) idi. Bebeklerin 6 (% 50)'sinde evre I-II intraventriküler kanama gelişti. Bir (% 8,3) bebekte ROP gelişti. Bebeklerin hiçbirinde pnömotoraks veya PDA gözlenmedi. Bir (% 8,3) hastada kronik akciğer hastalığı gelişti. Bir bebeğe (% 8,3) postnatal steroid tedavisi verildi. Bebeklerin hepsine (% 100) sürfaktan uygulandı. İki (% 16,7) hastanın ikinci doz sürfaktan ihtiyacı oldu. HFOV uygulanan bebeklerin 6 (% 50)'sinin annesine prenatal dönemde kortikosteroid uygulanmıştı. Komplikasyonlar ve mortalite açısından her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 8, 9).

Tablo 8. HFOV ve CV uygulanan hastaların özellikleri

	HFOV (n= 12)	CV (n=15)
Gestasyon yaşı (hafta) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	26,25 (\pm 1,06) [24-28]	27,27 (\pm 1,44) [24-30] 970,6 (\pm 239,63) [670-
Doğum ağırlığı (gram) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	880 (\pm 157,1) [640-1090]	1480] 7,2 (\pm 0,80) [6-9]
APGAR (5.dak) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	6,5 (\pm 1,38) [4-9]	29,8 (\pm 4,8) [23-41]
Anne yaşı (yıl) Ortalama (\pm SD) [Aralık]	30,6 (\pm 7,3) [20-48]	
Doğum şekli		
Sezeryan		8
Sayı	9	53,3
Yüzde (%)	75	
Normal vajinal yol		7
Sayı	3	46,7
Yüzde (%)	25	
Cinsiyet		
Kız		8
Sayı	9	53,3
Yüzde (%)	75	
Erkek		7
Sayı	3	46,7
Yüzde (%)	25	

Tablo 9. HFOV ve CV uygulanan hastaların klinik seyirleri.

	HFOV (n=12)	CV (n=15)
Ventilatörde kalma süresi	5,3	9,4
Ortalama (\pm SD)	(\pm 4,9)	(\pm 10,3)
[Aralık]	[2-17]	[2-36]
Oksijen alma süresi	23,0	15,8
Ortalama (\pm SD)	(\pm 39,3)	(\pm 21,1)
[Aralık]	[2-140]	[2-76]
Hastanede yatış süresi	23,0	35,5
Ortalama (\pm SD)	(\pm 41,7)	(\pm 37,9)
[Aralık]	[2-142]	[2-120]
MAP	4,5	6,35
Ortalama (\pm SD)	(\pm 1,82)	(\pm 1,32)
[Aralık]	[4,5-12]	[4,2-8]
FiO ₂	70	76,5
Ortalama (\pm SD)	(\pm 10,03)	(\pm 3,3)
[Aralık]	[70-100]	[50-100]
2. doz sürfaktan ihtiyacı		
Sayı	2	2
Yüzde (%)	16,7	13,3
PDA		
Sayı	0	1
Yüzde (%)	0	6,7
Pnömotoraks		
Sayı	0	0
Yüzde (%)	0	0
KAH		
Sayı	1	3
Yüzde (%)	8,3	20
IVH		
Sayı	6	8
Yüzde (%)	50	53,3
ROP		
Sayı	1	0
Yüzde (%)	8,3	0
Postnatal steroid tedavisi		
Sayı	1	3
Yüzde (%)	8,3	20
Mortalite		
Sayı	9	7
Yüzde (%)	75	46,7
Anneye kortikosteroid uygulaması		
Sayı	6	1
Yüzde (%)	50	60

Toplam 35 annenin 15 (% 34,3)'ünde gebelik toksemisi, 12 (% 34,2)'sinde idrar yolu enfeksiyonu, 9 (% 25,7)'sinde kötü kokulu vajinal akıntı, 6 (% 17,1)'inde uzamış

memran rüptürü, 3 (% 8,6)'sında diyabetes mellitus öyküsü, 2 (% 5,7)'sinde sigara kullanım öyküsü vardı (Tablo 10).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen 11 bebeğin annelerinin özellikleri ise şöyledir: Dört (% 36,4) annede gebelik toksemisi, 2 (% 18,2) annede idrar yolu enfeksiyonu, 1 (% 9,1) annede kötü kokulu vajinal akıntı, 2 (% 18,2) annede uzamış membran rüptürü, 1 (% 9,1) annede diyabetes mellitus öyküsü, 2 (% 18,2) annede sigara kullanım öyküsü vardı (Tablo 11).

Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan 15 bebeğin annelerinin 4 (% 26,7)'sinde gebelik toksemisi, 5 (% 33,3)'ünde idrar yolu enfeksiyonu, 5 (% 33,3)'ünde kötü kokulu vajinal akıntı, 3 (% 20)'sinde uzamış membran rüptürü, 1 (% 6,7)'sinde diyabetes mellitus öyküsü varken hiçbir annede sigara kullanım öyküsü yoktu (Tablo 12).

Yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon uygulanan 12 bebeğin annelerinin 5 (% 41,7)'sinde idrar yolu enfeksiyonu, 3 (% 25)'inde kötü kokulu vajinal akıntı, 1 (% 8,3)'ünde uzamış membran rüptürü, 1 (% 8,3)'ünde diyabetes mellitus öyküsü vardı. Annelerden hiçbirisi sigara kullanmamıştı (Tablo 12).

Tablo 10. Annelere ait özellikler (n=35).

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik toksemisi (preeklampsi/eklampsi)	13	34,3
İdrar yolu enfeksiyonu	12	34,2
Kötü kokulu vajinal akıntı	9	25,7
Uzamış membran rüptürü	6	17,1
Diyabetes mellitus	3	8,6
Sigara kullanım öyküsü	2	5,7

Tablo 11. Ventilator ilişkili pnömoni gelişen bebeklerin annelerinin özellikleri (n=11).

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik toksemisi (preeklampsi/ eklampsi)	4	36,4
İdrar yolu enfeksiyonu	2	18,2
Kötü kokulu vajinal akıntı	1	9,1
Uzamış membran rüptürü	2	18,2
Diyabetes mellitus	1	9,1
Sigara kullanım öyküsü	2	18,2

Tablo 12. HFOV (n=12) ve CV (n=15) uygulanan hastaların annelerinin özellikleri.

	HFOV		CV	
	sayı (n)	yüzde (%)	sayı (n)	yüzde (%)
Gebelik toksemisi	5	41,7	4	26,7
İdrar yolu enfeksiyonu	5	41,7	5	33,3
Kötü kokulu vajinal akıntı	3	25	5	33,3
Uzamış membran rüptürü	1	8,3	3	20
Diyabetes mellitus	1	8,3	1	6,7
Sigara kullanım öyküsü	0	0	0	0

Toplam 16 (% 44,7) hasta çalışma süresince kaybedildi. Ventilator ilişkili pnömoni gelişen gruptan bir bebek nozokomiyal sepsis sonucu 5 günlükken kaybedildi. CV uygulanan hastaların 7 (% 46,7)'si ve HFOV uygulanan bebeklerin 9'u (% 75)'i şiddetli RDS ve komplikasyonları nedeniyle çoğu ilk 3 gün içinde kaybedildi. Fakat mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Akut faz reaktanlarından ve sitokinlerden sadece IL-10 ile mortalite arasında anlamlı negatif ilişki bulundu ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların, VİP gelişen hastaların, VİP gelişmeyen bebeklerden CV ve HFOV uygulanan hastaların günlere göre oksijenizasyon indeksleri, alveolo-arteriyel oksijen gradiyentleri, interlökin ve prokalsitonin düzeyleri tablolarda gösterildi. Fakat tüm hastalarda CRP aynı ve en düşük düzeyde; C_3 ve C_4 değerleri ise tespit edilebilir düzeyin altında bulunduğu için değerlendirilme yapılmadı (Tablo 13-16).

Tablo 13. Hastaların prokalsitonin, sitokin düzeyleri ve respiratuvar distres göstergeleri (n=38 ve 86 örnek).

	1. gün (n=38)		3. gün (n=30)		7. gün (n=17)	
	Ortalama ±SD	Min-mak	Ortalama ±SD	Min- mak	Ortalama ±SD	Min-mak
OI (%)	10,45 ±5,37	3,7-30,4	8,44 ±4,2	3,2-24,2	6,66 ±3,03	3-14,2
A-aDO2	435,54 ±109,74	84-590	314,74 ±109,4	50-586	247,4 ±108,4	40-440
IL-4 (pg/mL)	1,60 ±0,75	0,5-3,9	1,37 ±0,64	0-2,5	1,87 ±1,1	0,5-4,7
IL-8 (pg/mL)	764,82 ±606,72	0-1900	1098,16 ±622,4	45-2000	969,68 ±654,7	11,6-2100
IL-10 (pg/mL)	2,26 ±10,09	0-60,1	15,6 ±70,5	0-387	0,97 ±2,94	0-12
IL-13 (pg/mL)	5,16 ±20,13	1,3-126	2,13 ±0,45	1,3-2,13	1,88 ±0,41	1-2,7
PCT (ng/mL)	0,66 ±0,42	0,10-1,0	0,63 ±0,41	0,11-1,0	0,46 ±0,4	0,1-1,0

Tablo 14. Ventilator ilişkili pnömonide respiratuvar distres göstergeleri ve sitokin düzeyleri (n=11 hasta ve 30 örnek).

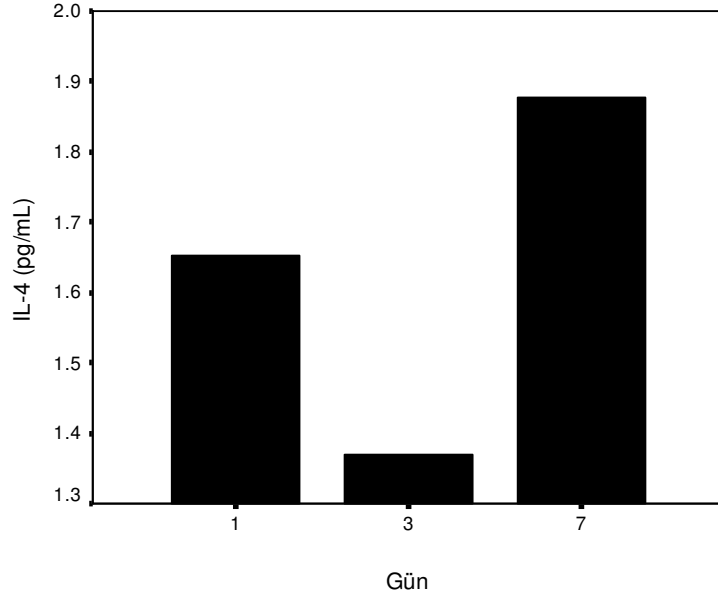
	1. gün (n=11)		3. gün (n=10)		7. gün (n=9)	
	Ortalama ±SD	Min-mak	Ortalama ±SD	Min-mak	Ortalama ±SD	Min-mak
OI (%)	8,84 ±3,3	3,7-13,6	8,29 ±3,11	4,2-15	5,38 ±2,26	3-10,2
A-aDO2	408,6 ±138,7	84-551	290,26 ±105,14	50-435	203,43 ±104,16	40-424
IL-4 (pg/mL)	1,85 ±0,81	0,7-3,1	1,69 ±0,85	0-2,5	1,26 ±0,79	0,5-3,0
IL-8 (pg/mL)	494,08 ±537,17	0-1600	1065,8 ±757,34	45-2000	1112,88 ±596,96	192-2100
IL-10 (pg/mL)	0 ±0	0	39,81 ±122,14	0-387	1,6 ±3,97	0-12
IL-13 (pg/mL)	1,94 ±0,5	1,3-2,7	2,18 ±0,43	1,5-3	1,88 ±0,49	1-2,7
PCT (ng/mL)	0,77 ±0,38	0,13-1,0	0,67 ±0,42	0,10-1,0	0,44 ±0,42	0,1-1,0

Tablo 15. HFOV uygulanan hastalarda sitokin düzeyleri ve respiratuvar distres göstergeleri (n=12 hasta ve 32 örnek).

	1. gün (n=12)		3. gün (n=8)		7. gün (n=2)	
	Ortalama ±SD	Min-mak	Ortalama ±SD	Min- mak	Ortalama ±SD	Min-mak
OI (%)	10,9 ±3,77	6,2-18,8	9,51 ±3,2	4,8-15,4	6,3 ±1,13	5,5-7,1
A-aDO2	466,86 ±72,19	378-583	310,86 ±63,64	210-427	278 ±113,13	198-358
IL-4 (pg/mL)	1,4 ±0,51	0,5-2,2	1,16 ±0,48	0,3-2,0	2,4 ±0,42	2,1-2,7
IL-8 (pg/mL)	1053,36 ±754,79	13,4-1900	1382,75 ±494,19	510- 1800	793 ±858,42	186-1400
IL-10 (pg/mL)	5,0 ±17,34	0-60	4,77 ±8,2	0-23,2	0 ±0	0
IL-13 (pg/mL)	1,82 ±0,28	1,5-2,5	2,06 ±0,58	1,3-3,0	1,5 ±0,0	1,5-1,5
PCT (ng/mL)	0,51 ±0,43	0,12-1,0	0,79 ±0,38	0,14-1,0	0,55 ±0,63	0,10-1,0

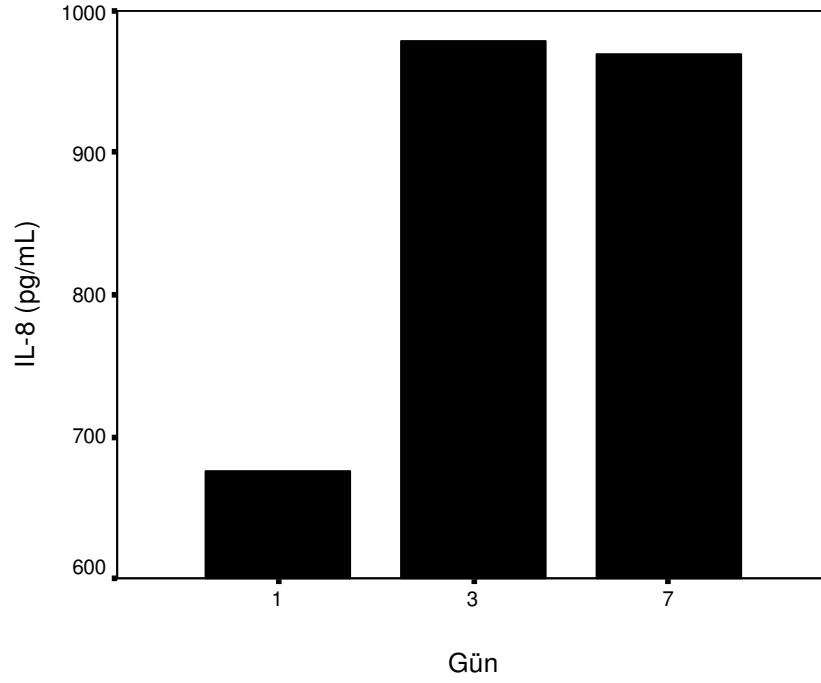
Tablo 16. Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sitokin düzeyleri ve respiratuvar distres göstergeleri (n=15 hasta ve 43 örnek).

	1. gün (n=15)		3. gün (n=12)		7. gün (n=6)	
	Ortalama ±SD	Min-mak	Ortalama ±SD	Min- mak	Ortalama ±SD	Min-mak
OI (%)	11,24 ±7,36	4,1-30,4	7,85 ±5,72	3,2-24,2	8,7 ±3,6	4,1-11,2
A-aDO2	430,24 ±112,03	208-590	337,7 ±137,3	178-589	303,25 ±100	148-440
IL-4 (pg/mL)	1,58 ±0,86	0,6-3,9	1,25 ±0,45	0,7-2,1	2,62 ±1,31	1,1-4,7
IL-8 (pg/mL)	732,53 ±434,8	116-1500	935,4 ±554,8	176- 1800	813,7 ±758,62	11,6-1700
IL-10 (pg/mL)	1,74 ±4,7	0-15,8	2,69 ±8,2	0-28,8	0,36 ±0,89	0-2,2
IL-13 (pg/mL)	10,19 ±32,03	1,4-126	2,14 ±0,42	1,7-3,0	2,03 ±0,24	1,8-2,5
PCT (ng/mL)	0,61 ±0,42	0,11-1,0	0,56 ±0,45	0,11-1,0	0,46 ±0,24	0,17-1,0



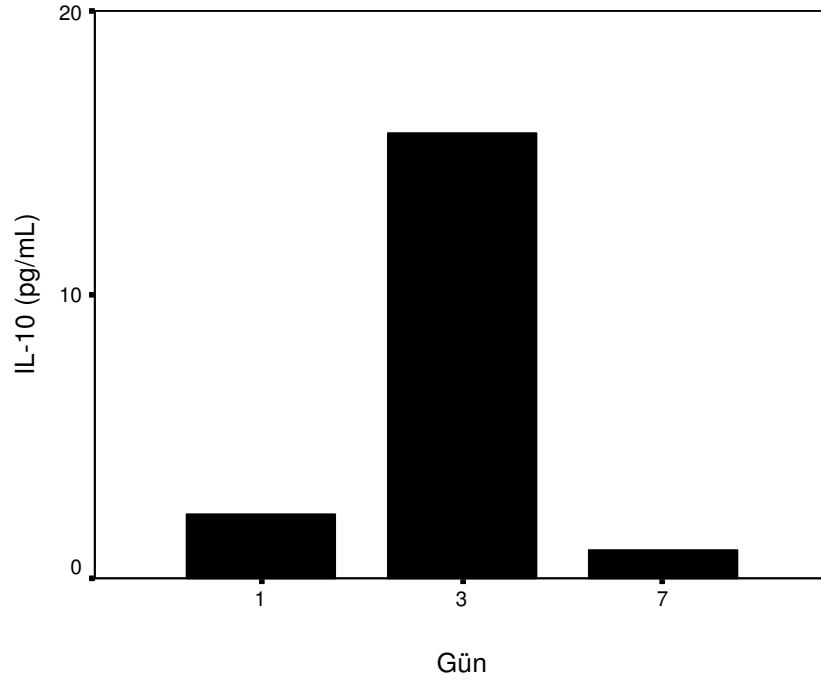
Şekil 4. IL-4 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre değişimi.

Tüm hastalarda IL-4 düzeylerinin günlere göre değişimi Şekil 4’de gösterildi. Yaşamın ilk gününde $1,6\pm 0,75$ (0,5-3,9) pg/mL düzeylerinde seyrederken, yaşamın 3. gününde düşme eğilimi gösterdi ve $1,37\pm 0,64$ (0-2,5) pg/mL değerlerinde seyretti. Yedinci günde tekrar artarak en yüksek değer olan $1,87\pm 1,1$ (0,5-4,7) pg/mL düzeylerine ulaştı.



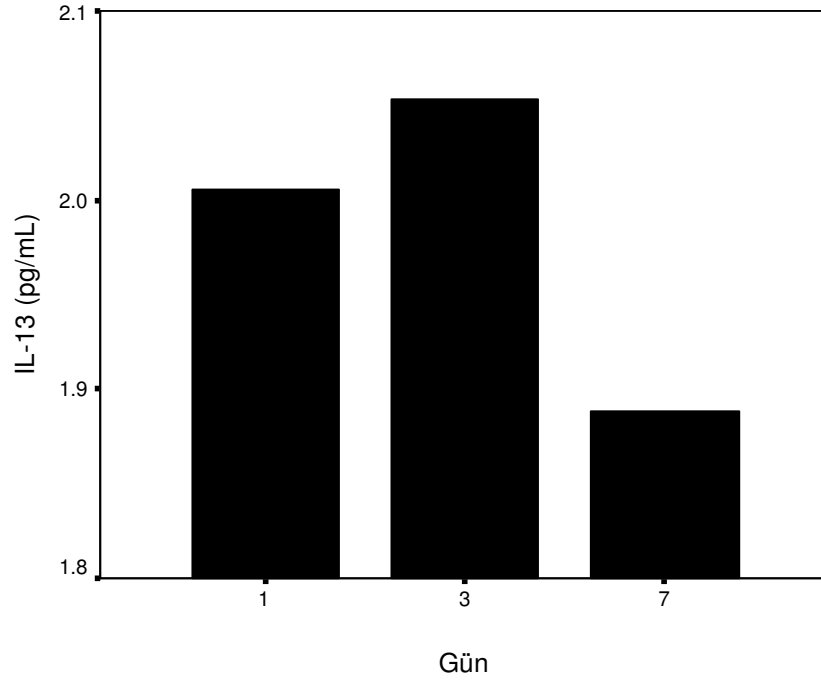
Şekil 5. IL-8 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre seyri

İnterlökin-8 düzeylerinin günlere göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir. Yaşamın 1. gününde $764,82 \pm 606,72$ (0-1900) pg/mL olup en düşük düzeyde idi. Yaşamın 3. gününde yükselmeye başlayıp en yüksek değer olan $1098,16 \pm 622,4$ (45-2000) pg/mL düzeylerine ulaştı. Yedinci günde 3. güne oranla bir miktar düşme gözlemlendi, ancak belirgin değildi [$969,68 \pm 654,7$ (11,6-2000) pg/mL].



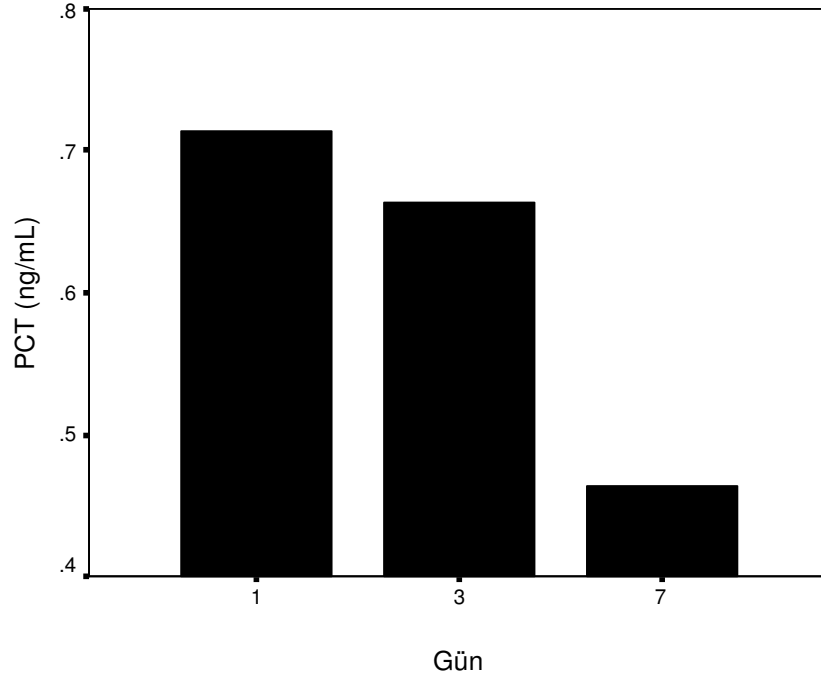
Şekil 6. IL-10 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre seyri

Tüm hastalarda IL-10 düzeylerinin günlere göre değişimi Şekil 6'da gösterildi. IL-10, 13 hastada (35) tespit edilebilir düzeyde bulundu. Ölçüm yapılabilen hastalarda yaşamın ilk gününde $2,26 \pm 10,09$ (0-60,1) pg/mL düzeylerindeyken, yaşamın 3. gününde arttı ve en yüksek değer olan $15,6 \pm 70,5$ (0-387) pg/mL değerlerine ulaştı. Yedinci günde belirgin derecede azalıp en düşük değer olan $0,97 \pm 2,94$ (0-12) pg/mL düzeyine indi.



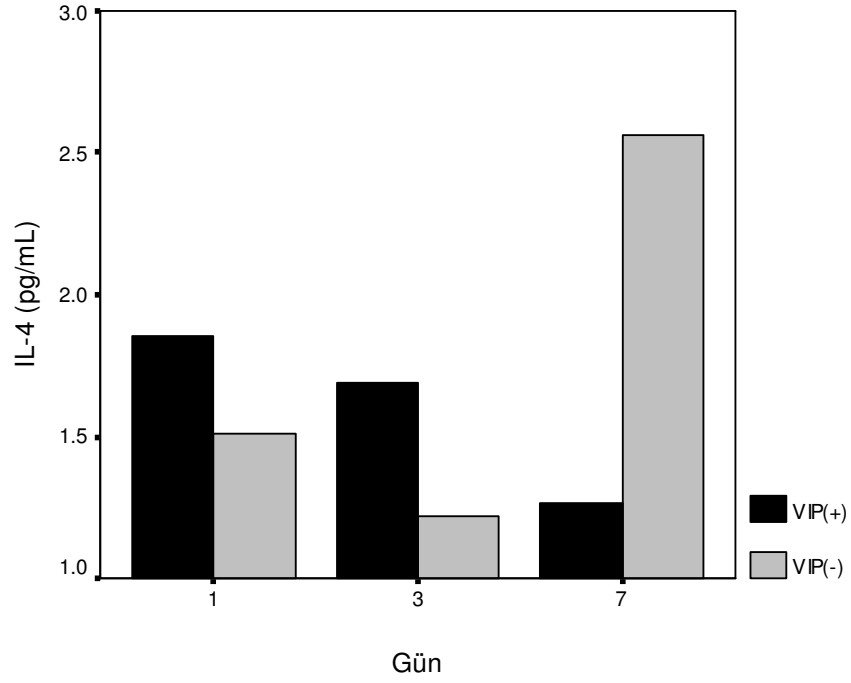
Şekil 7. IL-13 (pg/mL) düzeylerinin günlere göre seyri

İnterlökin-13 düzeylerinin günlere göre dağılımı Şekil 7’de gösterilmiş olup yaşamın 1. gününde $5,16 \pm 20,13$ (1,3-126) pg/mL düzeylerinde seyrederken yaşamın 3. gününde yükseldi ve en yüksek değeri olan $2,13 \pm 0,45$ (1,3-2,13) pg/mL düzeylerine ulaştı. Yedinci günde 3. güne oranla azalma gözlemlendi ve en düşük değer olan $1,88 \pm 0,41$ (1-2,7) pg/mL düzeyine indi.



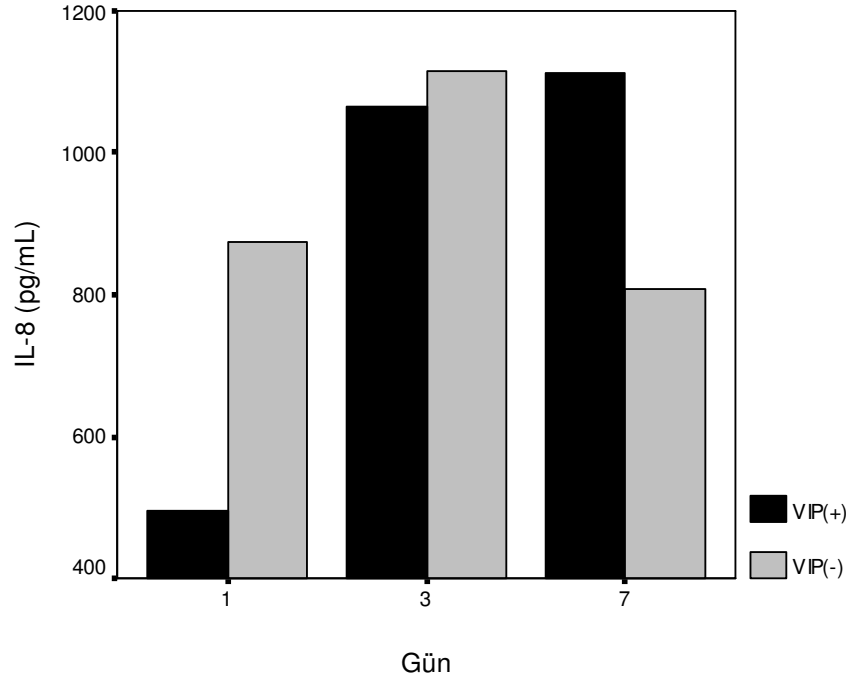
Şekil 8. Günlere göre trakeal aspirasyonda prokalsitonin değışimi.

Trakeal aspirasyon sıvısında prokalsitonin 86 örnekte çalışıldı. Bunların 80'inde ölçülebilir düzeyde idi. Yaşamın 1. gününde en yüksek değer olan $0,66\pm 0,42$ (0,1-1,0) ng/mL düzeylerinde iken, 3. günde düşüş gösterdi [$0,63\pm 0,41$ (0,11-1,0) ng/mL]. Yedinci günde azalmaya devam ederek en düşük değer olan $0,46\pm 0,4$ (0,1-1,0) ng/mL düzeylerine indi (Şekil 8).



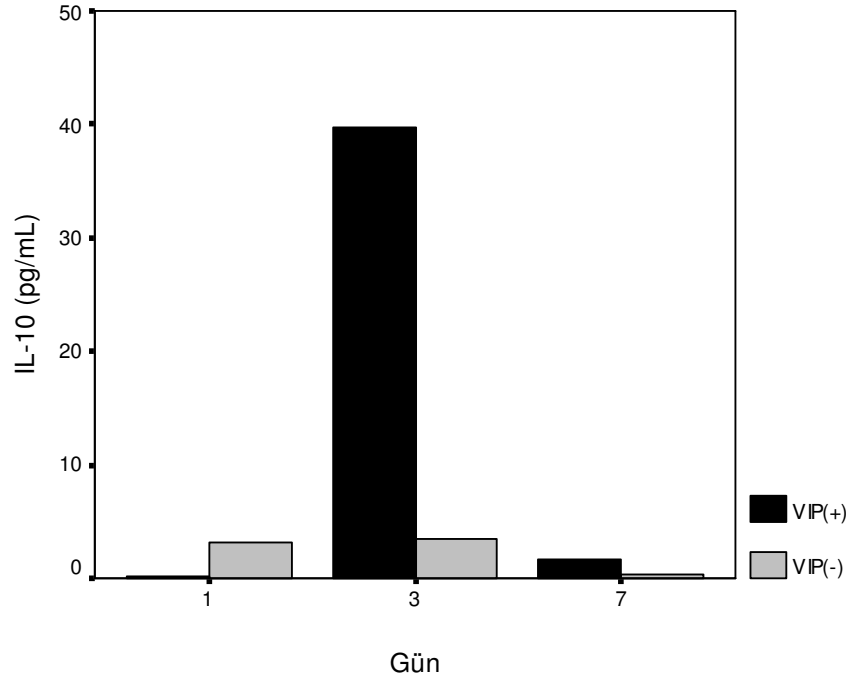
Şekil 9. IL-4 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyenlerde günlere göre değişimi.

İnterlökin-4 düzeyi, yaşamın 3. gününde ventilatör ilişkili pnömoni gelişen bebeklerde VİP gelişmeyenlere göre daha yüksek idi. VİP gelişen hastalarda 7. günde azalırken VİP gelişmeyen bebeklerde belirgin yükselme gösterdi. Yedinci günde VİP gelişen bebeklerdeki IL-4 düzeylerindeki azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil 9).



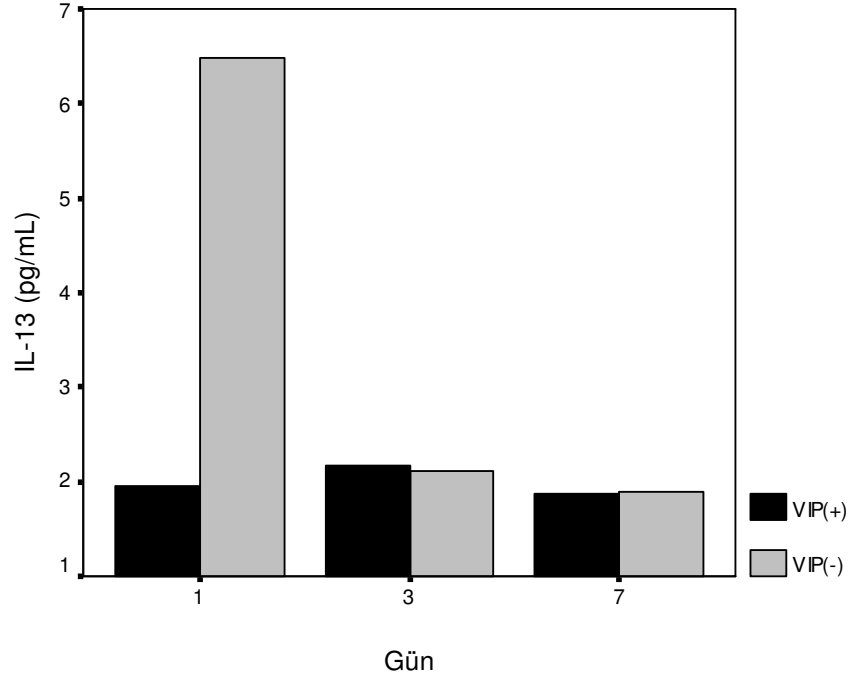
Şekil 10. IL-8 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre değişimi.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen ve gelişmeyen bebeklerde IL-8 düzeyi 7. güne kadar paralel şekilde artış gösterdi. Ancak 7. günde VİP gelişmeyen bebeklerde IL-8 düzeylerinde yükselme devam ederken VİP gelişenlerde ise düşüş gözlemlendi. Fakat 7. günde her iki grup arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 10).



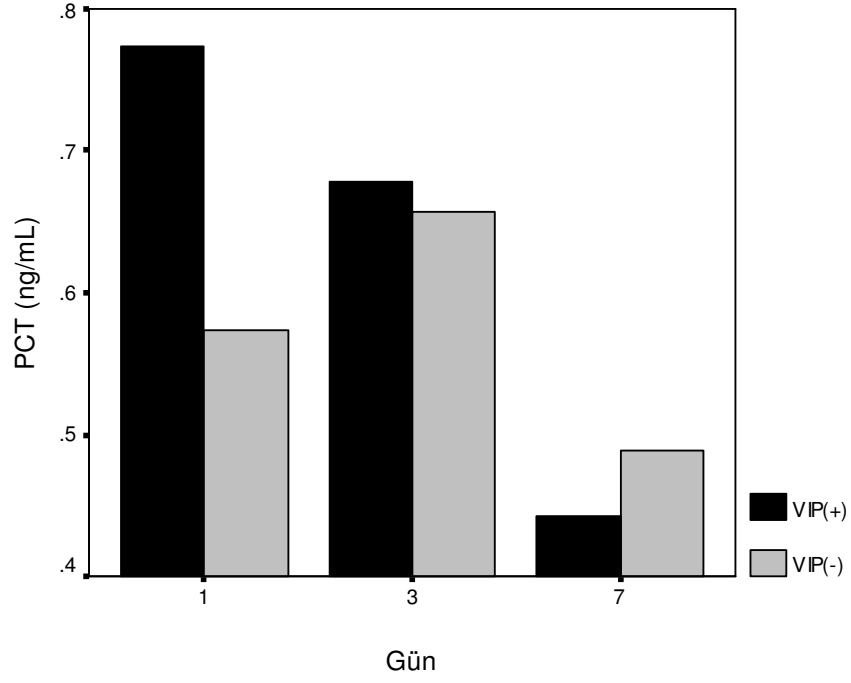
Şekil 11. IL-10 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre değişimi.

İnterlökin-10 düzeyleri genel olarak düşük seviyelerde iken sadece VİP gelişen bebeklerde yaşamın 3. gününde belirgin artış gösterdi. VİP gelişen bebeklerde 3. gündeki IL-10 düzeylerindeki bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil 11).



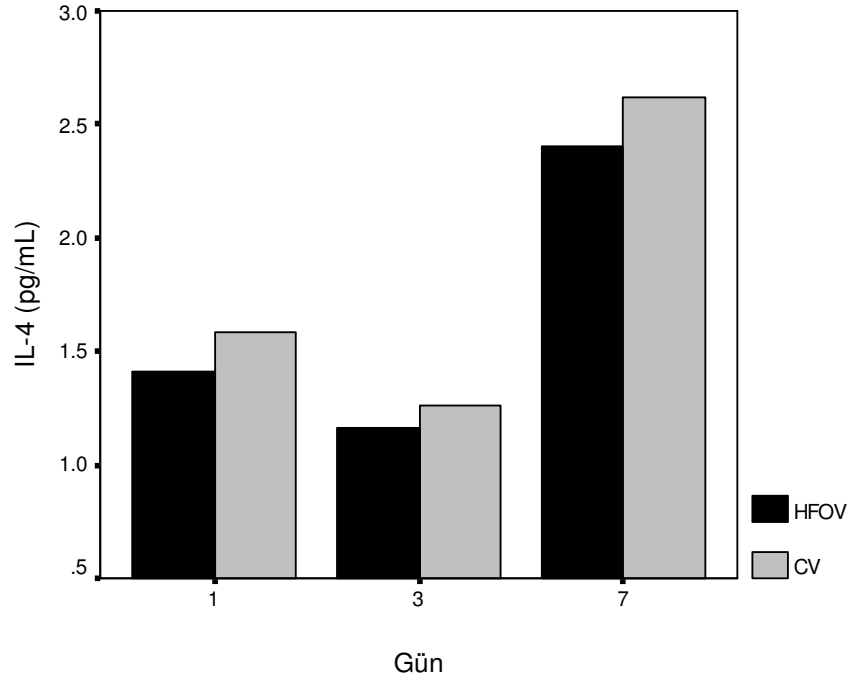
Şekil 12. IL-13 düzeylerinin ventilatör ilişkili pnömoni gelişenlerde ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre değişimi.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen ve gelişmeyen bebeklerde IL-13 düzeyleri yaşamın 3. gününden itibaren birbirine yakın değerlerde idi. Üçüncü günden sonra da her iki grupta belirgin değişiklik göstermedi ($p>0,05$) (Şekil 12).



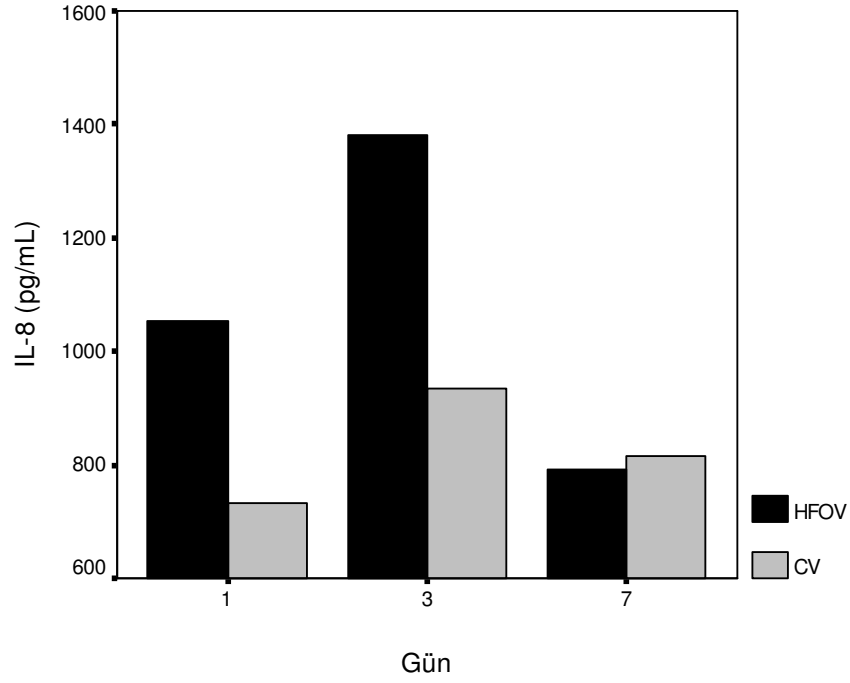
Şekil 13. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen ve gelişmeyen bebeklerde trakeal aspirasyonda günlere göre prokalsitonin düzeylerinin değişimi.

Trakeal aspirasyon sıvısında prokalsitonin düzeyleri VIP gelişen ve gelişmeyen bebeklerde 3. günden sonra benzer şekilde azaldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 13).



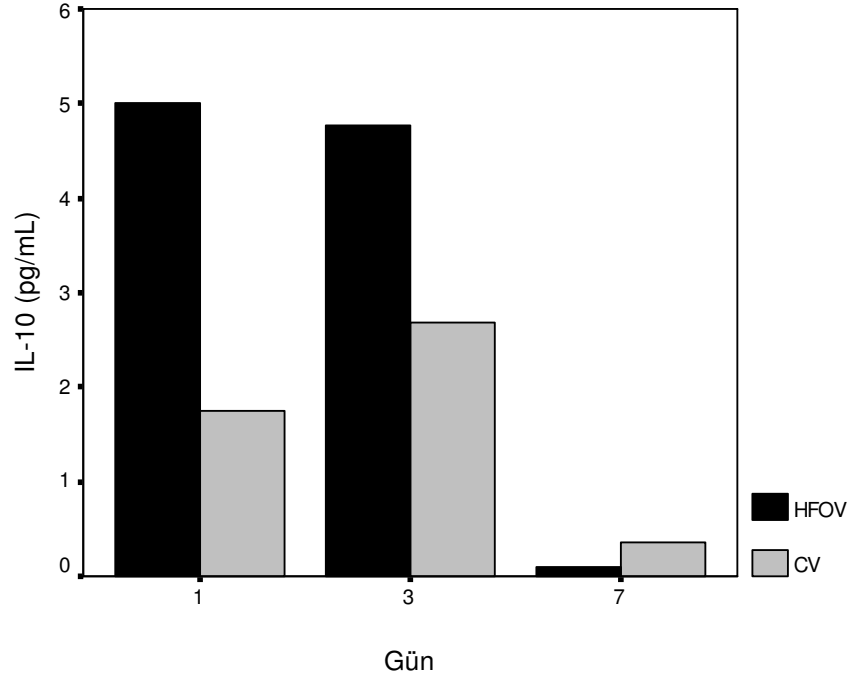
Şekil 14. IL-4 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi

Yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon ve konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde IL-4 düzeyi benzer seyir gösterdi. İlk 3 günde birbirine yakın değerlerde iken 7. günde artarak en yüksek değerlere ulaştı. Her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında IL-4 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 14).



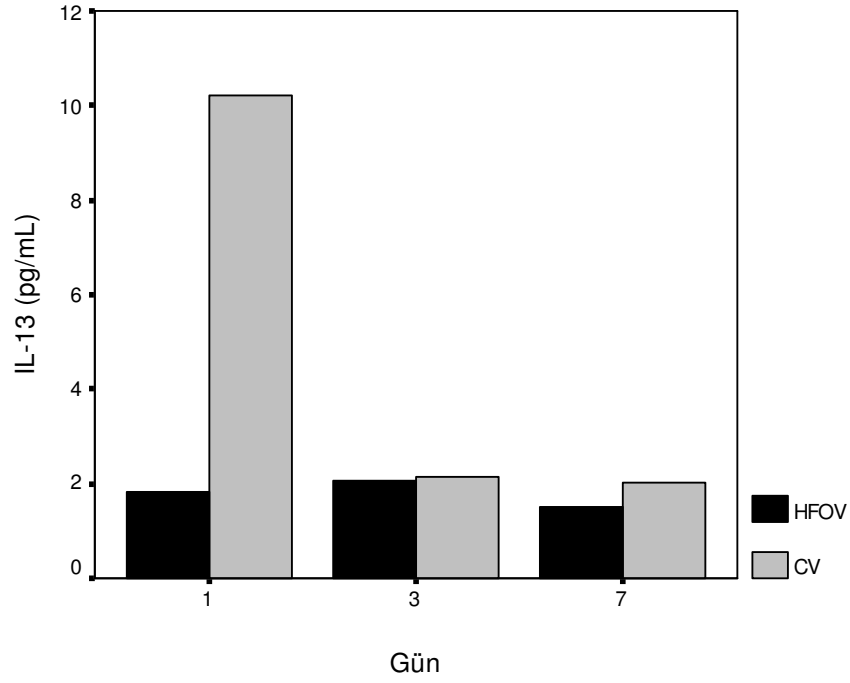
Şekil 15. IL-8 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi

İnterlökin-8 düzeyi HFOV ve CV uygulanan bebeklerde benzer seyir gösterdi. İlk 3 günde artarak en yüksek seviyeye ulaştı ve 7. günde düşüş gösterdi. İlk 3 gündeki IL-8 düzeyleri, HFOV uygulanan bebeklerde daha yüksek idi. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 15).



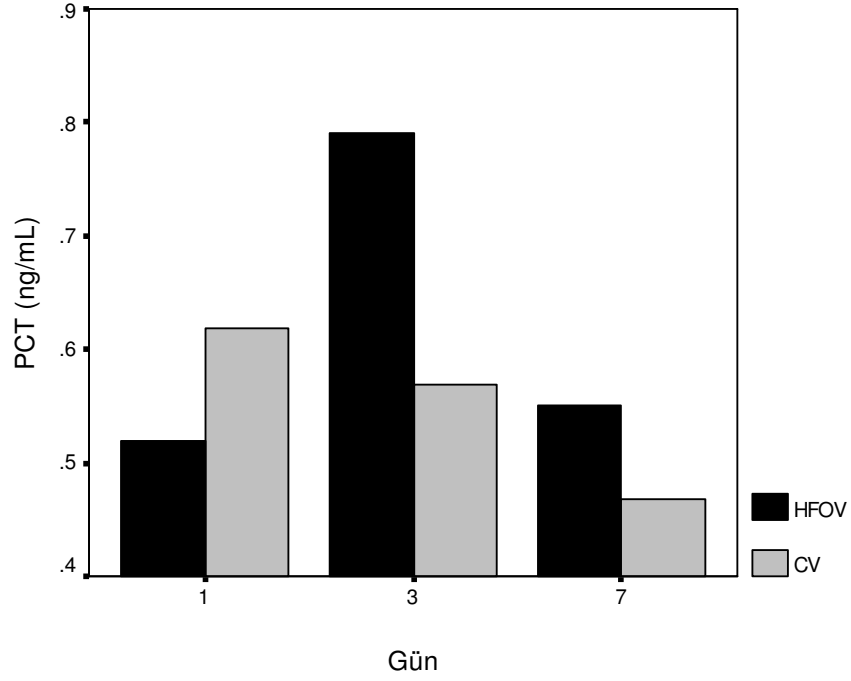
Şekil 16. IL-10 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi

İnterlökin-10 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde ilk 3 gün çok yüksek düzeylerde iken 7. günde belirgin şekilde azalma gösterdi. CV uygulananlarda ilk 3 günde artan IL-10 düzeyleri 7. günde HFOV uygulananlara yakın değerlere indi. Genel olarak ilk 3 gündeki IL-10 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde daha yüksek idi. Ancak her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında IL-10 için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 16).



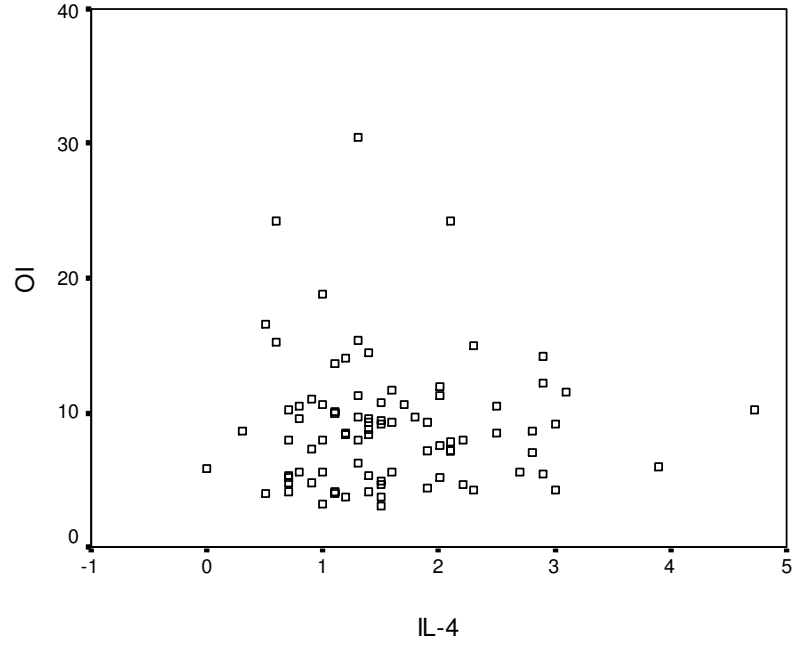
Şekil 17. IL-13 düzeylerinin konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde günlere göre değişimi

İnterlökin-13 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde 1, 3. ve 7. günlerde değişiklik göstermedi. CV uygulanan bebeklerde ise 1. gün çok yüksekken 3. ve 7. günlerde HFOV uygulanan bebeklere yakın değerlerde idi. İstatistiksel olarak 1. gündeki IL-13 ölçümü CV uygulanan bebeklerde anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0,05$) (Şekil 17).



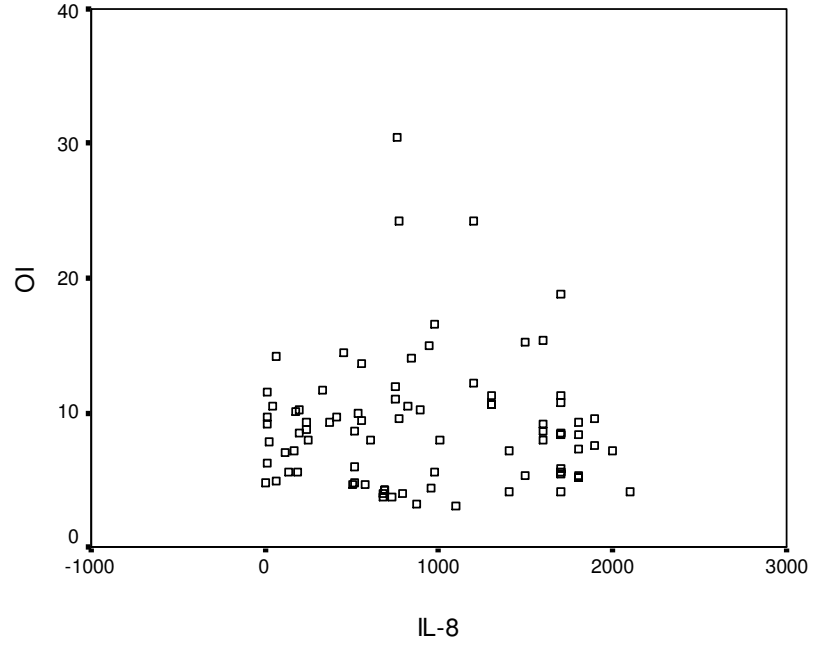
Şekil 18. Konvansiyonel ve yüksek osilasyonlu mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde prokalsitonin düzeylerinin günlere göre değişimi

Prokalsitonin düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde 3. gün artarken CV uygulananlarda yaşamın ilk 7 gününde tedrici azalma gösterdi. Üçüncü günden sonra bakılan prokalsitonin değerleri HFOV uygulanan hastalarda daha yüksek idi. Ancak her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında prokalsitonin için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 18)



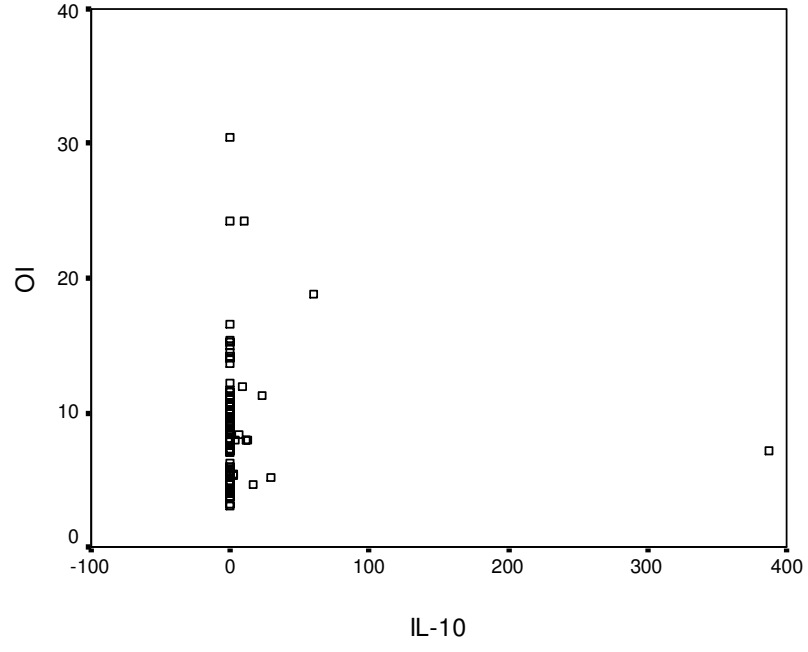
Şekil 19. Oksijenizasyon indeksi ve IL-4 (pg/mL) düzeyleri arasındaki ilişki.

Oksijenizasyon indeksi ile IL-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 19).



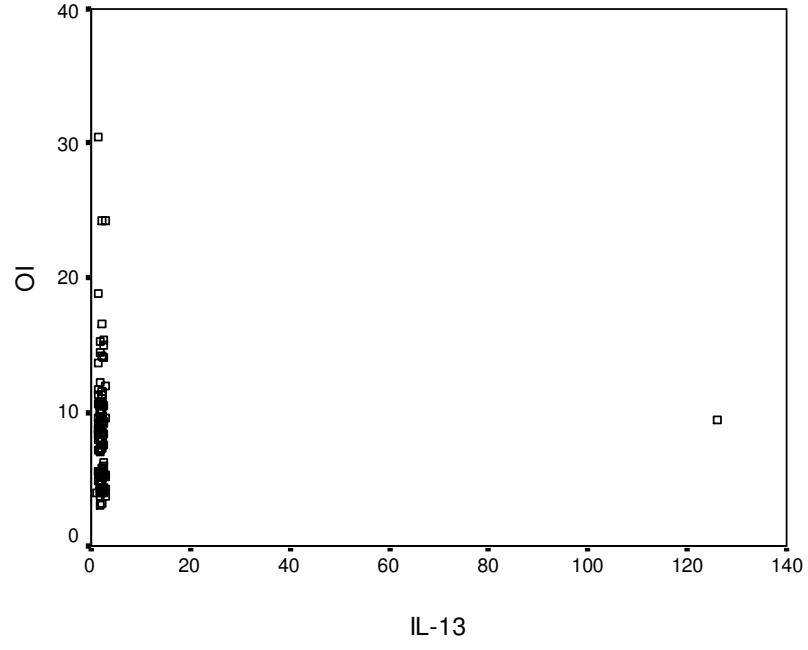
Şekil 20. Oksijenizasyon indeksi ile IL-8 (pg/mL) düzeyleri arasındaki ilişki.

Oksijenizasyon indeksi ile IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 20).



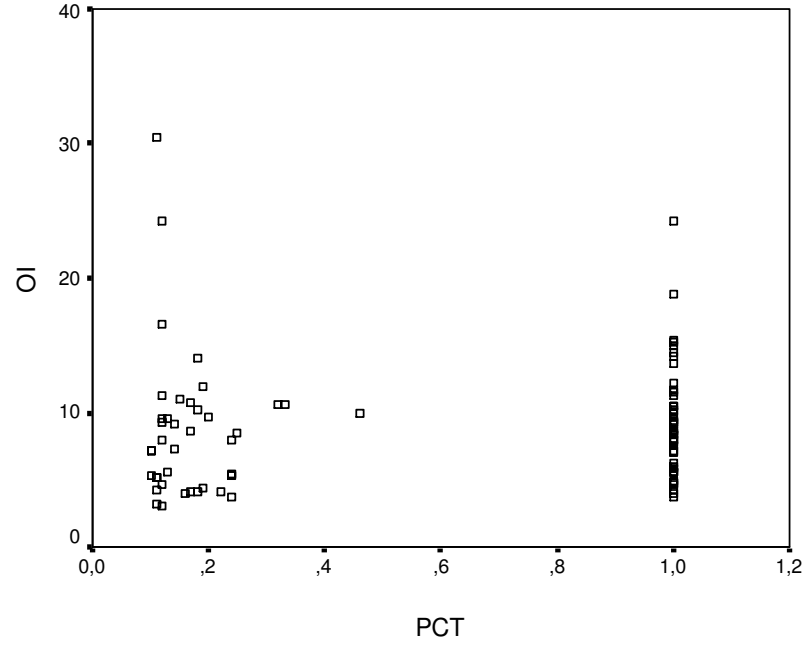
Şekil 21. Oksijenizasyon indeksi ile IL-10 (pg/mL) düzeyleri arasındaki ilişki.

Oksijenizasyon indeksi ile IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 21).



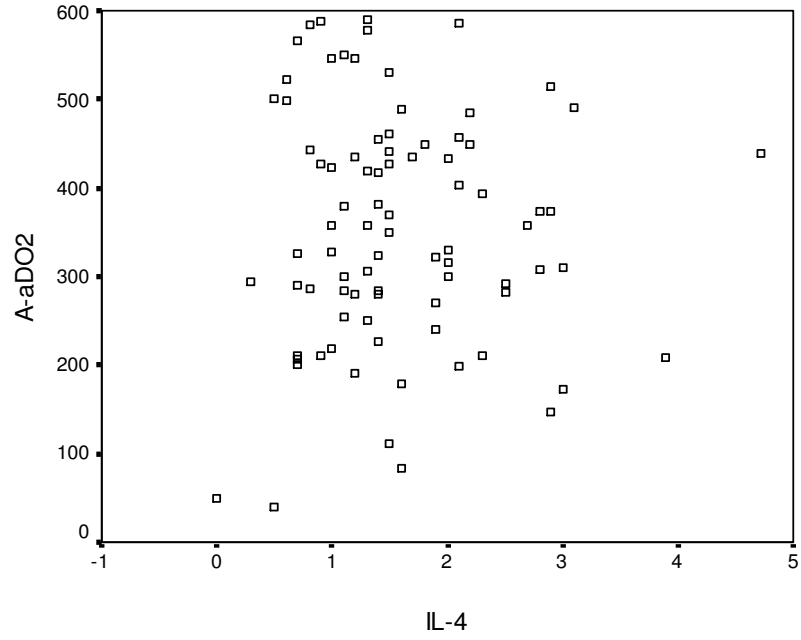
Şekil 22. Oksijenizasyon indeksi ile IL-13 (pg/ml) düzeyleri arasındaki ilişki.

Oksijenizasyon indeksi ile IL-13 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 22).



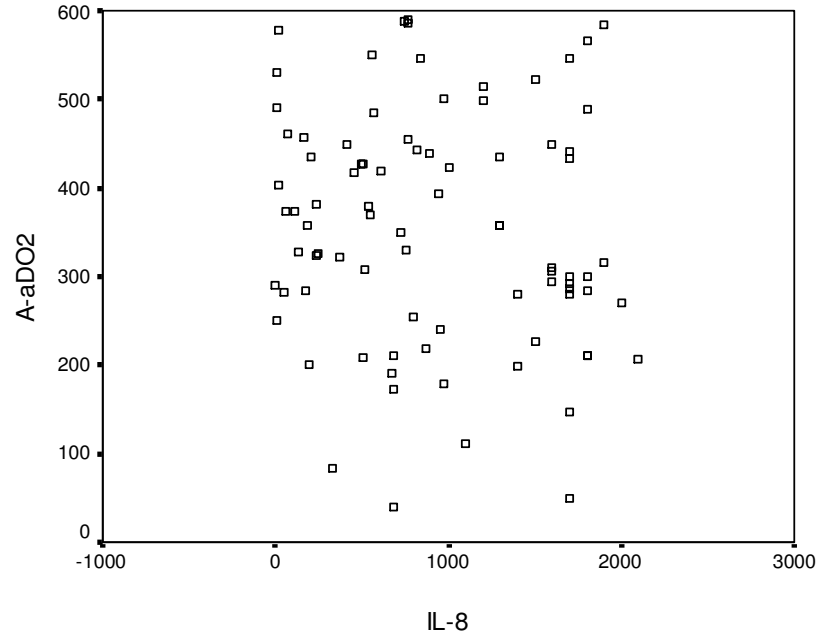
Şekil 23. Trakeal aspirasyonda prokalsitonin düzeyi ile oksijenizasyon indeksinin karşılaştırılması.

Prokalsitonin düzeyleri ile oksijenizasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 23).



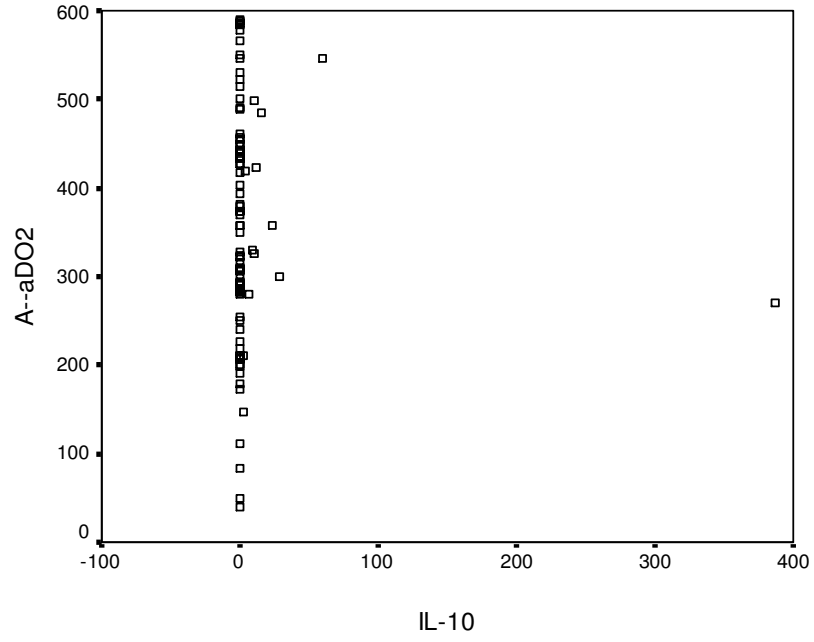
Şekil 24. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-4 düzeyleri arasındaki ilişki.

İnterlökin-4 ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 24).



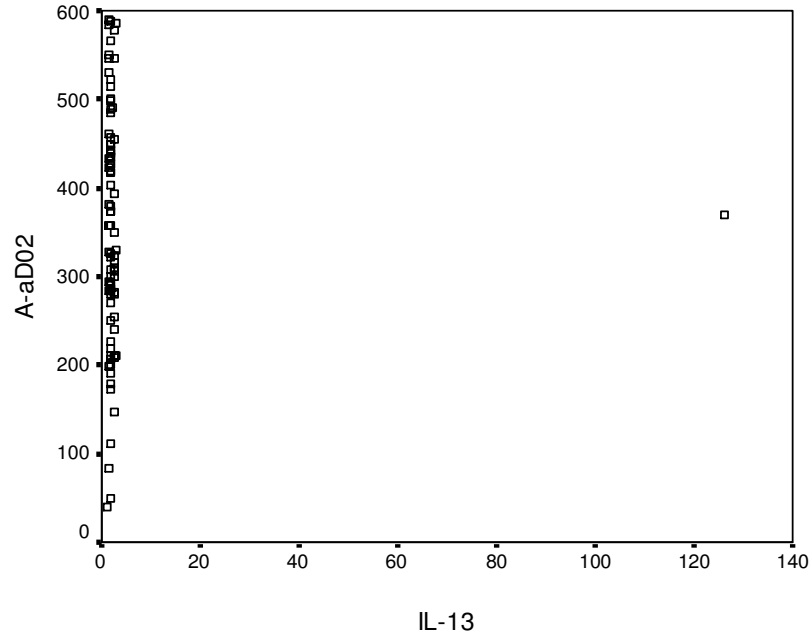
Şekil 25. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-8 düzeyleri arasındaki ilişki.

İnterlökin-8 ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 25).



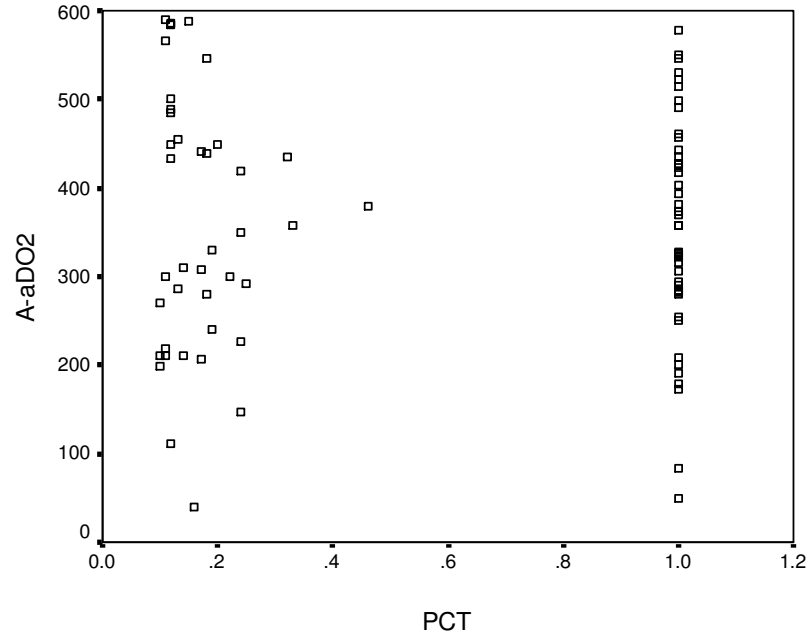
Şekil 26. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-10 düzeyleri arasındaki ilişki

İnterlökin-10 ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 26).



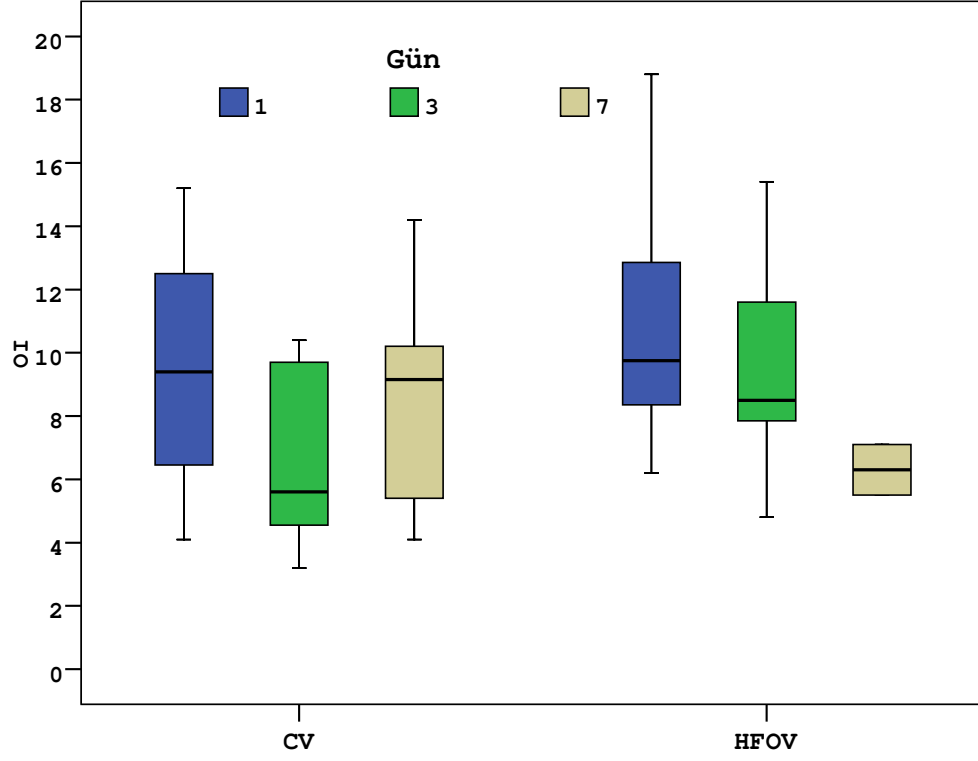
Şekil 27. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve IL-13 düzeyleri arasındaki ilişki

İnterlökin-13 ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 27).



Şekil 28. Trakeal aspirasyonda prokalsitonin düzeyi ile alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin karşılaştırılması.

Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ile trakeal aspirasyondaki prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 28).



Şekil 29. Oksijenizasyon indeksi ile mekanik ventilasyon yöntemleri arasındaki ilişki

Oksijenizasyon indeksi HFOV uygulanan hastalarda 1. günden 7. güne doğru giderek azaldı. CV uygulanan hastalarda ise 3. günde azalıp 7. günde tekrar artış gösterdi. Fakat her iki ventilasyon yöntemi arasında OI açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Respiratuvar distres sendromu ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, tedavi alanında gerçekleşen tüm gelişmelere rağmen, prematüre bebekler için önemli bir problem olmaya devam etmektedir. RDS doğum ağırlığı, gestasyon haftası, antenatal steroid, enflamasyon, barotravma, oksijen toksisitesi ve nutrisyonel eksiklik gibi pek çok faktörün etkisi altındadır.⁵³⁻⁵⁵

Respiratuvar distres sendromu ve kronik akciğer hastalığının patofizyolojisinde enflamasyon ve özellikle de pro-ve antienflamatuvar sitokinlerin arasındaki denge rol oynamaktadır.^{53,54} RDS'de mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber sitokinler aktive olur ve koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membranın geçirgenliği artar, nötrofiller ve trombositler pulmoner damar yatağına göç ederler. Böylece enflamasyon tetiklenir. Serbest radikaller ortama salınır ve doku hasarı oluşur. Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salınması da bozulacağı için vasküler gelişim baskılanır. Tüm bu olaylar fibrozise yol açar ve kronik akciğer hastalığı gelişir.^{53-55,84}

Başlıca T-lenfositlerde ve alveolar mast hücrelerinde sentezlenen IL-4'ün BPD gelişiminde rol oynayan çeşitli sitokinleri azalttığı gösterilmiştir.⁷⁹ Fakat RDS'li bebeklerin trakeal aspiratında erken dönemde IL-4 düzeyinde anlamlı artış gösterilememiştir.⁷⁹ Bazı çalışmalarda ise tespit edilebilir düzeyin altında bulunmuştur.^{57,79} Erişkinlerde antienflamatuvar sitokinlerden IL-4, IL-10 ve IL-13'ün ARDS' de ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromunda arttığı gösterilmiştir.⁹¹ Ayrıca IL-4 astım gelişiminde ana mediyatördür. BPD'nin uzun dönem komplikasyonlarından biri olan bronşiyal hiperreaktivite gelişimiyle de ilişkilidir.^{57,79}

Bu çalışmada IL-4 diğer sitokinlerin aksine, yaşamın 3. gününde azalarak en düşük düzeye indi. Yedinci günde ise artıp en yüksek düzeye ulaştı. Bu bulgu, RDS'de ilk günlerde meydana gelen yoğun enflamasyon esnasında antienflamatuvar sitokinlerin yeterli salınmadığını düşündürmektedir.

Respiratuvar distres sendromu şiddetini değerlendirmek için alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve oksijenizasyon indeksi kullanıldı. Bu çalışmada alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve oksijenizasyon indeksi ile IL-4 arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durum çalışılan hasta sayısının yetersiz olması, hastaların önemli bir

kısının ilk 3 gün içerisinde kaybedilmesi ve yaşayan hastaların göreceli olarak daha iyi parametrelere sahip olmasıyla açıklanabilir.

İnterlökin-8 proenflamatuvar bir sitokin olup, akciğerlere sürekli enflamatuvar hücre göçünü uyarır.^{36,37} IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve erişkin nötrofil alveolitinde ve erişkin respiratuvar distresinde bronkoalveoler lavaj sıvısında arttığı gösterilmiştir.^{39,40} Erişkin respiratuvar distresi ve yenidoğan RDS'si arasında benzerlikler vardır. Her iki durumda da akciğerlerde bulunan ana hücre nötrofildir. Yapılan çalışmalarda BPD gelişen yenidoğan bebeklerde bronkoalveolar lavajda artan en önemli kemotaktik faktörün IL-8 olduğu tespit edilmiştir.^{41,42,84}

Bu çalışmada trakeal aspirasyonda IL-8 düzeylerinin, yaşamın 1. gününde en düşük düzeyde iken 3. günde belirgin artış gösterdiği ve 7. günde bu yüksekliğin devam ettiği saptandı. İlk 7 gün içinde tespit edilen IL-8 artışı, önceki çalışmalarla uyumludur.^{57,58} Bu da bir proenflamatuvar sitokin olan IL-8'in akciğer enflamasyonundaki rolünü gösterir.^{49,57,58}

Respiratuvar distres sendromunun şiddeti ile IL-8 düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve oksijenizasyon indeksi kullanıldı. Ancak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Yine bu durum, hasta sayısının az olması, hastaların bir kısmının erken dönemde kaybedilmesi ve sağ kalan hastaların göreceli olarak daha iyi parametrelerinin olması ile açıklanabilir.

İnterlökin-10 bir antienflamatuvar sitokindir. T helper 2 hücreleri tarafından sentezlenir. Nötrofil ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını engeller. Aynı zamanda akciğerlerde nötrofil apoptozisini artırarak enflamasyonu azaltır.⁴³⁻⁴⁸ IL-10'un akciğer enflamasyondaki rolü hayvan deneylerinde ve *invitro* çalışmalarda gösterilmiştir.^{43,44} BPD gelişiminde proenflamatuvar sitokinlerin artmış aktivitelerinin dengelenememesinin, en önemli antienflamatuvar sitokin olan IL-10'un yetersiz üretiminden kaynaklanığı ileri sürülmüştür.⁸⁴

Endotoksemi sırasında proenflamatuvar sitokinlerin artışı, IL-10'un aşırı salınımıyla kontrol edilebilir. Deneysel çalışmalarda farelere IL-10 verilmesiyle şokun ve ölümün engellendiği gösterilmiştir.^{49,50} Bütün bunlar IL-10'un güçlü bir antienflamatuvar olduğu görüşünü desteklemektedir.^{24,42,53}

Jones ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde yaptıkları çalışmada yaşamın ilk 4 gününde 17 prematüre bebeğin bronkoalveolar lavaj sıvısında

IL-10 düzeylerinin çoğunun ölçülemeyecek derecede düşük bulmuşlar ve 5 prematüre bebekte IL-10 mRNA'sının da tespit edilemediğini bildirmişlerdir.⁵⁶ Beresford ve ark. BPD gelişen bebeklerde IL-10 düzeyinin 1. gün yüksekken, 4. günde en düşük düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir.⁹³ Johnson ve ark. prematüre bebeklerin bronkoalveolar lavaj sıvılarının ancak % 26'sında IL-10 düzeyini ölçebilmişlerdir.⁵⁷ Bizim çalışmamızda ise IL-10, 13 hastada (% 35) tespit edilebilir düzeyde idi. Tespit edilebilen RDS'li bebeklerde IL-10 düzeyi, IL-8'e benzer şekilde yaşamın ilk 3 gününde artarak en yüksek düzeyine ulaştı. Yedinci günde IL-8 yüksekliği devam ederken IL-10 düzeyi belirgin düşüş gösterdi. Bizim çalışmamızla da yaşamın birinci haftasının sonuna doğru antienflamatuvar sitokin üretimindeki yetersizliğin, mevcut enflamasyonu şiddetlendirdiği sonucuna varılabilir.

Respiratuvar distres sendromunun şiddeti göstergeleri olan alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve oksijenizasyon indekslerinin her ikisinin de IL-10 düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. Yine bu durum, hasta sayısının az olması, hastaların önemli bir bölümünün ilk günler içerisinde kaybedilmesi ve sağ kalan hastaların göreceli olarak daha iyi parametrelerinin olması ile açıklanabilir. Fakat bu çalışmada mortalite ile IL-10 düzeyleri arasında anlamlı negatif bir ilişki bulundu. Sağ kalan bebeklerde tespit edilen daha yüksek IL-10 değerleri, IL-10'un antienflamatuvar etkinliğini ortaya koymaktadır.

T helper 2 lenfositleri ve alveolar makrofajlarda üretilen IL-13, enflamatuvar sitokinlerin alveolar epitelde ve makrofajlarda yapımını azaltır. Böylece akciğerdeki enflamasyonu hafifletir. Erişkin fibrotik akciğer hastalıklarında bronkoalveolar lavaj örneklerinde IL-13 konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir.⁸⁵ Hayvan çalışmalarında IL-4 gibi IL-13'ün enflamatuvar akciğer hastalıklarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁹⁴ Literatürde IL-13 ve RDS ile ilgili az sayıda çalışma vardır.^{79,85,94} Buna karşın akciğer hasarlanması olan prematüre bebeklerde IL-3 nadiren tespit edilebilmiş ve tespit edilebilenler ise biyolojik aktivite için gerekli düzeyin altında bulunmuştur.^{79,85}

Bu çalışmada IL-13, tüm bebeklerin trakeal aspirasyon örneklerinde tespit edilebilir düzeyde bulundu. IL-13 değerleri, diğer bir antienflamatuvar sitokin olan IL-10 gibi yaşamın 3. gününde artarken 7. günde azaldı ve en düşük düzeye indi.

Respiratuvar distres sendromunun şiddeti ile IL-13 ilişkisine bakıldığında RDS şiddeti göstergesi olarak ele aldığımız alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve

oksijenizasyon indekslerinin her ikisinin IL-13 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Yine bu durum, hasta sayısının az oluşu, hastaların önemli bir bölümünün ilk günler içerisinde kaybedilmesi ve sağ kalan hastalarda parametrelerin göreceli olarak daha iyi olması ile açıklanabilir.

Bir kalsitonin prekürsörü olan prokalsitoninin fizyolojik rolü net değildir ve mikrobik enfeksiyonlar esnasında tüm hücrelerde arttığı gösterilmiştir.⁸⁶ Yenidoğanlarda prokalsitonin sadece bakteriyel enfeksiyonlarda değil, aynı zamanda RDS'de, hemodinamik bozukluklarda, perinatal asfikside, intrakraniyal kanamada, pnömotoraksta veya resüsitasyon sonrasında da yüksek bulunabilmektedir. Ayrıca yaşamın ilk 48 saatinde fizyolojik bir artış da tanımlanmıştır.^{60,61} Literatürde bronkoalveolar lavaj sıvısında prokalsitonin çalışılmasıyla ilgili az sayıda çalışma vardır.⁵⁹⁻⁶¹ Stilletto ve ark. ciddi akciğer kontüzyonu, akut akciğer hasarlanması ve akut respiratuvar distres sendromu olan erişkinlerde travmadan sonraki 1. ve 2. günlerde bronkoalveolar lavaj sıvısında prokalsitonin çalışmışlar; hastaların hepsinde prokalsitonin düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olduğunu, ancak akciğer hasarlanma skoru, sepsis ilişkili organ yetmezliği skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir.⁵⁹ Bu çalışmada ise trakeal aspiratta prokalsitonin düzeyi çalışılarak, RDS şiddetini belirlemede erken bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağı belirlenmek istendi.

Prokalsitonin değerleri 1. gün en yüksek düzeyde iken 7. güne doğru giderek azaldı. Trakeal aspirasyonlar alındığı sırada ilk gün hiçbir hastada enfeksiyon bulgusu olmadığından, yüksek prokalsitonin düzeyleri enfeksiyona bağlanamaz. Ancak bulduğumuz düzeyler yenidoğanlarda ilk 48 saatteki fizyolojik yükselmeye bağlı olabileceği gibi, yine prokalsitonin düzeyini arttıran diğer faktörler olan intraventriküler kanama ve hemodinamik bozukluk gibi durumlardan etkilenmiş olabilir.

Respiratuvar distres sendromunun şiddeti ile trakeal aspirasyonda prokalsitonin düzeyi karşılaştırıldı. Fakat alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve oksijenizasyon indeksleri ile prokalsitonin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonuç çalışmamızdaki hasta sayısının az oluşu ve hastaların bir kısmının erken dönemde kaybedilmesine bağlı olabilir.

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteinidir. CRP yanıtı özgün bir bulgu değildir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, kollajen doku

hastalıklarında, malignitede, akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda da düzeyi artmaktadır.^{82,86} RDS'li bebeklerin trakeal aspiratlarında bir diğer akut faz reaktanı olan CRP bugüne kadar hiç çalışılmamıştır.

Erken neonatal sepsiste hem CRP hem de PCT artar fakat PCT seviyesindeki artış CRP'ye göre daha belirgindir.⁸⁶ Antibiyotik tedavisine yanıt ise erken dönemde PCT, geç dönemde hem CRP hem de PCT ile değerlendirilebilir.^{82,86} Erken neonatal sepsiste CRP ve IL-8'in birlikte ölçümünün PCT'ye göre daha yararlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.¹¹

Bu çalışmada tüm bebeklerin trakeal aspiratlarında CRP, en düşük tespit edilebilir düzey olan 3,06 mg/L bulundu. Trakeal aspirasyon yapılırken hava yolunun daha çok proksimal kısmından örnekleme yapılması da bu düşüklüğü açıklayabilir. Ayrıca bu durum örneğin alım tekniği dışında, kullanılan nefelometri kitinin hassasiyeti ve trakeal aspirasyon sıvısının içeriği ile ilişkili olabilir. Bu konuyla ilgili trakeal aspirattan ziyade bronkoalveolar lavaj sıvılarının kullanıldığı, örneklerin daha az dilüe edildiği ve daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yenidoğanlarda kompleman sistemi immatürdür. Serum düzeyleri ve fonksiyonel aktiviteleri, maternal düzeyin yaklaşık % 50'si kadardır. Düşük kompleman düzeylerinin yenidoğanlarda enfeksiyonlara yatkınlığın önemli bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.^{2,3,63} Buna rağmen term bebeklerde kompleman aktivasyonu için gerekli olan mekanizmalar sağlamdır. Pretermelerde ise bu konudaki veriler yetersizdir.^{63,64} Respiratuvar distres sendromlu prematüre bebeklerde pek çok çalışmada kompleman sistem aktivasyonu gösterilmiştir.⁶³⁻⁶⁵ Bu aktivasyon özellikle doğumdan sonraki 22-28. saatlerde belirgin hale gelir. Yapılan çalışmalarda RDS'de sürfaktana yanıtın belirlenmesinde C₃ ve C₄ kullanılmıştır. Her iki kompleman da sürfaktana yanıt vermeyen preterm bebeklerde düşük bulunmuştur.^{63,64,67} RDS'de sürfaktana yanıt açısından C₄'ün C₃'e göre daha hassas ve özgün bir belirteç olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur.^{63,65}

Bu çalışmada RDS şiddeti ile kompleman yanıtı arasındaki ilişkiye bakılmak istendi, ancak tüm trakeal aspirasyon örneklerinde C₃ ve C₄ düzeyleri tespit edilebilir değerin altında bulundu. Bu durum prematüre bebeklerde kompleman yanıtının yetersiz olmasına bağlı olabileceği gibi, örneğin alım tekniği, dilüsyon şekli ve kitin özelliği ile de ilişkili olabilir.

Mekanik ventilasyondaki bebeklerin trakeal aspiratlarında artmış sitokinlerin, komplemanların ve böylece de enflamasyonun gösterilmesi araştırmacıları barotravma ve valotravmayı azaltacak yeni mekanik ventilasyon yöntemleri geliştirmeye itmiştir. Son yıllarda bu amaçla kullanılan yeni yöntemlerden biri HFOV'dir. HFOV, daha düşük tidal hacim kullanarak alveolar basıncı sabitlemeye çalışır ve ortalama hava yolu basıncını düzenleyerek akciğer hacmini en elverişli hale getirir.^{67,76}

Prematüre maymunlarda, prematüre farelerde ve sürfaktan eksikliği olan erişkin farelerde yapılan çalışmalarda HFOV yüksek bir akciğer hacim stratejisi ile uygulandığında, CV ve düşük hacim stratejili HFOV'ye kıyasla akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir.⁷⁶ Ancak insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. HFOV ile CV modalitelerini karşılaştıran 6 çalışmanın sonuçlarına göre aralarında mortalite açısından fark bulunmazken HFOV grubunda kronik akciğer hastalığında azalma eğilimi tespit edilmiş fakat aynı grupta intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi ve hava-kaçağında artış gözlenmiştir.⁷⁸ Bizim çalışmamızda ise komplikasyonlar ve mortalite açısından her iki ventilasyon yöntemi arasında anlamlı fark bulunmadı.

Son birkaç yıl içinde RDS'de erken döneminde HFOV uygulanması ile enflamatuvar yanıtın azaldığını gösteren yeni yayınlar mevcuttur.^{76,77} Yeni bir mekanik ventilasyon yöntemi olan HFOV'nin akciğerlerde daha az enflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. Bu çalışma, CV ile HFOV uygulanan hastalarda IL-4, IL-13, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

İnterlökin-4 CV ve HFOV uygulanan gruplarda benzer seyir gösterdi. İlk 3 günde birbirine yakın değerlerde iken yedinci günde artarak en yüksek düzeye ulaştı. Her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında IL-4 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durum, mekanik ventilasyon yönteminin randomize belirlenmesinden ziyade CV'ye yanıt vermeyen hastalarda HFOV uygulanması, hasta sayısının az oluşu ve hastaların bir kısmının erken dönemde kaybedilmesi ile ilişkili olabilir.

İnterlökin-8 düzeyi HFOV ve CV uygulanan bebeklerde benzer seyir gösterdi. Üçüncü günde artarak en yüksek seviyeye ulaştı ve 7. günde azalarak 1. gündeki değerlere yakın düzeylere indi. İlk 3 gündeki proenflamatuvar etkili IL-8 düzeyleri, HFOV uygulanan bebeklerde daha yüksek idi. Ancak her iki ventilasyon yöntemi arasında IL-8 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgu önceki

çalışmalarla genel olarak uyumlu değildir. Dani ve ark. HFOV ve PSV + VG uygulanan hastaları karşılaştırmışlar ve IL-8 düzeyinin PSV + VG uygulanan grupta ilk hafta içinde giderek artarken, HFOV uygulanan grupta değişmediğini görmüşler.⁷⁶ Lista ve arkadaşlarının PSV ve PSV + VG uygulanan prematüre RDS'li bebeklerde yaptıkları çalışmada trakeal aspirattaki IL-8 düzeyinin sadece 3. günde PSV grubunda belirgin şekilde yükseldiği, fakat 7. günde bu farklılığın kaybolduğu saptanmıştır.⁷⁷ Yoder ve ark. HFOV uygulanan hayvanlarda CV uygulananlara göre IL-8 düzeyini daha düşük bulmuştur.⁷⁵ Deneysel ARDS modelinin oluşturulduğu başka bir çalışmada ise Von Der Hardt ve ark. HFOV uygulanan domuzlarda CV uygulananlara göre IL-8 düzeyinin belirgin şekilde düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁷⁶ Thome ve ark ise CV ve HFOV uygulanan hastalarda bizim çalışmamızda benzer şekilde HFOV uygulanan hastalarda CV'ye göre proenflamatuvar sitokinlerde farklılık tespit etmemişlerdir.⁷⁷

Literatürde mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerdeki IL-10 ölçümü hakkındaki veriler çelişkilidir.⁷⁵⁻⁷⁷ Dani ve ark. HFOV uygulanan prematüre RDS'li bebeklerin trakeal aspiratlarında IL-10 düzeyini, diğer bir akciğeri koruyucu mekanik ventilasyon yöntemi olan PSV + VG uygulananlara göre daha düşük bulmuşlardır.⁷⁶ Yoder ve ark. ise ARDS'li hayvan modellerinde CV ve HFOV'nin IL-10 düzeyini etkilemediğini tespit etmişlerdir.⁷⁵ Aksine Von Der Hardt ve ark. CV'ye kıyasla HFOV uygulanan domuzlarda 8 saat sonra IL-10 mRNA ekspresyonunun, sonuçta enflamasyonun azaldığını bulmuşlardır.⁷⁶ Bizim çalışmamızda ise IL-10 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde 1. gün çok yüksek düzeylerde iken 3. günde kısmen azaldı. Yedinci günde ise belirgin düşüş göstererek en düşük değerlere indi. CV uygulananlarda ise 3. günde artarak tepe noktasına ulaştı ve 7. günde tekrar azalarak en düşük değerlere indi. Genel olarak ilk 3 günde down-regülatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde daha yüksek idi. Ancak her iki ventilasyon yöntemi arasında IL-10 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durum, mekanik ventilasyon yönteminin randomize belirlenmesinden ziyade CV'ye yanıt vermeyen hastalarda HFOV uygulanmasına, karşılaştırma yapılan hasta sayısının az oluşuna ve hastaların bir kısmının erken dönemde kaybedilmesine bağlı olabilir.

İnterlökin-13 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde 1, 3. ve 7. günlerde değişiklik göstermedi. CV uygulanan bebeklerde ise 1. gün çok yüksekken 3. ve 7. günlerde HFOV uygulanan bebeklere yakın değerlere indi. HFOV'ye kıyasla CV

uygulanan bebeklerde 1. günde tespit edilen IL-13 yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlı idi. Literatürde mekanik ventilasyonda IL-13 düzeyinin ölçümüne dair veri yoktur. Bu çalışma ile enflamasyonu azaltıcı bir sitokin olan IL-13, umulanın aksine CV uygulanan hastalarda daha yüksek bulundu. Fakat karşılaştırma yapılan hasta sayısının az olması, hastaların bir kısmının ilk 48 saat içerisinde kaybedilmesi ve ventilasyon yönteminin randomize olarak belirlenmeyip, CV'ye yanıt vermeyen hastalarda HFOV uygulanması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Literatürde mekanik ventilasyon yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılmasında prokalsitoninle ilgili veri yoktur. Bu çalışmada prokalsitonin düzeyleri, HFOV uygulanan bebeklerde 3. gün artarken, CV uygulanan hastalarda 7. güne doğru giderek azalma gösterdi. Üçüncü günden sonraki prokalsitonin değerleri umulanın aksine HFOV uygulanan hastalarda daha yüksek idi. Sonuçta prokalsitonin ile mekanik ventilasyon yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durum hasta sayısının az olması, hastaların bir kısmının ilk günler içerisinde kaybedilmesi ve ventilasyon yönteminin randomize olarak belirlenmeyip, CV'ye yanıt vermeyen hastalarda HFOV uygulanması ile açıklanabilir.

Bir diğer akut faz reaktanı olan CRP'nin mekanik ventilasyon yöntemlerindeki değişimine bakılmak istenmiş, ancak tüm hastalarda aynı sonuç alındığından değerlendirme yapılamamıştır. Literatürde mekanik ventilasyon yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılmasında CRP ile ilgili veri yoktur.

Yenidoğanlarda mekanik ventilasyon süresince kompleman aktivasyonu gösterilmiştir.^{63,64} Güncel bir mekanik ventilasyon yöntemi olan HFOV'nin CV'ye oranla daha az kompleman aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.^{63,64,67} Bu çalışmada ise tüm hastalardaki C₃ ve C₄ düzeyleri tespit edilebilir düzeyin altında bulunduğu için her iki yöntem arasında karşılaştırma yapılamadı.

RDS şiddetinin bir göstergesi olan oksijenizasyon indeksi ile mekanik ventilasyon yöntemleri karşılaştırıldı. Oksijenizasyon indeksi HFOV uygulanan bebeklerde yaşamın ilk 7 gününde giderek azaldı. CV uygulanan hastalarda ise 3. gün azalıp 7. gün tekrar artış gösterdi. Her iki ventilasyon yöntemi arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum mekanik ventilasyon yöntemi seçiminin randomize yapılmaması, hasta sayısının az oluşu, hastaların bir kısmının erken dönemde

kaybedilmesi ve sağ kalan hastaların göreceli olarak daha iyi indekslere sahip olmaları ile açıklanabilir.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) pediyatrik yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların en sık nedenidir. Erişkinlerdeki VİP insidansı % 10'un üzerinde iken çocuklardaki tahmini rakam % 20'dir.^{68,69} Apisarntharak 2000 g altında 229 preterm bebekte yaptığı çalışmada VİP insidansını % 28,3 olarak belirlemiş ve mortaliteyi belirgin arttırdığını ifade etmiştir.⁶² Bizim çalışmamızda ise VİP insidansı önceki çalışmalara benzer şekilde % 28,9 olarak bulundu. Mortalite ise ilginç şekilde daha düşük tespit edildi (% 9,1). Bu durum bebeklere erken ve uygun antibiyotik tedavisi verilmesiyle sepsis, menenjit gibi mortaliteyi etkileyecek olası komplikasyonların önlenmesine bağlı olabilir.

Ventilatör ilişkili pnömoninin etyolojisinde özellikle entübe hastalarda, üst hava yollarından glottis altına drene olan sekresyonların patojenlerle kontaminasyonu suçlanmaktadır. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli* ve gram-pozitif koklardan *Staph. aureus*'tur.^{2,68,69} Bu çalışmada en sık izole edilen patojen *Acinetobacter baumannii* (% 54,5) idi. Diğer mikroorganizmaların dağılımı literatürdekilere benzerdi.^{68,69}

Ventilatör ilişkili pnömoninin kliniği göreceli olarak basit bir enfeksiyondan septik şokla sonuçlanabilen ağır hastalık arasında değişkenlik gösterebilir. VİP için tanısal kriterler; hastanın en az 48 saat ventilatörde kalması, radyolojik olarak yeni bir infiltrasyonun ortaya çıkması veya mevcut bulguların ilerlemesi, vücut ısısında değişkenlik, lökopeni veya lökositoz, pürülan sekresyonun varlığı ve oksijen ihtiyacındaki artıştır.^{2,67-69} Kolonizasyon ile pulmoner enfeksiyon arasındaki ilişki henüz net değildir. Johanson ve arkadaşları bakteri kolonizasyonu olan hastaların % 23'ünde pnömoni geliştiğini göstermiştir.⁶⁸ Kolonizasyon ile enfeksiyonun ayırımı, klinik bulguların değerlendirilmesindeki güçlükler ve yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanımı VİP tanısını güçleştirmektedir.^{59,68,69} Bu amaçla tanıya yardımcı olacak yeni belirteçlerin çalışılması gündeme gelmiştir. Son yıllarda yaygınlaşan belirteçlerden biri prokalsitonindir. Fakat trakeal aspiratta prokalsitoninin yararına yönelik literatürde az sayıda veri mevcuttur. Duflo ve ark VİP'in erken tanısında alveolar prokalsitoninin faydalı olmadığını, bunun yerine serum prokalsitoninin daha değerli olduğunu göstermiştir.⁵⁹ Bizim çalışmamızda VİP gelişen bebeklerin trakeal aspiratlarında

prokalsitonin, genel RDS hasta popülasyonuna benzer şekilde ilk gün çok yüksekken sonraki günlerde tedrici azalma gösterdi. Bu durum ilk 48 saatteki fizyolojik PCT artışıyla uyumlu idi. VİP gelişen hastalarda prokalsitonin değeri genel olarak VİP gelişmeyenlere göre daha yüksek ve 7. günde görülen düşüş daha belirgindi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine de trakeal aspiratta prokalsitonin ölçümünün VİP tanısı ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli olmadığı sonucuna varılamaz. Tek başına RDS prokalsitonin yanıtını değiştirebileceğinden prokalsitonin ile VİP ilişkisini belirlemek için RDS, IVH, pnömotoraks gibi etkenlerin olmadığı daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılabilir.

Literatürde daha önce RDS’de ve VİP tanısında trakeal aspiratta bir diğer akut faz reaktanı olan CRP’nin ölçümüyle ilgili veri yoktur. İlk olarak yapılan bu çalışmada tüm hastalarda CRP düzeyi en düşük saptanabilir değer olan 3,06 mg/L bulundu. Trakeal aspirasyon yapılırken hava yolunun daha çok proksimal kısmından örnekleme yapılması da bu düşüklüğü açıklayabilir. Ayrıca bu durum örneğin alınma tekniği dışında kullanılan nefelometri kitinin hassasiyeti ve trakeal aspirasyon sıvısının içeriği ile ilişkili olabilir. Bu konuyla ilgili trakeal aspirattan ziyade bronkoalveolar lavaj sıvılarının kullanıldığı, örneklerin daha az dilüe edildiği ve daha çok hastayla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pek çok çalışmada pnömonide artmış enflamatuvar yanıtın bahsedilmektedir.^{59,62,67-70} Monton ve ark. 12 ciddi VİP hastasında serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sitokin yanıtına bakmışlar ve serum TNF- α ve IL-6 konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu görmüşlerdir.⁵⁹ Bununla birlikte farelere intratrakeal lipopolisakkarit verildiğinde serum düzeyi değişmeden alveolar TNF- α ’nın arttığı görülmüş. Bu da alveolar membranın dolaşımdaki sitokinlere karşı güçlü bir bariyer olduğu hipotezini desteklemektedir.⁶⁷ Dehaux ve ark. tek taraflı pnömonisi olan hastalarda tutulan akciğerdeki sitokin düzeyini sağlam akciğere ve seruma göre daha yüksek saptamıştır.⁵⁹ Millo ve ark. VİP gelişen 9 ve VİP gelişmeyen 19 erişkin hastada bronkoalveolar lavaj sıvısında sitokin ve sitokin inhibitör düzeylerini çalışmışlar. TNF α , IL-6, IL-10 ve IL-1 alfa ile sitokin inhibitörleri olan TNF α reseptör tip I ve IL-1 reseptör antagonistinin BAL düzeylerinin plazma düzeylerine oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece VİP gelişen hastalarda önemli sitokin ve sitokin inhibitörlerinin akciğerde kompartmentalize olduğu ifade edilmiştir.⁷⁰

Hiperoksi ile VİP arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek amacıyla farelere 4 gün süresince % 95 konsantrasyonda Oksijen verilmiş. Üçüncü gün intratrakeal *Klebsiella* inoküle edilmiş. Dört gün sonra oda havasına alınmış. Bu farelerde alveolar makrofajların fagositoz, LPS'ye yanıtta IL-6 ve TNF α üretiminin azaldığı görülmüştür. Böylece yoğun bakım hastalarında yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı alveol membran fonksiyonundaki bozulmanın VİP gelişimine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır.⁷³ Bonten ve ark. VİP'li hastaların prognozu ile serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasındaki bağlantıyı incelemişler ve sitokin düzeylerindeki artışın mortaliteyi artırdığını belirtmişlerdir. Komplike olmayan VİP'te ise IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmamıştır.^{59,69} Bu çalışmada ise genel olarak sitokin düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. VİP gelişimi için en az 48 saatlik bir süre gerektiğinden dolayı, hastalar arasında karşılaştırma yaparken 3. günden sonraki sitokin yanıtları dikkate alındı.

Literatürde VİP'te IL-4 ölçümü ile ilgili yapılmış tek bir çalışma mevcuttur. Headley ve ark. ARDS'de enfeksiyonları ve enflamatuvar yanıtı değerlendirirken nozokomiyal enfeksiyon gelişenlerde sitokin yanıtında farklılık tespit etmemişlerdir.⁹² Bu çalışmada ise IL-4, yaşamın 3. gününde VİP gelişen hastalarda daha yüksekken 7. günde belirgin azalma gösterdi. VİP gelişmeyen hastalarda ise IL-4 düzeyleri 7. günde artarak en yüksek düzeye ulaştı. Yedinci günde VİP gelişen bebeklerde IL-4 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Bu bulguyla enflamasyonda down-regülatuvar etkili bir sitokin olan IL-4'ün pnömoni gelişen bebeklerde yetersiz sentezlendiği sonucuna varılabilir.

İnterlökin-8 VİP gelişen ve gelişmeyen tüm bebeklerde 7. güne kadar birbirine paralel şekilde artış gösterdi. Ancak 7. günde VİP gelişen hastalarda bu yükseklik devam ederken VİP gelişen bebeklerde düşüş gözlemlendi. Bu durum proenflamatuvar etkili bir sitokin olan IL-8'in pnömoni gelişen bebeklerde enflamasyonu arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Ancak 7. günde her iki grup arasında görülen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuç da hasta sayısının yetersiz olması, hastaların bir kısmının erken dönemde kaybedilmesine bağlı olabilir.

İnterlökin-10 VİP gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında genel olarak düşük düzeylerde iken yaşamın 3. gününde VİP gelişen bebeklerde istatistiksel açıdan da anlamlı olacak şekilde belirgin artış gösterdi. Bu sonuca dayanarak, VİP riski taşıyan

bebeklerde IL-10 ölçümü yapılarak yüksek tespit edilenlere erken antibiyotik başlanması ve böylece hastalığın gelişimi önlenebilir. Bugüne kadar yapılan az sayıdaki çalışmada ise VİP'te IL-10 ölçümünün önemi gösterilememiştir.^{59,89}

Ventilatör ilişkili pnömonide IL-13 ölçümünün ilk kez değerlendirildiği bu çalışmada IL-13, VİP gelişen ve gelişmeyen hastalarda yaşamın 3. gününden itibaren birbirine yakın değerlerde idi ve belirgin değişiklik göstermedi. Bu çalışma ile IL-13'ün daha önce yapılan çalışmalarda işaret edilen enflamasyonu önleyici ve sepsis gelişimini azaltıcı etkilerini gösterilememiştir.^{79,85} Yine bu durum hasta sayısının az oluşu, hastaların bir kısmının erken dönemde kaybedilmesi ile ilişkili olabilir.

Kompleman eksikliği ile VİP gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için yapılan deneysel çalışmalarda farelerde yapay C₃ eksikliği oluşturulmuş ve enfeksiyondan 24 saat sonra bu farelerin akciğerlerinde nötrofil ve sitokin artışı (IL-1 beta, IL-6, IL-10, MIP) görülmüştür.⁷¹ Yenidoğan bebeklerde kompleman ve sitokin yapımındaki yetersizliğin enfeksiyona yatkınlık oluşturduğu sonucuna varılmıştır.⁷² Fakat bizim çalışmamızda tüm bebeklerde kompleman düzeyi ölçülebilir değerin altında bulundu. VİP gelişen ve gelişmeyen bebeklerde kompleman yanıtı karşılaştırılamadı. Bu sonuç pretermelerde kompleman yapımının yetersizliğine bağlı olabileceği gibi örneğin içeriği, alım tekniği ve kullanılan kitlerin hassasiyeti ile de ilişkili olabilir.

Trakeal aspirasyonda sitokin düzeylerinin ölçümünde literatürde birim olarak farklılıklar mevcuttur. Bazı çalışmalarda IgA, bazı çalışmalarda albümin düzeyi ile oranlanarak değerlendirmeler yapılmaktadır. Oysa prematüre yenidoğan bebeklerin hava yollarında zaten IgA düzeyi düşüktür. Ayrıca RDS patofizyolojisinde değişen kapiller geçirgenliğin rolünün olması ve bu nedenle albümin düzeylerinin değişken olması ve prematüre yenidoğan bebekte kan albümin düzeyinin düşük düzeylerde olması göz önünde bulundurularak çalışmamızdaki örnekler pg/mL (IL-4, IL-8, IL-10 ve IL-13) ve ng/mL (prokalsitonin) olarak çalışıldı.

Bu çalışmada toplam hasta sayısının (38), sonuçta da CV ve HFOV uygulanan hasta sayıları (15/12) ile VİP gelişen hasta sayısının (11) az olması, çalışmanın güvenilirliğini kısıtlıyor olabilir. Bu nedenle bu konuda daha fazla vakanın ele alındığı çalışmaların yapılması gereklidir. VİP ve sitokin ilişkisini daha iyi değerlendirebilmek ve RDS'ye bağlı etkileri önleyebilmek için RDS olmayan bebeklerde benzer çalışmalar yapılabilir. Ayrıca trakeal aspirasyon sıvısının alınmasında ve birim değerlerinde

literatürde farklılıklar olduğundan çalışmalar arasında net bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

Yine bu çalışmada HFOV CV uygulanan bebeklerde enflamasyon karşılaştırılması küçük hasta grupları arasında yapılabilmektedir. Ventilasyon yöntemi randomize olarak belirlenmeyip CV'ye yanıt vermeyen hastalara HFOV uygulanmıştır. Bu nedenle bu konuda da daha fazla hastayla yapılacak randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ancak bu çalışma RDS'de trakeal aspiratta IL-4 ve IL-13 ile CRP ölçümünün yapıldığı ilk çalışmadır. Sitokin düzeyleri ile RDS şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır. Yine mekanik ventilatör yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırırken prematüre RDS'li bebeklerde daha önce hiç çalışılmamış olan trakeal aspirasyonda IL-4, IL-13, CRP, prokalsitonin düzeylerine bakılmıştır. Bunlardan sadece 1. günde IL-13 düzeyi CV uygulanan bebeklerde yüksek bulunmuştur. Ancak her iki ventilasyon yöntemi arasında IL-4, IL-8, IL-10 ve prokalsitonin açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Yine bu çalışma VİP gelişen ve gelişmeyen RDS'li bebeklerin trakeal aspirasyon örneklerinde prokalsitonin, CRP, komplemanlardan C₃ ve C₄ ile sitokinlerden IL-13'ün ölçümünün yapıldığı ilk çalışmadır. VİP gelişen bebeklerde IL-4 7. günde belirgin düşüken IL-10 3. günde daha yüksek bulunmuştur. VİP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında IL-8, IL-13, C₃, C₄ ve akut faz reaktanları olan CRP ve prokalsitonin açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bütün bunlara dayanılarak RDS ve ventilatör ilişkili pnömoni patofizyolojisinde rol oynayan sitokin, kompleman ve akut faz reaktanlarının düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda örnek toplanması ve ölçüm teknikleri arasında birlik sağlandığında; gelecekte hastalığın şiddeti ve gidişatı önceden tespit edilip tedavi seçenekleri ve prognoz belirlenebilir. Böylece prematüre bebeklerin önemli sorunları olan RDS'nin şiddetinin tayin edilmesinde, uygun mekanik ventilasyon yönteminin seçiminde, ventilatör ilişkili pnömoninin erken dönemde tanı ve tedavisinde ve bunların komplikasyonlarının önlenmesinde önemli bir adım atılması mümkün olabilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 38 hastanın gestasyon yaşları $27,32 \pm 1,6$ (24-31) haftaydı. Doğum ağırlıkları $1000,79 \pm 237,62$ (640-1500) g, 5. dakika APGAR'ları $7,05 \pm 1,08$ (4-9), anne yaşları $28,97 \pm 5,82$ (18-48) yıl, ventilatörde kalma süreleri $11,63 \pm 15,87$ (1-85) gün, toplam oksijen alma süreleri $18,6 \pm 28,26$ (2-140) gün, hastanede yatış süreleri $32,8 \pm 36,16$ (2-142) gün idi.

2. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen 11 bebeğin gestasyon yaşları $28,5 \pm 1,5$ (26-31) hafta, doğum ağırlıkları $1173,6 \pm 222,7$ (870-1500) g, 5. dakika APGAR'ları $7,4 \pm 0,8$ (6-9), anne yaşları $25,9 \pm 4,5$ (18-33) yıl, ventilatörde kalma süreleri $21,5 \pm 24,3$ (4-85) gün, oksijenizasyon süreleri $25 \pm 23,9$ (4-85) gün, hastanede yatış süreleri 40 ± 27 (5-88) gün idi.

3. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak gestasyon yaşı daha büyük, doğum ağırlığı daha yüksek, ventilatörde kalma süresi daha uzun, mortalitesi ise daha düşük bulundu. Komplikasyonlar açısından fark yoktu.

4. Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan 15 bebeğin gestasyon yaşları $27,27 \pm 1,44$ (24-30) hafta, doğum ağırlıkları $970,6 \pm 239,6$ (870-1500) g, 5. dakika APGAR'ları $7,2 \pm 0,8$ (6-9), anne yaşları $29,8 \pm 4,8$ (23-41) yıl, ilk günlük ortalama MAP değerleri $6,35 \pm 1,32$ (4,2-8), ortalama FiO_2 değerleri $\% 76,5 \pm 3,3$ (50-100), ventilatörde kalma süreleri $9,4 \pm 10,3$ (2-36) gün, oksijenizasyon süreleri $15 \pm 21,2$ (2-76) gün, hastanede yatış süreleri $35,5 \pm 37,9$ (2-120) gün idi.

5. Yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon uygulanan 12 bebeğin gestasyon yaşları $26,25 \pm 1,06$ (24-28) hafta, doğum ağırlıkları $880 \pm 157,1$ (640-1090) g, 5. dakika APGAR'ları $6,5 \pm 1,38$ (4-9), anne yaşları $30,3 \pm 7,3$ (20-48) yıl, ilk günlük ortalama MAP değerleri $4,5 \pm 1,82$ (4,5-12), ortalama FiO_2 değerleri $\% 70,5 \pm 10,03$ (70-100), ventilatörde kalma süreleri $5,3 \pm 4,9$ (2-17) gün, oksijenizasyon süreleri $23 \pm 39,3$ (2-140) gün, hastanede yatış süreleri $23 \pm 41,7$ (2-142) gün idi.

6. IL-4 düzeyleri yaşamın ilk gününde $1,6 \pm 0,75$ (0,5-3,9) pg/mL düzeylerinde seyrederken, yaşamın 3. gününde düşme eğilimi gösterdi ve $1,37 \pm 0,64$ (0-2,5) pg/mL

değerlerinde seyretti. Yedinci günde tekrar artarak en yüksek değer olan $1,87 \pm 1,1$ (0,5-4,7) pg/mL düzeylerine ulaştı.

7. IL-8 düzeyleri yaşamın 1. gününde $764,82 \pm 606,72$ (0-1900) pg/mL olup en düşük düzeyde idi. Yaşamın 3. gününde yükselmeye başlayıp en yüksek değer olan $1098,16 \pm 622,4$ (45-2000) pg/mL düzeylerine ulaştı. Yedinci günde 3. güne oranla bir miktar düşme gözlemlendi, ancak belirgin değildi [$969,68 \pm 654,7$ (11,6-2000) pg/mL].

8. IL-10, 13 hastada (35) tespit edilebilir düzeyde bulundu. Ölçüm yapılabilen hastalarda yaşamın ilk gününde $2,26 \pm 10,09$ (0-60,1) pg/mL düzeylerindeyken, yaşamın 3. gününde arttı ve en yüksek değer olan $15,6 \pm 70,5$ (0-387) pg/mL değerlerine ulaştı. Yedinci günde belirgin derecede azalış en düşük değer olan $0,97 \pm 2,94$ (0-12) pg/mL düzeyine indi.

9. IL-13, yaşamın 1. gününde $5,16 \pm 20,13$ (1,3-126) pg/mL düzeylerinde seyrederken yaşamın 3. gününde yükseldi ve en yüksek değeri olan $2,13 \pm 0,45$ (1,3-2,13) pg/mL düzeylerine ulaştı. Yedinci günde 3. güne oranla azalma gözlemlendi ve en düşük değer olan $1,88 \pm 0,41$ (1-2,7) pg/mL düzeyine indi.

10. Trakeal aspirasyon sıvısında prokalsitonin 86 örnekte çalışıldı. Bunların 80'inde ölçülebilir düzeyde idi. Yaşamın 1. gününde en yüksek değer olan $0,66 \pm 0,42$ (0,1-1,0) ng/mL düzeylerinde iken, 3. günde düşüş gösterdi [$0,63 \pm 0,41$ (0,11-1,0) ng/mL]. Yedinci günde azalmaya devam ederek en düşük değer olan $0,46 \pm 0,4$ (0,1-1,0) ng/mL düzeylerine indi.

11. İnterlökin-4 düzeyi, yaşamın 3. gününde ventilatör ilişkili pnömoni gelişen bebeklerde VİP gelişmeyenlere göre daha yüksek idi. VİP gelişen hastalarda 7. günde azalırken VİP gelişmeyen bebeklerde belirgin yükselme gösterdi. Yedinci günde VİP gelişen bebeklerdeki IL-4 düzeylerindeki azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulguyla enflamasyonda down-regülatuar etkili bir sitokin olan IL-4'ün pnömoni gelişen bebeklerde yetersiz sentezlendiği sonucuna varılabilir.

12. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen ve gelişmeyen bebeklerde IL-8 düzeyi 7. güne kadar paralel şekilde artış gösterdi. Ancak 7. günde VİP gelişmeyen bebeklerde IL-8 düzeylerinde yükselme devam ederken VİP gelişenlerde ise düşüş gözlemlendi. Fakat 7. günde her iki grup arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

13. İnterlökin-10 düzeyleri genel olarak düşük seviyelerde iken sadece VİP gelişen bebeklerde yaşamın 3. gününde belirgin artış gösterdi. VİP gelişen bebeklerde 3. gündeki IL-10 düzeylerindeki bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

14. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen ve gelişmeyen bebeklerde IL-13 düzeyleri yaşamın 3. gününden itibaren birbirine yakın değerlerde idi. Üçüncü günden sonra da her iki grupta belirgin değişiklik göstermedi.

15. Trakeal aspirasyon sırasında prokalsitonin düzeyleri VİP gelişen ve gelişmeyen bebeklerde 3. günden sonra benzer şekilde azaldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

16. Yüksek frekanslı osilatuar mekanik ventilasyon ve konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde IL-4 düzeyi benzer seyir gösterdi. İlk 3 günde birbirine yakın değerlerde iken 7. günde artarak en yüksek değerlere ulaştı. Her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında IL-4 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

17. İnterlökin-8 düzeyi HFOV ve CV uygulanan bebeklerde benzer seyir gösterdi. İlk 3 günde artarak en yüksek seviyeye ulaştı ve 7. günde düşüş gösterdi. İlk 3 gündeki IL-8 düzeyleri, HFOV uygulanan bebeklerde daha yüksek idi. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

18. İnterlökin-10 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde ilk 3 gün çok yüksek düzeylerde iken 7. günde belirgin şekilde azalma gösterdi. CV uygulananlarda ilk 3 günde artan IL-10 düzeyleri 7. günde HFOV uygulananlara yakın değerlere indi. Genel olarak ilk 3 gündeki IL-10 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde daha yüksek idi. Ancak her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında IL-10 için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

19. İnterlökin-13 düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde 1, 3. ve 7. günlerde değişiklik göstermedi. CV uygulanan bebeklerde ise 1. gün çok yüksekken 3. ve 7. günlerde HFOV uygulanan bebeklere yakın değerlerde idi. İstatistiksel olarak 1. gündeki IL-13 ölçümü CV uygulanan bebeklerde anlamlı derecede yüksek tespit edildi.

20. Prokalsitonin düzeyleri HFOV uygulanan bebeklerde 3. gün artarken CV uygulananlarda yaşamın ilk 7 gününde tedrici azalma gösterdi. Üçüncü günden sonra bakılan prokalsitonin değerleri HFOV uygulanan hastalarda daha yüksek idi. Ancak her

iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında prokalsitonin için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

21. Komplikasyonlar ve mortalite açısından her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında anlamlı fark bulunmadı.

22. RDS şiddetinin bir göstergesi olan oksijenizasyon indeksi ile mekanik ventilasyon yöntemleri karşılaştırıldığında oksijenizasyon indeksinin HFOV uygulanan bebeklerde yaşamın ilk 7 gününde giderek azaldığı, CV uygulanan hastalarda ise 3. gün azalıp 7. gün tekrar artış gösterdiği tespit edildi. Fakat her iki ventilasyon yöntemi arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Oksijenizasyon indeksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ile IL-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

23. Oksijenizasyon indeksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ile IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

24. Oksijenizasyon indeksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ile IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

25. Interlökin-13 düzeyleri ile alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve oksijenizasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

26. Prokalsitonin düzeyleri ile oksijenizasyon indeksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

27. Trakeal aspiratta C₃ ve C₄ düzeyleri tüm hastalarda tespit edilebilir düzeyin altında idi.

28. Trakeal aspiratta CRP düzeyleri tüm hastalarda en düşük tespit edilebilir düzey olan 3,02 mg/L idi. Bu nedenle hasta grupları arasında karşılaştırma yapılamadı.

29. Mortalite ile IL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Sağ kalan bebeklerde tespit edilen daha yüksek IL-10 değerleri, IL-10'un antienflamatuvar etkinliğini ortaya koymaktadır.

30. Bu çalışmada bulunan en önemli sonuçlardan birisi IL-10 düzeyinin VİP gelişen bebeklerde 3. günde gelişmeyen bebeklere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. Bu sonuca dayanılarak VİP riski taşıyan bebeklerde IL-10 düzeyinin yüksek bulunmasıyla hastalığın gelişimi ön görülerek, erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi başlanması düşünülebilir. Ancak bu konuda daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara gereksinim vardır.

31. Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerle IL-4 ve IL-13, HFOV uygulanan bebeklerde IL-8 ve IL-10 düzeyleri daha yüksekti. Ancak her iki mekanik ventilasyon yöntemi arasında CV'de sadece 1. gündeki IL-13 yüksekliği açısından anlamlı fark vardı. Bu sonuca dayanılarak HFOV'nin konvansiyonel mekanik ventilasyon yöntemine üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durum genel durumu daha kötü olan ve konvansiyonel mekanik ventilasyona yanıt vermeyen ağır RDS'li bebeklere HFOV uygulanması ile ilişkili olabilir.

32. Respiratuvar distres sendromunun şiddeti ile sitokin ve kompleman düzeyleri ile akut faz reaktanları arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

33. Literatürde RDS'li hastalarda trakeal aspirasyon sırasında sitokin düzeyi bakılan çalışmalarda örnek alınması, saklanması ve ölçümü konusunda oldukça farklı yöntemler kullanıldığı görüldü. Bu konuda sitokin düzeyi standardizasyonu sağlandıktan sonra bu hastaların tanı ve tedavisinde sitokin düzeyleri kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Gomella T L.** *Neonatology.* 5th Ed, USA : Appleton & Lange, **2004**; 524-553 .
2. **Dağoğlu Türkan, Ovalı Fahri.** *Neonatoloji* 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2007**.
3. **Neyzi Olcay, Ertuğrul Türkan.** *Pediatrici* 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2003**.
4. **Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Xian-Tan D, Barberi I.** Respiratory distress syndrome in the newborn: role of oxidative stres. *Intensive Care Med*, **2001**; 27(7): 1116-1123.
5. **Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Macdoneld TT.** Early production of macrophage inflammatory protein -1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res*,**1996**; 40(3): 490-497.
6. **Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Haris MC, Polin RA.** Tracheal lavage anda plasma fibrinonectin: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmoner dysplasia. *J Pediatr*, **1986**;108: 601-606.
7. **Watts CL, Fanaroff AA, Bruce MC.** Elevation of fibrinonectin levels in lung secretions of infants with respiratory distress syndrome and development of bronchopulmoner dysplasia. *J Pediatr*, **1992**; 120: 614-620.
8. **Lee F, Sosenko IRS, Gerdes J.** *Fetal And Neonatal Physiology.* 2nd Ed, Philadelphia: W.B.Saunders Co., Harcourt Brace and Co, **1998**: 1175-1118.
9. **Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys –Murphy AM.** Procalcitonin as an early markers of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*, **2004**; 4: 620-630.
10. **Monneret G, Labauane JM, Isaac C, Bienvenu F,Putet ,Bienvenu J.** Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* **1997**; 86: 209-212.
11. **Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S.** Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflugers Arch*, **2000**; 440:R72-74.
12. **Lapillonne A, Basson E, Monnoret G, Bienvenu J, Salle BL.** Lack of spesifity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet*, **1998**; 351: 1211-1212.
13. **Fanaroff AA, Martin RJ.** *The Respiratory Distress Syndrome and its Manegement in Neonatal-Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant* . 6th Ed, New York: Mosby, **1998**.

14. **Yurdakök M, Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N.** Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı*, **1991**; 299-370.
15. **Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA.** *Respiratory Distres Syndrome and its management. In: Neonatal –Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St.Louis, 2002*;1001-1011.
16. **Jobe AH.** *Lung development and maturation. In: Neonatal –Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St.Louis, 2002*;973-991.
17. **Cole FS, Hamvas A, Noguee LM.** Genetic Disorders of Neonatal Respiratory Function. *Pediatr Res* **2001**;50(2):157-162.
18. **Weber MB, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L.** Polymorphisms of SP- A genes and the risk of BPD in preterm neonates. *The Turkish journal of Pediatrics* **2000**;42:181-185.
19. **Ramet M, Haataja R, Marttila R, Flores J, Hallman M.** Association between the Surfactant Protein A(SP-A) Gene Locus and Respiratory-Distress Syndrome in the Finnish Population. *Am.J.Hum.Genet* **2000**;66:1569-1579.
20. **Lenfant C (Eds).** *Lung surfactants.* Marcel Dekker, New York, **2000**; 130-206.
21. **Pryhuber GS.** *Regulation and Function of Pulmonary Surfactant Protein B. Molecular Genetics and Metabolism*, **1998**;64:217-228.
22. **Mallory Jr.GB.** Surfactant proteins: role in lung physiology disease in early life. *Pediatric Respiratory Reviews* **2001**;2:151-158.
23. **Kotecha S.** Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch dis Child fetal neonatal Ed* **2000**;82:69-74.
24. **Little S, Dean T, Bevin S, Hall M, Ashton M, Church M, Warner J, Shute J.** Role of elevated plasma soluble ICAM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of chronic lung disease in premature infants. *Thorax*, **1995**; 50 (10): 1073-1079.
25. **Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Xian-Tan D, Barberi I.** Respiratory distress syndrome in the newborn role of oxidative stress. *Intensive Care Med*, **2001**; 25 (5): 1116-1123.
26. **Ikegami M, Kallpur S, Michna J, Jobe AH.** Lung injury and surfactant metabolism after intubation of premature lambs. *Pediatr Res*, **2000**; 47: 398-404.
27. **Kim K, Whitin JC, Sukhova NM, Cohen HJ.** Increases in extracellular glutathione peroxidase in plasma and lungs of mice exposed to hyperoxia. *Pediatr Res*, **1999**; 46: 715-721.

28. **Clark RH, Slutsky AS, Gerstmann DR.** Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they ?. *Pediatrics*, **1999**; 1-5: 112-114
29. **Davis P.** Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*, **2001**; 3:CD2272.
30. **Baud O.** Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*, **1999**; 341: 1190.
31. **Rodriguez RJ.** Management of respiratory distress syndrome: An update. *Respir Care* **2003**; 48(3):279-286
32. **Greenough A, Robertson NRC.** *Respiratory Distress Syndrome. In: Neonatal Respiratory Disorders.* 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, **1996**;238-279.
33. **Roitt I, Brostoff J, Male D.** *Immunology.* 6th Ed. Mosby Ltd, UK, **2001**.
34. **Mosmann T.** *Cytokines and immune regulation* Clinical Immunology Principles and Practice Volume 1. Rich RR, Flesher TA, Schwatz BD, Shearer WT, Strober W (eds). Mosby Ltd, Missouri, **1996**; 217-230.
35. **Mukado N, Horado A, Matsushimo K.** *A novel leukocyte chemotactic and activating cytokine, IL-8. In Cytokines: interleukines and their receptors.* Kluwer Academic Publishers, New York, **1995**; 261-286.
36. **Merritt T.** Oxygen exposure in the newborn guinea pig lung lavage cell populations. Chemotactic and elastase response: a possible relationship to neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, **1982**; 16: 798-805.
37. **Merritt T, Cochrane C, Holcomb K.** Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, **1983**; 72: 656-666.
38. **Arnon S, Grigg J, Silvermann M.** Pulmonary inflammatory cells in ventilated preterm infants: Effect of surfactant treatment. *Arch Dis Child*, **1993**; 69: 44-48.
39. **Carre PC, Mortenson RL, King TE Jr, Noble PW, Sable CL, Riches DWH.** Increased expression of the IL-8 gene in alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, **1991**; 88: 1802-1810.
40. **Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A.** IL-8 and the development of adult respiratory distress syndrome in high risk groups. *Lancet*, **1993**; 341-643-647.

41. **Groneck P, Gotze Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP.** Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. *Pediatrics*, **1994**; 93: 712-718.
42. **Kotecha S, Chan B, Azam N, Silverman M, Shaw RJ.** Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage of premature infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child*, **1995**; 72: F90-F96.
43. **Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR.** Two types of Mouse T helper cell.IV.Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*, **1989**; 170: 2081-2095.
44. **Jones CA, Cayabyab RG, Keong KYC, Stotts C, Wong B, Hamdan H.** Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Ped Res*; **1996**; 39:966-975.
45. **Brach MA, deVos S, Gruss H-J, Hermann F.** Prolongation of survival of human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte –macrophage colony-stimulating factor is caused by inhibition of programmed cell. death. *Blood*, **1992**; 80: 2920-2924.
46. **Squier MKT, Sehnert AJ, Cohen JJ.** Apoptosis in leukocytes. *J Leuk Biol*,**1995**;95:2-10.
47. **Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR.** The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. *Thorax*, **2003**; 58(11) : 961-967.
48. **Savill JS, Whillie AH, Henson JE, Walport MJ,Henson PM, Haslet C.** Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. *J Clin Invest*, **1989**; 83:865-875.
49. **Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groot D, Vincent J-L, Goldman M.** Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet*, **1994**; 343:708.
50. **Howard M, Muschanel T, Andrade S, Menon S.** Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med*, **1993**; 177:1205-1208.
51. **Muller B, White JC, Nylan ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF.** Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**; 86: 396-404.
52. **Brus F, Oeveren W, Okken A, Oetemo SB.** Disease severity is correlated with plasma clotting and fibrinolytic and kinin-kallikrein activity in neonatal respiratory distress syndrome. *Ped Res*, **1997**; 41: 120-127.
53. **Speer CP.** Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr*, **1999**; 158: S18-S22.

54. **Standford TJ, Huffnagle GB.** Cytokines in host defense against pneumonia. *J Invest Med*, **1997**; 45:335-345.
55. **Ghezzi F, Gomez R, Romero R.** Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **1998**; 89:5-10.
56. **Jones CA, Cayabayab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, Minoo P, Delemos RA.** Undetectable interleukin -10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease : a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res*,**1996**; 39: 966-975.
57. **Jónsson B, Li H-Y, Noack G, Braunner A, Tullus K.** Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr*, **2000**; 89:1375-1380.
58. **Kwong KY, Jones CA, Cayabyab R, Lecart C, Stotts CL, Randhawa I, Ramanathan R, Khuu N, Minoo P, Delemos RA.** Differential regulation of IL-8 by IL-1 β and TNF α in hyaline membrane disease. *J Clin Immunol*, **1998**; 18: 71-80.
59. **Dufflo F, Debon R, Monneret G, Biennu J, Chassard D.** Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator associated pneumonia. *Anesthesiology*, **2002**; 96(1):74-79.
60. **Chiesa C, Pellegrini G, Panero A.** C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*, **2003**; 49:60-68.
61. **Sachse C, Dressler F, Henkel E.** Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem*, **1998**; 44:1343-134344.
62. **Apisarntharak A, Palzgal GH, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ.** Ventilator- associated pneumonia in extremely preterm neonates in a intensive care unit: Characteristics, risk factors and outcomes. *Pediatrics* **2003**; 112(6):1283-1290.
63. **Wagner MH, Sonntag J, Strauss E, Obladen M.** Complement and contact activation related to surfactant response in respiratory distress syndrome. *Pediatric Research* **1999**; 45(1):14-18.
64. **Zilow EP, Hauck W, Linderkamp O, Zilow G.** Alternative pathway activation of the complement system in preterm infants with early onset infection. *Pediatr Res* **1997**; 41(3): 334-339.
65. **Turker G, Koksall N.** Complement 4 levels as early predictors of poor response to surfactant therapy in respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol* **2005**; 22(3):149-154.
66. **Kalaycı AG, Adam B, Yilmazer F, Uysal S, Gürses N.** The value of immunoglobulin and complement levels in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* **1997**; 86:999-1002.

67. **Jaarsma AS, Braaksma MA, Geven WB, Oeveren WV, Oetemo SB.** Early activation of inflammation and clotting in the preterm lamb with neonatal RDS: Comparison of conventional ventilation and high frequency oscillatory ventilation. *Pediatric Research* **2001**; 50(5):650-657.
68. **Carvalho CE, Berezin EN, Pistelli IP, Mimica L, Regina M, Cardoso A.** Sequential microbiological monitoring of tracheal aspirates in intubated patients admitted to a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* **2005**; 81(1): 29-33.
69. **Bonten MJM, Froon H.M.A, Gaillard CA, Greve JWM, Leeuw PW, Drent M, Stobberingh EE, Burman WA.** The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med.* **1997**; 156:1105-1113.
70. **Millo JL, Schultz MJ, Williams C, Weverling GJ, Ringrose T, Mackinlay CI, van der Poll T, Garrard CS.** Compartmentalization of cytokines and cytokine inhibitors in ventilator-associated pneumoniae. *Intensive Care Med* **2004**; 30(1): 68-74.
71. **Mueller-Ortiz SL, Drouin SM, Wetsel RA.** The alternative activation pathway and complement component C₃ are critical for a protective immune response against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of pneumonia. *Infect Immun* **2004**, 72(5):2899-2906.
72. **Bellenti JA, Zeligs BJ.** Developmental aspects of pulmonary defenses in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* **1995**; 11:79-80.
73. **Carlos E, Baleeiro O, Wilcoxon SE, Morris SB, Standiford TJ, Paine R.** Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity. *The Journal of Immunology* **2003**; 171:955-963.
74. **Ko YS, Chang YS, Park WS.** Comparison of respiratory indices in predicting response to high frequency oscillatory ventilation in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *J Korean Med. Sci* **2000**; 15:153-8.
75. **Lista G, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Reggiani A, Bianchi S, Compagnoni G.** Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: Effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatric Pulmonology* **2006**; 41:357-363.
76. **Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Pratesi S, Caviglioli C, Rubaltelli FF.** Effects of pressure support ventilation plus volume guarantee vs. high frequency oscillatory ventilation on lung inflammation in preterm infants. *Pediatric Pulmonology* **2006**; 41:242-249.
77. **Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, Condo V, Reali R, Compagnoni G, Mosca F.** Impact of targeted- volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatric Pulmonology* **2004**; 37:510-514.
78. **Acunaş B.** Volüt travma; Hipo-Hiperkapni. *T Klin Ped Özel* **2004**; 2:407-412.
79. **Baier RJ, Loggins J, Kruger TE.** Interleukin-4 and 13 concentrations in infants at risk to develop bronchopulmonary dislasia. *BMC Pediatrics* **2003**; 3:2431-3-8.

80. **Oei J, Lui K, Wang H, Henry R.** Decreased interleulin-10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Paediatr* **2002**; 91:1194-1199.
81. **Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A.** Chorioamniyonitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod.* **2000**; 15(10):2234-2240.
82. **Verboon-Maciolek MA, Thijsen SFT, Hemels MAC, Menses M, Van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, Voorbu AM, Rijkers GT.** Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatric Research* **2006**; 59(3):457-461 .
83. **De Dooy J, Ieven M, Stevens W, De Clerck L, Mahieu L.** High levels of CXCL8 in tracheal aspirate samples taken at birth are associated with adverse respiratory outcome only in preterm infants younger than 28 weeks gestation. *Pediatr Pulmonol.* **2007**; 42(3):193-203.
84. **Sarıcı ÜS.** Bronkopulmoner displazi. Tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2006**; 49:60-70.
85. **Blanco-Quiros A, Casado-Flores J, Adrados JAG, Moro MN, Anton JA, Sanz EDA.** Interleukin-13 is involved in the survival of children with sepsis. *Acta Paediatrica* **2005**; 94(12):1828-1831.
86. **Çelebi G, Taştan Y.** Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin. *Türk Pediatri Arşivi* **2002**; 37:186-193.
87. **Cordero L, Sananes M, Dedhiya P, Ayers LW.** Purulence and gram- negative bacilli in tracheal aspirates of mechanically ventilated very low birth weight infants. *Journal of Perinatology* **2001**; 21:376-381.
88. **Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Roisin RR.** Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumoniae in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**; 142:523-528.
89. **el- Ebiary M, Soler N, Monton C, Torres A.** Markers of ventilator associated pneumonia. *Clin Intensive Care* **1995**; 6(3): 121-126.
90. **Lin HC, Su BH, Chang JS, Hsu CM, Tsai CH, Tsai FJ.** Nonassociation of interleukin 4 intron 3 and 590 promoter polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia for ventilated preterm infants. *Biol Neonate.* **2005**;87(3):181-186.
91. **Li Q, Qian G, Zhang Q, Gong J, Tang Z, Gao Z.** Changes of plasma interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-13 in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* **2002**;25(1):661-664.
92. **Headley AS, Tolley E, Meduri GU.** Infections and antiinflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest.* **1997**;111(5): 1306-21.

93. **Beresford MW, Shaw NJ.** Detectable IL-8 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome. *Pediatric Research* **2002**; 52(6):973-978.

94. **van der Poll, de Waal MR, Coyle SM, Lowry SF.** Anti-inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequantal measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10 and IL-13. *J Infect Dis* **1997**;175: 118-12.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Sevgi Yavuz

Doğum Tarihi ve Yeri: 7 Eylül 1978, Kozan/Adana

Medeni Durumu: Bekar

Adres: Mahfesiğmaz Mah. 3.Sok. Şahika Apt. 7/13, Seyhan/Adana

E. Mail: drsyavuz@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri:

Dernek Üyelikleri: Türk Pediatri Derneği, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Mezunlar Derneği

Yabancı Diller: İngilizce