



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA IL-8 VE
TROMBOMODULİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI,
ARDS İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilan Akgün Ünlü

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA IL-8 VE
TROMBOMODULİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI,
ARDS İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilan Akgün Ünlü

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seher Erdoğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşılarak yetişmemde büyük emeği olan; ilgi, anlayış ve desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında her anımda yanımda olan değerli hocam ve tez danışmanım, Doç. Dr. Seher ERDOĞAN'a,

Eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, klinik ve akademik alanda yetişmemde çok değerli katkıları olan, bilimsel ufkumu genişleten, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi, Prof Dr. Betül SÖZERİ'ye ,

Uzmanlık eğitimim boyunca edindiğim tecrübelerde ve eğitimimde emeği geçen ve her zaman yanımda olacaklarına inandığım bütün hocalarıma ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, güzel zaman geçirdiğim ve bana zor zamanlarımda destek olan başta Büşra Çelik, Hüseyin Güllüce, İ. Abdullah Yılmaz, Harun Akman, Yasemin Tilki, Selen Ceren Çakmak, Büşra Beyter, Gizem Aytuğar ve Vildan Kara olmak üzere tüm eşkıdemlerime ve en sevdiğim çömezim Gamze Ünal'a,

Her alanda beraber çalıştığım, eğitimini sürdüren ve uzman olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim ve tez sürecim boyunca birlikte çalıştığım, bana yardım eden tüm hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan, beni her zaman destekleyen can dostum Gizem Oğulğönen Semiz'e

Sadece uzmanlık eğitimimde değil üniversite eğitimimden beri on yıldır her anımda yanımda olan, sorunlarıma çözüm üreten, her koşulda yüzümü güldürebilen en yakın arkadaşım,sırdaşım, canım eşim Umur Göktuğ Ünlü'ye

Beni bugünlere getirirken her türlü fedakarlıkta bulunan, her anımda destek olan, varlıkları ile bana güç katan sevgili anneme, babama, canım kardeşim Dilara'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilan Akgün Ünlü

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SOLUNUM YETMEZLİĞİ	3
2.1.1. Çocuklardaki Solunum Sisteminin Erişkinlerden Farklılıkları.....	4
2.1.2. Solunum Yetmezliği Çeşitleri.....	5
2.1.2.1. Tip 1 Solunum Yetmezliği	5
2.1.2.2. Tip 2 Solunum Yetmezliği	5
2.1.2.3. Tip 3 Solunum Yetmezliği	5
2.1.2.4. Tip 4 Solunum Yetmezliği	6
2.1.3. Solunum Yetmezliği Nedenleri	6
2.1.4. Solunum Yetmezliğinin Klinik Bulguları.....	6
2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Değerlendirme	8
2.1.6. Solunum Yetmezliğinin Tedavisi	8
2.2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)	8
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	8
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. Etiyoloji.....	10
2.2.4. Patogenez	10
2.2.5. Klinik Seyir.....	12
2.2.6. Tedavi	12
2.3. MEKANİK VENTILASYON	13
2.3.1. Mekanik Ventilasyon Tanımı	13
2.3.2. Pediatrik Hastalarda Ventilatör Desteğinin Amacı.....	13
2.3.2.1. Fizyolojik Amaçlar.....	13

2.3.2.2. Klinik Amaçlar.....	14
2.3.3. Mekanik ventilasyon tipleri	14
2.3.3.1. Non invaziv mekanik ventilasyon (NIV)	14
2.3.3.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon	15
2.4. TROMBOMODULIN (TM)	17
2.5. İNTERLÖKİN 8 (IL-8)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ETİK KURUL ONAYI	21
3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	21
3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN TOPLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI	21
3.4. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI	22
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKÇA	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

AECC	: Amerikan Avrupa Konsensus Konferansı
ALI	: Akut Akciğer Hasarı
APC	: Aktive Protein C
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
BİPAP	: İki seviyeli pozitif hava yolu basınç
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
CRP	: C Reaktif Protein
CXCL8	: Chemokine (C-X-C motif) Ligand
CXCR	: Cysteine-X amino acid-Cysteine Reseptor
C3a	: Kompleman 3a
C5a	: Kompleman 5a
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ECMO	: Ekstra Korporal Membran Oksijenizasyonu
FiO₂	: Alınan havanın oksijen yüzdesi
FVa	: Faktör Va
FVIIIa	: Faktör VIIIa
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HFOV	: Yüksek Frekanslı Ventilasyon
HRP	: Horseradish Peroxidase
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İNO	: İnhale Nitrik Oksit
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarit
MAP	: Ortalama Hava Yolu Basıncı
MV	: Mekanik Ventilasyon

NEU	: Nötrofil
NIV	: Non invaziv Mekanik Ventilasyon
Oİ	: Oksijenizasyon İndeksi
OSİ	: Oksijenizasyon saturasyon indeksi
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PALICC	: Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
pARDS	: Pediatrik Akut Respiratuvar Distres Sendromu
PCT	: Prokalsitonin
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
PELOD	: Pediatrik Lojistik Organ Risk Skoru
PIP	: Pozitif İnspiratuvar Basıncı
PLT	: Platelet
PRISM	: Pediatrik Mortalite Risk Skoru
PS	: Basıncı Desteği
S/F	: Saturasyon/ FiO ₂ oranı
sPO₂	: Oksijen Saturasyonu
sTM	: Solubl trombomodulin
TAFI	: Trombinle Aktive Edilen Fibrinoliz İnhibitörü
TM	: Trombomodulin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNF-R2	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör
VİAH	: Ventilatör ilişkili akciğer hasarı
VİS	: Vazoaktif İnotrop Skoru
V/Q	: Ventilasyon-perfüzyon oranı
VT	: Tidal volüm
WBC	: Beyaz Küre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Solunum yetersizliğinin kriterleri	3
Tablo 2: Çocuklarda yaşlara göre solunum sayısı.....	4
Tablo 3: Solunum yetmezliği nedenleri	7
Tablo 4: Kan gazı bulguları.....	8
Tablo 5: 1994 AECC Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Kriterleri ALI ve ARDS için önerilen kriterler	9
Tablo 6: ARDS Berlin Kriterleri.....	9
Tablo 7: Çocuk Akut Respiratuar Distress Sendromu Tanı Kriterleri (2015 Konsensus Raporu)	11
Tablo 8: Non-invaziv mekanik ventilasyonun kontrendikasyonları	15
Tablo 9: İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.....	17
Tablo 10: Hasta grubuna ait demografik özellikler.....	25
Tablo 11: Hastaların klinik özellikleri	26
Tablo 12: Hastaların prognoz skorları (24. saat).....	27
Tablo 13: Hastaların kan gazı parametreleri	27
Tablo 14: Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar parametreleri	28
Tablo 15: Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	28
Tablo 16: Hasta ve kontrol grubunun 1. gün IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması	29
Tablo 17: Hasta grubunda 1. gün ve 3. gün laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	30
Tablo 18: Hasta grubunda 1. gün ve 3. gün skorlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 19: Yaş ile 24. saat IL-8 ve TM düzeyleri arasındaki ilişki.....	33
Tablo 20: Cinsiyete göre 24. saat IL-8 ve TM düzeyi değerlendirilmesi	33
Tablo 21: ARDS varlığına göre 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması	34
Tablo 22: ARDS sınıflamasına göre IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 23: Sepsis varlığına göre IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 24: NIV/MV'ye göre IL-8 ve TM düzeyi değerlendirilmesi	35
Tablo 25: Kan ürünü ihtiyacına göre IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması	35

Tablo 26: 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri farkı ile klinik korelasyon ilişkisi	36
Tablo 27: Prognoza göre IL 8 ve TM farkının karşılaştırılması	38
Tablo 28: ÇYBÜ yatış gün sayısına göre 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyi değerlendirilmesi.....	38
Tablo 29: 1. gün IL-8 ve TM düzeyleri ile ilişkili korelasyonlar.....	39
Tablo 30: Hastaların prognozlarına göre klinik özellik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 31: Mortaliteye ilişkin değerlendirmeler	42
Tablo 32: Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: TM'nin antikoagülan aktiviteleri	18
Şekil 2: TAFIa'ya bağlı inflamasyon ve fibrinoliz modülasyonu.....	19
Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarının serum IL-8 düzeyleri	29
Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının serum TM düzeyleri	29
Şekil 5: Hastaların 1. Ve 3. gün IL-8 düzeyleri.....	31
Şekil 6: Hastaların 1. ve 3. gün TM düzeyleri.....	31
Şekil 7: Hastaların 1. ve 3. gün PRİSM, PELOD, OFİ ve OSİ skorları	32
Şekil 8: 1. ve 3. gün S/F oranı	33
Şekil 9: 1.gün ve 3. gün IL-8 farkı ile organ yetmezlik sayısı arasındaki ilişki	36
Şekil 10: 1.gün ve 3. gün TM farkı ile organ yetmezlik sayısı arasındaki ilişki	37
Şekil 11: 1.gün ve 3. gün TM farkı ile ÇYBÜ gün sayısı arasındaki ilişki.....	37
Şekil 12: Prognoz için 1. gün IL-8 düzeyi cut off noktası tayini.....	43
Şekil 13: Prognoz için 1. gün TM düzeyi cut off noktası tayini.....	44

ÖZET

SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA IL-8 VE TM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI, ARDS İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alveolokapiller membranın bozulmasına bağlı olarak gelişen, her iki akciğeri de içine alan, diffüz infiltrasyonla karakterize akut akciğer hasarıdır. Akciğer hasarı ve inflamasyonun yaygınlaşması, sitokin aktivasyonu ve proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile gerçekleşir. Çocuklarda ARDS başlangıcında ölçülen IL-8 düzeyinin kötü seyir ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Trombomodulin (TM), endotel hücre yüzeyinde bulunur ve farklı organların endotel hasarına yanıt olarak artar. Ancak en çok akciğerlerde eksprese olur. Artmış plazma TM düzeyi, inflamasyonu, endotel hasarını ve tromboza karşı eğilimi yansıtır. TM, solunum yetmezliği ve ARDS için bir biyolojik gösterge olmaya adaydır.

Bu çalışmamızda, çocuk yoğun bakım ünitemizde solunum yetmezliği nedeniyle invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen hastaların 24. ve 72. Saat IL-8 ve TM düzeylerini inceledik. IL-8 ve TM düzeylerinin prognozla ilişkisini değerlendirmeyi ve bu markerların ARDS gelişiminde erken biyobelirteç olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif ve tek merkezli çalışmada, Mart 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde solunum yetmezliği nedeniyle 72 saatin üzerinde invaziv ve noninvaziv solunum desteği alan 55 çocuk hasta incelendi. Aktif enfeksiyonu bulunmayan 18 hasta ise kontrol grubu olarak tanımlandı. Hastaların solunum desteğinin 24. Ve 72. saatinde bakılan IL-8 ve TM düzeyleri ve ARDS gelişimi değerlendirildi. İmmüsuprese hastalar, kortikosteroid kullanan hastalar (1 ayın üzerinde 1 mg/kg/gün dozu ile) hastalar ve yeterli dosya verisi bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışma solunum yetmezliği ile NIV ve MIV desteği alan 55 hasta ve aktif enfeksiyonu olmayan endokrin servisinde takip edilen 18 hasta kontrol grubu ile yapıldı. Hastaların %38.2'sine NIV, %61.8'ine MIV ile solunum desteği verildi. Hastaların 47,3'ü solunum yetmezliği tanısı ile ÇYBÜ'ne yatırıldı. %81.8'inin altta yatan hastalığı vardı,

%54.5'i sepsis ve %29.1'i ARDS kliniğine sahipti. Hasta grubu ile kontrol grubunun 1. gün IL-8 ve TM düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun IL-8 ve TM düzeyi kontrol grubununkine göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p:0.011 ve p:0.021). Hastaların 3. gün serum IL-8 ve TM düzeylerinde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p:0.001; p<0.05). Hastaların 1. gün CRP, PCT, WBC, ALT, AST, BUN, kreatinin, laktat ve PaCO₂ düzeylerinde 3. günde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 3.günde kalsiyum, kan gazı pH, HCO₃ istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p<0.05). Hastaların 3. gün PRİSM, PELOD, OFİ, OSİ skorlarında 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma saptandı. ARDS kliniği olan hastaların 1. gün ve 3. gün hem IL-8, hem de TM düzeyleri, ARDS olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksekti (p<0.05). Sepsis görülen ve görülmeyen hastalar arasında 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). NIV ve MIV uygulanan çocuklar arasında 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). 1.gün IL 8 düzeyi ile organ yetmezlik sayısı, PELOD skoru, AST düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.05). 1.gün TM düzeyi ile organ yetmezlik sayısı, AST, aPTT arasında pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05). Kaybedilen hastaların 1. gün IL-8 düzeyleri, sağ kalanlardan daha yüksekti (p:0.016; p<0.05), 1. gün TM düzeyleri, sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.020; p<0.05). Mortalite öngörüsünde 1. gün IL-8 düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >154.7 ng/L, değerin duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %73.8; TM düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >8.4 ng/mL, değerin duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %66.7 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda solunum yetmezliği nedeniyle invaziv ve noninvaziv solunum desteği alan çocuk hastalarda yüksek TM ve IL-8 düzeyleri, oksijenasyonda bozulma, daha yüksek mortalite oranı ve daha fazla organ yetmezliği sayısı ile ilişkiliydi. ARDS'li hastalarda daha yüksek saptanan TM ve IL-8 düzeylerinin akciğer vasküler hasarının ve inflamasyonun bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların izleminde IL-8 ve TM düzeylerinde görülen tedrici azalma, bu parametrelerin hem tedavi hedefinin belirlenmesinde hem de prognozu öngörmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak IL-8 ve TM düzeylerinin ARDS prognozu ile ilişkisinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ARDS, IL-8, TM, Mekanik ventilasyon, Solunum yetmezliği

ABSTRACT

INVESTIGATION OF IL-8 AND TM LEVELS IN PATIENTS WITH RESPIRATORY FAILURE AND EVALUATION OF THEIR RELATIONSHIP WITH ARDS

Introduction and Objective: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute lung injury characterised by diffuse infiltration involving both lungs due to disruption of the alveolocapillary membrane. Lung injury and the spread of inflammation are mediated by cytokine activation and the release of proinflammatory mediators. IL-8 levels measured at the onset of ARDS in children have been shown to be associated with poor prognosis and mortality. Thrombomodulin (TM) is found on the endothelial cell surface and increases in response to endothelial damage in different organs. However, it is mostly expressed in the lungs. Increased plasma TM levels reflect inflammation, endothelial damage and a tendency towards thrombosis. TM is a candidate biomarker for respiratory failure and ARDS.

In this study, we analysed the 24th and 72nd hour IL-8 and TM levels of patients who were given respiratory support with invasive and non-invasive mechanical ventilation due to respiratory failure in our pediatric intensive care unit. We aimed to evaluate the relationship of IL-8 and TM levels with prognosis and to show that these markers may be early biomarkers in the development of ARDS.

Materials and Methods: In this prospective and single-centre study, 55 pediatric patients who received invasive and noninvasive respiratory support for more than 72 hours due to respiratory failure in the Pediatric Intensive Care Unit of Health Sciences University Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi between March 2022 and December 2022 were examined. Eighteen patients without active infection were defined as the control group. IL-8 and TM levels measured at 24 and 72 hours of respiratory support and ARDS development were evaluated. Immunosuppressed patients, patients using corticosteroids (with a dose of 1 mg/kg/day for more than 1 month) and patients without sufficient file data were excluded from the study.

Results: The study was performed with 55 patients with respiratory failure who received NIV and MIV support and 18 patients who were followed up in the endocrine ward without active infection as control group. Respiratory support was given with NIV in 38.2%

and MIV in 61.8% of the patients. 47.3% of the patients were admitted to the PICU with a diagnosis of respiratory failure. 81.8% had an underlying disease, 54.5% had sepsis and 29.1% had ARDS clinic. IL-8 and TM levels of the patient group and the control group on day 1 were compared. IL-8 and TM levels of the patient group were significantly higher than those of the control group ($p:0.011$ and $p:0.021$, respectively). A statistically significant decrease was found in the serum IL-8 and TM levels of the patients on day 3 compared to day 1 ($p:0.001$; $p<0.05$). The decrease in CRP, PCT, WBC, ALT, AST, BUN, creatinine, lactate and PaCO₂ levels on day 3 was statistically significant ($p<0.05$). On day 3, there was a statistically significant increase in calcium, blood gas pH, HCO₃ ($p<0.05$). There was a statistically significant decrease in PRISM, PELOD, OFI, OSI scores on day 3 compared to day 1. Both IL-8 and TM levels on day 1 and day 3 of patients with ARDS clinic were significantly higher than those without ARDS ($p<0.05$). There was no statistically significant difference in day 1 and day 3 IL-8 and TM levels between patients with and without sepsis ($p>0.05$). There was no statistically significant difference in IL-8 and TM levels on day 1 and day 3 between NIV and MIV treated children ($p>0.05$). There was a positive, moderate and statistically significant relationship between day 1 IL-8 level and the number of organ failure, PELOD score and AST level ($p<0.05$). There was a positive, moderate and statistically significant relationship between day 1 TM level and number of organ failure, AST, aPTT ($p<0.05$). Day 1 IL-8 levels of the deceased patients were higher than the survivors ($p:0.016$; $p<0.05$), and day 1 TM levels were significantly higher than the survivors ($p:0.020$; $p<0.05$). For mortality prediction, the cut-off point for day 1 IL-8 level was >154.7 ng/L, with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 73.8%; the cut-off point for TM level was >8.4 ng/mL, with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 66.7%.

Conclusion: In our study, high TM and IL-8 levels were associated with impaired oxygenation, higher mortality rate, and more organ failure in pediatric patients receiving invasive and noninvasive respiratory support for respiratory failure. We suggest that higher sTM and IL-8 levels in patients with paediatric ARDS are indicators of pulmonary vascular injury and inflammation. The gradual decrease in IL-8 and TM levels in the follow-up of the patients suggests that these parameters can be used as biomarkers both in determining the treatment target and in predicting prognosis.

Keywords: ARDS, IL-8, TM, Mechanical ventilation, Respiratory failure

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alveolokapiller membranının bozulmasına bağlı olarak gelişen, her iki akciğeri de içine alan, diffüz infiltrasyonla karakterize akut akciğer hasarına akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) denilmektedir (1). Akut solunum sıkıntısı sendromu ilk olarak 1967 yılında Ausbaugh tarafından tanımlanmış olup 2015 yılında gerçekleştirilen Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı'nda (PALICC) oksijenasyon indeksine göre pediatrik ARDS (pARDS) tanımlaması yapılmıştır (2).

Endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin (TM), solunum yetmezliği ve akut solunum yetmezlik sendromu (ARDS) için bir biyolojik gösterge olmaya adaydır. TM, farklı organların endotel hasarına yanıt olarak artar, ancak en çok akciğerlerde eksprese olur. Artmış plazma TM düzeyi, inflamasyonu, endotel hasarını ve tromboza karşı eğilimi yansıtır (3). Monteiro ve ark. (4) akut solunum yetmezliği olan çocuklarda, plazma sTM (soluble trombomodulin)'in mortaliteyle, hipoksik solunum yetmezliğinin ağırlığıyla ve ekstrapulmoner çoklu organ yetmezliği ile ilişkili olduğunu ortaya koydular. Artmış sTM düzeyinin pARDS'li hastalarda ölü alan ventilasyonunun artışı yansıttığını belirttiler. Erişkinlerde disemine intravasküler koagülasyonu olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, rekombinant sTM ile tedavi ve heparin tedavisi karşılaştırılmış, sTM ile tedavinin daha belirgin iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (5).

IL-8, TNF ve IL-1 gibi klasik proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile monosit, makrofaj, fibroblast ve endotelial hücrelerden salınır(6). Sağlıklı çocuklarda genellikle ölçülemeyecek düzeydedir, özellikle inflamasyonun uyarıldığı durumlarda düzeyi artar. Çocuklarda pARDS başlangıcında ölçülen IL-8 düzeyinin kötü seyir ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7). İnflamasyonun devam ettiği, özellikle pARDS'li solunum yetmezliği olan çocuk hastalarda seri olarak ölçülen IL-8 düzeylerinin tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. 2017 de Zinter ve ark.nın (8) yaptığı çok merkezli bir çalışmada pARDS'li çocuk hastalarda IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-R2 nin mortalite ile güçlü bir ilişkisinin olduğu, çalışılan bu biyomarkerlar ile oksijenizasyon indeksi (OI)ve PRİSM skoru arasında pozitif yönlü bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.

Flori ve ark. (9) solunum yetersizliği nedeniyle entübe edilen çocuk hastalarda plazma IL-8 düzeyinin mortalite, mekanik ventilasyon süresi, çocuk yoğun bakım gün sayısı ile ilişkili olduğunu saptadılar, ancak IL-8 düzeyi ile pARDS gelişimi açısından bir ilişki bulunmadığını belirttiler.

Bu çalışmayı yapmaktaki birincil amacımız, solunum yetmezliği olup mekanik ventilasyon ile solunum desteği uygulanan ARDS olan ve olmayan çocuk hastalarda TM ve IL-8 düzeyini karşılaştırmak ve prognoz ile ilişkisini belirlemektir.

İkincil amaç, bu hastalarda TM ve IL-8 düzeyi ile oksijenizasyon indeksi (OI), ekstrapulmoner organ yetmezliği, mekanik ventilasyon gün sayısı, ÇYBÜ gün sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, ARDS olan ve olmayan hasta grupları arasında IL-8 ve TM düzeylerini karşılaştırarak ARDS gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Solunum yetmezliği, solunum sisteminin oksijenizasyonu sürdürememesi ve/veya karbondioksiti elimine edememesidir (10). Akut solunum yetmezliği oda havasında, PaO_2 değerinin 60 mmHg'nin altında ve $PaCO_2$ değerinin 45 mmHg'nin üzerinde olmasıdır(11). Bazen solunum sıkıntısı ve solunum yetmezliği kavramları karıştırılabilir. Solunum sıkıntısı sadece solunum işinin artmasıdır. Solunum yetmezliği ise solunum sisteminin, vücudun ihtiyaç duyduğu metabolik ihtiyaçları karşılayamamasıdır. Solunum yetmezliği kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Bu kriterlerden iki klinik ve bir laboratuvar bulgusu ile solunum yetmezliği tanısı konulur (12).

Solunum sistemi, akciğerler, akciğerleri havalandıran solunum kasları, merkezi sinir sistemindeki solunum denetleyicileri ve periferik sinirlerden oluşur (10). Çocuklarda solunum yetmezliği genellikle akciğer ve toraks patolojilerinden kaynaklanır (12).

Tablo 1: Solunum yetersizliğinin kriterleri (12)

Klinik kriterler	Laboratuvar Kriterleri
Solunum seslerinin azalmış ya da kaybolmuş olması	$PaO_2 < 60$, $PaCO_2 > 45$ mmHg (oda havasında)
Ciddi çekilmeler ve yardımcı solunum kaslarının kullanılması	Respiratuvar asidoz varlığı
Oda havasında siyanozun varlığı	%60 oksijen solurken $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 60$ mmHg olması ve giderek yükselmesi
Bilinç kaybı, ağırlı uyarana yanıtsızlık	Vital kapasite < 15 cc/kg olması
Kas tonusunun azalması	Maksimal inspiratuar kuvvet < -20 cmH ₂ O
Hırıltılı, inlemeli solunum	Ölü boşluk/tidal volüm oranı (V_d/V_t) > 0.75
Öksürme ve öğürme refleksinin kaybolması	
Apne gelişimi	

2.1.1. Çocuklardaki Solunum Sisteminin Erişkinlerden Farklılıkları

1. Çocuklarda üst ve alt solunum yolları dardır. Solunum yolları yabancı cisim, ödem ve sekresyonlarla daha kolay tıkanabilir. Bu da solunum yolu direncini artırır.
2. Çocuklarda oksijen tüketimi daha fazla ve metabolizma hızı daha yüksektir. Bu sebeple solunum sayısı erişkinlere göre daha fazladır (Tablo 2).
3. Çocukların göğüs kafesi daha esnektir. Solunum iş yükü artınca göğüs kafesinde çekilme ve solunum etkinliğinde azalma meydana gelir.
4. Çocuklarda temel solunum kası diyaframdır. İnterkostal ve diğer yardımcı solunum kaslarının daha az katkısı olur.
5. Erişkinlerde diyafram kasının %50-60'ı yüksek oksidatif kapasiteye sahip kas liflerinden oluşmuştur. Bu lifler yorgunluğa dayanıklıdır. Prematürelerde bu lifler %10, term bebeklerde ise %25 oranında bulunur. Lifler, 2 yaşında erişkin düzeyinde gelişirler. Ayrıca çocuklarda kas kitlesinin az olması da ek bir risk faktörüdür. Sonuç olarak çocuk akciğeri erişkinden farklı olarak atelettaziye ve solunum yetmezliğine daha fazla yatkındır. Çocuk akciğerinin kompanse etme yeteneği erişkinden daha fazladır. Bu etmenler solunum yetmezliğinin küçük çocuklarda daha sık ortaya çıkmasına neden olmaktadır (12).

Tablo 2: Çocuklarda yaşlara göre solunum sayısı (13)

Yaş	Solunum hızı
	Median (1. ve 99. persentil)
0-3 ay	43 (25-66)
3-6 ay	41 (24-64)
6-9 ay	39 (23-61)
9-12 ay	37 (22-58)
12-18 ay	35 (21-53)
18-24 ay	31 (19-46)
2-3 yaş	28 (18-38)
3-4 yaş	25 (17-33)
4-6 yaş	23 (17-29)
6-8 yaş	21 (16-27)
8-12 yaş	19 (14-25)
12-15 yaş	18 (12-23)
15-18 yaş	16(11-22)

2.1.2. Solunum Yetmezliği Çeşitleri

Akut solunum yetmezliği patofizyolojik olarak dört alt gruba ayrılır. Hipoksemik solunum yetmezliği (Tip 1), hiperkapnik solunum yetmezliği (Tip 2), perioperatif solunum yetmezliği (Tip 3) ve şoka bağlı solunum yetmezliği (Tip 4) olarak sınıflandırılır (14).

2.1.2.1. Tip 1 Solunum Yetmezliği

Tip 1 solunum yetmezliğinin temelinde hipoksemi vardır. Hipoksemi oda havasında ve istirahat halinde PaO₂ 'nin < 60 mmHg olmasıdır. Hipoksemi ile birlikte hipokapni veya normokapni olabilir. En sık nedeni alveoler hipoventilasyondur. Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu (KOAİ, astım), difüzyon bozukluğu (intersitisyel akciğer hastalıkları, pulmoner emboli), kardiyak veya akciğerde şant oluşumu (akciğer ödemi, pnömoni, ARDS) Tip 1 solunum yetmezliğine neden olmaktadır (14,15).

2.1.2.2. Tip 2 Solunum Yetmezliği

Tip 2 solunum yetmezliği hiperkapni (PaCO₂ >45 mmHg) ve farklı derecede hipoksemi ile karakterizedir. Hipoventilasyon, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucunda gelişir. Hiperkapni oluşumunun 3 temel mekanizması vardır; alveolar hipoventilasyon, CO₂ üretiminin artması, ölü boşluk solunumunun artması.

Santral sinir sistemini, akciğerleri, nöromusküler sistemi etkileyen ve ventilasyonu bozan hipoventilasyon sendromu, uyku apnesi, obstrüktif akciğer hastalıkları, kifoskolyoz, musküler distrofiler gibi hastalıklar hipoventilasyon ile tip 2 solunum yetmezliğine neden olurlar (14,15).

2.1.2.3. Tip 3 Solunum Yetmezliği

Perioperatif solunum yetmezliği olarak tanımlanır. Temel sebebi atelektazidir. Perioperatif dönemde hastalarda gelişen atelektaziler, solunum merkezinin baskılanması (Sedatifler, Anestezi, Opioidler) ve diyafram paralizisi, frenik sinir hasarı gibi operasyona bağlı nedenlerle de oluşabilir (14).

2.1.2.4. Tip 4 Solunum Yetmezliği

řok nedeniyle oluřan solunum yetmezliđidir. Daha önce akciđer problemi olmayan hastada geliřen hipoperfűzyon kaynaklı solunum yetmezliđidir. Hayati organların perfűzyonunu sađlamak için doku oksijenasyonunu ve kas perfűzyonunu bozan; anemi, asidoz, elektrolit bozukluđu, ateř, hipoksi, hipotansiyon, beslenme yetersizliđi, sepsis gibi faktörler tip 4 solunum yetmezliđine sebep olabilir (14).

2.1.3. Solunum Yetmezliği Nedenleri

Solunum yetmezliği yapabilecek başlıca sebepler Tablo 3 ‘te gösterilmiştir (12,15).

2.1.4. Solunum Yetmezliğinin Klinik Bulguları

Solunum yetmezliğinin gaz değişim bozukluğuna bağlı bulgular görülmeden tanınması önemlidir. Çocuklar gaz değişim bozukluğunun etkisini azaltmak için öncelikle solunum sayısını artırır, yardımcı solunum kaslarını kullanarak kompanse etmeye çalışırlar. Bu durum klinikte takipne ve retraksiyon olarak karşımıza çıkar. Göğüs duvar kompliyansları erişkinlere göre daha fazla olduğu için interkostal çekilmeler daha belirgindir. Solunum yetmezliğinin sebebi santral sinir sistemi veya nöromuskuler hastalık kaynaklı ise hasta çaba gösteremediği için takipne ve retraksiyonlar görülmez.

Solunum yetmezliği bulgularını genel olarak 4 başlık altında toplayabiliriz:

1. Genel bulgular; bilinç bulanıklığı, halsizlik, huzursuzluk, terleme
2. Solunum sistemi bulguları; takipne, dispne, bradipne, apne, paradoksal solunum, burun kanadı solunumu, wheezing, solunum seslerinin duyulamaması
3. Kardiyovasküler sistem bulguları; taşikardi, bradikardi, kan basıncı değişimi, pulsus paradoksus
4. Uzamış ve ciddi solunum yetmezliğinde görülen bulgular; beyin ödemi, aritmi, pulmoner hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve miyokardiyal fibrozis (12).

Tablo 3: Solunum yetmezliği nedenleri (12,15)

Solunum Yolları İle İlgili Nedenler · Enfeksiyonlar (uvulit, epiglotit, retrofarengeal apse, peritonsiller apse, krup, trakeit, bronşiolit, pnömoni) · Astım · Anafilaksi · Yabancı cisim aspirasyonu · Hava yolu anomalisi (laringomalazi, laringospazm, trakeoözefageal fistül, trakeal stenoz, trakeal halka) · Biyolojik ve kimyasal silahlar (şarbon, tularemi vb.) · Göğüs duvarı/kavitesi anomalisi ya da travması (yelken göğüs, pnömotoraks, hemitoraks, plevral efüzyon, ampiyem, mediastinal kitle vb.) · Pulmoner travma (kontüzyon, emboli, hemoraji) · Duman inhalasyonu · Boğulayazma · Kimyasal ajan maruziyeti (siyanür, klor vb.)
Kardiyovasküler Nedenler · Konjenital kalp hastalıkları · Akut dekompanse kalp yetmezliği · Miyokardit · Perikardit · Aritmi · Şok · Kardiyak tamponad · Miyokard infarktüsü
Santral Sinir Sistemi · Ventilasyon depresyonu (santral sinir sistemi travması, nöbet, santral sinir sistemi enfeksiyonu) · Hipotoni · Hava yolu koruyucu reflekslerinin azlığına bağlı pulmoner aspirasyon
Gastrointestinal Nedenler • Abdominal ağrı ve distansiyona bağlı hipoventilasyon (intraabdominal travma, kısa barsak obstruksiyonu, barsak perforasyonu) • Gastroözefageal reflüye bağlı pulmoner aspirasyon
Metabolik ve Endokrin Hastalıklar • Metabolik asidoz (diyabetik ketoasidoz, ağır dehidratasyon, sepsis, intoksikasyon, doğumsal metabolizma hastalıkları) • Hipertiroidi • Hipotiroidi • Hiperamonyemi • Hipokalsemi (laringospazm)
Hematolojik Nedenler • Oksijen taşıma kapasitesinin düşmesi (hemolize bağlı ağır anemi, metemoglobinemi, karbonmonoksit zehirlenmesi) • Akut göğüs sendromu (orak hücreli anemi komplikasyonu)

2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Değerlendirme

Solunum yetmezliğini tiplendirmek, şiddetini değerlendirmek ve tedaviyi planlamak için kan gazı değerleri önemlidir. Görülebilecek kan gazı bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

Akciğer grafisinde pnömoni, pulmoner ödem, ARDS bulguları, pnömotoraks, kardiyomegali, atelektazi, yabancı cisim aspirasyonunu bulguları (asimetrik havalanma artışı ya da atelektazi) görülebilir.

Tablo 4: Kan gazı bulguları

Hipoksemi	PaO ₂ < 60 mmHg
Hiperkapni	PaCO ₂ > 55-60 mmHg
Metabolik ve/veya respiratuar asidoz	pH < 7.35

2.1.6. Solunum Yetmezliğinin Tedavisi

Akut solunum yetmezliğinde hipoksemi ve hiperkapniyi düzeltmek için oksijen ve mekanik ventilasyon tedavisi önemlidir. Etiyolojik sebebin ortadan kaldırılması ve semptomatik tedavi de önem taşımaktadır (15).

2.2. AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU (ARDS)

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, pulmoner ve non-pulmoner patolojilerin sebep olduğu enflamasyon, artmış pulmoner vasküler permeabilite ve akciğer dokusunun havalanma azlığı ile karakterize akut, diffüz bir inflamatuvar akciğer hasarıdır (16).

Klinik olarak, hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral opasiteler, akciğer kompliyansında azalma ve fizyolojik ölü boşlukta artış görülür. Patolojik olarak, ödem, inflamasyon, hiyalin membran oluşumu veya pulmoner hemoraji ile karakterize difüz alveoler hasar görülmektedir (17).

Akut solunum sıkıntısı sendromunun ilk tanımı 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından akut solunum sıkıntısı ve oksijen tedavisine dirençli siyanozu olan, akciğer kompliyansı azalmış ve akciğer grafisinde yaygın infiltrasyonu olan erişkin hastalar üzerinde yapıldı (18). 1994 yılında, Amerikan - Avrupa Konsensus

Konferansı'nda (AECC) akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS kriterleri tanımlandı. Bu kriterler, akut başlangıçlı hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon, pozitif ekspiryum sonu basıç (PEEP) düzeyinden bağımsız $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olması ve sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya pulmoner arter uç (wedge) basıncı <18 mm Hg olarak belirlendi (19). Çocuk hastalarda da çocuklara spesifik bir tanımın olmaması nedeniyle yetişkin akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS kriterleri kullanılmıştır. AECC'de tanımlanan ALI ve ARDS kriterleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5: 1994 AECC Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Kriterleri

ALI ve ARDS için önerilen kriterler				
	Zaman	Oksijenizasyon	Akciğer Grafisi	Pulmoner arter Wdge Basıncı
ALI Kriterleri	Akut Başlangıç	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$	Bilateral akciğer ödemi	≤ 18 veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulgusunun olmaması
ARDS Kriterleri	Akut Başlangıç	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	Bilateral akciğer ödemi	≤ 18 veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulgusunun olmaması

2012 yılında, ARDS için Berlin kriterleri olarak bilinen yeni kriterler geliştirildi (Tablo 6). ARDS, hipoksemi derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı ve ALI/ARDS ayrımı kaldırılarak ALI, hafif ARDS grubuna dahil edildi (17).

Tablo 6: ARDS Berlin Kriterleri (17)

Zamanlama	1 hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
Akciğer görüntülemesi	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
Ödem kaynağı	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığını Ekokardiyografi ile gösterilmesi
Oksijenizasyon	
Hafif	$200\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg} + PEEP \text{ veya } CPAP \geq 5\text{cm H}_2O$
Orta	$100\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 200\text{mmHg} + PEEP \geq 5\text{cm H}_2O$
Ağır	$PaO_2/FiO_2 \leq 100\text{mmHg} + PEEP \geq 5\text{cm H}_2O$

Çocuk hastaların değerlendirilmesinde yetersizlikler olması nedeniyle, Berlin kriterlerinden sonra 2015'de Pediatrik Akut Akciğer Yaralanması Konsensüs Konferansı (PALICC) çocuklarda yeni ARDS tanı kriterlerini belirledi (Tablo 7). Akut

akciğer hasarı terimini ortadan kaldırdı ve PARDS şiddetinin oksijenizasyon açığına göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmasını tavsiye etti. Bu sınıflandırma oksijenizasyon indeksine (OI) veya oksijen satürasyonuna (sPO₂) dayanır. PARDS'de hipoksemi derecesini değerlendirmek için oksijenizasyon indeksi (OI) veya oksijenizasyon satürasyon indeksi (OSİ) kullanılmalıdır. Non-invaziv basınç desteği uygulanan hastalarda PaO₂/FiO₂ (P/F) bakılmadığında SpO₂/FiO₂ (S/F) değeri kullanılabilir. Oksijen tedavisi SpO₂ değerini % 88 ile % 97 arasında tutacak şekilde ayarlanır. Hafif PARDS, OI=4-8 (OSİ=5-7,5), orta PARDS, OI=8- 16 (OSİ=7,5-12,3) ve ağır PARDS, OI≥16 (OSİ≥12,3) olarak tanımlanır(20). Khemani ve arkadaşları OI 16'yı aştığında PARDS için %40'lık bir ölüm oranı bildirdi (21).

2.2.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda ARDS insidansı coğrafi konuma göre değişiklik göstermekle birlikte 2016 yılında yayınlanan bir metaanalizde 3.4/100.000 ve mortalite oranı %33.7 olarak saptandı (22). 2017 yılında yayınlanan bir metaanalizde ise mortalite oranının %22 'ye kadar gerilediği gösterildi (23). Az sıklıkta görülmesine rağmen, yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin uzun olması ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle yoğun bakımlarda görülen en önemli sendromlardandır.

2.2.3. Etiyoloji

ARDS, çeşitli pulmoner ve non-pulmoner etiyolojilerden kaynaklanır. Pediatrik ARDS'nin en yaygın pulmoner kaynaklı sebebi pnömoni, ekstrapulmoner sebebi ise sepsistir(24). Pujari ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi pnömonili çocuklarda septik şok geliştiğinde, pulmoner veya ekstrapulmoner tetikleyicileri kesin olarak sınıflandırmak zor olabilir (25). Diğer yaygın etiyolojiler arasında aspirasyon pnömonisi, majör travma, pulmoner kontüzyon, yanıklar, masif kan transfüzyonu veya transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı, boğulma, zehirlenmeler,maligniteler ve pankreatit gibi nedenler sayılabilir (16,26). Ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VIAH) da ARDS gelişimi için bir risk faktörü olarak Kabul edilmiştir (27).

2.2.4. Patogenez

Akut solunum sıkıntısı sendromu diffüz alveolar hasar ve ona bağlı gelişen kapiller geçirgenlik artışı nedeniyle oluşur. Alveolar-kapillar membranın bozulması

ile hem kapiller endotelial hem de alveolar epitelyal yüzey etkilenir. Bunu proteinden zengin sıvının sızması, nötrofillerin ve makrofajların alveolar boşluğa toplanması ve hiyalen membran oluşumu izler. Akciğer hasarı ve inflamasyonun yaygınlaşması, sitokin aktivasyonu ve tümör nefroz faktör, IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile gerçekleşir (26). Aktif nötrofiller hücre hasarına sebep olan toksik mediyatörler salgılar. Alveolar-kapiller membranın hasar görmesi sonucunda, proteinden zengin sıvı pulmoner parankimal interstisyumda birikir. Bunun sonucunda surfaktan inaktivasyonu, ateletazi ve bozulmuş gaz değişimi ortaya çıkar (28). Klinik olarak ARDS'nin bu erken veya eksüdatif fazı hipoksemi ve azalmış akciğer kompliyansı ile karakterizedir (29). Bu akut faz tamamen düzelebilir veya kalıcı hipoksemi, artan ölü boşluk, akciğer kompliyansının kaybı, akciğer fibrozu ve akciğerde neovaskülarizasyon ile proliferatif ve fibrotik faza ilerleyebilir (26).

Tablo 7: Çocuk Akut Respiratuar Distress Sendromu Tanı Kriterleri (2015 Konsensus Raporu)

Yaş	Perinatal dönem ile ilişkili akciğer hastalıkları hariç				
Zamanlama	7 gün içerisinde kötüleşen tablo				
Ödem Kaynağı	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliğine veya sıvı yüküne bağlı olmaması				
Akciğer Grafisi	Akut parankimal hasar ile uyumlu yeni infiltrasyonların görülmesi				
Oksijenizasyon	Noninvaziv Ventilasyon	İnvaziv mekanik ventilasyon			
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP≥ 5cm H ₂ O PF oranı ≤ 300 SF oranı ≤ 264	Hafif	Orta	Ağır	
		4<OI<8	8<OI<16	OI≥16	
		5<OSI<7,5	7,5≤OSI<12,3	OSI≥12,3	
Özel Populasyonlar					
Siyanotik kalp hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.				
Kronik akciğer hastalığı	Ani oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise ve akciğer görüntülemede yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur.				
Sol ventrikül disfonksiyonu	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamayan oksijenizasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.				

Oİ: Oksijenizasyon indeksi, $(\text{FiO}_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / \text{PaO}_2$ **OSİ:** Oksijenizasyon saturasyon indeksi, $(\text{FiO}_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / \text{SpO}_2$, **SpO₂:** Oksijen saturasyonu,

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, **BİPAP:** İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı, **(P/F):** PaO₂ /FiO₂, **(S/F):** SpO₂ /FiO₂

2.2.5. Klinik Seyir

Başlangıç döneminde, ARDS'ye neden olan esas patoloji ve diffüz alveoler hasarın oluşturdukları tablo gelişir. Akut solunum sıkıntısı genellikle 12-48 saat içinde hızla gelişir (30). Bu süre içinde giderek artan takipne, dispne ve oksijen desteğine yanıt vermeyen siyanoz görülebilir. Siyanoz sadece nazal kanül oksijen desteğine değil pozitif basınçlı ventilasyona da dirençli olabilir. Öksürük, göğüs ağrısı, anksiyete gibi semptomlar görülebilir. Oskültasyonda yaygın raller duyulabileceği gibi belirgin dinleme bulgusu olmayabilir. Klinik tablo etkilenen sistemlerin tutulumuna ve hastalığın şiddetine göre değişebilir. Örneğin; karın ağrısı, anüri, şok, koagülasyon bozukluğu görülebilir. Laboratuvar bulgularında lökositoz, laktik asidoz, respiratuvar alkaloz ve hipoksi saptanabilir. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar yaygın ve yoğun olabilir ama bazen daha az yaygınlıkta tutulum görülebilmektedir. Hipokseminin derecesi ile radyolojik bulgular korele olmayabilir. PARDS'de ölüm başlangıçta hipoksemiye ve daha sonra ise çoklu organ yetmezliğine bağlı gelişir (23).

2.2.6. Tedavi

ARDS tedavisindeki hedefler:

- Altta yatan nedenin tedavisi
- Noninvaziv ventilasyon / İnvaziv ventilasyon desteği
- Yüksek frekanslı ventilasyon (HFOV)
- Barotravmadan koruma
- Destek tedaviler
- Beslenme
- Sıvı tedavisi
- Transfüzyon
- Sedasyon/nöromusküler blokaj
- Steroid
- Sürfaktan
- Pron pozisyonu

- İn hale Nitrik oksit (İNO)
- Ekstrakorporal membrane oksijenizasyonu(ECMO) (32)

2.3. MEKANİK VENTİLASYON

2.3.1. Mekanik Ventilasyon Tanımı

Ventilasyon ve oksijenizasyon yetersizliği durumlarında, patolojik neden ortadan kalkıncaya kadar solunum işinin bir cihaz yardımı ile devam ettirilmesine mekanik ventilasyon denilmektedir. Amaç alveolar ventilasyon ve oksijenizasyonun sağlanmasıdır(12).

2.3.2. Pediatrik Hastalarda Ventilatör Desteğinin Amacı

Mekanik ventilasyonun temel amacı asit-baz dengesi ile oksijen-karbondioksit değişimindeki dengeyi sağlamaktır. Mekanik ventilasyonun amaçları klinik ve fizyolojik olarak sınıflandırılabilir.

2.3.2.1. Fizyolojik Amaçlar

a. Pulmoner gaz değişimini desteklemek ve düzeltmek: Arteriyal oksijenizasyonu (PaO_2 , SpO_2) düzeltmek en önemli amaçlardan birisidir. Bazı durumlar (kronik akciğer hastalığı, ARDS, konjenital kalp hastalıkları) haricinde hedeflenen oksijen saturasyonu $>92\%$, PaO_2 ise >60 mmHg'dır. Alveolar ventilasyonun desteklenmesi (arteriyel pCO_2 ve pH 'nın normale dönmesi) diğer bir amaçtır. Karbondioksit eliminasyonunu ve kan düzeyini etkileyen faktörler birçok faktör vardır. Dakika ventilasyonu (MV), tidal hacim (VT), ölü boşluk (VD) ve CO_2 üretimi kandaki düzeyi etkileyen faktörlerdir. Mekanik ventilatör desteği alan hastalarda VD/VT oranı sağlıklı bireylere göre artmıştır. Hedeflenen arteriyel karbondioksit düzeyi 35-45 mm Hg arasındadır. Kafa içi basınç artış sendromu olan hastalarda kontrollü hiperventilasyon ve ARDS olan hastalarda kontrollü hipoventilasyon ve permisif hiperkapni uygulaması ile bu aralık değişebilir.

b. Solunum mekaniğini düzeltmek: İnspiryum sonunda akciğer hacminin artırılması ile atelektaziler önlenir. Oksijenizasyon sağlanırken akciğer kompliyansı

düzelir. İnteristisel akciğer hastalıkları, ARDS gibi fonksiyonel rezidüel kapasitenin azaldığı ve PaO₂ 'nin düştüğü durumlarda ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanarak fonksiyonel rezidüel kapasitenin artırılması sağlanır.

c. Solunum iş yükünü azaltmak: Akciğer kompliyansında azalma ve hava yolu direncindeki artış solunum iş yükünü artırır. Solunum için harcanan oksijen miktarı artar. Bir diğer amaç, solunum işi için harcanan enerjinin azaltılmasıdır.

2.3.2.2. Klinik Amaçlar

1. Spontan solunumu olmayan veya apneik olan hastada solunumu sağlamak
2. Hipoksemiye düzeltmek
3. Solunumsal asidozu önlemek
4. Atektazileri önlemek ve açmak
5. Sistemik ve miyokard oksijen tüketimini azaltmak
6. Kafa içi basıncını düşürmek
7. Solunum kaslarının yetersiz ve yorgun olduğu durumlarda (miyopati, nöromusküler hastalıklar, sedasyon, nöromusküler blokaj) solunum desteği sağlamak
8. Göğüs duvarının bütünlüğünü korumak

Mekanik ventilasyon bir yaşam destek tedavisi olduğu için esas amaç akciğerlere daha fazla zarar vermemek ve komplikasyonlardan kaçınmak olmalıdır (12).

2.3.3. Mekanik Ventilasyon Tipleri

2.3.3.1. Non Invaziv Mekanik Ventilasyon (NIV)

Noninvaziv ventilasyon (NIV), bir hastanın burnu ve/veya ağız yoluyla ventilasyon desteği sağlamak için bir maske veya nazal prongların kullanılması olarak tanımlanır. NIV ilk olarak 1980'lerin sonunda nokturnal hipovekilasyon olan hastalar için tanıtıldı. Daha sonra, çeşitli etiyolojilere bağlı hem kronik hem de akut solunum yetmezliği olan pediatrik hastalarda kullanılmaya başlandı (33). NIV günümüzde nöromusküler, akciğer ve göğüs duvarı bozukluklarına bağlı kronik hiperkapnik solunum yetmezliğinin birinci basamak tedavisini temsil etmektedir (34).

NIV, akut hipoksik solunum yetmezliğinde denenebilir, yetersiz kaldığı takdirde invaziv MV'ye geçilebilir. Nöromusküler hastalığı olan çocuklarda uzun dönemde evde solunum desteği için kullanılmaktadır. Ayrıca invaziv MV'den ayrılma aşamasında da destek amaçlı kullanılmaktadır (12).

NIV'in birincil avantajı, endotrakeal entübasyon veya trakeostomiden kaçınılmasıdır. Diğer avantajları ise; nazokomiyal pnömoni riskinde azalma, sedasyon gereksiniminde azalma, enteral beslenme tolerasyonunun daha iyi olması ve hastanın daha kolay hareket etmesi olarak sayılabilir (33). Non invaziv mekanik ventilasyon kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Doğru endikasyon ile uygulandığında birçok hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulamasından kurtarmaktadır(12). Ancak NIV'in kontrendike olduğu bazı durumlar vardır (Tablo 8) (35).

Tablo 8: Non-invaziv mekanik ventilasyonun kontrendikasyonları

Kardiyak veya solunumsal arrest
Solunum sistemi dışında organ yetmezliği • Ciddi ensefalopati (GKS <10) • Ciddi üst gastrointestinal kanama • Hemodinamik stabilizasyon olmaması veya stabil olmayan kardiyak aritmi
Yüzde ameliyat veya nöroşirurjik ameliyat, travma veya deformite
Sekresyonlarını temizlemede yetersizlik
Yüzde ameliyat veya nöroşirurjik ameliyat, travma veya deformite
Kooperasyon veya havayolu koruyucu reflekslerin yetersiz oluşu
Aspirasyon için yüksek risk

2.3.3.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Non invaziv mekanik ventilasyon kullanımı artmış olsa da belli bir hasta grubunun konvansiyonel ve yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon ihtiyacı olmaktadır (33). MV ihtiyacını belirlerken hekimin klinik kanaati hastaların laboratuvar değerlerinden daha önemlidir. Mekanik ventilatörde bazı temel terimler kullanılmaktadır.

1. PEEP (positive end-expiratory pressure); Ekspiryum sonunda hastaya verilen basınçtır. PEEP uygulaması alveol kollapsını azaltmak amacıyla uygulanır ve genelde 5 cm H₂O olarak uygulanmaya başlanır. Oksijenizasyonun ileri derecede zorlu olduğu ARDS gibi durumlarda artırılır. Yüksek PEEP'in olumsuz

etkisi venöz geri dönüşü azaltmasıdır. Bu durum kalp yetmezliği olan bazı hastalarda hipotansiyona neden olabilir (36,37).

2. PİP (peak inspiratory pressure); inspiryumda hastaya uygulanan maksimum hava yolu basıncıdır. Hastayı barotravmadan korumak için yüksek değerlerden (>35-40 cmH₂O) kaçınılmalıdır.
3. FiO₂ (Fraction of Inspired Oxygen); ventilatörün hastaya verdiği hava karışımındaki oksijen konsantrasyonudur. Oda havasında normal şartlarda %21 olan oran cihaz tarafından %100 oranına kadar çıkabilir.
4. Ortalama Hava Yolu Basıncı (MAP); tüm solunum döngüsü boyunca akciğere uygulanan ortalama basınçtır. FiO₂ ile istenen oksijenizasyon sağlanamadığında MAP artırılarak hedeflenen saturasyon ve PaO₂ değerlerine ulaşılabilir.
5. Solunum sayısı (frekans); cihaz tarafından dakikada solutulan zorunlu solunum sayısıdır. Hastanın yaşına ve kliniğine göre değişkenlik gösterebilir.
6. İnspiryum zamanı ve İnspiryum-Ekspiryum Oranı (I:E); toplam döngü inspiryum ve ekspiryum zamanının toplamıdır. I:E oranı solunum hızına göre ayarlanır. Ekspiryum pasif olarak yapıldığı için alveollerin boşaltılması için daha uzun süreye ihtiyaç vardır. Genellikle çocuk hastalarda I:E, 1:2 veya 1:3 oranında yapılır.
7. PS (Pressure support= Basınç desteği); basınç destek miktarının ayarlanmasındaki esas kriter mekanik ventilatörün karşılaştığı dirençtir. Bu direnci endotrakeal veya trakeostomi tüpünün boyutu ve solunum devresi oluşturur.
8. VT (Tidal volüm); hastaya solutulan gaz hacmini gösterir. Hedef VT 8-10 ml/kg'dır. ARDS vakalarında 5-6 ml/kg olarak ayarlanabilir.
9. Tetikleme-Trigger; ventilatörün hastanın spontan solunumunu hissetmesidir. Tetiklemenin birimi basınç ya da akım (flow) olabilir. Her iki birimde de sayısal değer azaldıkça ventilatör hastanın spontan solunumunu daha hassas algılar(12,37,38).

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 9'da gösterilmiştir (37) .

Tablo 9: İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

FiO ₂ %0.6 iken PaO ₂ <60 mmHg olması (Siyanotik kalp hastalığı yokluğunda)	Kardiyak arrest
PaCO ₂ ≥50 mmHg (Akut gelişmiş ve tedaviye yanıtızsız)	Dolaşım yetersizliği, şok
Pulmoner sekresyonların kontrolü (Ödem, pnömoni, boğulma)	Hava yolu koruyucu reflekslerin kaybı
Solunum hızının yaş için kabul edilebilir normal sınırların çok üzerinde olması	Transport durumunda yukarıdakilerden herhangi birinin gelişme ihtimali
Üst hava yolları obstrüksiyonu veya obstrüksiyon tehlikesi	Genel anestezi, ağır sedasyon, kas gevşetici
Herhangi bir nedenden dolayı apne ve hipoventilasyon	Ciddi baş, boyun veya yüz yaralanmaları
Zehirlenmeler	Glaskow Koma Skoru<8

2.4. TROMBOMODULİN (TM)

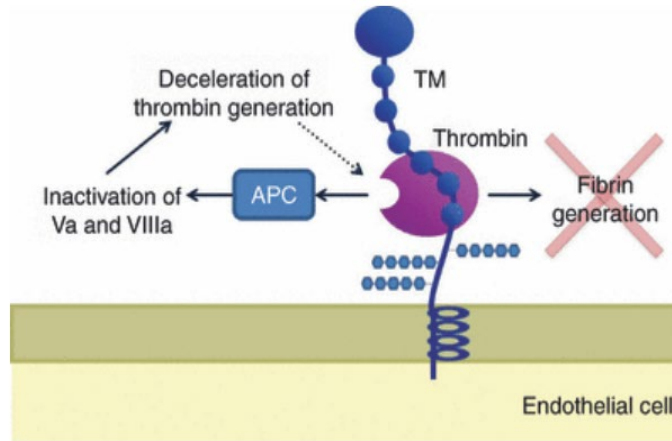
Trombomodulin, tüm endotelial yüzeylerde bulunan bir transmembran glikoproteindir. Fetomodulin, CD141 olarak da bilinir. Protein C'nin trombin katalizasyonu için bir kofaktör olarak endotel hücreleri üzerinde ilk kez 1981'de Esmon ve Owen tarafından keşfedilmiştir. Trombomodulin, prokoagülan etkili endotelial trombine bağlanıp trombin-trombomodulin kompleksini oluşturur ve Protein C (PC) aktivasyonunu uyarır. Aktive Protein C, kofaktörü protein S ile birlikte FVa ve FVIIIa'yı parçalayarak protrombotik aktiviteyi azaltır ve antikoagülan etki yapar(39) . TM, trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI)'nın aktivitesini uyararak, fibrin pıhtılardaki plazminojenin aktivasyonunu ve nihayetinde fibrinolizi inhibe eder. Serbest trombin güçlü bir prokoagulan enzimken, TM'e bağlandığı zaman antikoagulan ve antifibrinolitik özellik kazanmaktadır (40,41)(Şekil1).

Aktive protein C (APC), FVa ve FVIIIa'yı parçalamanın yanı sıra, lökosit aktivasyonunu inhibe ederek sepsiste organ hasarı ve mikrotrombüs oluşumunu azaltır(39). Trombinin proinflatuar özellikleri de bulunmaktadır. Vasküler endotel hücre ekspresyonunu artırır,nitrik oksit sentezini uyarır, monosit ve nötrofiller için kemotaktiktir.IL-1 β ve TNF aracılı nötrofil kemotaksisi ve lökosit adhezyon moleküllerini regüle ederek endotelial hücrelerden IL-6 ve IL-8 üretimini artırır. Trombin TM ile bağlandığında proinflatuar aktivitesini kaybeder. Trombin-TM

kompleksi C3a, C5a ve proinflatuar faktörler olan bradikinin ve osteopontini inaktive eden TAFI aktivasyonu yaparak da inflamasyonu baskılar (3). Böylece TM antikoagulan, antiinflamatuvar ve antifibrinolitik etki gösterir (Şekil 2).

Endotel yüzeyler dışında makrofaj, monosit, trombosit, nötrofil, astrosit, dendritik hücre, osteoblast ve mezotel hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerde de bulunmuştur. Pulmoner alveolar kapillerlerde ve insan plasenta sinsityotrofoblastlarında yüksek oranda eksprese edilir (42). Normal şartlarda, trombomodulin endotel hücrelerinin yüzeyinden proteolitik bozunma ile seruma salınır, çözünür formda (sTM) bulunur ve idrarla atılır (43). sTM, sağlıklı bireylerde plazmada bulunan toplam TM aktivitesinin %20'den azını oluşturur. Bununla birlikte inflamasyon ve vasküler hasar durumunda endotel hasarıyla birlikte proteoliz artışı meydana gelir. Membrana bağlı TM plazmaya geçer ve sTM değeri plazmada artar. Bu nedenle, yüksek sTM seviyeleri endotel hasarı, bozulmuş antikoagülasyon, fibrinoliz ve inflamatuvar durum ile ilişkilidir (44).

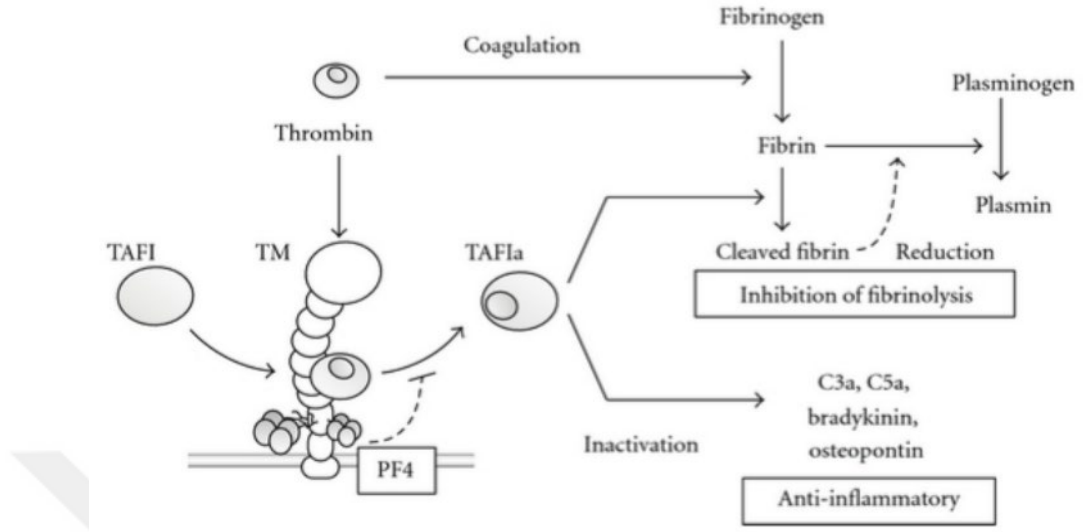
ARDS, sepsis, koroner arter hastalığı ve disemine intravasküler koagülasyon (DIC) olan hastalarda sTM düzeyinde artış saptanmış olup bu durum kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (44).



Şekil 1: TM'nin antikoagulan aktiviteleri. (41)

TM, trombin ile yüksek afiniteli bir kompleks oluşturarak fibrin oluşumunu engeller. Trombin-TM kompleksleri protein C'yi aktive eder ve aktive protein C (APC) koagülasyon faktörleri Va ve VIIIa'yı inaktive ederek daha fazla trombin oluşumunu

baskılar. Noktalı çizgi negatif feedback mekanizmasını gösterir (41).



Şekil 2: TAFIa'ya bağlı inflamasyon ve fibrinoliz modülasyonu.(45)

TAFIa, proinflamatuvar araçlar olan C3a, C5a, bradikinin ve osteopontini C-terminal kalıntıları çıkarıp inaktif hale getirerek anti-inflamatuvar özellik göstermektedir. TAFIa ayrıca fibrinin C-terminal lizinlerini uzaklaştırarak plazmin üretimi ve fibrinoliz oranlarında azalmaya yol açar. PF4, TAFI aktivasyonunu inhibe eder ve bu sayede TM-trombin kompleksi tarafından protein C aktivasyonunu artırır (45).

sTM'nin antikoagülan ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle sepsis ilişkili DIC (Dissemine İntravasküler Koagülasyon) tedavisinde rhTM (recombinant human soluble thrombomodulin) tedavisinin mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle rhTM ve antithrombin kombinasyon tedavisi sepsis ilişkili DIC tedavisinde kullanılmaktadır (46–49).

2.5. İNTERLÖKİN 8 (IL-8)

İnterlökin-8(CXCL8, IL-8), nötrofil aktive eden sitokin adıyla 1987'de tanımlanmıştır(50). Nötrofillerin, makrofajların ve monositlerin inflamasyon bölgesine göç etmesini sağlayan başlıca kemokinlerden biridir (51). IL-8, endotel hücreleri tarafından depolama keseciklerinde, Weibel-Palade gövdelerinde depolanır

(52). İnsanlarda IL-8 proteini, CXCL8 (chemokine (C-X-C motif) ligand) geni tarafından kodlanır (53).

Araştırmalar, IL-8'in nötrofiller, fibroblastlar, epitel hücreleri, hepatositler, alveolar makrofajlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde eksprese edildiğini göstermektedir. IL-8, kemotaksis ve nötrofil uzantılarını tetiklemek için bir fosforilasyon kaskadını aktif eden CXC kemokin alıcıları CXCR1 (Cysteine-X amino acid-Cysteine Receptor-1) ve CXCR2 (Cysteine-X amino acid-Cysteine Receptor-2)'ye bağlanır (54). CXCR1 ve CXCR2 reseptörleri, fosfolipaz C ve inositol 1,4,5 trifosfat sekonder habercileri ile hücre içi sinyal iletimi yapan ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artışa yol açan G protein aracılı reseptör ailesine aittir (51).

IL-8 başlangıçta akut enflamasyona katılan nötrofillerin kemoatraktanı olarak tanımlandı ve daha sonra anjiyogeneizde önemli bir rolü olan endotelial hücreler için de kemotaktik olduğu keşfedildi. IL-8'in bu iki aktivitesi, tümör büyümesi üzerindeki uyarıcı etkisini artırır. Bu, IL-8'in kök hücreler üzerinde uyarıcı etkileri olduğunu ve reseptör eksprese eden kanser kök hücrelerinin büyümesini doğrudan uyardığını gösteren son çalışmalarla desteklenmektedir. IL-8, kemik iliği kök hücreleri ile etkileşime girerek hematopoietik hücreleri mobilize etme ve periferik dolaşıma salma özelliğine de sahiptir (55).

IL-8, solunum yolu hastalıklarında önemli bir rol oynar ve pulmoner inflamasyonun regülasyonunu sağlar. IL-8, kemotaksis ve nötrofiller üzerindeki aktivasyon etkileri ile hava yollarında nötrofil birikimine neden olur (49). IL-8 aracılı nötrofil aktivasyonu epitel hasarına yol açarak ARDS patogenezinde rol oynar (56). ARDS riski olan hastaların alınan bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-8 düzeyleri yüksek olanların daha sonra ARDS'ye ilerlediğini saptandı (57). Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki IL-8 konsantrasyonları, sepsis, pnömoni, kan ürünleri transfüzyonuyla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), travma ile ilgili ve spesifik olmayan ARDS'deki mortalite ile önemli ölçüde ilişkilendirildi (58,59). Bu çalışmalar sonucunda IL-8, ARDS gelişiminde biyobelirteç ve prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.02.2022 tarih ve B.10.1.THK.4.34.H.GP.0.01/51 sayılı onayı alındı. Çalışma, Mart 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından 2023/21 proje numarası ile desteklendi.

Ailelere çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden onam alındı.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çocuk yoğun bakım ünitesinde solunum yetmezliği nedeniyle 72 saatin üzerinde invaziv ve noninvaziv solunum desteği alan 1 ay-18 yaş arası çocuk hastalar çalışma kapsamına alındı. Solunum yetmezliği tanısı alan 55 hasta çalışma grubu, çocuk endokrin servisinde boy kısalığı ve obezite nedeniyle tetkik edilen ve aktif enfeksiyonu bulunmayan 18 hasta ise kontrol grubu olarak tanımlandı.

İmmüsuprese hastalar, kortikosteroid kullanan hastalar (1 ayın üzerinde 1 mg/kg/gün dozu ile) hastalar ve yeterli dosya verisi bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN TOPLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI

Prospektif, tek merkezli, tanımlayıcı bir çalışma yapıldı. Hastaların yaşı (ay), cinsiyeti, vücut ağırlığı (kg), başvuru tanıları, altta yatan hastalık durumu, vital bulguları (ateş, kalp tepe atımı, solunum sayısı, sistolik ve diastolik kan basıncı), antibiyotik ve vazopresör ilaç ihtiyacı, sepsis varlığı, non invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaçları, mekanik ventilasyon gün sayısı, kan transfüzyonu ihtiyaçları, yoğun bakım ünitesi gün sayısı ve prognozları kaydedildi. Solunum yetmezliği tanısı ile ventilasyon desteğine başlanan hastaların tedavilerinin ilk 24. saatinde ve 72.

saatinde pediatrik mortalite risk skoru (PRISM), Organ yetmezlik skoru (OFI), Pediatrik lojistik organ risk skoru (PELOD) hesaplandı. PRISM skoru hesaplanırken sağlık bakanlığının web sitesindeki skarlama sistemi kullanıldı (<https://ybs.saglik.gov.tr/prism.html>). Hesaplamada sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp hızı, solunum sayısı, PaO₂/FiO₂ oranı, protrombin zamanı (PT), serum kalsiyum, potasyum, glukoz, total bilirubin, HCO₃ değerleri ile pupil reaksiyonu, Glasgow koma skoru parametreleri dikkate alındı (Bkz. Ek 2). PELOD ve OFİ skorları <http://www.sfar.org/scores2/pelod2.php> web sitesinden hesaplandı. Hastalar pARDS kriterlerine göre hafif, orta ve ağır ARDS olarak sınıflandırıldı.

Non invaziv solunum desteği alanların S/F oranı (saturasyon/FiO₂), invaziv mekanik ventilasyon desteği alanların oksijen saturasyon indeksi (OSİ: (FiO₂ × ortalama hava yolu basıncı × 100)/SpO₂), inotrop ilaç desteği alanların vazoaktif inotrop skoru (VIS) tedavinin 24. ve 72. saatinde hesaplandı. VIS hesaplamasında; Dopamin dozu(mcg/kg/dakika) + Dobutamin dozu (mcg/kg/dakika) + 100 x Adrenalin dozu(mcg/kg/dakika) + 10 x Milrinon dozu(mcg/kg/dakika) + 1000 x Vasopressin dozu(ünite/kg/dakika) + 100 x Noradrenalin dozu(mcg/kg/dakika) formülü kullanıldı.

Hastaların solunum destek tedavilerinin 24. ve 72. saatinde, tam kan sayımı (beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), hemotokrit (HCT), platelet (PLT), arteriyel kan gazı, C- Reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit ve laktat düzeyleri kaydedildi. Serum IL-8 ve sTM düzeyleri için diğer tetkiklerle eş zamanlı olarak ilk 24 saat içinde ve 72. saatinde venöz kan örneği alındı, 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, serumları bir ependorfa ayrılarak, çalışma yapılıncaya kadar -80 °C de muhafaza edildi. Kontrol grubundan alınan venöz kan örneği de santrifüj edildikten sonra -80 °C de muhafaza edildi.

3.4. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

ÇYBÜ’nde yatan hastalarda rutin olarak bakılan tam kan sayımı, biyokimyasal testler, koagülasyon parametreleri, arteriyel kan gazları, CRP ve PCT için alınan kan örnekleri bekletilmeden hastanemiz hematoloji, biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. CRP seviyeleri immünonefelometri (Biomerieux, Fransa)

kullanılarak ve PCT seviyeleri Enzyme-Linked Fluorescent Assay tekniği (Biomerieux, Fransa) kullanılarak ölçüldü.

IL-8 ve TM kitleri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi desteği ile temin edildi. IL-8 ve TM kitleri Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Dış Tic. Ltd. Şti. laboratuvarında ELX800DA model Diagnostic Automation Inc. cihazında KC junior programında çalışıldı.

Kullanılan ELISA kitleri “SunRed Biotechnology Company” firmasına aitti (Cat.No 201-12-0090 ve 201-12-1184). IL-8 için lineer ölçüm aralığı 1 ng/L– 300 ng/L arasında, sensitivitesi ise 0.953ng/L idi. TM için lineer ölçüm aralığı 0.1 ng/ml-20 ng/ml arasında, sensitivitesi 0.073 ng/ml idi.

Soğuk zincirde saklanan örnekler oda sıcaklığına getirildi. IL-8 ve TM seviyelerinin ölçülmesi için, çift antikorlu sandviç ELISA tekniği kullanıldı. ELISA plaka kuyularının tabanı insan IL-8 ve TM monoklonal antikoruna ile kaplı idi. Kitlerin içinden çıkan stok standart solüsyonu seri dilüsyon yapılarak azalan konsantrasyonlarda 5 adet standart solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan 5 adet standart solüsyon ve 1 adet blank solüsyon kuyulara eklendi. Her bir örnekten 40 mikrolitre alınarak belirlenen örnek kuyularına eklendi. Örneklerde bulunan IL-8 ve TM bu kuyulardaki antikorlara bağlandı. Sonra kuyulara biotinlenmiş insan IL-8 ve TM antikorları ve streptavidin-HRP (horseradish peroxidase) eklendi ve plakalar 37 °C derecede, karanlıkta, 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Sırası ile Chromogen A ve Chromogen B solüsyonları eklendi ve tekrar 37 °C derecede, karanlıkta, 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Reaksiyon durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu ve absorbans, 15 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Örneklerdeki IL-8 ve TM miktarları standartları içeren kuyulardaki absorbans düzeyleri temel alınarak hazırlanan grafik üzerinden hesaplandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen

parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi v kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Multivariate analiz için lojistik analiz uygulandı. En uygun kesim noktaları (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışma yaşları 1 ay ile 191 ay arasında değişmekte olan, 29'u (%52,7) kız, 26'sı (%47,3) erkek olmak üzere toplam 55 hasta ile yapıldı. Yaş ortalaması 64.16 ± 66.21 , medyan yaş 37 aydı. Ortalama ağırlıkları 21.86 ± 22.68 kg'dı. Yaş ve cinsiyetleri benzer 18 hasta kontrol grubu olarak tanımlandı. (Tablo 10)

Tablo 10: Hasta grubuna ait demografik özellikler

Çalışma	Min-Max	Ort±SS	Medyan
Yaş (ay)	1-191	64,16±66,21	37
Ağırlık (kg)	3-90	21,86±22,68	13
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	55-202	124,49±29,34	130
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	69-132	96,24±15,86	97
KTA/dk	27-105	61,2±15,19	58
Solunum sayısı/dk	16-60	34,87±12,03	30
		n	%
Cinsiyet	Erkek	26	47,3
	Kız	29	52,7

KTA: Kalp Tepe Atımı

Sistolik kan basıncı ortalaması 124.49 ± 29.34 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 96.24 ± 15.86 mmHg, kalp tepe atımı ortalaması 61.2 ± 15.19 /dk, solunum sayısı ortalaması 34.87 ± 12.03 /dk idi.

Tablo 11: Hastaların klinik özellikleri

Çalışma	Min-Max	Ort±SS	Medyan
ÇYBÜ (gün)	3-123	24,29±28,09	13
NIV/MIV gün)	3-123	18,65±25,37	8
VIS	0-240	9,92±34,92	0
		n	%
Yatış tanısı	Solunum Yetmezliği	26	47,3
	Sepsis	21	38,2
	Misc	3	5,5
	Status Epileptikus	2	3,6
	Post operatif	2	3,6
	Aritmi	1	1,8
Altta yatan hastalık	Var	45	81,8
	Yok	10	18,2
Sepsis	Yok	25	45,5
	Var	30	54,5
NIV/MIV	NIV	21	38,2
	MIV	34	61,8
pARDS	Yok	39	70,9
	Var	16	29,1
ARDS (n=16)	Hafif	2	12,5
	Orta	7	43,8
	Ağır	7	43,8
Kan ürünü transfüzyonu	Yok	15	27,3
	Var	40	72,7
Organ yetmezlik sayısı	1	27	49,1
	2	21	38,2
	3	6	10,9
	4	1	1,8
İnotrop ilaç ihtiyacı	Yok	40	72,7
	Var	15	27,3
Mortalite	Sağ kalan	42	76,4
	Kaybedilen	13	23,6

ÇYBÜ (gün): Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi yatış gün sayısı, **NIV:** Non invaziv Mekanik Ventilasyon, **MIV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon, **NIV/MIV (gün):**Non invaziv Mekanik Ventilasyon/Mekanik Ventilasyon gün sayısı, **pARDS:** Pediatrik Akut Respiratuvar Distres Sendromu, **VIS:** Vazoaktif İnotrop Skoru

Çocuk yoğun bakım ünitesi yatış günü ortalaması 24.29±28.09 idi. Hastaların %38.2'sine NIV, %61.8'ine MIV ile solunum desteği verildi. NIV/MIV gün ortalaması 18.65±25.37, VIS skoru ortalaması ise 9.92±34.92 idi. (Tablo 11).

Hastaların 47,3'ü solunum yetmezliği tanısı ile ÇYBÜ'ne yatırıldı. %81.8'inin altta yatan hastalığı vardı, %54.5'i sepsis ve %29.1'i ARDS kliniğine sahipti. 16 hastanın %12.5'inde hafif, %43.8'inde orta ve %43.8'inde ağır şiddette ARDS vardı. 40 hastaya (%72.7) kan ürünü transfüzyonu yapıldı. %49.1'inde 1 organ yetmezliği, %38.2'sinde 2, %10.9'unda 3 ve bir hastada ise 4 organ yetmezliği vardı. %27.3'ü inotrop ilaç infüzyonuna gereksinim duydu. Hastaların sağkalım oranı %76.4 idi.

Hastaların başvuru sırasında hesaplanan prognoz skorları ve kan gazı parametreleri Tablo 12 ve 13'te sunuldu.

Tablo 12: Hastaların prognoz skorları (24.saat)

Skorlar	Min-Max	Ort±SS	Medyan
PRISM	2-22	9,42±5,14	9
PELOD	0-41	13,67±7,81	11
OFI	0-5	1,6±1,12	2
OSİ	2,8-22	9,2±3,81	9,1
S/F	143-327	197,29±47,83	169

PRISM: Pediatrik Mortalite Risk Skorlaması, **PELOD:** Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru, **OFI:** Organ Failure Index, **OSİ:** Oksijen Saturasyon İndeksi, **S/F:** Saturasyon/FiO₂

Tablo 13: Hastaların kan gazı parametreleri

	Min-Max	Ort±SS	Medyan
pH	6,8-7,54	7,29±0,17	7,3
PaCO ₂ (mmHg)	19-121	49,92±20,88	46,7
PaO ₂ (mmHg)	26,7-105	49,49±18,44	45,0
HCO ₃ (mmol/L)	4,1-38,7	21,63±5,88	22,4
Laktat (mmol/L)	0,3-14,7	3,22±3,6	1,8

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **PaCO₂:** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, **HCO₃:** Bikarbonat

Hastaların başvuru sırasında bakılan IL-8, TM ve diğer laboratuvar parametreleri Tablo 14'te verildi.

Tablo 14: Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar parametreleri

Hasta	Min-Maks	Ort±SS	Medyan
IL-8 (ng/L)	14,71-718,96	180,42±189,47	102,67
TM (ng/mL)	1,12-21,31	9,18±6,83	6,89
ALT (u/L)	5-3662	128,51±496,87	28
AST (u/L)	10-5984	239,47±836,26	48
BUN (mg/dl)	3-150	28,53±28,29	17,9
Kreatinin (mg/dl)	0,1-1,9	0,42±0,37	0,3
Albumin (g/dl)	1,9-4,8	3,36±0,64	3,4
T.protein (g/L)	6,9-70	53,35±11,03	53
T.bilirubin (mg/dl)	0,1-14,2	1,27±2,36	0,42
Sodyum (mEq/L)	128-157	138,7±4,93	138
Potasyum (mEq/L)	2,9-6	4,32±0,69	4,3
Klor (mEq/L)	91-122,8	103,65±6,27	103
Kalsiyum (mg/dl)	6,9-10,4	8,76±0,71	8,8
CRP (mg/L)	0,37-334	64,18±79,64	33
PCT (ng/ml)	0,04-100	11,26±24,97	0,8
Hemoglobin (g/dl)	6,5-13,9	9,87±1,81	9,6
Hematokrit (%)	19,2-41,2	30,17±5,56	30,3
WBC (10 ³ /uL)	1,14-41,5	11,82±8,32	11,46
PLT (10 ³ /uL)	7-632	226,09±148,05	228
INR	0,3-3,2	1,31±0,44	1,2

IL-8: İnterlökin-8, **TM:** Trombomodulin, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransaminaz, **BUN:** Kan üre azotu, **T.protein:** Total protein, **T. bilirubin:** Total Bilirubin, **CRP:** C Reaktif Protein, **PCT:** Prokalsitonin, **WBC:** Beyaz küre sayısı, **PLT:** Platelet

Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı, anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 15).

Tablo 15: Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Yaş Ort±SS (medyan)	64,16±66,20 (37)	66,06±47,27 (55)	¹ 0,442
Cinsiyet n (%)			
Erkek	26 (%47,3)	8 (%44,4)	² 1,000
Kız	29 (%52,7)	10 (%55,6)	

¹Mann Whitney U Test

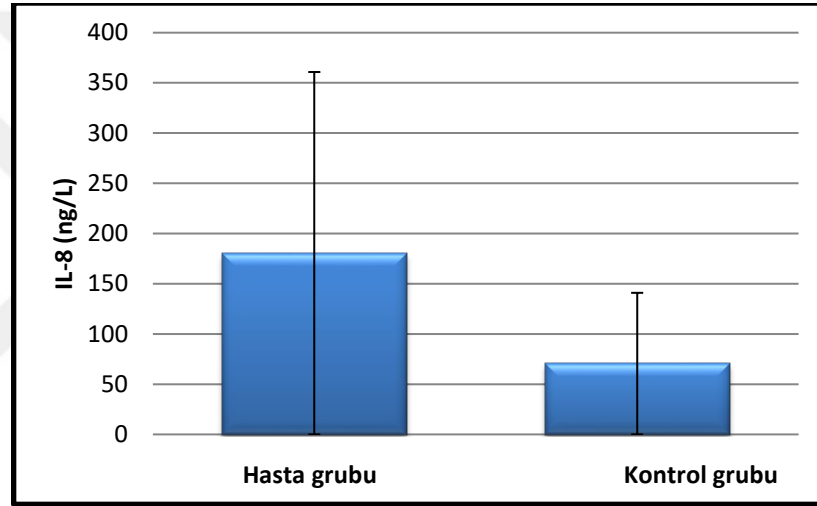
²Continuity (yates) düzeltmesi

Hasta grubu ile kontrol grubunun 1. gün IL-8 ve TM düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun IL-8 ve TM düzeyi kontrol grubununkine göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p:0.011 ve p:0.021). (Tablo 16, Grafik 1,2).

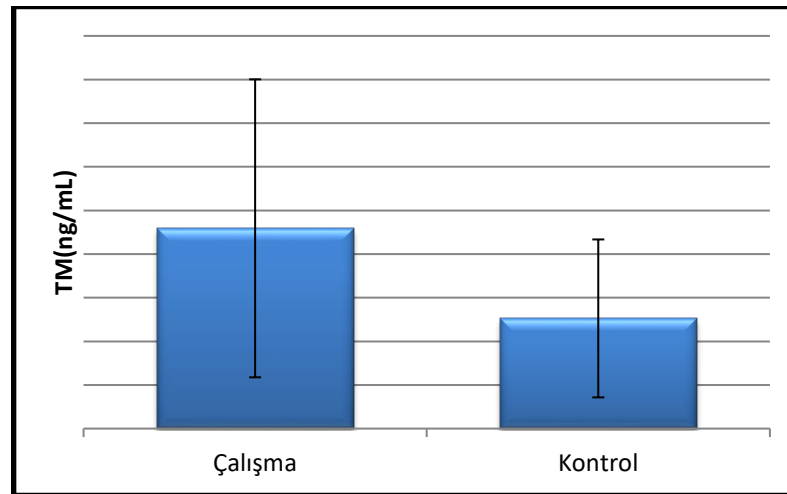
Tablo 16: Hasta ve kontrol grubunun 1. gün IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL-8 (ng/L)	180,42±189,47 (102,7)	70,49±55,14 (45,4)	0,011*
TM (ng/mL)	9,18±6,83 (6,9)	5,05±3,62 (3,4)	0,021*

Mann Whitney U Test **p<0.05*



Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarının serum IL-8 düzeyleri



Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının serum TM düzeyleri

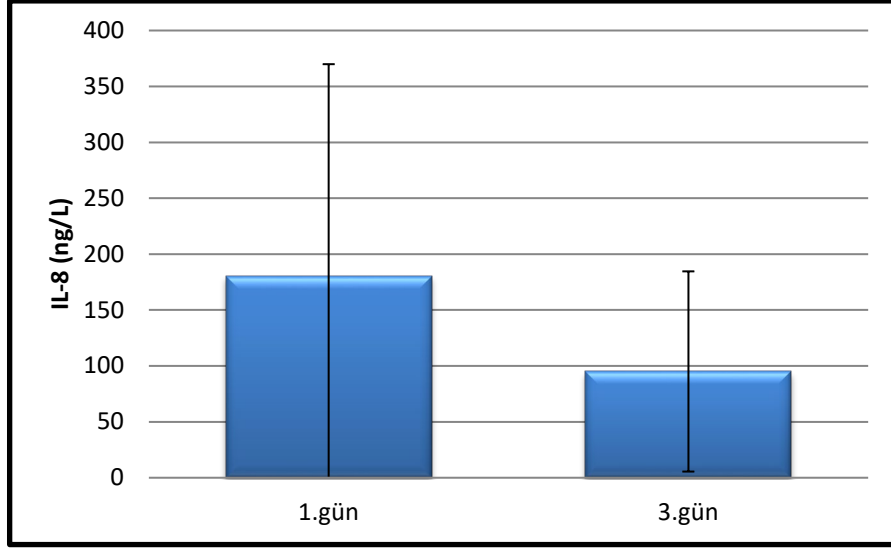
Tablo 17: Hasta grubunda 1. gün ve 3. gün laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	1.gün	3.gün	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL-8 (ng/L)	180,42±189,47 (102,7)	95,05±89,53 (70,5)	¹ 0,001*
TM (ng/mL)	9,18±6,83 (6,9)	6,57±5,62 (4,4)	¹ 0,001*
ALT (u/L)	128,51±496,87 (28)	61,75±126,54 (23)	¹ 0,046*
AST (u/L)	239,47±836,26 (48)	75,31±141,27 (28)	¹ 0,001*
BUN (mg/dl)	28,53±28,29 (17,9)	20,57±20,96 (13,6)	¹ 0,002*
Kreatinin (mg/dl)	0,42±0,37 (0,3)	0,35±0,3 (0,2)	¹ 0,009*
Albumin (g/dl)	3,36±0,64 (3,4)	3,3±0,45 (3,3)	² 0,457
T.protein (g/L)	53,35±11,03 (53)	53,62±8,85 (52,5)	² 0,860
T.bilirubin (mg/dl)	1,27±2,36 (0,4)	1,29±2,61 (0,5)	¹ 0,551
Sodyum (mEq/L)	138,7±4,93 (138)	139,79±4,97 (139)	² 0,111
Potasyum (mEq/L)	4,32±0,69 (4,3)	4,09±0,65 (4)	² 0,052
Klor (mEq/L)	103,65±6,27 (103)	103,48±5,62 (103,5)	² 0,847
Kalsiyum (mg/dl)	8,76±0,71 (8,8)	9,01±0,67 (9)	¹ 0,003*
CRP (mg/L)	64,18±79,64 (33)	39,14±53,63 (21)	¹ 0,001*
PCT (ng/ml)	11,26±24,97 (0,8)	3,25±6,82 (0,5)	¹ 0,001*
Hemoglobin (g/dl)	9,87±1,81 (9,6)	10,44±1,63 (10,2)	² 0,089
Hematokrit (%)	30,17±5,56 (30,3)	31,6±5,17 (30,9)	² 0,150
WBC (10 ³ /uL)	11,82±8,32 (11,5)	9,56±6,41 (8,8)	¹ 0,003*
PLT (10 ³ /uL)	226,09±148,05 (228)	228,98±162,2 (208)	² 0,865
INR	1,31±0,44 (1,2)	1,3±0,42 (1,2)	¹ 0,446
pH	7,29±0,17 (7,3)	7,39±0,09 (7,4)	² 0,001*
PaCO ₂ (mmHg)	49,92±20,88 (46,7)	42±11,25 (40,8)	² 0,009*
PaO ₂ (mmHg)	49,49±18,44 (45)	60,32±33,69 (50)	¹ 0,104
HCO ₃ (mmol/L)	21,63±5,88 (22,4)	24,7±4,45 (24)	² 0,001*
Laktat (mmol/L)	3,22±3,6 (1,8)	2,21±3,73 (1,3)	¹ 0,023*

¹Wilcoxon sign test²Paired Samples t test

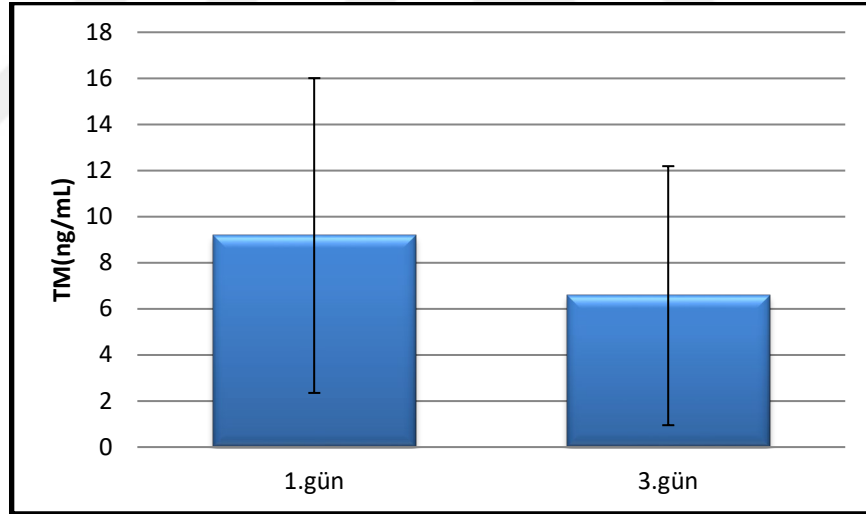
*p<0.05

IL-8: İnterlökin-8, **TM:** Trombomodulin, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:**Aspartat aminotransferaz, **BUN:** Kan üre azotu, **T.protein:** Total protein, **T. bilirubin:** Total Bilirubin, **CRP:** C Reaktif Protein, **PCT:** Prokalsitonin, **WBC:**Beyaz küre sayısı, **PLT:**Platelet **PaO₂:**Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **PaCO₂:**Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, **HCO₃:** Bikarbonat



Şekil 5: Hastaların 1. Ve 3. gün IL-8 düzeyleri

Hastaların 3. gün serum IL-8 düzeylerinde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı($p:0.001$; $p<0.05$). (Grafik 3).



Şekil 6: Hastaların 1. ve 3. gün TM düzeyleri

1.gün TM düzeyine göre 3. günde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0.001$; $p<0.05$). (Grafik 4).

Hastaların 1. gün CRP, PCT, WBC, ALT, AST, BUN, kreatinin, laktat ve PaCO₂ düzeylerinde 3. günde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$). 3.günde kalsiyum, kan gazı pH, HCO₃ istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı

($p<0.05$). Diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişim görülmedi($p>0.05$). (Tablo 17).

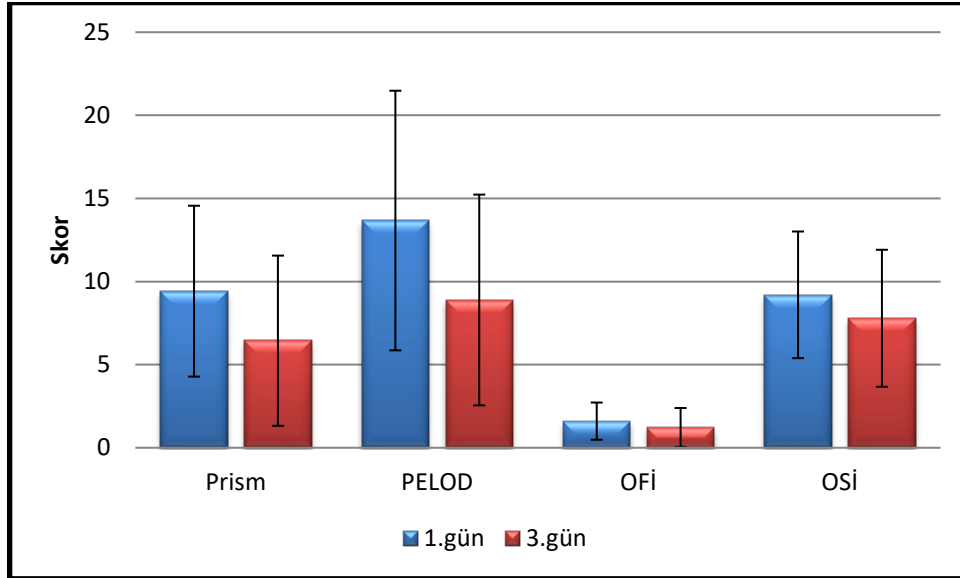
Hastaların 3. gün PRİSM, PELOD, OFİ, OSİ skorlarında 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma saptandı. (Tablo 18, Grafik 5).

Tablo 18: Hasta grubunda 1. gün ve 3. gün skorlarının karşılaştırılması

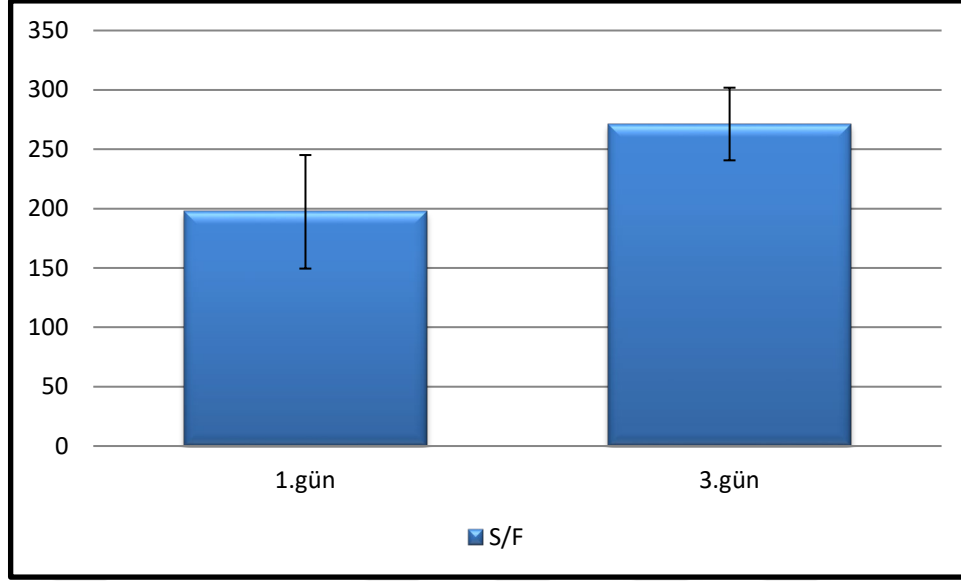
	1.gün	3.gün	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
PRİSM	9,42±5,14 (9)	6,44±5,12 (7)	0,001*
PELOD	13,67±7,81 (11)	8,89±6,34 (10)	0,001*
OFİ	1,6±1,12 (2)	1,22±1,17 (1)	0,001*
OSİ	9,2±3,81 (9,1)	7,79±4,12 (6,8)	0,024*
S/F	197,28±47,82 (169)	271,24±30,60 (270)	0,001*

Wilcoxon sign test **p<0.05*

PRISM:Pediatric Mortalite Risk Skorlaması, **PELOD:**Pediatric Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru, **OFİ:**Organ Failure Index, **OSİ:**Oksijen Saturasyon İndeksi, **S/F:** Saturasyon/FiO₂



Şekil 7: Hastaların 1. ve 3. gün PRİSM, PELOD, OFİ ve OSİ skorları



Şekil 8: 1. ve 3. gün S/F oranı

Hastaların 3. gün S/F oranında 1. güne göre görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). (Grafik 6).

Tablo 19: Yaş ile 24. saat IL-8 ve TM düzeyleri arasındaki ilişki

	Yaş (ay)	
	r	p
IL-8 (ng/L)	-0,232	0,088
TM (ng/mL)	-0,233	0,087

Spearman's rho korelasyon analizi

Yaş ile 24. saat IL-8 ve TM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo 19).

Tablo 20: Cinsiyete göre 24. saat IL-8 ve TM düzeyi değerlendirilmesi

	Erkek	Kız	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL-8 (ng/L)	210,16±193,0 (147,04)	153,75±185,52 (61,45)	0,069
TM (ng/mL)	10,65±6,66 (9,6)	7,86±6,82 (4,1)	0,040*

Mann Whitney U test * $p < 0.05$

Kız ve erkek hastalar arasında IL-8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$), ancak erkek hastaların TM düzeyleri, kız hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.040$; $p<0.05$). (Tablo 20).

Tablo 21: ARDS varlığına göre 1.gün ve 3.gün IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması

		ARDS Yok	ARDS Var	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL 8 (ng/L)	1.gün	129,82±149,46 (61,5)	303,75±223,08 (176,6)	0,001*
	3.gün	85,64±93,62 (43,2)	118±76,55 (90,2)	0,020*
TM (ng/mL)	1.gün	7,26±5,92 (4,1)	13,85±6,81 (12,3)	0,001*
	3.gün	5,4±4,85 (3,3)	9,42±6,49 (7,2)	0,006*

Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

pARDS kliniği olan hastaların 1. gün ve 3. gün hem IL-8, hem de TM düzeyleri, pARDS olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 21).

Tablo 22: pARDS sınıflamasına göre IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması

		ARDS			p
		Hafif	Orta	Ağır	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL 8 (ng/L)	1.gün	299,42±343,58 (299,4)	394,46±233,32 (450,5)	214,28±177,07 (161,3)	0,667
	3.gün	119,89±115,07 (119,9)	153,24±89,2 (192,8)	82,23±39,27 (73,7)	0,308
TM (ng/mL)	1.gün	12,55±12,33 (12,6)	16,57±7,23 (20,4)	11,51±4,77 (10,9)	0,526
	3.gün	6,99±4,98 (7)	13,24±7,77 (14,4)	6,29±3,23 (5,4)	0,260

Kruskal Wallis Test

pARDS sınıflamasına göre 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 22).

Tablo 23: Sepsis varlığına göre IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması

		Sepsis Yok	Sepsis Var	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL 8 (ng/L)	1.gün	201,58±210,28 (133,7)	162,79±171,89 (92,4)	0,499
	3.gün	113,92±107,26 (83,7)	79,33±69,58 (43,5)	0,182
TM (ng/mL)	1.gün	9,64±6,81 (8,1)	8,79±6,94 (6,1)	0,532
	3.gün	7,55±6,23 (5,4)	5,75±5,03 (3,6)	0,250

Mann Whitney U Test

Sepsis görülen ve görülmeyen hastalar arasında 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo 23).

Tablo 24: NIV/MV'ye göre IL-8 ve TM düzeyi değerlendirilmesi

		NIV	MV	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL 8 (ng/L)	1.gün	140,01±148,94 (73,3)	205,38±208,85 (121,1)	0,341
	3.gün	84,44±66,03 (70,5)	101,6±101,77 (68,5)	0,972
TM (ng/mL)	1.gün	7,69±5,71 (5,4)	10,1±7,37 (9)	0,372
	3.gün	5,31±3,5 (3,7)	7,35±6,54 (4,6)	0,609

Mann Whitney U Test

NIV ve MIV uygulanan çocuklar arasında 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo 24). Benzer şekilde kan ürünü ihtiyacı açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 25).

Tablo 25: Kan ürünü ihtiyacına göre IL-8 ve TM düzeylerinin karşılaştırılması

		Kan ürünü ihtiyacı yok	Kan ürünü ihtiyacı var	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL 8 (ng/L)	1.gün	138,38±157,96 (63,9)	196,19±199,54 (110,7)	0,508
	3.gün	107,24±125,36 (42,4)	90,48±73,33 (73,4)	0,955
TM (ng/mL)	1.gün	7,46±5,6 (5,4)	9,82±7,2 (9)	0,533
	3.gün	6,54±6,16 (3,7)	6,58±5,49 (4,9)	0,858

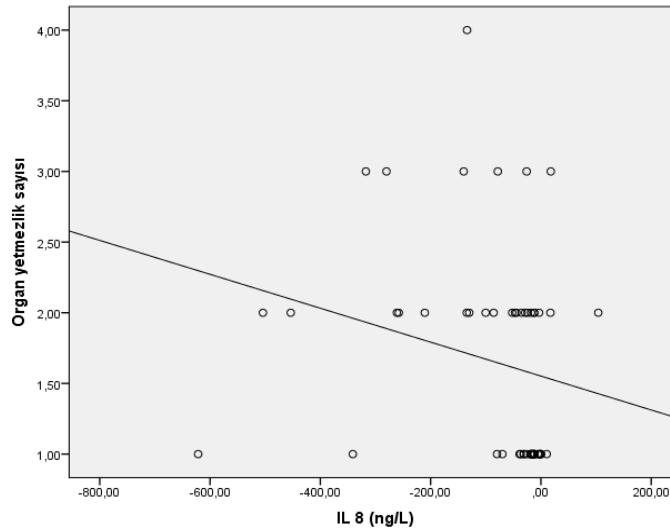
Mann Whitney U Test

Tablo 26: 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri farkı ile klinik korelasyon ilişkisi

		1.gün-3. gün değişim	
		IL 8 (ng/L)	TM (ng/mL)
PRISM (1.gün-3.gün değişim)	r	-0,074	-0,180
	p	0,589	0,188
PELOD (1.gün-3.gün değişim)	r	-0,059	-0,106
	p	0,668	0,441
OFİ (1.gün-3.gün değişim)	r	-0,045	-0,068
	p	0,746	0,622
OSİ (1.gün-3.gün değişim)	r	-0,254	-0,243
	p	0,147	0,167
S/F (1.gün-3.gün değişim)	r	0,148	0,007
	p	0,522	0,975
Organ yetmezlik sayısı	r	-0,372	-0,339
	p	0,005*	0,011*
Çocuk yoğun bakım yatış gün sayısı	r	-0,263	-0,292
	p	0,052	0,030*

Spearman's rho korelasyon testi * $p < 0.05$

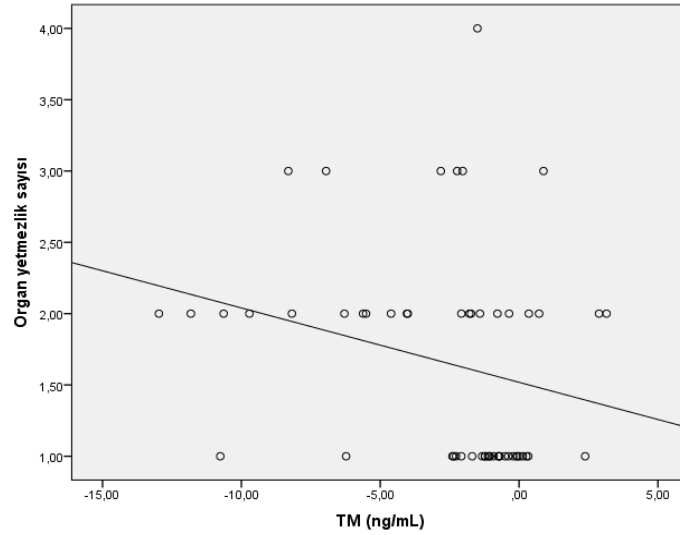
PRISM:Pediatric Mortalite Risk Skorlaması, **PELOD:**Pediatric Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru, **OFİ:**Organ Failure Index, **OSİ:**Oksijen Saturasyon İndeksi, **S/F:** Saturasyon/FiO₂



Şekil 9: 1.gün ve 3. gün IL-8 farkı ile organ yetmezlik sayısı arasındaki ilişki

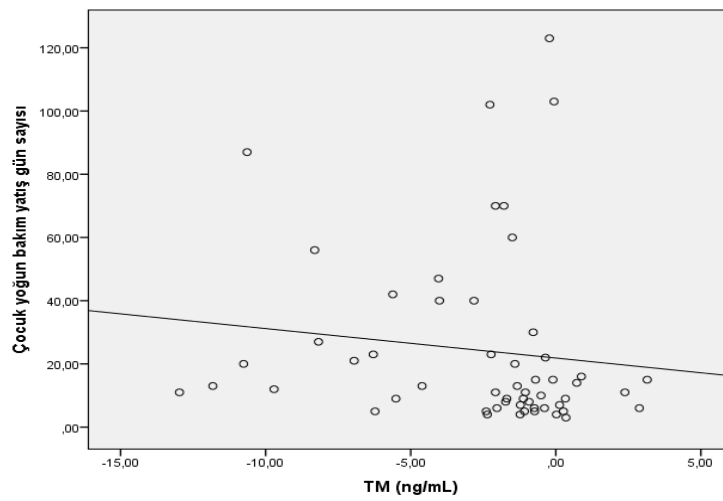
1.gün ve 3. gün IL-8 farkı ile organ yetmezlik sayısı arasında negatif yönlü, orta düzeyli (%37.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0.005$; $p<0.05$). (Grafik 7)

1.gün ve 3. gün IL-8 farkı ile ÇYBÜ gün sayısı, PRISM, PELOD, OFI, OSİ skorları ve S/F oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 10: 1.gün ve 3. gün TM farkı ile organ yetmezlik sayısı arasındaki ilişki

1.gün ve 3. gün TM farkı ile organ yetmezlik sayısı arasında negatif yönlü, orta düzeyli (%33.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.011$; $p<0.05$). (Grafik 8).



Şekil 11: 1.gün ve 3. gün TM farkı ile ÇYBÜ gün sayısı arasındaki ilişki

1.gün ve 3. gün TM farkı ile ÇYBÜ gün sayısı arasında negatif yönlü, zayıf düzeyli (%29.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.030$; $p<0.05$).

1.gün ve 3. gün TM farkı PRISM, PELOD, OFI, OSİ skorları ve S/F oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 27: Prognoza göre IL 8 ve TM farkının karşılaştırılması

	IL 8 fark (ng/L)	TM fark (mg/L)
Prognoz	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Sağ kalan	-60,90±128,70 (-18,2)	-1,84±3,40 (-0,98)
Kaybedilen	-164,43±147,69 (-100,2)	-5,08±3,43 (-4,61)
p	0,219	0,096

Mann Whitney U Test

Sağ kalan hastalarla kaybedilen hastalar arasında IL8 ve TM farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 28: ÇYBÜ yatış gün sayısına göre 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyi değerlendirilmesi

		5 gün altı (n=4)	5 gün ve üzeri (n=51)	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
IL 8 (ng/L)	1.gün	69,54±56,74 (44,5)	189,12±193,69 (108,4)	0,103
	3.gün	50,57±25,47 (52,3)	98,54±91,91 (73,1)	0,305
TM (ng/mL)	1.gün	3,98±2,51 (2,8)	9,59±6,9 (8,1)	0,071
	3.gün	3,18±1,63 (2,9)	6,84±5,75 (4,8)	0,186

Mann Whitney U Test

ÇYBÜ gün sayısı <5 gün olan hastalar ile ≥ 5 gün olan hastalar arasında 1. gün ve 3. gün IL-8 ve TM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo 28).

Tablo 29: 1. gün IL-8 ve TM düzeyleri ile ilişkili korelasyonlar

1.gün		1.gün IL 8	1.gün TM
Çocuk yoğun bakım yatış gün sayısı	r	0,177	0,206
	p	0,196	0,132
NIV/MIV gün sayısı	r	0,199	0,224
	p	0,145	0,100
Organ yetmezlik sayısı	r	0,438	0,447
	p	0,001*	0,001*
PRISM skoru	r	0,206	0,209
	p	0,131	0,125
PELOD skoru	r	0,283	0,238
	p	0,036*	0,080
OFI skoru	r	0,187	0,154
	p	0,171	0,263
OSİ	r	0,215	0,205
	p	0,222	0,245
S/F oranı	r	-0,135	-0,075
	p	0,559	0,746
ALT (u/L)	r	0,232	0,213
	p	0,089	0,118
AST (u/L)	r	0,310	0,333
	p	0,021*	0,013*
BUN (mg/dl)	r	0,195	0,160
	p	0,154	0,242
Kreatinin (mg/dl)	r	-0,032	-0,040
	p	0,815	0,774
+Albumin (g/dl)	r	-0,180	-0,281
	p	0,189	0,038*
+T.protein (g/L)	r	-0,146	-0,275
	p	0,287	0,042*
Kalsiyum (mg/dl)	r	0,084	0,056
	p	0,542	0,684
CRP (mg/L)	r	-0,213	-0,166
	p	0,119	0,227
PCT (ng/ml)	r	0,180	0,227
	p	0,188	0,096
+Hemoglobin (g/dl)	r	-0,127	-0,219
	p	0,355	0,108

WBC (10 ³ /uL)	r	-0,016	0,024
	p	0,908	0,864
+PLT (10 ³ /uL)	r	-0,170	-0,162
	p	0,215	0,238
INR	r	0,089	0,132
	p	0,520	0,336
APTT (sn)	r	0,225	0,283
	p	0,099	0,036*

Spearman's rho korelasyon testi

+Pearson korelasyon testi

**p<0.05*

PRISM:Pediatrik Mortalite Risk Skorlaması, **PELOD**:Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru, **OFI**:Organ Failure Index, **OSİ**:Oksijen Saturasyon İndeksi, **S/F**: Saturasyon/FiO₂, **IL-8**: İnterlökin-8, **TM**: Trombomodulin, **ALT**:Alanin Aminotransferaz, **AST**:Aspartat aminotransaminaz, **BUN**: Kan üre azotu, **T.protein**: Total protein, **CRP**: C Reaktif Protein,**PCT**: Prokalsitonin, **WBC**:Beyaz küre sayısı, **PLT**:Platelet

1.gün IL 8 düzeyi ile organ yetmezlik sayısı, PELOD skoru, AST düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.05). (Tablo 29).

1.gün TM düzeyi ile organ yetmezlik sayısı, AST, aPTT arasında pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05). 1.gün TM düzeyi ile albümin, total protein düzeyi arasında negatif yönlü, zayıf düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.05).

Tablo 30: Hastaların prognozlarına göre klinik özellik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		Sağ kalan	Kaybedilen	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş (ay)		68,9±69,03 (37)	48,85±55,77 (16)	¹ 0,545
ÇYBÜ gün sayısı		20,79±26,16 (11)	35,62±32,13 (21)	¹ 0,026*
NIV/MIV gün sayısı		16,12±25,86 (6,5)	26,85±22,75 (20)	¹ 0,002*
Organ yetmezlik sayısı		1,55±0,71 (1)	2±0,82 (2)	¹ 0,055
IL8 (ng/L)	1.gün	150,53±174,19 (67,9)	276,98±211,3 (173,3)	¹ 0,016*
	3.gün	89,63±93,69 (51,2)	112,56±75,13 (83,1)	¹ 0,191
TM (ng/ml)	1.gün	7,93±6,3 (5,4)	13,2±7,17 (11,8)	¹ 0,020*
	3.gün	6,09±5,67 (3,7)	8,12±5,4 (7,3)	¹ 0,143
PRISM skoru	1.gün	8,62±5,22 (8)	12±4,06 (12)	¹ 0,013*

	3.gün	5,26±4,54 (2,5)	10,23±5,21 (10)	¹ 0,001*
PELOD skoru	1.gün	12,5±7,77 (11)	17,46±6,92 (20)	¹ 0,008*
	3.gün	7,4±6,13 (10)	13,69±4,46 (12)	¹ 0,001*
OFI skoru	1.gün	1,36±1,03 (1)	2,38±1,04 (2)	¹ 0,002*
	3.gün	0,93±1 (1)	2,15±1,21 (2)	¹ 0,001*
OSİ	1.gün	7,7±3 (8)	11,62±3,82 (12)	¹ 0,002*
	3.gün	6,18±3,35 (6)	10,39±4,04 (10,2)	¹ 0,003*
ALT (u/L)	1.gün	142,79±565,33 (22)	82,38±126,45 (41)	¹ 0,451
	3.gün	57,9±128,64 (22,5)	74,15±123,69 (28)	¹ 0,827
AST (u/L)	1.gün	259,05±950,06 (42)	176,23±239,6 (87)	¹ 0,094
	3.gün	65±137,86 (26,5)	108,62±152,65 (37)	¹ 0,156
BUN (mg/dl)	1.gün	25,87±24,47 (17,9)	37,12±38,09 (18,6)	¹ 0,759
	3.gün	18,51±19,48 (13,5)	27,22±24,88 (24)	¹ 0,242
Kreatinin (mg/dl)	1.gün	0,43±0,36 (0,3)	0,42±0,42 (0,3)	¹ 0,585
	3.gün	0,33±0,31 (0,3)	0,39±0,27 (0,2)	¹ 0,345
Albumin (g/dl)	1.gün	3,42±0,67 (3,4)	3,18±0,54 (3,2)	² 0,255
	3.gün	3,35±0,47 (3,4)	3,12±0,32 (3,1)	² 0,107
T.protein (g/L)	1.gün	54,22±11,62 (54)	50,54±8,68 (51)	² 0,298
	3.gün	55,42±8,81 (56)	47,8±6,27 (48)	² 0,006*
Kalsiyum (mg/dl)	1.gün	8,82±0,68 (8,9)	8,59±0,81 (8,7)	¹ 0,518
	3.gün	9,06±0,58 (9,1)	8,83±0,92 (8,8)	¹ 0,162
CRP (mg/L)	1.gün	64,63±83,14 (30,3)	62,75±70,16 (44)	¹ 0,866
	3.gün	28,86±35,29 (15,5)	72,36±84,39 (36,8)	¹ 0,025*
PCT (ng/ml)	1.gün	7,47±19,69 (0,7)	23,48±35,61 (2,2)	¹ 0,061
	3.gün	2,2±4,87 (0,3)	6,66±10,57 (1,3)	¹ 0,011*
Hemoglobin (g/dl)	1.gün	10,08±1,86 (9,9)	9,2±1,53 (9,3)	² 0,127
	3.gün	10,4±1,61 (10,2)	10,6±1,74 (10,4)	² 0,696
WBC (10 ³ /uL)	1.gün	12,47±7,57 (11,9)	9,71±10,46 (6,9)	¹ 0,076
	3.gün	9,32±5,44 (8,7)	10,32±9,09 (9,3)	¹ 0,905
PLT (10 ³ /uL)	1.gün	250,26±138,96 (243)	148±154,93 (82)	² 0,028*
	3.gün	266,81±160,51 (242)	106,77±95,75 (80)	² 0,001*
INR	1.gün	1,27±0,41 (1,2)	1,45±0,52 (1,3)	¹ 0,294
	3.gün	1,24±0,24 (1,2)	1,5±0,75 (1,3)	¹ 0,099

¹Mann Whitney U Test

²Student t test

*p<0.05

PRISM:Pediatric Mortalite Risk Skorlaması, **PELOD:**Pediatric Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru, **OFI:**Organ Failure Index, **OSİ:**Oksijen Saturasyon İndeksi, **IL-8:** İnterlöklin-8, **TM:** Trombomodulin, **ALT:**Alanin Aminotransferaz, **AST:**Aspartat aminotransaminaz, **BUN:** Kan üre azotu, **T.protein:** Total protein, **CRP:** C Reaktif Protein,**PCT:** Prokalsitonin, **WBC:**Beyaz küre sayısı, **PLT:**Platelet

Proгноза ile hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı($p>0.05$).

Kaybedilen hastaların 1. gün IL-8 düzeyleri, sağ kalanlardan daha yüksekti ($p:0.016$; $p<0.05$), 3. gün IL8 düzeyleri açısından bir fark yoktu ($p>0.05$).

Kaybedilen hastaların 1. gün TM düzeyleri, sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.020$; $p<0.05$), 3. gün TM düzeyleri açısından bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Kaybedilen hastaların ÇYBÜ yatış gün sayıları, NIV/MV gün sayıları, PRİSM, PELOD, OSİ, OFİ skorları, 3. gün CRP ve PCT düzeyleri sağ kalanlara göre daha yüksek, 3. gün t.protein düzeyi ve 1. ve 3. gün PLT sayıları daha düşüktü, diğer parametreler açısından bir fark yoktu. (Tablo 30).

Tablo 31: Mortaliteye ilişkin değerlendirmeler

		Sağ	Ex	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	18 (%42,9)	8 (%61,5)	¹ 0,389
	Kız	24 (%57,1)	5 (%38,5)	
NIV/MIV	NIV	21 (%50)	0 (%0)	² 0,001*
	MIV	21 (%50)	13 (%100)	
Sepsis		19 (%45,2)	11 (%84,6)	¹ 0,030*
pARDS		6 (%14,3)	10 (%76,9)	² 0,001*
Kan ürünü ihtiyacı		28 (%66,7)	12 (%92,3)	² 0,086
İnotrop ilaç ihtiyacı		8 (%19)	7 (%53,8)	² 0,029*

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact Test

* $p<0.05$

NIV: Non invaziv Mekanik Ventilasyon, **MIV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon, **pARDS:** Pediatrik Akut Respiratuvar Distres Sendromu

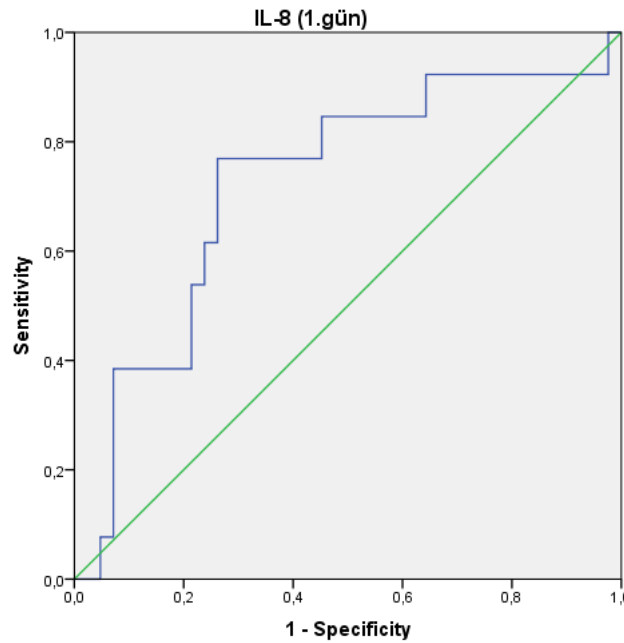
Kaybedilen hastaların MV desteği ve inotrop ilaç ihtiyacı, sepsis ve ARDS oranı sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı. (Tablo 31).

Tablo 32: Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	OR	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
IL8 (ng/L) (1. gün)	1,017	0,999	1,034	0,047*
PCT (ng/ml) (3. gün)	0,639	0,366	1,116	0,115
PLT (10 ³ /uL) (3. gün)	0,972	0,946	0,999	0,044*
PELOD (1. gün)	0,657	0,417	1,035	0,070
OFI (1. gün)	11,418	0,624	209,042	0,021*
OSİ (1. gün)	2,733	0,887	8,418	0,040*

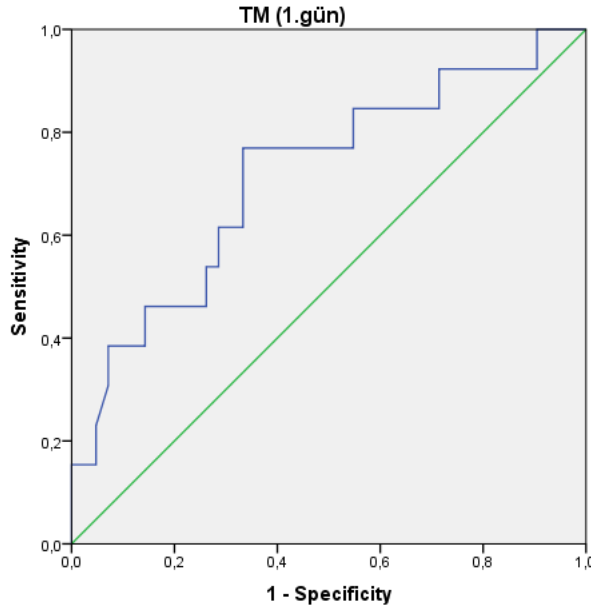
PELOD:Pediatric Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru, **OFI:**Organ Failure Index, **OSİ:**Oksijen Saturasyon İndeksi, **IL-8:** İnterlökin-8, **PCT:** Prokalsitonin, **PLT:** Platelet

Mortaliteye etki eden risk faktörlerini değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapıldı; modelin anlamlı ($p:0.001$; $p<0.05$) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0.755 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%88.2) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele 1. gün IL-8, 3. gün PLT, 1. gün OFI ve 1.gün OSİ skorlarının etkileri istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). 1.gün IL8 düzeyi yüksekliğinin mortaliteyi 1.017 kat, 3. gün PLT düşüklüğünün 0.972 kat, 1. gün OFI skoru yüksekliğinin ise 11.418 kat ve 1. gün OSİ skoru yüksekliğinin ise 2.733 kat arttırıcı etkisi olduğu görüldü.

**Şekil 12:** Prognoz için 1. gün IL-8 düzeyi cut off noktası tayini

Mortalite öngörüsü 1. gün IL-8 düzeyi için ROC eğrisi çizildi. Eğri altında kalan alan 0.723, standart hatası 0.08'dir. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.009$; $p<0.05$). Mortalite öngörüsünde 1. gün IL-8 düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >154.7 ng/L idi. Bu değerin duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %73.8 olarak bulundu.(Grafik 10).

Mortalite tanısında 1.gün TM düzeyi için cut off noktası tayini



Şekil 13: Prognoz için 1. gün TM düzeyi cut off noktası tayini

Mortalite öngörüsü için 1. gün TM düzeyi için ROC eğrisi çizildi. Eğri altında kalan alan 0.715, standart hatası 0.09'dur. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.014$; $p<0.05$). Mortalite öngörüsünde 1. gün TM düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >8.4 ng/mL idi. Bu değerin duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %66.7 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Trombomodulin, endotelial ve pulmoner kapiller transmembran proteindir, koagülasyon ve inflamasyonda aktif rol alır. Normalde dolaşımdaki miktarı çok düşüktür, sepsis ve ARDS gibi inflamatuvar durumların varlığında plazma düzeyi artar (42).

Endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin (TM), solunum yetmezliği ve ARDS için bir biyolojik gösterge olmaya adaydır. TM, akciğer gelişiminde de önemli rol oynar, farklı organların endotel hasarına yanıt olarak artar, ancak en çok akciğerlerde eksprese olur. Artmış plazma TM düzeyi, inflamasyonu, endotel hasarını ve tromboza karşı eğilimi yansıtır (3). Akut respiratuvar distres sendromlu (ARDS) erişkinlerde yapılan çalışmada artmış sTM düzeyinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). 2001 yılında yayınlanan çalışmada, septik menenjitli olan çocuk hastalarda lokal endotelial trombomodulin kaybı ve plazma sTM düzeyinde artış olduğu ortaya konmuştur (60).

Monteiro ve ark. (4) akut solunum yetmezliği olan ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan 432 pediatrik hastada entübasyonun ilk 5 gününde sTM düzeylerinin 16.6 ile 670.9 ng/mL arasında olduğunu, yüksek sTM düzeylerinin artmış 90 günlük mortalite ($p:0.02$) ve kötü OI ($p<0.001$) ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Benzer şekilde hem başlangıçtaki hem de izlemdeki sTM düzeyleri ile ekstrapulmoner çoklu organ yetmezliği riski ve hipoksik solunum yetmezliğinin ağırlığıyla ile de ilişkili olduğunu ortaya koydular. Artmış sTM düzeyinin ARDS'li hastalarda ölü alan ventilasyonunun artışını yansıttığını belirttiler. Bu bulgular, akut solunum yetmezliği patogeneğinde vasküler hasarın rol oynadığını, tedavi hedeflerinin belirlenmesinde potansiyel katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda invaziv mekanik ventilasyon uygulanan ARDS'li hastaların entübasyonun ilk 3 gününde bakılan TM değerleri ARDS olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

Orwoll ve ark. (61), akciğer hasarı tanısı alan 243 çocuk hastayı içeren prospektif çalışmalarında sTM düzeyinin artmış mortalite oranı ve daha fazla organ disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu ($p<0.01$ ve $p<0.02$), bu ilişkinin yaş, oksijenasyon defekti ve akut böbrek hasarından bağımsız olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda

literatürle uyumlu olarak yüksek TM düzeyi ile organ yetmezlik sayısı arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%44.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). Benzer şekilde 24. Saatte ölçülen yüksek TM düzeyleri artmış mortalite oranı ile ilişkiliydi ($p:0.020$; $p<0.05$).

2017 yılında yayınlanan, daha önce sağlıklı olan ve septik şok nedeniyle ÇYBÜ'nde yatırılan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, 1 ve 3. gün bakılan serum trombomodulin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirildi. Benzer şekilde kaybedilen hastaların sTM düzeyi yaşayan hastalarinkinden belirgin olarak daha yüksekti (9.9 mU/mL ve 4.4 mU/mL, $p:0.046$). Serum trombomodulin düzeyi ile 1. gün PRISM, PELOD, P-MOD ve DIC skorları arasında pozitif bir korelasyon saptandı (43). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubundaki çocukların 1. gün bakılan serum TM düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Ancak serum trombomodulin düzeyi ile 1. Gün PRISM, PELOD, OFİ skorları ve sepsis arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan hayvan deneylerinde rekombinant sTM'nin septik farelerde mikrovasküler alanda lökosit adezyonunu baskılayarak, trombus formasyonunu azaltarak ve endotelial hasarı önleyerek koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (62). Farelerde yapılan diğer bir çalışmada elde edilen veriler LPS-kaynaklı ARDS'de sTM'nin koruyucu etkileri olduğunu düşündürmüştür (63).

Erişkinlerde DIC tanısı olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, rekombinant sTM ile tedavi ve heparin tedavisi karşılaştırılmış, sTM ile tedavinin daha belirgin iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (5).

Carlton ve ark.(64) akut solunum yetmezliği olan ve entübe edilerek mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada, entübasyonun ilk gününde fonksiyonel bozulma ile serum IL-8 ve serum trombomodulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, ancak fonksiyonel durumu bozulan hastalarda bozulmayanlara göre 2. ve 3. günde serum trombomodulin düzeyinin daha yüksek bulunduğunu bildirdiler.

IL-8, TNF ve IL-1 gibi klasik proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile monosit, makrofaj, fibroblast ve endotelial hücrelerden salınır. Sağlıklı çocuklarda genellikle ölçülemeyecek düzeydedir, özellikle inflamasyonun uyarıldığı durumlarda düzeyi

artar(6) . Çocuklarda pARDS başlangıcında ölçülen IL-8 düzeyinin kötü seyir ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonun devam ettiği, özellikle pARDS'li solunum yetmezliği olan çocuk hastalarda seri olarak ölçülen IL-8 düzeylerinin tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. 2017 de Zinter ve ark.nın (8) yaptığı çok merkezli bir çalışmada pARDS'li çocuk hastalarda IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-R2 nin mortalite ile güçlü bir ilişkisinin olduğu, çalışılan bu biyomarkerlar ile OI ve PRISM skoru arasında pozitif yönlü bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun IL-8 düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). ARDS'li hastalarda 1. gün bakılan serum IL-8 düzeyi ARDS'li olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p:0.001$; $p<0.05$). Çalışmamızda 1. gün serum IL-8 düzeyi ile organ yetmezlik sayısı ve PELOD skoru arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$).

İnflamatuvar yanıtın erken dönemlerinde salınan, klasik proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF ve IL-1 tarafından IL-8 sekresyonu uyarılır. IL-8 toksinler ya da enfeksiyonlar nedeniyle oluşan hasarlarda akciğer endotel hücrelerinden salgılanır. Bronkoalveoler lavajda IL-8 konsantrasyonunun entübe olan hastalarda kontrol grubuna göre 5-10 kat daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (65). ARDS'li erişkin hastalarda hem plazma hem de bronkoalveoler lavaj sıvısında artmış IL-8 düzeyleri ile ölüm ve çoklu organ yetmezlikleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (64).

Pediyatrik çalışmaların bir kısmında hastalığın başında IL-8 artışı gösterilmiştir (8,65) . Ancak hastalığın başlangıcından sonra da inflamasyonun devam ettiği akut solunum yetmezlikli hastalarda ve özellikle pARDS'de plazma IL-8 düzeyinin ölçülmesi tedaviye yanıtın ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bizim çalışmamızda pARDS tanılı hastaların 1. gün bakılan IL-8 seviyeleri 3. güne göre daha yüksek saptandı. IL-8 seviyesindeki azalma ile 1. ve 3. gün ölçülen PRISM, PELOD ve OFI skorları arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. IL-8 seviyesinde düşüşün iyi prognozla ilişkili olduğu gösterildi.

Hall ve ark.(66) H1N1 virüs enfeksiyonu ile IL-8 düzeyi arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösterdiler. Bu hastalarda IL-8 düzeyinin diğer influenza subtipleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulduklarını belirttiler (ort 55(13-201) pg/mL ve 0(0-13) pg/mL, $p<0.001$). Benzer şekilde IL-8 düzeyinin *staphylococcus aureus*

enfeksiyonlarında diğer mikroorganizmalara göre daha yüksek olduğunu bildirdiler (164 pg/mL ve 6.1 pg/mL, p:0.0002). Bizim çalışmamızda hastaların solunum yolu paneli ve kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar değerlendirilmedi.

Li ve ark. (67) Covid-19 lu hastalarda, semptomlar hafif bile olsa serum IL-8 düzeyinin kolayca saptanabildiğini, aynı hastada farklı hastalık skorlarında IL-8 düzeyinin IL-6 ya göre daha iyi korelasyon gösterdiğini belirttiler.

Samransamruajkit ve ark (68). yaptıkları tek merkezli çalışmada, pARDS li hastalarda mortalite ile IL-8 düzeyi arasında ilişki bulduklarını bildiler (kaybedilen hastalarda 1500 pg/ml ve yaşayan hastalarda 261 pg/ml, p:0.001). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüksek IL-8 düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. 24. saat IL-8 düzeyi kaybedilen hastalarda 276 ng/L, sağ kalan hastalarda ise 150 ng/L olarak ölçüldü (p:0.016). (1ng/L = 1 pg/ml)

Flori ve ark. (9) solunum yetersizliği nedeniyle entübe edilen çocuk hastalarda prospektif bir çalışma gerçekleştirdiler. 22 çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılan ve 480 hastayı kapsayan bu çalışmada erken dönemde ve seri olarak ölçülen plazma IL-8 düzeyinin akut solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatörde izlenen çocuk hastalarda pARDS gelişimi ve hastaların diğer prognoz göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladılar. En yüksek IL-8 düzeylerinin entübasyonun ilk günü saptandığını, izlemde aşamalı olarak düzeyde azalma olduğunu bildirdiler. Hasta subgruplarına bakıldığında en yüksek düzeyler sepsisli hasta grubunda saptanırken, en düşük düzeylerin ise astım grubunda olduğu bildirildi. Serum IL-6 düzeyleri pARDS olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksekti. Benzer şekilde kaybedilen hastalarda yaşayan hastalara göre serum IL-8 düzeyinin 4-12 kat daha yüksek olduğu belirtildi. Serum IL-8 düzeyi ile mortalite, mekanik ventilasyon süresi, ÇYBÜ gün sayısı ile ilişkili saptanırken pARDS gelişimi açısından bir ilişki bulunamadı. Bizim çalışmamızda solunum yetmezliği olan hastalara invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon ile solunum desteği verildi. NIV ve MV uygulanan hastalar arasında 1. gün ve 3. gün IL-8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Yapılan çalışmalardan farklı olarak pARDS gelişen hastalarda IL-8 seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı. En yüksek IL-8 seviyesi entübasyonun 1. gününde olup (180,4 ng/L) 3. günde azalma (95,05 ng/L) gözlemlendi. Sepsis olan ve olmayan hasta grupları arasında IL-8 düzeyi açısından anlamlı bir farklılık

saptanmadı. ÇYBÜ gün sayısı ile serum IL-8 düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli olması, solunum yolu viral multiplex incelemesi ve trakeal aspirat kültürü üremeleriyle saptanan viral ve bakteriyel patojenler ile serum TM ve IL-8 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmemesidir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız Mart 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında, 29'u (%52,7) kız, 26'sı (%47,3) erkek olmak üzere toplam 55 hasta ile yapıldı
2. Yaşları 1 ay ile 191 ay arasında değişmekte olup yaş ortalaması 64.16 ± 66.21 , medyan yaş 37 aydı.
3. Yaş ve cinsiyetleri benzer 18 hasta kontrol grubu olarak tanımlandı.
4. Çocuk yoğun bakım ünitesi yatış süreleri (3-123 gün) ortalaması 24.29 ± 28.09 idi.
5. Hastaların 47,3'ü solunum yetmezliği tanısı ile ÇYBÜ'ne yatırıldı.
6. Hastaların %81.8'inin altta yatan hastalığı vardı, %54.5'i sepsis ve %29.1'i ARDS kliniğine sahipti.
7. Hastaların %38.2'sine NIV, %61.8'ine MIV ile solunum desteği verildi. NIV/MIV gün ortalaması 18.65 ± 25.37 idi.
8. Hastaların sağkalım oranı %76.4 idi.
9. Hasta grubu ile kontrol grubunun 1. gün IL-8 ve TM düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun IL-8 ve TM düzeyi kontrol grubununkine göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p:0.011$ ve $p:0.021$).
10. Hastaların 3. gün serum IL-8 ve TM düzeylerinde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p:0.001$; $p<0.05$).
11. Hastaların 1. gün CRP, PCT, WBC, ALT, AST, BUN, kreatinin, laktat ve PaCO_2 düzeylerinde 3. günde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 3.günde kalsiyum, kan gazı pH, HCO_3 istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$).
12. Hastaların 3. gün PRISM, PELOD, OFİ, OSİ skorlarında 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma saptandı.
13. NIV desteği sağlanan hastaların 3. gün S/F oranında 1. güne göre görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
14. pARDS kliniği olan hastaların 1. gün ve 3. gün hem IL-8, hem de TM düzeyleri, pARDS olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.05$).
15. 1.gün ve 3. gün IL-8 farkı ile organ yetmezlik sayısı arasında negatif yönlü, orta düzeyli (%37.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p:0.005$; $p<0.05$).

16. 1.gün ve 3. gün TM farkı ile organ yetmezlik sayısı arasında negatif yönlü, orta düzeyli (%33.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.011$; $p<0.05$).
17. 1.gün ve 3. gün TM farkı ile ÇYBÜ gün sayısı arasında negatif yönlü, zayıf düzeyli (%29.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.030$; $p<0.05$).
18. 1.gün IL 8 düzeyi ile organ yetmezlik sayısı, PELOD skoru, AST düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$).
19. 1.gün TM düzeyi ile organ yetmezlik sayısı, AST, aPTT arasında pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$).
20. 1.gün TM düzeyi ile albümin, total protein düzeyi arasında negatif yönlü, zayıf düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$).
21. Kaybedilen hastaların MV desteği ve inotrop ilaç ihtiyacı, sepsis ve ARDS oranı sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı.
22. Mortalite öngörüsünde 1. gün IL-8 düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >154.7 ng/L idi. Bu değerin duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %73.8 olarak bulundu.
23. Mortalite öngörüsünde 1. gün TM düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >8.4 ng/mL idi. Bu değerin duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %66.7 olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda solunum yetmezliği nedeniyle invaziv ve noninvaziv solunum desteği alan çocuk hastalarda yüksek TM ve IL-8 düzeyleri, oksijenasyonda bozulma, daha yüksek mortalite oranı ve daha fazla organ yetmezliği sayısı ile ilişkili saptandı. pARDS'li hastalarda daha yüksek saptanan sTM ve IL-8 düzeylerinin akciğer vasküler hasarının ve inflamasyonun bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların izleminde IL-8 ve TM düzeylerinde görülen tedrici azalma, bu parametrelerin hem tedavi hedefinin belirlenmesinde hem de prognozu öngörmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak TM ve IL-8 'in biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 12 Ağustos 1967;2(7511):319-23.
2. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. Mayıs 2015;43(5):937-46.
3. Conway EM. Thrombomodulin and its role in inflammation. *Semin Immunopathol*. Ocak 2012;34(1):107-25.
4. Monteiro ACC, Flori H, Dahmer MK, Sim MS, Quasney MW, Curley MAQ, vd. Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care*. 03 Ağustos 2021;25(1):271.
5. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, vd. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 28 Mayıs 2019;321(20):1993-2002.
6. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:434010.
7. Haugen J, Chandyo RK, Brokstad KA, Mathisen M, Ulak M, Basnet S, vd. Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138978.
8. Zinter MS, Orwoll BE, Spicer AC, Alkhouli MF, Calfee CS, Matthay MA, vd. Incorporating Inflammation into Mortality Risk in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. Mayıs 2017;45(5):858-66.
9. Flori H, Sapru A, Quasney MW, Gildengorin G, Curley MAQ, Matthay MA, vd. A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 17 Nisan 2019;23(1):128.
10. Friedman ML, Nitu ME. Acute Respiratory Failure in Children. *Pediatr Ann*. 01 Temmuz 2018;47(7):e268-73.
11. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl*. Kasım 2003;47:3s-14s.
12. Yıldızdaş D, Yılmaz HL(2018) Çocuk Yoğun Bakımı 2.Baskı (Ankara:Akademisyen Kitabevi).
13. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, vd. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 19 Mart 2011;377(9770):1011-8.
14. Arzu Mirici, Elif Babaoğlu, Pınar Mutlu. Göğüs Hastalıkları. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi-22; 2019. M1-11.
15. Yalçın EG, Kiper N. Çocuklarda Akut Solunum Yetmezliği. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(1):32-37.

16. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(10300):622-37.
17. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, vd. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. Ekim 2012;38(10):1573-82.
18. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 04 Mayıs 2000;342(18):1334-49.
19. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, vd. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):225-32.
20. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respir Care*. Haziran 2017;62(6):718-31.
21. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. Haziran 2015;16(5 Suppl 1):S23-40.
22. Schouten LRA, Velkamp F, Bos AP, van Woensel JBM, Serpa Neto A, Schultz MJ, vd. Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. Nisan 2016;44(4):819-29.
23. Wong JJM, Jit M, Sultana R, Mok YH, Yeo JG, Koh JWJC, vd. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. Temmuz 2019;34(7):563-71.
24. Solomon R. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in India: Time for Collaborative Study? *Indian J Crit Care Med*. Ağustos 2022;26(8):896-7.
25. Pujari CG, Lalitha AV, Raj JM, Kavilapurapu A. Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit: Single-center Experience. *Indian J Crit Care Med*. Ağustos 2022;26(8):949-55.
26. Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, Tintera D, Barr J, Paintal HS, vd. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med*. Ağustos 2020;35(8):723-37.
27. Neto AS, Simonis FD, Barbas CSV, Biehl M, Determann RM, Elmer J, vd. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med*. Ekim 2015;43(10):2155-63.
28. Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res*. Şubat 2012;4(1):7-16.
29. Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome? *Respir Care*. Ekim 2011;56(10):1539-45.

30. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, vd. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med.* Aralık 2013;39(12):2083-91.
31. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest.* Eylül 1971;60(3):233-9.
32. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* Haziran 2015;16(5):428-39.
33. Cheifetz IM. Invasive and Noninvasive Pediatric Mechanical Ventilation. *RESPIRATORY CARE.* 2003;48(4).
34. Amaddeo A, Moreau J, Frapin A, Khirani S, Felix O, Fernandez-Bolanos M, vd. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: Initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol.* Eylül 2016;51(9):968-74.
35. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Ocak 2001;163(1).
36. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 Şubat 2013;2013(2):CD003844.
37. Kalkan G, Akkuzu E. Basic Mechanical Ventilation in Children. *Turkish J Pediatr Dis.* 06 Haziran 2017;
38. Joshua Nagler, MD, MHPedIra M Cheifetz, MD, FCCM, FAARC. Initiating mechanical ventilation in children - UpToDate.
39. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nisan 1981;78(4):2249-52.
40. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost.* Temmuz 2003;1(7):1515-24.
41. Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011;9(s1):168-73.
42. Martin FA, Murphy RP, Cummins PM. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 15 Haziran 2013;304(12):H1585-97.
43. Lin JJ, Hsiao HJ, Chan OW, Wang Y, Hsia SH, Chiu CH. Increased serum thrombomodulin level is associated with disease severity and mortality in pediatric sepsis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182324.
44. Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Kangelaris K, Hansen H, Pawlikowska L, vd. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* Mart 2015;41(3):470-8.
45. Okamoto T, Tanigami H, Suzuki K, Shimaoka M. Thrombomodulin: A Bifunctional Modulator of Inflammation and Coagulation in Sepsis. *Critical Care Research and Practice.* 28 Şubat 2012;2012:e614545.

46. Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* Nisan 2015;13(4):508-19.
47. Levi M. Recombinant soluble thrombomodulin: coagulation takes another chance to reduce sepsis mortality. *J Thromb Haemost.* Nisan 2015;13(4):505-7.
48. Wada H, Kawasugi K, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, vd. Sepsis-Associated DIC with Decreased Levels of Antithrombin and Fibrinogen is the Target for Combination Therapy with Thrombomodulin Alfa and Antithrombin. *TH Open.* Ocak 2023;7(1):e65-75.
49. Iba T, Hagiwara A, Saitoh D, Anan H, Ueki Y, Sato K, vd. Effects of combination therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Ann Intensive Care.* 02 Kasım 2017;7(1):110.
50. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest.* Ekim 1989;84(4):1045-9.
51. Meniailo ME, Malashchenko VV, Shmarov VA, Gazatova ND, Melashchenko OB, Goncharov AG, vd. Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. *Int Immunopharmacol.* Mart 2018;56:217-21.
52. Utgaard JO, Jahnsen FL, Bakka A, Brandtzaeg P, Haraldsen G. Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. *J Exp Med.* 02 Kasım 1998;188(9):1751-6.
53. Faeqali Jan M, Muneer Al-Khafaji H, Hasan Al-Saadi B, Aneed Al-Saedi MK. Assessment of Interleukin-8 in Bronchial Asthma in Iraq. *Arch Razi Inst.* 31 Ekim 2021;76(4):913-23.
54. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Mantelli F, Allegretti M, vd. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pharmacol.* 2021;12:808797.
55. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine.* Mayıs 2022;153:155828.
56. Shen Y, Wang D, Wang X. Role of CCR2 and IL-8 in acute lung injury: a new mechanism and therapeutic target. *Expert Rev Respir Med.* Şubat 2011;5(1):107-14.
57. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, vd. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet.* 13 Mart 1993;341(8846):643-7.
58. Kurdowska A, Noble JM, Steinberg KP, Ruzinski JT, Hudson LD, Martin TR. Anti-interleukin 8 autoantibody: interleukin 8 complexes in the acute respiratory distress syndrome. Relationship between the complexes and clinical disease activity. *Am J Respir Crit Care Med.* Şubat 2001;163(2):463-8.
59. Bime C, Casanova N, Oita RC, Ndukum J, Lynn H, Camp SM, vd. Development of a biomarker mortality risk model in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 16 Aralık 2019;23(1):410.

60. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, vd. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 09 Ağustos 2001;345(6):408-16.
61. Orwoll BE, Spicer AC, Zinter MS, Alkhouli MF, Khemani RG, Flori HR, vd. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 14 Aralık 2015;19:435.
62. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, vd. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* Ocak 2007;5(1):31-41.
63. Iba T, Aihara K, Watanabe S, Yanagawa Y, Takemoto M, Yamada A, vd. Recombinant thrombomodulin improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat LPS model. *Thromb Res.* Nisan 2013;131(4):295-9.
64. Carlton EF, Weeks HM, Dahmer MK, Quasney MW, Sapru A, Curley MAQ, vd. Inflammatory Biomarkers Are Associated With a Decline in Functional Status at Discharge in Children With Acute Respiratory Failure: An Exploratory Analysis. *Crit Care Explor.* Temmuz 2021;3(7):e0467.
65. Todd DA, Marsh MJ, George A, Henderson NG, Barr H, Sebastian S, vd. Surfactant phospholipids, surfactant proteins, and inflammatory markers during acute lung injury in children. *Pediatr Crit Care Med.* Ocak 2010;11(1):82-91.
66. Hall MW, Geyer SM, Guo CY, Panoskaltis-Mortari A, Jouvet P, Ferdinands J, vd. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza: a multicenter study. *Crit Care Med.* Ocak 2013;41(1):224-36.
67. Li L, Li J, Gao M, Fan H, Wang Y, Xu X, vd. Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease-2019 Patients. *Front Immunol.* 2020;11:602395.
68. Samransamruajkit R, Jiratanawong K, Siritantiwat S, Chottanapan S, Deelodejanawong J, Sritippayawan S, vd. Potent inflammatory cytokine response following lung volume recruitment maneuvers with HFOV in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol.* Eylül 2012;30(3):197-203.