

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA
PENTRAKSİN III (PTX-3) DÜZEYLERİ**

Dr. Mehmet Özgür ARSLANOĞLU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA
PENTRAKSİN III (PTX-3) DÜZEYLERİ**

Dr. Mehmet Özgür ARSLANOĞLU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Mehmet Özgür ARSLANOĞLU'na ait "Yenidoğan solunum sistemi hastalıklarında pentraxin III (PTX-3) düzeyleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 13 Nisan 2012

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarihli Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde önemli katkıları olan, Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT ve Prof. Dr. Neslihan TEKİN'e, bu araŐtırmayı yaparken her aŐamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Doç.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Arslanoğlu, Ö, M. Yenidoğan solunum sistemi hastalıklarında pentraksin III (PTX-3) düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Eskişehir, 2012.

Solunum sistemi hastalıkları yenidoğan döneminin sık ve hayatı tehdit eden hastalık grubunu oluşturur. Term ve preterm yenidoğanlarda respiratuar distress sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) ve erken neonatal pnömoni en sık solunum sistemi hastalıklarıdır. Bu çalışmanın amacı yenidoğanda sık karşılaşılan solunum sistemi hastalıkları ile Pentraksin 3 (PTX-3) düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde Mart 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında doğan yenidoğanlardan umbilikal kord kan örnekleri daha sonra PTX3, IL-6, CRP çalışılmak üzere saklandı. Gestasyonel yaşları 23-41 hafta arasında değişen 48 preterm ve 50 term toplamda 98 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki olguların 23'ünde RDS, 36'ında YDGT, 12'sinde erken neonatal pnömoni, 27'si ise sağlıklı kontrol grubundaydı. Çalışma gruplarının antenatal ve demografik özellikleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmada umbilikal kord PTX-3 düzeyleri RDS grubunda medyan 13.7 ng/mL, erken neonatal pnömoni grubunda medyan 15.7 ng/mL, YDGT grubunda medyan 2.77 ng/mL ve kontrol grubunda ise medyan 2.41 ng/mL idi. Kord kanı PTX-3 seviyeleri RDS ve erken neonatal pnömoni grubunda YDGT ve kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı (her ikisi için; $p<0.0001$) ancak RDS ve erken neonatal pnömoni grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Umbilikal kord PTX-3 seviyeleri ile gestasyonel yaş arasında negatif korelasyon bulundu. ($r=-0.428$, $p<0.001$). Benzer şekilde umbilikal kord IL-6 düzeyleri de RDS ve erken neonatal pnömoni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Çalışmamızda erken neonatal pnömoni olgularında PTX-3 düzeylerinin yüksekliği ilk kez gösterilmiş, RDS düzeylerindeki yükseklik ise bir önceki çalışmamızı destekler niteliktedir. Umbilikal kord PTX-3 düzeylerindeki yükseklik, solunum sisteminin enfeksiyon/inflamasyon ile seyreden hastalıklarının tanımlanmasında yardımcı olabilir. PTX-3 düzeylerinin uzun dönem morbidite ve mortalite ile ilişkisi ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, pentraksin 3, PTX-3, IL-6, pnömoni, RDS

ABSTRACT

Arslanoglu O, M. Pentraxin III (PTX-3) levels in newborns with respiratory system disorders. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2012. Respiratory disorders are common and life-threatening diseases in the neonatal period. Respiratory distress syndrome, (RDS) transient tachypnea of newborn (TTN) and early neonatal pneumonia are the most common respiratory disorders in both term and preterm newborn. The aim of this study is to assess the possible association between common newborn respiratory disorders and Pentraxin 3 (PTX-3) levels. Blood samples for the evaluation of PTX3, IL-6 and CRP levels, have been obtained in newborns who were followed-up in Eskişehir Osmangazi University between March 2010 and July 2011. Ninety eight newborns (48 term, 50 preterm) gestational ages between 23 and 41 weeks, were enrolled. Enrolled newborns divided 4 different groups as RDS (n=23), TTN (n=36), early neonatal pneumonia and healthy control group (n=27). Antenatal and demographical findings are similar between the study groups ($p>0.05$). In our study, umbilical cord median PTX-3 levels are 13.7 ng/ml in RDS group, 15.7 ng/ml in early neonatal pneumonia group, 2.77 in TTN group and 2.41 in the controls. Umbilical cord median PTX-3 levels are statistically higher in RDS and early neonatal pneumonia group than the TTN group and control group ($p<0.0001$ for both) however PTX levels are similar between the RDS group and early neonatal pneumonia group ($p>0.05$). Umbilical cord PTX-3 levels were negatively correlated with gestational age ($r= -0.428$, $p<0.001$). Also, umbilical cord IL-6 levels are significantly higher in RDS group and early neonatal pneumonia group than the controls ($p<0.001$). This is the first study reporting increased cord PTX-3 levels in cases with early neonatal pneumonia and we observed increased PTX-3 levels in newborns with RDS supporting to our previous study. Increased umbilical cord PTX-3 levels could be use as marker for definition of respiratory disorders associated with infection/inflammation. Further larger studies about potential association with a PTX-3 levels among the long term morbidity and mortality also needed.

Key Words: newborn, pentraxin 3, PTX-3, IL-6, pneumonia, RDS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Solunum Sistemi Hastalıkları	3
2.1.1 Respiratuar Distres Sendromu	5
2.1.2 Yenidoğanın Geçici Takipnesi	12
2.1.3 Neonatal Pnömoni	15
3.1 Pentraksinler	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.1.Örnek Alımı	27
4.2 Sitokin Düzeyleri ve PTX-3 Ölçümleri	27
4.3 İstatistik Analiz	28
4.4.Yazım Tekniği	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP-1	Aktivator protein-1
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
BPD	Bronkopulmoner displazi
CF	Kistik fibrozis
CMV	Sitomegalovirus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C reaktif protein
CP	Serebral palsy
DiC	Dissemine intravasküler koagülasyon
EMR	Erken membran rüptürü
FIRS	Fetal inflamatuvar yanıt sendromu
IFN- γ	İnterferon γ
IL	İnterlökin
IVH	İntraventriküler hemoraji
KpOmpA	<i>K. Pneumoniae</i> 'ın dış membran proteini
LPS	Lipopolisakkarit
MBL	Mannoz bağlayan lektin
MyDC	Myeloid Dentritik hücreler
NEK	Nekrotizan enterokolit
NF-Kb	Nükleer faktör Kb
NK	Naturel killer
PAMPS	Patojen bağımlı moleküler paternler
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDA	Patent duktus arteriozus
PPHT	Persistan pulmoner hipertansiyon
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
PPROM	Preterm Premature Rupture of membranes
PRR	Patent recognise receptor
PTX-3	Pentraksin III
PVL	Periventriküler lökomalazi

RDS	Respiratuar distres sendromu
SAP	Serum amiloid P komponenti
SGA	Small for gestational age
SIRS	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
SP	Surfaktan protein
TGF- β	Transforming growth factor
TLR	Toll-like reseptörler
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TSG-14	TNF stimüle edici gen
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YDGT	Yenidoğanın Geçici Takipnesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1 Pentraksinlerin infeksiyon ve inflamasyonda yeri	22
1.2 PTX-3'ün farklı durumlarda moleküler etkileri	24
4.1. Çalışma gruplarının umbilikal kord IL-6 düzeyleri karşılaştırması	35
4.2. Çalışma gruplarının umbilikal kord CRP düzeyleri karşılaştırması	36
4.3. Çalışma gruplarının umbilikal kord PTX-3 düzeyleri karşılaştırması	41
6.1. Doku reaksiyonunun zaman içinde etkenin şiddeti ile etkileşimi	43

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Solunum sıkıntısı ile başvuran yenidoğanlarda hastalıkların tedavi yaklaşımlarına göre dağılımı	4
2.2. RDS gelişimi üzerine etkili faktörler	7
2.3. RDS komplikasyonları	12
2.4. Yenidoğanın geçici takipnesi için risk faktörleri	13
2.5. Neonatal pnömoni risk faktörleri ve teşhisi	17
4.1. Çalışma grubundaki annelerin demografik ve obstetrik özellikleri	30
4.2. Çalışma grubundaki annelerin hastalıkları	31
4.3. Çalışma grubundaki yenidoğanların antenatal özellikleri	33
4.4. Çalışma grubundaki yenidoğanların umbilikal arter kan gazı analiz sonuçları	34
4.5. Çalışma grubundaki yenidoğanların laboratuvar parametreleri	34
4.6. Çalışma grubundaki yenidoğanların CRP, IL-6 ve PTX-3 analiz sonuçları	37
4.7. RDS ve kontrol grubuna göre umbilikal kord IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyleri	37
4.8. RDS ve erken neonatal pnömoni varlığına göre yenidoğanların umbilikal kord IL-6, CRP ve pentraksin 3 düzeyleri	38

1.GİRİŞ

Solunum sistemi hastalıkları term ve preterm yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (1-4). Solunum sıkıntısı olan yenidoğanlarda en sık neden %42.7 ile yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), prematüre yenidoğanlarda ise en sık neden respiratuar distres sendromudur (5,6). RDS ve YDGT dışında, solunum sistemi ile ilişkili ve solunum sistemi dışındaki sistemler ile ilgili birçok neden yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısına ve solunum sistemi hastalıklarına yol açabilmektedir (7-9). Solunum sistemi hastalıklarının tanısında preterm ya da term doğum öyküsü hastalık ayırıcı tanısında temel belirleyicidir. RDS ve YDGT gelişiminde doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş etkili faktörlerdir (10-12). Preterm bebeklerde solunum sıkıntısının önde gelen nedenleri RDS, apne ve hidrops fetalis iken, term bebeklerde YDGT, mekonyum aspirasyon sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon ve konjenital kalp hastalıklarıdır. Term ve preterm yenidoğanlarda neonatal pnömoni solunum sisteminin bir diğer hastalık grubunu oluşturmaktadır. Solunum sıkıntısı ile başvuran yenidoğanların değerlendirilmesinde, solunum sıkıntısının ortaya çıkış zamanı, progresyonu, eşlik eden risk faktörleri ya da hastalıkların varlığı ve konjenital anomalilerin saptanması tanıda yol göstericidir (13).

İnflamasyon bir canlı organizmanın her türlü yabancı olarak gördüğü, bazen kendi yapısı da olmak üzere yabancılaştığı durumlar için gösterdiği yanıt olarak tanımlanabilir. İnflamatuvar sitokinler oluşan etkinin tüm organizmaya yayılması açısından önemli bir faktördürler ve yenidoğan döneminde görülen hastalıkların birçoğunun gelişiminde rol oynarlar. Bu sitokinlerin başlıcaları interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) dır. Prematüre bebeklere özgü sorunlar içinde yer alan bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, serebral beyaz cevher hasarı (periventriküler lökomalazi), uzun dönemde serebral palsi, yenidoğan sepsisi ve nekrotizan enterekolit fetal inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (14). Fetal inflamasyon ile sitokin ilişkisi preterm bebekler dışında term yenidoğanlarda da tanımlanmıştır. Yenidoğanlarda kazanılmış immün sistem yanıtı henüz gelişmediğinden, infeksiyon ve inflamasyona karşı savunma sistemi maternal antikolar ve doğal (innate) immün sistem tarafından oluşturulmaktadır. Doğal immünitede görevli bazı proteinler, mikroorganizmaların

fagositoz ve lizisinden sorumlu olup enfeksiyonlara karşı immün sistemin adaptasyonunda rol oynamaktadır (15). Toll like reseptörler (TLR), kollektinler, fikolinler bu sistemin parçalarıdır. Uzun pentraksinler doğuştan immunité ve inflamasyonla ilgili akut faz proteinleridir. Pentraksin 3 (PTX-3), ilk tanımlanan uzun pentraksindir ve uzun pentraksinlerin prototipi olarak innate immün sistem mekanizmasının önemli üyelerinden biridir (16, 17). PTX-3 inflamatuvar reaksiyonun düzenlenmesi, apoptotik hücrelerin temizlenmesi ve patojenlere karşı doğal dirençte önemli rol alır. İnfeksiyon ve inflamasyona (inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak) doğal yanıtın bir parçası olarak doku hücrelerinin birçoğunda lokal PTX-3 seviyesinde artış gözlenmektedir (16-17). PTX-3 ün ana kaynağı myeloid dendritik hücrelerdir ayrıca fibroblast endotel hücresi, monosit, makrofaj, düz kas hücresi, böbrek epitel hücresi, sinoviyal hücre, kondrositler, adipositler ve alveolar epitel hücrelerinden ekspresyon olur (18-24). T ve B lenfositlerinde PTX-3 ekspresyonu saptanmamıştır (25).

PTX düzeyleri ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmış ve geniş bir hastalık grubunda, (enfeksiyonlarda, otoimmün ve dejeneratif hastalıklarda) inflamatuvar yanıtın sonucu olarak plazma seviyelerinin hızlı bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Ciddi hastalık tablolarında dolaşımdaki PTX-3 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir hassas bir belirteç olduğu düşünülmektedir (26).

Yenidoğan bebeklerde PTX-3 düzeyleri ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Öztelcan ve ark. (27) fetal inflamatuvar yanıt sendromu olan yenidoğanlarda yürüttükleri çalışmada, PTX-3 düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (27). Aynı çalışmada, özellikle RDS'si olan yenidoğan olgularında PTX-3 düzeylerinin diğer hastalık gruplarından ve sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu saptanmıştır. Yenidoğan döneminde solunum sistemi hastalıklarında PTX-3 düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada solunum sıkıntısı ile başvuran hastalarda, yenidoğan döneminde en sık görülen solunum sistemi hastalıkları olan RDS, YDGT ve neonatal pnömonide serum PTX-3 düzeylerinin çalışılması, PTX-3 düzeyleri ile serum IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve PTX-3 düzeyleri ile komplikasyonlar ve prognoz arasındaki bağlantının değerlendirilmesi planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. Solunum Sistemi Hastalıkları

Solunum sistemi hastalıkları term ve preterm yenidoğanlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (1-4). Yenidoğan döneminde solunum sistemi hastalıklarının sık görülmesi birçok faktöre bağlı olarak gelişmektedir. Etkili faktörlerden biri fetal yaşamdan ekstrauterin yaşama geçerken meydana gelen fizyolojik değişimler ve bazı bebeklerin dış ortama adaptasyonunda yaşadığı sorunlardır. Doğumdan sonra bebeğin ilk soluğunu alması ile birlikte akciğerlerde vücuda oksijen sağlama işlevinde adaptasyon ve bazı değişimler gerçekleşir (13). Doğum sonrası akciğerler havayla dolarak şişerler ve fetal akciğer sıvısı alveolleri aşamalı olarak terk eder. Akciğerler genişleyip fetal akciğer sıvısı temizlenirken, arterioller açılmaya başlayarak akciğerlerden geçen kanın önemli ölçüde artmasına yol açar. Önceden duktus arteriozusa yönlendirilen kan akciğerlere giderek, vücudun bütün dokularına taşınmak üzere oksijenlenir. Kısa bir süre içinde duktus arteriozisin işlevi biter ve zamanla tamamen kapanır. Artan sıvı pulmoner lenfatikler, üst hava yolları, mediastinum ve plevral boşluğa dağılır. Sıvının alveollerde kaldığı ya da akciğerlerde kan akımının gerektiği kadar artmadığı durumlarda ise solunum sıkıntısı ve diğer solunum sistemi semptomları ortaya çıkar. Akciğerdeki sıvının temizlenmesi sezaryen doğum, sürfaktan eksikliği, endotelial hücre hasarı, hipoalbuminemi, yüksek pulmoner venöz basınç ve neonatal sedasyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir (3).

Gerek solunum sistemi ile ilişkili gerekse solunum sistemi dışındaki birçok neden yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısına yol açabilmektedir. Solunum sıkıntısı term ve preterm yenidoğanlarda yoğun bakım ünitelerine başvuruların en sık nedenidir (4, 9). Solunum sistemi ile ilişkili patolojiler özellikle prematüre yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır (2). Solunum sıkıntısı, takipne , retraksiyonlar (interkostal, subkostal, suprasternal), burun kanadı solunumu, siyanozun eşlik ettiği bir klinik tablodur. Bazen inilti solunum ve apne eşlik edebilir (31). Solunum sıkıntısı ile başvuran yenidoğanlarda sadece klinik bulgularla ayırıcı tanı her zaman mümkün değildir. Solunum sıkıntısının postnatal tanısı bebeğin preterm ya da term olmasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Preterm yenidoğanlarda solunum sıkıntısının önde

gelen nedenleri RDS, hipoksi ve apne iken, term bebeklerde mekonyum aspirasyon sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN) ve konjenital kalp hastalıkları daha önceliklidir (13). Preterm ve term yenidoğanlarda solunum sıkıntısı nedenleri arasında erken, geç neonatal pnömoni veya erken, geç neonatal sepsis de yer almaktadır (28). Solunum sıkıntısı ile başvuran bir yenidoğanın değerlendirilmesinde antenatal öykü, gebelik haftası, solunum sıkıntısının ne zaman başladığı, fizik muayene, radyolojik bulgular, kan gazları başta olmak üzere laboratuvar değerlendirmesi yol göstericidir. Ancak kan gazı ve serum göstergelerinin kesin tanıda yeri olmayıp, destekleyici bulgu veya takip kriteri olarak kullanılmaktadırlar (30).

Solunum sıkıntısı ile başvuran yenidoğanlarda, hastalık grupları tedavi yaklaşımlarına göre solunum sistemi ile ilişkili hastalıklar, cerrahi gerektiren hastalıklar ve diğerleri olmak üzere 3 ana grupta değerlendirilebilir ve bu yaklaşım ile yapılan ayırıcı tanıda tedavi planının daha hızlı organizasyonu sağlanabilir.

Tablo 2.1. Solunum sıkıntısı ile başvuran yenidoğanlarda hastalıkların tedavi yaklaşımlarına göre dağılımı

Solunum Sistemi Hastalıkları	Cerrahi Hastalıklar	Diğer
Respiratuvar distres sendromu	Diyafragmatik herni	Konjenital Kalp Hastalıkları
Yenidoğanın geçici takipnesi	Lober amfizem	Nöromuskuler hastalıklar
Mekonyum aspirasyon sendromu	Ösafagus atrezisi	Metabolik hastalıklar
Neonatal Pnömoni	Plevral effüzyon	Santral sinir sistemi hastalıkları
Primer pulmoner hipertansiyon	Kistik lezyonlar	İnfeksiyöz hastalıklar
Pulmoner hemorajik	Kitle lezyonları	Hemolitik hastalıklar
Pulmoner hipoplazi/agenezi	Trakeoösefagial fistül	Vasküler hastalıklar
Bronkopulmoner sekesterasyon	Pnömotoraks, Pnömomediastinum	Göğüs duvarı deformiteleri
Neoplazm	Havayolu sorunları	

2. 1. 1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar distres sendromu veya diğerk adıyla hiyalen membran hastalığı, solunum sıkıntısı olan, özellikle prematüre yenidoğanlarda en sık görülen hastalıktır (31, 32). RDS tanısı öykü, klinik bulgular ve radyolojik bulguların desteğı ile konulur. Tanıda prematüre doğmuş yenidoğanlarda takipne (solunum sayısının dakikada 60'ın üzerinde olması), retraksiyonlar, oda havasında siyanoz oluşması ve karakteristik akciğerk grafisi görüntüsü (yaygın retikülogranüler görünüm ve periferde hava bronkogramları) en sık başvuru şeklidir (1). RDS'nin patofizyolojisinde en önemli rolü sürfaktan eksikliği ile birlikte akciğerk yapısal ve fonksiyonel immatüritesi oynamaktadır. Ancak inflamatuvar yanıt (özellikle sitokinlerde artış) ve sonuçta oluşan fibrozis, hastalığın gelişimi ve prognozunda etkili rol oynayan faktörlerdir (29). RDS nin bir diğerk tanımlaması olan hiyalen membran hastalığı ise, klinik tablonun akciğerkdeki patolojik görünümüdür. RDS, sürfaktan eksikliğine bağılı olarak ortaya çıkan alveolar zedelenme ve alveole sızan eksudasyonlar nedeni ile oluşan hiyalen membranlarla karakterizedir (30, 34). Yapısal ve fonksiyonel akciğerk matürasyonu ile ilişkili olarak prematüre yenidoğanlarda en sık solunum sıkıntısı nedenidir. İnsidansı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir (6, 9). Gelişimsel akciğerk olgunlaşması dikkate alındığında 28 haftanın altındaki infantlarda % 60-80, 32-36 hafta arasında % 15-30 ve 37 haftanın üzerinde nadir olarak görölmektedir (35). RDS gelişiminde prematürite dışında maternal diyabet, çoğul doğum, sezeryan doğum, asfiksi ve soğuk stresinin risk faktörü olarak rol oynadığı gösterilmiştir (31, 33). Diyabetik anne bebeklerinde makrozomi olmasına rağmen gecikmiş pulmoner matürite nedeniyle RDS insidansı daha fazladır (36). Erkeklerde daha sıktır (37).

Amerika Birleşik Devletlerinde 2004 yılında RDS mortalitesi 100000 canlı doğumda 21,3 olarak tespit edilmiştir (38), İtalya'da 1998 yılında yapılan bir çalışmada RDS insidansı % 1,16 (6), 1981 yılında İsveç' te yapılan bir başka çalışmada ise RDS insidansı % 2,9 olarak bulunmuştur (2). Ülkemizde düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde RDS sıklığı % 36-50, doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan yenidoğanlarda ise %66,6 olarak bildirilmiştir (39). Türk Neonatoloji Derneğinin çok merkezli çalışmasında yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilen hastalarda RDS sıklığı %22,1 olarak tespit edilmiştir (40).

Etyoloji ve Patogenez

Sümfaktan eksikliği RDS'nin primer nedenidir. Sümfaktanın yokluğunda, yüzey gerilimindeki artma nedeniyle akciğerde atelektaziler meydana gelir ve yeterli fonksiyonel rezidüel kapasite oluşturulamaz. Sümfaktanın yapı taşları dipalmitoil fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilgliserol, apoproteinler (SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) ve kolesteroldür. Gestasyonel yaşa göre artan miktarlarda fosfolipidler tip II alveolar hücrelerde sentez ve depo edilir. Bu yüzey aktif ajan alveol içine salınır. Ekspirasyon sonu küçük hava yollarındaki boşlukların kollapsını önleyerek yüzey gerilimini azaltarak alveollerdeki temel stabiliteye yardım eder. İmmatüriteye bağlı olarak postnatal dönemde, üretilen ve salınan miktar yetersiz kalabilir. Sümfaktan fetal akciğer dokusunda 20. gestasyon haftasından itibaren yüksek konsantrasyonlarda bulunur ancak akciğer yüzeyine daha sonraki haftalarda ulaşır. 28. ve 35. haftalarda amniyotik sıvıda gözlenir. Matür seviyelerde sümfaktan genellikle 35. haftadan sonra görülür (7, 41).

Sümfaktan sentezi normal pH, sıcaklık ve perfüzyona bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi ve pulmoner iskemi özellikle hipovolemi ile ilgili hipotansiyon ve soğuk stresi sümfaktan sentezini baskılayabilmektedir (3)

Alveolar atelektaziler, hiyalen membran formasyonu ve intertisyel ödem RDS de akciğer kompliyansını azaltır. Etkilenen yenidoğanlarda küçük hava yollarını ve alveolleri açmak için daha yüksek basınca gereksinim duyulur. Göğüs duvarının alt kısmı diafragmayı aşığıya doğru iter ve intratorasik basınç negatifleşir, yetersiz miktardaki intratorasik basınç sonuçta atelektazi gelişimine neden olur. Prematürite nedeniyle göğüs duvarının yapısal desteği zayıftır, alveollerde kollapsa eğilim vardır. Kollabe olmuş hava yollarını açmak için oluşturulan yüksek negatif basınç göğüs duvarında çekilmelere neden olur (3, 30). Böylelikle ekspirasyonun sonunda toraks ve alveollerde kalan rezidüel hava volümü nedeni ile de atelektazi gelişebilir. Küçük hava yollarında atelektazi sonrası perfüze olan ancak ventile olmayan hava yolları sebebiyle hipoksi gelişir, akciğer kompliyansı azalır, tidal volüm küçülür, fizyolojik ölü boşluk artar ve yetersiz alveolar ventilasyon sonrası hiperkapni meydana gelir. Hiperkapni ile hipoksinin birleşimi ve asidoz sonucunda pulmoner arterial vazokonstriksiyon ile foramen ovale ve duktus arteriozostan sağdan sola şant gerçekleşir. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ile alveollerde ventilasyon

azalır ve ölü hacmin artması nedeniyle tidal volümün önemli bir kısmı yeniden inhale edilir. Sağdan sola doğru oluşan şant foramen ovale, duktus arteriozus veya intrapulmoner düzeyde ortaya çıkabilir. Artmış şantlar nedeniyle bazen sağ kalp debisinin % 80'i gaz değişimine uğramadan sol tarafa geçer (3, 30).

Tablo 2.2. RDS gelişimi üzerine etkili faktörler.

RDS riskini ↑ faktörler	RDS riskini ↓ faktörler
Prematürite	IUGG veya SGA
Erkek cinsiyet	Tiroid hormonu
Ailesel yatkınlık	Uzamış membran rüptürü
Perinatal asfiksi	Kronik intrauterin stres
Maternal diyabet	Maternal hipertansiyon
Koriyoamniyonit	Narkotik kullanımı
Hidrops fetalis	Kortikosteroidler
	Tokolitik ajanlar

Klinik Bulgular

RDS, doğumda veya hemen sonra başlayan solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Bulgular doğumdan sonra dakikalar içinde başlayabilir (42). Birçok prematüre yenidoğanda ilk birkaç saatte solunum sayısında artış görülmeyebilir. Geç başlangıçlı takipne diğer solunum sıkıntısı nedenlerini düşündürebilir. Başlangıçta şiddetli solunum sıkıntısı olan veya intrapartum asfiksiye maruz kalan olgularda (özellikle doğum ağırlığı <1000 gr altında olanlarda) doğum salonunda resüsitasyon gerekebilir (3).

Klasik RDS kliniğinde, karakteristik olarak takipne, hışıltı, interkostal ve subkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve siyanoz gözlenir. Tedavi uygulanmayan olgularda RDS progressif olarak kötüleşen siyanoz ve dispne ile karakterizedir. Eğer yetersiz tedavi edilirse kan basıncı düşer; siyanoz ve solukluk artar ve hışıltı azalarak ortadan kalkabilir. Hastalarda ayrıca miks tip respiratuar-metabolik asidoz, ödem, ileus ve oligüri görülebilir. Hastalık hızlı ilerleyerek solunum yetmezliğine neden olur. Bir çok olguda semptom ve bulgular yaşamın üçüncü gününde en ağır seviyeye ulaşır. Mortalite gaz değişiminin şiddetli etkilendiği durumlar, hava kaçağı, pulmoner hemoraji ve intraventriküler kanamaya bağlı olarak artar (42, 43).

Tanı

Klinik bulgular ile birlikte, tanıda kan gazı değerlendirmesi ve akciğer grafisi önemlidir. Radyolojik değerlendirmede akciğerlerde karakteristik ancak patognomonik olmayan görünüm, parankimde retikülogranüler opasite ve hava bronkogramlarıdır (42). Erken dönemde radyolojik bulgular normal olabilir ve tipik görünüm 6-12 saat sonra oluşur. Laboratuar bulguları başlangıçta hipoksemi ile karakterizedir, daha sonra progresif hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoz görülür. Ayırıcı tanıda en sık olarak erken neonatal pnömoni/sepsis, YDGT, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve konjenital akciğer patolojileri düşünülebilir (43).

Korunma

Erken ve uygunsuz sezaryen doğumu engellemek (44), yüksek riskli gebelerde uygun yönetim ve doğumdan önce akciğer maturasyonunu inutero artırma yöntemleri önemli engelleyici stratejilerdir (42). Antenatal ve intrapartum fetal monitörizasyon ile fetal asfiksi riskinin azaltılması ile RDS şiddeti ve insidansının azaltılabileceği gösterilmiştir. 24-34. gestasyon haftasında antenatal kortikosteroid uygulamasının RDS mortalitesi ve insidansını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (45). Antenatal steroid uygulamasının ayrıca yenidoğan yoğun bakım başvurusunu, sürfaktan kullanımını ve ventilatör desteğine ihtiyaç olunan süreyi azalttığı gösterilmiştir (46). Antenatal steroidlerin intraventriküler hemoraji insidansı, nekrotizan enterokolit, erken başlangıçlı sepsis ve postnatal büyüme üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Antenatal steroidler maternal ölüm, koryoamniyonit veya

puerperal sepsis riskini arttırmaz. Antenatal steroidler postnatal surfaktan tedavisi ile sinerjistik etkilidir (47).

Tedavi

Surfaktan eksikliği RDS de primer patofizyoloji nedeni olduğundan surfaktan replasman tedavisi temel yaklaşımdır. Surfaktan tedavisi ile alveol-arterial oksijen gradyentini artar, ventilatör ihtiyacı azalır, pulmoner kompliyans artar, göğüs radyogramının görünümü düzelir. Semptomatik prematüre infantlarda erken doz surfaktan uygulaması hava kaçağını ve RDS mortalitesini azaltır (49). Çoklu doz surfaktan uygulaması tek doz uygulama ile karşılaştırıldığında mortaliteyi ve komplikasyonları azaltır (50).

RDS tedavisinde temel yaklaşım oksijen ve karbondioksitin yetersiz olduğu pulmoner gaz değişimi, metabolik asidoz ve dolaşım yetersizliğine ikincil durumların tedavisidir. Prematüre yenidoğanlarda erken-destekleyici tedavi (özellikle asidoz, hipoksi, hipotansiyon ve hipotermi tedavisi) RDS'nin şiddetini azaltır. Tedavi kalp atım ve solunum sayısının, oksijen saturasyonu, PaO₂, PACO₂, pH, serum bikarbonat, elektrolitler, glukoz, hematokrit, kan basıncı ve ateşin düzenli monitörizasyonunu gerektirir (42).

Hipotermiyi önlemek temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Hastaların küvöz veya radyant ısıtıcı altında izlenmesi önerilmektedir. Sıvı, elektrolit ve kalori düzenlenmesi yapılmalıdır (42). Hastanın eğer oksijen saturasyonu inspire edilen oksijen % 40–70 arasında iken >%85 çıkmaz ise 5-10 cmH₂O CPAP ile solutulmaya başlanır. CPAP surfaktan eksikliği olan alveolların kollapsını önler, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır ve ventilasyon-perfüzyonu eşitler. Erken CPAP kullanımı düşük doğum ağırlıklı infantlarda ventilatör ihtiyacını azaltır. Bir diğer yaklaşımda entübe edildikten sonra intratrakeal surfaktan verilmesi, sonra ekstübe edilip CPAP uygulanmasıdır. Solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda veya persistent apne de asiste mekanik ventilasyon gerekmektedir. Mekanik ventilasyonun amacı pulmoner hasar ya da oksijen toksitesisi olmadan oksijenizasyon ve karbondioksidin eliminasyonudur. CPAP kullanımı ile ventilatör ilişkili akciğer hasarının minimuma indirilebildiği ve RDS ye bağlı mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir (48).

Tedaviye mümkün olan en kısa zamanda doğumdan sonra saatler içinde başlanmalıdır, tekrar dozu 6-12 saat sonra endotrakeal yol ile verilmelidir. Surfaktan

tedavisinin komplikasyonları geçici hipoksi, hiperkapni, bradikardi, hipotansiyon, endotrakeal tüpün blokajı ve pulmoner hemorajidir.

Çok düşük doğum ağırlıklı entübe yenidoğanlarda vitamin A terapisi ile daha sonra oluşabilecek BPD riski, volüm travması ve oksijen toksitesinin azaldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (51,52). Postnatal kortikosteroid uygulaması BPD riskini azaltmakla birlikte nörogelişimsel yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir (53). Grup B streptokok enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonları RDS den ayırmak mümkün olmadığından kan kültürü sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi önerilmekle birlikte sepsis dışlanana kadar RDS li yenidoğanlara antibiyotik tedavisi verilebilir (42).

Komplikasyonlar

Önemli komplikasyonlar arasında pnömotoraks ve diğer hava kaçakları, obstrüksiyona bağlı asfiksi, entübasyon esnasında bradikardi ve daha sonra gelişen subglottik stenozdur. Oksijen desteği ve mekanik ventilasyon gerektiren yenidoğanlarda akciğer hasarının sonucu olarak bronkopulmoner displazi (BPD) görülür. BPD hastalığı <1000 gram altında doğan, 28 gestasyon haftasının altındaki, yenidoğanlarda bazı olgularda da doğumda akciğer hastalığı olanlarda bir haftalıktan itibaren progresif olarak solunum yetmezliği gelişir (54).

DeneySEL ve klinik çalışmalarda doku hasarına yol açan herhangi bir olayın (enfeksiyon, travma, anoksi) varlığında makrofajlar ve monositlerden çeşitli sitokinler (IL-1, TNF) salgılanmaktadır. Bu sitokinler, stromal hücreleri uyararak fibroblastlar, endotel, epitel ve mast hücreleri tarafından yeni sitokin salınımını uyarırlar. Bu ikincil sitokin dalgası IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 üretimini uyarır böylece enflamatuvar cevabın devamı ve artışı sağlanır. Bu mediyatörlerin etkileşimi sonucu enflamatuvar hücreler polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofoj/monositleri, trombositleri, mast hücrelerini ve bir takım humoral sistem elemanlarını, koagülasyon-fibrinolizis ve araziidonik asidi aktive eder (54, 55). Meydana gelen inflamatuvar yanıt sonucu pulmoner kapiller endotel hücrelerinde yapısal değişiklikler gelişir. Bu değişiklikler fokal hipertrofi oluşumuna ve metabolik aktivitede farklılaşmaya neden olur. Herhangi bir uyarandan fagositler aktive edilir ve oksidatif metabolizmaları artar. Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre hasarına ve sonuçta ölümüne yol açar (54, 55). Bu koşullar altında zaten az miktarda

bulunan sürfaktan inaktive olduğundan eksikliği daha da bariz hale gelir. Üstelik verilen eksojen sürfaktan da harcanabilir (56, 57).

RDS progressif alveolar kollaps hastalığıdır. Sürfaktan eksikliğine bağlı alveolar kollaps gerçekleşir. Ventilatör kullanımına bağlı akciğerlerde aşırı distansiyon olur. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda immatür antioksidan sistem nedeniyle üretilen serbest radikaller metabolize olamazlar. Mekanik ventilasyon ve oksijen hasarı akciğerlerde alveolar ve vasküler gelişmeyi etkiler. İnflamasyon akciğer hasarının ilerlemesine neden olur (57, 61)

Birçok klinik faktör BPD gelişimine neden olur; immatürite, koryoamniyonit, infeksiyon, semptomatik PDA, malnutrisyon. BPD gelişimi gestasyonel yaş ile ilişkilidir. İntertisyel amfizem, erkek cinsiyet, RDS tedavisi esnasında düşük PaCO₂, yüksek peak inspiratuar basınç, yaşamın 1. haftasında yüksek havayolu direnci, yüksek arteriyel basınç, atopik astım aile öyküsü BPD gelişimi için risk faktörleridir. Yaşamın ilk gününde aşırı hidrasyon da BPD gelişimine katkıda bulunur (58). Ayrıca intrauterin büyüme geriliği kronik akciğer hastalığı gelişme riskini arttırır (59). Erken CPAP kullanımı, hızlı ekstübasyonla nazal CPAP'e geçiş büyüme geriliği olan yenidoğanlarda kronik BPD riskini azaltan faktörlerdendir. Neonatal sepsis ve düşük doğum ağırlığı BPD riskini arttırmakla birlikte intrauterin inflamasyon riski azaltır (60). Bazı infantlar artmış oksijen gereksinimi ve ventilatör desteğine ihtiyaç duyarlar. Solunum sıkıntısı kalıcı hal alır ve hipoksi, hiperkapni, oksijen bağımlılığı ve şiddetli vakalarda sağ kalp yetmezliği ile klinik tablo şekillenir. Göğüs röntgenogramında pulmoner amfizem, atalektazi ile eş zamanlı hiperinflasyon ve kist formasyonu gözlenir. Bu bilgilerin ışığında dört ayrı patolojik bölümde klasik BPD tanımlanır. Akut akciğer hasarı, eksudatif bronşiolit, proliferatif bronşiolit ve obliteratif fibroproliferatif bronşiolit, bu bölümde reziduel hiyalen membran formasyonu, progresif alveolar koelesansla alveollerin etrafında atelektazi, intertisyel ödem, bazal membranda fokal kalınlaşma ve yaygın bronşial ve bronşiyolar mukozal metaplazi ve hiperplazi görülür (61).

BPD oksijen desteği ihtiyacına göre sınıflandırılır; 1- 28 günden fazla oksijen desteği alan 36 haftalıkken yada taburculukta teşhis edilen hafif BPD, 2- % 22-29 oksijen desteği alan orta BPD, 3- pozitif basınç desteği, veya > %30 oksijen desteği alan infant şiddetli BPD, olarak değerlendirilir (62,63). Prematüre yenidoğanlarda

ventriküllerin etrafında bulunan ve ilerde perifere doğru göç ederek olgun serebral hücreleri yapacak olan ana hücrelerin (stem cell) oluşturduğu “germinal matriks” denilen bir yapı bulunmaktadır. Bu bölgedeki vasküler yapıların metabolik gereksinimlere göre çaplarını değiştirebilme (otoregülasyon) özellikleri olmadığından hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve hipotansiyon gibi nedenlerle kolayca kanayabilmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan periventriküler/intraventriküler kanamalar RDS’li bebeklerin mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (64, 65).

RDS’li yenidoğanlarda hipotansiyon nedeniyle başlangıçta prerenal böbrek yetmezliği görülebilirken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi ile renal böbrek yetmezliği gelişir. Hipotansiyon, hipoksi ve asidoz barsak epitel bütünlüğünü bozarak, nekrotizan enterokolit (NEK) gelişmesi için zemin hazırlayabilmektedir (65).

Tablo 2.3. RDS komplikasyonları.

İntraventriküler kanama
Periventriküler lökomalazi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis
Pulmoner kanama/PDA
Nekrotizan enterokolit
Prematüre retinopatisi
Hipertansiyon
Gelişme geriliği

2. 1. 2 Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YDGT)

İlk olarak 1966 yılında Avery tarafından terme yakın doğan sekiz yenidoğanda tanımlanan YDGT (66), daha çok term ve terme yakın yenidoğanlarda fetal akciğer sıvısının temizlenmesindeki gecikmeye bağlı olarak gelişen bir klinik tablodur. Genellikle 2 ile 5 gün içinde semptomların düzeldiği, solunum sıkıntısıyla karakterize bir hastalıktır (67).

İnsidans

İnsidansı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 11'dir. Yenidoğanda solunum sıkıntısının en yaygın nedenlerinden biridir ve olguların %40'ından fazlasında görülür (68). Liem ve ark. (69) tarafından term doğan çocuklarda geniş vaka serisi ile yapılan çalışmasında YDGT insidansı % 2.4 olarak tespit edilmiştir (69). YDGT gelişmesinde tanımlanmış risk faktörleri maternal astım (70), erkek cinsiyet, makrozomi, maternal diyabet, fetal asfiksi, anneye sedasyon uygulanması, betamimetik kullanımı ve sezaryen doğumdur (71).

Tablo 2.4 Yenidoğanın geçici takıpnesi için risk faktörleri.

Sezeryan doğum
Diabetli anne bebeği, makrozomi
Astımlı anne bebeği
Erkek cinsiyet, prematürite
Asfiksi, çoğul gebelik
Uzamış doğum, hızlı doğum eylemi
Anneye aşırı IV hipotonik sıvı verilmesi
Anneye aşırı sedatif verilmesi
Hipoproteinemi
Umbilikal kordun geç klempenmesi

Patoloji

İntrauterin hayatta akciğer sıvısı alveoller içine sekrete edilir. Alveoller içinde 20-30 cc/kg kadar fetal akciğer sıvısı vardır. Bu sıvı alveollerin apikal membranındaki klor kanallarından klorun aktif sekresyonuyla oluşur. Fetal akciğer sıvısı alveolleri gererek akciğerlerin ekspansiyonuna ve doğumdan sonra fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumuna yardımcı olur (72). Doğumdan sonra etkili gaz değişiminin oluşabilmesi için alveoller içindeki sıvının temizlenip alveollerin ventile olması ve uygun ventilasyon-perfüzyonu sağlamak için pulmoner kan akımının artması gerekir. Bunlardan herhangi birinin gerçekleşmemesi solunum sıkıntısına neden olur (73). Normalde doğum esnasında fetal epinefrin konsantrasyonu artarak akciğer sıvısı üretimini azaltır ve aktive sodyum kanallarından reabsorbe olur.

Klinik Bulgular

Yenidoğanın geçici takipnesi doğumdan sonraki ilk saatler içinde başlayan inlemeli solunum, takipne, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve siyanozla kendini gösterir. Doğumdan sonra ilk 6 saat içinde oksijen ihtiyacı gerekmele birlikte sonraki 18 saatte oksijen ihtiyacında artış olmaz (74). İlk 3-6 saat içinde klinik durumda gelişme gözlenir. Akciğer grafisinde havalanma artışı, perihiler damar gölgelerinde belirginlik, fissürlerde ödem, hafif kardiyomegali, interstisiyel ve plevral sıvı görülebilir. Ayrıca akciğer grafisi normal veya translusenside azalma, infiltratlar ve hiperinflasyon da görülebilir. Geçici takipne 48-72 saat içinde düzelmeye başlar (74). Kurl ve ark (75), yaptığı çalışmada radyolojik bulgulara göre YDGT olan vakaların % 48 inde klinik olarak YDGT tespit edilmiştir. Hastaların izleminde dikkat edilmesi gereken solunum sıkıntısına neden olan diğer durumların ayırıcı tanıda değerlendirilmesidir (75).

Tedavi

Hastalık kendisini sınırladığı için tedavi genellikle destekleyicidir. Oral furosemid tedavisi ile birlikte belirgin bir düzelme olmadığından önerilmez (76). 37-39 hafta gestasyon haftasındaki doğumlarda elektif sezeryandan 48 saat önce term yenidoğanlarda prenatal kortikosteroid uygulamasının solunum sıkıntısı insidansını azalttığını gösteren veriler bulunmasına rağmen yaygın kullanımı yoktur (77). Salbutamol kullanımının yoğun bakımda kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (78).

Tedavide temel prensip yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır. Her ne kadar prognozu iyi olsada artmış morbidite ile ilişkilidir. Bu hastalarda antibiyotik kullanılmakta ve total parenteral beslenme verilmektedir, hastalarda servis yatış süresi uzamakta, girişimsel işlemlerin sayısı ve şüpheli sepsis nedeniyle değerlendirilmeler artmaktadır (79).

2.1.3. Neonatal Pnömoni

Yenidoğan dönemi, çocukluk çağında pnömoniden ölümlerin büyük bölümün görüldüğü, yüksek riskli bir dönemdir (80). Tüm dünyada pnömoni nedeniyle yıllık 750 bin ile 1.2 milyon arasında yenidoğan ölümü meydana gelmektedir ve bu ölümlerinin %96'sı gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir (81). Konjenital ve neonatal pnömoni sıklıkla tedavi ve teşhis edilmesi zor bir hastalıktır. Klinik bulguları genellikle non spesifiklerdir. Respiratuar ve noninflamatuvar olayların payı

vardır. Labarotuar bulguları kısıtlıdır. Kontaminasyon olmadan intrapulmoner örneklerde spesifik mikroorganizmayı göstermek genellikle başarısızdır. Birçok organizma üretilemez yada antibiyotik tedavisi nedeniyle üreme olmaz. Mekonyum aspirasyonu gibi non infeksiyöz nedenlere bağlı akciğer inflamasyonuna bağlı radyolojik bulgular olabilir (81, 82).

Epidemiyoloji

Yenidoğanda alt solunum yolu enfeksiyonları konjenital ve yenidoğan dönemine bağlı olarak tanımlanır. Konjenital pnömoni genellikle transplasental enfeksiyonun bir parçasıyken yenidoğan pnömonisi intrauterin yada postnatal dönemde kazanılmış olabilir. Neonatal pnömoni erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılabilir. Genellikle ilk 48 saatten bir haftalık döneme kadar klinik başlangıç gösterirken geç başlangıçlı neonatal pnömoni üç haftaya kadar uzayabilir. İntrauterin pnömoni erken başlangıçlı pnömoninin alt grubudur. Ölü doğum, düşük APGAR skoru ve şiddetli solunum sıkıntısı ile presente olur ve genellikle maternal koryoamniyonitle ilgilidir. Koryoamniyotik membranların uzamış ruptüründen sonra infekte amniyotik materyal inutero aspire edilir yada uzamış doğum eylemi esnasında yenidoğan etkilenir. Maternal sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak konjenital pnömoni meydana gelir, annede semptomatik ya da non semptomatik olabilir. Neonatal otopsi çalışmalarına göre daha sonrasında ölen % 20-63 canlı doğan bebeğin % 10-38 inde intrauterin ve erken başlangıçlı pnömoni meydana gelir (82). Düşük sosyoekonomik grupta erken değerlendirme sonrası ilk 48 saatteki ölümlerin % 20-38'inin pnömoniyeye bağlı olduğu bulunmuştur. Geç başlangıçlı ya da postpartum pnömonilerin epidemiyolojisi genellikle nosokomiyal enfeksiyonlarla birlikte olma eğilimindedir. Başlangıçta patojen bulaşı transplasental yolla, maternal koryoamniyonit veya medikal müdahale ile olmaktadır. yenidoğanlarda geç başlangıçlı pnömoninin gerçek insidansını tanımlamak zordur (82).

Etyoloji ve Patogenez

Maternal koryoamniyonitin etyolojisi ayrıca erken neonatal pnömoninin etyolojisini ortaya koymaktadır. Yenidoğan döneminde pnömoninin etyolojisinde çeşitli bakteriler, funguslar ve virüsler rol alır. Fetal asfiksi ve maternal koryoamniyonite bağlı doğum kanalının kolonizasyonu yada amniyotik sıvının enfeksiyonuna bağlı bakteriyal pnömoni meydana geldiği düşünülmektedir. Fetal

asfiksünün infekte amniyotik mayinin aspirasyonu ve solunum güçlüğüne yol açtığı düşünülmektedir. Bu hipoteze göre histolojik bulguların temelinde amniyotik sıvı ve annenin lökositleri yenidoğanın akciğerlerini etkilemektedir (80). Neonatal pnömoninin bakteriyal nedenli etyolojisi yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal patojenlere bağlıdır. Dünyanın bazı bölgelerinde yüksek oranda *S. pneumoniae* geç başlangıçlı yenidoğan pnömonilerinde izole edilmiştir (83).

Klinik

Solunum sıkıntısı olan bir yenidoğanda neonatal pnömoniden şüphelenildiğinde belirli özellikler aranmaktadır. Hızlı, gürültülü, zor nefes alıp verme, solunum sayısının $> 60/dk$ olması, göğüste retraksiyonlar, öksürük ve hırıltılı solunum neonatal pnömoninin bulguları arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasında neonatal pnömoni, bakteriyemi ve şiddetli sepsisin diğer formlarının birbirinden ayırımı mümkün değildir. Başlangıç ve klinik bulgular birbirinin üstünü örtebilir. Sistemik bulguları ve ampirik tedavi rejimleri benzerdir (80). Gelişmekte olan ülkelerde pnömoninin klinik ve radyolojik bulgularının sensitivitesi değerlendirildiğinde % 60-89 olguda en sık başlangıç semptomunun takipne olduğu görülmektedir. Diğer bulgular daha az sıklıkla görülmektedir. Retraksiyonlar (%36-91), ateş (% 30-56), beslenme yetersizliği (% 43-49), siyanoz (% 12-40) ve öksürük (% 30-84) görülen diğer bulgulardır. Neonatal pnömoninin RDS, YDGT ve mekonyum aspirasyonu gibi non enfeksiyöz durumlardan farkı klinik ve radyolojik bulgulara göre değerlendirilir. Klinik bulguların başlangıcı ve yenidoğanın gestasyonel yaşı birlikte pnömoniyi desteklemektedir. Ancak RDS terme yakın bebeklerde de olabilir ve intrauterin enfeksiyon erken doğum eylemine neden olur. Dahası gestasyonel yaşın değerlendirilmesi her zaman tam olarak doğru olmayabilir. Tedavi kararını vermekte gestasyonel yaş respiratuar distressi olan yenidoğanda pratik değildir (80). Respiratuar distressi olan yenidoğanlarda diğer non enfeksiyöz respiratuar durumlarda ayırıcı tanı dikkate alınmalıdır (85).

Tablo 2.5. Neonatal pnömoni risk faktörleri ve teşhisi.

Predispozan faktörler	Sepsis kliniği	Radyolojik olarak pnömoni göstergeleri	Pozitif sepsis taraması
>38C Maternal ateş	Zayıf emme	Noduler ya da kaba yamalı infiltratlar	>20 % band
Kötü kokulu amniyon	Letarji	Diffüz opasite ve granülarite	Lökosit sayısının referans aralıklar dışında olması
>24 saat uzamış membran rüptürü	Zayıf refleksler	Hava bronkogramları	CRP artışı
	Abdominal distansiyon	Lobar yada segmental konsolidasyon	Sedimentasyon artışı

2. 2. Pentraksinler

Pentraksinler multifonksiyonel multimerik proteinlerdir. Pentraksin ailesinin tüm üyeleri karboksi-uçlarında pentraksin adı verilen 8 aminoasitlik uzun bir sekans taşır (86). Temelde primer yapı uzun ve kısa pentraksinler olmak üzere iki gruba ayrılır. Kısa pentraksinler pentamerik radial simetri ile birlikte 25-kDa protein ile karakterizedir, aynı yapısal organizasyon gösteren beş yada on benzer subünit ile dizilmiştir (87,88). C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P komponenti (SAP) kısa pentraksinlerin prototipidir. SAP temel aminoasit sekansına göre CRP ile % 51 benzerlik gösterir. Dolaşımdaki CRP, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerde üretilir. IL-1'inde, IL-6 ile sinerjistik etki ile CRP üretimini indükleyici sinyalde payı vardır (89). SAP sadece hepatositlerde üretilir. CRP nin enfeksiyonlara dirençte rolü vardır ve fagositozu destekler. SAP birçok bakteride LPS ve fosforiletanolimine bağlanarak LPS-aracılıklı kompleman aktivasyonu yapar, LPS toksitesini önler (90,91). Bunun yanısıra SAP *S. pneumoniae*ya bağlanarak bu patojene karşı kompleman aracılı immün yanıtta önemli rol oynar (92). Hücrel debrislerin ortadan kaldırılmasında kısa pentraksinlerin temel mekanizması

kompleman aktivasyonudur (93). İnfeksiyon aracılıklı lokal inflamatuvar yanıt sonucunda tetiklenen CRP ve fikolin-2 arasında güçlü bir etkileşim olduğu, buna bağlı olarak klasik ve lektin yolağı aracılığıyla kompleman aktivasyonu ve antimikrobiyal aktivitenin arttığı tespit edilmiştir (94).

1990 lı yıllarda PTX-3, uzun pentraksinlerin prototipi olarak yeni pentraksin- alanı içeren protein olarak tanımlanmıştır (16,17). Uzun pentraksinlerin komponentleri, gen organizasyonları, kromozomal lokalizasyonları, hücre kaynakları, indükleyen stimuluslar ve ligand-tanım kabiliyetleri kısa pentraksinlerden farklıdır. PTX-3 den sonra, başka uzun pentraksinler de tanımlanmıştır ve indüklenebilir gen ve moleküllerin spesifik dokulardan eksprese olduğu ortaya konmuştur (95). Örnek olarak pentraksin 4 (PTX4) eski pentraksin ailesinin diğer üyelerinden farklı mRNA ekspresyon paterni gösterir (96)

Pentraksinler korunmuş proteinlerin bir üst üyesidir, siklik multimerik yapıyla karakterizedir. PTX 3 geni 3q24-28 nolu kromozoma lokalize 3 egzon ile düzenlenmektedir. İlk iki egzon sinyal peptidi ve N-terminal alanı kodlarken 3. egzon pentraksin kimliğini taşıyan C-terminal alanını kodlar. İnsan ve kobay PTX-3 protomerleri arasında yüksek benzerlik bulunmaktadır. Aktivator protein-1 (AP-1), nükleer faktör kappa B (NF-kB), selektif promotör faktör 1 (SP1) TNF-alfa ve IL-1beta gibi proinflamatuvar sitokinlere bağlanır. Akciğer epitel hücrelerinde ise PTX-3 üretiminin TNF-alfa ile indüklenmesi için NF-kB ya gerek yoktur, c-Jun N-terminal kinaz yolu kullanılır (97,98).

Glukokortikoid hormonlar hücre bağımlı yol ile PTX-3 ekspresyonunu düzenler. Glukokortikoidler fibroblast ve endotel hücrelerinden PTX-3 salınımını artırır. Glukokortikoid tedavisi hematopoetik hücrelerin üretimini süprese eder ve *invivo* glukokortikoid uygulaması PTX-3 seviyelerini artırır. Cushing sendromu olan hastalarda dolaşımda PTX-3 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (99).

PTX-3 vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar da özgün olarak tanımlanan sitokinler tarafından indüklenebilen gen tarafından kodlanır. (16,17) Sitokinler gibi inflamatuvar sinyallere yanıt olarak çeşitli hücrelerden eksprese olur. TLR agonistleri, mikrobiyal yapı taşları (LPS, OmpA, Lipoarabinomannan) yada mikroorganizmalar PTX-3 ekspresyonunda rol oynayabilir (100). PTX-3 ün ana kaynağı myeloid dendritik hücrelerdir ayrıca fibroblast endotel hücresi, monosit, makrofaj, düz kas

hücresi, böbrek epitel hücresi, sinoviyal hücre, kondrositler, adipositler ve alveolar epitel hücrelerinden ekspresyon olur (18-24). T ve B lenfositlerde PTX-3 ekspresyonu gösterilememiştir (25).

PTX-3 amniotik epitel, koryonik mezoderm, trofoblastların villi uçlarında ve placentanın perivasküler stromasında gebelik boyunca ekspresyon edilir, doğum sırasında da en yüksek seviyeye ulaşır (101). LPS-indüklemesi ile IL-10 artışı PTX-3 üretimini de arttırmaktadır (102). IL-10 inflamasyonun rezolusyonu esnasında rol oynar ve dolayısı ile PTX-3 doku onarımı ve remodelling de rol alır (103). mRNA ekspresyonu nötrofillerde olmamasına rağmen PTX-3 spesifik granüllerde kullanıma hazır halde depolanır, mikroorganizmalara yada TLR agonistlerine yanıt olarak salınır (104). PTX-3 mRNA ekspresyonu immatür myeloid hücrelerde sınırlanmaktadır. PTX-3 hücresel ve humoral patern tanıyıcı reseptörlerin hasarlanmış dokular ve mikrobiyal elementlere yanıt ve tanıma fonksiyonunda rol alır.

PTX-3'ün inflamasyon ve innate immünite de rolü olduğu gösterilmiştir. Doğuştan immünitinin humoral kolunun bileşenidir. PTX-3 adaptif sistemin humoral kolunda, antikorlara benzer görevi yerine getirmektedir. Kompleman aktivasyonu, opsonizasyon ve glikolizasyon bağımlı inflamasyonun regülasyonunu içerir. PTX-3 infeksiyöz ve inflamatuvar patolojiler için faydalı bir belirteçtir (105).

2. 2. 1. PTX-3'ün Patojen Tanınması

PTX-3'ün patojenlere bağlanma kabiliyeti bulunmaktadır. *A. fumigatus* konidyası, bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere ve çeşitli virüslere bağlanır (106-110). PTX-3 *Candida albicans* ve *Burkholderia cepaciaya* bağlanmaz (108).

PTX-3 içermeyen nötrofiller, dendritik hücreler ve alveolar makrofajların tanıma ve öldürme fonksiyonu yoktur ve rekombinant PTX-3 ile tedavi sonrası bu özellik geri döner. Dendritik hücreler, monosit ve makrofajlarda PTX-3'ün yapımı immun sistem aktivasyonunu ve patojenleri tanımayı kolaylaştırır (104,108). PTX-3 akciğer parankimi ve bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofil sayısı ve mononükleer hücreleri azaltır. PTX-3 ile mikrobiyal komponentin tanınması ile inflamatuvar yanıtın arttığı gözlenmiştir. *K. pneumoniae*'in dış membran proteini (KpOmpA) ile PTX-3 arasındaki etkileşim sonucunda inflamatuvar yanıtın arttığı gösterilmiştir. Örneğin dendritik hücreler ve monositlerde KpOmpA PTX-3 ekspresyonunu

indükler. KpOmpA'nın indüklemesi ile proinflatuar sitokin üretimi sonucunda lokal inflamasyon gelişir (109). PTX-3 ayrıca bazı viral enfeksiyonlara karşı dirençte rol alır. İnsan ve farelerde sitomegalovirüs enfeksiyonunda dendritik hücelere PTX-3 bağlanması sonrası viral enfeksiyon yükü azalır. PTX-3 olmayan kobaylar diğerlerine göre viral enfeksiyonlara daha dayanıksızdır ve rekombinant PTX-3 tedavisi ile viral titrenin azaldığı gözlenmiştir. PTX-3'ün, CMV enfeksiyonu olan kobayları *A. fumigatus* süperenfeksiyonundan koruduğu, dendritik hücelere ve T hücrelerinde IL-12 ve IFN gama üretimini arttırdığı gösterilmiştir (110). PTX-3'ün insanlarda influenza virüsünün (H3N2) viral hemaglutinin glikoprotein ve sialik asid rezidülerine bağlanmak yolu ile etki ettiği gösterilmiştir. PTX-3 virüsün hemaglutinin ve viral nöroaminidaz aktivitesinin inhibe olmasına neden olur ve virüs infektivitesini nötralize eder. Rekombinant PTX-3 ile tedavi mortaliteyi ve viral yükü azaltır (110).

2.2.2. PTX-3 ün Kompleman Komponentleri ile Etkileşimi

PTX-3'ün ilk tanımlanan ve en karakterize ligandı kompleman komponenti C1q'dur. Klasik pentraksinlerden farklı olarak PTX-3 ile C1q etkileşimi kalsiyumdan bağımsız yol ile olur. C1q ile PTX-3 arasında etkileşim ile klasik kompleman yolu aktifleşir C3 ve C4 depolanmasında artış gözlenir (111).

Bunun yanında CRP'ye benzer şekilde PTX-3'ün Fikolin-2 ile etkileşimi gösterilmiştir. PTX-3 ve fikolin-2 sinerjistik etki ile kompleman bağımlı doğal yanıtı arttırırlar. Böylelikle humoral doğuştan immün sistemin iki farklı komponenti (pentraksinler ve fikolinler) mikrobiyal efektör fonksiyonları ve mikrobiyal tanımayı farklı kompleman yollarını aktive ederek güçlendirir. Dahası klasik ve lektin kompleman kaskadı arasındaki etkileşimde, PTX-3, Faktör H ile de etkileşmektedir. PTX-3 Faktör H ve C3b nin apoptotik hücelerde depolanmasını arttırır. PTX-3 kompleman bağımlı immün yanıtın gösterilmesinde üç kompleman yolu içinde (C1q, Fikolin-2, Faktör H) anahtar rolü üstlenmiştir.

Son olarak raporlandığına göre apoptotizis esnasında hücre membranı ile nötrofil granüllerinin füzyonu meydana gelmektedir. Bu birleşme apoptotik hücelerin yüzeyindeki granüllerden PTX-3 translokasyonuna yolaçar. Apoptotik vakuollerde PTX-3 artışı apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından tanınarak geç "ye beni" sinyaline neden olur (112). PTX-3 proinflatuar sinyale yanıt olarak

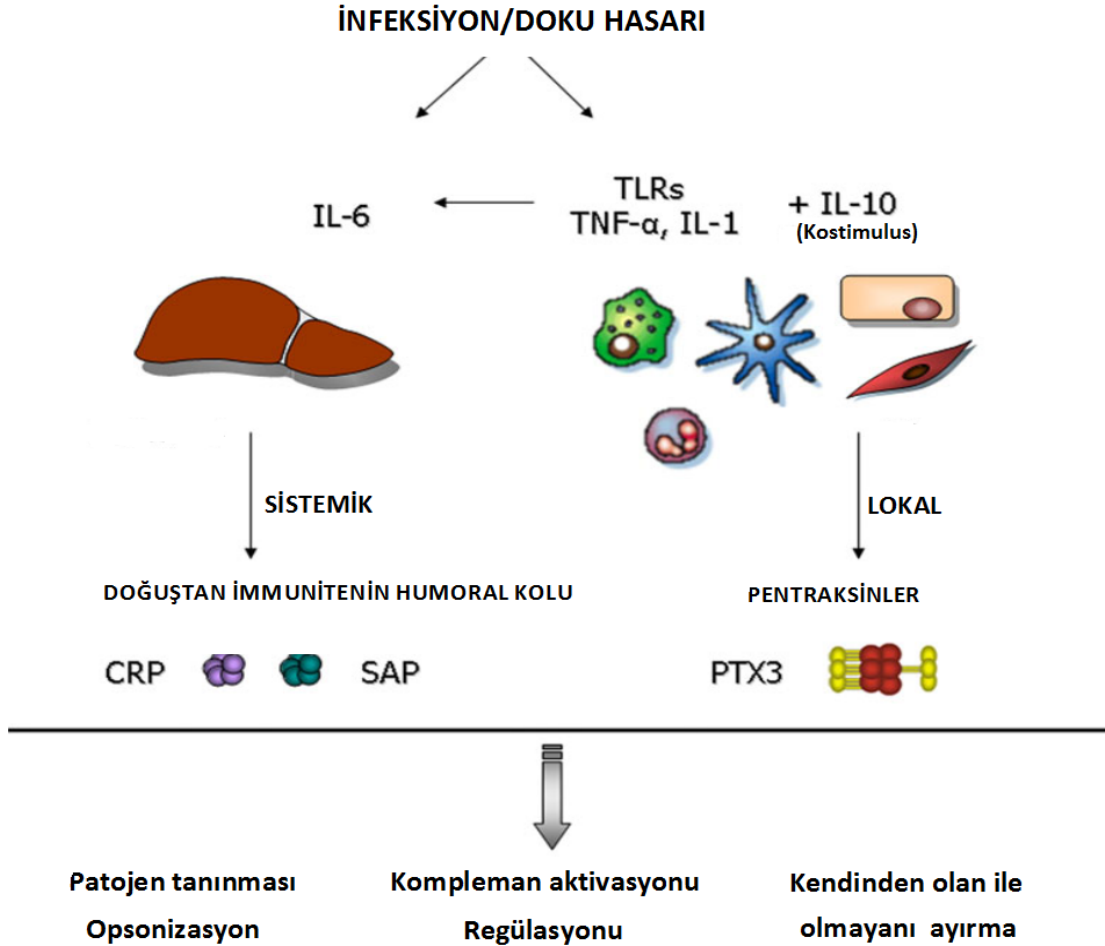
salınır, inflamatuvar süreçte ölen hücrelerin yakalanmasını önlemeye neden olur böylelikle kendi antijenlerimize karşı immün yanıtın başlatılması önlenir. Diğer taraftan geç apoptotik nötrofillerin fagositozunu ilerleterek hücre membran permeabilitesinin kaybı ile kendi antijenleri ve alarminlerin salınmasından önce eliminasyon artar. (112,114).

2. 2. 3. İnflamasyonda PTX-3

PTX-3 bir akut faz reaktanı gibi davranır. Normalde serumda düşük seviyede bulunur. (farede 25 ng/ml, insanda <2 ng/ml) 6-8 saatte hızlı bir şekilde pik yapar, endotoksik şok, sepsis ve diğer inflamatuvar ve infeksiyöz durumlarda dramatik olarak artar (İnsan ve farede 200-800 ng/ml arasında) (115). Kainat aracılı nöbet modelinde PTX-3 eksikliği olan kobaylarda IL-1 aracılı nöronal hasar daha yaygın ve şiddetlidir. Bu modelde PTX-3 nörodejenerasyona direnç oluşturur. Ölen nöronlara bağlanarak onları geri dönüşümsüz hasardan korur (116). Koroner arter ligasyonu ve reperfüzyona bağlı akut miyokard infarktı modelinde PTX-3 (-) kobaylarda akım sağlanmayan alanlarda artmış miyokardiyal hasar görülmektedir. PTX-3 akut miyokardiyal infarktı olan kobaylarda aşırı olmayan düzenleyici kardiyoprotektif rol alır (117). PTX-3 ün kobaylarda ateroprotektif etkisi tespit edilmiştir (118). Kardiyovasküler sistemde immünoinflamatuvar dengenin düzenlenmesi yoluyla PTX-3 ün kardiyovasküler koruyucu fonksiyonu olduğu söylenebilir. PTX-3 ün intestinal iskemi reperfüzyon doku inflamasyonu ve hasarında ayrı bir rolü vardır dahası bu durumda PTX-3 eş zamanlı reperfüzyondan sonra büyük oranda doku inflamasyonu ve letaliteyi azaltır (119). PTX-3 ün kalpte bağırsaklara (kötüleştirci, sistemik yanıt) oranla reperfüzyon hasarında farklı rolleri vardır (119).

Eksojen PTX-3 uygulandığında ve endojen PTX-3 salındığında hematopoetik hücreler negatif geri bildirim ile nötrofillerin P-selektin bağımlı aşırı çalışmasını önlemektedir. PTX-3 aktive lenfositlerden salınır nötrofillerin tekrardan çalışmasını baskılayarak inflamasyonu regüle eder (120). Bu PTX-3 aktivitesi inflamasyonda antikörlerin glikolizasyon bağımlı düzenleyici etkisini baskılar Bu nedenle PTX-3 humoral doğuştan immünitenin gerekli bir komponentidir ve immüno globinler, adaptif immünitenin humoral kolu, kompleman aktivasyonu, opsonizasyon, ve

glikolizasyon bağımlı inflamasyonun regülasyonu gibi fonksiyonel özellikleri paylaşır.



Şekil 1.1 Pentraksinlerin infeksiyon ve inflamasyonda yeri.

2. 2. 4. Bir Belirteç Olarak PTX-3

CRP İnfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarında klinik olarak 75 yılı aşkın bir zamandan beri kapsamlı olarak kullanılmaktadır (121). CRP nin plazma değerleri bağımsız olarak koroner damar hastalığı riski ile ilgilidir. Buna bağlı olarak CRP nedensel olarak sadece patoloji ile ilgili yada yalnızca altta yatan ateroskleroz ile ilgili bir belirteçmidir sorusu gündeme gelmektedir. Son zamanlarda yapılan 2 tane geniş kapsamlı çalışmada raporlandığına göre CRP nin koroner kalp hastalığı ile nedensel ilişkisi bulunmaktadır (aterosklerozis) dahası CRP gen polimorfizmi ile

ilgili serum seviyelerinde göze çarpan artış iskemik vasküler hastalık riski ile birlikte değildir (122,123). PTX-3 ile fonksiyonel ve yapısal benzerliği olan klasik teşhis pentraksini CRP nedeniyle PTX-3 ün insan patolojisi alanında yararının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. PTX-3 CRP'den farklı olarak inflamasyon ve doğuştan immünitinin primer lokal aktivasyonunda hızlı bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (123).

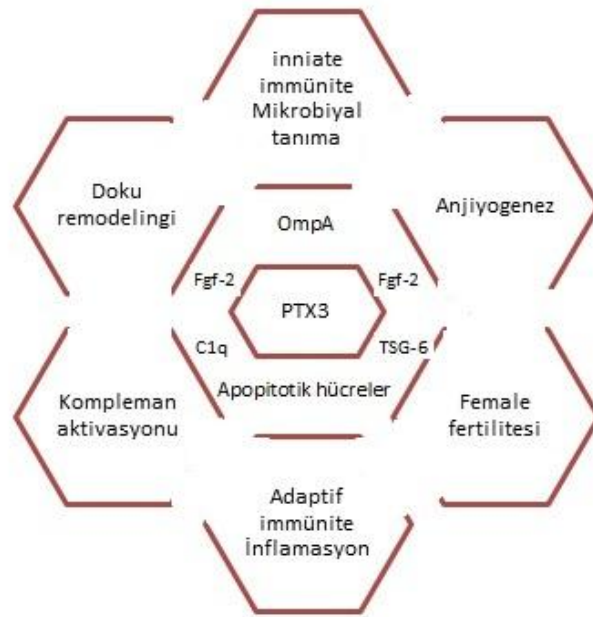
Farklı enfeksiyon hastalıkları, sepsis, septik şok, meningokokal hastalıklar ve tüberküloz gibi durumlarda artmış seviyelerde PTX-3 tespit edilmiştir (124-127). Tüm bu durumlarda PTX-3 seviyesi hastalığın şiddeti ile korele ve prognostik bir değeri vardır üstelik iskemik kalp hastalığı ve PTX-3 seviyeleri arasındaki bağlantı ile ilgili olarak deliller mevcuttur. PTX-3 seviyeleri akut miyokard infarktında hızlı bir şekilde artar ve semptomların başlamasından 7 saat sonra pik seviyesine ulaşır (128). 748 hastalık ST elevasyonu olan AMI lı bir seride PTX-3 seviyelerinin etkisini ortaya koymak için CRP ile birlikte değerlendirilmiştir. PTX-3 ün mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (129). Arteriyal inflamasyonu olan hastaların plazma PTX-3 konsantrasyonları yüksek seviyededir. Özellikle unstabil anjina pectorisi olan hastaların PTX-3 seviyelerinin normalin 3 katından daha fazla olduğu tespit edilmiştir (130). Bu veriler ışığında AMI ne neden olan iskemik kalp hastalıklarında prognostik faktör olarak yeni bir adaydır (131- 133). Ayrıca yaşlı hipertansif hastalarda kognitif etkilenmeyi gösteren yararlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir (134). Karşıt olarak PTX-3 ün metabolik sendromda artmış kardiyovasküler risk için belirteç olarak kullanımında tartışmaya yol açan bulgular olduğundan gelecekte geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (135,136).

Artmış seviyelerde PTX-3 seviyesi küçük damar vaskülitleri, romatoid artritli vakalarda eklem sıvısında olduğu gibi kısıtlı sayıda otoimmün hastalıkta görülmüştür (137,138). Küçük damar vaskülitlerinde hastalığın aktivitesi ve takibinde yeni bir belirteç olarak PTX-3 düşünülebilir (137). SLE li hastalarda anti-PTX-3 antikoru tanımlanmıştır. Anti-PTX-3 antikoru ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir (139).

Hamilelik döneminde yapılan çalışmalara göre implantasyon bölgesinde inflamatuvar mediatörler etkilidir. PTX-3'ün ovaryan foliküllerde kumulus ooforusları

şekillendirme, implantasyon ve desidualizasyon gibi fonksiyonları da vardır (140). Hamile olmayan ile olan arasında PTX-3 seviyesinde hafif bir artış vardır. Preeklamsi ile komplike gebeliklerde yüksek maternal PTX-3 seviyeleri gözlenmiştir. Hamilelikte maternal inflamatuvar yanıtın bir parçası ve endotel disfonksiyonunun klinik manifestasyonudur (101,140). Özellikle plasental vaskülopatisi olan olgular ve spontan preterm eylemle komplike hamilelik esnasında PTX-3 ün plazma ve vaginal seviyelerinde artış gözlenmiştir (141).

PTX-3 ün kan seviyeleri patolojik durumlarda CRP ile karşılaştırıldığında artmaktadır. Toplanan veriler ışığında farklı patolojilerde PTX-3 plazma seviyeleri ile hastalıkların şiddeti arasında korelasyon görülmüştür buda patolojik bir belirteç olarak PTX-3 ün rolü olduğunu göstermektedir.



Şekil 1.2 PTX-3'ün farklı durumlarda moleküler etkileri.

2.2.5. Akciğer Patolojilerinde PTX-3 ün Rolü

Kistik fibrozisli (CF) hastalarda yaşamın ilk ayından itibaren tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelir. Endobronşial kronik enfeksiyon CF li hastalarda mortalite ve morbiditenin ana nedenidir. *Pseudomonas aeruginosa* kistik fibrozisli hastalarda endobronşiyal kronik enfeksiyona yol açan baskın patojendir (142). Doğal immünitenin anahtar mekanizması patojen tanınmasıdır buna aracılık

eden transmembran, sitozolik ve sekrete solübul patern tanıma reseptörleridir (143). PA gibi multipl patojenlere karşı antimikrobiyal yanıtta PTX-3 ün prototipik uzun pentraksin olarak aşırı olmayan rolü vardır. PTX-3 geni akciğerlerde doğal immünitede önemli rolü olduğuna inanılan antimikrobiyal bir protein kodlar. Buda PA nın akciğer kolonizasyonu için PTX-3 ün rolünü göstermektedir (144). Yapılan çalışmalarda PTX-3 haplotip sıklığının PA kolonize olan ile olmayan hastalar arasında farklı olduğu görülmüştür. Dahası spesifik haplotip ile ilgili olarak koruyucu etkisinin olduğu bulunmuştur. CF li hastalarda PTX-3 ekspresyonunda varyasyonlar *Pseudomonas aeruginosa* ile akciğer kolonizasyonunu etkiler (145).

Fetal akciğer antenatal enfeksiyon/inflamasyonda salınan faktörler için bir hedefdir. Amniyonit sonrası doğan çoğu bebekte trakeal kültür pozitifliği ya da açıkça pnömonik tablo saptanmayabilir. Bununla beraber yüksek pro-inflamatuar sitokinlere veya sistemik inflamatuvar yanıtta maruz kalan bebeklerde beyin hasarı ile birlikte bronkopulmoner displaziye giden akciğer hasarı oluşur (146,147). BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan inflamasyon ve/veya enfeksiyondur. PTX-3 akciğer hasarı ile ilişkili inflamasyonda mediatör olarak gösterilmektedir (148). Dış çevre ve konak arasında temel araçlardan biri akciğerlerdir (149,150). Çeşitli havayolu patojenleri ve zararlı maddelerle karşı karşıya kalır. İn hale potansiyel patojenlerden konağın akciğerlerini korumak için savunma mekanizmaları gelişmiştir. Doğal immüitenin anahtar mekanizması transmembran, sitozolik ve sekrete solubul PRR ler aracılığı ile doku hasarı ve patojenlerden korunmaktır (151). Solubul PRR olan PTX-3 ün pulmoner enfeksiyonları önlemede aşırı olmayan rolü gösterilmiştir.

Akciğer maturasyonunun inflamasyon varlığında yavaşlama yada durmasında bazı ajanlar sorumludur bunlar arasında en iyi bilineni IL-1'dir (152). IL-1β inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırır, endotelial hücrelerde inflamatuvar hücreleri aktive eder adezyon moleküllerinin düzenlenmesinde görev alır, direkt etkileri ise bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon, ödem, nötrofil kemotaksisi ve mukus üretimidir Ventile preterm infantlarda IL-1 düzeyi yaşamın ilk gününden itibaren yüksek saptanır ve bronkoalveolar sıvıda artmış IL-1 ve IL-1β düzeyleri BPD gelişeceğini işaret eder (153). Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile

oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi inflamasyon ve akciğer zedelenmesinde önemli azalma sağlamıştır (154).

IL-8 akciğerlerdeki en önemli kemotaktik faktördür, hipoksi, hiperoksi ve endotoksinler IL-8 üretimini stimüle ederler, IL-8 upregülasyonu diğer proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırır. BPD'li infantların havayolu sekresyonlarında IL-8 konsantrasyonları çok yüksek düzeyde saptanmıştır (153). IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (154). Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nın ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir.

Uygun koruma stratejilerinde amaç sadece mikrobiyal proliferasyonu önlemek ve temizlemek değil ayrıca inflamatuvar yanıtın uygun bir şekilde yürütülmesi, infeksiyonun zararlı derecede alveolar infiltrasyon ve eksudasyon yapmadan etkili bir şekilde zaptedilmesidir. Şiddetli infeksiyon, kalıcı doku hasarı, mekanik ventilasyon ve diğer etkiler sonucu PTX-3 ün fazla ekspresyonunun aşırı inflamasyona bağlı yetişkin hastalarda ALI/ARDS gelişiminde payı olduğu gösterilmiştir. ALI/ARDS hastalarında akciğer hasarı, sistemik organ yetmezliği ve sonuçları ile korele olarak PTX-3 ün hastalığın şiddeti için erken belirteç olduğu düşünülmektedir. Tomasso ve arkadaşlarının (155) yaptığı çalışmada ARDS li hastalarda PTX-3 ün ilk gün pik yaptığı sonra düştüğü yoğun bakım taburculuğu yada ölüm gerçekleşene kadar eski seviyesine dönmediği, daha sonra CRP piki olduğu ve PTX-3 den daha az tutarlı bir şekilde yavaşça düştüğü görülmüştür. Yoğun bakım başvurusunun ilk 24 saatinde hayatta kalanlar ile kalmayanlar arasındaki PTX-3 seviyeleri arasında belirgin fark gözlenmiştir bu farklılık 2. ve 5. günlerde de devam etmiştir. PTX-3 seviyeleri sistemik hastalık ve akciğer hasarını göstermekte etkilidir. Pozitif kan kültürü olan vakalarda PTX-3 seviyeleri yüksektir. Mekanik ventilasyonun 1. haftasında ALI/ARDS ye klinik gidişatta ve hastalığın şiddetinde PTX-3 seviyeleri anlamlıdır. Pozitif BAL ve kan kültürleri ile onaylandığına göre PTX-3 infeksiyona karşı erken zamanda üretilmektedir. Pozitif kültür sonuçlarını önceden bildirebilir, erken antibiyotik kararı verilebilir (155).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında Mart 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında doğan ve ilk 72 saatte yoğun bakımda takibe alınan yenidoğanlarda solunum sistemine ait RDS, YDGT, erken neonatal pnömonisi olan term ve preterm yenidoğanların dahil edilmesi planlandı. İzlemede solunum sistemi hastalığı yada solunum sıkıntısı tespit edilemeyen term yenidoğanlar ayrı bir gurup oluşturdu. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulun 22-11-2010/ 22 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlandı.

Tüm bebeklerin ayrıntılı antenatal öyküleri (anne yaşı, para, gravida, abortus, çoğul gebelik, gebelikte hastalık varlığı) kaydedildi. Tüm term ve preterm yenidoğanlara ait doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyon haftası (New Ballard skorlamasına göre), 1. ve 5.dakika apgar skoru kaydedildi. Hastaların tanısı çalışmacılardan bağımsız olarak yoğun bakımda solunum sıkıntısı ile takip edilen hastalarda ilk 72 saatte Neonatoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri tarafından yapılan değerlendirmelere göre ICD-10 tanı kodlarına göre kaydedildi. Tüm hastaların ve izlemede solunum sıkıntısı veya solunum yolu hastalığı olmayan yenidoğanların umbilikal arter pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, BE ve laktat değerleri kaydedildi. Solunum sistemi semptomlarına yol açan konjenital akciğer problemleri ve konjenital kalp hastalıkları çalışma dışında bırakıldı.

3.1 Örnek Alımı

Çalışma grubundaki solunum sistemi hastalıkları saptanan olgulardan alınan umbilikal kord kanı örnekleri sonrasında kord IL-6 ve PTX-3 düzeylerinin çalışabilmesi için biyokimya ve CBC tüplerine alındı. Kan pıhtılaşmadan, 10 dakika 5000 devirde santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldı. Ayrılan serum ve plazma çalışmanın yapılacağı güne kadar -80° C’de saklandı.

3.2 Sitokin Düzeyleri ve PTX-3 Ölçümleri

Kord IL-6 ve PTX-3 düzeyleri ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile çalışılmıştır. CRP ölçümleri için Elisa kiti, IL-6 ölçümleri için "BenderMedSystems- Human IL-6" Elisa kiti, PTX-3 düzeyleri için "Quantakine-Human Pentraksin 3/ TSG-14 Immunoassay" Elisa kiti kullanıldı. CRP birimi mg/dL, IL-6’ nın birimi pg/mL, PTX-3’ün birimi ise ng/mL olarak ölçüldü.

Biyokimya tüpünden serum ayrılarak IL-6, CBC tüpünden plazma ayrılarak PTX-3 alışıldı.

3.3 İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 18.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için medyan (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için ki-kare testi, bağımsız örneklerde t testi ve Mann WhitneyU testi, korelasyonlar için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. p değerini 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4 Yazım Tekniği

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından tanımlanan Tez Yazım tekniğine uygun olarak hazırlanmıştır. 2001 yılında güncelleştirilen Amerikan Tıp Dergileri Editörler Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) stili temelinde Amerikan Tıp Birliği (American Medical Association, AMA) tarafından önerilen yöntem kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mart 2010 – Temmuz 2011 tarihleri arasında izlenen 98 preterm, term yenidoğan bebek dahil edildi. Çalışmaya RDS tanısı olan 23 olgu, erken neonatal pnömoni tanısı olan 12 olgu, YDGT'si olan 36 olgu ve kontrol grubu olarak 27 olgu alındı.

Yenidoğan bebeklerin annelerinin demografik özellikleri ve hamilelik sırasında mevcut obstetrik komplikasyonları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Anne yaşı RDS'li grupta ortalama 28 ± 4.2 yıl, erken neonatal pnömoni grubunda 27.8 ± 5.6 yıl, YDGT grubunda 32.1 ± 6.5 yıl ve kontrol grubunda 30.9 ± 5.7 yıl idi. Anne yaşı için gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Antenatal öyküde annelerin gravida sayısı sırası ile medyan 2 (1-4), 1(1-5), 2(1-7) ve 2(1-7), para sayısı sırası ile medyan 1(0-3), 1(1-3), 1(1-5) ve 2(1-5) saptandı. Gruplar arasında gravida ve para için istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$), RDS'li grupta abortus yok iken, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol grubunda antenatal öyküde 1 abortus mevcuttu. Tüm çalışma gruplarında birer annede antenatal öyküde çoğul gebelik not edildi.

Tüm çalışma grubunda antenatal öyküde annelerin % 11.2'sinde EMR, % 5.1'inde preeklamsi, % 8.8'inde end diastolik akım kaybı, % 29.5'inde preterm eylem, % 1'inde plasenta previa, % 4'ünde Tip 1 diyabetes mellitus, % 11'inde gestasyonel diyabet, % 4'ünde gestasyonel hipertansiyon, % 2'sinde gestasyonel trombositopeni, % 4'ünde hipotirodi, % 4'ünde de oligohidramniyoz vardı (Tablo 4.2). Çalışma grubundaki olguların 15'inde (% 15.3) IVF ile gebelik vardı. Gruplara göre sırasıyla RDS grubunda 2 (%8.6), erken neonatal pnömoni grubunda 3 (% 12), YDGT grubunda 7 (%19.4) ve kontrol grubunda 3 (% 11.1) olguda IVF ile gebelik vardı (Tablo 4.1).

Tüm çalışma grubundaki olguların % 85.7'si (n=84) sezeryan doğum, %14.2'si (n=14) NSVY ile doğumdu. RDS'li grupta % 95.6, erken neonatal pnömonili grupta % 75, YDGT grubunda % 97.2, kontrol grubunda ise % 66.6'sı sezaryan ile doğum öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.1. Çalışma grubundaki annelerin demografik ve obstetrik özellikleri

Ortalama	RDS (n=23)	Neonatal pnömoni (n=12)	YDGT (n=36)	Kontrol (n=27)
Yaş (yıl)	28 (20-36)	27.8 ± 5.6	32.1 ± 6.5	30.9 ± 5.7
Gravida	2 (1-4)	1 (1-5)	2 (1-7)	2(1-7)
Para	1 (0-3)	1 (1-3)	1(1-5)	2(1-5)
Abortus	0 (0-2)	1	1	1
Çoğul gebelik	1	1	1	1
Sezeryan	22	9	35	18
NSVY doğum	1	3	1	9
IVF gebelik	2	3	7	3

Tablo 4.2. Çalışma grubundaki annelerin hastalıkları

	RDS (n=23)	Neonatal Pnömoni (n=12)	YDGT (n=36)	Kontrol (n=27)
Preeklampsi	3 (%13)	1 (% 8.3)	-	-
Eklempsi	2 (%8.7)	-	1 (% 2.7)	-
EMR	5 (%21.7)	3 (% 25)	3 (% 8.3)	-
End diastolik akım kaybı	8 (%34.8)	1 (% 8.3)	-	-
Preterm eylem	19 (% 82.6)	10 (% 83.3)	-	-
Plasenta previa	1 (% 3.4)	-	-	1 (% 3.7)
Diyabetes Mellitus	1	-	1 (% 2.7)	2 (% 7.4)
Gestasyonel diyabet	1	2 (% 16.6)	6 (%16.6)	2 (% 7.4)
Gestasyonel hipertansiyon	3	-	1 (% 2.7)	-
Gestasyonel trombositopeni	-	-	-	2 (% 7.4)
Hipotirodi	2	1 (% 8.3)	1 (% 2.7)	-
Oligohidramniyoz	3 (%13)	1 (% 8.3)	-	-

Çalışma grubundaki olguların gestasyon yaşı 23 ile 41 hafta arasında, doğum ağırlıkları ise 617 gram ile 4160 gram arasında idi. Ortalama gestasyon haftası RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile 31.9 ± 4 hafta, 35.5 ± 1.6 hafta, 37.6 ± 1 hafta ve 37.8 ± 1.7 hafta idi. Ortalama doğum ağırlığı RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile 1693 ± 795 gram, 2301 ± 505 gram, 3017 ± 633 gram, 3144 ± 431 gram idi. Olguların 11'i (% 11.2) SGA, 84'ü (% 83) AGA, 5'i (% 5.1) LGA olarak değerlendirildi. RDS grubunda 9 kız, 14 erkek; erken neonatal pnömoni grubunda 6 kız-6 erkek, YDGT grubunda 15 kız-21 erkek, kontrol grubunda ise 13 kız-14 erkek bulunmakta idi (Tablo 4.3).

Ortalama 1.dakika apgar skoru RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile ortalama 5.4 ± 2.1 , 6.83 ± 1.26 , 7.55 ± 1.52 , 8.8 ± 1 idi. Ortalama 5.dakika apgar skoru RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile ortalama 7.5 ± 1.7 , 8.5 ± 0.67 , 8.88 ± 0.88 , 9.7 ± 0.64 olarak değerlendirildi (Tablo 4.3).

Çalışma gruplarındaki bebeklerin umbilikal arter pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, BE ve laktat düzeyleri Tablo 4.4.'de özetlenmiştir. Çalışma grupları arasında umbilikal arter pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, BE ve laktat düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışma gruplarının hemoglobin, beyaz küre, trombosit, AST, ALT düzeyleri, Tablo 4.5'de özetlenmiştir. Ortalama Hb düzeyi (g/dL) RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile 16 ± 2.5 , 17.9 ± 2.9 , 16 ± 2.8 , 14.5 ± 2.2 idi. Ortalama beyaz küre düzeyi (mm³) RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile 11979 ± 5825 , 14625 ± 6553 , 13328 ± 4424 ve 12546 ± 2488 idi. Ortalama trombosit düzeyi RDS, erken neonatal pnömoni, YDGT ve kontrol gruplarında sırası ile 247173 ± 117391 , 225000 ± 97110 , 265277 ± 81339 ve 239314 ± 49221 idi (Tablo 4.5)

Tablo 4.3. Çalışma grubundaki yenidoğanların antenatal özellikleri

	RDS (n=23)	Neonatal pnömoni (n=12)	YDGT (n=36)	Kontrol grubu (n=27)
Gestasyon haftası (hafta)	31.9 ± 4	35.5 ± 1.6	37.6 ± 1.8	37.8 ± 1.7
Doğum ağırlığı (gram)	1693 ± 795	2301 ± 505	3017 ± 633	3144 ± 431
Cinsiyet	9 kız, 14 erkek	6 kız, 6 erkek	15 kız, 21 erkek	13 kız, 14 erkek
SGA	6 (% 26)	3 (% 25)	1 (% 2.7)	1 (% 3.7)
AGA	17 (% 73)	9 (% 75)	30 (% 83.3)	26 (% 96.2)
LGA	-	-	5 (% 13.8)	-
1.dakika APGAR skoru	5.4 ± 2.1	6.83 ± 1.26	7.55 ± 1.52	8.8 ± 1
5. dakika APGAR skoru	7.5 ± 1.7	8.5 ± 0.67	8.88 ± 0.88	9.7 ± 0.64

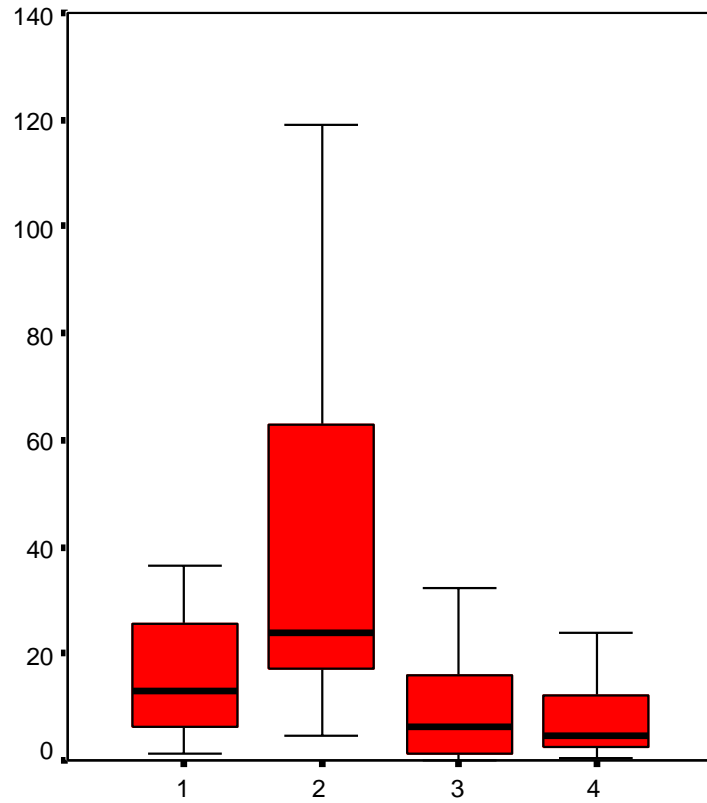
Tablo 4.4. Çalışma grubundaki yenidoğanların umbilikal arter kan gazı analiz sonuçları

	RDS (n=23)	Neonatal Pnömoni (n=12)	YDGT (n=36)	Kontrol (n=27)
pH	7.25 ± 0.07	7.24 ± 0.07	7.26 ± 0.07	7.27 ± 0.07
pCO2 (mmHg)	47.9 ± 9.3	50.1 ± 8.4	36.6 ± 23.3	43.4 ± 10.4
PO2 (mmHg)	38.2 ± 18.5	31.9 ± 16	36.6 ± 23.3	34.8 ± 15.4
HCO3 (mmol/L)	19 ± 3.1	16.5 ± 4	19.8 ± 3.1	19.4 ± 3.6
ABE (mmol/L)	-6 ± 4	-6 ± 2.8	- 5.7 ± 3.6	- 4.2 ± 5.8
Laktat (mg/dL)	3 (0.87 – 0.74)	3.2 (2 – 9.7)	2.45 (0.83 – 10)	1.6 (0.83 – 6)

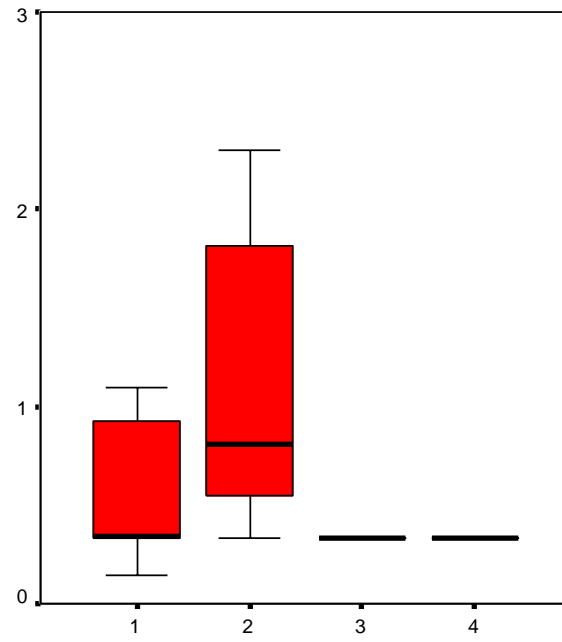
Tablo 4.5. Çalışma grubundaki yenidoğanların laboratuvar parametreleri

	RDS (n=23)	Neonatal Pnömoni (n=12)	YDGT (n=36)	Kontrol (n=27)
Hb (g/dL)	16 ± 2.5	17.9 ± 2.9	16 ± 2.8	14.5 ± 2.2
WBC (mm³)	11979 ± 5825	14625 ± 6553	13328 ± 4424	12546 ± 2488
Trombosit (mm³)	247173 ± 117391	225000 ± 97110	265277 ± 81339	239314 ± 49221
AST (IU/L)	55.1 ± 7.8	66.2 ± 6.8	41.8 ± 5.1	33.14 ± 2.46
ALT (IU/L)	15 ± 1.8	15 ± 1.8	16.4 ± 2.65	18.6 ± 3.6

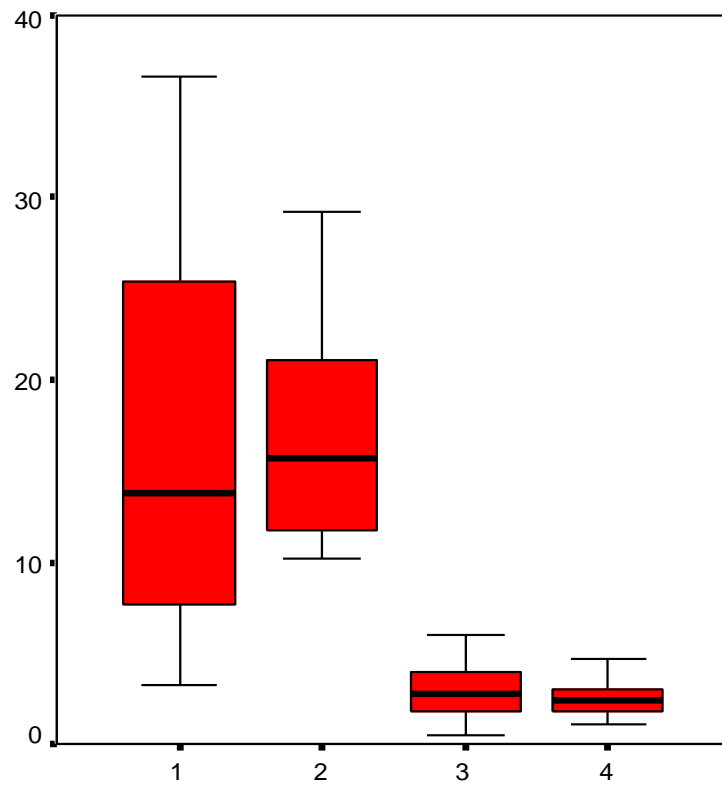
RDS grubunda medyan IL-6 düzeyi 13.1 (1.22 – 119) pg/mL, medyan CRP düzeyi 0.34 (0.39 -2.34) mg/dL ve medyan PTX-3 düzeyi 13.7 ng/mL (3.2 – 36.7) olarak saptandı. Erken neonatal pnömonili grupta medyan IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyleri sırası ile 23.7 (4.7 -119) pg/mL, 0.8 (0.33 – 25.5) mg/dL, 15.7 (10.1 – 35.2) ng/mL olarak saptandı. YDGT grubunda medyan IL-6 düzeyi 6.3 (0.03 – 48.5) pg/mL, medyan CRP düzeyi 0.33 (0.33 – 2.33) mg/dL ve medyan PTX-3 düzeyi 2.77 (0.42 – 10.71) olarak saptandı. Kontrol grubunda medyan IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyleri sırası ile 4.56 pg/mL (0.36 – 23.8), 0.33 mg/dL (0.33 – 0.34), 2.41 ng/mL (1.02 – 5.03) olarak saptandı. Tüm gruplara ait IL-6, CRP ve PTX -3 düzeyleri Şekil 4.1', Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Tablo 4.6'da özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının umbilikal kord IL-6 düzeyleri karşılaştırması



Şekil 4.2. Çalışma gruplarının umbilikal kord CRP düzeyleri karşılaştırması



Şekil 4.3. Çalışma gruplarının umbilikal kord PTX-3 düzeyleri karşılaştırması

Tablo 4.6. Çalışma grubundaki yenidoğanların CRP, IL-6 ve PTX-3 analiz sonuçları

	RDS (n=23)	Erken Neonatal Pnömoni (n=12)	YDGT (n=36)	Kontrol (n=27)
IL-6 (pg/mL)	13.1 (1.22 – 119)	23.7 (4.7 -119)	6.3 (0.03 – 48.5)	4.56 (0.36 – 23.8)
CRP (mg/dL)	0.34 (0.39 -2.34)	0.8 (0.33 – 25.5)	0.33 (0.33 – 2.33)	0.33 (0.33 – 0.34)
PTX-3 (ng/mL)	13.7 (3.2 – 36.7)	15.7 (10.1 – 35.2)	2.77 (0.42 – 10.71)	2.41 (1.02 – 5.03)

RDS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kord IL-6 düzeyi RDS grubunda yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$). Umbilikal kord CRP ve PTX-3 düzeyleri RDS grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksek olarak saptandı (her iki parametre için de $p < 0.0001$) (Tablo 4.7). Benzer şekilde RDS ve YDGT grubu karşılaştırıldığında RDS grubunda kord IL-6 düzeyi ($p=0.033$) ve CRP düzeyi YDGT grubundan yüksek ($p = 0.002$), PTX-3 düzeyi ise RDS grubunda belirgin yüksek olarak saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7 RDS ve kontrol grubuna göre umbilikal kord IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyleri

	RDS	Kontrol	p
IL-6 (pg/mL)	13.1 (1.22 – 119)	4.56 (0.36 – 23.8)	p < 0.05
CRP (mg/dL)	0.34 (0.39 -2.34)	0.33 (0.33 – 0.34)	p < 0.05
PTX-3(ng/mL)	13.7 (3.2 – 36.7)	2.41 (1.02 – 5.03)	p < 0.0001

RDS ve erken neonatal pnömoni gruplarının medyan IL-6, CRP ve PTX-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre ve YDGT grubuna göre yüksek olduğu saptandı. RDS grubu ve erken neonatal pnömoni grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında

kord IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyleri erken neonatal pnömoni grubunda RDS grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. RDS ve erken neonatal pnömoni varlığına göre yenidoğanların umbilikal kord IL-6, CRP ve pentraksin 3 düzeyleri

	RDS	Erken Neonatal Pnömoni	p
IL-6 (pg/mL)	13.1 (1.22 – 119)	23.7 (4.7 -119)	p = 0.073
CRP (mg/dl)	0.34 (0.39 -2.34)	0.8 (0.33 – 25.5)	p = 0.073
PTX-3(ng/mL)	13.7 (3.2 – 36.7)	15.7 (10.1 – 35.2)	p = 0.548

Erken neonatal pnömoni grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kord IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyinin erken neonatal pnömoni grubunda kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (sırası ile $p<0.01$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). Benzer şekilde erken neonatal pnömoni grubunda kord IL-6, CRP ve PTX-3 düzeyinin YDGT grubundan da istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (sırası ile $p<0.01$, $p<0.0001$, $p<0.0001$) (Tablo 4.6). ($p<0.05$).

Çalışma grubunda PTX-3 düzeyleri ile gestasyonel hafta arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.428$, $p<0.001$). Benzer şekilde kord kanı PTX-3 düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında da negatif korelasyon saptandı. ($r: -0,426$, $p<0.001$). Tüm çalışma grubu term ve preterm yenidoğanlar olarak iki gruba ayrıldığında, preterm yenidoğanlarda kord IL-6 ve PTX-3 düzeylerinin term yenidoğanlara göre belirgin olarak yüksek saptandı (her ikisi için $p<0.001$).

5.TARTIŞMA

Solunum yolu hastalıkları term ve preterm bebeklerde hastaneye yatışların en sık nedeni, prematüre yenidoğanlarda ise morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (1-4). Hjalmarson ve ark. (2) yenidoğan döneminde solunum yolu hastalıkları insidansı ve mortalitesi gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet ve postnatal asfiksi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Doğum sonrası konak ve dış çevre arasında ana etkileşimde akciğerler çeşitli hava yolu patojeni ve zararlı uyarılara karşı yanıt oluştururlar (156, 157). Konak savunma mekanizmaları konağın akciğerlerini inhale patojenlerden korumak için gelişmiş olup, innate immüitenin anahtar mekanizması hasarlanmış dokuları ve patojenleri transmembran, sitozolik ve solübul PRR aracılığı ile tanımaktır (143). Solübul PRR olan PTX-3 ün pulmoner enfeksiyonları önlemede rolü gösterilmiştir (158). Alveol epitel hücreleri fizik bariyer fonksiyonlarının yanında mikroorganizmalar ve onların ürünleri için sitokin, kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörleri üretirler (159, 160). Bu çözümler faktörlerle birlikte immün hücre infiltrasyonu, lokal inflamatuvar reaksiyonlar, invaze patojenlerin eliminasyonu, patojen ürünlerinin dilüe edilmesi, hasarın sınırlandırılması netice olarak iyileşme gerçekleşir. Ancak aşırı inflamasyon, kalıcı doku hasarına bağlı mortalite ve morbiditeye neden olabilir (161). Erişkinlerde akut respiratuvar distres sendromunda altta yatan ana mekanizmaya bağlı olarak akut inflamatuvar yanıtın mortaliteden sorumlu olduğu gösterilmiştir (162). Hayvan deneylerinde inflamatuvar ve infeksiyöz durumlarda LPS bağımlı PTX-3 aşırı salınımı ile hayatta kalım oranlarında artış gözlenmesine karşın bağırsaklar ve akciğerlerde inflamasyona yanıt olarak PTX-3 aşırı salınımı mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (163). Çalışmamızda erken neonatal pnömoni grubunda olan yenidoğanlarda PTX-3 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. PTX-3 düzeylerinde kord kanında görülen yüksekliğe kord IL-6 düzeylerindeki yüksekliğin eşlik etmesi, inflamasyonun erken dönemdeki etkilerini desteklemektedir. Çalışmamızda 12 hasta erken neonatal pnömoni olarak değerlendirilmiş, tüm olgularda PTX-3 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Ancak morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesinde PTX-3'ün rolünü ortaya koymak için daha çok sayıda hastanın olduğu çalışmalar gereklidir. Akut respiratuvar distres sendromu yada sepsis olan hastalarda benzer şekilde PTX-3 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Pentraksin 3 ün son yıllarda inflamasyon göstergesi olarak kullanılması ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte yenidoğan döneminde PTX 3 düzeyleri ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır. Yenidoğan solunum sistemi hastalıklarının karşılaştırılmasında PTX-3 düzeyleri ile ilgili literatürde çalışmaya rastlanılmamıştır. İnsanlarda dolaşımdaki PTX-3 düzeyi normalde 2 ng/ml'nin altındadır ve inflamatuvar durumlarda düzeyi dramatik olarak yükselir (148). Çalışmamızda kontrol grubu olarak değerlendirilen sağlıklı term yenidoğanlarda medyan kord PTX-3 düzeyi 2.41 ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışma gruplarımızdan biri olan yenidoğanın geçici takipnesi grubunda da medyan PTX-3 düzeyleri kontrol grubu ile benzer olarak bulunmuştur. Bu durum YDGT gelişmesinde inflamasyon gelişiminin rolünün kısıtlı olduğunu düşündürmektedir. Doğum şekli ile YDGT gelişmesi arasında ilişki olduğu ve sezaryan doğumun belirgin risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda tüm gruplarda sezaryan sıklığı yüksek olduğundan PTX-3 düzeylerine doğum şeklinin etkisi olup olmadığı net olarak değerlendirilememiştir.

Ciddi infeksiyonlar, doku hasarı, mekanik ventilasyon veya diğer nedenler PTX-3'ün aşırı ekspresyonuna yol açabilmektedir (152). Erişkin ARDS hastalarında PTX-3 plazma seviyelerinin yüksek ve sistemik organ hasarı/akciğer fonksiyonları ile korele olduğu gösterilmiştir (156). Tommaso ve ark. (156) erişkin ARDS'li olgularda PTX-3 düzeylerinin, ilk gün pik yaptığını, sonra tüm hastalarda azaldığını, kaybedilen olgularda 1., 2. ve 5. gün kan PTX-3 düzeylerinin yüksek seyrettiğini saptamışlardır ve PTX-3'ün ARDS şiddetini belirlemekte erken bir belirteç olabileceğini öngörmüşlerdir (156). Deneysel çalışmalarda, intratrakeal LPS uygulaması ile indüklenen akciğer hasarının şiddetine paralel olarak, akciğer dokusunda PTX-3 ekspresyonu ve BAL sıvısında miktarının arttığı tespit edilmiştir (164). PTX-3 akciğer epitel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlere yanıt sonrası direkt olarak yada LPS uyararı ile birlikte indirekt olarak salınır (165, 166). Yenidoğanlarda RDS olgularında PTX-3 düzeyleri ile ilgili ilk çalışma kliniğimizde Öztelcan ve ark. (167) fetal inflamatur yanıt sendromu ile PTX-3 düzeylerini değerlendirmişler ve PTX-3 düzeylerini özellikle RDS grubunda yüksek olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da PTX-3 düzeyi RDS'li grupta (medyan 13.7 3.2-36.7 ng/mL), kontrol grubuna göre (medyan 2.41 1.02-5.03 ng/mL) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. RDS olgularında erken dönemde ventilasyona bağlı

akciğer hasarı ve prematürelliğe bağlı komplikasyonlar gelişmesinde intrauterin inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda PTX-3 düzeyleri yanında kord IL-6 düzeyleri de kontrol grubundan yüksek olarak saptandı. Yüksek umbilikal kord sitokin düzeyleri, antenatal dönemde inflamasyonu tetikleyen bir ve daha fazla etkenin varlığı ile açıklanabilir. Amniyonit sırasında artmış sitokin düzeyi RDS gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. İnflamasyon, immatür akciğerde alveolar bütünlüğü bozacak şekilde, endotelial bazal membran kaybı ve glikozaminoglikanları tahrip ederek rol oynamaktadır (168, 169). Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile prematür doğum ilişkisi ilk olarak Gomez ve arkadaşları (170) tarafından gösterilmiştir. Fetal plazma IL-6 değerinin 11 pg/ml üzerinde olmasının fetal inflamatuvar yanıt "cut-off" değeri olarak kabul edilebileceğini ve bu rakamın üzerindeki IL-6 değerlerinin neonatal morbidite ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Fetal inflamatuvar yanıtta akciğerlerde gözlenen tablonun akut RDS ile klinik olarak benzer olduğunu, sistemik inflamatuvar mediatörlerin akciğeri hedef aldığını bildirmişlerdir. Şiddetli koryoamniyonit bu nedenle enfeksiyon tablosu olmaksızın fetal akciğerde hasara yol açabilmektedir fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) umbilikal kord proinflamatuvar sitokinlerinin, özellikle IL-6'nın artışı ile karakterizedir (170). Çalışmamızda kord IL-6 düzeyleri hem erken neonatal pnömoni grubunda hem de RDS grubunda belirlenen eşik değerin üzerinde saptanmıştır. Erken neonatal pnömonisi olan grupta IL-6 seviyesi 12 hastanın 11 inde (%91.6) eşik değerinin üzerindeydi ve YDGT ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti. Benzer şekilde RDS grubunda IL-6 değeri sırasıyla YDGT ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti. Bunun yanında IL-6 düzeyleri ve diğer sitokinler ile BPD gelişmesi arasında ilişki bulunmaktadır (171). Ancak BPD ile PTX-3 düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda olguların uzun dönem değerlendirmesi yapılmadığından PTX-3 düzeyleri ile BPD arasındaki ilişki için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

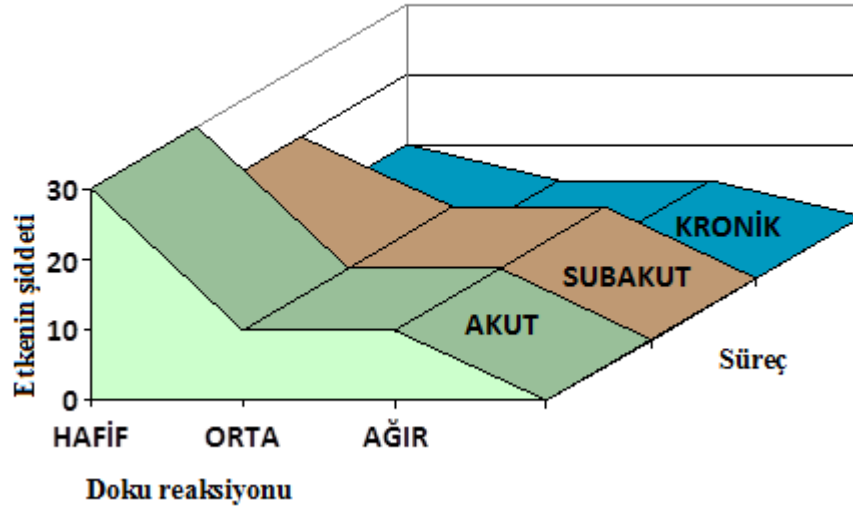
Çalışmamızda RDS ve erken neonatal pnömoni gruplarında IL-6 ve PTX-3 düzeyleri yüksek olmakla birlikte her iki grup arasında fark saptamadık. İnflamasyon ile seyreden bu iki grupta da PTX-3 düzeyleri yüksek saptanmış ancak bu iki grubun ayırt edilmesinde yarar sağlamamıştır. Bu durum her iki hastalığın gelişmesinde

benzer risk faktörlerinin olabileceğini ya da benzer inflamatur mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Erken neonatal pnömoni yaşamın ilk 48 saatinden bir haftalık dönemi içine alır ve bununla birlikte intrauterin pnömoni erken başlangıçlı pnömoninin alt grubu olarak doğumda düşük APGAR skoru ve şiddetli respiratuar distres ile birlikte. Yaşamın ilk 48 saatinde yenidoğan ölümlerinin % 20-38'i neonatal pnömoniyeye bağlıdır (82). Erken neonatal pnömoni olgularında kord kanı PTX-3 düzeylerinin yüksek olarak saptanması, bu olguların erken değerlendirilmesinde kord kanı PTX-3 düzeylerinin kullanılabileceğini düşündürmektedir. Hastada çalışılan kord PTX-3 düzeyi ile takip sırasında pnömoni gelişimi arasında ilişki kurmak mümkün olmaktadır. Bu konuda yapılacak geniş çalışmalar ile eşik değerinin belirlenmesi yarar sağlayabilir.

Enfeksiyon/inflamasyon değerlendirmesinde en sık kullanılan rutin parametreler arasında yer alan CRP düzeylerine göre PTX-3 düzeyleri daha erken yanıt vermesi nedeni ile daha iyi bir göstergedir. CRP düzeyleri ile PTX düzeyleri arasında ilişki gösterilmemiştir ya da zayıf korelasyon vardır (104). Bizim çalışmamızda da PTX-3 ve CRP seviyeleri arasında korelasyon saptamadık.

Serum PTX-3 düzeyleri enfeksiyon hastalıkları ve diğer hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan parametreler arasında yer almaya başlamıştır. Sepsis, septik şok, meningokokal hastalıklar, tüberküloz gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarında PTX-3 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (123, 124). Otoimmün hastalıklarda (149), yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda (134), hastalığın şiddeti ile PTX-3 seviyesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca iskemik kalp hastalıkları ile PTX-3 seviyeleri arasında bağlantı olduğuna dair kanıtlar vardır. Akut miyokard infarktüsünde PTX-3 seviyeleri hızlı bir biçimde artarak semptomların başlamasından yaklaşık 7 saat sonra pik seviyesine yükselir (127). PTX-3 düzeyleri ile ilgili birçok çalışma da devam etmektedir.

Bizim çalışmamızda da erken neonatal pnömoni ve RDS olgularında kord PTX-3 düzeyleri yüksek olarak saptandı. YDGT de primer patolojinin enfeksiyon, inflamasyondan bağımsız olması nedeniyle PTX-3 seviyelerinde yükselme gözlenmedi. İnflamasyon belirteci olarak PTX-3'ün doku hasarı/zedelenmesi durumlarında, prematürelde de önemli bir akut faz reaktanı olarak ele alınabileceği anlaşılmaktadır.



Şekil 6.1 Doku reaksiyonunun zaman içinde etkenin şiddeti ile etkileşimi

Etkenin şiddeti kadar, dokuların reaksiyonlarının da dikkate alınması yanında, patofizyolojik oluşan durumun; akut, subakut ve kronik olması da hem tedavi hem de yaklaşımlar açısından önemlidir. Bu tabloya göre en az 27 farklı etkileşim bulunmaktadır. Etken şiddeti kabaca hafif, orta ve ağır olarak belirtilirse, doku etkileşimi de hafif, orta ve ağır olarak sınıflandığında, doku reaksiyonu açısından PTX-3 ün özellikle akut etkileşimi göstermesi açısından önemli katkı sağlayacağı varsayılmaktadır.

İnflamasyonun eşlik ettiği solunum yolu hastalıklarının erken belirlenmesinde PTX-3 düzeyleri kullanılabilir. Solunum yolu hastalıklarının erken tanısı ve ileri dönemde BPD gelişimini ortaya koymak, bununla birlikte akut inflamasyon sürecinde meydana gelecek geridönüşsüz doku hasarını durduracak terapötik yaklaşımlar için ve yenidoğanlarda solunum yolu hastalıklarının şiddetini belirlemede umbilikal kord kanı PTX-3 seviyeleri ile ilgili daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte erken tanı yöntemleri ve yeni tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesinde temel kriter inflamasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıdır. Tanısal değer yanında günümüzde PTX-3'e karşı uygun spesifik antagonist ilaç tedavisi olmamakla birlikte gelecekteki çalışmalarda bu durumun değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde Mart 2010 ile Temmuz 2011 arasında izlenen, aynı hastanede doğmuş term, preterm solunum sistemi hastalığı olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmaya alınan olgularda yeni bir inflamasyon parametresi olarak PTX-3 çalışıldı. Çalışmamızda umbilikal kord kanında PTX-3, CRP ve IL-6 düzeyleri ile term, preterm yenidoğanlarda RDS, YDGT, Erken neonatal pnömoni ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Solunum sistemi hastalığı olan hastalarda PTX-3 düzeylerinin yüksek olarak saptanması nedeniyle PTX-3'ün term, preterm bebeklerde solunum sistemi hastalığının göstergesi ve inflamasyonun derecesinin belirlenmesinde erken belirteç olarak kullanımı faydalı olabilir.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların 23 (% 23.4)'inde RDS, 36 (%36.7)'ünde YDGT, 12 (%12.2)'sinde neonatal pnömoni vardı. 27 (% 27.5) hasta kontrol grubunu oluşturdu.
2. Olguların gebelik haftaları 21-41 hafta arasında ve ortalama gestasyon yaşı RDS li grupta 31.9 ± 4 , YDGT li grupta 37.6 ± 1.8 , neonatal pnömonili grupta 35.5 ± 1.6 ve kontrol grubunda 37.8 ± 1.7 haftadır. Çalışma kapsamına alınan 98 olgunun 55' si (% 56.1) erkek, 43'ü (% 43.9) kız idi.
3. 98 hastanın 48 (%48.9) tanesi preterm, 50 (%51) tanesi term yenidoğandır.
4. Term yenidoğanların umbilikal kord kanı PTX-3 düzeyleri medyan değeri 2.6 (0.95-12.27) ng/mL, preterm yenidoğanların umbilikal kord kanı PTX-3 düzeyleri medyan değeri 11 (0.42-36.7) ng/mL idi.
5. Umbilikal kord PTX-3 düzeyleri RDS si olan yenidoğanlarda medyan 13.7 (3.2-36.7) ng/mL , neonatal pnömonisi olan yenidoğanlarda medyan 15.7 (10.1-35.2) ng/mL, YDGT olan yenidoğanlarda medyan 2.77 (0.42-10.71) ng/ml, kontrol grubunda ise 2.41 (1.02-5.03) ng/mL olarak tespit edildi.
6. RDS olan yenidoğanların umbilikal kord PTX-3 düzeyleri ile neonatal pnömonisi olan yenidoğanların umbilikal kord kanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.(p=0.548)
7. RDS olan yenidoğanların umbilikal kord PTX-3 düzeyleri ile YDGT ve kontrol grubu umbilikal kord kanı PTX-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. (p<0.0001)

8. RDS olan yenidoğanların umbilikal kord kanı CRP düzeyleri ile YDGT olan ve kontrol grubundaki yenidoğanların umbilikal kord kanı CRP düzeyleri arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0.002$), $p < 0.05$)
9. RDS olan yenidoğanların umbilikal kord kanı IL-6 düzeyleri ile YDGT olan ve kontrol grubundaki yenidoğanların umbilikal kord kanı IL-6 düzeyleri arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0.033$), $p=0.005$)
10. Kord kanı PTX-3 düzeyleri ile gestasyonel hafta arasında negatif korelasyon saptandı ($r : -0.428$, $p < 0.001$).
11. Kord kanı PTX-3 düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı. ($r : -0,426$, $p < 0.001$)
12. Neonatal pnömonisi olan yenidoğanların umbilikal kord PTX-3 düzeyleri ile YDGT ve kontrol grubu umbilikal kord kanı PTX-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark gözlemlendi. ($p < 0.0001$)
13. YDGT olan yenidoğanların umbilikal kord kanı PTX-3 düzeyleri ile kontrol grubu umbilikal kord kanı PTX-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak belirgin fark gözlenmedi. ($p=0.261$)
14. YDGT olan yenidoğanların umbilikal kord kanı IL-6 düzeyleri ile kontrol grubundaki yenidoğanların umbilikal kord kanı IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.632$)
15. YDGT olan yenidoğanların umbilikal kord kanı CRP düzeyleri ile kontrol grubundaki yenidoğanların umbilikal kord kanı CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.061$))

KAYNAKLAR

- 1- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal IFG. Neonatology: management, procedures, on call problems, diseases and drugs. 3 eds. Apple & Lange Company, Connecticut, 1994.
- 2- Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(6): 773-83.
- 3- Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH. Nelson Textbook of Pediatrics. in: Waldemar Carlo A. editör. *Respiratory Tract Disorders* 19th ed. Philadelphia: WB Saunders: 2011. 579-589.
- 4- Victor Chernick, MD. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. In: Greenough A. editör *Respiratory Disorders in the Newborn* 7th ed. Elsevier: 2006. 317-341.
- 5- Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 93-8.
- 6- Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF. Acute neonatal respiratory distress in Italy. *Acta Pediatr* 1996; 63: 93-8.
- 7- Warren JB, Anderson JM. Newborn respiratory disorders. *Pediatr Rev* 2010; 31(12): 487-95.
- 8- Maamoun W, Fort AE. *Pediatric Critical Care* 3rd ed. Elsevier 2006; pp 608-629.
- 9- Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. *Biol Neonate* 1998; 74: 7-15.
- 10- Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care, in Liley HG, Stark AR. *Respiratory distress syndrome/Hyaline membrane disease in Boston*, Little, Brown, 1991; pp 189-195.
- 11- Lenoir S, Grandjean H, Leloup M. Short and mid-term outcome of a cohort of 1157 newborn infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr* 1994; 1: 1004-10.

- 12- Finhström O, Olausson P, Sedin G. The Swedish natinal prospective study on extremely low birthweight infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997; 86: 503-11.
- 13- Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the newborn* 5th eds. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 2000..
- 14- Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res* 2004; 55: 1009.
- 15- Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin: Biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005; 35: 548-55.
- 16- Breviario F, d'Aniello EM, Golay J. Interleukin-1 inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol Chem* 1992; 267:22190-22197.
- 17- Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor and IL-1 inducible protein, is a novel member of the pentraxin family of acute phase proteins, *J Immunol* 1993; 150: 1804-1812.
- 18- Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C. Charecterization of the long pentraxin PTX-3 as a TNF alpha-induced secreted protein of adipose cells. *J Lipid Res* 2003; 44: 994-1000.
- 19- Doni A, Peri G, Chieppa M. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX-3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2886-2893.
- 20- Santos CC dos, Han B, Andrade CF. DNA microarray analysis of gene expression in alveolar epithelial cells in response to TNFalpha, LPS, and cyclic stretch. *Physiol Genomics* 2004; 19: 331-342.

- 21- Goodman AR, Levy DE, Reis LF. Differential regulation of TSG-14 expression in murine fibroblasts and peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 387-395.
- 22- Han B, Mura M, Andrade CF. TNF α -induced long pentraxin PTX-3 PTX-3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J Immunol* 2005; 175: 8303-83011.
- 23- Introna M, Alles VV, Castellano M. Cloning of mouse PTX-3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996; 87: 1862-1872.
- 24- Nauta AJ, Haij S de, Bottazzi B. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX-3. *Kidney Int* 2005; 67: 543-553.
- 25- Alles VV, Bottazzi B, Peri G. Inducible expression of PTX-3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483-3493.
- 26- Okutani D. The role of long pentraxin 3, a new inflammatory mediator in inflammatory responses *Jpn. J. Clin. Immunol* 2006; 29: 107-113
- 27- Öztelcan B. Preterm yenidoğanlarda umbilikal kord kanında inflamasyon parametrelerinin ve pentraksin III'ün (PTX3) değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2010.
- 28- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-07.
- 29- Fanaroff AA, Martin RJ. neonatal-perinatal medicine: diseases of fetus and infant. 6 th eds. St Louis Baltimore, 1997.
- 30- Murch SH, Costeloe K, Klein NJ. Early production of macrophage inflammatory protein-1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res* 1996; 40(3): 490-7.
- 31- Christian L, Hermansen MD, Kevin N. Respiratory Distress in the Newborn. *Am Fam Physician* 2007; 76(7): 987-994.

- 32- Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Respiratory distress in the term and near term infant. *NeoReviews* 2005; 6: e289-e297.
- 33- Fraser J, Walls M, McGuire W. ABC of preterm birth: respiratory complication of preterm birth. *J Br Med* 2004; 329: 962-965.
- 34- Pickerd N, Kotecha S. The Pathophysiology of Respiratory Distress Syndrome. *J Paediatrc Child Health* 2009; 19: 153-7.
- 35- Dani C, Reali MF, Bertini G. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *J Eur Respir* 1999; 14: 155-9.
- 36- Khoury MJ, Marks JS, Zaro SM. Factors affecting the sex differential in neonatal mortality: the role of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 777-782.
- 37- Atasay B, Günlemez A, Ünal S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey. *Turk J Pediatr* 2003; 45:283-289.
- 38- *Türk Neonatolji Derneği Bülteni* 2006; 14: 10-14.
- 39- .H. William Taeusch, Roberta A. Ballard, Christine A. Gleason. Avery's Disease of the newborn Jackson CJ. Editör, Respiratory distress in the preterm infant.. 9th eds. 2012; pp 633-646.
- 40- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal RDS in preterm infants. *Neonatology* 2010; 97: 402-17.
- 41- Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Phycsian* 2007; 76(7): 987-94.
- 42- Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section. *BMJ* 2008;336: 85-7.

- 43- Neilson JP. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 189-90.
- 44- Bonanno C, Wapner RJ. To rescue or not to rescue: that is the question. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 217-8.
- 45- Kamath BD, Macquire ER, McClure EM. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 1139-46.
- 46- Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001456.
- 47- Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 21;(1): CD000141.
- 48- Mento AM. Vitamin A and bronchopulmonary dysplasia. *Neonatal Netw* 2004; 23: 19-23.
- 49- Autret-Leca E, Bauer S, Alberti C. Glucocorticoid therapy in premature infants. *Arch Pediatr* 2009; 7: 999-1004.
- 50- Greenough A, Murthy V. Respiratory problems in premature newborn. *Pediatric Health* 2009 3(3): 241–249.
- 51- Little S, Dean T, Bevin. Role of elevated plasma soluble ICAM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of chronic lung disease in premature infants. *Thorax* 1995; 50: 1073-1079.
- 52- Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M. Respiratory distress syndrome in the newborn: role of oxidative stress. *Intensive Care Med* 2001; 25: 1116-1123.
- 53- Ikegami M, Kallpur S, Michna J. Lung injury and surfactant metabolism after hyperventilation of premature lambs. *Pediatr Res* 2000; 47: 398-404.
- 54- Farstad T, Bratlid D, Medbo S. Bronchopulmonary dysplasia-prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr* 2011; 100: 53-8.

- 55- Bose C, Van Marter LJ, Laughon M. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009; 124: e450-8.
- 56- Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 1314-9.
- 57- Colason JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003; 1: 73-81.
- 58- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353-60.
- 59- Laughon MM, Langer JC, Bose CI. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1715-22.
- 60- Riskin A, Riskin-Mashiash S, Bader D. Delivery moda and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 21-8.
- 61- Yurdakök M. Respiratuar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuar Distres Özel Sayısı* 1991; 299-370.
- 62- Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of the newborn *Am J Dis Child* 1966; 111: 380-385.
- 63- Kumar A, Bhat BV. 1996; Epidemiology of respiratory distress in newborn. *İnd J Pediatric* 1996; 63: 93-98.
- 64- Liem JJ, Hug SI, Ekuma O. Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms. *J Pediatr* 2007 151: 29-33.
- 65- Demissie K, Stephen W. Marcella. Maternal asthma and transient tachypne of the newborn. *Pediatrics* 1998; 102: 1 84-90.

- 66- Levine EM, Ghai V, Barton JJ. 2001; Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 439-42.
- 67- Jobe AH. Lung development and maturation In: *Neonatal – Perinatal Medicine* Eight Edition, Eds. Fanaroff AA, Martin RJ, Rodriguez RJ, Mosby, Philadelphia s. 1072-1075.
- 68- Jain L, Eaton DC, Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30: 34-43.
- 69- Halliday L, McClure G, Reid M. Transient tachypnea of the newborn: two clinical entities *Arch Dis Child* 1981; 56: 322-5.
- 70- Kurl S, Heinonen KM, Kiekara O. The first chest radiograph in neonates exhibiting respiratory distress at birth. *Clin Pediatr(Phila)* 1997;36: 285-9.
- 71- Lewis V, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003064.
- 72- Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section. *BMJ* 2005; 331(7518): 662.
- 73- Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A. Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr* 2011; 159: 398-403.
- 74- Gross TL, Sokol RJ, Kwong MS. Transient tachypnea of the newborn the relationship to preterm delivery and significant morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 236-41.
- 75- Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F211-9.
- 76- Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year. *Lancet* 2003; 361(9376): 2226-34.

- 77- Barnett ED, Klein JO. Bacterial Infections of the Respiratory Tract In: Remington and Klein: Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn infant, 5th ed. Saunders, pp 999-1013.
- 78- Naeye RL, Dellinger WS, Blanc WA. Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections. *J Pediatr.* 1971; 79: 733-9.
- 79- The WHO Young Infants Study Group. Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries. *Journal of Pediatr. Infect Dis* 1999; 18: S17-S22.
- 80- Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007; 8: 195-203.
- 81- Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337-366.
- 82- Emsley J, White HE, O'Hara BP. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature* 1994; 367: 338-345.
- 83- Rubio N, Sharp PM, Rits M. Structure expression, and evolution of guinea pig serum amyloid P component and C-reactive protein *J Biochem* 1993; 113: 277-284.
- 84- Pepys MB, Hirschfield GM. C reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
- 85- Haas CJ de, Leeuwen EM van, Bommel T van. Serum amyloid P component bound to gram-negative bacteria prevents lipopolysaccharide-mediated classical pathway complement activation. *Infect Immun* 2000; 68: 1753-1759.
- 86- Schwalbe RA, Dahlback B, Coe JE. Pentraxin family of proteins interact specifically with phosphorylcholine and/or phosphorylethanolamine. *Biochemistry* 1992; 31 :4907-4915.

- 87- Yuste J, Botto M, Bottoms SE. Serum amyloid P aids complement-mediated immunity to *S. pneumoniae*. PLoS Pathog 2007; 3: 1208-1219.
- 88- Nauta AJ, Daha MR, Kooten C van. Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. Trends Immunol 2003; 24: 148-154.
- 89- Tanio M, Wakamatsu K, Kohno T. Binding site of C-reactive protein on M-ficolin. Mol Immunol 2009; 47: 215-221.
- 90- Bottazzi B, Doni A, Garlanda C. An integrated view of humoral innate immunity. Pentraxins as a paradigm. Annu Rev Immunol 2010; 28: 157-183
- 91- Martinez de la Torre Y, Fabbri M, Jaillon S. Evolution of the pentraxin family: the new entry PTX4. J Immunol 2010; 184: 5055-5064.
- 92- Altmeyer A, Klampfer L, Goodman AR. Promoter structure and transcriptional activation of the murine TSG-14 gene encoding a tumor necrosis factor/interleukin-1-inducible protein J Biol Chem 1995; 270: 25584-25590
- 93- Basile A, Sica A, d'Aniello E. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX-3 Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation. J Biol Chem 1997; 272: 8172-8178.
- 94- Doni A, Mantovani G, Porta C. Cell specific regulation of PTX-3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. J Biol Chem 2008; 283: 29983-29992.
- 95- Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A. The long pentraxin PTX-3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. Immunol Rev 2009; 28: 157-183.
96. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. Obstet Gynecol 2006; 108: 148-155.

97. Doni A, Michela M, Bottazzi B. Regulation of PTX-3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. *J Leukoc Biol.* 2006; 79: 797-802.
98. Deban L, Bottazzi B, Garlanda C. Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *Biofactors* 2009; 35: 138-145.
99. Deban L, Jaillon S, Garlanda C. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX-3. *Cell Tissue Res* 2011; 343: 237-249.
100. Jaillon S, Peri G, Delneste Y. The humoral pattern recognition receptor PTX-3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007; 204: 793-804.
101. Diniz SN, Nomizo R, Cisalpino PS. PTX-3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages. *J Leukoc Biol* 2004;75: 649-656
102. Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. *Immunity* 2005; 22: 551-560.
103. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S. Non-redundant role of the long pentraxin PTX-3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002; 420: 182-186.
104. Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. *Immunity* 2005; 22: 551-560.
105. Bozza S, Bistoni F, Gaziano R. Pentraxin 3 protects from MCMV infection and reactivation through TLR sensing pathways leading to IRF3 activation. *Blood* 2006; 108: 3387-3396
106. Reading PC, Bozza S, Gilbertson B. Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX-3 against influenza viruses. *J Immunol* 2008; 180: 3391-3398.

107. Inforzato A, Peri G, Doni A. Structure and function of the long pentraxin PTX-3 glycosidic moiety: fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation. *Biochemistry* 2006; 45: 11540-11551.
108. Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y. Endogenous PTX-3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages. *Cell Death Differ* 2009; 16: 465-474.
109. Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y. Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 530-537.
110. Poon IK, Hulett MD, Parish CR. Molecular mechanisms of late apoptotic/necrotic cell clearance. *Cell Death Differ* 2010; 17: 381-397.
111. Mantovani A, Garlanda C, Doni A. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX-3. *J Clin Immunol* 2008; 28: 1-13
112. Ravizza T, Moneta D, Bottazzi B. Dynamic induction of the long pentraxin PTX-3 in the CNS after limbic seizures: evidence for protective role in seizure-induced neurodegeneration. *Neuroscience* 2001; 105: 43-53
113. Salio M, Chimenti S, De Angelis N. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1055-1064
114. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK. Deficiency of the long pentraxin PTX-3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 699-708.
115. Souza DG, Amaral FA, Fagundes CT. The long pentraxin PTX-3 is crucial for tissue inflammation after intestinal ischemia and reperfusion in mice. *Am J Pathol* 2009; 174: 1309-1318.
116. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science* 2006; 313: 670-673.

117. Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract* 2005; 2: 29-36.
118. Elliott P, Chambers JC, Zhang W. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302: 37-48.
119. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med* 2009; 9: 243-248.
120. Azzurri A, Sow OY, Amedei A. IFN-gamma inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes Infect* 2005;7:1-8.
121. Mairuhu AT, Peri G, Setiati TE. Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J Med Virol* 2005; 76: 547-552.
122. Mauri T, Bellani G, Patroniti N. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med* 2010; 36: 621-629.
123. Sprong T, Peri G, Neeleman C. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock* 2009; 31: 28-32.
124. Peri G, Inrona M, Corradi D. PTX-3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102: 636-641.
125. Latini R, Maggioni AP, Peri G. Prognostic significance of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 2349-2354.
126. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 161-167.

127. Brugger-Andersen T, Ponitz V, Kontny F. The long pentraxin 3 (PTX-3): a novel prognostic inflammatory marker for mortality in acute chest pain. *Thromb Haemost* 2009; 102: 555-563.
128. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all cause death: the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 313: 670-673.
129. Matsui S, Ishii J, Kitagawa F. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010; 210: 220-225.
130. Yano Y, Matsuda S, Hatakeyama K. Plasma pentraxin 3, but not high-sensitivity C-reactive protein, is a useful inflammatory biomarker for predicting cognitive impairment in elderly hypertensive patients. *J Gerontol* 2010; 65: 547-552.
131. Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M. Is pentraxin 3 involved in obesity induced decrease in arterial distensibility? *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 278-284.
132. Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med* 2009; 9: 243-248.
133. Fazzini F, Peri G, Doni A. PTX-3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2841-2850.
134. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A. Expression and production of the long pentraxin PTX-3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 196-202.
135. Augusto JF, Onno C, Blanchard S. Detection of anti-PTX-3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 442-444.

136. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX-3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1347-1353.
137. Assi F, Fruscio R, Bonardi C. Pentraxin 3 in plasma and vaginal fluid in women with preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 114: 143-147.
138. Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis; pathophysiology, diagnosis, and management *Curr Opin Pulmonol Med* 2003; 9: 492-497.
139. Diniz SN, Nomizo R, Cisalpino PS. PTX-3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages *J Leukoc Biol* 2004; 75: 649-656.
140. Chiarini M, Sabelli C, Melotti M. PTX-3 genetic variations affect the risk of Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis patients *Genes Immun* 2010; 11(8): 665-70.
141. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15: 301-6.
142. Han B, Mura M, Andrade CF. TNF alpha-induced long pentraxin PTX-3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J Immunol* 2005; 175(12): 8303-11.
143. Wen SW, Smith G, Yang Q. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 429-35.
144. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 99-104.
145. Bellanti JA, Zelings BJ, Pung YH. Pathophysiology of the Newborn Avery G, Fletcher MA, MacDonald M.(editors) *Immunology of the fetus and newborn. Neonatology: Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;1999:p 1093-1121.*
146. Jobe H, Ikegami M. Mechanism initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81-94.

147. Jozef J, Mahieu L, Van Bever H. The role of the inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 457- 63.
148. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60- 70.
149. Groneck P, Schmale J, Soditt V. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 331-338.
150. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G. Pentraxin in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med* 2008; 36(8):2302-8
151. Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 327-33.
152. Zaas AK, Schwartz DA. Innate immunity and the lung: defense at the interface between host and environment. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15(6): 195-202.
153. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 135-145
154. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292(5): L1039-49
155. Simon RH, Paine R. Participation of pulmonary alveolar epithelial cells in lung inflammation. *J Lab Clin Med* 1995; 126(2): 108-18.
156. Kagnoff MF, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest* 1997; 100: 6-10.
157. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420(6917): 853-9.
158. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.

159. Souza DG, Soares AC, Pinho V. Increased mortality and inflammation in tumor necrosis factor-stimulated gene-14 transgenic mice after ischemia and reperfusion injury. *Am J Pathol* 2002; 160: 1755-1765.
160. Liu M. ARDS and knowledge translation. *Intensive Care Med* 2008; 34: 589-91
161. Napoleone E, Di Santo A, Peri G. The long pentraxin PTX-3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J Leukocyte Biol* 2004; 76: 203-209.
162. Napoleone E, Di Santo A, Bastone A. Long PTX-3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: novel link between vascular inflammation and clotting activation. *Arteriscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 782-787.
163. Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 103: 446-51.
164. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 331-36.
165. Gomez R, Romero R, Ghezzi F. Fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
166. Yoon BH, Romero R, Kim KS. A systemic fetal inflammatory response and development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 773-9.

