

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

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE ENFEKSİYONA BAĞLI GELİŞEN
KAPİLLER KAÇAK SENDROMUNUN ERKEN TANI
BELİRTEÇLERİNİN BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Gülnur ESENÜLKÜ

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Yakup ASLAN

Trabzon - 2014

ÖNSÖZ

Çocuk Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma;

Asistanlık sürecinin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım tüm hastane personeline ve hemşire arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim.

Beni her zaman destekleyen aileme ve eşime en içten teşekkürlerimle...

Dr. Gülnur ESENÜLKÜ

Trabzon, 2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Neonatal Sepsis.....	2
2.1.1. Sıklık ve Mortalite.....	2
2.1.2. Sınıflama.....	2
2.1.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (EBNS).....	2
2.1.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GBNS).....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3.1. Maternal Risk Faktörleri.....	4
2.1.3.2. Neonatal Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.4.1. İntrauterin Enfeksiyonlar (Transplasantal Geçiş).....	5
2.1.4.2. İntrapartum Enfeksiyonlar.....	5
2.1.4.3. Postnatal Enfeksiyonlar.....	6
2.1.5. Fizyopatoloji.....	6
2.1.6. Klinik.....	7
2.1.7. Tanı.....	7
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	12
2.1.9. Tedavi.....	12
2.1.10. Prognoz.....	14
2.1.11. Korunma.....	15
2.2. Kapiller Kaçak Sendromu.....	15
2.2.1. Sıklık ve Mortalite.....	16
2.2.2. Sınıflama.....	16
2.2.3. Etiyoloji ve patofizyoloji.....	17
2.2.4. Klinik.....	18
2.2.5. Tanı.....	19

2.2.6. Ayırıcı Tanı	19
2.2.7. Tedavi.....	20
2.2.7.1. Akut Atak Tedavisi	20
2.2.7.2. Ataklar Arası Tedavi	21
2.2.8. Prognoz.....	21
2.2.9. Komplikasyonlar	22
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Laboratuvar İncelemeleri	24
3.2. İstatistiksel İncelemeler.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	41
ÖZET	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR.....	47

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo1. Yenidoğan sepsisinin başlangıç zamanına ve özelliklerine göre sınıflandırılması	4
Tablo 2. Töllner sepsis skorlama sistemi	8
Tablo 3. Neonatal sepsisin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar	12
Tablo 4. Neonatal sepsiste ampirik antimikrobiyal tedavi uygulamaları.....	13
Tablo 5. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	27
Tablo 6. Çalışma gruplarında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar	28
Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının hematolojik parametreleri.....	29
Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarının VEGF, C5a, TNF- α ve IL 1 β düzeyleri.....	31
Tablo 9. Grup 2 ve Grup 3'te kan kültüründe üreme olan vakaların VEGF, C5a, TNF- α ve IL 1 β düzeyleri.....	34
Tablo 10. Çalışma gruplarında yaşayan ve eksitus olan hastaların VEGF, C5a, TNF- α ve IL 1 β düzeyleri.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Sepsis (Grup 1) ve KKS (Grup 2) çalışma gruplarında yer alan vakaların ortalama albümin düzeyleri	30
Şekil 2. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların karşılaştırmalı TNF- α düzeylerinin grafiksel dağılımı	31
Şekil 3. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların karşılaştırmalı İL-1 β düzeylerinin grafiksel dağılımı	32
Şekil 4. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların karşılaştırmalı C5a düzeylerinin grafiksel dağılımı	32
Şekil 5. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların karşılaştırmalı VEGF düzeylerinin grafiksel dağılımı	33

KISALTMALAR

ATN	: Akut tubuler nekroz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C	: Kompleman
cAMP	: Siklik adenozin mono fosfat
CRP	: C-reaktif protein
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
EBNS	: Erken başlangıçlı neonatal sepsis
EMR	: Erken membran rüptürü
GBS	: Grup B streptokok
GBNS	: Geç başlangıçlı neonatal sepsis
Gr	: Gram
GSF	: Granülosit stimüle edici faktör
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
Hb	: Hemoglobin
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
İ/T	: İmmatür nötrofillerin total nötrofillere oranı
İg	: İmmunglobin
İL	: İnterlökin
İVİG	: İntravenöz immunglobin
KKS	: Kapiller Kaçak Sendromu
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
MOD	: Çoklu organ yetmezliği
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Trombosit aktive eden faktör
PCT	: Prokalsitonin
PT	: Protrombin zamanı
a PTT	: Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı
RDS	: Respiratuar distres sendromu
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TNF	: Tümör nekroz faktörü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme (<i>growth</i>) faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kapiller Kaçak Sendromu (KKS) ilk kez 1960 yılında Clarkson ve ark.(1) tarafından tanımlanmış, geçici endotel disfonksiyonu sonucu oluştuğuna inanılan plazma ekstravazasyonu ve vasküler kollaps ile seyreden bir hastalıktır. Aşırı kapiller geçirgenlik artışı sonucu üçüncü boşluğa sıvı geçişi olur ve buna bağlı olarak ciddi hipovolemi meydana gelir (1,2). Bu durumun kapiller ağdaki porların sayı ve büyüklüğündeki artış sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (3).

Neonatal sepsis, yaşamın ilk dört haftasında enfeksiyona ait klinik belirtilerin varlığı ve kan kültüründe özgül bir patojenin izole edilmesi olarak tanımlanır (4). Antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere ve neonatal yaşam desteğindeki gelişmelere rağmen yenidoğan sepsisi hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Kan kültürü, sepsis tanısında altın standarttır. Kan kültürü dışındaki tanısal testler; lökosit sayımı, immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı (İ/T), trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat, fibronektin ve haptoglobülin düzeyleri gibi laboratuvar testleridir. Ancak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek erken tanı testi henüz bulunamamıştır.

Yenidoğan sepsisi ve KKS morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklardır. Bu nedenle erken tanı ve tedavileri son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda, KKS tanısında kullanılabilecek belirteçleri (serum vasküler endotelial büyüme (*growth*) faktörü (VEGF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin 1 β (İL-1 β) ve kompleman 5a (C5a) düzeyleri) tespit etmek amaçlanmıştır. Bu belirteçler yardımı ile sepsisli hastalarda gelişmesi olası KKS'nin erken tanınabileceği, buna yönelik ek önlemlerin alınabileceği ve hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda yer alan vakalar sepsis, sepsise sekonder KKS ve kontrol grubu olmak üzere üçe ayrıldı. Her gruptaki hastaların serum VEGF, TNF- α , İL-1 β ve C5a düzeyleri karşılaştırılarak bu belirteçlerin KKS ve sepsisteki tanısal değeri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Sepsis

Sepsis; birçok organda hemodinamik değişiklikler yaparak fonksiyon bozukluğu veya yetmezliğe yol açan öldürücü bir enfeksiyon hastalığıdır (5).

Sepsis tanısında altın standart kan kültüründe etken patojenin izole edilmesidir. Ancak, değişik nedenlerle her sepsis vakasının kan kültürde üreme olmaması, etkenin üretilebilmesi için kanın alınışından itibaren en az 24-48 saatlik bir sürenin gerekliliği, bazı mikroorganizmaların üretilmesinde güçlükler olması ve kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflikler gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle sepsisin erken tanısının mutlaka diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile desteklenmesi gerekmektedir (6).

2.1.1. Sıklık ve Mortalite

Yenidoğan sepsisinin görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10'dur (7). Görülme oranı perinatal risk faktörlerine, prenatal bakımın kalitesine ve ekonomik standartlara göre değişim gösterir. Ayrıca sepsis sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır (8). Mortalitesi enfeksiyon etkenlerine göre değişmekle birlikte antibiyotik kullanımına rağmen %5-60 arasında değişmektedir (9).

2.1.2. Sınıflama

Yenidoğan sepsisi başlangıç zamanına göre iki ana gruba ayrılır. Yaşamın ilk 4-7. gününden önce başlayan sepsise erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS); yaşamın 7-30 günleri arasında ortaya çıkan sepsise ise geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) denilmektedir (7).

2.1.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (EBNS)

Etiyolojisinde çoğunlukla anneye ait obstetrik komplikasyonlar rol oynar. Mikroorganizmalar fetüse asendan veya transplasental yolla bulaşabileceği gibi doğum sırasında genital sekresyonlar veya kan ile temas sonucu da bulaşabilir. Çoklu organ tutulumu olur ve ölümcül seyreder (10).

En sık etkenler Grup B streptokoklar (GBS) ve *Escherichia coli* (E. coli)'dir. Diğer etkenler Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus viridans*, Enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (H. influenzae), *Listeria monocytogenes* (L. monocytogenes), *Staphylococcus aureus* (S. aureus), Klebsiella ve Enterobakter türleri ve Koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS) (11).

Ülkemizde ise en sık görülen etkenler *Klebsiella* suşları ve *S. epidermidis*dir (12).

2.1.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GBNS)

Etiyolojisinde anneye ait obstetrik komplikasyonlar daha nadir rol oynar, doğum kanalından, hastaneden veya toplumdan edinilebilir. Doğum sonrasında edinilen etkenler sıklıkla insanlardan (anne, sağlık personeli vs.) ve kontamine aletlerle bulaşır. En sık etken KNS olup, *S. aureus* ve Enterokoklar diğer sık görülen patojenlerdir. Ayrıca Gram negatif bakteriler, *GBS*, *L. monocytogenes*, *Kandida* ve *Aspergilluslar* da GBNS' e neden olabilir (7,11).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis içinde önemli bir grubu hastane kaynaklı olan **nozokomiyal sepsis** oluşturmaktadır. Hastaneye yatıştan 48 saat sonrası ile taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkar (13). Sıklığı, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada nozokomiyal sepsis sıklığının yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan bütün bebeklerde %2.1-17 (ortalama %6.1); doğum ağırlığı 1500 gramın (gr) altında olanlarda %22, 1500-2500 gr arasındakilerde %6 ve 2500 gramdan büyük olanlarda %3 olduğu rapor edilmiştir (14). Diğer risk faktörleri arasında hastanede kalma süresi, ünitenin hasta yoğunluğu, personel sayısının yetersizliği, uzun süre solunum cihazına bağlı kalma, sık invazif girişim ve parenteral beslenme sayılabilir (8). Başlangıç zamanına ve özelliklerine göre yenidoğan sepsisinin sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Başlangıç zamanına ve özelliklerine göre yenidoğan sepsisinin sınıflandırılması

Özellik	EBNS	GBNS
Başlangıç	7. günden önce	7-30. günler arası
Gebelik süresi	% 25'i <37.hafta	Sıklıkla matür
Risk faktörleri	Maternal, intrapartum komplikasyonlar sık	Sıklıkla yok
Etkenin kaynağı	Doğum kanalı	Doğum kanalı, nozokomiyal, toplum
Sık görülen bulgular	Multisistemik	Multisistemik veya fokal
Sık görülen etkenler	GBS, <i>E.coli</i> , Klebsiella, <i>S.epidermitis</i>	KNS, <i>S.aureus</i> , Enterokoklar

EBNS: Erken başlangıçlı sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı sepsis, GBS: Grup B streptokok, KNS: Koagülaz negatif stafilokok

2.1.3. Risk Faktörleri

Neonatal sepsis için birçok risk faktörü tanımlanmış olup maternal ve neonatal olarak iki ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıya yaklaşımda önemlidir.

2.1.3.1. Maternal Risk Faktörleri

Ülkemizde gebe kadınların % 2-7'sinde vajinal, rektal veya rektovajinal GBS ile kolonizasyon saptanmıştır (15). GBS ile maternal kolonizasyonda sepsis riski %0.5-1 arasındadır. Buna prematürite, maternal ateş, erken membran rüptürü (EMR) gibi komplikasyonlar eklendiğinde risk %4-7'ye, koryoamnionit varlığında ise %20'ye çıkmaktadır. EMR ile birlikte iki farklı risk faktörünün bulunması durumunda sepsis riski 25 kat artmaktadır (16).

Annenin kronik hastalığı, multipar veya nullipar oluşu, çoğul gebelik, polihidramnion ve düşük sosyoekonomik düzey diğer maternal risk faktörleridir (16).

2.1.3.2. Neonatal Risk Faktörleri

Prematürel ve düşük doğum ağırlığı sepsis için en önemli risk faktörleridir. Gebelik haftası 37 haftanın altında olan bebeklerde sepsis riski term yenidoğanlara oranla 3-10 kat daha fazladır (17). Doğum tartısı düştükçe sepsis riski ve mortalitesi de

artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, doğum kilosu 1500 gramın altındaki bebeklerde sepsise bağlı mortalitenin, doğum kilosu 1500-2500 gr arasında olanlara göre iki kat, doğum tartısı 2500 gramın üzerinde olanlara göre ise yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (10). Term erkek bebeklerde sepsis sıklığı kız bebeklere göre dört kat fazladır. Bu durumun X' e bağlı immunregülatör genlerle ilgili olabileceği öne sürülmektedir (16).

Perinatal asfiksi, invazif girişim, uzun süreli mekanik ventilasyon, enteral beslenmeye geç başlanması, steroid veya demir tedavisi, bazı anatomik defektler (obstrüktif üropati, gastroşizis, meningomiyelosele vs.), konjenital immün yetmezlik, aspleni, personel yetersizliği ve bakım eksikliği sepsis riskini artıran diğer faktörlerdendir (16). Yoğun antibiyotik kullanımı yoğun bakım servislerinde yatan yenidoğanlarda dirençli mikroorganizmaların kolonize olmasını kolaylaştırmaktadır (16).

Son yıllarda yapılan çalışmalar genetik faktörlerin konağın enfeksiyon hastalıklarına karşı duyarlılığını belirlediğini göstermiştir (18). Sitokin genlerindeki polimorfizm, Fc reseptörleri ve mannoz bağlayan proteindeki mutasyonların ağır enfeksiyonlara ve septik şoka yol açtığı saptanmıştır (18).

2.1.4. Patogenez

Patogenezinde intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler rol oynar. Çeşitli savunma mekanizmalarına rağmen patojen mikroorganizmalar yenidoğana başlıca üç yolla ulaşarak enfeksiyona neden olmaktadır.

2.1.4.1. İntrauterin Enfeksiyonlar (Transplasental Geçiş)

Maternal enfeksiyona yol açan mikroorganizmalar transplasental geçişle fetusu enfekte edebilir. Genellikle viral ajanlar bu yolla enfeksiyona yol açarken bakteriyel ajanlardan *Listeria*, *Trepanema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli* ve *Camphylobacter* de bu yolla enfeksiyona yol açabilir (19).

2.1.4.2. İntrapartum Enfeksiyonlar

Doğumdan hemen önce veya doğum sırasında mikroorganizmaların yenidoğana geçişi ile oluşur. Annenin doğum kanalında kolonize olan mikroorganizmalar rüptüre

membranlar yoluyla asendan olarak amniyon sıvısına ve fetusa ulaşarak enfeksiyona yol açabilir (19).

2.1.4.3. Postnatal Enfeksiyonlar

Mikroorganizma ile bulaş anne, aile üyeleri, hastane personeli ya da kontamine olmuş malzemelerin kullanılması ile olabilir. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar. Prematürelde daha ağır olmak üzere yenidoğanın bağışıklık sisteminde eksiklikler söz konusudur (20,21).

2.1.5. Fizyopatoloji

Sepsis fizyopatolojisinde mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Sepsis triadı sistemik inflamasyon, koagülasyon ve artmış fibrinolizistir. Dokularda oluşan enfeksiyon ve mikrotravmatik hasar sonucu vücutta humoral sistem aktive olur ve çeşitli sitokinler salınır (22). Sepsiste hedef organ damar endotelidir (5).

Damarların etkilenmesi ile dokuya giden kan miktarının azalması hücrenin aerobik solunumunu yani mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu bozar, bunun sonucunda laktik asit ve inorganik fosfatlar birikerek hücre içi pH'nın düşmesine yol açar (23).

Mikrobiyal patojenler, lökotrienler, prostaglandinler gibi mediatörler nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederek membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla serbest oksijen radikallerinin (SOR) salgılanmasına yol açarlar. İskemi durumunda aerobik oksidatif fosforilasyon dengesinin etkilenmesi sonucunda da SOR düzeyi artmaktadır. Bu durumda sepsis ve septik şok sırasında oluşan doku hasarı ve organ yetmezliğinin patogenezinde rol oynamaktadır (24).

Sepsisli bebeklerde TNF- α monositlerden salınan ilk proinflamatuvar sitokindir. Ardından interlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6), interlökin-8 (İL-8) ve trombosit aktive eden faktör (PAF) salınır. TNF lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olmakta, aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri de endotel hücresinin zedelenmesini kolaylaştırmaktadır. Sitokinlerin uyarımı veya endotoksinin direkt etkisi ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Endotoksin

ayrıca kompleman (C) sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak histamin başta olmak üzere vazoaaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olmaktadır (25). Kompleman sisteminin klasik yolağı antijen-antikor kompleksi ile uyarılırken, alternatif yolağı ise bakteriler ve LPS'ler tarafından uyarılır (26). Kompleman sistemi; nötrofil kemotaksisine, mikroorganizma ve partiküllerin opsonizasyonuna aracılık eder. Lökositlerden granül salınımını uyarır, vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliğı arttırır. Sitokin ağı ve koagülasyon sistemini etkiler (27). Endotel hasarı, kapiller geçirgenlik artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi ve dolaşımdaki kan volümünün azalması sonucu şok ve organ yetersizliğı gelişmektedir (25).

Sepsiste salınan İL-1 ve İL-6 gibi proinflamatuar sitokinler koagülasyonu tetikleyerek fibrin yapımında artış ve yıkımında ise azalmaya neden olur. Bunun sonucunda küçük kan damarlarında oluşan fibrin tıkaçları ile doku perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliğı gelişir. Genellikle şok ile beraber hastaların %30-50'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu gelişir (25).

Sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumlu olan nitrik oksit (NO); endotoksin, PAF, İL-1 ve TNF- α ' ya yanıt olarak endotel tarafından salınır (28).

2.1.6. Klinik

Klinik bulgular oldukça değışkendir. Çoğunlukla multisistemik tutulum olur ve hastalığın derecesine göre çoklu organ yetmezliğı (MOD) ve ölüme kadar giden sonuçlar doğurabilir (7,16,29).

2.1.7. Tanı

Yenidoğanda sepsis tanısı koymak zordur. Tanı için çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları kullanılarak sepsis skorlama sistemleri ve tarama testleri geliştirilmiştir (16).

Şüpheli sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan bir yöntem olan 'Töllner sepsis skorlama sistemi' Tablo 2' de gösterilmiştir. Bu skorlama sistemine göre; toplam puanın 5' in altında olması sepsis olmadığını, 5-10 puan arası şüpheli sepsisi, 10 puan üzeri olması ise olası sepsisi işaret eder (30).

Tablo 2. Töllner sepsis skorlama sistemi (30)

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin**
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
GIS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Yok	>7.2	<7.2	

** 4 puan verilir.

Klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına ek olarak kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), plevra, periton gibi anlamlı bölgelerde pozitif kültür saptanmış bebekler ”**kültür pozitif kanıtlanmış sepsis**” olarak kabul edilirken, klinik bulguları açısından sepsis düşündüren, yardımcı laboratuvar teknikleri bakımından pozitif olan ancak kültür pozitifliği olmayan bebekler “**klinik sepsis**” olarak kabul edilir (10).

Spesifik tanı testleri:

Kan kültürü: Neonatal sepsis tanısında altın standart olan yöntemdir (31). Eş zamanlı iki kültürde farklı bakterilerin üremesi veya bir kültürde çoklu üreme olması kontaminasyonu düşündürür (32). Yenidoğan sepsisini tanımlamada kan kültürü sensitivitesinin en fazla %50–80 olduğu rapor edilmiştir (7,11).

İdrar kültürü: Geç ve nozokomiyal sepsis tanılı tüm hastalarda idrar kültürü alınmalıdır. Yaşamın ilk üç gününde üreme olasılığı düşük olduğundan hastada ürogenital sistem anomalisi yoksa alınması önerilmemektedir (11).

Trakeal aspirat kültürü: Sepsisten şüphelenilen ve entübasyon gereken bebeklerde trakeal aspirat kültürleri alınması tanı şansını artırır. Yapılan bir çalışmada pnömoni saptanmış ancak kan kültürü negatif olan yenidoğanların %44’ünde trakeal aspirat kültürü pozitif bulunmuştur (33).

BOS kültürü: Sepsisli bebeklerin %20-25’de menenjit saptanır. Ancak bu olguların üçte birinde kan kültüründe etken üretilmez (20).

Diğer kültürler: Deri ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon odaklarından sürüntü kültürü alınabilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir.

Nonspesifik yardımcı testler:

Lökosit sayısı ve özellikleri: Yapılan birçok çalışma yenidoğan sepsisinde lökosit sayısının üst sınırını 30,000-40,000/mm³ kabul etmesine rağmen literatürde lökosit sayısının değerli olduğuna dair çok az kanıt mevcuttur (11). İlk 48 saatte sepsis tanısında nötropeni önemli iken daha sonraki dönemde hem nötrofili hem de nötropeni enfeksiyon için önemlidir (16).

Sepsis tanısında İ/T’ da kullanılmaktadır. Genel olarak İ/Toranı 0.2’nin üstü anormal olarak değerlendirilir. Sepsis için duyarlılığı %60-90’dır (11,20). Sepsis tanısını koymak için yukarıdaki parametrelere ek olarak lökositlerde morfolojik değişiklikler (toksik granülasyon, vakuolizasyon, döhle cisimcikleri) görülebilir (16).

Trombosit sayısı: Trombositopeni (ilk 10 günde trombosit sayısının 100,000/mm³, daha sonraki günlerde ise 150,000/mm³ altında olması) sepsis olduğu düşünülen yenidoğanların %10-60’da saptanmıştır (16).

Akut Faz Reaktanları: Enfeksiyon, hücresel hasar veya travma sonucu İL-1 aracılığıyla karaciğerden sentezlenen proteinlerdir (16). Negatif akut faz proteinleri olarak bilinen albümin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein ve transferrin gibi bazı proteinlerin serum konsantrasyonları enfeksiyon ve inflamasyon olayları sırasında azalır (34).

C-Reaktif protein (CRP): İnflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir glikoproteindir. Enfeksiyon sonrası 6-8 saat içinde salgılanmaya başlar, 24-48 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü 4-7 saattir. Yenidoğanda normal düzeyi 1 mg/d’ nin altındadır (35). Plasentadan geçmez ve konsantrasyonu gestasyonel yaşa göre değişmez (36). CRP düzeyi tek başına neonatal bakteriyel enfeksiyonların tanısında erken belirleyici olarak tavsiye edilmemektedir. Daha çok antimikrobiyal tedaviye yanıtın ve

tedavi süresinin değerlendirilmesinde faydalı ve güvenilir bir testtir (16). Yapılan çalışmalar yenidoğan sepsisinde CRP duyarlılığının %75-93, özgüllüğünün ise %62-95 arasında değiştiğini göstermektedir (11).

Prokalsitonin (PCT): Düzeyi endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra yükselmeye başlamakta, 6-8. saatte de en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Yarılanma süresi 25-30 saattir. PCT' nin sistemik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükseldiği ancak enfeksiyon dışı inflamatuvar olaylar ve viral enfeksiyonlarda yükselmediği gösterilmiştir (16). Yaşamın ilk 24 saati içinde PCT düzeyinde fizyolojik bir yükselme olabilir (37). Üretiminin en güçlü uyarıcısı endotoksin ve TNF- α ' dır (38). Sepsis durumunda kanda hızla yükselmesi ve yarılanma süresinin daha uzun olması nedeni ile tanıda önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (39). Klinik araştırmalarda erken (ilk 2 gün) neonatal bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde PCT yanıtının duyarlılığı %92.6, özgüllüğü ise %97.5, geç bakteriyel enfeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılık ve özgüllüğünün %100 olduğu bildirilmektedir (40).

Sitokinler: Makrofaj, lenfosit ve endotelial hücrelerden salınan glikoproteinlerdir. Artmış sitokin seviyeleri inflamatuvar sürece karşı oluşan konakçı cevabıdır. Yarılanma ömürleri kısadır. Sistemik inflamatuvar yanıt gelişiminde proinflamatuvar (İL-6, TNF- α , interferon gama, İL-1) ve anti inflamatuvar sitokinler (İL-4, İL-10) arasındaki denge, klinik belirtilerin ortaya çıkmasında önemlidir (25).

1. **TNF- α :** Yapılan birçok hayvan deneyinde hipotansiyon, asidoz, kapiller sızıntı, akciğer ödemi, akciğer ve böbrekte hemorajik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (41).
2. **İL-1:** Sitokin ailesinin bir üyesi olup ana fonksiyonu enfeksiyon ve diğer inflamatuvar uyaranlara karşı konak yanıtının mediyatörüdür. İL-1 α ve İL-1 β olmak üzere iki subtipi vardır. Düşük konsantrasyonlarda lokal inflamasyon mediyatörüdür. Endotelial hücrelerde lökosit adhezyonunu düzenleyen yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Yüksek konsantrasyonlarda ise dolaşıma geçerek endokrin etki gösterir (ateş, karaciğerden akut faz plazma proteinlerinin sentezi ve kaşeksi). Vücut ısısının yükselmesine yol açtığı için "endojen pirojen" olarak da adlandırılan en güçlü inflamatuvar sitokindir (42).

3. **İL-6:** Doku hasarı ve inflamasyona cevap olarak monosit, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salınır. Yarı ömrü kısa olduğu için dolaşımdan erken kaybolmaktadır. Amnion sıvısındaki artışı koryoamnionit lehine yorumlanırken, kordon kanındaki artışı intrauterin enfeksiyonu düşündürür. Düzeyinin doğum sonrasında fizyolojik dalgalanma göstermesi ve gebelik yaşından etkilenmesi sepsis tanısındaki duyarlılığını azaltmaktadır (16).
4. **İnterlökin-8 (İL-8):** Enfeksiyona cevap olarak monosit, makrofaj ve endotel hücreleri tarafından salgılanır. En önemli fonksiyonu nötrofilleri aktive etmek ve kemotaksisi uyarmaktır. Duyarlılığı %80'den fazla, özgüllüğü ise %100'e yakındır (16).
5. **Vasküler endotelyal büyüme (growth) faktörü (VEGF) :** Multifonksiyonel bir sitokindir. Patolojik ve fizyolojik anjiyogenezde, yara iyileşmesi ve doku onarımında rol oynar. Endotel hücrelerinin bölünmesini ve göçünü uyarır, apoptozdan korur, gen ekspresyonunu değiştirir. Vasküler geçirgenlik kontrolünde anahtar bir moleküldür ve vasküler endotel için seçicidir. Plazma ve plazma proteinlerine karşı vasküler geçirgenliği artırır. Özellikle postkapiller venül ve küçük venlerde olmak üzere makromoleküllerin mikrovasküler geçirgenlik artışına sebep olur (43-45). 1 nmol/lt konsantrasyon da bile etkilidir ve histaminden 50 bin kat daha güçlüdür (46,47). Hastalarda prognoz ve tedavi hedefi için potansiyel bir faktördür (43, 44). Endotelyal hücrelerdeki VEGF reseptör 2 üzerinden etki gösterir. Sepsiste salınan medyatörlere karşılık intrasellüler VEGF üretimi ve sekresyonu artar (48). Bazı çalışmalara göre KKS semptomlarının ortaya çıkışıyla birlikte VEGF konsantrasyonları artmakta, vasküler kaçağın azalmasıyla birlikte düşmektedir (49).

Kompleman 5a (C5a): Bir anafilotoksindir ve mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur. Lökositler için kemoatraktandır. Aynı zamanda güçlü bir inflamatuvar medyatördür. Birçok inflamatuvar hastalıkta anahtar bir role sahipmiş gibi gözükmemektedir (50).

Mikro-eritrosit sedimentasyon: Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda düzeyi genelde artmasına rağmen hastalığın başlangıcında çoğunlukla normal düzeydedir. Bu yüzden yenidoğan sepsisinin erken tanısında değeri sınırlıdır (16).

Hücre yüzey belirteçleri: İnflamatuar hücreler bakteriler veya bakteri ürünleri tarafından uyarıldıktan sonra önemli miktarlarda spesifik yüzey antijenleri ortaya çıkar. Bu belirteçlerden nötrofil CD11b, CD64 ve CD14 erken ve geç sepsis tanısında yararlıdır (16).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Neonatal sepsis hematolojik, metabolik, nörolojik, gastrointestinal ve solunum yolu hastalıkları, bazı kalp hastalıkları ile benzer bulgular gösterebilir. Bu nedenle Tablo 3'te gösterilen hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekir (16).

Tablo 3. Neonatal sepsisin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Kalp hastalıkları	Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit
Solunum yolu hastalıkları	RDS, aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoözefagial fistül, yenidoğanın geçici takipnesi
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal perforasyon, yapısal anomalileri, NEK
Hematolojik hastalıklar	İmmun trombositopeni, immün nötropeni, ağır anemi, konjenital lösemi, herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, DİK
Nörolojik hastalıklar	İntrakraniyal kanama, hipoksik iskemik ensefalopati
Metabolik hastalıklar	Doğuştan metabolizma hastalıkları, hipoglisemi, adrenal yetmezlik

RDS: Respiratuar distres sendromu, NEK: Nekrotizan enterokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

2.1.9. Tedavi

Sepsisten şüphelenildiğinde kültürler alındıktan sonra hemen antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır. Tedavide ana unsur antimikrobiyal tedavi olmakla birlikte, destek tedaviler de uygulanmaktadır (16).

Antimikrobiyal tedavi

Sepsis düşünülen hastalara antibakteriyel spektrumu genişletmek ve antibiyotiklerin sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla ikili antibiyoterapi başlanmalıdır. Tekli

antibiyotik önerilmemesinin sebebi ise dirençli suşların ortaya çıkması, antibakteriyel etkinin oluşması için yüksek doz gereksiniminin ve buna bağlı toksisite riskinin artmasıdır (16,20). Sepsis tipine göre önerilen ampirik antibiyotik tedavileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Sepsis şüphesi olan yenidoğanlara başlanan ampirik tedaviden 24-48 saat sonra belirti ve bulguların düzelmesi, İ/T oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir (11).

Tedavi süresi EBNS' de 7-10 gün, kanıtlanmış Gram pozitif bakteriyel menenjitte en az 14 gün, Gram negatif bakteriyel menenjitte en az 21 gün olmalıdır. Kemik ya da eklem enfeksiyonunda vankomisin eşliğinde gentamisin ya da sefotaksim 3-6 hafta süre ile uygulanmalıdır (7, 21).

Tablo 4. Neonatal sepsiste ampirik antimikrobiyal tedavi uygulamaları (7,11,21)

Bakteri enfeksiyonu	Önerilen tedavi	Tedavi seçeneği
EBNS	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
GBNS (toplum kaynaklı)	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
GBNS (hastane kaynaklı)	Vankomisin+gentamisin (veya amikasin)	Vankomisin+seftazidim
Menenjit	Ampisilin +sefotaksim	Ampisilin+gentamisin ya da Vankomisin+sefotaksim (veya seftazidim) ± aminoglikozid
Erken pnömoni	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
Geç pnömoni	Vankomisin+sefotaksim	Vankomisin+seftazidim

EBNS: Erken başlangıçlı sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı sepsis

Destek tedavileri

İmmün sistemi kuvvetlendirmek ve komplikasyon gelişimini en aza indirmek amacı ile verilir. Elektrolit ve glukoz düzeyi normal sınırlarda tutulmalı, asit baz dengesi izlenmeli, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, hastanın enteral veya parenteral beslenmesi sağlanmalıdır. Hastalar mutlaka monitörize edilmelidir (16).

Septik şok varlığında ilk yapılması gereken yeterli sıvı tedavisidir. Esas hedef kan volümünün düzeltilmesi, yeterli doku perfüzyonunun ve dokuların oksijen ihtiyacının sağlanmasıdır. Sıvı tedavisine rağmen düzelme olmuyorsa inotropik ajanlar eklenmelidir. Hipoksi düzeltilmeli, gerektiğinde mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Tedaviye cevap alınamayan ve pH düzeyi 7.2' nin altında olan vakalarda bikarbonat infüzyonu yapılır (51). Kanama olursa eritrosit süspansiyonu, trombositopeni varlığında ise trombosit

süspansiyonu verilmelidir. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrin yıkım ürünleri izlenmeli, PT/aPTT yüksekliği durumunda da taze donmuş plazma desteği verilmelidir (16) .

Sepsiste steroid kullanımı tartışmalıdır. Adrenal yetmezlik veya sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon geliştiğinde önerilmektedir (16) .

Ağır sepsis vakalarında exchange transfüzyon ile dolaşımdaki bakteri ve endotoksinler ortadan kaldırılabılır veya seyreltilebilir, ayrıca humoral ve sellüler immünite güçlendirilebilir (52).

İmmünoterapi: Yenidoğan immün sistemindeki yetersizlikler nedeniyle sepsisli hastalarda immünoterapi tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Yenidoğan enfeksiyonlarından korunma ve tedavisinde intravenöz immunglobulinin (İVİG) etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır (53). Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin İVİG uygulaması önerilmemektedir (54). Poliklonal immunglobulin (İg-GAM) preparatları sepsis veya septik şok tedavisinde kullanılmaktadır (55).

Ağır yenidoğan sepsisinde nötrofil salınımı, kemik iliğinin baskılanması sonucu azalabilir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kemik iliğinden nötrofillerin proliferasyon ve differansiasyonunu hızlandırdığı, nötrofil sayısını artırdığı ve nötrofil fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmektedir (56).

Son yıllarda sepsis tedavisinde anti-TNF ve anti İL-1 reseptör antikörlerinin ve NO sentetaz inhibitörlerinin kullanılması gündeme gelmiştir (57). Pentoksifilin (metilksantin türevi) TNF yapımını baskıladığı ve sepsisli yenidoğanlarda yararlı olduğu gösterilmiştir (58).

2.1.10. Prognoz

Yenidoğan sepsisi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde EBNS' de mortalite %10-20 ve GBNS' de ise %5-10'dur. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere mortalite EBNS' de %35 ve GBNS' de %17-19'dur (59). Yenidoğan menenjitinde; zeka geriliği, motor fonksiyon bozuklukları, konvülziyon, hidrosefali, işitme kaybı ve konuşma bozuklukları gibi ciddi sekeller kalabilir (%20-50). Menenjiti olmayan

sepsislerin yaklaşık %20'sinde sepsise bağı olabileceği düşünölen sekeller görölmüştür (16).

2.1.11. Korunma

Prenatal bakım şartlarının iyileştirilmesi, erken membran ruptürünün (EMR) önlenmesi ve prematüre doğumların azaltılması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin tasarımı ve yapımında uluslararası standartlara uyulması, aşırı hasta yükünden kaçınılması, personelin yeterli sayıda olması gibi faktörler de sepsis riskini azaltır. Enfeksiyon bulaşı bebeğe yapılan invazif girişimlerin azaltılması, malzemelerin tek kullanımlık olması ve gereksiz antibiyotik kullanılmaması ile engellenebilir. El yıkamanın hastane enfeksiyonlarından korunmanın en basit ve etkin yöntemlerinden biri olduğu unutulmamalıdır. Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunu önlemek için anne sütü ile beslenme teşvik edilmeli ve enteral beslenmeye erken geçilmelidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde düzenli olarak enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalı ve sürveyans çalışmaları yapılmalıdır (60).

2.2. Kapiller Kaçak Sendromu

Sistemik KKS; geçici endotel disfonksiyon sonucu oluştuğuna inanılan plazma ekstravazasyonu ve vasküler kollaps ile seyreden nadir bir hastalıktır. Açıklanamayan epizodik ve sistemik kapiller geçirgenlik artışı ataklarıyla karakterizedir. İlk kez 1960 yılında tanımlanmıştır (1,2). Clarkson Hastalığı ya da spontan periyodik ödem olarak da adlandırılır (61). Clarkson ve arkadaşları (1) hastalardan aldıkları plazma örneklerini ratlara enjekte ettiklerinde hipotansiyon oluştuğunu gözlemlemişler ve vasküler geçirgenlikden sorumlu olarak dolaşımda bulunan bir faktörün etkili olduğunu düşünmüşlerdir. Akut ataklar sırasında damar içi alandan interstisyuma sıvı ve protein sızıntısı sonucu derin hipotansiyon, yaygın ya da segmental ödem, hemokonsantrasyon ve albuminüri olmaksızın hipoalbuminemi (patognomonik bulgudur) gelişir (2,62).

Vasküler kaçak, esas olarak endotel geçirgenliğinin artmasından kaynaklanır ancak interstisyel sıvı hemostazından da etkilenir.(63). Vücutta bir inflamatuvar cevap oluştuğunda, endotel hücreleri vazoaaktif ajanların etkisine girer. Lökositlerin de endotelle

etkileşime girmesiyle geçici geçirgenlik artışı olur. Endotele yapışan ve damar dışına çıkan lökositlerden ilave vazoaktif maddeler salınır (64). Özellikle postkapiller venüllerden kaçak olur. İnflamatuvar cevapta anjiogenez de uyarılır ve bunun sonucunda sızıntı tüm vasküler yatağa yayılır (65).

Kapiller kaçak sendromuna neden olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır (66).

1. İL-2, İL-6, IFN-gama, TNF-alfa gibi sitokinlere bağlı endotel hasarı.
2. Lökotrien B4 artışı: İn vitro olarak kapiller geçirgenlik artışına neden olur ve KKS' de yükseldiği saptanmıştır.
3. Artmış SOR düzeyi: Endotel hasarından sorumludur. Shimura ve arkadaşları başta H2O2 olmak üzere SOR'ni sorumlu tutmaktadır. Hücre içi cAMP düzeylerindeki azalma sonucu SOR artmaktadır.
4. VEGF düzeyi yüksekliği: Cilt hastalığı olanlarda plazma VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuştur ve bu da vasküler geçirgenliği artırır. Örneğin, püstüler psöriasisde psöriatik plaktan VEGF salgılanır ve artan renal vasküler geçirgenlik sonucu patolojik proteinüri olur.

2.2.1. Sıklık ve Mortalite

Son 15 yılda vaka sayısı artış göstermekle birlikte hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir. Son yıllarda hastalığın tanınabilirliği artmış olup önceki yıllarda az vaka olmasının sebebi hastalığın gözden kaçması ile ilgilidir. Aynı zamanda bazı hastaların ilk atakta hayatlarını kaybetmeleri de rapor edilen düşük prevalansın nedeni olabilir.

Ataklar esnasında hastaların yaklaşık 1/3'ünde kardiyopulmoner kollaps sonucu ölüm görülebilir (67). Mortalite oranı %30-76 arasında rapor edilmiştir (68). Beş yıllık yaşam süresi %70, 10 yıllık mortalite % 25- 34 olarak belirlenmiştir (69).

2.2.2. Sınıflama

KKS' nun üç formu tanımlanmıştır (66):

- a) **İdiyopatik:** Ataklar düzenli aralıklarla gelir, birkaç gün sürer, menstürasyon ve polen alerjisi gibi nedenlerle tetiklenir.

- b) Cilt hastalıklarıyla ilişkili tip:** Eritroderma ve püstüler psöriasis ile ilişkilidir.
- c) İlaçlarla ilişkili tip:** Retinoidler ve G-CSF ile ilişkilidir.

Başka bir sınıflamaya göre ise KKS; idiopatik ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İdiopatik KKS çocuklarda oldukça nadirdir. Sekonder KKS idiopatik olana oranla daha sık görülür ve sepsis, yanık, NEK, hipoksi, İL-2 tedavisi, İFN tedavisi, Graft versus Host Hastalığı(GVHD), myeloma, kemik iliği transplantasyonu ve kardiyopulmoner by-pass ameliyatlarından sonra gelişebilen KKS grubudur. Sekonder KKS çocuklarda ve erişkinlerde, genelde septik şokla ilişkilidir ve mortalitesi yüksektir (3).

2.2.3. Etyoloji ve Patofizyoloji

Hastalığın etyolojisi bilinmemekte ancak viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır (70). TNF- α , İFN- α ve β , asitretin, epoprostenol, gemsitabine, İL-2, denilökin diftitox, filgrastim, Hepatit C, GVHD ve maligniteler de sekonder KKS' de suçlanan etiyolojik faktörlerdir (71-73). Bazı vakalarda monoklonal gammopati ve intermitan diyabetes mellitusun eşlik etmesi etyolojisinde otoimmün bir mekanizmayı da desteklemektedir (2,74).

Hastalığın patogenezi ve moleküler sebebi halen bilinmemekle beraber patogeneizde immün sistem fonksiyon bozukluğunun rol oynayabileceği düşünülmektedir (2,70,75). Önceki yıllarda geçirgenlik artışının daha çok anatomik sebeplerden kaynaklandığı düşünülmüş ve hücreler arasındaki bağlantı noktaları, hücre içindeki vezikül ve por oluşumları üzerinde durulmuştur. Son yıllarda daha çok endotel bariyer fonksiyonundaki değişimlerin geçirgenlik artışına neden olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda vasküler kaçağı engelleyecek ilaçların kaçağın değişik tipleri değerlendirilerek geliştirilmesi gerekir. Sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu da endotel geçirgenliğinde kritik öneme sahiptir. Kalsiyum aktin-miyozin etkileşiminde gerekli olduğu için endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktalarının bütünlüğünde önemlidir (76,77). Anormal gamaglobulinin de patogeneizde rol oynadığını düşünülmektedir (2,74). Yenidoğanlarda da KKS kalıtsal bir bozukluk sonucu ya da intrauterin dönemde bu solubl medyatörlerin anneden geçisi ile oluşabilir (61).

KKS' de intravasküler volümün yaklaşık %70 kadarı damar dışına kaçar (1).

Histolojik örneklerde kapillerlerde bir defekt gösterilememişken, kas ve deri biyopsilerinden yapılan örneklerin elektron mikroskopik incelemesinde defekt ve kapiller basal membranda kalınlaşma gösterilmiştir (78,79).

Kapiller geçirgenlik artışında dolaşımdaki birçok faktör suçlanmıştır. Bu faktörler histamin, bradikinin, İL-6, TNF- α ve İFN- γ , VEGF, C3a ve C5a'dır (2,80-82). Ancak KKS' de kompleman düzeyleri genellikle normal bulunmuştur (78) ve KKS' ye özel bir belirteç bulunamamıştır. Bazı vakalarda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunun olduğu gözlenmiştir (2,75). Damar geçirgenliğinin fazla arttığı durumlarda periferik kandaki İL-2 reseptörü eksprese eden mononükleer hücrelerin sayılarında artış görülmüştür (75). Ancak İL-2 üretimini azaltan siklosporin A' nın atakları önlemekte bir etkisi bulunamamıştır (70).

Sepsis esnasında gelişen kapiller sızıntıda da sitokinler ve aktive kompleman sistemi gibi endojen inflamatuvar medyatörlerin aktivasyonu suçlanmıştır (83). Nötrofillerden salınan elastaz gibi lizozomal proteinazlar ve SOR vasküler hasar oluşmasına sebep olur. Damarlarda geçirgenlik artışı sonucu gelişen ödem ile de doku hasarı ve organ disfonksiyonu gelişir (84). Elastaz; kompleman aktivasyonunu artırır, koagülasyon ve fibrinolizise sebep olur. Kaskattaki majör inhibitörleri inaktive ederek etki gösterir. Aktive olmuş kompleman kaskadı nötrofil aracılı endotelial hasara yol açar. (27). Nötrofil aktivasyonu ve degranülasyonu doku hipoksisi ve kapiller kaçağa sebep olur (26). Kompleman klasik yolunun erken aktivasyonu da rapor edilmiştir (85).

Lökotrien B4 (LT-B4) kapiller geçirgenlikde önemli rol oynar. Lökositlerdeki 5-lipoksijenaz yolunun aktivasyonu LT-B4 artışına sebep olur. Ancak antilökotrien tedavisinin (naftazon) KKS 'de atakları önleyici bir etkisi görülmemiştir (2). Bir çalışmada LT-E4' ün artmış üriner atılımı gösterilmiştir (86).

2.2.4. Klinik

Akut KKS' de klasik olarak plazma ekstravazasyonu sonucu gelişen şok ve ödem görülmektedir. Plazma volümünün yaklaşık olarak %70'i damar dışına çıkabilir. Özellikle gövde ve ekstremitelerde üçüncü boşluğa sıvı geçişi sonrası 1-3 güne kadar uzayabilen hipotansiyon olur. Perikardiyal ve plevral effüzyon genellikle gelişmez. Semptomlar hızlı başladığı gibi hızlı düzelebilir ve düzelme aşamasında diürez olur. Bu hastalarda

hipovolemi ve hemokonsantrasyon sonucu gelişen venöz staz nedeniyle tromboemboli riski vardır. Ölümün çoğu kaçağın düzelmesi ile damara hızlı sıvı geçişi sonrası pulmoner ödem gelişmesi ve aynı zamanda akut tedavi sırasındaki sıvı replasmanıdır (69).

Yenidoğanlarda da ödem, kilo artışı, hipotansiyon ve taşikardi şeklinde klinik bulgular gelişir (3).

2.2.5. Tanı

Kapiller kaçak sendromu tanısı genellikle zordur. Klasik triad hipotansiyon, hemokonsantrasyon ve hipoalbuminemi (87). Hipotansiyon ve artmış hematokrit, azalmış damar içi hacim ve endotel bariyer disfonksiyonunu gösterir. Bu da sistemik KKS için tipiktir. Akut atağın şiddeti ile hemokonsantrasyon arasında doğru orantı vardır (70). Patognomonik bir belirteç olan serum albümin düzeylerine bakmak gerekir (69). Serum M proteininin varlığı ataklar arasındaki sessiz dönemde tek saptanabilen laboratuvar bulgusudur (88).

Yenidoğanlarda ödem, belirgin kilo artışı, hipotansiyon ve taşikardinin birlikte görüldüğü vakalar KKS olarak değerlendirilmiştir. Ancak KKS ile ilgili yenidoğanlarda yapılan yeterli çalışma yoktur (3).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Polisitemia vera, herediter anjioödem (C1q esteraz inhibitör eksikliği sonucu oluşur), enfeksiyonlar, adrenal yetmezlik, Gleich sendromu, mast hücre hastalığı, karsinoid sendrom, primer amiloidoz, sepsis, akut gastroenterit, toksik şok sendromu, kemoterapi (İL-2, GCSF, gemcitabine, acetreïn, interferon), maligniteler (lenfoma, hemofagositik sendrom), karbonmonoksit zehirlenmesi, püstüler psöriazis, postpartum durumlar, tekrarlayan toksik şok sendromu, feokromositoma, kronik kalp yetmezliği ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (61,67).

Hematokrit ve lökosit değerleri sepsisli hastaların değerlerinden daha yüksektir (69).

Anafilaksideki hipotansiyon subkutan epinefrine iyi cevap verirken sistemik KKS' de çok yüksek doz vazopresörlere dahi direnç vardır (69).

Mastositoz ve nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi KKS'de de flaşing olabilir, ancak bu hastalıklarda ciddi hipotansiyon ve ödem beklenmez (69).

İnferior vena kava sendromunda da hızlı hipotansiyon ve ödem gelişir ama bunda hematokrit artışı ve albümin düşüklüğü yoktur (69).

Protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, venöz staz, kronik ekstremitte ödemi dikkatli bir anamnez ve laboratuvar bulguları ile ekarte edilebilir (69).

Gleich sendromunda da benzer ataklar olmasına rağmen eozinofili olmaması ile KKS' den ayrılır (61).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1 Akut Atak Tedavisi

Akut atakları önlemeye yönelik birçok tedavi denenmiştir. Kortikosteroidler, antihistaminikler, plazmaferez, ginkgo biloba ekstresi, beta 2 agonistler (aminofilin, teofilin, terbutalin), talidomid ve İVİG denenmiş olmasına rağmen etkin tedavi kesin değildir (1,2,89). Atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaya yönelik tedavilerin yaşam süresine etkisi bulunmamıştır (89). Terbutalin adenilat siklazı aktive ederek, teofilin ise fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP düzeylerini arttırmaktadır (90,91). Artmış cAMP düzeyleri endotel geçirgenliğini ve endotel apoptozisini azaltarak veya önleyerek etki gösterir (92). İntravenöz teofilinin akut KKS'nin kaçak fazının sayı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (81).

Önceki yıllarda ilk tedavi seçeneği beta 2 agonistler olmasına rağmen son yıllarda ilk seçenek olarak İVİG uygulanmaktadır. İVİG kompleman ve sitokin yolları aracılığı ile lenfosit seleksiyon ve proliferasyonunu düzenler. Monoklonal gamopati hastalarında İVİG yanıtının iyi olması nedeniyle KKS' de kullanılmıştır (89).

Atak sırasında iyi bir sıvı replasmanı için santral venöz monitörizasyon uygulanmalıdır (78). Sitokin aracılı endotel hasarının ön planda olduğu akut fazda steroidler fayda sağlayabilir (68). Kapiller kaçağı azaltmak için oral steroid kullanılabilir. Steroidler, oluşmuş atakta damar geçirgenliğini azaltabilir ancak atağın gelişmesini önleyemez (81). Vazopresörler, kolloid boluslar (özellikle albümin) hemodinamik

stabiliteyi sağlamada daha etkilidir. Kollloidler her zaman kristaloidlere tercih edilmelidir (69).

Aanti TNF antikoru tedavisinin akut KKS' de etkili olabileceği gösterilmiştir. Anti VEGF antikoru kullanımında da değişen derecelerde başarı bildirilmiştir (80). Talidomid gibi immunmodülatör ilaçlar akut KKS' de görme ile ilgili semptomları iyileştirir (69).

Bazı vakalarda gelişebilen kompartıman sendromunda fasyatomi yapılabilir ancak kasta ani reperfüzyon sonucu oluşan potasyum çıkışı ile kardiyak arrest gelişebileceğinden çok dikkatli olunmalıdır. KKS gelişen hastalarda genellikle mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmamakla birlikte şiddetli ataklarda yoğun bakım şartları hazır olmalıdır (69). Akut ataklar birkaç saat içinde gelişir, 1-4 gün içinde de geriler. Atakların iyileşmesi sırasında sıvının tekrar dolaşıma dönmesi ve şok tedavisi sırasındaki yoğun sıvı replasmanı sonucu ölümcül pulmoner ödem gelişebilir (1,70). Bu nedenle akut fazda destekleyici tedavi yapılırken aşırı sıvı replasmanından kaçınılmalıdır (93).

Yenidoğan döneminde gelişen KKS vakalarının tedavisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

2.2.7.2 Ataklar Arası Tedavi

Atakların sıklık ve şiddetini azaltmak için ampirik tedavi verilir. Hücre içi cAMP düzeylerini arttıran beta adrenerjik agonistler (terbutalin), fosfodiesteraz inhibitörleri (teofilin) yıllardır kullanılmaktadır (94) . Artmış cAMP düzeyleri endotelial geçirgenliği azaltmaktadır (92). Terbutalin adenilat siklazı aktive ederek, teofilin ise fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP düzeylerini arttırmaktadır (91). Teofilin çocuklarda 10-36 mg/kg/gün dozunda verilebilir. Tremor, anksiyete, irritabilite, insomnia ve palpasyon gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (69).

İVİG profilakside ve akut ataklarda etkili olabilir ancak uzun dönem etkinliği bilinmemektedir (67).

Steroidler, atağın gelişmesini önleyemez (81).

Çok ciddi vakalarda otolog kök hücre transplantasyonu da önerilmiştir (81).

2.2.8. Prognoz

KKS' de morbidite ve mortalite oranları yüksektir ama son yıllarda prognozda iyileşme görülmüştür (70). Tanıda geç kalınması veya tanının atlanması morbidite ve mortaliteyi arttırır. Uygun tedavi morbidite ve komplikasyonları önleyebilir (61).

Yapılan bir çalışmada pediatrik yaş grubundaki vakaların prognozu daha iyi bulunmuş ve vakaların dörtte birinde tam remisyon sağlanmıştır (2 yıldan uzun süreli atak olmaması) (61). Son yıllarda sıvı monitörizasyonunun daha hassaslaşmış olması ve terbutalin, aminofilin, İVİG ve siklosporinin tedavide kullanımının yaygınlaşması ile KKS prognozunda iyileşme tespit edilmiştir (70).

2.2.9. Komplikasyonlar

Sekonder myoglobinüri ve hipotansiyona bağlı azalmış böbrek perfüzyonu nedeniyle akut tubuler nekroz ve bunun sonucunda da renal yetmezlik gelişebilir. Akut böbrek yetmezliği sık görülebilen bir durumdur. Venöz ve arteryal tromboz gelişebilir. Musküler kompartımanda masif şişme sonucu kompartıman sendromu ve rabdomiyoliz gelişir. Bu vakalarda kreatinin kinaz (CK) sevipleri yükselmiştir (69).

3. MATERYAL VE METOD

Bizim çalışmamızda, sepsise ikincil gelişen kapiller kaçak sendromunun (KKS) tanısında kullanılabilecek belirteçlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışma Ocak 2011- Ocak 2012 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi YDYBÜ' de üç farklı grupta yer alan toplam 48 yenidoğan bebekte gerçekleştirildi. Grup 1'de sepsis tanısı ile izlenen 20 yenidoğan (sepsis çalışma grubu), Grup 2'de sepsise bağlı KKS gelişen 14 yenidoğan (KKS çalışma grubu) ve Grup 3'te sepsis veya KKS bulunmayan ve diğer nedenlerle izlenen ve çalışma grupları ile benzer demografik özelliklere sahip olan 14 yenidoğan (kontrol grubu) incelendi.

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Etik Kurul Karar No:2011/18-02) alındıktan sonra başlandı ve bütün vakaların ailelerinden yazılı izin alındı. Çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin desteği ile gerçekleştirildi (Proje No: 2009.114-003-21).

Klinik olarak sepsis bulguları gözlenen bütün hastalara deri renginde değişiklik, dolaşım bozukluğu, hipotoni, bradikardi, apne, respiratuar distres, hepatomegali, gastrointestinal sistem bulgusu, lökosit sayısı, trombositopeni ve metabolik asidoz parametreleri kullanılarak Töllner sepsis skorlaması yapıldı (Tablo 2) (30). Toplam skorun 5'in altında olması normal, 5-10 arasında olması **şüpheli sepsis** ve 10'un üzerinde olması **muhtemel sepsis** olarak kabul edildi. Töllner sepsis skoru 5'in üzerinde olup akut faz reaktanlarından (CRP, PCT) en az birinde yükseklik saptanan veya akut faz reaktanları düşük olduğu halde Töllner sepsis skoru 10'un üzerinde olan vakalar **sepsis çalışma grubuna alındı**.

Kan kültüründe üreme saptanan vakalar **kanıtlanmış sepsis**, üreme olmayanlar ise **klinik sepsis** olarak değerlendirildi (95).

Sepsise sekonder KKS tanısı; sepsisli vakalarda albuminüri olmaksızın hipoalbuminemi, hipotansiyon, ödem ve kilo artışı gelişmesi durumunda konuldu (2,62). KKS klasik tiradında yer alan hemokonsantrasyon ise, vakaların çoğunun tanı anında anemik olmaları nedeniyle tespit edilemedi.

Çalışmaya başlanmadan önceki birkaç gün içinde steroid, albümin, tam kan veya granülosit süspansiyonu ve G-CSF tedavilerinden herhangi birini alan veya kan değişimi yapılmış olan vakalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca; hipoksiye sekonder gelişen KKS, sepsis dışı nedenlere bağlı dolaşım bozukluğu, sepsis dışı nedenlere bağlı karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliği veya konjenital nefrotik sendrom tanısı alan vakalar da çalışma dışı tutuldu.

Otuz yedinci gebelik haftasını tamamlamadan doğan bebekler *preterm* ve doğum ağırlığı 2500 gramdan küçük olan bebekler *düşük doğum ağırlıklı* olarak kabul edildi. Yaşamın ilk yedi günü içinde sepsis tanısı konulan vakalar EBNS, yedinci günden sonra sepsis tanısı konulan vakalar ise GBNS olarak tanımlandı. Vakaların kan basınçları, idrar çıkım hızları, idrar dansitesi ve pozitif inotrop ihtiyacı gibi klinik veriler kayda alındı.

Çalışma gruplarında yer alan vakalardan sepsis ve KKS'de gerekli tetkikler için alınan kan örneklerinin artan miktarları TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF analizleri için ayrıldı. Kontrol grubundan ise diğer nedenlerle alınan kan örneklerinin artan miktarları TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF analizleri için ayrıldı ve eş zamanlı olarak tam kan sayımı çalışıldı.

TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF analizleri için ayrılan kan örnekleri antikoagulan içermeyen seperatörlü biyokimya tüplerine alındı. Dik pozisyonda 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Ependorf tüplere ayrılan serum örnekleri biyokimyasal ölçümler yapılana kadar -80°C' de saklandı.

3.1. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Tam kan sayımı: Hastanemizin biyokimya laboratuvarında bulunan Beckman Coulter LH 750 tam otomatik kan sayım cihazı ile kendi orijinal solüsyonları kullanılarak ölçüm yapıldı.

Periferik yayma ve İ/Toranı: Bir damla kan lam üzerine konulup ince bir şekilde yayılarak kurutuldu. Wright ile boyandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile 100'lük büyültmede incelendi. Yüz tane lökosit sayılarak İ/Toranı hesaplandı. İ/Toranının ≥ 0.2 olması sepsis için bir belirteç olarak kabul edildi. Töllner sepsis skorunda; İ/Toranı 0.2-0.4 arasında ise 2 puan, ≥ 0.4 ise 3 puan verildi (105). Lökosit sayısının doğumda $>25,000/\text{mm}^3$, 12-24. saatler arasında $>30,000/\text{mm}^3$, 2. günden sonra $>21,000/\text{mm}^3$ olması

lökositoz (1 puan) ve $<5,000/\text{mm}^3$ olması lökopeni (3 puan); trombosit sayısının $<150,000$ olması trombositopeni olarak kabul edildi (2 puan) (16,96).

Gerekli Biyokimyasal Analizler: Roche Hitachi Cobas 8000 cihazının rutin ayarları kullanılarak ölçümler gerçekleştirildi.

D-dimer, PT, aPTT, INR: Otomatik koagülasyon analizörü (STA-compact, Diagnostica Stago, Asnieres, France) kullanılarak ölçüldü.

CRP: Hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan Dade-Behring II nefelometri cihazında ve kendi orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. 0.5 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edildi (97).

PCT: Electrochemiluminescence Immun Assay (ECLIA) yöntemi ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan Roche modüler E 170 cihazında ve ticari Roche diagnostik kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı ve 0.5 pg/ml üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edildi (97).

Kan kültürü: 0.5-1 ml' lik venöz kan pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 9120 (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etüvüne konuldu. Üreme olanlardan ekim yapılarak mikroorganizma tip tayini ve antibiyogram yapıldı. En az 7 gün etüvde bekletildiği halde üreme olmayan kan örnekleri kültür negatif olarak kabul edildi.

TNF- α : Vakaların TNF- α düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Bender Medsystems, Catalog No. BMS223/4/, Vienna, Austria) ölçüldü. Örneklerin absorbanları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikropleyt okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

İL-1 β : Vakaların İL-1 β düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (R&D systems, Catalog No. DLB50, Minneapolis, America) kullanılarak ölçüldü. Örneklerin absorbanları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikropleyt okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

VEGF: Vakaların VEGF düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (R&D systems, Catalog No. DVE00, Minneapolis, America) kullanılarak ölçüldü. Örneklerin absorbanları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikropleyt okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

C5a: Vakaların C5a düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Quidel corporation, Microvue, Ref:A025, Canada) kullanılarak ölçüldü. Örneklerin absorbanları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikropleyt okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri hesaplandı. Parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildikten sonra analizler yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerde üçlü grup karşılaştırmalarında ANOVA, ikili grup karşılaştırmalarında Student-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde üçlü grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Withney-U testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma; 8'i kız (%40) ve 12'si erkek (%60) olan 20 sepsisli (Grup 1= Sepsis çalışma grubu), 5'i kız (%35.7) ve 9'u erkek (64.3%) olan 14 sepsise bağlı kapiller kaçak sendromlu (Grup 2= KKS çalışma grubu), 8'i kız (%57.1) ve 6'sı erkek (%42.9) olan 14 sağlıklı (Grup 3= Kontrol grubu) yenidoğanda gerçekleştirildi. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.452$) (Tablo 5).

Grup 1'de yer alan vakaların ortalama gebelik yaşı 31.9 ± 4.6 hafta, doğum ağırlığı 1842 ± 999 gr ve tanı anındaki postnatal yaşı 26.7 ± 24.7 gün; Grup 2'de yer alan vakaların ortalama gebelik yaşı 33.5 ± 5.7 hafta, doğum ağırlığı 2318 ± 1260 gr ve tanı anındaki postnatal yaşı 23.3 ± 28.2 gün; Grup 3'te yer alan vakaların ortalama gebelik yaşı 35.07 ± 5.3 hafta, doğum ağırlığı 2605 ± 1290 gr ve tetkik edildiklerinde postnatal yaşı 14.6 ± 22.1 gün idi. Prematürite sıklığı Grup 1'de %80, Grup 2'de %64 ve Grup 3'te %42; düşük doğum ağırlığı sıklığı Grup 1'de %70, Grup 2'de %42 ve Grup 3'te %42 idi. Gebelik yaşı ($p=0.215$), doğum ağırlığı ($p=0.095$), postnatal yaş ($p=0.065$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların demografik özellikleri

Demografik özellik	Grup 1 (n =20)	Grup 2 (n =14)	Grup 3 (n =14)	P
Gebelik yaşı (hafta)	31.9 ± 4.6 (26-40)	33.5 ± 5.7 (24-40)	35.07 ± 5.3 (28-40)	0.125
Doğum ağırlığı (gr)	1842 ± 999 (560-3,600)	2318 ± 1260 (600-4,000)	2605 ± 1290 (800-4,200)	0.095
Tanı anındaki postnatal yaş (gün)	26.7 ± 24.7 (1-78)	23.3 ± 28.2 (5-86)	14.6 ± 22.1 (1-62)	0.065
Cinsiyet				
Kız [n (%)]	8 (40)	5 (35.7)	8 (57.1)	0.452
Erkek [n (%)]	12 (60)	9 (64.3)	6 (42.9)	

Ortalama günlük ağırlık artışı Grup 1'de sepsis tanısı konulduktan sonra 50.7 ± 28.3

gram, Grup 2’de KKS tanısı konulduktan sonra 245.7 ± 58.4 gram ve Grup 3’te 25 ± 8.9 gram idi. Grup 2’de yer alan vakaların ortalama günlük ağırlık artışı diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.0012$).

Tanı konulduğu anda Grup 2’de yer alan vakaların hepsinde hipotansiyon mevcut iken, Grup 1’de yer alan vakaların %60’ında hipotansiyon gelişti. Ortalama sistolik kan basıncı Grup 1’de 44.2 ± 10.9 (32-65) mmHg, Grup 2’de 44.2 ± 2.9 (30-53) mmHg ($p=0.872$) ve ortalama diastolik kan basıncı Grup 1’de 21.5 ± 8.9 (12-38) mmHg ve Grup 2’de 20.5 ± 2.7 (14-23) mmHg idi ($p=0.865$).

Sepsis tanısı konulduğunda yapılan Töllner sepsis skorlamasında hesaplanan ortalama puan Grup 1’de 17.23 ± 1.25 , Grup 2’de 16.29 ± 2.25 idi. Sepsis tipi; vakaların 8’inde (%24) EBNS ve 26’sında (%76) GBNS (%65.4’ü nozokomiyal) idi. Çalışma gruplarında yer alan vakaların 17’sinin (%50) kan kültüründe, 7’sinin (%20.6) idrar kültüründe ve 9’unun trakeal aspirat kültüründe (%33) üreme saptandı. Kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar stafilocok türleri idi (Tablo 6). İdrar kültüründe en fazla üreyen mikroorganizmalar ise *Klebsiella pneumonia* ve candida türleri idi.

Tablo 6. Çalışma gruplarında yer alan vakaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizma	n (%)
<i>Stafilokok türleri</i>	
<i>S. epidermitis</i>	7 (14.6)
<i>S. haemolyticus</i>	3 (6.3)
<i>S. capitis</i>	1 (2.1)
<i>S. hominis</i>	1 (2.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (4.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4.2)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2.1)
Toplam	17 (50)

Grup 1'de 3 (%15) ve Grup 2'de 1 (%7.1) vakada böbrek yetmezliği gelişti.

Ortalama Hb düzeyleri Grup 1'de 12.3 ± 3.1 gr/dl, Grup 2'de 12.9 ± 3.1 gr/dl ve Grup 3'te 14.3 ± 1.7 gr/dl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.112$). Grup 1' in %45'inde, Grup 2' nin ise %35,7' sinde anemi mevcuttu.

Çalışma gruplarında yer alan vakaların %21'inde lökositoz ve %12'sinde lökopeni gözlemlendi. Lökosit ($p=0.121$) ve trombosit ($p=0.252$) sayıları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Üç grupta yer alan vakalar İ/T oranı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Gruplar kendi aralarında Post Hoc testi ile karşılaştırıldıklarında ise her iki çalışma grubunun İ/T oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen ($p<0.001$), Grup 1 ve Grup 2'nin İ/Toranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.061$) (Tablo 7).

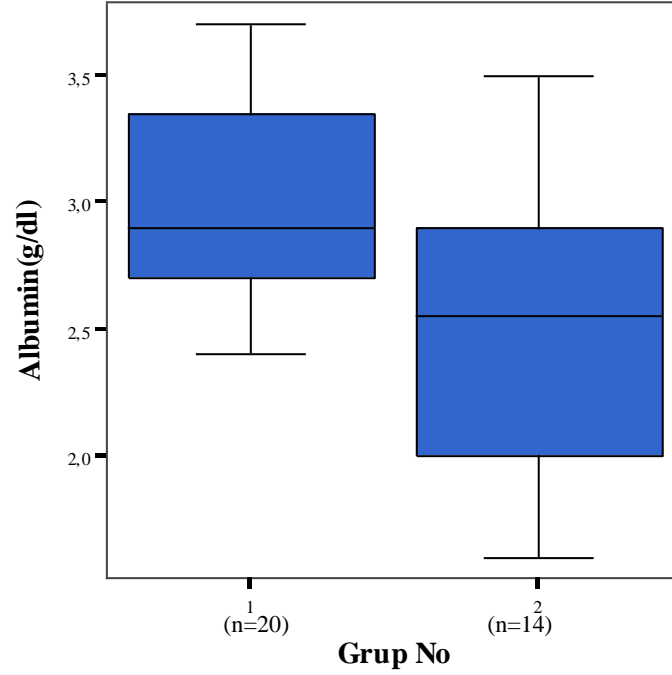
Çalışma gruplarında yer alan vakaların %79.2'sinde CRP ve %85.4'ünde PCT pozitif olup, ortalama CRP değeri 4.73 ± 6.5 (0.1-22.6) ve ortalama PCT değeri 11.57 ± 20.4 (0.1-80.9) idi.

Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının hematolojik parametreleri (Ortalama \pm SD)

Ölçülen Parametre	Grup1 (n:20)	Grup 2 (n:14)	Grup 3 (n:14)	P
Hb (g/dl)	12.3 ± 3.1	12.9 ± 3.1	14.3 ± 1.7	=0.112
Trombosit sayısı (mm^3)	249.100 ± 151.262	227.229 ± 134.556	235.928 ± 71.919	=0.252
Lökosit sayısı (mm^3)	16.820 ± 11.208	15.507 ± 9.102	10.292 ± 2.310	=0.121
İ/Toranı	0.27 ± 0.72^a	0.35 ± 0.10^b	0.12 ± 0.01^c	$p<0.001$

Hb: Hemoglobin, İ/Toranı: İmmatür/ total nötrofil oranı
 $p < 0.001$: a-c, b-c

Ortalama albümin düzeyi Grup 1'de 2.98 ± 0.4 gr/dl ve Grup 2'de 2.5 ± 0.6 gr/dl ölçülmüş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.008$) (Şekil 1).



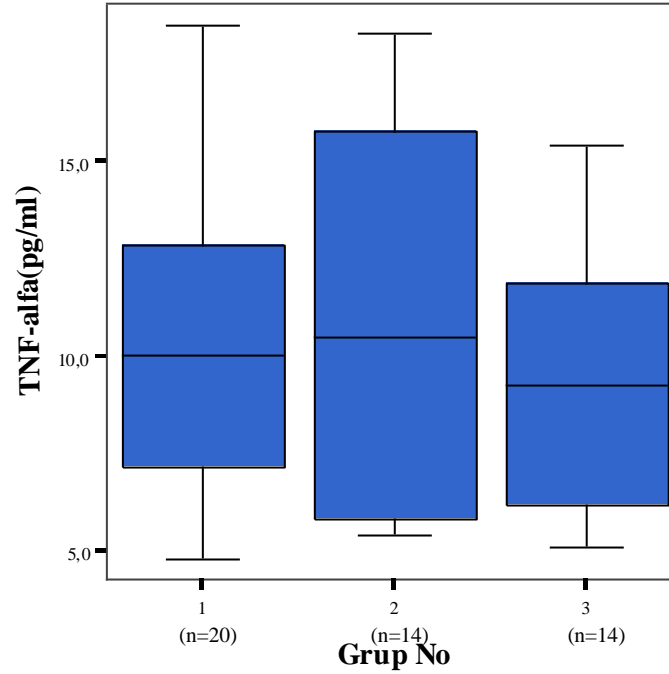
Şekil 1. Sepsis (Grup 1) ve KKS (Grup 2) çalışma gruplarında yer alan vakaların ortalama albümin düzeyleri

Grup 1 ve Grup 2’de yer alan vakaların ortalama TNF- α ($p=0.430$), İL-1 β ($p=0.361$) ve C5a ($p=0.264$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen , her iki grubun aynı parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$). Grup 2’in VEGF düzeyleri Grup 1’e göre daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.171$), ancak her iki grubun VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ($P<0.001$) (Tablo 8) (Şekil 2 ve 3).

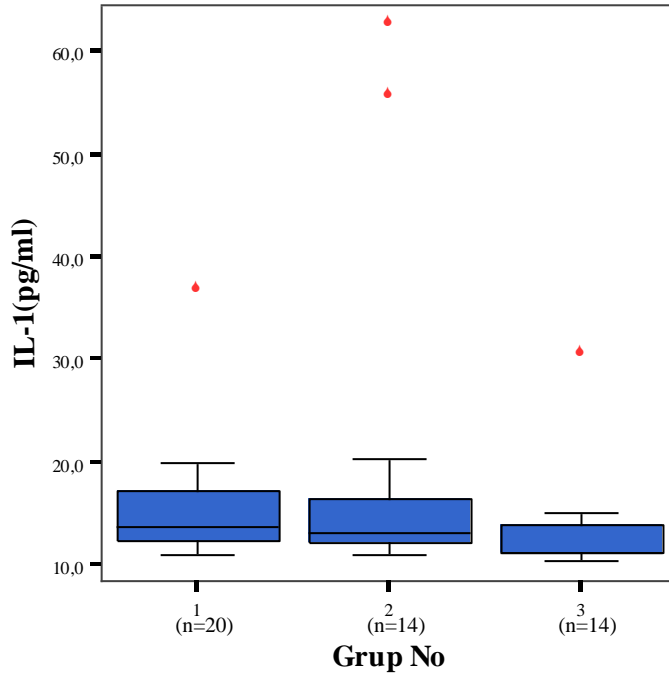
Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF düzeyleri

Parametre	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=14)	Grup 3 (n=14)
TNF- α (pg/ml)	14.4 \pm 2.8 ^a	15 \pm 2.9 ^b	5.6 \pm 1 ^c
İL-1 β (pg/ml)	15.8 \pm 5.5 ^d	20.2 \pm 16 ^e	10.8 \pm 0.3 ^f
C5a (ng/ml)	1.8 \pm 0.3 ^g	1.5 \pm 0.3 ^h	0.7 \pm 0.1 ⁱ
VEGF (pg/ml)	1784 \pm 734 ^j	2682 \pm 409 ^k	169.7 \pm 55 ^l

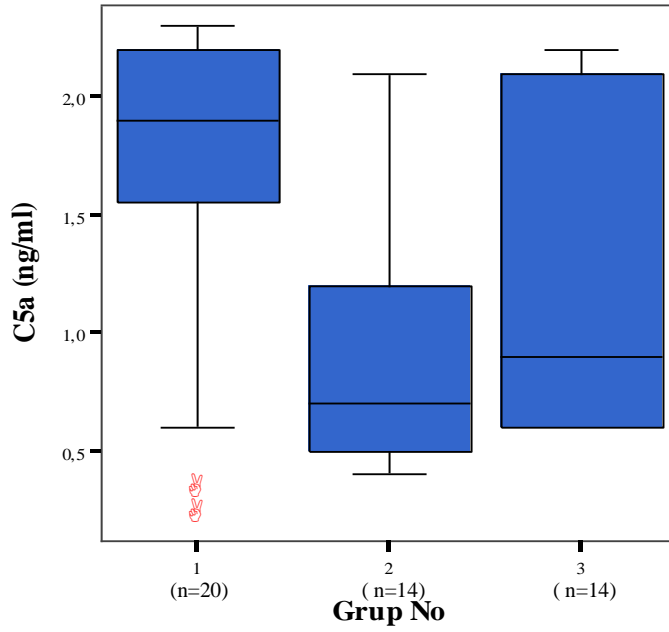
TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa, İL-1 β : İnterlökin-1 beta, C5a: Kompleman 5a, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
 $p < 0.001$: a-c, b-c, d-f, e-f, g-i, h-i, j-l, k-l



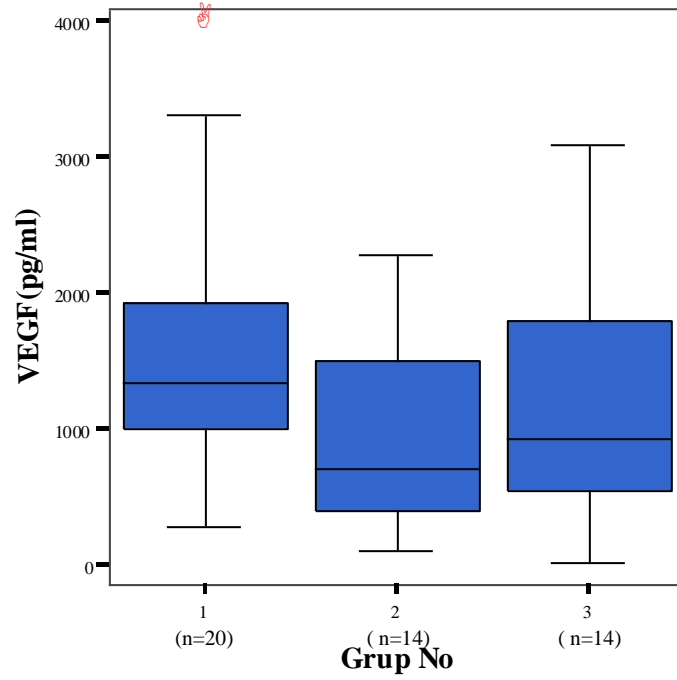
Şekil 2. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların TNF- α düzeylerinin grafiksel dağılımı



Şekil 3. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların İL-1 β düzeylerinin grafiksel dağılımı



Şekil 4. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların Kompleman 5a düzeylerinin grafiksel dağılımı



Şekil 5. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların VEGF düzeylerinin grafiksel dağılımı

Çalışma gruplarında yer alan vakaların sadece kan kültüründe üreme olanları (kanıtlanmış sepsisli vakalar) değerlendirmeye alınarak yapılan istatistiksel analizlerde; Grup 2'de yer alan vakaların VEGF düzeyleri Grup 1'de yer alanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.012$). Ancak, $TNF-\alpha$ ($p=0.732$), $IL-1\beta$ ($p=0.526$) ve C5a ($p=0.062$) düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma gruplarında yer alan vakalardan sadece kan kültüründe üreme olanların TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF düzeyleri açısından karşılaştırılması

Ölçülen Parametre	Kan kültüründe üreme saptanan vakalar		
	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=7)	P
TNF- α (pg/ml)	15.3 \pm 2.7	14.5 \pm 3.1	0.732
İL-1 β (pg/ml)	17.1 \pm 7.4	21 \pm 18.5	0.526
C5a (ng/ml)	1.9 \pm 0.3	1.5 \pm 0.3	0.062
VEGF (pg/ml)	1492 \pm 327	2560 \pm 331	0.01

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- alfa, İL-1 β : İnterlökin- 1 beta, C5a: Kompleman 5a, VEGF: Vasküler endotelial büyüme (*growth*) faktörü

Çalışma gruplarında yer alan tüm vakaların 10'u (%29.4) sepsis ve sepsise eşlik eden hastalıklar nedeniyle eksitus oldu. Eksitus olan vakalar ile yaşayan vakalar ortalama TNF- α (p=0.131), İL-1 β (p=0.484), C5a (p=0.617) ve VEGF (p=0.064) düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma gruplarında yer alan vakalardan eksitus olan ve yaşayanların ortalama TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF düzeyleri

Parametre	Eksitus olanlar (n=10)	Yaşayanlar (n=24)	P
TNF- α (pg/ml)	13.9 \pm 2.4	15 \pm 2.9	0.131
İL-1 β (pg/ml)	14.2 \pm 2.9	19 \pm 13.3	0.484
C5a (ng/ml)	1.7 \pm 0.3	1.7 \pm 0.3	0.617
VEGF (pg/ml)	2242 \pm 786	2117 \pm 763	0.064

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa, İL-1 β : İnterlökin- 1 beta, C5a: Kompleman 5a, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

5. TARTIŞMA

Neonatal sepsis, yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. Hastalığın hızlı ve fatal seyretmesi, kültürde etkenin üretilmesi için belirli bir süreye ihtiyaç duyulması gibi nedenlerle sepsis şüphesi olan her bebeğe antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu durum; sepsisi olmayan hastada gereksiz antibiyotik kullanımı, normal floranın tahribatı, antibiyotik direnci, hastanede kalış süresinin uzaması ve buna bağlı olarak enfeksiyon sıklığının ve ekonomik yükün artması gibi riskleri de beraberinde getirmektedir.

Yenidoğan sepsisinin kesin tanısı, kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesiyle konulur. Ancak kan kültürünün; etkenin üretilmesi için kanın alınışından itibaren en az 48 saatlik bir süre geçmesinin gerekliliği, bazı mikroorganizmaların üretilmesindeki güçlükler ve kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik gibi olumsuzlukları bulunmaktadır (8). Bu nedenle sepsisin erken tanısının mutlaka diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Hastaların en hızlı şekilde doğru tanı ve tedaviyi alabilmelerini sağlamak, hastanede yatış sürelerini kısaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Ayrıca kapiller kaçak sendromunun erken tanısında güvenilir bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu çalışma; serum VEGF, TNF-alfa, İL-1 β ve C5a düzeylerinin KKS ve sepsisin tanısındaki rolünü incelemek amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Düşük doğum ağırlığı, prematürite, hastanede yatış süresinin uzaması ve invazif girişimler (kateter, endotrakeal tüp vs) enfeksiyon ve sepsis riskini artıran başlıca faktörlerdir (17). Çalışmamızda, Grup 1'de yer alan vakaların %80' i preterm ve %70' i düşük doğum ağırlıklı, Grup 2'de yer alan vakaların ise %64' ü preterm ve %42' si düşük doğum ağırlıklı idi. Yenidoğan sepsisi erkeklerde kızlara oranla iki kat daha sık görülmektedir (33). Bizim çalışmamızda Grup 1'de yer alan vakaların %60'ı erkek, %40'ı kız, Grup 2'de yer alan vakaların %64'ü erkek, %36'sı kız idi. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu idi.

Yenidoğan sepsisi, respiratuar sistem başta olmak üzere diğer birçok sistemlerin enfeksiyonuna zemin hazırlar (35). Vakalarımızda sepsise en sık eşlik eden enfeksiyon hastalığı pnömoni idi.

Sepsis tanısında kullanılan değişik skorlama sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı Töllner sepsis skorlaması olup, skorun 10'un üzerinde olması sepsis için iyi bir belirteçdir (30). Bizim çalışmamızda hastalara sepsis tanısı konulduğu anda hesaplanan ortalama Töllner sepsis skoru 16.76 ± 1.75 idi.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada neonatal sepsislerin %37'sinin EBNS ve %63'ünün GBNS olduğu bildirilmiştir (98). Çalışma gruplarında yer alan vakalarımızın %23.5'i EBNS ve %76.5'i GBNS idi. Geç başlangıçlı neonatal sepsisli bebekler genellikle doğumdan sonra haftalarca hastanede yatan ve çeşitli invazif girişimler yapılan prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir (31). Çalışmamızda GBNS oranının yüksekliği, hastalarımızın %74'ünün prematüre ve %58'inin düşük doğum ağırlıklı oluşu ile ilgili olabilir.

Sepsisin kesin tanısı etken mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konulmaktadır. Yenidoğanlarda sepsis tanısını koymada kan kültürü duyarlılığının %50-80 olduğu bildirilmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise neonatal sepsisli olgularda kan kültüründe üreme oranı %47 olarak rapor edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreme oranı %50 olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarında yer alan vakalarımızda üreme oranlarının literatürde rapor edilenlere oranla kısmen düşük oluşu hastaların önemli bir kısmının (%64) tanı öncesi antibiyotik kullanıyor olmaları ile ilgili olabilir.

Batı ülkelerinde EBNS'e en sık neden olan mikroorganizma GBS'ler iken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde Gram negatif bakterilerin etken olma olasılığının daha fazla olduğu ve en sık görülen patojenlerin Klebsiella türleri ve *S. epidermidis* olduğu bildirilmiştir (12,16). Çalışmamızda sekiz vakaya EBNS tanısı konulmuş olup, bunların sadece üçünün kan kültüründe üreme saptanmıştır. Bu vakaların da kan kültürlerinde saptanan mikroorganizmalar *S. epidermitis* ve *S. haemolyticus* idi.

Bütün dünyada GBNS' e en sık neden olan mikroorganizma KNS'dir (7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da GBNS' de en sık izole edilen patojenin KNS olduğu rapor edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda 26 vakaya GBNS tanısı konulmuş olup bunların 14'ünün (%53) kan kültüründe üreme tespit edilebilmiştir. Kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar *S. epidermitis*, *E. cloaca* ve *P. aeruginosa* idi. Çalışmamızda yer alan vakalarda saptanan mikroorganizma profili literatürle uyumlu idi.

Tam kan sayımı ve total lökosit sayısı enfeksiyon tanısında yaygın olarak kullanılan parametreler olmasına karşın, duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Yapılan bazı çalışmalarda neonatal sepsis başlangıcında hastaların 2/3'ünde anormal beyaz küre sayıları tespit edilmiş olmasına rağmen, diğer bazı çalışmalarda bu oranın %80-90 olduğu rapor edilmiştir (100). Çalışma gruplarında yer alan hastaların %21'inde lökositoz ve %12'sinde lökopeni saptanmıştır. Bu değerler literatürde bildirilen oranlardan daha düşüktür.

Trombosit sayısının azalması, yenidoğan sepsisinin geç döneminde ortaya çıkan nonspesifik bir bulgudur (16,100). Yapılan çalışmalarda sepsisli yenidoğanlarda trombositopeni görülme oranı %10–60 olarak saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda ise tanı anında trombositopeni görülme oranı %35 olup literatür ile uyumludur.

Prokalsitonin ve CRP yenidoğan sepsisi tanısında en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır. Yapılan çalışmalarda CRP ve PCT' nin neonatal sepsis tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir (97). Yıldız ve arkadaşları (62) tarafından yapılan bir çalışmada PCT için duyarlılık ve özgüllüğün sırası ile %92 ve %94, CRP için ise %87 ve %86 olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise PCT için duyarlılık ve özgüllüğün sırası ile %48 ve %100, CRP için %48 ve %87 olduğu rapor edilmiştir (97). Çalışma gruplarında yer alan vakalarımızda tanı anındaki CRP yüksekliği %79 ve PCT yüksekliği %85 olup literatür verileri ile benzer bulunmuştur.

TNF- α ' nın sepsis için tanısal ve prognostik değeri konusunda fikir birliği yoktur. Neonatal sepsis ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda prokalsitonin ve TNF- α ' nın tanıda en iyi belirteçler olduğu, tedavi etkinliği ve prognozu belirlemede önemli olduğu iddia edilmiştir. (9). Giardin ve arkadaşları TNF- α yüksekliğinin yenidoğan sepsisini göstermedeki duyarlılığını % 73, özgüllüğünü %96 olarak saptamışlardır (101).

Atıcı ve arkadaşları (102) tarafından yapılan bir çalışmada sepsisli yenidoğanlarda TNF- α düzeylerinin sağlıklı olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, septik şoklu yenidoğanlarda bu yüksekliğin daha belirgin olduğu, TNF- α düzeyleri ile postnatal yaş, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, neonatal sepsis patogenezinde TNF- α düzeylerinin önemli rol oynadığı, fakat eldeki verilerle sepsisin prognozunu belirlemedeki rolü konusunda bir fikir yürütmenin mümkün olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda sepsisli vakaları içeren her iki çalışma grubunun TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek idi, ancak eksitus olanlarla

yaşayan vakaların TNF- α düzeyleri arasında fark yoktu. Ayrıca bizim vakalarımızda da TNF- α düzeyleri ile postnatal yaş, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmadı.

Damas ve arkadaşları (103), sepsisli erişkinlerde serum İL-1 β düzeylerinin hafif artış gösterdiği, ancak hastalığın şiddeti ve mortalite ile İL-1 β düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, sepsisli vakalardan oluşan her iki çalışma grubunun İL-1 β düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek idi, ancak eksitus olanlarla yaşayan vakaların İL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Van der Flier ve arkadaşlarının (49) yaptığı bir çalışmada sepsisli çocuklarda VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ölçülmüş ve bu yüksek plazma VEGF düzeyleri çoklu organ yetmezliği gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, sepsisli vakalardan oluşan her iki çalışma grubunun VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek idi, ancak eksitus olanlarla yaşayan vakaların VEGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sepsisli vakalarda C5a düzeylerinin incelendiği insanlarda yapılan bir çalışmaya rastlanamadığı için verilerimizi karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Sepsisli vakalarımızın C5a düzeyleri kontrol grubu vakalarına göre yüksek idi, ancak eksitus olanlarla yaşayan vakaların C5a düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde pediatrik yaş grubunda ve yenidoğan döneminde KKS ile ilgili rapor edilmiş birkaç adet çalışma bulunmasına rağmen, bu çalışmaların hiçbiri sepsise sekonder KKS değildir.

Yapılan bir çalışmada sepsise bağlı olmayan KKS vakalarında erkek/kız oranı 1.2/1 olarak rapor edilmiştir (70). Çalışmamızda yer alan sepsise sekonder KKS vakalarında ise bu oran 1.8/1 olarak saptanmıştır.

Yenidoğanda vücut ağırlığının 1gün içinde 150 gr veya 3 günde 300 gramdan fazla ağırlık artışı anormal ağırlık artışı olarak kabul edilir (3). Çalışmamızda KKS gelişen hastaların ortalama günlük ağırlık artışı 245.7 \pm 58.4 gr/gün idi.

Kapiller kaçak sendromu gelişen hastalarda hipotansiyon gelişmesi beklenen bir durumdur (104). KKS tanısı ile izlenen vakalarımızın % 100'ünde hipotansiyon saptandı, ayrıca sepsisli hastaların da %60'ında hipotansiyon mevcuttu.

Yapılan çalışmalarda KKS vakalarında myoglobüri ve hipotansiyona bağlı azalmış böbrek perfüzyonu nedeniyle ATN ve bunun sonucunda da renal yetmezlik gelişebildiği gösterilmiştir (69). Bizim çalışmamızda yer alan Grup 1 vakalarının %15'inde ve Grup 2 vakalarının %7'sinde böbrek yetmezliği gelişti.

Kapiller kaçak sendromu tanısı konulan vakalarda hemokonsantrasyon görülmesi beklenen bir durumdur. Ancak, Gousseff ve arkadaşlarının (89) yaptıkları bir çalışmada anemisi olan KKS hastalarında hemokonsantrasyon gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bizim KKS vakalarımızda da hemokonsantrasyon saptanamamıştır. Bu durumun, KKS' li vakalarımızın çoğunun değişik nedenlerle anemik olması (prematüre anemisi, iyatrojenik anemi, sepsise bağlı anemi vb) ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda hem sepsisli hem de KKS gelişen vakalarda albümin düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir (104) ve KKS'nin patognomonik bir belirteci olmamakla beraber serum albümin düzeylerine bakılması gerektiği vurgulanmıştır (69). Lesterhuis ve arkadaşları (105) kapiller geçirgenliği ölçmek için radyoaktif işaretli albümin kullanarak yaptıkları bir çalışmada, KKS hastalarında albüminin damar dışına çıkışının KKS gelişmeyen septik şoklu hastalara göre oldukça yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda KKS grubunun albümin düzeyleri sepsis grubuna göre düşük saptanmış olup, bulgularımız literatür verileri ile uyumlu idi.

TNF- α 'nın endotelial sitokinleri stimüle ettiği ve vasküler geçirgenliği arttırdığı bilinmektedir (82). Yapılan bir çalışmada, büyük arter transpozisyonu nedeniyle opere edildikten sonra KKS gelişen ve gelişmeyen yenidoğanlarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde beyaz küre, kompleman, TNF- α ve histamin düzeyleri ölçülmüş; KKS gelişenlerde preoperatif dönemde ölçülen ortalama C5a düzeyi ve beyaz küre sayısının KKS gelişmeyenlere göre daha yüksek, intraoperatif dönemde ölçülen C3-C4 düzeylerinin daha düşük, histamin ve TNF-alfa düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (106). Bu bulgular, KKS gelişen hastalarda inflamasyona eğilimin var olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada ise, çalışma gruplarının C5a ve TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın, bu grupların kendi

aralarında C5a ve TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Bu durum, her iki çalışma grubunun sepsisli olması ve buna bağlı inflamatuvar tablonun varlığı ile açıklanabilir. Beyaz küre sayıları açısından ise her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hazelzet ve arkadaşları (26) tarafından yapılan bir çalışmada, septik şoka bağlı KKS gelişen çocukların ölenleri ile yaşayanları kompleman düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve ölenlerin kompleman düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada ise, ölen ve yaşayan bebeklerin C5a düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Atkinson ve arkadaşlarının (2) septik olmayan KKS' li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, kompleman, kinin, prostoglandin, koagülasyon faktörleri, histamin ve serotonin düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, çalışma gruplarının C5a düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın, iki çalışma grubunun C5a düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Koagülasyon testleri (PT, aPTT, INR) ise çalışma gruplarında yer alan ve DİK gelişen vakalarda yüksek idi.

Literatürde KKS' li vakalarda İL-1 β düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda, çalışma gruplarının İL-1 β düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın, iki çalışma grubunun İL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Mikrovasküler geçirgenlikte önemli bir rolü olmakla birlikte, KKS patogenezinde VEGF' in kaynağı ve fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda KKS atakları esnasında VEGF' in serum seviyelerinin arttığı, ancak remisyon dönemlerinde bu proteinin serum düzeylerinin normal olduğu rapor edilmiştir (107,108). Lesterhuis ve arkadaşları (105) KKS atağı geçirmekte olan bir hastaya anti-VEGF antikorunu olan Bevacizumab verilmesi ile hastanın semptomlarının düzelmediğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, her iki çalışma grubunun VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür. Ancak, çalışma gruplarında yer alan bütün vakalar değerlendirmeye alınarak yapılan istatistiksel analizlerde, KKS grubunun VEGF düzeyleri sepsis grubuna göre yüksek olmasına karşın, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, çalışma gruplarının sadece kan kültüründe üreme olanları (kanıtlanmış sepsisli) ele alınarak yapılan analizlerde KKS grubunun VEGF düzeyleri sepsis grubuna

göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bütün bu bulgular, VEGF' in KKS tanısındaki yararlı olabileceği, ancak bu konuda kesin bir yargıya varılamayacağını düşündürmektedir.

Kapiller kaçak sendromlu erişkin vakalarda mortalite oranı Gousseff ve arkadaşlarının (89) çalışmasında %29, Dhir ve arkadaşlarının (67) çalışmasında ise %41 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda KKS' li yenidoğanlarda mortalite oranı %43 saptanmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışma neonatal dönemde sepsise sekonder olarak gelişen KKS'nin tanısal belirteçlerini belirlemek amacı ile gerçekleştirilen bir çalışmadır. Bulgularımız; TNF- α , İL-1 β ve C5a düzeylerinin sepsis için tanısal değer taşıdığını, ancak KKS tanısını koyma ve her iki hastalığın prognozunu belirlemede yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, serum VEGF düzeylerinin sepsis için tanısal değer taşıdığı, ancak sepsis ve KKS'nin prognozunu belirleyici rolü olmadığı gözlenmiştir. Eldeki verilerle VEGF düzeylerinin KKS tanısını koymada yararlı bir belirteç olduğunu iddia etmenin mümkün olmadığı, bu konuda doğru bir kanıya varabilmek için daha geniş vaka serileri içeren yeni çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışma, sepsisli 20 (Grup 1 = sepsis çalışma grubu), sepsise bağlı kapiller kaçak sendromlu 14 (Grup 2 = KKS çalışma grubu) ve sağlıklı 14 yenidoğan bebekte (kontrol grubu) gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan tüm vakaların periferik kan örneklerinden TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF düzeyleri çalışıldı ve bu belirteçlerin KKS ve sepsisteki tanısallık ve prognostik değerleri incelendi.

Elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Sepsisli vakaların %23.5'i EBNS, %76.5'i GBNS (%34.6'sı toplum kaynaklı, % 65.4'ü nozokomiyal) idi.
2. Grup 1'de yer alan vakaların 10'unun (%50) ve Grup 2'de yer alan vakaların 7'sinin (%50) kan kültürlerinde üreme saptanmış olup, en çok üreyen mikroorganizmalar stafilokok türleri idi (%70.5).
3. Sepsis tanısı konulduğu anda çalışma gruplarında yer alan vakaların %79.2'sinde CRP ve %85.4'ünde PCT pozitif idi.
4. Grup 2'nin albümin düzeyleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p=0.008$).
5. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan vakaların ortalama TNF- α ($p=0.430$), İL-1 β ($p=0.361$) ve C5a (0.264) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen her iki grubun aynı parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$).
6. Bütün vakalar değerlendirmeye alınarak yapılan istatistiksel analizlerde Grup 2'in VEGF düzeyleri Grup 1'e göre daha yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.171$). Ancak her iki grubun VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$).
7. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan vakalardan sadece kan kültüründe üreme olanlar (kanıtlanmış sepsisli vakalar) ele alınarak yapılan istatistiksel analizlerde; Grup 2'nin VEGF düzeyleri Grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

($p < 0.001$). Ancak, TNF- α ($p = 0.732$), İL-1 β ($p = 0.526$), ve C5a ($p = 0.062$), düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yorum ve Öneriler:

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma, yenidoğanlarda sepsise ikincil gelişen KKS'nin tanısal ve prognostik belirteçlerini saptamaya yönelik olarak yapılmış bir çalışmadır. Bulgularımız, TNF- α , İL-1 β ve C5a düzeylerinin sepsis için tanısal değer taşıdığını, ancak KKS tanısını koyma ve her iki hastalığın prognozunu belirlemede yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, VEGF düzeylerinin sepsis için tanısal değer taşıdığı, ancak hem sepsis hem de KKS için prognostik değer taşımadığı gözlenmiştir. Ancak, eldeki verilerle VEGF düzeylerinin KKS tanısını koymada yararlı bir belirteç olduğunu iddia etmenin mümkün olmadığı ve bunun için daha geniş vaka serileri içeren yeni çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

ÖZET

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE ENFEKSİYONA BAĞLI GELİŞEN KAPİLLER KAÇAK SENDROMUNUN ERKEN TANI BELİRTEÇLERİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Mortalite ve morbiditesi yüksek olan neonatal sepsis ve kapiller kaçak sendromu (KKS) için değişik tanısal ve prognostik testler kullanılmasına rağmen bu testlerin özgüllük ve duyarlılıkları yeterli değildir. Bu çalışma, TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF' nin sepsise sekonder KKS'nin erken tanısı ve prognozunu belirlemedeki rolünü araştırmak amacı ile gerçekleştirildi.

Materyal ve Metot: Çalışma, 20'si sepsisli (Grup 1), 14'ü sepsise sekonder KKS' li (Grup 2) ve 14'ü sağlıklı (Grup 3) olmak üzere toplam 48 yenidoğanda çalışıldı. Grup 1 ve 2'de yer alan vakalardan sepsis tanısı konulduğu anda, Grup 3'ten grubundan ise diğer tetkikler için kan alındığında TNF- α , İL-1 β , C5a ve VEGF düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Ortalama gebelik yaşı (p=0.215), doğum ağırlığı (p=0.095) ve cinsiyet dağılımları (p=0.452) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'deki 10 (%50) ve Grup 2'deki 7 (%50) vakanın kan kültüründe üreme saptandı. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan vakaların ortalama TNF- α (p=0.732), İL-1 β (p=0.526) ve C5a (p=0.062) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen her iki grubun aynı parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p<0.001). Bütün vakalar değerlendirmeye alınarak yapılan istatistiksel analizlerde Grup 2'nin ortalama VEGF düzeyleri Grup 1'e göre daha yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.171). Ancak her iki grubun ortalama VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (p<0.001). Ancak, Grup 1 ve Grup 2'de yer alan vakalardan sadece kan kültüründe üreme olanlar ele alınarak yapılan istatistiksel analizlerde; Grup 2'nin ortalama VEGF düzeyleri Grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001).

Sonuç: Bulgularımız, TNF- α , İL-1 β ve C5a düzeylerinin sepsis tanısını koymada yararlı, KKS tanısını koyma veya sepsis ve KKS'nin prognozunu belirlemede yararsız belirteçler olduğunu düşündürmektedir. Sepsis ve KKS prognozunu belirleyici rolü olmayan VEGF' in sepsis için tanısal değer taşıdığı, ancak KKS tanısını koymadaki rolü konusunda yeni çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

ABSTRACT
IDENTIFICATION OF EARLY DIAGNOSTIC MARKERS OF
CAPILLARY LEAK SYNDROME SECONDARY TO SEPSIS IN THE NEWBORN
PERIOD

Aim: Although various diagnostic and prognostic tests are used for neonatal sepsis and capillary leak syndrome (CLS), which have high mortality and morbidity, these tests have lack sufficient sensitivity and specificity. This study was performed in order to investigate the role of TNF- α , IL-1 β , C5a and VEGF in the diagnosis and determination of prognosis of CLS developing secondary to sepsis.

Materials and Methods: The study was performed with 48 newborns, 20 with sepsis (Group 1), 14 with CLS secondary to sepsis (Group 2) and 14 healthy (Group 3 = control group) newborns. TNF- α , IL-1 β , C5a and VEGF levels in taking blood samples at time of diagnosis of sepsis from the cases in Groups 1 and 2 and in taking blood samples for other tests in the Group 3, were investigated.

Results: No statistically significant difference was determined between the groups in terms of mean gestational age ($p=0.215$), birth weight ($p=0.095$) or gender distribution ($p=0.452$). Growth in blood culture was determined in 10 (50%) cases in Group 1 and 7 (50%) in Group 2. Although there was no statistically significant difference between the mean TNF- α ($p=0.732$), IL-1 β ($p=0.526$) and C5a ($p=0.062$) levels in Groups 1 and 2 the same parameters were significantly higher in both groups compared to the Group 3 ($p<0.001$). Although the mean VEGF levels in Group 2 were higher than in Group 1 at statistical analysis of all cases, albeit difference was not significant ($p=0.171$). However, the mean VEGF levels in both groups were significantly higher compared to the Group 3 ($p<0.001$). However, at statistical analysis involving only those cases in Groups 1 and 2 with growth in blood culture, the mean VEGF level in Group 2 were significantly higher compared to Group 1 ($p<0.001$).

Conclusion: Our results suggest that TNF- α , IL-1 β and C5a levels are useful markers in diagnosis of sepsis but not in the diagnosis of CLS or determining prognosis of sepsis or CLS. We concluded that VEGF, with no prognostic role in sepsis or CLS, is of diagnostic

value for sepsis, but that further studies are needed regarding its role in diagnosis of CLS

KAYNAKLAR

1. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH: Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *An J Med*, 29 (1): 193-216, 1960.
2. Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, Gelfand JA, Macdonald WJ, Heck LW, Cohen EL, Kaplan AP, Frank MM: Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 56: 225-39, 1977.
3. Sonntag J, Wagner M, Waldschmidt J, Wit J: Multisystem organ failure and CLS in severe NEC of VLBW infants. *J Ped Surg*, 33 (3): 481-484, 1998.
4. Stormarker A, Powell KR: Sepsis and shock. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 17th ed, 2005, pp. 846-850.
5. Doganay M: Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 2: 179-181, 1998.
6. Dağoğlu T: Yenidoğan sepsisi: Neonatoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, Birinci baskı, 2000, s. 657-73.
7. Edwards MS and Baker CJ: Sepsis in the newborn. In Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds.): *Krugman's Infectious Diseases of Children*. St Louis, Mosby, 11th ed., 2004, pp 545-561.
8. Koç E: Neonatal sepsiste etyopatogenez. *Güncel Pediatri*, 3: 108-109, 2005.
9. Edmond K and Zaidi A: New Approaches to Preventing, Diagnosing and Treating Neonatal Sepsis. *Plos Med*, 7 (3): 2010.
10. Morven SE: Postnatal bacterial infections. In Fanaroff AA, Martin RJ (Ed): *Neonatal Perinatal Medicine, Disease of the Fetus and Infant*. Philadelphia, WB Saunders Company 7th ed., 2002, pp 706-718.
11. Gerdes JS: Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*, 51 (4): 939-959, 2004.
12. Bulut MO, Bulut İK, Büyükayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, Çetinkaya M, Tanzer F, Ömer C ve Kara S: Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg*, 27 (2): 63-68, 2005.
13. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH and Gaynes RP: The National Nosocomial

Infections Surveillance System: Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics*, 103 (4): 39, 1999.

14. Turkish Neonatal Society Nosocomial Infections Study Group: Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr*, 52: 50-57, 2010.
15. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A: Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klinik Derg*, 18 (1): 27-29, 2005.
16. Ovalı F: Yenidoğan enfeksiyonları. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2006, s. 109-154.
17. Çoban A: Yenidoğan enfeksiyonları. In Neyzi O, Ertuğrul T (Ed): *Pediatric cilt 1. Üçüncü baskı. Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 2002, s. 431-44.
18. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, Rothe G, Schmitz G: Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med*, 29 (3): 557-561, 2001.
19. Guerina N: Bacterial and fungal infections. In Cloherty JP, Stark AR (Ed): *Manual of Neonatal Care*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 4th ed. 1995, pp 271-300.
20. Yurdakök M: Neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 45: 85-99, 2002.
21. Stoll BJ: Infections of the neonatal infant. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (Ed.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 18th ed. 2007, pp 794-811.
22. Hotchkiss RS and Karl IE: Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 348 (2): 138-150, 2003.
23. Şener G ve Yeğen BÇ: İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*, 22 (3): 5-14, 2009.
24. Çavdar C, Sifil A ve Çamsarı T: Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3-4: 92-95, 1997.
25. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420: 885-91, 2002.
26. Hazelzet JA, de Groot R, van Mierlo G, Joosten KFM, van der Voord E, Eerenberg A, Suur MH, Ho WCJ and Hack CE: Complement Activation in Relation to Capillary Leakage in Children with Septic Shock and Purpura. *Infection and Immunity*, 66 (11): 5350-5356, 1998.

27. de Boer JP, Wolbink GJ, Thijs LG, Baars JW, Wagstaff J and Hack CE: Interplay of complement and cytokines in the pathogenesis of septic shock. *Immunopharmacology*, 24: 135–148, 1992.
28. Wilson DB: Acquired platelet defects. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (Ed): *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, WB Saunders, 6th ed. 2003, pp 1599-1611.
29. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, 6: 5-11, 2002.
30. Töllner U: Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsisscore. *Eur J Pediatr*, 138:331-337, 1982.
31. PC and Lam HS: Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr opin Pediatr*, 18: 125-131, 2006.
32. Gladstone IM and Ehrenkranz RA: A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty year experiences. *Pediatr Infect Dis J*, 112:748, 1990.
33. Naglie R: Infectious diseases. In Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE (Ed): *Neonatology*. New York, Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill, 4thed. 1999, pp 408-440.
34. Kushner I and Rzewnicki DL: The acute phase response: General aspects. *Clinical Rheumatology*, 8: 513-30, 1994.
35. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG: *Neonatology Management, procedures, On-call problems, diseases and drugs*, Philadelphia, Appleton and Lange, 3rd ed. 1994, pp 339-43.
36. DuClos T. W: Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 32: 274, 2000.
37. Chisea C, Panero A, Rossi N, Stagagno M, De Giusti M, Osborn JF and Pacifico L: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*, 26 (6): 664-672, 1998.
38. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M and Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*, 79: 1605-1608, 1994.
39. Papoff P: Use of hematologic data to evaluate infections in neonates. In Christensen RD (Ed): *Hematologic problems of the neonate*, Philadelphia, W.B Saunders Company 1st ed. 2000, pp 389-404.
40. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Jebon P and Bohon C: Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis.

Clin Infect Dis, 24: 1240-1242, 1997.

41. Delgado M, Pozo D, Martinez C: Vasoactive polypeptide inhibit endotoxin induced TNF α production by macrophage: in vitro and in vivo studies. J Immunol, 162: 2358-2367, 1999.
42. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman: In Grulow R (Ed): Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia, Saunders, 5thed. 2003, pp 243-275.
43. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM and Dvorak HF: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A multifunctional angiogenic cytokine. EXS,79: 233-269, 1997.
44. Ferrara N: Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. J Mol Med, 77: 527-543, 1999.
45. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, Pan YC, Olendar JV, Connolly DT and Stern D: Vascular permeability factor: A tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. J Exp Med.,72 (3): 1535-1545, 1990.
46. Dvorak HF, Orenstein NS, Carvalho AC, Churchill WH, Dvorak AM, Galli SJ, Feder J, Bitzer AM, Rypysc J and Giovinco P: Induction of a fibrin-gel investment: An early event in line 10 hepatocarcinoma growth mediated by tumor-secreted products. J Immunol, 122 (1): 166-174, 1979.
47. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS and Dvorak HF: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science, 219: 983-985, 1983.
48. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, Glazer N, Holash J, McDonald DM, Yancopoulos GD. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. Nat. Med., 6: 460– 463, 2000.
49. Van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP: Plasma Vascular Endothelial Growth Factor in Severe Sepsis. Shock, 23(1): 35-38, 2005.
50. Monk PN, Scola A-M, Madala P, Fairlie DP: Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. British Journal of Pharmacology, 152 (4): 429-48, 2007.
51. Wheeler AP and Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. N Eng J Med, 340: 207, 1999.
52. Dalvi R, Raos S, Rangnekar J, Fernandez A: Exchange transfusions in neonatal sepsis. Indian Pediatr, 28 (8): 956-957, 1991.

53. Ohlsson A and Lacy J: Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: 1239, 2010.
54. Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, Pollak A, Tessin I and Thiringer K: Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin. *G. J Pediatr*, 137: 623-628, 2000.
55. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S: Use of polyclonal immunoglobins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*, 35: 2677-2678, 2007.
56. Banerjea MC and Speer CP: The current role of colony-stimulating factors in prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Neonatal*, 7 (4): 335-349, 2002.
57. Teti G, Mancuso G, Tomasella F: Cytokine appearance and effects of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies in a neonatal rat model of group B streptococcal infection. *Infect Immun*, 6: 227-237, 1993.
58. Haque K and Mohan P: Pentoxifylline for neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 (2): 4205, 2003.
59. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R and Laptook A: Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*, 24(7): 635-9, 2005.
60. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK: Jr. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol*, 24 (1): 446-453, 2004.
61. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez- Paz NC, Kumar S and Greipp PR: Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(10): 905-912, 2010.
62. Sanghavi R, Aneman A, Parr M, Dunlop L and Champion D: Systemic Capillary Leak Syndrome associated with compartment syndrome and rhabdomyolysis. *Anaesth Intensive Care*, 34: 388-391, 2006.
63. Michel CC and Curry FE: Microvascular permeability. *Physiol. Rev.*, 79: 703– 761, 1999.
64. Lentsch AB and Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. *J. Pathol.*, 190: 343– 348, 2000.
65. Joris I, Cuenoud HF, Doern, GV, Underwood JM, Majno G: Capillary leakage in inflammation. A study by vascular labeling. *Am. J. Pathol.*, 137: 1353– 1363, 1990.

66. Bressan AL, Gripp A, de Oliveira EF and Silva RS: Systemic Capillary Leak Syndrome. *An Bras Dermatol.*, 86(3): 593-595, 2011.
67. Dhir V, Arya V, Malav IC, Suryanarayanan BS, Gupta R, Dey AB: Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med.*, 46(12): 899-904, 2007.
68. Tahirkheli NK, Greipp PR: Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Ann Intern Med.*, 130: 905-909, 1999.
69. Druey, KM and Greipp, PR: Narrative Review: The Systemic Capillary Leak Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 153 (2): 90-98, 2010.
70. Amoura Z, Papo T, Ninet J: Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med.*, 103(6): 514–519, 1997.
71. Fellows IW, Powell RJ, Toghil PJ, Williams TJ, Cohen GF: Epoprostenolin systemic capillary leak syndrome [letter]. *Lancet*, 2 (8620): 1143, 1988.
72. Estival JL, Dupin M, Kanitakis J, Combemale P: Capillary leak syndrome induced by acitretin. *Br J Dermatol.*, 150(1): 150-152, 2004.
73. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A: Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 18: 177–184, 1996.
74. Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am*, 13: 1181–1202, 1999.
75. Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, Rosti A, Allavena P and Agostoni A: The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med.*, 113(6) : 475–477, 1990.
76. Tirupathi C, Minshall RD, Paria BC, Vogel SM and Malik AB: Role of Ca²⁺ signaling in the regulation of endothelial permeability. *Vasc. Pharmacol.*, 39: 173–185, 2003.
77. Dejana E, Spagnuolo R, Bazzoni G: Interendothelial junctions and their role in the control of angiogenesis, vascular permeability and leukocyte transmigration. *Thromb. Haemost.*, 86: 308–315, 2001.
78. Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CR: Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med.*, 75: 515-524, 1990.
79. Navarro C, Garcia-Bragado F, Lima J, Fernandez JM: Muscle biopsy findings in systemic capillary leak syndrome. *Hum Pathol.*, 21: 297-301, 1990.
80. Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N, Fasona MB, Chatila T and Ballas ZK: Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. *J Allergy Clin Immunol*

- Immunol., 124: 1111-1113, 2009.
81. De Martino M, Sasso L, Pirozzi F, Bonaduce D: Systemic capillary leak syndrome or Clarkson's disease: a case report. *Intern Emerg Med.*, 4(4): 357–358, 2009.
 82. Vadlamani L, Iyengar S: Tumor necrosis factor alpha polymorphisim in heart failure/cardiomyopathy. *Congest Heart Fail*, 10: 289-292, 2004.
 83. Figueroa J, Andreoni J and Densen P: Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol. Rev.*, 12: 295–311, 1993.
 84. Bone RC: Inhibitors of complement and neutrophils: a critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. *Crit. Care Med.*, 20: 891–898, 1992.
 85. Lofdahl CG, Solvell L, Laurell AB, Johansson BR: Systemic capillary leak syndrome with monoclonal IgG and complement alterations. *Acta Med Scand*, 206: 405-412, 1979.
 86. Lilly CM, Silverman ES, Sheffer AL: Systemic capillary leak syndrome, leukotrienes, and anaphylaxis. *J Intensive Care Med.*, 17: 189-194, 2002.
 87. Noble RP, Gregersen MI, Porter PM, Buckman A: Blood Volume in Clinical Shock. I. Mixing Time and Disappearance Rate of T-1824 in Normal Subjects and in Patients in Shock; Determination of Plasma Volume in Man from 10-Minute Sample. *J Clin Invest.*, 25(2): 158–71, 1946.
 88. Vigneau C, Haymann JP, Khoury N, Sraer JD, Rondeau E: An unusual evolution of the systemic capillary leak syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 17: 492-494, 2002.
 89. Gousseff M, Arriaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, Papo T, Soubrier M, Ruivard M, Malizia G, Tieluie N, Riviere S, Ninet J, Hatron P and Amoura Z: The Systemic Capillary Leak Syndrome: A case series of 28 patients from a European Registry. *Annals of Internal of Medicine*, 154 (7): 464-473, 2011.
 90. Shimura H, Yamaguchi M, Kuzume M, Matsumiya A, Matsumoto T, Sakai H, Hatakeyama T, Nakano H, Kumada K, Midorikawa T, Yoshizawa Y, Sanada Y, Ohata H, Sakagami H ve Takeda M: Prevention of reactive oxygen-induced endothelial cell injury by blocking its process. *Eur Surg Res*, 31: 390–398, 1999.
 91. Spina D: Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. *Drugs*, 63: 2575-2594, 2003.
 92. Fichmeister R: Is cAMP good or bad? Depends on where it's made. *Circ Res.*, 98: 582-584, 2006.
 93. Lee YS, Kim SY, Kwon CW, Song HG, Lee YK, Kim HJ and Zang DY: Two cases of systemic capillary leak syndrome that were treated with pentastarch. *Korean J Intern Med.*, 22: 130-132, 2007.
 94. Üstündağ G: Yeni doğan sepsisinde leptin, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekrozis faktör-alfanın rolü. *Uzmanlık Tezi, Gazi Üni versitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve*

Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara, 2000.

95. Gitto E, Karbownik M, Reiter JR, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, Cordana G, Trimarchi G and Barberi I: Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*, 50: 756-760, 2001.
96. Beshlawy AE, Alaraby İ, Hussein HA, Abou-Elew H, Kader M: Study of protein C, protein S, and antitrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.*, 11(1), 2010.
97. Köksal N, Harmancı R, Çetinkaya M, Hacımustafaoğlu M: Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*, 49: 21-29, 2007.
98. Sütçü İ: Neonatal Sepsisin erken tanısında interleukin-6 ve C-reaktif protein'in kullanımı. Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Sivas, 1999.
99. İçağasıoğlu D, Caksen H, Sütçü İ, Cevit O: Serum C-reaktive protein and interleukin-6 levels in neonatal sepsis. *Acta Medica*, 45(3): 111-113, 2002.
100. Benuck I and David RJ: Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. *J Pediatr*, 103 (6): 961-963, 1983.
101. Giardin EP, Berner ME, Grau GE : Serum tumor necrosis factor- α in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr*, 149: 645-647, 1990.
102. Atıcı A, Satar M, Çetiner S, Yaman A : Serum tumor necrosis factor- α in neonatal sepsis. *Am J Perinatol.*, 14 (7): 401-404, 1997.
103. Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P: Tumor necrosis factor and interleukin -1 serum levels during severe sepsis in humans. *Critical Care Medicine*, 17(10): 975-978, 1989.
104. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H. and Falkner B: Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units. *Journal of Perinatology*, 15: 470-479, 1995.
105. Lesterhuis WJ, Rennings AJ, Leenders WP, Nootboom A, Punt CJ, Sweep FC, Pickkers P, Geurts-Moespot A, van Laarhoven HW, van der Vlag J, Berden JH, Postma CT and van der Meer JW: Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome. *The American Journal of Medicine*, 122 (6): 5-7, 2009.
106. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J and Busse S: Inflammatory reaction and CLS related to CP bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 112: 687-697, 1996.

107. Onal H, Aktuglu-Zeybek C, Altun G, Ozyilmaz I, Alhaj S, Aydin A: Capillary leak syndrome in a 5-month-old infant associated with intractable diarrhoea. *Ann Trop Paediatr.*, 27(1): 81–86, 2007.

108. Xie Z, Ghosh CC, Patel R, Iwaki S, Gaskins D, Nelson C, Jones N, Greipp PR, Parikh SM, and Druey KM: Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson Disease (The systemic capillary leak syndrome). *Blood*, 119 (18): 4321-32, 2012.