T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

ARDS/ALI TANILI HASTALARDA PLAZMA PENTRAXİN -3, İNTERLÖKİN-1 BETA, TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA, C-REAKTİF PROTEİN'İN MORTALİTE VE TEDAVİ SÜRECİNDEKİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elif ORAL

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nazım DOĞAN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **II**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
SUMMARY ..... **VI**
GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
ARDS tanımı **3**
ARDS tanı kriterleri **3**
ARDS etiyoloji **4**
ARDS patofizyoloji **5**
Apopitoz **9**
Nötrofiller **11**
Sitokinler ve kemokinler **13**
Tümör nekrozis faktör alfa **14**
İnterlökin 1 beta **15**
Klinik Seyir **16**
Tanı **16**
Tedavi **18**
C-Reaktif Protein **20**
PENTRAXİN **22**
APACHE-II **25**
MATERYAL METOD **28**
BULGULAR **31**
TARTIŞMA **41**
SONUÇ **50**
KAYNAKLAR **51**

ONAY

"ARDS/ALI tanılı hastalarda plazma pentraxin -3, interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör alfa, c-reaktif proteinin mortalite ve tedavi sürecindeki değerlerinin karşılaştırılması" isimli çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Kurulu'nun 06.05.2009 tarih ve 283 sayılı yazısı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 15.05.2009 tarih ve 4 sayılı oturumunun 135 numaralı kararı ile, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'na yaptığımız 22.07.2009 tarih ve 447 sayılı başvuru sonrasında tez olarak uygun bulunmuş ve 19.08.2009 tarih ve 1147 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince her açıdan yetişmemde emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, tez hocam Sayın Prof. Dr. Nazım DOĞAN'a, , Doç. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya, Doç. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY'a, Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e, Yrd. Doç. Dr.Mine ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, kliniğimizden ayrılan fakat uzmanlık eğitimim süresince hocam olan Prof. Dr. Şahin YÜKSEK ve Doç. Dr. Mehmet CESUR'a derin saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr.Ahmet KIZILTUNÇ'a, Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Hakan ALP'e, tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Prof. Dr.Hamit ACEMOĞLU'na ve Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Kamber KAŞALİ'ye teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her anımızı birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarım; Dr.Ayşenur COŞKUN, Dr. Abdullah CAN, Dr. Fesih KARA, Dr. İlker İNCE, Dr. Ahmet Faruk GİREN, Dr. Muhammet Emin NALDAN, Dr. Mehmet ÇÖMEZ, Dr. İrem ATEŞ, Dr. Salime AVCI, Dr. Ahmet KARAKAYA, Dr. Muhammet KARACA, Dr. Celalettin SOYALP, Dr. Erkan ÇELİK, Dr. Zehra BEDİR, Dr. İbrahim TÖR, Dr. Zülal Bostancı CAN, Dr. Bahadır ÇİFTÇİ, Dr. Emine UZUNOĞLU, Dr. Özgür KILINÇ, Dr. Mürsel EKİNCİ'ye; aramızdan ayrılan Uz.Dr.Özgür ÖZMEN ve kuzenim Uz.Dr.Pelin AYDIN'a, klinik sekreterimiz Fatih USLU'ya, ameliyathane-yoğun bakım hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her zaman destekleyen, üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve çocukları için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan saygıdeğer aileme ve rahmetli anneanneme sonsuz teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, her güçlüğü yenmemde bana destek olan, tez çalışmalarımda da bana yardımcı olan, sonsuz sabrı ve fedakarlıkları için dostum, asistan arkadaşım ve müstakbel eşim Dr. Ali AHISKALIOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Dr.Elif ORAL

ÖZET:

ALI ve ARDS, ciddi hipoksemi, solunum yetmezliği ve zayıflamış akciğer kompliansına yol açan, alveoler epitelyal ve endotelyal bariyerlerinin hasarına neden olan lokal (pulmoner) ya da sistemik etkilere inflamatuar yanıtla karakterize, akut başlangıçlı bir sendromdur. Bu inflamatuar süreçte, proteinöz pulmoner ödeme yol açan alveoler kapiller membran bütünlüğünün kaybıyla birlikte aşırı miktarda nötrofil göçü, proinflamatuar sitotoksik mediatör salınımı gerçekleşir.

Doğal immünite patojenlere karşı ilk ve önemli rol oynayan bir savunma sistemidir. Doğal immünitede rol alan reseptörler intraselüler, hücre yüzeyinde ya da vücut sıvılarında çözünür olabilirler. Çözünür reseptörler kollektinler, fikolinler, kompleman komponentleri ve pentraxinleri içerir. İlk tanımlanan doğal immünite reseptörü olan CRP ve serum amiloid proteini karaciğerde sentezlenen klasik kısa pentraxinlerdir. Uzun pentraxinlerin prototipi olan PTX-3 ise çeşitli dokulardan sentezlenir.

Biz çalışmamızda, primer ALI/ARDS tanısı olan hastalarda bu sitokinlerden TNF-α, IL-1β, önemli bir inflamatuar marker olan CRP ve erken dönemde yükselen PTX-3'ün rollerini incelemeyi, düzeylerini karşılaştırmayı ve tedavi sonucundaki değişimlerini incelemeyi amaçladık.

Primer ALI/ARDS tanısı ile anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine yatışı yapılıp entübe edilen hastalarda yaş, kilo, cinsiyet ve APACHE-II gibi demografik verileri kaydedildi. İlk 24 saat içersinde ve 4.,8.,12., günlerdeki plazma TNF-α, IL-1β, CRP, PTX-3 düzeyleri ölçüldü. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışından itibaren ilk 24 saat içersinde, bronkoalveoler lavaj sıvıları da standart bir teknikle alınarak neden olabilecek patojen saptanmaya çalışıldı. Ayrıca belirtilen günlerde hastaların lökosit, nötrofil, trombosit değerleri ve PaO_2/FiO_2 oranları da kaydedildi.

Hastaların yatışında belirgin olarak yüksek olan PTX-3, CRP, TNF-α, IL-1β düzeylerinin klinik olarak düzelen hastalarda anlamlı olarak düştüğü gözlendi. Yaşamayan hastalarda ise bu değerler yüksek kalmaya devam etti. PTX-3 seviyelerinin iyileşen hastalarda yoğun bakım ünitesinden çıkmadan klinik durumla paralel olarak erken dönemde düştüğü ve buna paralel olarak TNF-α seviyelerinin de anlamlı olarak düştüğü tesbit edildi. Yaşayan ve yaşamayan hastalar arasında 1. ve 4. günler arasında

da anlamlı olarak farklılık belirlendi. İncelenen bronkoalveoler lavaj sıvılarında da PTX-3'ün afinitesi olduğu bilinen klebsiella pnömoni, psudomonas aureginosa gibi belirgin patojenlere rastlandı. Sonuç olarak, PTX-3'ün primer ARDS tanılı hastalarda mortaliteyle yakından ilişkili olduğu ve özellikle TNF-α ile paralel olarak değiştiği tesbit edildi.

SUMMARY:

ALI and ARDS are syndromes of acute onset which cause serious hypoxemia, respiratory failure and compromised lung compliance and are characterized by inflammatory response to local (pulmonary) or systemic effects causing damage in alveolar epithelial and endothelial barriers. In this inflammatory process, with the loss of alveolar capillary membrane integrity causing proteinosis pulmonary edema, excess amount of neutrophile recruitment and proinflammatory cytotoxic mediator release take place.

Natural immunity is the defense system that first acts and plays a major role against pathogens. Receptors playing a role in natural immunity can be intracellular, on the cell surface or soluble in body fluids. Soluble receptors are comprised of collectins, phycolins, complementary components and pentraxines. CRP, a first identified natural immunity receptor and serum amyloid protein are conventional short pentraxines synthesized in the liver. PTX-3, a prototype of long pentraxines is synthesized in various tissues.

In our study, our objective was to investigate the roles of several of these cytokines, namely TNF-α, IL-1β, CRP being an important inflammatory marker, and PTX-3 increasing in early stage, compare their levels and examine their changes at the end of the treatment in patients diagnosed with primary ALI/ARDS.

Demographical values such as age, weight, gender and APACHE-II were recorded for the patients hospitalized and intubated with a diagnosis of primary ALI/ARDS in anaesthesiology and reanimation intensive care unit. Plasma TNF-α, IL-1β, CRP, PTX-3 levels within the first 24 hours and on day 4,8,12 were measured. Bronchoalveolar lavage fluids of the patients were taken by a standard technique within the first 24 hours as from their hospitalization in intensive care unit and we tried to identify the pathogen responsible. Moreover, the patients' leucocyte, neutrophil, platelet values and PaO_2/FiO_2 rates were noted.

PTX-3, CRP, TNF-α, IL-1β levels, which were clearly high during the patient's hospitalization, were observed to significantly drop in patients recovering clinically. In dead patients, these values remained high. PTX-3 levels were found to be reduced in recovering patients in early stage in line with the clinical status without leaving the intensive care unit and accordingly, TNF-α levels were also found to be significantly reduced. A significant decrease was also established between live and dead patients between day 1 and day 4.

Specific pathogens such as klebsiella pneumoniae, pseudomonas aeruginosa against which PTX-3 is known to have affinity were identified in bronchoalveolar lavage fluids examined. In conclusion, it was determined that PTX-3 is closely associated with mortality in patients diagnosed with primary ARDS and changes especially in parallel with TNF-α.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) akciğerlere direkt veya indirekt etki eden birçok nedene bağlı olarak gelişen ve akut başlayan, akciğer yapı ve fonksiyonunda hipoksemi ile karakterize şiddetli değişiklik, solunum sistem kompliyansında azalma, akciğerlerde konjesyon, pulmoner hipertansiyon, akciğer endotel ve alveoler epitelyum geçirgenliğinde artış ile birlikte yaygın akciğer infiltrasyonuyla karakterize bir sendromdur (1, 2, 3).

ALI (Acute Lung Injury - akut akciğer hasarı) ve ARDS; orta derecede pulmoner fonksiyon bozukluğundan başlayarak progresif olarak ilerleyen ve sonuçta fatal pulmoner yetmezliğe kadar giden bir klinik seyir izleyen, yoğun bakımda sıklıkla karşılaşılan, kötü prognozlu bir hastalıktır. Hafif derecede ALI, nonkardiyojenik ödem; orta derecede ALI, erken ARDS; ağır ALI de geç ARDS olarak kabul edilir (4).

ARDS ve ALI yoğun bakım ünitelerinde önemli bir hasta grubunu oluşturur ve 1994 konsensus kriterleri ile tanımlanmış ve sınıflaması çok açık bir şekilde yapılmıştır. Akut solunum yetmezliği insidansı 70-140/100,000 olarak ifade edilmektedir (2,5).

ARDS patofizyolojisi kemokin, sitokin, akciğer doku hücreleri, enflamasyon hücreleri gibi apopitoz aktivatör ve inhibitörleri içeren kompleks bir mekanizma ile karakterizedir (6).

Ciddi bir inflamasyon olan ALI/ARDS'de aktif bir enfeksiyon kriteri olan ve karaciğer tarafından üretilen C-Reaktif Protein (CRP), inflamatuar markerler; tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin (IL)1 ve IL-6 ile birlikte son yıllarda Pentraxin de önemli bir yer tutar. Pentraxin-3 (PTX-3) organizmada çeşitli dokular tarafından üretilen, inflamatuar reaksiyonun regülasyonunda, apopitotik hücrelerin temizlenmesinde, patojenlerin başlangıç rezistansına karşı önemli rol oynayan bir akut faz proteinidir. Yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddeti hakkında bilgi verebilir ve erken bir marker olabilir. Ayrıca doku çalışmalarında Pentraxin 3'ün epitelyal hücreler üzerinde de önemli etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (7,8).

Bizim yaptığımız bu çalışmada, anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine APACHE-II skorları, arter kan gazları, lökosit formasyonları, trombosit değerleri kaydedilerek yatırılan primer ALI/ARDS tanılı hastalarda, akciğer hasarının ciddiyeti

ve klinik seyirle ilişkili olarak erken dönemde plazma düzeylerinin değişebileceğini düşündüğümüz PTX-3 ile birlikte diğer inflamatuar markerlardan CRP, IL-1β ve TNF-α'nın düzeylerini karşılaştırmayı, aralarındaki ilişkiyi göstermeyi ve PTX-3'ün afinitesi olduğu bilinen etken mikroorganizmaların bronokoalveoler lavaj örneklerinde varlığını ortaya koyarak PTX-3'ün rolünü göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut respiratuar distres sendromu (ARDS); solunum yetmezliği ve hipoksemiye yol açan, alveolo-kapiller membran geçirgenliğinin artmasıyla birlikte gelişen proteinöz pulmoner ödem ve akut enflamasyon ile karakterize bir durumdur. Ödem sıvısı akciğer kapillerlerinde hidrostatik basıncın yükselmesinden çok parankim hücrelerinin hasarı nedeniyle oluşur. Bu nedenle ARDS nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da isimlendirilebilir (6,9).

Asbaugh ve arkadaşları 1967'de ilk kez, ARDS'yi 12 yetişkin hastada akut başlayan, klinik olarak takipne, dispne, oksijen tedavisine dirençli hipoksi ve sol kalp yetersizliği bulguları olmayan, akciğer kompliyansında azalma, akciğer radyografisinde diffüz bilateral infiltrasyonlar ile karakterize bir sendrom olarak tanımladılar. Histopatolojik olarak ise akciğerlerde ödem, atelektazi, inflamasyon, vasküler konjesyon ve kanamalar, hyalen membranlar ile fibrozis olduğu da belirtilmiştir (1). Pediatrik yaş grubunda ise ilk kez 1968'de bildirilmiştir (1).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ALI ve ARDS tanı kriterleri, 1994'te yapılan Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı'nda belirtilmiş (Tablo 1'de gösterilmiştir) ve ARDS'nin, ALI'nin çok ağır formu olduğu kabul edilmiştir.

	ALI kriterleri	ARDS kriterleri
Zamanlama	Akut	Akut
Oksijenasyon	$PaO_2/FiO2 \leq 300$ mm Hg	$PaO_2/FiO2 \leq 200$ mm Hg
Akciğer Grafisi	Bilateral infiltratlar	Bilateral infiltratlar
Pulmoner Arter Wedge Basıncı	≤ 18 mm Hg veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok	≤ 18 mm Hg veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok

Tablo 1: ALI ve ARDS için önerilen spesifik kriterler **(Bernard ve ark. adapte edilmiştir 1994)**

Konsensus tanımlarına göre ALI insidansı 18-64/100,000; ALI vakaların yaklaşık % 70'i ARDS'ye ilerlediği için, ARDS insidansı da 12-45/100,000 civarındadır. ABD'de Yıllık ARDS vaka sayısı yaklaşık 25,000- 90,000 kadardır. ALI ve ARDS'li hastalar yoğun bakıma kabul edilen hastaların % 7'sini oluşturur (10). ALI ve ARDS insidansı coğrafik özellikler, acil servis yanıt zamanı, yoğun bakım yatak sayısı, ayrılan kaynak, yapılan medikal işlemlere (transplantasyon gibi) göre değişebilmektedir (11).

Akut akciğer yetmezliğine bağlı 28 günlük mortalite %31-74 civarındadır. ALI ve ARDS ilişkili 28 günlük mortalite yaklaşık %40 civarındadır (12). Erken ölüm (72 saat içinde) nedenleri genellikle orijinal hasara bağlı olmakta, geç ölüm (3 günden sonra) ise çoğunlukla sepsis, kronik solunum yetmezliği ve multipl organ yetmezliği nedeniyle gerçekleşmektedir (11).

Etiyoloji:

Altta yatan değişik, ciddi hastalıklar ALI ve ARDS nedeni olabilir. Bu durumlar primer (pulmoner) ve sekonder (ekstrapulmoner) olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 2' de gösterildiği gibi).

Direkt hasar, akciğer epitelini direkt olarak hasara uğratan durumu ifade eder. Akciğer enfeksiyonları, direkt ARDS'ye yol açan en çok nedenlerden biridir ve primer ARDS de denir (13). İskandinavya'da yapılan bir çalışmada ARDS tanılı hastaların %46,2'sinin viral ya da bakteriyel kaynaklı pnömoni olduğu gözlenmiştir (11). Pulmoner kaynaklı ARDS'nin sık nedenlerinden birisi de mide içeriğinin aspirasyonudur. Direkt olarak hasar yapan nedenler, indirekt nedenlere göre daha kısa bir sessiz süreçli sendroma yol açar (14).

İndirekt akciğer hasarı, sistemik enflamatuar cevabı aktive eden durumlardır. Bu durumlar içinde en çok ARDS gelişimine yol açan neden olarak sepsis gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada sepsisli hastaların yaklaşık %40'nda, ARDS geliştiği gösterilmiştir (15,16). Kuzey Amerika ve Avrupa'da sepsis (pnömoni de dahil) ARDS'nin en sık nedeni olarak görülmektedir (16).

Primer	Sekonder
Sık Görülenler	*Sık Görülenler*
*Aspirasyon Pnömonisi	* Sepsis
*Pnömoni	* Çoğul kan transfüzyonları
*Suda boğulma	*Ciddi Travma
Daha az sıklıkla	*Daha az sıklıkla*
* Akciğer kontüzyonu	* Kardiyopulmoner bypass
* Duman inhalasyonu	* Akut pankreatit
* Milier tüberküloz	* İlaç Zehirlenmesi
* Yağ embolisi	*Yanıklar
* Reperfüzyon hasarı	*Santral sinir sistemine kanamalar
	*Yaygın damar içi koagülasyon
	*Dolaşım şoku
	*Karbonmonoksit Zehirlenmesi
	*Eklampsi
	* Miyokard infarktüsü
	*Lenfoma, Üremi, Diyabetik ketoasidoz
	*Allerjik Reaksiyonlar
	* Kafa Travmaları

Tablo 2: ARDS'ye yol açan primer ve sekonder sebepler (13).

Direkt pulmoner hasar, alveoler makrofajların aktivasyonu ile pulmoner epitelde meydana gelen lezyonla karakterize olup, öncelikle alveoler epitelyum hasarı, alveol içi ödem, fibrin, kollajen, nötrofil agregatları ve hemoraji vardır. Akciğer rayografisinde yama tarzı konsolidasyonlar vardır, kompliyans daha düşük ve akciğerlerdeki kapalı alanlar indirekt olana göre daha zor açılır (17,18).

İndirekt ekstrapulmoner hasar, peritonit, pankreatit ve değişik abdominal hastalıklar gibi farklı odaklardan salınan mediyatörlerin kan yoluyla akciğer hasarı yapmasıdır. Pulmoner endotel hücreleri primer hedeftir. İnflamatuar kaskadı aktive olur ve endotel bariyer permeabilitesi artar. Alveol içi alanlar az tutulurken, mikrovasküler konjesyon ve interstisyel ödem ön plandadır. Akciğer radyografisinde konsolidasyonlar yaygın ve simetriktir. Kapalı akciğer alanları daha kolay açılabilir (3,17,18).

Alveolar epitelyal ve kapiller endotelyal bariyer geçirgenliğinin artmasından dolayı gelişen proteinden zengin ciddi pulmoner ödem, ARDS erken dönemlerindeki en önemli patolojik bulgudur (9,19). Ayrıca pulmoner ödemi artıran vazokonstriksiyon ve tromboemboliden dolayı pulmoner vasküler dirençte artış söz konusudur (20).

İnflamasyon, koagülasyon, immün sistem modülasyonu, hipotalamo-hipofizer yolun aktivasyonu başlamakta, aslında doku hasarını önlemeye, iyileştirmeye ve organizmayı korumaya yönelik olan bu mekanizmaların otokontrolü, nedeni tam olarak bilinmeyen sebeple bozulmaktadır. Bu kompleks olaylarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökinler (IL), diğer sitokinler, kinin, araşidonik asit metabolitleri, kompleman, endotelin, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit gibi medyatörler rol oynar (19,21).

Direkt hasarda esas hedef alveollerken, indirekt hasarda primer hedef pulmoner endoteldir (17,18). Morfolojik yapıyı diffüz alveolar hasar meydana getirir ve hücresel nekroz, inflamasyon ve fibrozisi içerir. Bu süreç birbirini takip eden akut faz (eksudatif faz), proliferatif ve fibrotik fazlardan oluşur (20). (Tablo 3'de gösterildiği gibi)

Eksudatif faz;

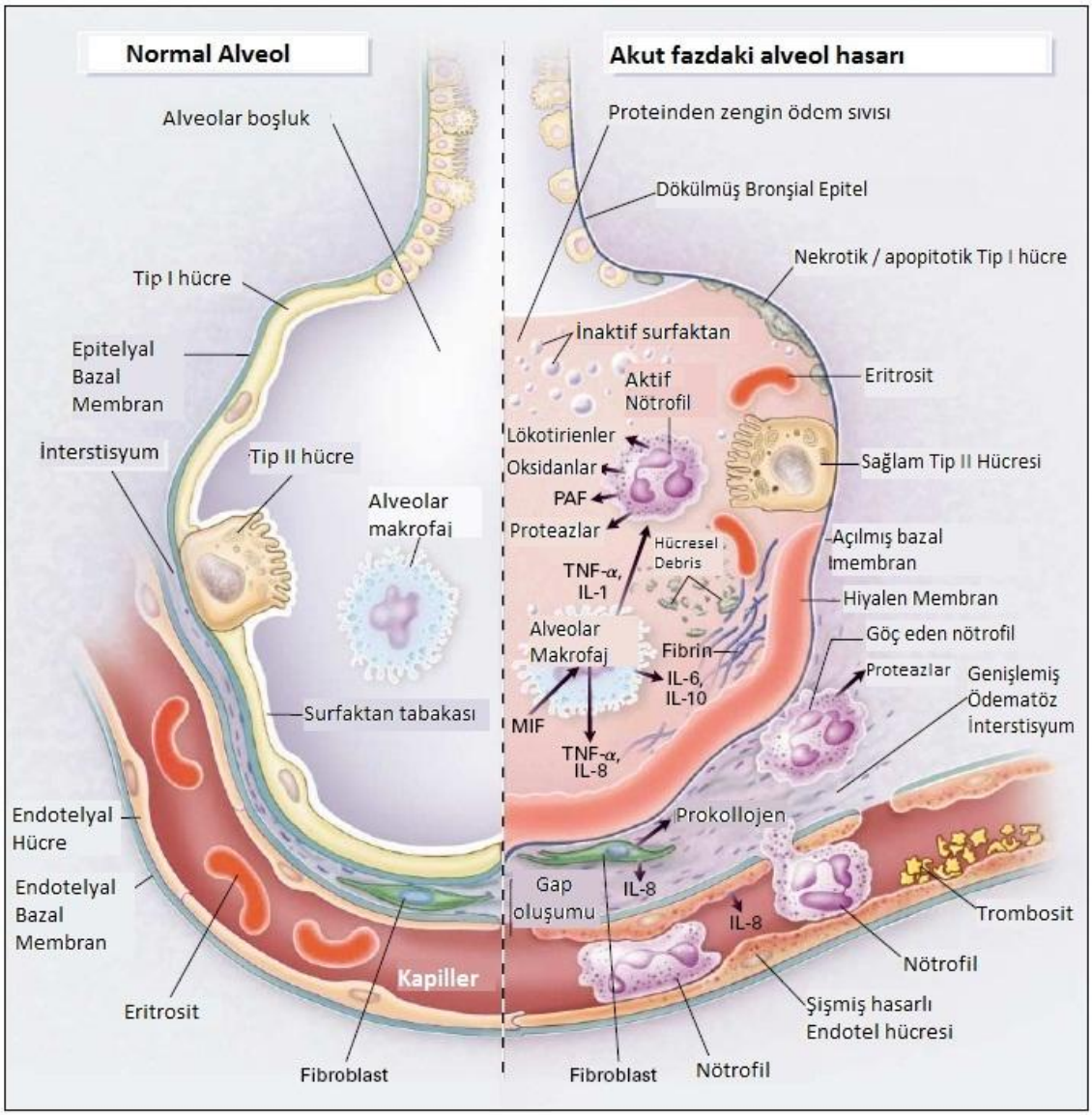
Alveoler kapiller membran, mikrovasküler endotel, intertisyum ve alveoler epitelyumdan meydana gelmektedir (22). İlk bariyer olan ve sıkıca birbirine bağlanmış olan endotelyal hücreler vasküler alandan sıvı sızmasını önler. Bu fazda endotelyal hücreler şişer ve sıkı bağlantıları açılır, genişler. İkinci bariyer olan alveoler epitelyal hücreler de intraalveoler alana sıvı kaçağını önler (20).

Alveoler kapiller membran bütünlüğünün bozulması, fazla miktarda transepitelyal nötrofil göçü ve proinflamatuar, sitotoksik mediatörler (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 gibi), anti inflamatuar sitokinler (IL-10 ve 11 gibi) proteaz ile oksidanların salınımı akut akciğer hasarının hücresel karakteristiğidir. Ayrıca alveoler makrofajlar da aktive olur (3,23,24). Ekstrensek doku faktörünün aktivasyonu ve plazminojen aktivatör inhibitörüyle gerçekleşen fibrinolizisin inhibisyonu fibrinden zengin hiyalen membran oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Yine gerçekleşen surfaktan inaktivasyonu da alveoler kollapsa katkıda bulunur. Böylece akciğerler ağırlaşır ve kompliansı azalır. Bu alveoler değişikliklerle eş zamanlı olarak trombosit ve fibrinden zengin mikrotrombüsler küçük damarları tıkar ve araşidonik asit gibi vazoaktif madde salarlar. Sonuçta pulmoner vasküler rezistansın artmasıyla pulmoner hipertansiyon gelişir (3,25,26).

Aktive olan nötrofiller, oksidan ve proteoltik enzimleri serbestleştirir. Bunlarda bazal membran ve epitelyum hücrelerini hasara uğratır (27,28). Mikrovasküler endotelyal hasarın yol açtığı kapiller permeabilitedeki artış, proteinden zengin sıvının peribronkovasküler intertisyuma ve oradan da epitelyal bariyeri geçerek akciğer distal boşluğa girişine izin verir. Endotelyal hasarı takiben lökositlerden salınan ve adezyon

molekülü olan β-2 integrin ile intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) nötrofillerin endotele daha sıkı yapışmasını sağlar (9,22).

Sonuçta alveoller hiyalin membran, inflamatuar hücreler, proteinden zengin ödem ile dolar. Hiyalin membranlar fibrin, fibronektin ve hücresel artıkların bir karışımıdır. Bazı olgularda epitelyal nekroz ve surfaktan kaybı ile kollaps gelişebilir (20). Histolojik olarak, ARDS epitelyal ve endotelyal hücre hasarı, nötrofil istilası, hiyalin membran oluşumu, alveoler ödem ve hemoraji ile karakterizedir (3). (Şekil 1)



Şekil 1. Normal alveol ve ALI ve ARDS'nin akut fazındaki hasarlı alveol (3).

(L.B. Ware, M.A. Matthay, The acute respiratory distress syndrome, N. Engl. J. Med. 342.2000 1334–1349.'den uyarlanmıştır).

Proliferatif faz;

Tipik olarak ikinci ve üçüncü haftalarda gelişir. Alveoler lümenin lökosit, kırmızı kan hücreleri, fibrin ile dolmasına yol açan tip-1 pnömosit nekrozuyla karakterizedir. Tip-2 pnömositler çoğalır ve tip-1 pnömositlere dönüşerek alveol epitelyum yüzeyini onarmaya çalışırlar (3,25,26). Çoğalan tip-2 pnömositler, büyük nükleus, belirgin nükleolus ve sık mitotik özelliği olan rejeneratif atipik hücrelerdir (29). Alveoler epitelyum skuamoz metaplaziye uğrayabilir. Bu durum intraalveoler fibrozis ile ilişkili olarak sık görülür (30). Fibroblastlar alveol duvarına ve intertisyuma geçerler. Nötrofiller akciğer intertisyumuna yerleşir ve kemotaksise neden olan mediyatörleri salarlar (20). Bu fazda yine trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörü, fibronektin, transforme edici büyüme faktörü β (TGF-β), fibroblast büyüme faktörü gibi mediyatörler önemli rol oynar. Epitelin yenilenmesinde rol oynayan diğer mediyatörler epidermal büyüme faktörü, insüline benzer büyüme faktörü, TGF-α, keratinosit büyüme faktörüdür (31,32). Tüm bunların sonucunda akciğer dokusu çok hücreli bir hal alır ve gelişen intraalveoler fibrozis, alveoler boşluklarda tıkanıklığa yol açar. Hiyalen membranlar, intraalveoler makrofajlar tarafından fagosite edilebilir ya da çoğalan fibroblastlarla kaplanıp hızlıca intertisyuma da ilerleyebilir (33,34). Epitelyal hücreler intraalveoler fibrotik dokuya göç ederler ve hava yollarında reepitelizasyon gelişir. Bu alanlarda skuamoz metaplazi daha belirgin gözlenir (33). Alveoler havayollarının kollapsı ile birlikte alveoler yüzeyin reepitelizasyonu intertisyumun genişlemesine katkıda bulunur (20).

Hiyalen membran ve alveoler septum yüzeyindeki değişiklikler fibrozis başlangıcı olarak değerlendirilir (30). Geç eksudatif ve erken proliferatif fazda hiyalen membranlar fibronektinleri toplar ve retikülin fiberleri de alveoler septumu geçerek hiyalen membranlara ulaşır (35). Bu olaylarla birlikte miyofibroblastlar / fibroblastlar interstisyel kompartmanda epitelyal bazal membran ve alveoler boşluklara göç ederler (30,33). Miyofibroblastların infiltrasyonu, matriks metalloproteinazları ve doku inhibitörlerinin salınımını düzenleyerek akciğer ekstraselüler matriksin yenilenmesini sağlar (36).

	Eksudatif	Proliferatif	Fibrozis
Sinonim	Erken, akut	Organize	Geç
Hasar oluşum zamanı	1–7 gün	1-3 hafta	haftalar-aylar
Major özellikler	Ödem	Tip-II pnömosit hiperplazisi	İnterstisyel fibrozis
	Hemoraji	Mononükleer hücre baskınlığı	Kronik enflamasyon
	Nötrofiller	Alveolar eksuda oluşumu	Tip-II pnömosit hiperplazi
	Hyalin Membranlar	Myofibroblast infiltrasyonu	Anfizematöz değişiklikler
		Epitelyal apopitozis	
Vasküler yapı	Lokal trombüs	Kapiller kaybı	Miyointimal kalınlaşma
		Pulmoner hipertansiyon	Damarlarda şekil bozukluğu

Tablo 3: Diffüz alveoler hasarının fazları (20,37)

Fibrotik faz;

Nazokomial pnömoniye sekonder sepsis ve pulmoner fibrozis, ARDS tanılı hastalarda ölümün en sık nedeni olan iki durumdur. Fibrozis; fibroblast, diğer parankim hücreleri ve makrofajlar arasındaki karmaşık ilişkinin sonucudur (31,32). Akciğerler yine oldukça ağırlaşmıştır ve kaya taşı gibi bir görünüme sahiptirler (20). Mikrosistik değişikliklerle birlikte alveoler kanallar dilatedir. Fibroblastlar kollojen depolayarak alveol duvarını kalınlaştırırlar (30,38). Hızla ilerleyen fibrozis irreversibl değişikliklere yol açar. Pulmoner vasküler değişiklikler de gözlenir (20). Kapiller trombüsler gelişir. Histolojik olarak, intraasiner arter ile venlerde intimal fibrozis ve medial kalınlaşma gözlenir (39,40).

Sonuçta gerçekleşen fibrozis kompliansı azaltır, solunum işini artırır ve alveoler tıkanıklığa, zayıf gaz değişimine yol açan interstisiyel kalınlaşma eklenir (3,25,26).

Apopitozis ve anjiyogenezis bu fazın diğer önemli komponentleridir. İnsanlarda ALI ve ARDS patogenezinde apopitozla ilgili iki önemli teori üzerinde durulur. Bunlar, epitelyal hücre apopitozu ve nötrofil kümelenmesidir (6).

Apopitoz:

Apopitozis, hücre büzülmesi, nükleer parçalanma, kromatin kümelenmesi gibi değişikliklerle morfolojik olarak tanımlanır. Apopitozis birbirine yakın iki alternatif yolla başlar. Bunlar, hücre yüzey ölüm reseptörleriyle kontrol edilen ekstrensek yol ve mitokondri ile kontrol edilen intrensek yollardır. Her iki yolda da apopitozisin karakteristik morfolojik ve biyokimsal değişikliklerine neden olan sistein aspartil gibi spesifik proteazlar (kaspas) aktive olur (28,41).

Ekstrensek yol TNF-R1, Fas/Cd95, Death Receptor (DR) 3, 4, 5 ve 6 gibi TNF-α reseptör ailesine ait hücre yüzey ölüm reseptörlerini içerir. Bu reseptörler, ekstraselüler sisteinden zengin alan ve intraselüler apopitotik işaretin transdüksiyonu için önemli olan ölüm alanı içermektedir. Bu spesifik bağlantılar, TNF-α, Fas-ligant (FasL), lenfotoksin-a, apo-3 ligantı, TNF ilişkili apopitozise uyan ligant (TNF related apoptosis inducing ligand-TRAIL) gibi TNF ailesine aittir (28,41).

İntrensek yol ise, DNA hasarı gibi stres uyarılara cevaben indüklenir ve mitokondrial membran uyarılması ile tetiklenir. Sonuçta sitokrom-c ve diğer apopitotik faktörler salgılanır. Her iki yol, caspas 3,6,7'nin aktive olmasına neden olan apopitozu uyaran ortak bir noktada birleşir. Her iki apopitoz yolun ARDS'de aktive olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur ve alveoler epitelyal hücre apopitozuna da neden olurlar (42,43). Ayrıca sitotoksik T lenfositleri ve naturel killer hücreleri, FasL/Fas sistem ve perforin/granzim sistemden oluşan iki bağımsız yol üzerinden hedef hücrelerde ölümcül hasarı başlatır (6). Bu iki apopitotik sistem ARDS tanılı hastaların akciğer hasarı akut fazında aşırı miktarda aktive olmuştur. Bu her iki sistem de akciğer epitelyum ve endotelyal hücre ölüm nedenidir (44).

Fas/Fas ligant sistemi, hücre membran yüzey reseptörlerinin birleşimidir. Bunlar: Fas (CD 95) ve Fas ligant isimli doğal ligantı (CD 178)'dır (45).

Akciğer epitelyal hücre apopitozu, akut akciğer hasarındaki hücre kaybına katkıda bulunan önemli bir mekanizmadır. ARDS'de morfolojik değişiklikler erken dönemde gelişir ve tip-1 pnömositlerde, büyüklüklerinin azaldığı ve kromatinlerinin yoğunlaştığı gözlenir (6,41). Ardından alveoler epitel hücrelerinde DNA parçalanması ve alveoler pnömositlerde diffüz alveoler hasar ile birlikte Bcl-2 ailesinin proapopitotik üyesi olan Bax'ın aşırı uyarısı görülür (46,47). Sonuçta apopiztozis markerları (kaspas-3, Bax, p53) ALI/ARDS tanılı hastaların akciğer dokularında artmıştır (48). Ayrıca Fas/FasL yolu, ALI tanılı hastalarda alveoler epitelyal hasarın önemli bir mekanizmasını oluşturur ve mekanik faktörler, lokal iskemi, bakteriyel ürünlerin neden olduğu epitelyal nekrozu da yönetir (49). Fas/FasL sistemi tip-2 epitelyal hücrelerin apopitozunu da indükler. Özellikle distal hava yollarındaki akciğer epitelyal hücreleri, Fas salgılar ve Fas bağımlı apopitoza duyarlıdırlar (50). Fas ve FasL, membrana bağlı ve çözünür (sFas) formlardan oluşur (28). Apopitoz, membrana bağlı kısım ya da sFasL, Fas yatağına bağlandığında aktive olur. Çözünür Fas, diğer membran FasL'ye bağlandığında apopitozis inhibe olur (48). Fas lenfosit, nötrofil, monosit gibi birçok hücrede sentez edilir (45). Fas akciğerlerde alveoler ve bronşiyal epitelyal hücre, Clara

hücre, alveoler makrofajlar, miyofibroblastların yüzeyinde bulunur (41). FasL ise, sitotoksik T lenfositlerinde, aktive nötrofillerde, monositlerde, eozinofillerde, trombositlerde, alveol ile havayolu epitelyal hücrelerde sentez edilir (6,49). Çözünür FasL enflamasyonlu doku alanlarında kümeleşir ve akciğer epitelyal hücrelerin, lökositlerin, diğer parankimal hücrelerin apopitozunu başlatma potansiyeline sahiptir (45). İnsanlarda sFasL tip-2 pnömositlerin apopitozunu indüklediği bilinmektedir ve akciğer içine doğru ilerleyerek alveoler hemorajiye neden olur. Ayrıca ARDS tanılı hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısı da akciğer epitelyal hücrelerinde apopitoza neden olur ve bu etki Fas/FasL sistem blokajı ile inhibe olur (51).

Çözünür Fas gibi antiapoptotik proteinler de, ARDS'de yükselir ve sFas kötü klinik sonuçlarıyla ilgilidir (48). Ayrıca yapılan diğer çalışmalar sFas'nin ARDS'de koruyucu bir rolü olduğunu gösterir (52). sFas, FasL'ye bağlanır ve onu nötralize ettiğinden dolayı bu sonuç doğaldır (28). Antiapoptotik ve proapopitotik faktörler arasındaki denge, epitelyum durumunu belirlemek açısından önemlidir. Birçok faktör akciğer epitelyal hücrelerinin apopitozuyla ilgili olan Fas'ı yönetir; bunlar sürfaktan protein A (akciğer fibroblast ve tip-2 pnömositleri inhibe eder), transforming growth faktör β (akciğer epitelyal hücrelerin sFasL'ye olan apopitotik yanıtını artırır), anjiotensin-2 (Fas bağımlı akciğer epitelyal hücre apopitozunda önemli), decoy reseptör-3 (spesifik apopitoz inhibitörü)'dür (53).

Nötrofiller:

Nötrofiller, fagositoz ile mikroorganizmaları fagosite etme kapasitesi olan dev hücrelerdir. Normalde akciğer lavaj sıvısında çok az miktarda nötrofil oranı mevcuttur. Çok az bir popülasyonda pulmoner dolaşımda her zaman nötrofiller bulunabilir (53). Aktive olduklarında bu nötrofiller, hızla spesifik adezyon moleküllerini haraketlendirirler ve ardından endotelyum üzerindeki reseptörlere bağlanırlar. Böylece akciğer dokusu içine ilerlerler. Birçok klinik ve deneysel çalışmalar, ARDS ve ALI'de nötrofil bağımlı bir hasar meydana geldiğini destekler. Elde edilen birçok akciğer biyopsi örneklerinde erken dönemlerde nötrofil kümelenmesi gösterilmiştir. ALI / ARDS tanılı hastalarda lavaj sıvısında nötrofil yüzdesi belirgin bir şekilde artar. Yine birçok çalışmada, ARDS dolaşımdaki nötrofillerin aktive olduğunu gösterilmiştir. Aktive nötrofiller, yayılan mikroorganimaları öldürmek için elastaz, myeloperoksidaz, reaktive oksijen türlerini salgılama kapasitesine sahiptir (54,55).

ARDS tanılı hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında olduğu gibi akciğer dokusunda nötrofil kümelenmesi erken dönemde gözlenir. Bronkoalveoler lavaj

sıvısındaki nötrofil oranı, ARDS'de kötü prognoz ile ilişkilidir (6,52). Nötrofiller akciğer hasarı yapmadan da akciğere ilerleyebilir. Akciğerlere olan nötrofil göçü akut akciğer hasarı için yeterli değildir, nötrofil aktivasyonu da gereklidir (54). Bilindiği gibi ALI patogenezi enflamasyonla yakından ilişkilidir. Olay başlangıcında inflamatuar mediyatörler salgılanır ve dolaşım sistemi ile akciğer hücrelerinde çalışırlar. Bu olaylar lökositlerin göçlerini takiben pulmoner mikrovasküler sekestrasyonuna yol açar ve endotelyal, epitelyal, interstisyel ligantların adezyon protein ve ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanmalarını sağlar. Ardından Fas/FasL sistem aktivasyonu ile bu hücrelerin proinflamatuar yanıtı uyarılır (makrofajların, lökotrienlerin, platelet aktivatör faktörün sitokin üretmesi gibi). Lökositler erken dönemlerde aktive olurlar ve makrofaj kemotaktik protein gibi birçok kemokin salgılarlar. Sonuç olarak, akciğer hasarına yol açan uzamış ve artmış bir oksidatif patlama ve granül sekresyonu gelişir (56,57).

Nötrofil apopitozu hızlıdır. Normal şartlar altında patojen uzaklaştırıldıktan sonra aktive nötrofillerin temizlenmesi hızlıdır. Aşırı miktarda inflamatuar ajanlar (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 gibi) nötrofil apopitozunu inhibe edebilir (56). Nötrofil apopitozu akut akciğer hasarında iyileşmeyi veya patogenezi üç mekanizmayla etkilemektedir:

Birinci mekanizma; hangi oranda nötrofillerin apopitotik olduğunu açıklar.

İkinci mekanizma ise apopitotik nötrofillerin çevredeki fagositler tarafından temizlendiğini gösterir.

Üçüncü mekanizma ise apopitotik nötrofil fagositozunun fagositik hücrelerin fenotipinin aktivasyonun nasıl etkilediğini, proinflamatuar durumdan antienflamatuar duruma değiştiğini gösterir (28).

Erken dönem ARDS hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvıları nötrofillerdeki apopitozu inhibe etttiğini gösteren birçok çalışma vardır. Bu inhibitör etki geç dönem ARDS'de görülmez. Nötrofil apopitozu üzerindeki BAL sıvısının inhibitör etkisi proinflamatuar sitokinler (granülosit makrofaj koloni uyarımlı faktör (GMCSF) ve IL-2 ve IL-8) aracılığıyla olur (58). Fagositler tarafından apopitotik hücrelerin temizlenmesi akut akciğer hasarında enflamasyon devamını ve survey üzerinde önemli rol oynar (59). Makrofajlar ve diğer fagositik hücreler apopitototik hücreleri membran yüzey molekülleri ile tanır. Bu membran yüzey moleküllerinden biri olan CD44 apopitotik nötrofil temizlenmesi üzerinde önemli rol oynar. Ayrıca CD44 glikozaminoglukan hyaluran klirensini artırarak IL-8 gibi kemokinlerin sentezini artırır (59). Makrofajlar tarafından apopitotik nötrofillerin fagositozu proinflamaturar sitokin salınımını inhibe

eder ve antienflamatuar mediyatörlerin salınımını artırır (60). Tüm bu bulgular apopitotik nötrofillerin fagositozundaki artışın enflamasyonu çözdüğünü gösterir (28).

Endotelyal hücreler tek katlı bir tabaka oluştururlar. Pozisyonundan dolayı, endotelyum lipopolisakkarit, endotoksin, TNF-α, oksidatif stres gibi birçok strese maruz kalır. Kan damarlarındaki stresin bir patolojik sonucu, endotelyal hücre apopitozunun indüksiyonudur. Erken ya da geç dönem ARDS hastalarının bronkoalveoler lavaj sıvısı, akciğer mikrovasküler endotelyal hücreler için sitotoksiktir. ARDS'li hastalarda, TNF-α ve anjiogenezis inhibitörü olan anjiostatin; endotelyal hücre hasarı ve apopitoz nedenidir (61,62). Birçok çalışma endotelyal hücre apopitozunda adenozin trifosfat ya da adenozin seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (6).

ARDS patofizyolojisi birçok kompleks mekanizma içerir (Alveoler epitel hücre apopitozu artar, erken dönemde nötrofil apopitozunun gecikmesi gibi). ARDS iyileşme döneminde nötrofil apopitozu normale döner (28).

Sitokin ve kemokinler:

Hücreler arasında emirleri taşıyan polipeptidlerdir. Makrofaj, monosit, nötrofil, endotelyal ve epitelyal hücreler gibi birçok farklı tipteki hücreler sitokin salgılayabilir. Aşırı miktarda ya da düzensiz sitokin salınımı istenmeyen sistemik ya da lokal etkilerle ALI ya da ARDS nedeni olabilir.

ALI ve ARDS patogenezinde anahtar mediyatör görevi yapan sitokinler (TNF-α ve IL-1β) ve kemokin (IL-8), erken yanıt oluşturarak bu enflamatuar süreci idare ederler. TNF-α, inflamatuar bir uyarıyla monosit ve alveoler makrofajlardan ilk olarak salınır. IL-1β ise, TNF-α uyarısına yanıt olarak, alveoler makrofaj, monosit ya da vasküler endotelyumdan salınır. Bu erken sitokin yanıtı, alveoler makrofaj, monosit, nötrofil, fibroblastlardan IL-8 salınımı gibi karışık olaylar zincirini indükler. IL-8, nötrofil ve lenfositler için bir çekim etkisi yapar. TNF-α ve IL-1β, endotelyal hücre üzerindeki adezyon moleküllerinin (ICAM-1) sentezini indükleyerek bu nötrofillerin sekestrasyonunu sağlarlar. Ayrıca degranülasyona yol açan nötrofilleri aktive ederler. Bazı çalışmalar, sepsiste serum TNF-α seviyesi ile mortalite arasında önemli ölçüde bir ilişki olduğunu ifade eder (63,64). TNF-α, IL-1β, IL-8 yanısıra, inflamatuar yanıtta birçok sayıda sitokin salınır (63, 64, 65).

Tümor Nekrozis Faktör:

TNF, konak hücrelerin gram (-) bakterilere karşı esas mediyatörüdür. Diğer enfeksiyonlarda mikroorganizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF'nin hücresel kaynağı lipopolisakkarid (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktive makrofajlardan salgılanır. TNF-α; (kaşektin) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF-β'dir (lenfotoksin) (63,66).

TNF'nin düşük yoğunlukta biyolojik etkileri şunlardır;

1.Lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini, adezyon molekülleri (intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), nöronal hücre adezyon molekülü (NCAM-1), endoteliyal adezyon molekülü (ELAM-1) gibi) aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel reseptörlerini ekspresse etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini artırır.

2.İnflamatuar lökositlerden özellikle nötrofilleri mikropları öldürecek şekilde aktive eder.

3. IL-1 ve IL-6, kemokinler ve TNF-α'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositlerin diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjistik etki gösterir.

4.Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. TNF-α'nın bu etkileri mikroplara karşı verilen inflamatuvar yanıtta önemlidir (63, 64).

TNF-α'nın enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri aşağıdaki gibidir:

1.Endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar. Ateşin TNF ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından artırılan prostoglandin (PG)-E_2 sentezi ile olur.

2.Mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelerine etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır.

3.Hepotositlere etki ederek serum amiloid A ve P proteini, CRP, haptoglobin, α_1-asitglikoprotein, faktor B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır.

4.Damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.

5.Kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller.

6.Deney hayvanlarına uzun zaman verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur (65,66).

TNF-α'nın birçok fizyolojik etkisi, interferon-γ (IFN-γ) tarafından artırılır. Bu etki TNF reseptör sayısının IFN-γ ile uyarılarak artırılması ile sağlanır (67).

TNF, p55 ve p75 denen iki hücre yüzey reseptörüne bağlanır. P55 reseptörü ve Fas reseptörü, ölüm zinciri olarak bilinen ve apopitotik uyarının transdüksiyonu için önemli olan 60 amino asitlik bir zincir içerirler (68). Yükselen TNF seviyeleri, birçok hastalık patogeneziyle ilişkilidir. Birçok inflamatuar etki gösterir. Örneğin, nötrofil, mononükleer, endotelyal hücre adezyonunu indükler ve kemokinler ile adezyon moleküllerin salgılarının transendotelyal göçünü indükler. Ayrıca proinflamatuar ya da fibrotik sitokin kaskadında erken sitokin yanıtı olarak görev yapar (69).

İnterlökin:

IL-1'in temel kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan 2 temel polipeptidden oluşur. Bunlardan biri IL-1α diğeri IL-1β'dir (63).

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonrakisentezini artırır ve IL-6'nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF'nin bir çok inflamatuar özelliğini de paylaşır. Örneğin; IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı arttırır. Lökositlerin bir araya yapışmasına aracılık eden yüzey moleküllerinin sentezini arttırır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur (70).

Sitokinler ve diğer proinflamatuar bileşenler, ALI ve ARDS'de inflamatuar yanıtı başlatırlar. Proinflamatuar sitokinler, inflamatuar hücreler, akciğer epitelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından lokal olarak üretilirler. Sitokinlerin regülasyonu ekstrapulmoner faktörler tarafından da idare edilir. Makrofaj inhibitör faktör, bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve ön hipofiz bezi tarafından salgılanan regülatuar bir sitokindir. Bu sitokin, proinflamatuar sitokin IL-8, TNF-α'nın salınımını artırır (63,65).

Birçok salınan proinflamatuar sitokin yanı sıra proinflamatuar ve antiinflamatuar mediatör arasındaki denge de önemlidir. Birçok endojen inhibitör proinflamatuar sitokin tariflenir; IL-1 reseptör antagonisti, çözünür TNF reseptörü, IL-8 antikoru, IL-10, IL-11 gibi antiinflamatuar sitokinler.

KLİNİK SEYİR:

ARDS'li olguların klinik seyirleri farklı olabilir. Klinik bulgular nonspesifiktir. Erişkinlerde en sık görülen semptom dispnedir. Ayrıca öksürük, balgam, wheezing görülür. Klinik 3 faza ayrılabilir:

Akut faz: İlk 3-5 gün içinde gelişir. İlk 12-24 saat içinde taşikardi, takipne ve solunumsal alkaloz olabilir. Hasardan 12-24 saat sonra hiperventilasyon ve hipokapni devam ederken, solunum işi biraz daha artar ve hasta hala klinik olarak stabildir. Akciğer radyografilerinde anormallikler görülmeye başlanır, solunum yetersizliği artar, hızlı ve yüzeyel solunum gözlenir, oksijen desteğine rağmen hipoksi vardır.

Subakut faz: Olayın başlamasından sonraki ilk 5-7 gün içinde gelişir. Alveoler ve interstisyel ödem artmış, radyolojik olarak bilateral infiltrasyonlar yerleşmiş olup ciddi solunum yetersizliği devam eder. Alveoler ölü boşluk artmış, kompliyans düşmüştür. Ventilasyon için yüksek basınç, yeterli oksijenasyon için yüksek inspirasyon oksijen yüzdesi ve eksternal ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) gereklidir. Kan gazlarında ağır hipoksi ve hiperkapni görülür.

Kronik faz: İki haftadan sonra gelişir. Hipoksi büyük oranda düzelmiştir ancak akciğer kompliyansı düşük ve ölü boşluk oranı hala yüksektir. Fibrozis gelişmeye başlamış, akciğer radyografisinde veya bilgisayarlı tomografide amfizem ve bül oluşumu görülebilir (71, 72, 73, 74).

TANI:

Amerika – Avrupa konsensus konferansında ARDS kriterleri belirlenmiş olup, ALI'nin ağır formu olarak olarak tanımlanmıştır. ALI / ARDS de akciğer hasarının ağırlık derecesini ortaya koyabilmek için akciğer hasarı skoru (Lung injury score- LIS) geliştirilmiştir (bkz. Tablo 4). Bu sisteme göre alınan puanlar toplandığında; 0 puan: normal, 0,1-2,5 puan: hafif veya orta ARDS, LIS> 2,5 ise ağır akciğer hasarı olarak kabul edilmektedir (75).

Skor	0	1	2	3	4
Hipoksemi (PaO_2/FiO_2)	$\geq$ 300	225-299	175-224	100-174	$\leq$100
Akciğer Radyografisinde Alveolar Konsolidasyon	yok	1 kadran	2 kadran	3 kadran	4 kadran
PEEP (Hasta ventile edilirken) (cmH_2O)	$\leq$5	6-8	9-11	12-14	$\geq$15
Komplians (Hasta ventile edilirken) (mL/cmH_2O)	$\geq$80	60-79	40-59	20-39	$\leq$19

Tablo 4: Akciğer hasarı skorlama (LIS) sistemi

Ayrıca yaşam beklentisini önceden belirlemek ve mevcut klinik durumu değerlendirmek için GOCA sınıflaması ortaya atılmıştır (Tablo 5) (75).

Harf	Anlamı	Skala	Tanımı
G	Gaz değişimi	0	$PaO_2/ FiO_2 \geq 301$
		1	PaO_2/ FiO_2 200-300
		2	PaO_2/ FiO_2 101-200
		3	$PaO_2/ FiO_2 \leq 100$
	Gaz değişimi (numerik tanımlama ile birlikte)	A	PEEP'siz spontan solunum
		B	Yardımlı solunum+ PEEP= 0-5 cmH_2O
		C	Yardımlı solunum+PEEP=6-10 cmH_2O
		D	Yardımlı solunum+ PEEP $\geq$ 10cmH_2O
O	Organ yetersizliği	A	Sadece akciğer
		B	Akciğer + 1 organ
		C	Akciğer+ 2 organ
		D	Akciğer + $\geq$ 3 organ
C	Sebep	1	Bilinmeyen
		2	Direkt akciğer hasarı
		3	İndirekt akciğer hasarı
A	Birlikte olan hastalık	0	5 yıl içinde öldürecek bir hastalık yok
		1	5 yıl içinde öldürecek fakat 6 ay içinde öldüremeyecek bir hastalık var
		2	6 ay içinde öldürecek bir hastalık mevcut

Tablo 5:GOCA sınıflaması

Oksijen desteğine rağmen ağır hipoksi vardır ve hiperkapni mevcuttur.

ARDS nin erken dönemlerinde akciğer radyografisinde hiluslardan uzanan lineer opasiteler, interstisyuma sıvı kaçtığını gösteren yaygın, buzlu cam gibi bilateral diffüz infiltrasyonlar görülür (71,76).

Pulmoner sebeplere bağlı gelişen ARDS'de daha fazla yama tarzı konsolidasyonlar varken, ekstrapulmoner sebeplere bağlı gelişen ARDS'de konsolidasyonlar daha yaygın ve simetriktir (71,76).

Plevral effüzyon ARDS'li hastaların en az %50'sinde mevcuttur.

Bronkoalveoler lavaj sıvısı, alveoler boşluktaki sıvı ve hücresel bileşenleri tanımlamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine ARDS tanılı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında önemli bir proinflamatuar sitokin olan IL-8 düzeyleri belirgin derecede yükselmiştir ve bu ALI / ARDS'li hastalarda yüksek mortaliteyle birliktedir (77).

Ayrıca tanıda pulmoner arter kateterizasyonu, ekokardiyografi, akciğer biyopsisi, genetik analizler, fizyolojik ölçümler, üriner bazı markerlar faydalı olabilir.

TEDAVİ:

ARDS tedavisini spesifik ve destek tedavisi olarak sınıflayabiliriz:

Spesifik tedavi:

Öncelikle altta yatan neden bulunmalı ve ona yönelik tedavi yapılmalıdır. ARDS sebepleri arasında pnömonilerdeki antibiyotik tedavisi dışında başka spesifik tedaviler de denenmektedir. Bunlar, ARDS'nin başlangıcı inflamasyon olduğu için, akciğerde varolan inflamasyon ve fibrozise yönelik tedavilerdir. Kortikosteroidler, pentoksifilin, lisofilin, sürfaktan, anti IL-8, alveoler ödem çözücüler (beta 2 agonistler), alveoler epitelyum bariyer onarıcılar (hepatosit growth faktör, keratosit growth faktör), prostoglandin agonist ve inhibitörleri (tromboksan inhibitörleri, ketokonazol ve PGE1 gibi), hidralazin, nitroprussid, inhale pulmoner vazodilatatörler (PGE1 ve PGE2 gibi), immünoterapi, siklooksijenaz inhibitörleri, antioksidanlar (N asetil sistein, prosistein, vitamin E, vitamin C, betakaroten, ürik asit, glutatyon), antiproteazlar, lipit mediatörler (PGE1 ve PGE2), NO vs. ARDS tedavisinde denenmektedir (22, 78, 79).

Destek tedavisi:

Mekanik ventilasyon, hemodinami ve sıvı balansının düzenlenmesi ile beslenme tedavisini içerir.

ARDS'de hipoksiyi önlemek, hiperkarbiyi ortadan kaldırmak ve pH'yı normal düzeye getirebilmek için, destek tedavisinin esasını mekanik ventilasyon oluşturur. Fakat mekanik ventilasyonun kendisi de akciğerlerde hasara sebep olabilir ki, buna ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VALI) denmektedir. VALI sebepleri olan barotravma, volütravma, atelektotravma ve biyotravmadan korunmak için akciğeri koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri geliştirilmiştir. İdeal yaklaşım plato basıncını 35 cm

H_2O düşük tutacak şekilde düşük tidal volum (4-6ml/kg) ve 5-10 cmH_2O PEEP eklemek yoluyla zararlı olmayacak şekilde yeterli oksijenasyonu sağlamaktır (80,81).

Geleneksel mekanik ventilasyonda rutin geleneksel anestezi uygulandığında, atelektaziyi önlemek için tidal hacim genellikle geniş bir aralıkta (10-15ml/kg) tutulur. PEEP düzeyleri oksijenasyonu sağlayacak düzeyde ayarlanır. Yüksek PEEP düzeylerinden, intratorasik basıncı artırarak kardiyovasküler dengesizliğe yol açtığı için kaçınılır. $PaCO_2$ normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Ventilatörün indüklediği akciğer zedelenmesinin bu geleneksel mekanik ventilasyon ile yüksek tidal hacim ve düşük PEEP kullanılarak arttığı düşünülmektedir. Geniş çok merkezli "ARDS Net Çalışması"nda düşük tidal hacim (6ml/kg), tepe inspirasyon basınçlarının (PIP) 30-35cmH_20 da sınırlandırılması ve kabul edilebilir hiperkarbi ile akciğer koruyucu ventilasyon, oksijenasyonda, respiratuar asidozda, ventilatörden ayrılma sürecinde düzelmeye neden olmuştur (Tablo 6) (81,82).

Ventilator modu	**Hacim- kontrol**
Vt (ml/kg)	6 (plato basıncına göre ayarlanmış)
Pplat (cm H_2O)	<30
Solunum sayısı/dakika	6-35
I:E oram	1:1-1:3
PaO_2(kPa)	7.3-10.7
O_2 satürasyonu	%88-95
PEEP (cm H_2O)	5-24
Kabul edilebilir hiperkarbi	

Tablo 6. ARDS Net Çalışmasında önerilen koruyucu akciğer ventilasyonu protokolü

PEEP uygulaması, akciğerlerdeki sıvının alveollerden intertisyel bölgeye hareketine, küçük hava yollarında ve kollabe olmuş alveollerde düzelmeye ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artışa yol açarak okijenasyonu düzeltir. Ek olarak alveollerde ekspiryumda oluşan kollaps önlenir (83). "ARDS Net Çalışması" halen optimal PEEP düzeyi üzerine yoğunlaşmıştır (81). PEEP değerinin ARDS iyileşmesi üzerindeki etkisinin konsolidasyonun bölgesel dağılımına göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir (84).

Ventilatörün neden olduğu akciğer zedelenmesini önlemek amacıyla tidal hacmin ve tepe basınçlarının kısıtlanması önerilmektedir. Ancak bu durum hiperkarbiye

neden olabilmektedir. 1990'da CO_2 düzeyinin yükselmesine izin verilerek (permisif hiperkapni) ve tidal hacim ile hava yolu basıncını sınırlı tutarak daha düşük mortalite oranları bildirilmiştir (82).

Diğer akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ise; ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO), ekstrakorporal karbondioksit uzaklaştırılması (ECCO2R), ters oran ventilasyon (inverse ratio ventilation-IRV), likit ventilasyondur. Yeni ventilasyon stratejileri arasında ise yüksek frekanslı ventilasyon (HFV), hava yolu basınç serbestleştirme ventilasyon (airway pressure release ventilasyon - APRV) da denenmektedir.

Ayrıca prone pozisyonun da ventilasyon / perfüzyon uyumunun artması ve ventilasyonda rejyonel değişiklikler sağlayarak oksijenasyonu iyileştirdiği kanıtlanmıştır (85).

Hipovolemi ve doku perfüzyon bozukluğu yapmayan, hastanın sıvı yüklenmesini engelleyecek en düşük volüm verilmelidir. Böylece pulmoner kapiller basıncı azaltarak, zaten zedelenmiş olan alveoler kapiller membrandan dışarı sıvı kaçışı önlenmeye çalışılır. Solunum yetersizliklerinde lipitten zengin (total kalorinin %50.si), karbonhidrattan fakir (total kalorinin %30'u) bir diyet önerilmektedir. Erken enteral beslenme, hem barsaklarda villus atrofisini önlemede hem de bakteri ve toksik maddelerin translokasyonunu azaltmada son derece önemlidir. Ayrıca hastalara emosyonel destek sağlanmalı ve fizyoterapi uygulamak gereklidir (86,87).

CRP:

Hepatositler tarafından yapılan ve 5 subünitten olusmus 105 kDa molağırlığında bir polipeptiddir. IL-1, IL-6, TNF-α ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle eder. İlk defa 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karsı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile giden diğer birçok patolojik durumda ölçülebilir yüksek düzeylerde oluştuğu gösterilmiştir (88). Normal yetişkinlerin %90'nı gibi büyük çoğunluğunda normal düzeylerdeyken, doku hasarı veya inflamasyonda, 24-48 saatte normalin yüzlerce katına çıkabilir. Yarı ömrü yaklasık 19 saattir. Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'nında CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (89). İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi>5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır (90).

İmmunkompetan hastalarda, serum CRP konsantrasyonları inflamasyonun ciddiyetini gösterir. CRP, T lenfositlerine bağlanıp fonksiyonlarını baskılayarak, fagositozu artırarak, klasik kompleman yolunu aktive ederek, trombosit aktive eden faktör ile uyarılan trombosit agregasyonunu düzenleyerek inflamasyonda rol alır. CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelyal hücrelere adezyonunu önleyerek inflamatuar bölgede lökosit birikmesini azaltmaktadır (91).

CRP'nin major fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokoline veya hasarlı ve nekrotik konak hücrelerindeki fosfolipid yapılara bağlanmaktır. Kompleman aktive edici ve opsonik etkileri bu sayede oluşur. Bazı bakterilerde kalsiyum bağımlı membran hasarı, inflamatuar sitokin indüksiyonu, L-selektin ekspresyonunun inhibisyonu ile endotele lökosit adezyonunun önlenmesi, IL-1R antagonistlerinin stimülasyonu gibi biyolojik etkinliğe sahiptir. Doku hasarı ile giden hastalıklarda da bazen yeterli yükselme görülmeyebilir. CRP'nin konak immun savunmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. Ciddi infeksiyonların oldukça güvenilir bir göstergesidir. Sistemik bakteriyel infeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmustur (88,92). Yüksek seviyeleri büyük olasılıkla bakteriyel infeksiyonu gösterir. CRP eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya lökosit sayısına göre akut inflamatuar olayların daha duyarlı ve güvenilir bir göstergesidir. Serum /plazma CRP düzeyleri ESH'den daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden günler önce CRP değerleri hızla düşerek referans aralığına ulaşır (93).

CRP değerleri hastaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir, serum ve plazma düzeyleri infeksiyöz olmayan inflamatuar olaylarda (romatoid artrit (RA), kardiyovasküler hastalıklar) nonspesifik olarak yükselir, ancak inflamatuar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir (Sistemik Lupus Eritematozis (SLE), ülseratif kolit) (93).

Yapılan çalışmalarda erken dönem ARDS hastalarında plazma CRP seviyelerinin önemli derecede yükseldiği görülmüştür. ARDS patofizyolojisinde önemli rol oynayan nötrofillerin kemotaksisinde CRP önemli rol oynar. CRP; düşük konsantrasyonlarda kemotaksisi uyarır ve yüksek konsantrasyonlarda diğer karakteristik fonksiyonlarını inhibe eder (94). Yapılan deneysel çalışmalarda da CRP'nin nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği ve sonuçta alveolitin düzeldiği gösterilmiştir (95).

Sistemik enflamasyon markerı olan CRP seviyelerinin yükselmesi; ARDS hastalarında mortalitenin artması, organ yetmezliği, mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkilidir.

PENTRAXİN:

Kalıtsal bağışıklık, patojenlere karşı korunmada ilk basamaktır ve kazanılmış bağışıklığın aktivasyonunda, doku bütünlüğünün sağlanması ve onarımında büyük bir role sahiptir. Patojenleri tanıma ve doku hasarı, organizmaları tanımlayan reseptörlerle (PRRs) yönetilir (96,97). Kalıtsal bağışıklık mekanizmaları selüler ve hümoral iki sınıfı içerir. Selüler PRRs farklı görev ve yapısal gruplar içerir. Bunlar; Toll-like reseptörleri, çöpçü reseptörler, lektin reseptörleri, G protein reseptörlerdir. Hümoral sınıf ise, kollektinler (lektin bağımlı mannoz, surfaktant protein A ve D, C1q), fikolinler ve pentraxinleri içerir (98).

Pentraxinler, pentraxin alanı denen yapısal motifleriyle karakterize proteinler içeren büyük bir ailedir (98). Pentraxin ailesi, pentraxin alanında 200 amino asitlik bir karboksi terminal zinciri içerir. Bu pentamerik yapıdaki aile kısa ve uzun iki gruba ayrılır. Kısa pentraxin ailesi üyeleri olan CRP ve birlikte bulunduğu serum amiloid A (SAP) ilk tanımlanmış PRR'lerdir. CRP, inflamatuar durumlarında karaciğerde daha çok IL-6'ya cevaben sentezlenen akut faz proteinidir (96).

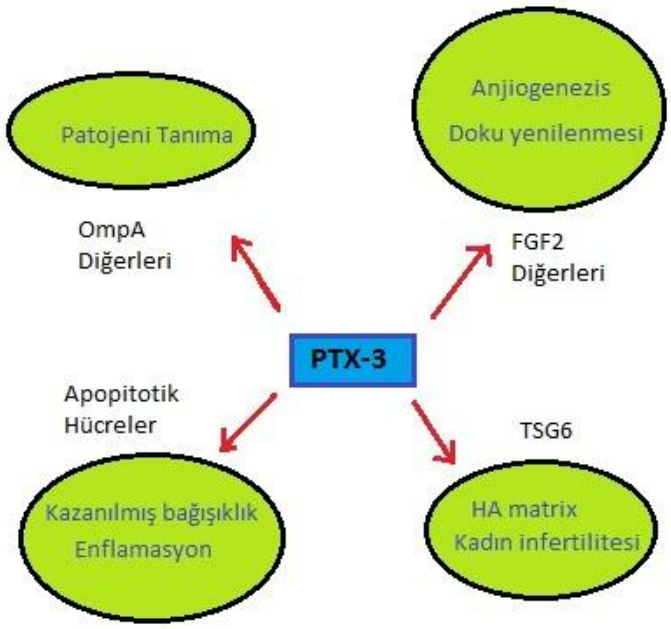
1990'lı yıllarda, endotelyal hücrelerde IL-1 bağımlı gen (PTX-3) ya da fibroblastlarda TNF stimule gen (TSG -14) diye adlandırılan bir protein sentez eden yeni bir pentraxin zinciri varlığı gösterilmiştir. Bu grup uzun pentraxin ailesidir. Uzun pentraxin olan PTX-3 ün yapısında CRP ve SAP'tan farklı olarak, 174 amino asitlik uzun amino-terminal zincir bulunur (99). İnsan PTX-3'ü 3.kromozomda (3q24-28) lokalizedir (100).

Prototip uzun pentraxin 3 (PTX-3), inflamatuar durumlarda lipopolisakkarit, TNF-α ve IL-1β'ya yanıt olarak, makrofajlar, myeloid dendritik hücreler, endotelyal ve epitelyal hücreler, kısmen nötrofiller gibi değişik hücrelerden üretilir ve salınırlar. İnsanlarda PTX-3'ün dolaşımdaki normal seviyesi oldukça düşüktür ve 2ng/ml'nin altındadır (7,101).

PTX-3, spesifik granüllerde yerleşmiştir ve mikrobiyal tanıma ile inflamatuar durumlarda salınırlar. PTX-3, nötrofillerin ekstraselüler kısımlarında yerleşmiş olabilir. Özonofiller ve bazofiller PTX-3'ün preformunu içermezler. PTX-3'ü eksik nötrofillerin patojeni tanıma ve fagositoz görevi defektiftir ve aspergillus fumigatusa karşı oluşturulan koruma nötrofil bağımlı olmaz. Dolayısıyla, nötrofiller, PTX-3 için bir rezevuardır ve salınımı için her an hazır olduğundan doğal humural immünitede önemli bir rolü vardır (102).

Myelomonositik orjinli dendritik hücreler, PTX-3'ün başlıca kaynağıdır. IL-1β, CD40 ligantı ve toll like reseptör ligantı ile PTX-3 salınımı indüklenir. Yine IL-10 ve IL-4 ile IFN-γ'nın inhibisyonuyla PTX-3 üretimi artar. PTX-3, antikorlarla benzer özelliklere sahiptir. Patojeni tanır, mikrobiyal aktiviteyi tanımlar, komplemanı aktive eder, fagositlerle tanınmayı kolaylaştırır. IL-10, B hücre farklılaşmasını ve antikor üretimini indükler. Dolayısıyla IL-10 doğal immünitenin (PTX-3) ve kazanılan immünitenin (antikor) humoral kısmını indükler (103).

PTX-3, klasik yapılı pentraxinlerin bağlandıkları fosfoetonalamin, fosfokolin, çeşitli şeker grupları, tip-4 kollojen, jelatin ve fibronektin ligantlarına bağlanmazlar, özellikle kompleman komponenti olan C1q'ya yüksek afiniteleri vardır (104). Klasik pentraxinlerden farklı olarak, PTX-3 C1q ile kalsiyumdan bağımsız çalışır. CRP ve serum amiloid proteini (SAP) gibi, apopitotik hücrelere bağlanırlar ve onların tanınmasını inhibe ederler. Ayrıca PTX-3, salmonella typhimurium, aspergillus fumigatus, pseudomonas aeroginosa, paracoccidioides brasiliensis gibi belli patojenlere bağlanırlar. Mikrobiyal bazı kısımlar, PTX-3 tarafından tanınır. Bu tanınma lipopolisakkaritlere bağlanma ile olmaz. Galaktomannan, outer membran protein A gibi bazı mikrobiyal kısımlar PTX-3 ile tanınarak mikroorganizmaya bağlanır (105,106). Ayrıca PTX-3, bir matriks komponenti ve inflamasyonla ilişkili olan TNF-α'nın indüklediği protein 6'ya (TSG-6) da bağlanır. TSG-6'ya bağlanarak kadın fertilitesi için önemli olan, hyaluronik asitçe zengin ekstraselüler matriksin toplanması için de görev yapar. PTX-3, fibroblast growth faktör-2 (FGF-2)'ye de bağlanır. Diğer FGF ailesi ya da sitokin ve kemokinlere bağlanmaz. FGF-2'nin anjiogenik aktivitesi PTX-3 tarafından bloke edilir (96,107). (PTX-3'ün fonksiyonları Şekil 2'de gösterilmiştir)



Şekil 2: PTX-3'ün fizyolojik görevleri (108).

Endotelyal hücrelerde PTX-3'ün doku faktörü (TF) sentezini artırdığı ve monositlerde PTX-3'ün TF salınımını yönettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Vasküler hasarda inflamatuar yanıt esnasında fibrin depolanması gerçekleşir. PTX-3 de TF'yi artırarak trombogeneziste ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (109,110).

PTX-3'ün invivo kinetiğini belirlemek için yapılan çalışmalarda lipopolisakkarit uygulanan farelerin iskelet kasında, overlerinde ve kalp kasında PTX-3'e rastlanılmıştır. PTX-3 gen regulasyonu açısından %92 gibi yüksek bir oranda insan ve fareler benzerlik göstermektedir. İn vitro çalışmalarda çeşitli hücre tipleri primer inflamatuar sinyal mediatörü olarak PTX-3 salgılamaktadır (101). PTX-3'ün lokal üretimi ilerlemiş aterosklerotik plaktan da gerçekleşir (111).

PTX-3 seviyeleri sadece inflamatuar durumlarda değil, akut myokard infarktüsünde de yükselir. Yine yapılmış başka çalışmalarda da iskemik kalp hastalıklarında da PTX-3 seviyelerinin prognozla ilişkili olduğu, hastalığın derecelenderilmesinde ve uzun dönemde gelişebilecek iskemik kardiyomyopatinin temelini oluşturduğu konjestif kalp yetmezliğinin belirlenmesinde değerli olduğu saptanmıştır (112,113).

İnsanlarda yüksek PTX-3 seviyesi ile sepsisin mortalitesi ve morbiditesi arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Küçük damar vaskülitinde, sistemik skleroziste,

SLE, RA, Wegener Granulomatozis, Churg Strauss Sendromunda yüksek serum PTX-3 seviyelerine raslanılmıştır. Ayrıca bu hastalıklarda PTX-3 seviyeleri tedaviye yanıtın ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (114). Yine PTX-3 geninin eksik olduğu kobaylarda ciddi bir fertilite kusuru gözlenmiştir. Bu infertilite durumu, oositlerin merkezden yayılımı yerine düzensiz bir şekilde bozuk bir ekstraselüler matrikste yayılmaları ile karakterize ooforus kümelenmesine bağlıdır (107).

APACHE-II:

Yoğun bakım ünitelerinde yeni klinik çalışmalara temel oluşuracak, yoğun bakım tedavisi gerektiren hasta gruplarının tanınmasını kolaylaştıracak, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesini, prognozun önceden tahmin edilebilmesini ve değişik merkezlerdeki yoğun bakım ünitelerinin sonuçlarının karşılaştırılmasını sağlayacak standart bir sınıflama sistemi ile ilgili çalışmalar 1970'li yıllardan bu yana devam etmektedir (115,116). Yoğun bakım hastalarında kullanım için iki ana tipte skorlama sistemi geliştirilmiştir:

1.Hayatta kalma (mortalite) gibi esas olarak tek bir son noktaya yönelik olanlar (APACHE-II (Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi skoru), SAPS-II (Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru), MPM (Mortalite olasılık modeli))

2.Organ disfonksiyon skorlarını da içeren morbiditeyi tanımlamaya yönelik olanlar. (MODS(Çoklu organ disfonksiyon skoru, SOFA (Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi), LODS (Lojistik organ disfonksiyon sistemi)) (117).

Knaus ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur (118).

APACHE puanlama sistemi, hasta sağlığı açısından önemli bulunan çok sayıda değişkenin uygun şekilde bir araya getirilerek hastalık şiddetinin tespitine yarayan sübjektif bir yöntemdir. Kullanılması güç olmasına rağmen bu sistem, yoğun bakım üniteleri için hastalık şiddeti tayininde kullanılan ilk nicel yöntem olarak yaygın ilgi görmüştür. 7 majör organ sistemine ait 34 fizyolojik ölçümün her birine belirlenmiş bir gösterge çizelgesi yardımı ile verilen 0–4 arası puanların toplamı akut fizyoloji skorunu oluşturur (118,119) (Tablo 7'de gösterilmiştir).

Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılmasının, yoğun bakımda geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler yapılması esastır. Toplam akut fizyoloji skoru hastalığın ciddiyetini gösterir (116,117).

APACHE sisteminin ikinci bölümünü oluşturan kronik sağlık durumu ise akut hastalıktan önceki 6 aylık dönemde sağlıklı bir bireyi ile ciddi kronik organ yetmezliği arasında değişen durumları ifade eder. Oluşturulan bu ilk APACHE sistemi hasta grupları üzerinde uygulanmış ve risk belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olarak önerilmiştir (118).

Ancak bu sistem rutin kullanım için karmaşık olduğundan yeniden düzenlenerek basit, klinik olarak daha kullanışlı olan APACHE-II sistemi oluşturulmuştur. 1985 yılında APACHE puanlama sisteminin yeni bir versiyonu olan APACHE-II kullanıma girmiştir. APACHE-II sistemi çok sayıda fizyolojik degişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de ihtiyaç göstermektedir (117).

Hastaların fizyolojik rezervin belirlenmesi düşüncesi APACHE-II dışındaki sistemlerin hiçbirinde yoktur. APACHE-II hergün tekrarlanabilir, noninvazivtir (115).

APACHE-II her bir hasta için, hastanın mortalite olasılığının hesaplanmasını sağlayan bir lojistik regresyon modeli kullanmaktadır. APACHE-II puanlama sistemi kullanıma girdigi günden bu yana yoğun bakımda hasta degerlendirmek için en çok kullanılan sistemdir.

APACHE-II' de fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu belirlemede deger kaybı olmayacak sekilde 34' den 12' ye indirilmistir. Bu sistemde, daha az sıklıkla ölçülen serum osmolaritesi, laktik asit ve anerji için cilt testi gibi APACHE-I' de yer alan fizyolojik ölçümler iptal edilmiş; kanda üre nitrojen (BUN) değeri gibi yerine daha spesifik olan serum kreatinin degeri alınmış ve serum bikarbonatı yerine arteriyel pH kullanılmıştır. Daha sonraki indirgemelerde ise klinikte gerekli olan degişkenler sabit tutulmak koşulu ile ek fizyolojik ölçümlerin prognoz üzerine olan etkileri dikkatli bir şekilde, değerlendirilmiştir. İptal edilen her bir değisken için öngörülen sistem yeniden düzenlenmiş, orijinal APACHE sistemiyle karşılaştırılmış ve bunun sonucunda tüm vital sistemlerdeki fizyolojik bozulmaları yansıtan en düşük değişken sayısı 12 olarak bulunmuştur (120). Mümkün olabilen maksimum APACHE-II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir (117).

A.Akut Fizyolojik Değerler (APS)	**+4**	**+3**	**+2**	**+1**	**0**	**-1**	**-2**	**-3**	**-4**
Rektal ateş (^oC)	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ort.kan basıncı (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Nabız/dak.	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Solunum hızı/dak.	>50	35-49		25-34	12-24	10-11		6-9	<5
Oksijenasyon									
insp.vol>500 cc, A-aDO_2	>500	350-499	200-349		<200				
insp.vol<500 cc, PaO_2					<70	61-70		55-60	<55
Arteryel pH	>7.7	7.6-7.69		2.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K (mMol/L)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Na (mMol/L)	>180	160-129	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum Kreatinin	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (1000/mm3)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1.2-2.9		<1
Glaskow Koma Skoru									

B.Yaş Skoru	
Yaş (yıl)	Puan
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

C.Kronik Sağlık Durumu		
	Elektif Operasyon Puanı	Non-operatif ve acil hastalarda
Karaciğer (Biopsi ile kanıtlanmış siroz. B-Kanıtlanmış portal hipertansiyon Üst GİS kanamalı portal hipertansiyon,Hepatik yetmezlik-Ansefalopati)	2	5
Kardiyovasküler (NYHA Class IV)	2	5
Solunum kronik restriktif, obstrüktif veya vasküler hastalık, B-ispatlanmış kronik hipoksi, hiperkapni, ağır pulmoner hipertansiyon	2	5
Renal	2	5
İmmünsüpresif	2	5

Tablo 7. APACHE-II (Akut Physiologic and Chronic Health Evaluation) (A+B+C) (A - APS, B-Yaş skoru, C-Kronik Sağlık Durumu)

Azalmış fizyolojik rezervi yansıtan kronolojik yaş, akut hastalık durumunda hastalık şiddetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğundan; bu parametre APACHE-II sistemine ağırlık puanlarıyla birlikte eklenmiştir (120).

APACHE-II sisteminde ciddi organ sistem bozuklugu veya immun süpresyon öyküsü olan, opere edilmemiş veya acil cerrahi yatışlara (operasyondan sonra) 5 puan verilirken; benzer elektif yatışlara 2 puan verilmiştir. Knaus ve ark. mortalite riskinin belirlenmesi için değişik temel hastalık katsayıları kullanımını sağlayacak bir indeks oluşturmuş ve APACHE-II' ye bağımlı olarak mortalite riskinin hesaplanmasını formüle etmişlerdir (115).

MATERYAL METOD:

Bu prospektif, randomize çalışma için, Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırma Merkezi Etik Kurul Başkanlığı'nın 15.05.2009 tarih ve 4 no'lu toplantısında alınan karar ile onay alındı. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip edilen, yatışlarından sonra ilk 24 saat içinde entübe edilen ve 1994 American Collage of Chest Physician / Society konferans kriterlerine göre primer ARDS / ALI tanısı alan hastalar üzerinde yapıldı. Klinik çalışmalarda etik yönetmelikler ve uygulanacak tüm kurallar dikkate alındı. Ağustos 2009 - Aralık 2010 tarihleri arasında anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatan primer ARDS / ALI tanılı 50 hasta çalışmaya alınması planlanmıştır. Ancak bu süre zarfında belirlenen kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan ve şuur durumlarının yetersiz olanlarından ise birinci derece yakınlarından bilgilendirilmiş onam formları doldurularak rızaları alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1.18 yaş üstü ve 70 yaş altında hastalar

2.Amerian College of Chest Physician / Society konferans kriterlerine göre tanımlanan ARDS ve ALI tanısı konulmuş hastalar

3.Primer ALI/ARDS'li hastalar

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

1. Başka yoğun bakım ünitelerinden transfer edilmiş hastalar,
2. 18 yaş altı hastalar,
3. Malinitesi olan hastalar,
4. Kronik karaciğer yetmezliği olanlar,
5. İmmunsupresyon nedenli olanlar,
6. Radyoterapi veya kemoterapi alan hastalar
7. Sekonder ALI/ARDS'li hastalar
8. PTX-3 düzeyini etkileyecek (vaskülit, sistemik sklerozis (SS), sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA), wegener granülomatozis (WG), churg-strauss sendromu gibi) hastalığı olanlar

Klinik veri ve plazma/serum toplanması:

Belirenen kriterlere uyan hastaların yatış anında yaş, cinsiyet, ağırlık, etiyoloji ve APACHE-II skorları kaydedilmiştir. Entübasyondan sonraki ilk 24 saat içersinde ve yoğun bakım ünitesinden çıkana kadar 4.,8.,12., günlerde CRP, PTX-3, TNF-α, IL-1β' nın plazma değerleri için numuneler alındı. Her bir örnek toplama esnasında hastaların arterial kan gazlarını, akciğer hasar durumunu, lökosit (WBC), trombosit, nötrofil düzeylerini kaydettik. Hastalardan toplanan bu numuneler, rutinde alınan kanlar ile birlikte toplanmıştır.

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışından itibaren ilk 24 saat içersinde, bronkoalveoler lavaj sıvıları da standart bir teknikle alınarak, varsa ALI/ARDS'ye neden olabilecek patojen saptanmaya çalışıldı. Radyografik olarak belirlenmiş hasarlı bölgeye bronkoskopi (Karl storz-endoskope, fiberoptik, outer diameter:5mm, Ref:11301BN1, SN:20190555, Qualitötssicherung, Almanya) ile aseptik olarak endotrakeal tüpten girilerek ulaşıldı. Ardından % 0.9 NaCl'den (20ml x 4) ilgili loba damlatıldı ve aspire edildi. Elde edilen lavaj sıvıları mikrobiyolojiye gönderilerek, uygun yöntemlerle değerlendirilmesi sağlandı ve gelen sonuçlar kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalardan 12. güne ulaşmadan klinikleri düzelen yoğun bakım ünitesinden servise nakledilen hastaların yatış, 4. ve 8. gün değerleri ile 8. güne ulaşmadan exitus olan olguların ise yatış ve 4. gün değerleri kaydedildi.

Hastalardan alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal testler, tam kan sayımı, arter kan gazları, CRP, IL-1β, TNF-α, PTX-3 değerleri hastanemiz biyokimya, hematoloji, mikrobiyoloji laboratuarlarında çalışıldı. PTX-3, IL-1β, TNF-α dışındaki değerlerin düzeyleri anında ölçülürken, bu değerler için ayrılan kan örnekleri antikoagülanlı tüpe alınıp 3000 devirde 3 dakika santrifüj edilip plazmaları ayrıldıktan sonra örnekler çalışma yapılıncaya kadar -80^{o}C'de muhafaza edildi.

TNF-α ve IL-1β parametreleri ticari olarak sağlanabilen ELİSA kitleriyle çalışıldı (invitrogen TNF-α katalog no: KHC 3011; IL-1β katalog no: KHC 0011, Amerika). Numuneler, -80^{o}C'den çıkarıldı, -20^{o}C'ye, sonra +4^{o}C'ye konularak kitlerle çalışmaya uygun hale getirildi. Numunelere kitlerin içinden çıkan prosedür uygulandı. Biyotin konjugattan 100 ml ekleyip oda ısısında 2 saat boyunca inkübasyona bırakıldıktan sonra yıkama solüsyonuyla 4 kere yıkandı ve aspire edildi. Ardından 100 ml Strepravidin-HRP ile 30 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Yine yıkama solüsyonuyla 4 kere daha yıkanıp, aspire edildikten sonra, 100 ml Stabilize kromogen ile 25 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Son olarak 100 ml stop solüsyonundan

eklenip, nihai işlem tamamlandıktan sonra tüm numune ve standartlar microplate ile 450 nm'de optik dansiteleri tespit edildi. Standart eğrilere göre konsantrasyonları belirlendi.

PTX-3 parametresi için ticari olarak elde edilen ELISA kitiyle çalışıdı (CUSABIO BIOTECH CO., LTD. katalog no: CSB-E12926h, Çin). Numuneler, -80^{o}C'den çıkarıldı, -20^{o}C'ye, sonra +4^{o}C'ye konularak kitle çalışmaya uygun hale getirildi. Numunelere kitin içinden çıkan prosedür uygulandı. Öncelikle spesifik PTX-3 antikorlarıyla kuyucuklardan oluşan ELİSA tabağı kaplandı. 100 ml standart ya da numuneler eklendikten sonra yapıştırıcı striplerle kaplandı ve 2 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. 100 ml Biotin-antibody solüsyonundan eklenip oda ısısında 1 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra 3 kere yıkama solüsyonunda yıkandı. Ardından 100 ml HRP-avidin (Horseradish Peroksidaz) solüsyonunda oda ısısında 1 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra yıkama solüsyonuyla 5 kere yıkanıp aspire edildi. 3,3,5,5 tetrametil-benzidin (TMB) substratından 90 ml ekleyip 10-30 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Sadece PTX-3 içeren örnekler, biotinle konjuge antikor ve enzimle konjuge Avidin ile karşılaşınca bir renk değişikliği sergiler. Son olarak 50 ml sülfirik asit solüsyonundan eklenip, enzim substrat reaksiyonu tamamlandıktan sonra, meydana gelen renk değişikliği, microplate readerda 450nm'de optik dansiteler olarak tesbit edildi. Standart eğrilere göre konsantrasyonlar hesaplandı (microplate reader: biotek, mikroplate washer: biotek FX50, mikroplate shaker: biotek FX50).

İstatiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatiksel analizler için, SPSS (Statiscal Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Hastaların, 1 ile 4.gün, 4 ile 8.gün, 1 ile 8.günler arasındaki WBC, nötrofil, trombosit, CRP, IL-1β, PTX-3 karşılaştırmaları Wilcoxon Signed Ranks Testi, yaşayanlar ve yaşamayan hastaların aynı değerlerin 1 ile 4. Günler arasındaki karşılaştırmaları Npar testi ile yapıldı. Tüm hastaların demografik verileri Mann-Whitney-U Testi ve T-testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR:

Bu çalışmaya, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin izni ve olguların yazılı aydınlatılmış onamı alınarak Ağustos 2009 – Aralık 2010 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon servisinde ARDS tanısı ile takip edilen toplam 36 olgu dahil edildi. Belirtilen süre içersinde primer ARDS kriterlerine uyan daha fazla hasta gelmemiştir. Olguların 16'si kadın (%45,5); 20'si erkek (%55,5) idi. Olguların demografik özelliklere göre dağılımları tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8: Olguların demografik özelliklere göre dağılımı

	Tüm Hastalar (n=36)	**P Değeri**
Yaş (yıl)	54.06±15.76	0.093
Ağırlık (kg)	71.44±8.82	0.636
Cinsiyet (E/K)	20/16	-
APACHE-II skoru	22,638±7,38	

Olgular arasında yaş, ağırlık ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

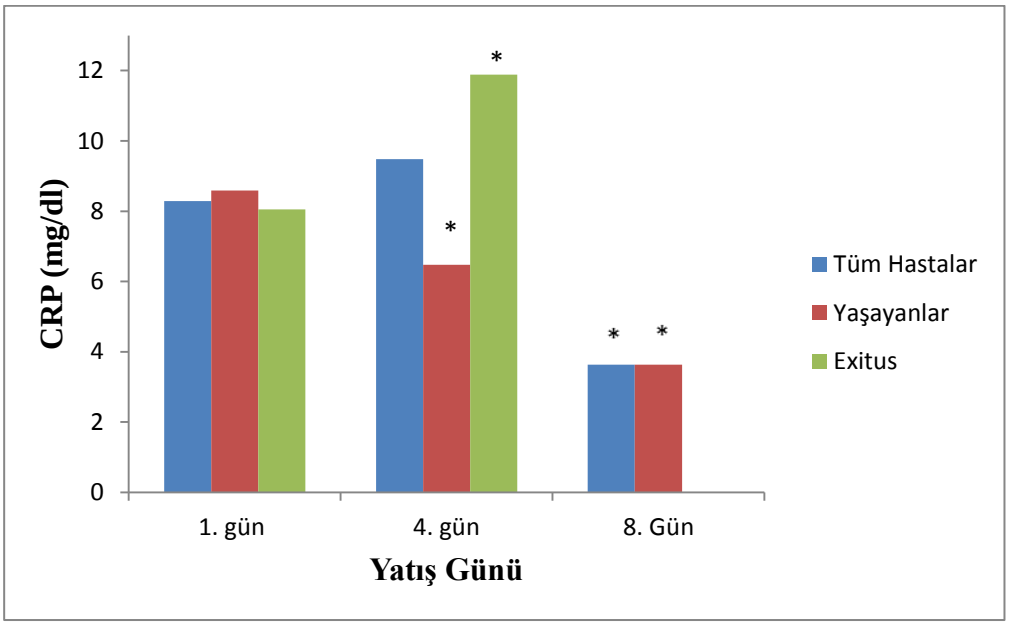
Araştırmaya alınan 36 olgudan takibi sırasında eksitus olan 20 olgunun 1. ve 4. günlerde; tedavisi tamamlanıp yoğun bakım ünitesinde taburcu edilen 16 olgunun ise 1., 4. ve 8. günlerde kanları alınarak laboratuar incelemeleri yapıldı.

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki CRP değerleri Tablo 9'da, bu değerler grafiksel olarak Şekil-3'de verilmiştir.

Tablo 9: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki CRP değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	8,289±5,98	9,481±5,39	3,638±1,27	0,441	0,001*	0,001*
Yaşayanlar (n=16)	8,586±5,27	6,473±3,28	3,638±1,27	0.121	0.001*	0.001*
Exitus (n=20)	8,052±6,61	11,887±5,59	-	0.036*	-	-

Tüm olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki CRP değerleri karşılaştırıldığında, yatışında yüksek olan değerler; 4. günde 1. güne göre yükseldiği tesbit edilirken, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,441). Tüm olguların 8. gün CRP değerleri 1. ve 4. günlere göre daha da anlamlı olarak düştü (p=0,001). Yaşayan olgularda yatışında yüksek olan değerler, 4. günde 1. güne göre düştü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,121). Yaşayan olguların 8. gün CRP değerleri 1. ve 4. günlere göre anlamlı olarak düştü (p=0,001). Exitus olan olgularda yatışında yüksek olan değerlerin 4.günde anlamlı olarak yükseldi. (p=0,036).



*p<0,05

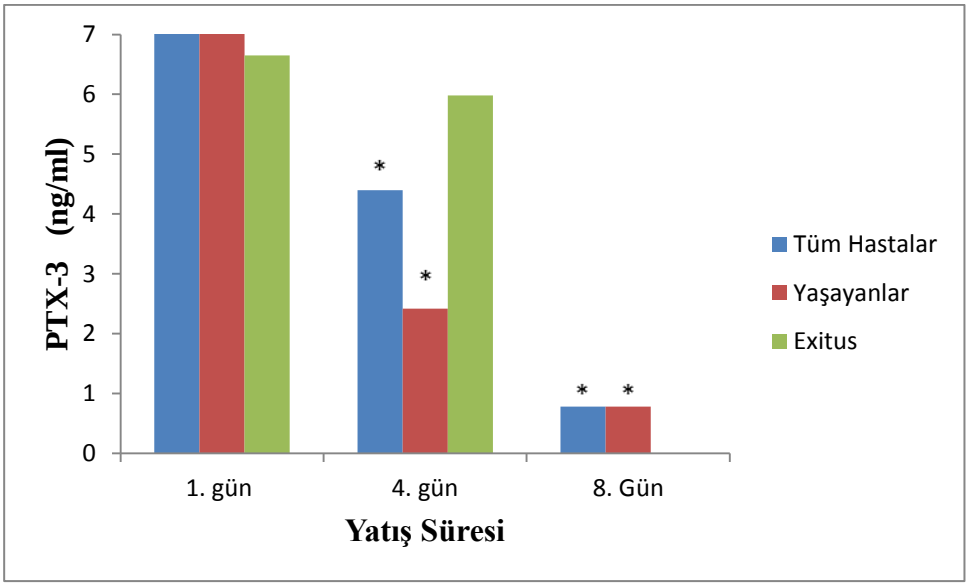
Şekil-3: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki CRP değerleri.

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki PTX-3 değerleri Tablo 10'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil-4'de verilmiştir.

Tablo 10: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki PTX-3 değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	7,072±1,91	4,399±2,54	0,780±0,61	0,000*	0,000*	0,000*
Yaşayanlar (n=16)	7,602±1,77	2,418±1,10	0,780±0,61	0,000*	0,000*	0,000*
Exitus (n=20)	6,648±1,96	5,98±2,23		0,100*	-	-

Tüm olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki PTX-3 değerleri karşılaştırıldığında, yoğun bakım ünitesine girişte çok yüksek olan değerler; 4. ve 8. günlerde 1. güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0,000) ve tüm olguların 8. gün PTX-3 değerleri 4.güne göre de anlamlı olarak düştüğü (p=0,000), normal değerine ulaştığı tesbit edildi. Yaşayan olgularda da yatışında yüksek olan değerler, aynı şekilde 4. ve 8. günlerde 1. güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0,000); 8. günde de 4. güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0,000) ve klinik olarak düzelen hastaların 8. gün PTX-3'ün normal değerlerine ulaştığı tesbit edildi. Exitus olan olgularda yatışında yüksek olan değerler 4.günde de yüksek kalmaya devam etti (p=0,100).



* p<0.05

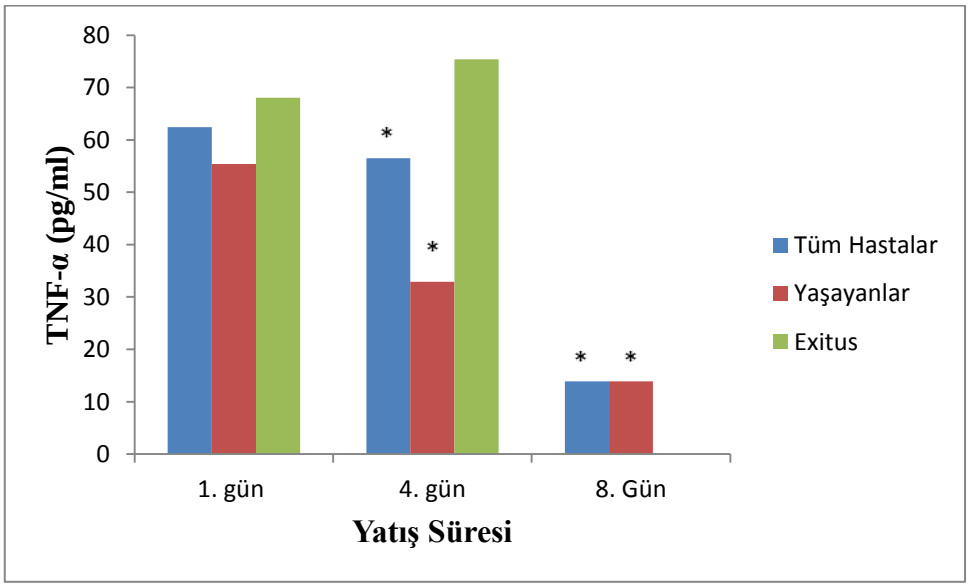
Şekil-4: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki PTX-3 değerleri

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki TNF-α değerleri Tablo 11'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil 5'de verilmiştir.

Tablo 11: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki TNF-α değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	62,430±36,41	56,510±41,50	13,902±7,80	0,055	0,001*	0,000*
Yaşayanlar (n=16)	55,373±34,816	32,896±15,66	13,902±7,80	0,001*	0,001*	0,000*
Exitus (n=20)	68,077±37,55	75,402±46,20		0,433	-	-

Olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki TNF-α değerleri karşılaştırıldığında ilk gün yüksek olan TNF-α değerlerin tüm olguların 4. günde 1. güne göre düştüğü (p=0,055), 8.günde ise 4.güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0,001) ve 1. güne göre de daha da düştüğü (p=0,000) bulundu. Yaşayan olgularda da yoğun bakım ünitesine kabulünde yüksek olan değerlerin 4. günde 1. güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0,001), 8. günde ise 4. güne (p=0,001) ve 1. güne (p=0,000) göre anlamlı olarak düştüğütesbit edildi. Eksitus olan olgularda ise değerler yüksek kaldı veya biraz daha yükseldi (p=0,433).



* p<0.05

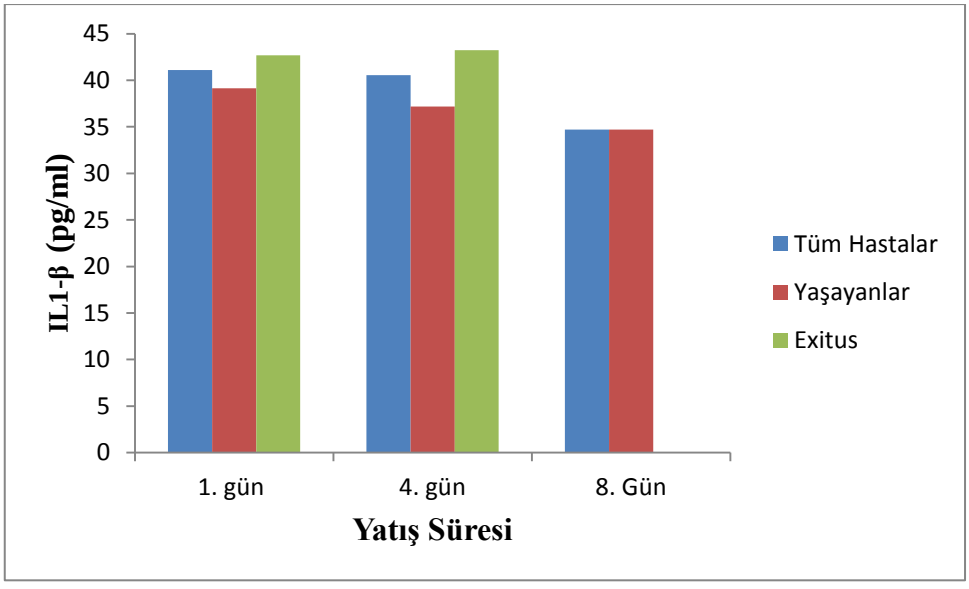
Şekil 5: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki TNF-α değerleri.

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki IL1-β değerleri Tablo 12'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil 6'de verilmiştir.

Tablo 12: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki IL1-β değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. **gün**	**4. gün**	**8. Gün**	**1 – 4 Gün P Değeri**	**4 – 8 Gün P Değeri**	**1 – 8 Gün P Değeri**
Tüm Olgular (n=36)	41,108±22,04	40,543±24,17	34,712±19,57	0,465	0,162	0,078
Yaşayanlar (n=16)	39,153±16,63	37,162±20,62	34,712±19,57	0,660	0,162	0,078
Exitus (n=20)	42,671±25,90	43,247±26,90		0,444	-	-

Olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki IL-1β değerleri karşılaştırıldığında ilk gün yüksek olan değerlerin tüm olgularda 4.günde 1.güne göre az bir oranda düştü (p=0,465), 8. günde ise 1.güne (p=0,078) ve 4. güne göre (p=0,162) düştü, fakat bu düşüşler istatiksel olarak anlamlı değildi. Yaşayan olgularda 4. (p=0.660) ve 8. günlerde (p=0,078) 1. güne göre düştüğü ancak istatiksel olarak bir anlamlı farklılık olmadığı gözlendi. Eksitus olan olgularda ise değerler yüksek kalmaya devam etti (p=0,444).



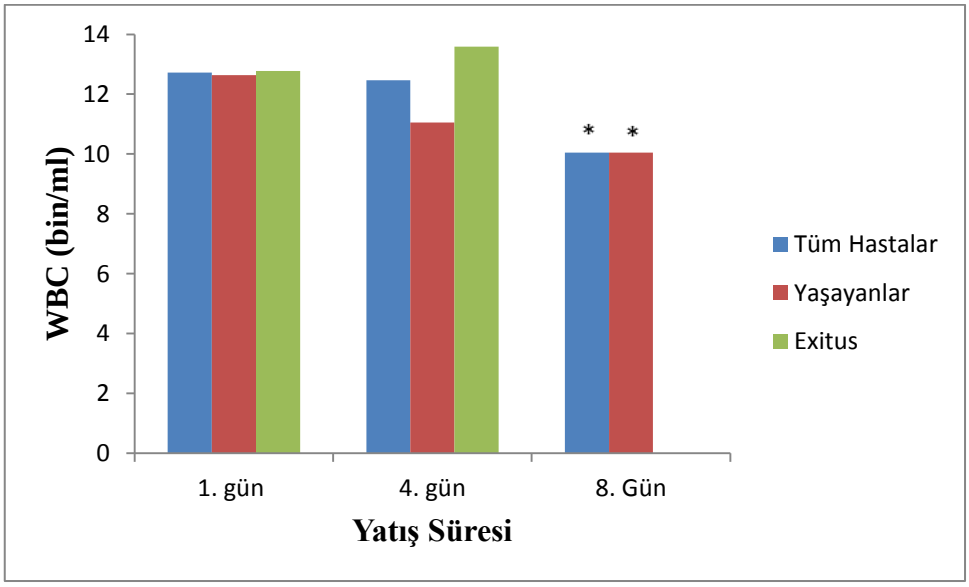
Şekil 6: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki IL1-β değerleri.

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki lökosit değerleri Tablo 13'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil 7'de verilmiştir.

Tablo 13: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki WBC değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	12,717±6,25	12,461±3,71	10,050±2,74	0,747	0,301	0,015*
Yaşayanlar (n=16)	12,638±4,60	11,056±3,29	10,050±2,74	0,148	0,301	0,015*
Exitus (n=20)	12,780±7,43	13,585±3,71		0,563	-	-

Olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki WBC değerleri karşılaştırıldığında ilk gün yüksek olan değerlerin tüm olgular için 4. günde 1. güne göre az oranda değiştiği (p=0,747), 8. günde 4. güne göre düştüğü (p=0,301) tesbit edilirken, bu düşüşler istatiksel olarak anlamlı değildi. 8. günde ise 1. güne göre anlamlı olarak düştü (p=0,015). Yaşayan olgularda ise, 4. günde 1. güne göre düştüğü fakat istatiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0,148), 8. günde 4. güne göre biraz daha düştüğü (p=0,301) ve 1. güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0.015) tesbit edildi. Eksitus olan olgularda ise değerler yüksek kalmaya devam etti (p=0,563).



* p<0.05

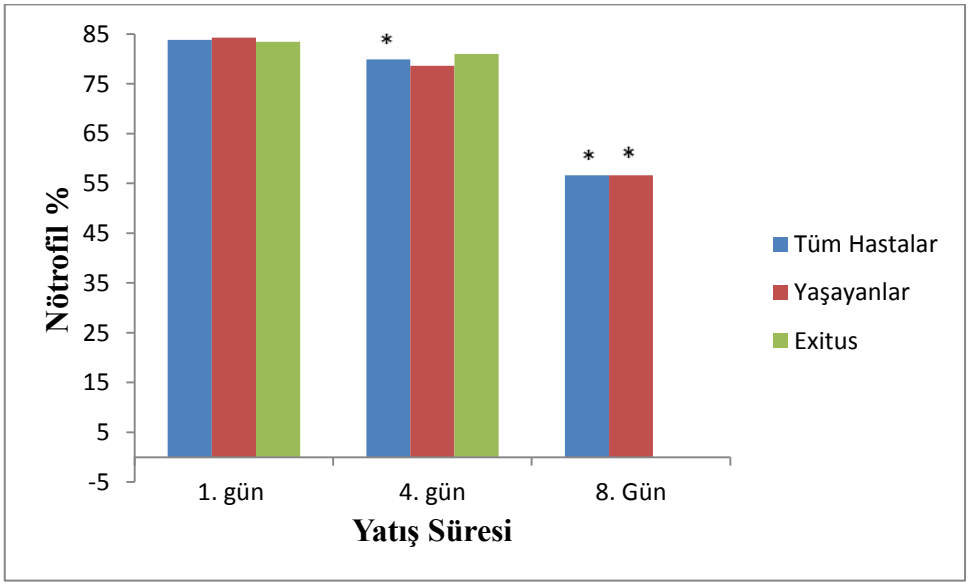
Şekil 7: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki WBC değerleri.

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki Nötrofil Yüzdesi değerleri Tablo 14'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil 8'de verilmiştir.

Tablo 14: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki Nötrofil Yüzdesi değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	83,806±17,16	79,917±16,84	56,645±29,60	0,025*	0,003*	0,001*
Yaşayanlar (n=16)	84,250±10,04	78,625±10,55	56,645±29,60	0,061	0,003*	0,001*
Exitus (n=20)	83,451±21,51	80,951±20,78		0,167	-	-

Olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki nötrofil yüzde değerleri karşılaştırıldığında ilk gün yüksek olan değerler tüm olgularda 4. günde 1. güne göre anlamlı olarak düştüğü (p=0,025), 8. günde ise 1. güne (p=0,001) ve 4. güne göre (p=0,003) anlamlı olarak düştüğü tesbit edildi. Yaşayan olgularda ise 4. günde 1. güne göre düşmüş olarak bulundu, fakat bu düşüş istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,061). 8. gün kan aldığımız klinik olarak düzelen olgularda 1. güne (p=0.001) ve 4. güne göre (p=0,003) anlamlı olarak düştüğü tesbit edildi. Eksitus olan olgularda ise değerler yüksek kalmaya devam etti (p=0,167).



* p<0.05

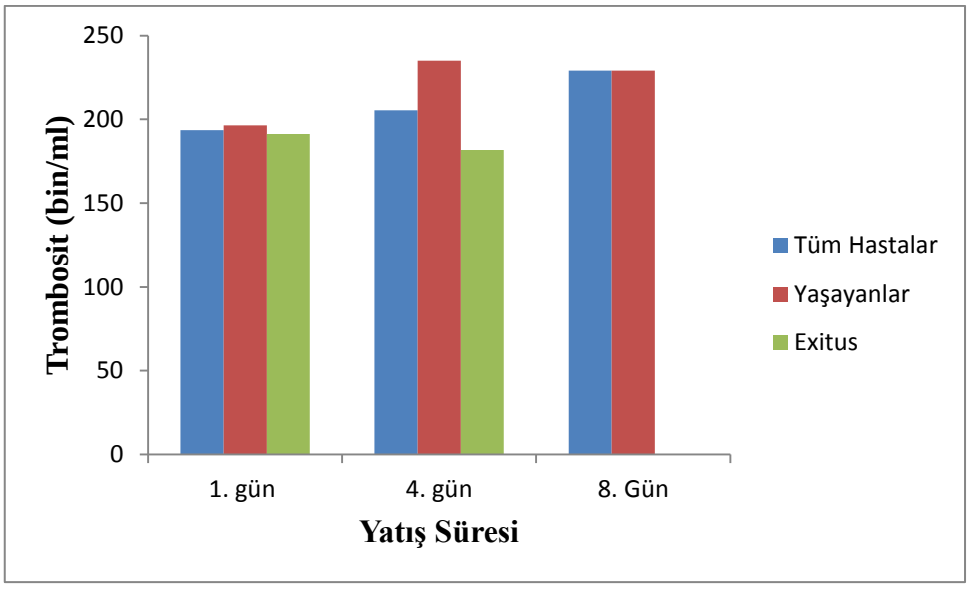
Şekil 8: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki nötrofil yüzdesi değerleri.

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki trombosit değerleri Tablo 15'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil 9'de verilmiştir.

Tablo 15: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki trombosit değerleri (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	193,56±88,48	205,42±110,81	229,06±91,91	0,350	0,796	0,121
Yaşayanlar (n=16)	196,44±92,90	234,94±122,49	229,06±91,91	0,063	0,796	0,121
Exitus (n=20)	191,25±87,15	181,80±97,23		0,538	-	-

Olguların 1, 4 ve 8.günlerdeki trombosit değerleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.



Şekil 9: Olguların 1., 4. ve 8. Günlerdeki trombosit değerleri.

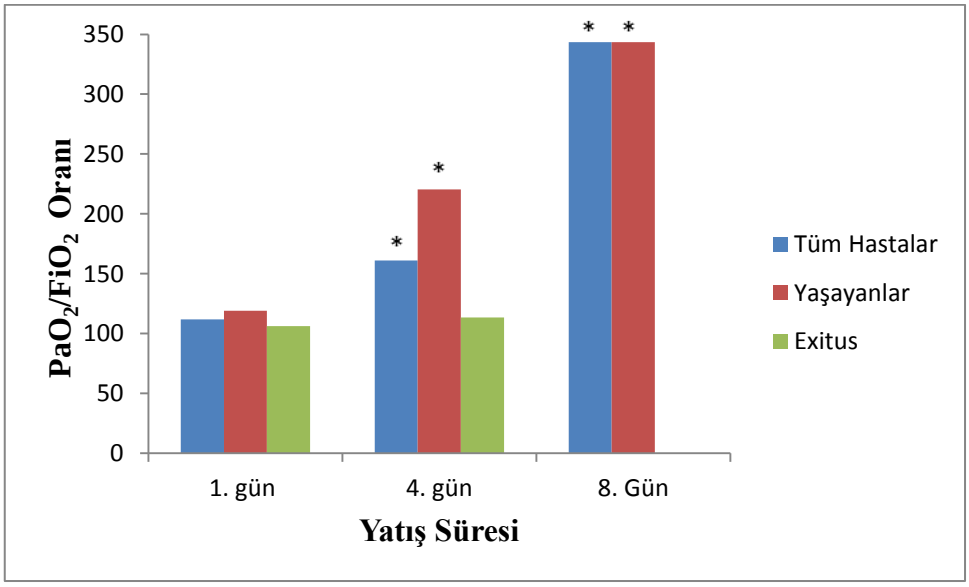
Yaşayan ve exitus olan olgularda trombosit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Olguların geneline, yaşayanlara ve eksitus olanlara ait 1., 4. ve 8. günlerdeki PaO_2/FiO_2 Tablo 16'de, bu değerler grafiksel olarak Şekil 10'de verilmiştir.

Tablo 16: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki PaO_2/FiO_2 skorları (Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir).

	1. gün	4. gün	8. Gün	1 – 4 Gün P Değeri	4 – 8 Gün P Değeri	1 – 8 Gün P Değeri
Tüm Olgular (n=36)	111,972±31,11	161,083±66,37	343,500±81,28	0,000*	0,000*	0,000*
Yaşayanlar (n=16)	119,000±41,38	220,562±52,74	343,500±81,28	0,001*	0,000*	0,000*
Exitus (n=20)	106,350±18,88	113,500±23,58		0,184	-	-

Olguların 1, 4 ve 8. günlerdeki PaO_2/FiO_2 değerleri karşılaştırıldığında ilk gün düşük olan değerler tüm olgularda 4. ve 8. günlerde 1. güne göre anlamlı olarak yükseldi (p=0,000). Yaşayan olgularda 4. günde 1. güne göre anlamlı olarak yükseldiği tesbit edildi (p=0,001). 8. günde, 1. ve 4. günlere göre daha da yükseldi (p=0,000). Eksitus olan olgularda ise 4. günde ilk güne göre düşük kalmaya devam ederken, bu düşüş istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,184).



* p<0.05

Şekil 10: Olguların 1., 4. ve 8. günlerdeki PaO_2/FiO_2 skorları.

İlk gün PTX-3 yüksek seviyesinden sonra yaşayan olgularda erken dönemde PTX-3 seviyelerinin düştüğünü ve yoğun bakım ünitesinden çıkmadan normal değerlerine ulaştığını tesbit ettik. Eksitus olan olgularda ise yüksek seviyeleri devam etti. PTX-3 seviyeleri yaşayan ve eksitus olan olgularda 4. günde istatistiksel olarak önemli bir farklılık gösterdi. 4. günde PTX-3 seviyeleri eksitus olan olgularda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. CRP seviyelerinin yaşayan olgularda anlamlı olarak düştüğü, ancak yoğun bakım ünitesinden çıkana kadar normal sınırlarına ulaşmadığı belirlendi. Eksitus olan olgularda ise, CRP seviyeleri daha da yükselmiş ya da yükselen değerlerin sebat ettiği görüldü. TNF-α seviyeleri de PTX-3 seviyelerine paralel olarak ilk gün en yüksek seviyesinden sonra yaşayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü. PTX-3 seviyelerinin APACHE-II skorlaması ve PaO_2/FiO_2 oranlarıyla da ilişkili olarak değiştiğini gördük. ALI/ARDS'li olgularda akciğer hasarı, klinik seyir ve PTX-3 arasında anlamlı bir ilişki olduğu tesbit edildi.

Ayrıca hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında etken olabilecek mikroorganizmaları belirlendi. 9 hastada pseudomonas aeruginosa, 7 hastada klebsiella pnömonia, 10 hastada ise stafilokokkus aureus üredi.

TARTIŞMA:

ARDS, akciğerde proteinden zengin sıvının pulmoner interstisyum ve alveoler boşluğa eksudasyonuna, diffüz pulmoner infiltrasyonlara, ciddi hipoksemiyle birlikte oksijen alışverişindeki değişikliğe yol açan ve total torasik kompliyansı azaltan diffüz dolaşımsal hasardır. Akut akciğer hasarı, endotelyal ve epitelyal bariyerin bozulduğu akut inflamasyon durumudur. Alveoler kapiller membran bütünlüğünün bozulması, aşırı miktarda transepitelyal nötrofil göçü, proinflamatuar sitotoksik medyatörlerin salınımı ALI / ARDS'nin hücresel karakteristikleridir (24, 25). ALI ve ARDS'de mortalite ve morbiditeyi tahmin eden, inflamatuar ve koagülasyon kaskadıyla ilişkili biyomarkerlar epitelyum ve endotelyumda bulunur. Epitelyal hasar derecesi, ARDS'nin önemli bir prognostik markerını oluşturur. Endotelyal hasar da, ARDS gelişimi ve çözünmesinde önemli bir role sahiptir (20).

Kalıtsal bağışıklık, patojenlere karşı korunmada ilk basamaktır ve kazanılmış bağışıklığın aktivasyonunda da önemli bir role sahiptir. Kalıtsal bağışıklık reseptörleri, mikroorganizma tarafından salınan patojen molekülleri tanırlar. Bu reseptörlerden, çözülebilir grup içinde yer alan pentraxin ailesi akut faz proteini olarak davranır. Akut faz yanıtı birçok ciddi hastalık ve doku hasarı durumunda verilen normal bir yanıttır. Pentraxin ailesinin kısa sınıfında yer alan CRP, mevcut durumun riskini belirleyen inflamatuar bir markerdir (96). CRP konsantrasyonundaki artış inflamasyona katkıda bulunup doku hasarını artırabilir. Ednan K. Bajwa ve ark. ARDS tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada, plazma CRP seviyelerini incelemişler ve 48 saat içinde CRP seviyelerinin yükseldiği gözlemlenirken, yükselen CRP seviyeleriyle mortalite, organ yetmezliği, mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. ARDS tanılı hastalar arasında yaşayan hastalarda CRP seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuş. Bu bulgular sonucunda CRP'nin sadece inflamatuar bir marker olmadığı bildirilmiştir (121). Ayrıca klinik bilgiler CRP'nin akciğerde koruyucu bir rol oynadığını gösterir. Bu çalışmaya benzer yöntemle yaptığımız çalışmamızda biz de primer ARDS tanılı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda CRP seviyelerini inceledik. Bu çalışmada ise primer, sekonder ARDS ayrımı yapılmadan CRP değerleri ile mortalite arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmış. Biz, primer ARDS olgularında, yoğun bakım ünitesine girişte yüksek olan plazma CRP değerlerinin, klinikle ilişkili olarak değiştiğini, mekanik ventilasyon ihtiyacının azaldığı

hastalarda CRP seviyelerinin düştüğünü, eksitus olan hastalarda ise yüksek kaldığını tesbit ettik.

Bilindiği gibi ARDS tanılı hastalarda nötrofiller kümelenir ve akciğer hasarında etkin rol oynarlar. Nötrofiller akciğere ilerleyerek ve birçok zararlı maddeleri salarak hasara neden olur. Ardından geciken apopitoz ile akciğerde nötrofillerin yaşam süresi uzar ve hasarı devam ettirerek ALI / ARDS'ye yol açarlar (54). CRP de nötrofil kemotaksisinde önemli bir göreve sahiptir. Buchta ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada, CRP'nin düşük dozlarda kemotaksisi uyardığı ve yüksek dozlarda diğer nötrofil fonksiyonları ile birlikte kemotaksisi inhibe ettikleri bildirilmiştir (94). Bu bilgiler CRP'nin yüksek konsantrasyonlarda koruyucu bir rol oynadığını gösterir.

Heuertz ve ark.nın yaptığı çalışmada, CRP'nin, nötrofillerin kemoatraktant f-Met-Leu-Phe doğru göçünü inhibe ettiği ve bundan dolayı antiinflamatuar bir ajan olduğu gösterilmiştir (91). Bu amaçla normal sağlıklı gönüllülerden alınan venöz kanlardan uygun yöntemlerle izole edilen nötrofillerin kemotaksisi ve bu süreçte rol alan enzimler incelenmiş. Nötrofil göçünde tirozin kinazın rol aldığı ve CRP'nin bazı nötrofil proteinlerinin fosforilasyonunu azalttığı bilinmektedir. Bunlardan yola çıkılarak CRP'nin nötrofil kemotaksisini, mitojen aktive edilmiş protein (MAP) kinazın inhibisyonuyla inhibe ettiği düşünülmüş. Nötrofil göçünde MAP kinazın önemi spesifik antikoru kullanılarak belirlenmiş. Sonuçta p38 MAP kinazın nötrofil kemotaksisinde gerekli olduğu ve CRP'nin de bu aşamada araya girerek nötrofil göçünü inhibe ettiği ortaya konulmuştur (91).

Yine Heuertz ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, deneysel olarak alveolit oluşturulmuş tavşan modelinde CRP'nin etkileri incelenmiş (95). Bu tavşanların bronkoalveoler lavaj sıvıları incelendiğinde total lökosit ve nötrofil miktarında artış varken alveoler makrofajlarda değişiklik olmadığı gösterilmiş. Sonuçta direkt intravenöz purifiye CRP ile tedavi edilmiş tavşanlarda oluşturulmuş alveolitin azaldığı tesbit edilmiş. CRP verilmiş grupta nötrofil infiltrasyonunun anlamlı olarak azaldığı, yine bu gruptan elde edilmiş bronkoalveoler lavaj sıvısının protein içeriğinin daha az olduğu gözlenmiş. Bundan dolayı CRP nötrofil infiltrasyonlaryla oluşan alveolit gelişimini inhibe etmiştir (95).

ARDS'de CRP düzeylerini ve rolünü incelemeyi amaçlayan bu çalışmalarda nötrofillere bağlı gelişen akciğer hasarına karşı CRP'nin koruyucu rol aldığı ve yükselen CRP seviyelerinin mortalitenin azalması ile yakın ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Primer ARDS tanılı hastalarda, mortalite ve tedavi sürecinde CRP

düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda ise yükselmiş olan plazma CRP değerinin kliniği düzelen hastalarda düştüğünü, buna paralel olarak yükselmiş nötrofil yüzde değerleri ile lökosit değerlerinin düştüğünü ve bunların sonucunda CRP'nin inflamatuar bir marker olduğunu tesbit ettik.

Alveoler epitelyal hücreler, alveoler hava boşluğu ve interstisyum arasındaki sınırda yerleşmiştir. Alveoler epitelyal hücreler, değişik uyarılara cevaben, inflamatuar hücrelerin aktivasyonuyla sitokin ve kemokinlerin üretimini sağlayan hücreler olarak tanımlanmıştır (16). Alexandre M. Xavier ve ark.nın ratlarda yapmış oldukları çalışmada ratlardan uygun yollarla elde edilen alveoler epitelyal hücrelerin, lipopolisakkarit (LPS) tatbiki ile oluşturulmuş enflamatuar süreçte erken yanıt olarak TNF-α salgıladıkları ortaya konmuştur. Ayrıca LPS bağımlı TNF-α salınımının aynı tip hücrelerden diğer inflamatuar medyatörlerle de ilişkili olabileceği tesbit edilmiştir. LPS uyarısının makrofaj inflamatuar protein (MIP-2) üzerindeki etkisi ve TNF-α ile MIP-2 arasındaki ilişki incelenmiş. Sonuçta LPS indüksiyonuyla alveoler epitelyal hücrelerden MIP-2 salınmasının TNF-α kontrolüyle olduğu belirlenmiştir. Alveoler epitelyal hücrelerden LPS indüksiyonuyla TNF-α salınımının, aynı tip hücrelerden kemokin üretimi için bir aracı olabileceği düşünülmüştür (122). Sonuçta bir sepsis tablosu oluşturularak yapılmış bu çalışmada TNF-α salınımının olduğu ve bu inflamatuar mediyatörün, önemli rolleri olan kemokinlerin sentezini de sağladığı gözlenmiş. Biz de, primer ARDS'li yani sepsisli olmayan hastalarda yaptığımız çalışmamızda benzer olarak TNF-α seviyelerinin yükseldiğini ve tedavi sonrasında yaşayan hastalarda anlamlı olarak düştüğünü, yaşamayan olgularda ise belirgin olarak yükseldiğini tesbit ettik.

Çeşitli hücreler tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuar olayları düzenlerler (63). Dolayısıyla inflamatuar süreçte önemli görevleri olan sitokinlerin rolleri ve etkileri yapılmış çalışmalarda ortaya konmuştur. Lynne Armstrong ve ark. ARDS tanılı ve risk altındaki hastalarda yapmış oldukları çalışmada, bronkoalveoler lavaj sıvısında, plazmada ve alveoler makrofaj kültürlerinde TNF-α ve IL-10 düzeyleri ölçülmüştür (123). Sonuçta ARDS tanılı hastaların BAL sıvısı ve plazmalarında IL-10 konsantrasyonu risk altındakilerden daha düşük olduğu belirlenirken, ARDS tanılı hastaların alveoler makrofaj kültürlerinde ve BAL sıvılarında TNF-α üretimine eğilim olmasına rağmen istatiksel bir anlam olmadığı belirlenmiş. İki grup arasında plazma TNF-α konsantrasyonları açısından bir fark

olmadığı belirlenmiş. Yani ARDS'de TNF-α ve IL-10 salınımı rölatif olarak değişebilir ve akciğerlerde proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasında bir denge olduğu düşünülmüştür (123).

Seames C. Donnelly ve ark. erken dönem ARDS hastalarında yaptığı çalışmada, proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-8) ve antiinflamatuar sitokinlerin (IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti) arasındaki ilişki ve mortalite oranlarıyla bu değerler arasındaki ilişki incelenmiş (124). Proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler ARDS tanılı hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek olduğu belirlenmiş. Yine, hastaların mortalite oranları ve düşük konsantrasyonlardaki antiinflamatuar sitokinler arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken, proinflamatuar sitokinlerle mortalite oranları arasında önemli bir ilişkiye rastlanmamış. Yani bu bulgular, ARDS patogenezindeki intrapulmoner antiinflamatuar erken yanıttaki gecikmenin, ciddi organ hasarı ve kötü prognozla ilişkili olduğunu destekler (124).

G.Umberto Meduri ve ark.nın ARDS tanılı 27 hastada yapmış oldukları çalışmada TNF-α, IL-1β, IL-2, 4, 6, 8 plazma düzeyleri ölçülmüş (125). Yaşamayan hastalarda TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 başlangıç plazma değerlerinin yüksek olduğu ve bu hastaların sepsisli olduğu belirtilmiştir. Yine yüksek plazma IL-1β, IL-6 seviyelerinin, ARDS nedeniyle, APACHE-II skoruyla, LIS, sepsis ve MODS skoruyla yakından ilişkili olduğu tesbit edilmiş. Sonuç olarak, ARDS tanılı yaşamayan hastalarda TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 plazma değerlerinin uzun süre yüksek kaldığı ve yaşayan hastalarda bu değerlerin hızla düştüğü belirtilmiştir (125). Primer ve sekonder ARDS ayrımı gözetilmeksizin yapılmış bu çalışmalardan farklı olarak sepsisli olmayan ve ciddi inflamatuar bir süreç olan primer ARDS/ALI tanılı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmiş hastalarda mortalite ve tedavi sürecinde proinflamatuar sitokinlerden olan IL-1β ve TNF-α'nın düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda yükselmiş TNF-α, IL-1β değerlerinin yaşayan hastalarda anlamlı olarak hızla düştüğü, yaşamayanlarda ise değerlerin yüksek kaldığını belirledik. Azalan TNF-α, IL-1β seviyeleri ile ilişkili olarak PaO_2/FiO_2 değerlerinin ve kliniğin düzeldiğini tesbit ettik. Bu bulgularla birlikte proinflamatuar sitokinlerin mortalite ile yakından ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

Nötrofiller, hızlı apopitozis nedeniyle kısa ömürlü immün hücrelerdir. Apopitotik hücrelerin hızlı ve etkili klirensi, otoimmüniteyi korumada önemlidir. Bu işlem fagositler tarafından apopitotik hücrelerin internalizasyonunu kolaylaştıran opsoninleri birleştirme, fagositik hücreler tarafından endositik reseptörlerin salınımı, hücre değişikliklerini içerir (43). Nötrofiller, apopitotik hücrelere bağlanan ve onların

klirensini sağlayan PTX-3'ü salar. S.Jaillon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, endojen PTX-3'ün apopitotik nötrofillerin membranlarına yerleştiği ve makrofajlarla fagositozlarını kolaylaştırdığı gösterilmiş (126). Bu çalışmada endojen PTX-3'ün apopitotik nötrofillere bağlandığı gösterilmiş. PTX-3'ün geç apopitotik nötrofillerin yüzeyinde kümelendiği belirlenmiş (126). Nötrofiller, apopitoz ve PTX-3 arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlayan bu çalışmanın sonucuna benzer olarak çalışmamızda da primer ARDS/ALI tanılı hastaların plazma nötrofil yüzde değerlerinin plazma PTX-3 düzeyleri ile paralel olarak değiştiğini tesbit ettik. Bulgularımız PTX-3'ün nötrofillerle ilişkili olduğunu destekler.

PTX-3, özellikle belli patojenlere karşı doğal savunmada önemli rol oynayan bir akut faz proteinidir. Mikrobiyal aktiviteyi tanımlama, komplemanı aktive etme, fagositler tarafından hücresel tanınmayı kolaylaştırma gibi özelliklerinden dolayı antikorlara benzer özelliklere sahiptir. Gram (-) Enterobakterlerin başlıca dış membran proteini olan OmpA, PTX-3 tarafından tanınır (96). Alessia Cotena ve ark. yaptığı çalışmada, içine aralıklı olarak hava enjekte edilmiş kese kağıdı içinde rekombinant KpOmpA'nın inflamatuar yanıtı indüklemesi sağlanarak lökosit yayılımı gözlenmeye çalışılmış. Bu inflamatuar yanıt, fare yumurtalık hücrelerinden purifiye edilmiş rekombinant insan PTX-3'ün eklenmesiyle daha da kuvvetlendirilmiş. Sonuçta PTX-3'ün C1q'ya bağlanıp kompleman kaskad aktivasyonunu başlatmasından dolayı KpOmpA ve PTX-3'ün sağladığı yanıtın kuvvetlenmesinde komplemanın rolü olduğu düşünülmüş (127).

Andrea Doni ve ark. yaptığı çalışmada da, PTX-3'ün patojenlere karşı olan doğal savunmada önemli görevi olan tek ve hümoral tanımlayıcı bir reseptör olduğu belirtilmiş (103).

Adriana C. Soares ve ark.'nın yaptığı çalışmada gram (-) klebsiella pnömonisinin neden olduğu bir pulmoner enfeksiyon modelinde PTX-3'ün fizyolojik görevleri incelenmiş (128). PTX-3'ün mutiple kopyası eksprese edilmiş transgenik fare, pulmoner enfeksiyonu takiben ölüm oranları, bakteriyal miktar ve inflamatuar cevabı öğrenmek amacıyla kullanılmış. Deney başlangıcında K. pnömoni ile gelişen pulmoner enfeksiyonda akciğerlerde PTX-3 salınımı tesbit edilmiş. Daha sonra K. pnömoni ile inoküle farede transgenik PTX-3 salınımının yaşam süresine olan etkisi incelenmiş. Artmış TNF-α üretimi, yüksek miktarda nötrofil yayılımı ve göç eden nötrofiller tarafından bakterilerin fagositozu tesbit edilmiş. TNF-α ile nitrik oksit üretimi kontrolüyle ve inokülasyonun verilmesiyle indüklenen inflamatuar yanıt yoğunluğuna

bağlı olarak salınan PTX-3 nötrofillerin yayılımını kolaylaştırır ya da zorlaştırır ve K. pnömoni ile gelişen pulmoner enfeksiyonda farenin kendi yanıt verme kabiliyetini sağlar. Bütün bu bilgiler inflamatuar yanıtı kontrol eden değişik medyatörler arasında bir denge olduğunu gösterir ve bakteriyal enfeksiyonlarda PTX-3'ün hastanın kendi savunmasını oluşturabilmesinde önemli bir paya sahiptir (128).

Biz de çalışmamızda primer ARDS tanılı hastalardan yoğun bakım ünitesine yatışından itibaren ilk 24 saat içerisinde yaptığımız bronkoskopi ile elde edilen BAL sıvılarında enflamasyona neden olabilecek mikroorganizmaları saptadık.. Bir kısmında klebsiella pnömoni, bir kısmında ise pseudomonas aeruginosa ürediğini tesbit ettik. Bu bulgularla PTX-3'ün gram (-) bakterilere, özellikle bu mikroorganizmalara olan afinitesi ve bu patojenlerle gelişen enfeksiyonda önemli bir role sahip olduğu desteklenmiş olur.

Martino Introna ve ark.nın yaptığı çalışmada da, pentraxin gen ailesinin bir üyesi olan fare PTX-3'ün (mPTX-3) cDNA klonlanmış ve ekstra hepatik salınımları gösterilmiştir (101). TNF-α, IL-1β'ya maruz kalındığında normal ya da farklılaşmış fibroblastlarda, myofibroblastlarda, normal endotelyal hücrelerde, mononükleer fagositlerde mRNA, mPTX-3 sentez edildiği ve protein salgılandığı tesbit edilmiştir (101).

Tümör nekrozis faktör – stımulated gen 14 (TSG14) / PTX3, özellikle normal insan fibroblast ve vasküler endotelyal hücrelerde TNF-α ve IL-1β uyarımlı gen olarak tanımlanır. Adriana A.M.Dias ve ark. yaptığı çalışmada TSG14'ün inflamatuar durumlarla ilişkili olduğu ve bakteriyal enfeksiyonlara karşı korunmada önemli rolü olduğu belirtilmiştir (129). Yaptığımız çalışmada, primer ALI/ARDS gibi bir inflamatuar süreçte önce yüksek olup, erken dönemde normal değerlerine ulaşan PTX-3 gibi TNF-α'nın da önce belirgin yüksek değerlerinden sonra hızla düşmesi, bu çalışmaların sonuçlarıyla bizim sonuçlarımızın uyumlu olduğu görülmektedir.

Transkripsiyon inhibitörü olan aktinomisin-D ya da protein sentez inhibitörü olan sikloheksimid, TNF-α uyarısıyla PTX-3 salınımını bloke ederler. Dolayısıyla PTX-3 geninin salınımı ve protein sentezi için spesifik bir inflamatuar uyarı ve hücre tipi gerekli olduğu bildirilmiştir (96,130).

Bing Han ve ark. yapmış oldukları çalışmada ratlarda LPS enjeksiyonu ile oluşturulan endotoksik şok sonrasında elde edilen hücre kültürlerinde PTX-3 düzeylerini incelemişlerdir (130). Bu çalışmada sadece LPS enjeksiyonu ile değil, TNF-α regülasyonu ile birlikte PTX-3 salınımında önemli derecede artma olduğu

gösterilmiştir. Bu çalışmada PTX-3 gen ve protein salınımının alveoler duvar ve epitelyal tabakaya ait olduğu gösterilmiştir. Yine LPS uygulanmasıyla, akciğer doku hücrelerinde hızlıca TNF-α ve IL-1β gen ve protein salınımı da gözlenmiştir. Yani bu sitokinler, LPS uyarısıyla PTX-3 salınımında aracı medyatörler olabilir (130). Xiaolin He ve ark. ratlarda LPS enjeksiyonuyla oluşturdukları akut akciğer hasarında, PTX-3 salınımı ve doku faktörü (TF) aktivasyonunu incelemişlerdir (131). İntratrakeal LPS uygulanımı takiben 24 saat sonra, bronkoalveoler lavaj sıvısında PTX-3 salınımı ve bunun da TF aktivasyonuyla ilişkili olduğu bulunmuş (131). Victor Vidal Alles ve ark. yaptığı bir çalışmada da insan lökositlerinde farklı sitokinlerin uyarımları ile PTX-3 salınımı incelenmiş (132). LPS ya da IL-1β varlığında ya da yokluğunda 6 saat inkübasyona bırakılan periferik kan mononükleer hücrelerden total sitoplazmik RNA izole edilmiş. PTX-3 mRNA salınımı incelenmiş. Sonuçta LPS ve IL-1β'nın en etkili uyarıcı ajanlar olduğu, TNF-α'nın zayıf olduğu belirlenmiş. Diğer ajanların, M-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IL-6'nın PTX-3 salınımında etkisiz olduğu da gözlenmiş. Sonuçta düşük doz LPS'ye maruziyetle monositlerde PTX-3 indüksiyonu 4-6 saatte en yüksek seviyeye ulaşır (132). Bilindiği üzere ARDS sepsisin bir komplikasyonu olarak gelişebilir. Deneysel sepsis tablosu oluşturularak ya da sepsise sekonder akciğer hasarı oluşturularak yapılmış bu çalışmalardan farklı olarak biz primer ARDS'de yaptığımız çalışmamızda hastaların plazma PTX-3 seviyelerinin yükselmiş olduğunu ve TNF-α ile IL-1β düzeylerinin PTX-3 seviyelerine paralel olarak artıp, azaldığını tesbit ederek benzer bir sonuca ulaştık. IL-1β ile daha zayıf bir ilişki olduğunu tesbit ettik. Anissa Abderrahim-Ferkoune ve ark. yaptığı bir çalışmada da PTX-3'ün inflamatuar durumlar ve obezite arasında bir ilişki sağlayan ve TNF-α uyarısıyla oluşan bir protein olarak gösterilmiştir (133). Bu bulgular sonucunda PTX-3 salınımında bu sitokinlerin, özellikle TNF-α'nın rolü olabileceği düşüncesindeyiz.

Albert T.A. Mairuhu ve ark.'nın ciddi virüs enfeksiyonlarında yükselen plazma PTX-3 seviyeleri ile CRP değerlerini karşılaştırmışlar (134). 44 hastada bakılan plazma PTX-3 seviyelerinin CRP ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek olduğu bulunmuş. Semptomların başlangıcından itibaren 7 gün içinde PTX-3 seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği ve 8. günden itibaren normal değerlere döndüğü gözlenmiş. PTX-3'ün hastalığın erken döneminde yükseldiği, hastalığın ciddiyeti ve klinik sonuçlarıyla ilişkili olduğu belirlenmiş. PTX-3'ün CRP'den daha erken dönemde en yüksek seviyeye ulaşması da hücresel kaynaklarının ve uyaran medyatörlerin farklı olmasıyla açıklanmış. PTX-3 ve CRP'nin moleküler ağırlıkları da birbirlerinden farklıdır. PTX-

3‘ün subunit kısmı CRP’nin 2 katı kadardır. Dolayısıyla CRP vasküler kompartmanda kaybolurken, daha büyük olan PTX-3 korunur. Ayrıca PTX-3, IL-1 ve TNF-α’ya cevaben yapılırken, CRP, IL-6 tarafından indüklenir. Ciddi virüs enfeksiyonlarında inflamatuar yanıtta IL-1 ve TNF-α daha yüksek seviyelerdedir. CRP’nin düşük plazma seviyeleri bozulmuş primer kaynağından dolayı olabilir. Ciddi enfeksiyonlarda karaciğer zarar görmüş olabilir (126). Biz de çalışmamızda benzer olarak inflamatuar bir süreç olan primer ALI/ARDS’de ilk günde en yüksek seviyeye ulaşan PTX-3 seviyelerinin yaşayan hastalarda tedaviye cevaben erken dönemde düştüğü ve 8. günde normal seviyesine ulaştığını tesbit ettik. Bu çalışmadan farklı olarak PTX-3 gibi ilk gün yüksek olan CRP seviyelerinin de klinikle ilişkili olarak düştüğünü ancak PTX-3’den daha geç dönemde, yoğun bakım ünitesinden çıktıktan sonra normal değerlerine ulaştığını tesbit ettik. Bu sonuçlarla primer ARDS’de azalan akciğer hasarıyla, PTX-3 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

Beat Muller ve ark.’nın yaptığı çalışmada da ciddi enfeksiyonlu hastalarda plazma PTX-3 seviyeleri ile CRP değerleri incelenmiş (112). 101 ciddi enfeksiyonlu hastadan girişte, 2. günde ve yoğun bakım ünitesinden çıkarken ya da eksitus olmadan önce venöz kan alınmış. PTX-3 seviyelerinin hastalığın ciddiyetini gösteren skorlama değerleriyle (APACHE II ve SAPS2) ilişkili olduğu gösterilmiş. Ayrıca yaşayan ve yaşamayan hastaların yoğun bakıma giriş ve 2. gün PTX-3 seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğu belirtilmiş. Aynı hasta populasyonunda CRP, IL-6, kalsitonin prekürsörleri çalışılmış ve PTX-3 ile karşılaştırılmış. İnfeksiyonu veya sepsisi tanımlamada PTX-3’ün kalsitonin prekürsörlerinden daha da iyi olmadığı, IL-6 ve PTX-3’ün mortaliteyle ilişkili önemli markerlar olduğu gösterilmiş (112). Primer ALI/ARDS’de PTX-3, CRP, IL-1β ve TNF-α düzeylerinin mortaliteyle ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda, yaşayan ve eksitus olan hastaların 1. ve 4. günlerdeki PTX-3 ve TNF-α seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğunu ve sepsisli olmayan bu olgularda PTX-3 seviyelerinin mortalite ile yakın ilişkili olduğunu belirledik. Bu bulgular, sepsisli olmayan primer ALI/ARDS olgularında mortalite ve klinik seyirde PTX-3’ün CRP’den daha kıymetli bir marker olduğunu destekler.

İnflamasyon, iskemik kalp hastalıklarının önemli bir komponentidir ve PTX-3 de sitokinler tarafından indüklenerek endotelyal hücreler, mononükleer fagositler ve myokartta sentezlenir. Giuseppe Peri ve ark. akut myokard enfarktüslü hastalarda PTX-3 ve CRP seviyelerini incelemişler (113). Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 37 hastadan kan örnekleri toplanmış. Yoğun bakım ünitesine girişten 7,5 saat sonra PTX-

3'ün en yüksek seviyeye ulaştığı ve tüm hastalarda yoğun bakım ünitesinden çıkmadan normal konsantrasyon değerlerine ulaştığı belirtilmiş. CRP'nin ise yoğun bakıma girişten 24 saat sonra en yüksek seviyeye ulaştığı belirlenmiş (113). Çalışmamızda farklı olarak ALI/ARDS tanılı hastaların yoğun bakıma girişinde PTX-3 ve CRP seviyelerinin her ikisinin de yüksek değerlerde olduğunu ancak; PTX-3'ün daha erken dönemde normal değerine ulaştığını tesbit ettik.

Tommaso Mauri ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ARDS tanılı ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen 21 hastada belli aralıklarla CRP, PTX-3 seviyeleri incelenmiş (7). PTX-3'ün ilk günde pik yaptığı ve sonrasında düştüğü, yoğun bakım ünitesinden çıkana kadar düşük kaldığı belirlenirken; CRP'nin ise 2. günde en yüksek seviyeye ulaştığı ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresince yüksek kaldığı görülmüş. Yine PTX-3 seviyeleri 2. günde yaşayanlar ve yaşamayanlar arasında önemli ölçüde farklı kalmış; yaşamayan hastalarda PTX-3 değerlerinin yüksek kaldığı belirlenmiş. Yaşamayan hastaların ilk günlerdeki PTX-3 seviyeleri yüksek değerlerini korumuş. Elde edilen tüm sonuçlar ışığında CRP ile PTX-3 arasında ve PTX-3 ile PaO_2/FiO_2 arasında zayıf bir ilişki bulunmuş. Ayrıca PTX-3 seviyeleri hafif akciğer hasarı ile ciddi akciğer hasarı arasında önemli derecede değişmiş. PTX-3 seviyeleri, ALI/ARDS'nin klinik seyir ve ciddiyetiyle yakından ilişkili olabilir (7). Bu çalışmadan farklı olarak primer ARDS'li hastaların yoğun bakım ünitesine girişte CRP ve PTX-3 düzeylerinin her ikisinin de yüksek olduğunu ancak PTX-3'ün CRP'den daha erken dönemde normal seviyesine ulaştığını tesbit ettik. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak PTX-3 düzeylerinin PaO_2/FiO_2 oranlarıyla paralel değiştiğini belirledik. Bu bulgular, direkt akciğer hasarında PTX-3'ün mortalite ve tedavide sürecinde önemli bir marker olduğunu gösterir.

SONUÇ:

Ciddi bir inflamatuar süreç olan ALI/ARDS'de önemli bir enfeksiyon kriteri olan CRP'nin klinik seyirle ilgili olarak değiştiğini, lökosit ve nötrofil düzeylerinin de bu enflamasyonla yakından ilişkili olduğu tesbit edildi. Trombosit değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

ALI/ARDS tanılı hastalarda erken dönemde yükselen PTX-3'ün, klinik seyir ve akciğer hasarı ile yakından ilişkili olduğu tesbit edildi. Tedavi sonrasında yaşayan hastalarda erken dönemde PTX-3 düzeyinin düşmesi ve yaşamayanlarda yüksek plazma değerini koruması mortaliteyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca özellikle TNF-α'nın PTX-3 ile eş zamanlı anlamlı olarak yükselip düşmesi, PTX-3'ün salınımında TNF-α'nın rolü olabileceğini akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

1.Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-23

2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24.

3. L.B. Ware, M.A. Matthay, The acute respiratory distress syndrome, N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1334–1349.

4.Shapiro BA, Peruzzi WT. Changing practices in ventilator management: A rewiew of literature and suggested clinical correlations. Surgery 1995; 117: 121- 33.

5. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. Prospective validation of an acute respiratory dis-tress syndrome predictive score. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1518-26.

6.Galani V, Tatsaki E, Bai M, Kitsoulis P, Lekka M, Nakos G, Kanavaros P. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): An up-to-date cell-specific review. Pathol Res Pract. 2010;206(3):145-50.

7.Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, Mantovani A, Pesenti A. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. Crit Care Med. 2008;36(8):2457-9.

8. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. J Clin Immunol. 2008;28(1):1-13.

9.J. Pugin, G. Verghese, M.C. Widmer, et al., The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome, Crit. Care Med. 1999; 27:304–312.

10. McHugh LG, et al. Recovery of function in survivors of the ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:90-4.

11. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(6):1849-61.

12.Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(4):1076-81.

13. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. Thorax. 2002;57(5):452-8.

14.Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann Intern Med. 1983;98(5 Pt 1):593-7.

15. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(2 Pt 1):293-301.

16. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distresssyndrome. Ann Intern Med 2004; 141: 460-70.

17.Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonaryand extrapulmonary disease. Different syndromes? Am J Respir Crit Care Med 1998;158:3–11.

18. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur Respir J Suppl 2003; 42:48S–56S.

19.Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. Minerva Anestesiol. 2009;75(12):730-40.

20. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2000; 21(3):435–466

21. Jain R, DalNogare A. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome. Mayo Clin Proc. 2006;81(2):205-12.

22.Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(4):243-52.

23. Ichikado K, Suga M, GushimaY, et al. Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: correlationbetween thin-section CT and histopathologic findings. Radiology 2000; 216(2):531–538.

24.Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005;33(4):319-27.

25. Weinacker AB, Vaszar LT. Acute respiratory distress syndrome: physiology and new management strategies. Annu Rev Med. 2001;52:221-37.

26. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax. 2002;57(6):540-6.

27. Ginzberg HH, Cherapanov V, Dong Q, Cantin A, McCulloch CA, Shannon PT, Downey GP. Neutrophil-mediated epithelial injury during transmigration: role of elastase. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;281(3):G705-17.

28.Matute-Bello G, Martin TR. Science review: apoptosis in acute lung injury. Crit Care. 2003;7(5):355-8.

29. Stanley MW, Henry-Stanley MJ, Gajl-Peczalska KJ, et al. Hyperplasia of type II pneumocytes in acute lung injury. Cytologic findings of sequential bronchoalveolar lavage. Am J Clin Pathol 1992; 97(5):669–677.

31. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. Am J Pathol 1987; 126(1):171–182.

31.Henke C, Marineili W, Jessurun J, Fox J, Harms D, Peterson M, Chiang L, Doran P. Macrophage production of basic fibroblast growth factor in the fibroproliferative disorder of alveolar fibrosis after lung injury. Am J Pathol. 1993 ;143(4):1189-99.

32.Madtes DK, Rubenfeld G, Klima LD, Milberg JA, Steinberg KP, Martin TR, Raghu G, Hudson LD, Clark JG. Elevated transforming growth factor-alpha levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(2):424-30.

33. Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenberger CI, et al. Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. Am J Pathol 1985; 118(3):452–475.

34. Takahashi T, Takahashi Y and Nio M. Remodeling of the alveolar structure in the paraquat lung of humans: a morphometric study. Hum Pathol 1994; 25(7):702–708.

35. Kobashi Y, Manabe T. The fibrosing process in so-called organized diffuse alveolar damage. An immunohistochemical study of the change from hyaline membrane to membranous fibrosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993; 422(1):47–52.

36. Hayashi T, Stetler-Stevenson WG, Fleming MV, et al. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Pathol 1996; 149(4):1241–1256.

37. Tana Aslan A, Doğru D, Özçelik U, Akut respiratuar distress sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.2004; 47:209-221

38. Rozin GF, Gomes MM, Parra ER, et al. Collagen and elastic system in the remodelling process of major types of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). Histopathology 2005; 46(4):413–421.

39. Homma S, Jones R, Qvist J, et al. Pulmonary vascular lesions in the adult respiratory distresssyndrome caused by inhalation of zinc chloride smoke: a morphometric study. Hum Pathol 1992; 23(1):45–50.

40. Tomashefski JF Jr, Davies P, Boggis C, et al. The pulmonary vascular lesions of the adultrespiratory distress syndrome. Am J Pathol 1983; 112(1):112–126.

41. Q. Lu, E.O. Harrington, S. Rounds, Apoptosis and lung injury, Keio J. Med. 2005; 54(4):184–189.

42. Y. Kitamura, S. Hashimoto, N. Mizuta, et al., Fas/FasL-dependent apoptosis of alveolar cells after lipopolysaccharide-induced lung injury in mice, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163(3):762–768.

43. K.L. Serrao, J.D. Fortenberry, M.L. Owens, et al., Neutrophils induce apoptosis of lung epithelial cells via release of soluble Fas ligand, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2001;280: L298–L305.

44. S. Hashimoto, A. Kobayashi, K Kooguchi, et al., Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;161(1):237–243.

45. M. Nakamura, G. Matute-Bello, W.C. Liles, et al., Differential response of human lung epithelial cells to Fas-induced apoptosis, Am. J. Pathol. 2004; 164(6): 1949–1958.

46. R.H. Bardales, S.S. Xie, R.F. Schaefer, et al., Apoptosis is a major pathway responsible for the resolution of type II pneumocytes in acute lung injury, Am. J. Pathol. 1996; 149: 845–852.

47. D.J. Guinee, E. Brambilla, M. Fleming, et al., The potential role of BAX and BCL- 2 expression in diffuse alveolar damage, Am. J. Pathol. 1997; 151: 999–1007.

48. K.H. Albertine, M.F. Soulier, Z. Wang, et al., Fas and fas ligand are up-regulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, Am. J. Pathol. 2002; 161: 1783–1796.

49. G. Matute-Bello, W.C. Liles, K.P. Steinberg, et al., Soluble Fas ligand induces epithelial cell apoptosis in humans with acute lung injury (ARDS), J. Immunol. 1999; 163: 2217–2225

50. Wang HC, Shun CT, Hsu SM, Kuo SH, Luh KT, Yang PC.Fas/Fas ligand pathway is involved in the resolution of type II pneumocyte hyperplasia after acute lung injury: evidence from a rat model.Crit Care Med. 2002 Jul;30(7):1528-34.

51. G. Matute-Bello, W.C. Liles, C.W. Frevert, et al., Recombinant human Fas ligand induces alveolar epithelial apoptosis and lung injury in rabbits, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2001; 281 (2): L328–L335.

52. K.S. Lee, Y.H. Choi, Y.S. Kim, et al., Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients with regard to apoptosis, Respir. Med. (2007) 102 464–469.

53. T.R. Martin, M. Nakamura, G. Matute-Bello, The role of apoptosis in acute lung injury, Crit. Care Med. 2003; 31 (4): S184–S188.

54. Lee WL, Downey GP.Neutrophil activation and acute lung injury.Curr Opin Crit Care. 2001 Feb;7(1):1-7.

55. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Jonas M, Chi EY, Hudson LD, Martin TR. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome.Am J Respir Crit Care Med. 1997 Dec;156(6):1969-77.

56. M. Perl, J. Lomas-Neira, C.S. Chung, et al., Epithelial cell apoptosis and neutrophil recruitment in acute lung injury - a unifying hypothesis? What we have learned from small interfering RNAs, Mol. Med. 2008; 14 (7–8) : 465–475.

57. G.P. Downey, Q. Dong, J. Kruger, et al., Regulation of neutrophil activation in acute lung injury, Chest 116 (1 Suppl) 1999; 46–54.

58.Matute-Bello G, Liles WC, Radella II F, Steinberg KP, Ruzinski JT, Hudson LD, Martin TR: Modulation of neutrophil apoptosis by G-CSF and GM-CSF during the course of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Crit Care Med 2000, 28:1-7.

59. P. Teder, R.W. Vandivier, D. Jiang, et al., Resolution of Lung Inflammation by CD44, Science 2002; 296: 155–158.

60. M.L. Huynh, V.A. Fadok, P.M. Henson, Phosphatidylserine-dependent inges- tion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation, J. Clin. Invest. 2002 ;109: 41–50.

61. J. Hamacher, R. Lucas, H.R. Lijnen, et al., Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;166: 651–656.

62. T. Machino, S. Hashimoto, S. Maruoka, et al., Apoptosis signal-regulating kinase 1-mediated signaling pathway regulates hydrogen peroxide-induced apoptosis in human pulmonary vascular endothelial cells, Crit. Care Med. 2003; 31: 2776–2781.

63.Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. T Klin J Med Sci. 1997; 17: 65-74.

64.Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and molecular immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 240-61.

65.Oppenhein JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr Al, ed Basic and Clinical Immunology. 1994; 105-23.

66.Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor-α / cachectin: Lab invest. 1991; 64: 724-42.

67.Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors: Ann Review of immunology. 1992; 10: 411-52.

68.Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. N Engl J Med1996; 334(26):1717–1725.

69.Marks JD, Marks CB, Luce JM, et al. Plasma tumor necrosis in patients with septic shock: mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1990; 141:94–97.

70.Dinarello CA. Interleukin-1 in infectios diseases immunological reviews, 1992; 127: 119-46.

71.Foner BJ, Norwood SH, TaylorRW. The acute respiratory distress syndrome. Eds: Civetta JM, Taylor RW, Kirby ER. Critical Care. Third Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, USA, 1997; 1825- 39.

72. Redding GJ. ARDS in pediatric patient In: Chernick V. Boat TF,Kendig EL (eds) Disorders of the Respiratory Tract in Children (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 641-653

73. Dakin J, Griffiths M. The pulmonary physician in critical care 1: Pulmonary investigations for acute respiratory failure. Thorax 2002; 57: 79-85

74. Tagliabu M, Casella TC, Zincone GE, Fımagalli R, Salvini E. CT and chest radiography in the evaluation of adult respiartory distress syndrome. Acta Radiol 1994; 35: 230-234.

75. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, et al. American-European Consensus Conferance on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodelling. Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1332- 47.

76.Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, et al. A scanographic assesment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1613- 23.

77. Harper's Biochemistry, published by Appleton and Lange, 21'th edition, 1998: 540- 47.

78.Randolph AG, Forbes PW, Gedeit RG, et al. Cumulative fluid intake minus output is not associated with ventilator weaning duration or extubation outcomes in children. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:642–7.

79. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P.Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003;27:355–73.

80. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998, 338(6):355-3561

81.Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342(18):1301-1308

82.Cordingley JJ, Keogh BF. The pulmonary physician in critical care8: Ventilatory managment of ALI/ARDS. Thorax 2002; 57: 729-734.

83.Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveoler recruitment and gas Exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 544-551.

84.Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P,Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome III. Consequences fort he effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med 2000; 26: 1215-1227.

85.Saharan S, Lodha R, Kumar Kabra S. Management of Acute Lung Injury/ARDS Indian J Pediatr (2010) 77:1296–1302

86.Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006; 354: 2564-75.

87.Altıntaş ND, Topeli Aİ. Akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009; 57(2): 228-236

88. Gabay C, Kushner R. Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflamation. The New England Journal of Medicine 1999;448-54.

89. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. Clin Chem 2000;46:34-38.

90.Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reaktive protein, in health and disease. J Clin Invest 1993;91:1351-1357.

91.Rita M. Heuertz, Sally M. Tricomi, Uthayashanker R. Ezekieli, and Robert O. C-reactive Protein Inhibits Chemotactic Peptide-induced p38Mitogen-activated Protein Kinase Activity and Human Neutrophil Movement Webster 1999;Vol. 274, No. 25, Issue of June 18, pp. 17968–17974,

92. Kılıçturgay K. Enflamasyonda akut faz cevabı. İmmunuloji 2000. s. 300-19.

93.Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. Support Care Cancer. 2006;14(8):874-7.

94. Buchta R, Fridkin M, Pontet M, Contessi E, Scaggiante B, Romeo D. Modulation of human neutrophil function by C-reactive protein Eur. J. Biochem. 1987;163, 141 -146

95. Rita M. Heuertz,Craig A. Piquette, and Robert 0. Webster Rabbits with Elevated Serum C-Reactive Protein Exhibit Diminished Neutrophil Infiltration and Vascular Permeability in C5a-lnduced Alveolitis. Am J Pathol 1993,142:319-328

96.Garlanda C. , Bottazzi B., Bastone A. ,Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflamation, matrix deposition, and female fertility. Annu. Rev. İmmunol. 2005;23:337-66

97. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 2001; 1:135-45

98. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. 2003; Vaccine 21 (Suppl. 2):S43-47

99. Lee GW, Lcc TH, Vilcck J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. J.Immunol. 1993; 150:1804-12

100. Xiaolin He, Bing Han, and Mingyao Liu. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007;.292: L1039–L1049,

101. Introna M, Alles VV, Castellano M, Picardi G, De Gioia L, Bottazzai B, Peri G, Breviario F, Salmona M, De Gregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blundell TL, Hamilton TA, Mantovani A. Cloning of mouse ptx-3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. Blood. 1996; 1;87(5):1862-72.

102. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. JEM 2007;204(4):793-804

103. Doni A, Michela M, Bottazzi B, Peri G, Valentino S, Polentarutti N, Garlanda C, Mantovani A. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. J Leukoc Biol. 2006;79(4):797-802.

104. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, et al. Mul-timer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. J. Biol. Chem. 1997; 272:32817-23

105.Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, Dc Acetis M, et al.. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. Nature 2002;420:182-86

106.Diniz SN, Nomizo R, Cisalpino PS, Teix-eira MM, Brown GD, et al. PTX3 function as an opsonin for the dectin-l-dependent internalization of zymosan by macrophages. Leukoc. Biol. 2004; 75:649-56

107. Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, De Acetis M, Maccagno A, et al. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. Development 2004;131:1577-86

108. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, Maina V. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation and female fertility. Journal of leukocyte biology. 2006 May;79 (5):909-12

109. Napoleone E, Santo A, Peri G, Mantovani A, Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor inactivated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. Journal of leukocyte biology. 2004; 76

110. Napoleone E, Santo A, Bastone A, Peri G, Mantovani A, Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R. Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells. A novel link between vascular inflammation and clotting activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:782-787

111.Rolph M.S, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C et all. Production of the Long Pentraxin PTX3 in Advanced Atherosclerotic Plaques. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2002;22;10-4.

112. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. Crit Care Med. 2001;29(7):1404-7.

113. Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. Circulation. 2000;102(6):636-41.

114. Fazzini F, Peri G, Doni A et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. Arthritis Rheum 2001; 44:2841- 50.

115.Yumru C, Köse H, Üye M, Köksoy F, Soybir G. Apache-II:Yoğun bakım hastalarının prognozunu belirlemedeki etkinliği. T.Klin.Tıp Bilimleri 1994,14

116**.** Suistomaa M, Kari A, Ruokonen E, Takala J. Sampling rate causes bias in APACHE II and SAPS II scores. Intensive Care Med. 2000;26(12):1773-8.

117. Kılıç YA. Yoğun bakım skorlama sistemleri: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz? Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(1) : 26-31

118**.** Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med. 1981;9(8):591-7.

119. Unertl K, Kottler BM. Prognostic scores in intensive care. Anaesthesist, 1997; 46(6): 471–80.

120**.** Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med, 1985; 13(10): 818–29.

121. Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. Chest. 2009;136(2):471-80.

122. Xavier AM, Isowa N, Cai L, Dziak E, Opas M, McRitchie DI, Slutsky AS, Keshavjee SH, Liu M. Tumor necrosis factor-alpha mediates lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-2 release from alveolar epithelial cells. Autoregulation in host defense. Am J Respir Cell Mol Biol. 1999;21(4):510-20.

123. Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. Thorax. 1997 ;52(5):442-6.

124. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I, Mackenzie A, Haslett C.The association between mortality rates and decreased

concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. Ann Intern Med. 1996 1;125(3):191-6.

125. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. Chest. 1995;107(4):1062-73.

126. Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y, Frémaux I, Doni A, Bottazzi B, Blanchard S, Subra JF, Chevailler A, Mantovani A, Delneste Y. Endogenous PTX3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages. Cell Death Differ. 2009;16(3):465-74..

127.Cotena A, Maina V, Sironi M, Bottazzi B, Jeannin P, Vecchi A, Corvaia N, Daha MR, Mantovani A and Garland C. A Complement Dependent Amplification of the Innate Response to a Cognate Microbial Ligand by the Long Pentraxin PTX3 The Journal of Immunology, 2007;179: 6311–6317.

128. Soares AC, Souza DG, Pinho V, Vieira AT, Nicoli JR, Cunha FQ, Mantovani A, Reis LF, Dias AA, Teixeira MM. Dual function of the long pentraxin PTX3 in resistance against pulmonary infection with Klebsiella pneumoniae in transgenic mice. Microbes Infect. 2006;8(5):1321-9.

129. Dias AA, Goodman AR, Dos Santos JL, Gomes RN, Altmeyer A, Bozza PT, Horta MF, Vilcek J, Reis LF.TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. J Leukoc Biol. 2001;69(6):928-36.

130. Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, dos Santos CC, Keshavjee S, Matthay M, Liu M. TNFalpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. J Immunol. 2005;175(12):8303-11.

131. He X, Han B, Bai X, Zhang Y, Cypel M, Mura M, Keshavjee S, Liu M. PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation. İntensive Care Med. 2010;36(2):356-64.

132. Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. Blood. 1994;84(10):3483-93.

133. Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasqualini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ.

Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFalpha-induced secreted protein of adipose cells. J Lipid Res. 2003;44(5):994-1000.

134. Mairuhu AT, Peri G, Setiati TE, Hack CE, Koraka P, Soemantri A, Osterhaus AD, Brandjes DP, van der Meer JW, Mantovani A, van Gorp EC. Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. J Med Virol. 2005;76(4):547-52.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ARDS / ALI TANILI HASTALARDA PLAZMA PENTRAXİN – 3, İNTERLÖKİN 1β, TÜMÖR NEKRÖZİS FAKTÖR α, C-REAKTİF PROTEİNİN MORTALİTE VE TEDAVİ SÜRECİNDEKİ DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elif ORAL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 12.01.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.06.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.06.2011

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nazım DOĞAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nazım DOĞAN

Jüri üyesi : Doç.Dr. Mehmet KIZILKAYA

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DURSUN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mine GÜRSAÇ ÇELİK

Prof. Dr. Nazım DOĞAN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı V.

Haziran-2011
ERZURUM