



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

**DENEYSEL OLARAK MEKONYUM ASPİRASYONU
SENDROMU OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARA
PENTOKSİFİLİN UYGULAMASININ SİSTEMİK VE
AKCİĞERDEKİ YANGISAL SÜREÇ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ali Haydar TURHAN
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. Aytuğ ATICI**

MERSİN – 2010



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

DENEYSEL OLARAK MEKONYUM ASPİRASYONU
SENDROMU OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARA
PENTOKSİFİLİN UYGULAMASININ SİSTEMİK VE
AKCİĞERDEKİ YANGISAL SÜREÇ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ali Haydar TURHAN
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Aytuğ ATICI

Bu tez, BAP-TF/DTB/ (AA) 2006-I kodlu proje olarak,
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN – 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa Numarası
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Mekonyum Aspirasyonu Sendromunun Görülme Sıklığı	9
Mekonyum Aspirasyonu Sendromunun Etiyopatogenezi	9
Mekonyum	9
Mekonyumun Aspirasyonu	12
Mekonyumun Akciğerdeki Etkileri	13
Asfiksi	16
Akciğer Mekaniklerindeki Değişiklikler	16
Mekonyumun Akciğerlerin Damarsal Yapısına Etkisi	17
Yangısal Olaylar	18
Tümör Nekrozis Faktör-Alfa	18
Interlökinler	20
Trombosit Aktive Edici Faktör	21
Prostaglandinler	21
Kompleman Sistemi	21
Fosfolipaz A ₂	22
Pulmoner Renin Anjiyotensin Sistemi	22
Patoloji	24
Klinik Bulgular	24
Solunum Sistemi	24
Dolaşım Sistemi	25
Karın İncelemesi	25
Merkezi Sinir Sistemi	25
Laboratuvar İncelemeleri	25
Hematolojik İncelemeler	25
Biyokimyasal İncelemeler	25
Kan Gazları	25
İdrar İncelemesi	25
EKG, EKO	26

	Sayfa Numarası
Akciğer grafisi	26
Mikrobiyolojik İncelemeler	26
Koruyucu Önlemler	26
Zararlı İlaçların/Maddelerin Alımının Engellenmesi	26
Amniyoinfüzyon	27
Doğum Şekli ve Zamanlaması	27
Havayolunun Aspirasyonu	28
Bronşiyal Lavaj	28
Mide Aspirasyonu	28
Fetal Solunum Hareketlerinin Baskılanması	28
Tedavi	29
Oksijenizasyonun Sağlanması	29
Başlık İçi Oksijen	29
Mekanik Ventilasyon	29
Sümfaktan	29
Nitrik Oksit	31
Antibiyotik tedavisi	31
Asit Baz Dengesi	32
Yangı Karşıtı Tedaviler	32
Kortikosteroidler	32
Pentoksifilin	33
GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
Çalışma Ekibi	35
Etik Kurul Onayı	35
Deney Hayvanları	35
Gereçler	35
Mekonyumun Hazırlanması	36
Mekanik Ventilasyon	37
Çalışma Protokolü	37
Kan ve Doku Örnekleri	39
Oksijenizasyon İndeksi	40
Biyokimyasal Değişkenler	40
İstatistiksel Yöntemler	40

	Sayfa Numarası
BULGULAR	42
TARTIŞMA	50
SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	56
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	67
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	69
TABLolar	70

ÖZET

Mekonyum aspirasyonu sendromu (MAS) halen yenidoğanlardaki perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Yangısal olaylar MAS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. Bir metilksantin türevi ve fosfodiesteraz baskılayıcısı olan pentoksifilin farklı dokularda yangısal süreci baskıladığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada deneysel olarak MAS oluşturulmuş sıçanlara pentoksifilin uygulamasının sistemik ve akciğerdeki yangısal süreç üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma 45 adet Wistar cinsi erişkin sıçanla yapıldı. Anestezi sonrası trakeotomi uygulanan sıçanlara hacim kontrollü ventilasyon uygulandı. Sham grubu (n:9) dışındaki sıçanlara liyofilize mekonyum (65 mg/ml) verilmesini takiben, tedavi grubundaki sıçanlara (n:9) pentoksifilin (20 mg/kg,i.a.), kontrol grubundakilere ise (n:8) eş hacimde serum fizyolojik (SF) verildi. Mekanik ventilasyonun 3. saatinin sonunda tüm sıçanlara ötenazi uygulanarak akciğer, kan ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleri alındı.

Oksijenizasyon indeksi (Oİ) mekonyum verildikten sonra pentoksifilin ve SF grubunda anlamlı şekilde yükseldi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$), sham grubunda ise değişmedi. Çalışmanın sonunda PaO_2 düzeyi pentoksifilin ve SF grupları arasında benzer, ancak sham grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.001$).

BAL sıvısı TNF- α düzeyi pentoksifilin ve SF gruplarında, sham grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.002$). BAL sıvısı total protein düzeyi pentoksifilin ve SF gruplarında benzer, sham grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.001$). Pentoksifilin grubunda Oİ, serum ve BAL sıvısı TNF- α düzeyleri, histolojik akciğer hasarı puanı SF grubuna göre daha düşük bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mekonyum akciğerlerde hasara neden olarak Oİ, BAL sıvısı TNF-alfa ve protein düzeyi, histolojik akciğer hasarı puanını yükseltmekte, PaO_2 düzeyini azaltmaktadır. Pentoksifilin tedavisi ile akciğer hasarının bu göstergeleri üzerinde kısmen yararlı etkiler elde edilmiştir. Daha iyi sonuçlar elde edebilmek için daha yüksek dozlarda pentoksifilin uygulanması denenebilir.

Anahtar Kelimeler: Mekonyum, MAS, Pentoksifilin, Sıçan, Yenidoğan

ABSTRACT

The Effects of Pentoxifylline on Systemic and Lung Inflammation in a Rat Model of Meconium Aspiration Syndrome

Meconium aspiration syndrome (MAS) still remains a significant cause of perinatal mortality and morbidity in newborn infants. Inflammation plays a significant role in pathophysiology of MAS. Pentoxifylline a methylxanthine derivative and phosphodiesterase inhibitor have a therapeutic role in the suppression of inflammatory reactions in different tissues. The aim of this study was to investigate the effects of pentoxifylline on systemic and lung inflammation in a rat model of meconium aspiration syndrome.

Forty-five adult Wistar rats were used in this study. Rats were ventilated by a volume-controlled mechanical ventilator. After lyophilized meconium (65 mg/ml) instillation, pentoxifylline (20 mg/kg, i.a.) was given to the rats in the study group (n: 9), eight rats received serum physiologic (SF) to serve as controls (n: 8). Three hours after the treatment all rats were euthanized, blood and BAL fluid samples were taken and the lungs were removed.

Oxygenation index (OI) increased in pentoxifylline and SF groups after meconium instillation ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), whereas no difference was seen in the sham group. At the end of study PaO_2 was significantly lower in pentoxifylline and control groups than the sham group ($p < 0.001$).

TNF- α concentration in BAL fluid was higher in pentoxifylline and SF groups compared to the sham group ($p = 0.004$, $p = 0.002$, respectively). BAL fluid protein concentrations in pentoxifylline and SF groups were found to be significantly higher compared to the sham group ($p = 0.005$, $p = 0.001$, respectively), but no difference was seen between pentoxifylline and SF groups. OI, serum and BAL fluid TNF- α concentrations and histological lung injury score were lower in the rats that received pentoxifylline compared to the rats that received SF, but these differences were not statistically significant.

Increase in OI, histological lung injury score, BAL fluid TNF- α and protein levels and decrease in PaO_2 level indicated lung injury due to meconium instillation. Pentoxifylline treatment partly attenuated the harmful effects of meconium. Higher doses of pentoxifylline should be tested for better results.

Key Words: Meconium, MAS, Newborn, Pentoxifylline, Rat

GİRİŞ VE AMAÇ

Mekonyum aspirasyonu sendromu (MAS) zamanında doğan bebeklerde görülen solunum sıkıntısının en önemli nedenlerinden biridir¹⁻³. Her yedi gebelikten birinde amniyon sıvısı mekonyumla boyanmaktadır⁴. Amniyon sıvısındaki mekonyumun doğumdan önce ya da doğum sırasında bebek tarafından aspire edilmesi sonucu, bebekte solunum sıkıntısı ve hipoksemi gelişebilir. Solunum sıkıntısı bulgularının başka bir nedenle açıklanamadığı bu klinik tablo MAS olarak adlandırılmaktadır¹⁻².

Geleneksel mekanik ventilasyon yöntemleri yanı sıra yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit, sürfaktan, ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*, vücut dışı membran oksijenizasyonu), amniyoinfüzyon, steroidler, aminofilin, kas gevşeticiler, alkali infüzyonu, albumin ve sedatif ilaçlar son yıllarda MAS tedavisinde denenmektedir⁵⁻¹⁵. Tedavi seçeneklerindeki bu yeniliklere rağmen MAS halen perinatal dönemde görülen bebek ölümü ve kalıcı sakatlıkların önemli bir nedenidir². Yenidoğan bebeklerde hipoksemi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği solunum yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, hava kaçağı sendromları, hipoksik organ hasarı ve bunların sonucunda bebekte oluşan kalıcı sekellere neden olabilir¹⁻². MAS'lı bebeklerin %20-30'unun baskılanmış olarak doğduğu (tipik olarak 1. dakika Apgar skorları ≤ 6), %30'una mekanik ventilasyon desteği gerektiği, %11'inde hava kaçağı sendromları geliştiği ve %4-37'sinin (ortanca %12) öldüğü bildirilmektedir^{1-2,16-17}. Mekonyumla boyalı amniyon sıvısı (MBAS) olan bebeklerde solunum sıkıntısı gelişme riski, amniyon sıvısı berrak olan bebeklere göre 100 kat daha fazladır³. Ağır zeka geriliği ve beyin felcinin MAS'lı bebeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir¹⁸. Gerek yenidoğan döneminde, gerekse sonraki dönemlerde MAS'lı bebeklerde nöbetler daha siktir². Hayvan çalışmalarında MAS'ın kendisinin, eşlik eden komplikasyon olmaksızın özellikle beyinin hipokampüs bölgesinde hasara neden olduğu ve sıçanların öğrenme yeteneklerini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Son veriler MAS'ın çocuklarda okul çağından sonra tanınabilen davranışsal ve bilişsel bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir. Henüz tam doğrulanmamış olmakla birlikte ağır MAS gelişen bebeklerde hayatın ileriki dönemlerinde astım ve bronş aşırı duyarlılığı bulgularının genel nüfusa göre daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür¹⁹⁻²¹.

Yıllar içerisinde MAS prevalansı ve MAS'a bağılı ölümlerin oranı azalmış olmakla birlikte sağ kalan bebekler arasında görülen sekel oranlarında bir değişiklik gözlenmemiş, yeni çalışmalarla birlikte astım gibi yeni sekel tipleri bildirilmiştir²⁰. Bu veriler yenidoğanlarda MAS tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir.

Bir metilksantin türevi ve fosfodiesteraz baskılayıcısı olan pentoksifilinin immün sistem üzerinde düzenleyici etkileri olduğu, akciğerlerin de dahil olduğu birçok organda yangısal tepkimeleri baskıladığı ileri sürülmektedir. Pentoksifilinin yangısal hücrelerin etkinliğini azalttığı ve akciğeri zedeleyen öncü yangısal sitokinlerin yapımını baskıladığı, damar geçirgenliğini azaltarak ödemi azalttığı öne sürülmektedir. Ayrıca, pentoksifilinin endotoksin, oksijen, tümör nekrozis faktör (TNF), serum fizyolojik (SF) lavajı ve asit aspirasyonu nedeniyle oluşan akut akciğer hasarını hafiflettiğine dair deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Ancak pentoksifilin tedavisinin mekonyumun neden olduğu yangısal hasar üzerindeki etkileri halen net olarak bilinmemektedir²²⁻²⁵.

Bu çalışmanın amacı deneysel olarak MAS oluşturulmuş sıçanlara pentoksifilin uygulamasının sistemik ve akciğerlerdeki bölgesel yangısal süreç üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Mekonyum Aspirasyonu Sendromunun Görülme Sıklığı

Tüm gebeliklerin yaklaşık %12.5'inde (%8-22) amniyon sıvısı mekonyum ile boyalıdır. MAS, mekonyumun doğumdan önce, doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra bebek tarafından aspire edilmesi nedeniyle oluşur. Amniyon sıvısı mekonyumlu olan bebeklerin %1.7 ile %35.8'inde (ortanca %10.5) MAS geliştiği bildirilmektedir. MAS'ın görülme sıklığının Avrupa ülkelerinde 1:1000-1:5000, Kuzey Amerika'da 1000'de 2-5 arasında olduğu bildirilmektedir^{2,16,26}.

Mekonyum Aspirasyonu Sendromunun Etiyopatogenezi

MAS gelişimi için bebeğin doğumdan önce mekonyum çıkarması, bunu aspire etmesi ve aspire edilen mekonyumun akciğerlerde hasar yaratması gerekmektedir²⁶. Amniyon sıvısı ince mekonyum ile boyalı olan bebeklerin çoğunun doğumunun sorunsuz gerçekleştiği, ancak mekonyumu daha koyu olan bebeklerde sıklıkla solunum sıkıntısının geliştiği, en ağır bulguların baskılanmış olarak doğan bebeklerde olduğu ve bu bebeklerde sıklıkla ölüm oranının yüksek olduğu bildirilmektedir²⁰. Ancak klinik tabloyu sadece mekonyumun yoğunluğu ile izah etmeye kalkışmak doğru olmayacaktır. MAS patofizyolojisi çok sayıda ve birbirini kapsayan ögeyi içeren oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir²⁶. Mekonyumla boyanma oranı ile solunum sıkıntısı gelişmesi arasında her zaman bir ilişki olmaması, klinik bulguların çok geniş bir yelpazede değişkenlik göstermesi, MAS gelişiminde rol oynayan başka öğelerin varlığı ile açıklanabilir. MAS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen öğeler Tablo 1'de gösterilmiş olup, bu faktörlerden hangisinin en önemli olduğu kolaylıkla bilinmemekte, sonuç olarak oluşan akciğer içi ve dışı şantlar, hipoksemi, asidoz ve pulmoner hipertansiyonun oluşturduğu kısır döngü MAS'ın tedavisini güçleştirmekte, bazen imkansız hale getirmektedir^{2,20}.

Mekonyum. Mekonyum Yunanca kökenli bir kelime olup, afyon ya da afyon suyu anlamını taşır. Fiziksel görünümünün afyon suyuna benzemesi, Aristo'nun her iki maddenin doğmamış bebek üzerinde sedatif etkilerinin olduğunu fark etmesi, fetüsün mide bağırsak sisteminde yer alan koyu yeşil, yapışkan maddeye bu ismin verilmesinin bir nedeni olarak gösterilmektedir²⁷.

Mekonyum koyu yeşil renkli bir madde olup, mide-bağırsak salgıları, safra, safra asitleri, mukus, pankreas salgıları, hücresel artıklar, amniyotik sıvı, yutulmuş verniks kazeoza, lanugo ve kan içeren, visköz bir yapıdadır.

Tablo 1. MAS Patofizyolojisinde Rol Oynayan Öğeler.

Havayolu tıkanıklığı

Mekonyumun neden olduğu tıkanıklık

Ödem sıvısı, protein, eritrosit ya da beyaz kürelerin neden olduğu tıkanıklık

Alveol ve parankimde yangı

Alveol ve parankimde ödem

Havayollarına protein sızması

Mediatörlerin etkileri

Sitokinler

Eikosanoidler

Sürfaktan işlev bozukluğu (Mekonyum, protein ve yangısal hücreler nedeniyle oluşur)

Aktivasyon bozukluğu

Sürfaktanın A ve B proteini düzeylerinin azalması

Mekonyumun doğrudan direk toksik etkisi

Doku nekrozu

Göbek kordonu ülserasyonu

Mekonyum bileşenlerinin vazokonstriktör etkisi

Plasenta ve göbek kordonunda vazokonstriksiyon etkisi

Fetüs ve yendoğanın dokularında vazokonstriksiyon etkisi

Akciğer damarlarının kasılmasındaki değişiklikler

Rahim içi hipoksemik etkiler

Akciğer damarlarında yeniden yapılanma

Akciğer parankim değişiklikleri

Akciğer elastik güçlerinde değişiklikler (sürfaktanla ilgili olmayanlar)

Direnç artışı

Kompliyansın azalması

Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome *Pediatric Clinics of North America* 1998; 45: 511-29.

Mekonyum ilk kez gebeliğin 10-16. haftaları arasında fetüsün bağırsaklarında saptanabilir. Zamanında doğmuş bir bebek 60-200 gram kadar mekonyum çıkarabilir^{1,4}.

Amniyon sıvısının mekonyum ile boyalı olma olasılığı zamanından önce sonlandırılan gebeliklerde %5'ten az iken, 38. gebelik haftasından sonra %10, 42. gebelik haftasından sonra %22 ve doğumun 1-2 hafta gecikmesi durumunda ise %44'e kadar yükselmektedir. Bu yüzden MAS zamanında ya da zamanından sonra doğan bebeklerin hastalığı olarak tanımlanmaktadır²⁶.

Mekonyumun amniyon sıvısına verdiği renk ile mekonyumun çıkarılmış olduğu zaman hakkında fikir edinilebilir. Amniyon sıvısının sarı ya da sarı-kahverengi renkle boyanmış olmasının mekonyumun eski, doğumdan çok önce çıkarılmış olduğunu; amniyon sıvısının yeşil renkli olması ise mekonyum çıkışının yakın bir zamanda gerçekleştiğini göstermektedir. Mekonyumun boyadığı dokulara göre de pasaj zamanı hakkında fikir edinilebilir. Mekonyumun göbek kordonu ve plasentayı bir saat içinde yüzeysel olarak boyadığı, üç saatin sonunda amniyon ve koryonda pigment yüklü makrofajların olduğu saptanmıştır. Mekonyumun dokuları boyama özelliği mekonyuma maruz kalınan süreyle doğrudan ilişkilirken, mekonyumun yoğunluğuyla böyle bir ilişki gösterilememiştir^{1,28-29}.

Fetüsün mekonyum çıkarma sebebi tartışılmaya devam eden bir konudur. Bazıları mide bağırsak sistemi olgunluğunu tamamlamasıyla bebeklerin mekonyum çıkaracağını idda ederken, diğerleri ise altta yatan bir faktörün mekonyum çıkışını tetiklediğini ileri sürmektedir^{4,27}. Genel eğilim fetüsün mekonyum çıkarmasının, doğum öncesinde ya da doğum sırasında gelişen bir hipoksi, fetal sıkıntı veya rahim içi bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmesi yönündedir. Hipoksinin fetüste bağırsak hareketlerini arttırıp, anal sfinkter tonusunu gevşettiği ve sonuçta mekonyum çıkışına neden olduğu düşünülmektedir^{1,28,30-31}. Jejenumda üretilen ve bağırsak hareketini uyaran motilinin, asfiktik olmayan zamanından önce doğan bebeklerde çok düşük düzeylerde iken, mekonyum çıkaran asfiktik bebeklerde ise yükseldiği gösterilmiştir³². Ayrıca fetüs başının ya da göbek kordunun sıkışması vagal yanıtı neden olarak mekonyum çıkışına neden olabilir. Ancak bazı yazarlar mekonyum çıkışı ile fetal sıkıntı arasında bir ilişki olmadığını, amniyon sıvısının mekonyum ile boyalı olmasının fetal sıkıntıyı öngörme gücünün oldukça düşük

olduğunu ileri sürmektedir. Dolayısıyla öngörme gücü düşük olan herhangi bir testte olduğu gibi, buna güvenerek tıbbi girişimlerde bulunmak bebeğe yarardan çok zarar verebilir. Bu yüzden amniyon sıvısında mekonyum varlığının bebeğin genel sağlık halini değerlendirmede yararlı olabileceği, ancak mekonyum varlığı nedeniyle gebelik sürecine müdahalede bulunmanın ya da mekonyum varlığını anlamak için amniyotomi yapmanın uygun olmadığı düşünülmektedir³³⁻³⁵.

Etnik köken amniyon sıvısının mekonyumla boyanmasına neden olan hazırlayıcı öğelerden biri olabilir. Zencilerde amniyon sıvısının mekonyumla boyanma oranının beyazlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir³⁶.

İleri gebelik yaşı ve bunun sonucu olan gebelik yaşına göre ağırlık fazlalığı MAS'a neden olan bir başka risk faktörüdür. 40.gebelik haftasında olan doğumlarda bu risk 1.5 kat daha fazla iken, 41.gebelik haftasında bu risk 2.1 kat daha fazla bulunmuştur. Doğum ağırlığı 4500 gram üzerinde, özellikle de 5500 gram üzerinde olan bebeklerde ölüm ve sakatlık oranları ile birlikte, MAS'ın görülme sıklığının da daha fazla olduğu bildirilmiştir^{4,36-38}.

Amniyon sıvısının mekonyumla boyanmasının doğumdan önceki enfeksiyonlarla ilişkili olma olasılığı, ileri sürülen bir başka mekanizmadır²⁶. Amniyosentez yapılan 707 kadını içeren bir çalışmada, amniyon zarı yırtık olmadığı halde, amniyon sıvısı mekonyumla boyalı gebelerin amniyon sıvısı kültürü pozitifliği, amniyon sıvısı temiz olanlara göre daha yüksek bulunmuştur³⁹. Ancak amniyon sıvısında mekonyum bulunmasının bebeklerde sepsis gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Amniyon sıvısı mekonyumlu olan 741 bebeğin (%13) dahil olduğu, 5697 ardışık doğumu içeren bir araştırmada kültür pozitif bakteriyemi oranları araştırılmıştır. Amniyon sıvısı mekonyumlu olan bebeklerin 5'inde (%0,7) kültür pozitif iken, amniyon sıvısı temiz olan bebeklerin 40'ında (%0,8) pozitif bulunmuştur⁴⁰.

Mekonyumun Aspirasyonu. Amniyon sıvısı mekonyum ile boyalı olan bebeklerin tümünde MAS gelişmemektedir. MAS'ın gelişmesi, aspire edilen mekonyumun miktarına, kıvamına, içeriğine, rahim içi dönemdeki etkilerine, eşlik eden asfiksiniin şiddeti ve süresine bağlıdır⁴¹.

Mekonyumun aspire edildiği dönemin MAS gelişimine ve klinik ağırlık üzerine olan etkisi belirsizliğini sürdüren bir konudur. Fetüsün normal solunum hareketleri sırasında akciğer dışına doğru net bir sıvı hareketi gözlenir ve bu net hareket sayesinde normalde akciğer içine mekonyum girişi engellenir. Ancak

çoğu olguda henüz fetal dönemde iken iç çeker tarzındaki soluma hareketleri sırasında mekonyumun akciğere ulaşarak MAS'a neden olduğu, doğumdan sonraki ilk solukların önemsiz bir rolünün olduğu ileri sürülmektedir. Uzun süreli ağır hipoksi fetal solunumun başlamasını tetikleyerek bol miktarda amniyon sıvısının aspirasyonuna ve fetüsün iç çekme hareketleri ile alveollere amniyon mayi geçişine neden oluyor olabilir^{20,42-43}. Ölen bebeklerde yapılan incelemelerde, akciğer damarlarının kas tabakalarında görülen hipertrofik değişikliklerin ancak rahim içi dönemdeki bir asfiksi/hipoksemi nedeniyle gelişebileceği, çünkü bu durumun gelişebilmesi için günlerle ifade edilen bir süreye ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür. Henüz anne karnında iken etkilenen bebeklerin en kötü klinik tabloya sahip olduğu, ECMO'yu da içeren ağır tedavilere ihtiyaç olacak kadar kötüleştikleri düşünülmektedir^{1,2,44}. İntrauterin dönemde aspirasyon olayı gelişmese bile doğum sırasında üst solunum yolunda var olan mekonyumun aspire edilmesi de MAS gelişimine neden olabilir²⁶. Ağız içinde, farinks veya larinkste mekonyumlu amniyon varken bebeğin solunum yapması ya da iç çekmesi yine mekonyum aspirasyonuna neden olabilir. Bu durum özellikle doğum eyleminin ikinci evresinde, fetüsün kan pH'sının 7.0'ın altında olduğu ağır asidemi ve doğum eylemi sırasında iç çekmeyi tetikleyen yüksek kısmi arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) yüksekliği varlığında görülür²⁶.

Mekonyumun hangi dönemdeki aspirasyonun daha önemli olduğunu saptamak pek mümkün ya da gerekli olmayabilir. İster bebek henüz anne karnında iken ya da doğum sırasındaki dönemde iken, ilk soluklar ile mekonyumun aspire edilmesinin her ikisi de MAS gelişimine neden olabilir.

Mekonyumun Akciğerdeki Etkileri. Mekonyum fetal bağırsak salgılarını içeren koyu kıvamlı bir maddedir²⁶. Aspire edilen mekonyum akciğer üzerinde farklı mekanizmalarla etki eder (Şekil 1).

Aspire edilen mekonyum hava yollarında kısmi tıkanmaya ya da daha küçük hava yollarında tam tıkanmaya neden olabilir. Kısmi tıkanma balon-kapak etkisi ile solunumun inspirasyon fazında gazın havayollarına girmesine izin verir ancak ekshalasyon sırasında daha küçük çaptaki havayollarında gazın distal havayollarında hapsine, havayolu direncinin özellikle ekspiryum safhasında artmasına neden olur. Bu olaylar MAS'taki tipik radyolojik özelliklerin (atelektazi, konsolidasyon, pnömotoraks ve aşırı havalanan bölgeler) görülmesinin

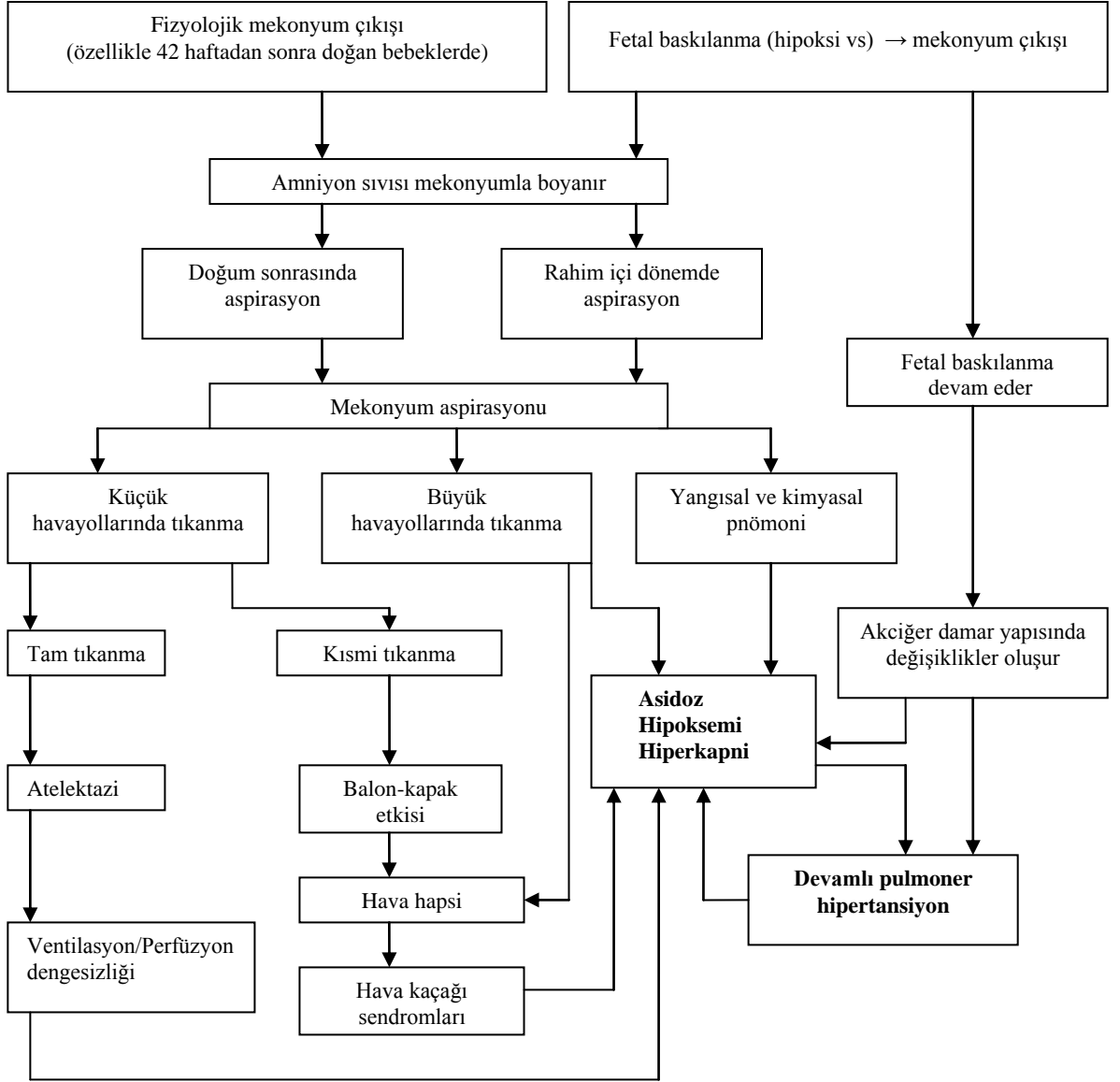
nedenidir^{1-2,26}. Daha küçük hava yollarında meydana gelen tam tıkanma, tıkanmanın distalinde kalan havanın emilmesi sonucu ilgili havayolu kısmında atelektaziye ve bunun sonucunda ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine neden olabilir⁴⁵. Erişkin tavşanların akciğerlerine mekonyum verilerek oluşturulan kısmi tıkanmanın, 48 saat içerisinde kısmi alveolar kollaps ve hücresel nekroza neden olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Ayrıca, mekonyum henüz bilinmeyen bazı mekanizmalar ile fetal akciğer sıvısının emilimini bozarak doğumdan sonraki akciğer uyumunun gerçekleşmesini engellemektedir⁴⁷.

Mekonyum temas ettiği dokularda kimyasal iritan olarak etki edebilir. Doğrudan zararlı etkileriyle, plasenta ve göbek kordonundaki damarlarda nekroza neden olarak organlarda hipoperfüzyonlarına neden olmaktadır⁴⁸. Zagariya ve ark.⁴⁹ mekonyumun akciğer üzerinde doğrudan zararlı etkileri olduğunu göstermiş ve deneysel olarak akciğerin mekonyuma maruz kalmasından sonra oluşan patolojik değişiklikleri bildirmişlerdir.

Havayolu epitel hücrelerinin lümen içerisine dökülmesi, epitel hücrelerinin stromalarının ayrışması mekonyumun doğrudan etkisinin kanıtları olarak gösterilmiştir. Öte yandan ventilasyona kısmen katılan ya da hiç katılmayan akciğer bölgelerinde oluşan hipoksi nedeniyle akciğerin bu bölgelerinde yangısal yanıtlar oluşmaktadır. Akciğerde salgılanan yangısal hücre ve mediatörler damarların kasılabilirliğini etkileyerek kapiller geçirgenliğin artışına ve sonuçta akciğer parankiminde hasara neden olmaktadır⁴. Mekonyumun neden olduğu bu sitokin salınımı havayolu ve alveollerde epitelyal nekroza sebep olur. Akciğerde erken dönemde tip I alveolar epitel hücrelerinde hasar görülür. Mekonyumun içindeki safra tuzları tip II pnömositlerde hasara neden olarak kimyasal pnömoniye katkıda bulunur. Mekonyum içerisindeki fosfolipaz A₂ (PLA₂) hücre zarında doğrudan hasara ya da sitotoksik lipid bileşenlerinin üretimi ile dolaylı olarak yapısal değişikliklerin oluşmasına neden olur. Sonuçta mekonyum inhalasyonundan 24-48 saat sonra alveolar kollaps, hücresel nekroz ile sonuçlanan yangısal pnömoni gelişir⁵⁰⁻⁵².

Aspire edilen mekonyum başlangıçta steril olsa da, organik özelliği nedeniyle özellikle *Escherichia coli* pnömonisine zemin hazırlar. Mekonyumun fagositozu ve nötrofillerde oksidatif parçalanmayı baskılaması bakterilerin mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı içinde üreyebilmelerini sağlar. Mekonyum

ile boyalı amniyon sıvısı koriyoamniyonitin ve bundan sonra gelişecek doğumsal pnömoninin bir ön hazırlayıcısı olabilir²⁶.



Şekil 1. Mekonyum Çıkışı ve Mekonyum Aspirasyonu Sendromunun Patofizyolojisi (Wiswell TE, Meconium staining an the meconium aspiration syndrome. Update on Neonatology 1993; 40(5):955-79.

Sürfaktan alveollerdeki yüzey gerilimini azaltarak akciğer genişlemesini kolaylaştırır, solunumun başlamasından sonra alveollerin açık kalmasını sağlar. Sürfaktanın baskılanması MAS'lı bebeklerde görülen solunum sıkıntısının bir diğer önemli nedenidir^{4,26}. MAS'ta sürfaktan yetersizliğinin nedeni sürfaktanın miktarındaki eksiklik değil, sürfaktanın işlevinin baskılanması ya da sürfaktanın yapısındaki değişikliklerdir⁵³. İlk çalışmalarda mekonyum içerisinde yer alan

serbest yağ asitlerinin sürfaktanın fosfolipid yapısını bozduğu, bunun sonucunda MAS'ta akciğer kompliyansında değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir⁵⁴. Sonraki çalışmalar mekonyumun sürfaktanı alveolar yüzeyden ayırdığını, sürfaktanın yüzey gerilimini azaltıcı etkisini ortadan kaldırdığını göstermiştir⁵⁵⁻⁵⁶. Mekonyum içeriğindeki PLA₂ sürfaktanın yıkılmasına neden olmaktadır⁵⁷.

Mekonyum tip II pnömositler üzerinde doğrudan sitotoksik etki göstererek sürfaktan salınımını baskılamaktadır⁵⁸. Deneysel çalışmalarda mekonyumun ilk 24-48 saat içinde en fazla olacak şekilde sürfaktan A ve B proteinlerini azalttığı gösterilmiştir⁵⁹. Deneysel ve klinik çalışmalar mekonyumun sürfaktan işlevlerini doğrudan -doza bağımlı- baskıladığını ve bu durumun hava-yüzey tabakasındaki fosfolipid yoğunluğunun değiştirilmesiyle üstesinden gelinebildiğini göstermiştir². Sonuç olarak sürfaktanın baskılanması akciğer ve göğüs kafesinin kompliyansının azalmasına, PaCO₂ düzeylerinin artmasına ve histolojik olarak varlığı gösterilebilen atelektazilerin oluşmasına neden olmaktadır. Yukarıda bahsedilen tüm bu olaylar hep birlikte ağır havayolu ve alveolar hasara neden olur.

Asfiksi. Mekonyum aspirasyonundan sonra MAS gelişimi kısmen de olsa eşlik eden asfiksini varlığına bağlıdır. MAS'ın akciğerde neden olduğu histolojik bulguların, mekonyumun akciğer parankimi üzerine olan etkilerinden çok, rahim içi asfiksiye bağlı olduğu ileri sürülmektedir. İntrauterin asfiksi akciğer parankimi yanında damar yapısının kas içeriğini de olumsuz yönde etkileyerek hipertrofiye neden olmaktadır. Bu teoriye göre ses tellerinin altında mekonyum olmasa bile solunum sistemi bulguları gelişebilir. Ancak göbek kordonundan alınan kan gazları normal iken dahi MAS gelişiyor olması asfiksini rolünü geri plana atmaktadır. Ayrıca bir deneysel çalışmada MAS modelinde, hayvanlara mekonyum verilmeden önce kısmi bir hipoksi uygulanarak hipoksini akciğerdeki yangı üzerindeki etkileri araştırılmış, hipoksi/yeniden oksijenlenmenin yangısal tepkimeleri tetiklemediği gösterilmiştir^{1,26,60}.

Akciğer Mekaniklerindeki Değişiklikler. Mekonyumun aspire edilmesinden sonra akciğer mekaniklerinde görülen ilk bozulmaların, mekonyum partiküllerinin ya da kalın bir mekonyum tıkaçının havayollarını kısmen ya da tamamen tıkamasına ikincil olduğu ileri sürülmüştür. Tıkanmanın yanısıra ventilasyon perfüzyon dengesizliği, sürfaktan inaktivasyonu, devamlı

pulmoner hipertansiyona (PPHN) bağlı akciğer dışı sağdan sola şantlar ve yangısal olaylar da akciğer mekaniklerindeki bozulmalara katkıda bulunmaktadır^{26,51}.

Deneysel alışmalar mekonyum aspirasyonundan sonra akciğer direnci ve yangısal göstergelerdeki en dramatik değişikliklerin, aspirasyondan 12–48 saat sonra gerçekleştiğini göstermiştir. Sürfaktanın işlevlerindeki bozulmalara bağlı olduğu düşünülen bu bulguların bir bölümü gelişen yangısal değişikliklere ve kimyasal pnömoniye bađlanmaktadır⁵¹.

Mekonyumun Akciğerlerin Damarsal Yapısına Etkisi. MAS zamanında doğan bebeklerde PPHN'nin en sık görülen nedenidir. Ağır MAS'ta sıklıkla solunum yetersizliğinin ağırlığı ile paralel bir seyir gösteren ilerleyici PPHN görülmektedir. PPHN gelişen bebeklerde pulmoner arter basıncının sistemik arter basıncını aşması sonucunda duktus arteriozus ve/veya foramen ovale düzeyinde sağdan sola şant ve ağır hipoksemi izlenir^{1,26}. MAS'ta pulmoner damar tonusunun yükselmesinin genellikle akciğerdeki yangısal olaylar ve vazokonstriktör maddelerin (tromboksan A₂ ve endotelin-1 gibi) salınımının uyarılması nedeniyle olduğu dşnlmektedir^{1,20,61-62}. Hipoksi ve asidemi olan tüm bebeklerde, kan gazları normal olsa bile akciğer arter basıncında yükselme olmaktadır^{2,26}. İlave olarak kronik hipoksi akciğer damarlarında gelişim bozukluğuna neden olarak akciğer damar duvarlarının kas tabakasında kalınlaşma ile sonuçlanan yeniden şekillenmeye neden olur^{26,63}. MAS nedeniyle ölen bebeklerde yapılan bir çalışmada 10 bebekten 9'unda arterlerin kas tabakasında aşırı bir artış grlmřtr⁴⁴. Bununla birlikte yine MAS nedeniyle ölen bazı bebeklerde ise akciğer damar duvarındaki bu değişiklikler hiç izlenmemektedir⁶⁴. Ayrıca bazı yazarlar, bebeklerde görüldüğü ileri sürülen damar değişikliklerinin mekonyumun etkisi nedeniyle değil, fiksasyon yöntemi yüzünden olduğunu ileri srmřtr⁴⁴. Yaygın olan görüş MAS nedeniyle ölen bebeklerde akciğer damar değişikliklerine sık olarak rastlanmadığı, MAS nedeniyle oluşan tüm PPHN'lerin damarsal değişikliklere bağlanamayacağı ynndedir¹. Tedaviye yanıt vermeyen ağır MAS olgularında pulmoner hipertansiyonun eşlik etme olasılığı yüksek olmakla birlikte bu birliktelik her zaman olmayabilir⁶⁵. Ancak pulmoner hipertansiyona mekonyum ya da asfiksiden hangisinin, ne kadar katkıda bulunduğu klinik ve deneysel çalışmalar ile halen net olarak gsterilememiřtir²⁰.

Yangısal Olaylar. Aspire edilen mekonyum akciğer hasarı ve sürfaktan işlev bozukluğu ile sonuçlanan bir dizi yangısal tepkime zincirinin başlanmasına neden olmaktadır. Akciğerde oluşan bu tablo önceleri “kimyasal pnömoni” olarak tanımlanırken, artık “akciğerin mekonyuma verdiği yangısal yanıt” (*meconium associated pulmonary inflammation, MAPI*) olarak tanımlanmaktadır⁴.

Mekonyumun neden olduğu akut akciğer hasarında nötrofillerin anahtar bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Mekonyum aspirasyonundan birkaç saat sonra alveoller, büyük hava yolları ve akciğer parankimi içerisinde yoğun nötrofil ve makrofaj birikimi ile kendini gösteren şiddetli yangısal yanıtlar oluşmaktadır^{1-2,41}. SF ile yıkanan tavşan akciğerinde biriken hücreler %94 makrofaj ve %1 nötrofil iken, akciğerin mekonyuma maruz kalması durumunda nötrofillerin oranı %7'ye kadar yükselmektedir. Mekonyumun alveolar makrofajları uyarması ile nötrofillerin akciğerde toplanarak bu yangısal cevaba neden olduğu ileri sürülmektedir. Uyarılmış nötrofillerin akciğerlerde görülmesini takiben reaktif oksijen metabolitlerinin salınımı, sitokin ve lipid mediatörleri gibi yangısal mediatörlerin üretimini içeren olaylar zinciri başlamaktadır. Tüm bu olaylar sonunda endotelyal, interstisyel, epitelyal hasar ve apoptoz ile hücre ölüm görülmektedir⁶⁶⁻⁷⁰.

Deneysel çalışmalarda mekonyumun eikosanoidler, TNF- α , interlökinler ve yüzey adhezyon molekülleri, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) ve interferon gibi çeşitli yangısal sitokinlerin düzeylerini arttırdığı, yangısal olmayan sitokinlerde (IL-10 gibi) ise bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir^{41,57,60,68,71-72}.

Tümör Nekrozis Faktör-Alfa. TNF ailesinin şimdiye kadar en çok çalışılan üyesidir. Tümörlü farelere enjekte edildiğinde tümörde nekroza sebep olduğu için TNF ismi verilmiştir. Deneysel olarak belirli hücre tiplerinde hücre ölümüne neden olarak sitotoksik özellik gösterdiği saptanmıştır⁷³.

TNF- α monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri başta olmak üzere birçok farklı hücre tarafından üretilmektedir. Bakteriyel endotoksinler, trombosit kökenli büyüme faktörü, viral enfeksiyonlar, interlökinler gibi öğelerin uyarısı sonucunda başta makrofajlar olmak üzere T hücreleri, B lenfositler, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast

hücreleri, glial hücreler ve keratonositler de TNF- α üretebilirler. TNF- α anne sütünde de bulunmaktadır⁷⁴.

Monositler farklı en az beş TNF- α formuna sahiptir. Birbirlerinden glikolizasyon ve fosforilasyon ilaveleri ile ayrılmaktadır. TNF- α 17 kDa ağırlığında bir polipeptittir. En yakın olduğu tip, yaklaşık %30 oranda ortak aminoasit taşıdığı, ortak reseptörler ve hücrenel etkilere sahip olduğu TNF- β 'dir⁷⁵.

TNF- α vücutta 29 farklı tümör nekrozis faktör reseptörü (TNFR) ile etkileşerek birçok karmaşık biyolojik olayda rol oynamaktadır. Sitotoksitite, aroşidonik asit salınımı gibi birçok biyolojik aktivitesi P55 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşirken, P75 reseptörleri ise seçilmiş hücre tiplerindeki cevapları oluşturmaktadır (hücre proliferasyonu gibi)⁷⁶. Fizyolojik denge içerisinde bu sitokin ailesinin hem doğal immünite ve hematopoez hem de organ oluşumu (organogenezis) sırasında hayati önem taşıyan yararlı ve koruyucu etkileri mevcuttur. TNF ailesi hücrenel çoğalma ve farklılaşma, yaşam ve apoptozisinde önemli iletişim/sinyalizasyon rolüne sahiptir⁷⁷.

Hayvan deneylerinde bakteriyel lipopolisakkaritlerin verilmesi yüksek dozda TNF- α üretimine neden olmakta ve septik şok ile ağır yangısal tepkimelerin başlamasına neden olmaktadır. Ayrıca TNF- α eksikliği olan hayvanlarda ölümcül septik şokun oluşmuyor olması bu molekülün bu sendromdaki önemini göstermektedir. Birçok yangısal hastalıkta önemli bir mediatör olduğu bilinen TNF- α ateş, kapiller geçirgenlik artışı, kan basıncında düşüklük, bağırsak nekrozu ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olur⁷⁸.

TNF- α vücutta ateroskleroz, romatoid artrit, psöriyazis, yangısal bağırsak hastalıkları yanında çeşitli akciğer hastalıklarında da önemli rol oynamaktadır. Bu molekülün yangısal olaylarda anahtar bir role sahip olduğu düşünülmektedir⁷⁴. TNF- α 'nın uyarılması akciğer ve akciğer dışındaki dokularda serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşmasına neden olur^{74,79}. Nötrofillerde ve endotel hücreleri içerisinde yüksek miktarda olduğu görülen SOR, TNF- α aracılıklı damar reaktivitesinde önemli rol oynar⁸⁰. Özetle yangısal tepkimelerin uyarılması oksidatif stresin artmasına neden olarak öncü yangısal sitokinlerin üretiminin artmasına sebep olmakta ve TNF- α 'nın biyolojik etkilerini oluşturmasının temelini hazırlamaktadır⁷⁴.

TNF- α birçok yangısal akciğer hastalığında rol oynamaktadır. Kronik akciğer hastalığı, erişkin tip solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut akciğer hasarı bu hastalıklardan bazıları olarak sayılabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde de anahtar rol oynayan bir sitokin olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkların ortaya çıkması bireyin genetik altyapısı yanısıra TNF- α 'nın yüksekliği ve yüksek kaldığı süreye bağlıdır⁸¹.

Akut akciğer hasarı alveolar ya da interstisyel makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin aktivasyonu ile başlamaktadır. Bunu takiben hücre yüzey adhezyon moleküllerinin artışı sonucunda sitokin ve kemokinlerin üretiminin gerçekleşmesi akciğer damar yatağına nötrofillerin dolmasına neden olur. Bu hücreler endotel ve epitel bariyerini aşır alveolar boşluğa ulaşarak, proteolitik enzimler, SOR, katyonik proteinler, lipid mediatörler ve diğer yangısal sitokinleri içeren çeşitli sitotoksik ve öncül yangısal bileşiklerin salgılanmasını sağlar⁸². Bu durum ilave yangısal hücrelerin toplanarak daha fazla sitotoksik mediatörün üretilmesine neden olan bir kısır döngü oluşturur, sonuçta alveolokapiller membranda ağır hasar ve bunun neden olduğu solunum yetmezliği görülür⁷⁴. İlginç bir şekilde TNF- α 'nın sürfaktan A proteininin gen ekspresyonunu ve sürfaktan B proteininin aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir⁸³⁻⁸⁴. Bu bulgular yangısal olaylarda görülen sürfaktan işlev bozukluğunun TNF- α aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

TNF- α 'nın mekonyuma maruz kalan akciğerde oluşan yangısal hasarda da rol oynadığını düşündüren veriler bildirilmiştir. MAS modeli oluşturulan domuz yavrularında TNF- α 'nın anlamlı bir şekilde arttığı, mekonyuma maruz kalan alveolar makrofajlarda TNF- α üretiminin doza ve zamana bağlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Mekonyumun akciğer parankiminde makrofaj ve nötrofillerin infiltrasyonuna neden olarak TNF- α üretimine neden olduğu düşünülmektedir. TNF- α ile birlikte diğer mediatörler ve sitokinler arasında birbirini tetikleyen ardışık reaksiyonlardan çok, yangısal bir ağ (*network*) ilişkisi olduğu düşünülmektedir^{41,81}.

Interlökinler. IL-1 ve TNF- α önemli derecede ortak işlevsel özelliklere sahiptir. Mekonyum verilen domuzlarda IL-1 β konsantrasyonu anlamlı bir şekilde artarken, SF verilen kontrol grubunda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Mekonyum verilmesinden sonra domuzların trakeal aspiratlarında, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktör olan IL-8'in ve IL-6 düzeylerinin anlamlı düzeyde

arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte IL-10 düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık olmamıştır^{41,60,85}.

Trombosit Aktive Edici Faktör. PAF (trombosit aktive edici faktör, *platelet activating factor*) trombositler, makrofajlar ve vasküler endotel hücrelerinde, hücre içine kalsiyum girişini takiben üretilen endojen bir fosfolipittir. PAF'ın kapiller geçirgenlik artışı, iskemik bağırsak nekrozu, bronşlarda kasılma, pulmoner hipertansiyon, nötrofil ve trombosit kümeleşmesini arttırma gibi çok sayıda biyolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Mekonyumun PAF üretimini arttırdığı, monositlerdeki PAF artışını takiben TNF- α ve lökotrien (LT) yapımının da arttığı, bu iki mediatör arasında pozitif bir besleyici döngü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PAF akciğer damarlarında kasılma, ödem ve havayolu direnci artışına neden olarak MAS'ta PPHN gelişimine katkıda bulunmaktadır. Mekonyumun neden olduğu PAF artışı, MAS'ta görülen yangının akciğer dışındaki organlarda olabileceğini destekleyen bulgulardan biridir⁸¹.

Prostaglandinler. Prostaglandinlerin (PG) çeşitli patolojik yangısal tepkimelerde önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. Siklooksijenazlar (COX), PG sentezinde araşidonik asitin endoperoksidazlara dönüşümünü sağlayan hız sınırlayıcı enzimlerdir. Düşük bir bazal aktiviteye sahip olduğu gösterilen COX-2 endojen ya da ekzojen mediatörler ile uyarılabilir. Bu yangısal yanıt havayollarında çeşitli eikosanoidlerin (tromboksan B2, LT-B4 ve LT-D4, 6-keto PG-F1 α) yanısıra endotelin-1 ve PG-E2'nin düzeylerini arttırır. Bu vazoaaktif maddeler PPHN'deki pulmoner arter vazokonstriksiyonunda önemli rol oynarlar^{2,66,86-88}.

Kompleman Sistemi. Mekonyumun yangısal olaylarda anahtar rol oynadığı bilinen kompleman (C) sistemini aktive ettiği, bunun da MAS'taki yangısal yanıtta katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Kompleman kaskadının uyarılması sonucunda C5a gibi yangısal mediatörlerin salınması, yangısal hücrelerin sitokin, araşidonik asit metabolitleri ve reaktif oksijen metabolitlerini üretmesine neden olur. C5a yangı sırasında salındığı bilinen en güçlü kemotaktik faktörlerden biridir. Terminal C5b-9 kompleksi (TCC), komplemanın alternatif yol ile aktivasyonunda oluşan son üründür. C5'in C5a ve C5b'ye dönüşümünden sonra TCC oluşumu başlar. Bundan dolayı TCC, kompleman sisteminin aktivasyonunun bir göstergesidir. TCC'nin MAS modeli uygulanan

hayvanlarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı gösterilmiş, mekonyuma maruz kalan hayvanlarda kompleman sisteminin aktivasyonunun akciğer işlevlerindeki bozukluk ile paralellik gösterdiği ileri sürülmüştür^{41,60}. Özetle, kompleman MAS ile ilişkili yangı ve akciğer hasarında önemli bir rol oynuyor görünmektedir.

Fosfolipaz A₂. Fosfolipidlerin yıkılmasında rol oynayan bir enzim olan PLA₂ akut akciğer zedelenmesinin alevlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive nötrofillerden ve alveolar boşluklardaki makrofajlardan salgılandığı düşünülen PLA₂'nin neden olduğu lipoliz, oluşturduğu lizofosfolipid ve serbest yağ asitleri gibi biyolojik olarak aktif mediatörler aracılığı ile alveolokapiller membran hasarına ve nötrofillerin akciğer içerisine toplanmasına neden olur. Etkili bir proenflamatuvar enzim olan PLA₂ yangısal hücreleri uyarak sitokinlerin üretilmesine, muhtemelen sürfaktanın işlevinin bozulmasına, hücresel yıkım, doku nekrozu ve apoptoza neden olmaktadır. Pankreatik PLA₂'nin mekonyum ve mekonyumlu akciğer içerisinde olduğu gösterilmiş olup, mekonyum içerisindeki safra tuzlarının PLA₂ aktivitesini daha da arttırdığı düşünülmektedir. Yenidoğan domuzlarda akciğer içerisine mekonyum verildikten birkaç saat sonra plazmada PLA₂ yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular PLA₂'nin, MAS'ın neden olduğu yenidoğan akciğerindeki yapısal ve işlevsel değişikliklerde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir^{32-33,61,69}.

Pulmoner Renin Anjiotensin Sistemi. Mekonyumun neden olduğu akciğer hasarında renin anjiotensin sistemi (RAS) aktive olarak anjiotensin II'yi arttırmaktadır. Bu bulgular pulmoner RAS'ın MAS patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Anjiotensin II sinyal iletimini iki anjiotensin II reseptör alttipi yapmaktadır. Tip 1 anjiotensin II reseptörü (AT₁R) esas olarak erişkinlerde bulunur ve anjiotensin II'nin biyolojik yanıtlarına aktif olarak aracılık eder. Tip 2 anjiotensin II reseptörü (AT₂R) esas olarak fetal dokularda bulunur ve doğumdan sonra miktar olarak azalır. AT₂R'nin rolü henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, AT₁R'nin etkilerini hafiflettiği düşünülmektedir. AT₁R erişkin akciğerinde epitelyal apoptozise aracı olmakta ve MAS'taki pulmoner yangısal yanıtta katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte AT₂R'nin oynadığı rol tam olarak bilinmemektedir. Deneysel çalışmalar AT₂R'nin yenidoğan akciğerinde bulunmadığını ve ekspresyonunun mekonyum verilmesi ile

değişmediğini göstermiştir. AT₁R ise epitel, bronş ve damar düz kasları içeren yenidoğan akciğerinin bir çok yerinde bulunmakta ve mekonyum uygulamasıyla ekspresyonu artmaktadır. Bu bulgular anjiotensin II'nin akciğerin bronş ve damar kaslarında etkili olabileceğini, doğumdan sonra serum anjiotensin II düzeyi artışının pulmoner hipertansiyon gelişimini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Mekonyumla karşılaşan akciğerlerde AT₁R'nin artması göz önünde bulundurulursa, MAS'ta görülen pulmoner vasküler direnç artışında anjiotensin rol oynuyor olabilir^{68,85-86}.

Akciğer dokusundaki yangısal hasarın büyüklüğü ve önemi tüm bu çalışmalara rağmen henüz net olarak anlaşılamamıştır. Akciğer işlevlerindeki bozukluk başlangıçta havayollarında görülen yaygın tıkanıklıklara bağlı olabilir, ancak sonraki fazda akciğer işlev bozukluğu esas olarak akciğer dokusu içinde gelişen ilerleyici yangısal tepkimeler nedeniyle olmaktadır. Bu yangısal tepkime ve mediatörler akciğer parankiminde direk olarak hasara neden olabildikleri gibi, akciğer damarlarında geçirgenliğin artması, alveolar boşluklara proteinöz sıvının sızması, sürfaktan inaktivasyonu, akciğer kompliyansında azalmaya neden olarak akciğer işlevlerindeki bozukluğa katkıda bulunmaktadır. Son çalışmalar MAS'ın neden olduğu yangısal olayların akciğerle sınırlı olmadığını, akciğer dışındaki organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olacak sistemik yangısal olayların da gerçekleştiğini ileri sürülmektedir. Alveolar-kapiller bütünlüğün hasara uğraması sonucu nötrofillerin dolaşım sistemine katılarak sitokinlerini dolaşıma boşaltması söz konusu olabilir. Yukarıda bahsedilen PAF, kompleman sistemi, interlökinler gibi birçok yangısal aracının aktivasyonu bu sistemik yangısal olayın kanıtı olarak gösterilebilir^{2,25,62,66,69}.

Yangının geniş anlamda yer bulduğu böyle bir tabloda yangıyı baskılayan ilaçların akciğer işlevlerindeki bozukluğu önlemesini ya da azaltmasını beklemek mantıklı görünmektedir. Ancak MAS'ta enflamasyon her zaman gösterilememektedir, bazı ölümcül olgularda bile. İlave olarak yangısal tepkimeleri baskılayan ilaçlar ile yapılan çalışmaların sonuçları henüz yüz güldürücü olmaktan çok uzaktadırlar². Bu yüzden konuyla ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Patoloji

Mekonyum nedeniyle hasara uğramış akciğerler yeşil sarı renktedir. Küçük bronşların kesit yüzeylerinde konjesyon ve kanama alanları görülebilir. Uç havayolları içinde görülen mekonyum ve amniyon artıklarının varlığı tanı koydurucu histolojik özelliştir. Mekonyum, sıklıkla küçük sarı “mekonyum cisimleri” içeren granüler eozinofilik madde olarak görülür. Aspire edilen mekonyum bir makrofaj reaksiyonunun başlamasını uyararak nötrofilik infiltrasyona neden olur. Akciğerde asfiktik hasara bağlı olarak kanama ve interstisyel ödem görülebilir. Akciğer damarlarında PPHN'ye ait değişiklikler izlenebilir. MAS nedeniyle ölen, öncesinde yüksek ventilatör basıncı ve hızı kullanılan bebeklere ait akciğer kesitlerinde bronkopulmoner displazi (BPD)'ye ait değişiklikler izlenebilir. MAS nedeniyle erken dönemde ölen bebeklerin diğer organlarında da, özellikle beyin, böbrek ve miyokardta ağır asfiksiye bağlı hasar görülmektedir²⁶.

Klinik Bulgular

Amniyon sıvısı mekonyumla boyalı bebeklerin %30-56'sı doğumda aktif, sağlıklı görünümde olup solunum sıkıntısına ait bulgular yoktur. Zamanına yakın dönemde doğan bebekler henüz tam olarak tanımlanamamış bir risk grubunu oluşturmaktadır. Bu bebeklerin akciğerlerinin tam olarak gelişmemiş olması ve beraberindeki ek sorunlar klinik tablonun zamanında ya da daha geç doğan bebeklerdekine göre daha ağır olmasına neden olmaktadır. Gebelik yaşını tam olarak tamamlayamadan doğan bu bebekler aslında daha sık baskılanmış olarak doğmakta, solunum ve dolaşım sorunları daha fazla olmaktadır. Semptomların şiddetinin mekonyumun yoğunluğu ile ilişkili olduğu, kalın partiküllü mekonyum içeren amniyon sıvısı aspirasyonunun solunum sistemi belirtilerine yol açma riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir^{1,20,26}.

Solunum Sistemi. Bebekte hızlı soluma, burun kanadı solunumu ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı görülür. Bebekte inleme olabilir. Yaygın krepitan raller, bazen ronküs duyulur. Hava hapsi ve buna bağlı olarak göğüs ön-arka çapında artış gözlenir. Belirtiler 24 saat içinde gerileyebileceği gibi, 7-10 günden uzun süren solunum sıkıntısı da görülebilir. Akciğer içi şantlar, hipoksemi, asidoz daha fazla PPHN'ye neden olarak tedavisi çok güç bir kısır döngünün oluşumuna neden olabilir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olacak kadar

kötü olan bebeklerin, tekrar oda havasında normal bir solunum hızıyla solumaya dönmeleri iki haftadan uzun sürebilir^{1,26}.

Dolaşım Sistemi. Miyokardiyumda asfiktik hasar olmadığı sürece MAS'a özgü bir bulgu yoktur. Hipoksinin neden olduğu miyokard hasarı kalp yetmezliği ve kan basıncında düşmeye neden olabilir²⁶.

Karın İncelemesi. Akciğerlerde hava hapsi sonucu diyaframın aşağı doğru yer değiştirmesine bağlı olarak karaciğer ve dalak palpe edilebilir. Ağır olarak etkilenen bebeklerde bağırsak gazı gölgesi yoktur. Böbrekler genellikle palpe edilemez, ağır nörolojik sorunu olan ya da kas gevşetici ilaçlar verilen bebeklerde mesanede idrar birikmesi ve işeme bozukluğu görülebilir²⁶.

Merkezi Sinir Sistemi. Bulgular eşlik eden nörolojik hasarın derecesine göre evre I hipoksik iskemik beyin hasarında (HIBH) görülen iritabilite ile evre III HIBH'deki tonus kaybı ve uyarılara yanıtızlık arasında değişebilir. Bu bebeklerde asfiktik olayın derecesine bağlı olarak nöbet te görülebilir.²⁶

Laboratuvar İncelemeleri

Hematolojik İncelemeler. Hemoglobin düzeyi normal, çekirdekli kırmızı kan küreleri (eritrositler) ve beyaz kürelerin sayıları sıklıkla artmıştır. Beyaz küre işlevleri azalmıştır. PPHN'si olan, mekanik ventilasyon uygulanan veya ağır asfiksiye ikincil olarak yaygın damariçi pıhtılaşma görülen hastalarda trombositopeni görülebilir²⁶.

Biyokimyasal İncelemeler. Asfiktik olayın ağır olduğu durumlarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ve hiponatremi görülebilir. Akut tubuler nekroza ikincil olarak gelişen böbrek yetersizliği sonucunda hiperkalemi gelişebilir. Her hasta yenidoğanda olduğu gibi hipokalsemi olabilir²⁶.

Kan Gazları. pH başlangıçta asfiksiye ikincil gelişen asidemiye bağlı olarak düşer. İlk bir veya iki saat içinde düzelmeyen asidemi altta yatan sepsis, hipotansiyon, böbrek yetersizliği gibi hastalıkları yansıtır²⁶.

İdrar İncelemesi. Böbrek yetersizliği gelişmediği sürece idrar çıkışı normaldir. Böbrek yetersizliği gelişmese bile hastaların idrar β_2 -mikroglobulin düzeylerinin yükselmesi böbrek hasarının göstergesidir. Akciğer epitelinde emilen mekonyum pigmentlerinin idrarla atılmasına bağlı olarak idrar rengi yeşil-kahverengi bir renk alabilir²⁶.

EKG, EKO. Komplikasyon olmadığı sürece normaldir. Doğumdan önce ağır asfiksiye maruz kalan bebeklerde endokard altında iskemi ve kalp

kasındaki yetersiz kasılmayı destekleyen bulgular görülebilir. PPHN var ise atriyal ya da duktal düzeydeki sağdan sola şant, sağ ventriküldeki basınç artışını gösteren triküspit yetersizliğine ait jet akım gözlenebilir.²⁶

Akciğer grafisi. En sık görülen erken bulgular yaygın, yama tarzında infiltrasyon ve hastaların %20-30'unda görülen plevral efüzyondur. Erken evrede havalanma artışı bulguları yaygındır. Hafif ya da orta ağırlıktaki olgularda bu değişiklikler 48 saat içinde düzelir. Ağır olgularda 72 saat sonunda, aspire edilen mekonyumun iritan etkisine bağlı olarak gelişen pnömoni ya da interstisyel ödeme ikincil olarak yaygın homojen bir buzlu cam görüntüsü izlenir. Sonraki hafta içinde bulgular düzelme eğilimindedir ancak ağır olgularda düzelme daha uzun sürebilir ve bazen nadir de olsa BPD'ye ait akciğer grafisi bulguları görülebilir. Pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi durumlar oldukça yaygındır. Akciğer grafisindeki bulguların ağırlığı ile klinik bulguların şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu ileri sürülmüş, ancak daha sonraki çalışmalar bunu doğrulamamıştır^{1,2,87}.

Mikrobiyolojik İncelemeler. MAS nedeniyle yatırılan tüm bebekler mümkün olan en kısa zamanda enfeksiyon yönünden de incelenmeli ve antibiyotik tedavisinin devamı buna göre planlanmalıdır²⁶.

Koruyucu Önlemler

Zararlı İlaçların/Maddelerin Alımının Engellenmesi. Annenin aldığı bazı maddeler ile amniyon sıvısının mekonyumla boyanması arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bazı toplumlarda kullanılan geleneksel bitkisel ilaçlar (*isihlambezo* ya da hintyağı) uterus ve düz kaslarda uyarıcı etkilere neden olmaktadır. Bu maddelerin plasentadan geçerek bağırsakları uyardığı ve mekonyum çıkışına neden olduğu düşünülmektedir. PGE1 analogu olan misoprostol ve PGE2 analogu olan dinoprostonun ileum düz kaslarında kasılmaya neden olduğu gösterilmiştir. Uterus uyarıcı ilaçlardan (misoprostol, dinoproston, oksitosin) misoprostolün vajinal yoldan uygulanması ile amniyon sıvısının mekonyum ile boyanmasına sık olarak rastlanmaktadır. Bundan dolayı PG'ler (özellikle misoprostol) ile amniyon sıvısının mekonyum ile boyanması arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu maddelerin ve ilaçların gereksiz kullanılmasının önlenmesi fetüsten mekonyum çıkışını önleyecektir³³.

Amniyoinfüzyon. Amniyon sıvısı miktarı ile fetal kalp hızındaki azalma arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Amniyon sıvı miktarı azaldıkça göbek

kordonu ya da başın sıkışması nedeniyle fetal kalp hızında sıklıkla azalma olur. Doğum eylemi sırasında yapılan amniyoinfüzyonun amacı bu sorunu aşmak ve MAS olasılığını azaltmaktır. Amniyoinfüzyon mekonyumun seyrelmesini sağlayarak zararlı etkilerini de azaltmaktadır. Genellikle ısıtılmış 1000 ml SF ile yapılan amniyoinfüzyon sonucunda, bebeklerin Apgar puanlarının daha iyi olduğu, ses telleri altında daha az oranda mekonyum saptandığı, sezaryen ile doğum oranlarının, rahim içi dönemde mekonyum çıkış oranının azaldığı bildirilmiştir. Kapsamlı inceleme sonuçları amniyoinfüzyonun MAS, HİBH, mekanik ventilasyon gereksinimi ve yoğun bakım ünitesine yatış oranlarını azalttığını göstermiştir. Ancak daha yeni çalışmalarda ise bu olumlu sonuçlar gösterilememiş, fetal kalp hızı anormallikleri, göbek kordonu sarkması, enfeksiyon, girişim gerektiren doğum oranlarının yükseldiği ve doğum eyleminin uzayabildiği bildirilmiştir^{1-2,26,33,35}.

Doğum Şekli ve Zamanlaması. Sezaryen ile doğan bebeklerde, vajinal yolla doğanlara göre MAS görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fetal sıkıntı varlığında sezaryen ile doğumun tercih ediliyor olması bu ilişkinin bir açıklaması olabilir. Ancak amniyon sıvısında koyu kıvamlı mekonyumu olan gebelerin rastgele olarak planlı sezaryen ya da vajinal yol ile doğurtulduğu bir çalışmada MAS görülme sıklığının sezaryen grubunda daha yüksek (11/35'e karşılık 4/35) olduğu görülmüştür²⁶.

Gebelik yaşı arttıkça fetüsün mekonyum çıkarmaya artan bir fizyolojik eğilimi vardır, dolayısıyla amniyon sıvısının mekonyumla boyanma olasılığı da gebelik yaşı arttıkça artar³³. Gebelik süresi gereğinden fazla uzadığında anının doğumun yapay olarak başlatılması ile mekonyum çıkışı riski azaltabilir. Öte yandan doğumun yapay olarak başlatılması doğrudan bağırsak hareketlerini arttırarak ya da fetüste hipoksiye neden olarak mekonyum çıkışına neden olabilir. Ancak kanıtlar uzayan gebeliklerde doğumun yapay olarak başlatılması ile MAS'ın görülme sıklığının önemli oranda azaltılabileceğini desteklemektedir^{26,33}.

Havayolunun Aspirasyonu. Mekonyum bazı olgularda doğum öncesi dönemde, amniyon sıvısının aspirasyonu ile akciğerlere ulaşmaktadır. Ancak çoğu MAS olgusunda mekonyum doğum sırasında, doğum eyleminin ikinci evresinde son birkaç dakika içerisinde fetüste oluşan iç çekme hareketleri sırasında ya da doğumdan sonra aspire edilmektedir.

Önceleri doğum sırasında ve sonrasında yapılan orofarengal aspirasyon, trakeal entübasyon ve aspirasyon uygulamaları ile MAS'ın görülme sıklığının azaltılabileceği düşünülüyordu^{1,26,88-90}. Trakeal aspirasyon uygulanmayan bebeklerde mekanik ventilasyon ya da ECMO ihtiyacının arttığı, PPHN, pnömotoraks görülme sıklığının ve ölüm oranlarının daha fazla olduğu bildirilmişti. Ancak daha sonra bu görüş terk edilmiş, 1990'lı yılların başlarından itibaren mekonyumla boyalı doğan tüm bebeklere müdahale edilmesi yerine, seçilmiş olgulara trakeal aspirasyon yapılması gerektiği fikri ileri çıkmaya başlamıştır. Son çalışmalar ise doğum esnasında omuzlar doğmadan önceki nazofarengal ya da orofarengal aspirasyonun da MAS sıklığını ya da MAS ile ilgili sonuçları olumlu yönde etkilemede yetersiz olduğu, baskılanmış olarak doğmayan aktif bebeklerin doğum odasında aspire edilmesinin MAS ya da diğer solunum sistemi hastalıklarının görülme sıklığını değiştirmede, bununla birlikte refleks bradikardi, farinks ya da larinks yaralanması, hırıltılı solunum ve laringospazm gibi bazı istenmeyen durumlara neden olabileceği bildirilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların ışığında, entübasyon ve aspirasyonun "baskılanmış" olan (kalp tepe atımı dakikada 100'ün altında, solunumu olmayan ve kas tonusu zayıf) bebeklere yapılması önerilmektedir^{1-2,26,91}.

Bronşiyal Lavaj. SF ile yapılacak bronşiyal lavajın ses tellerinin altındaki mekonyum parçacıklarının temizlenmesine yardımcı olabileceği ilk kez 1970'li yıllarda ileri sürülmüştür. Bununla birlikte alt solunum yollarına su ya da SF verilmesi tartışmalı bir konu olup, uygulamanın sürfaktanı ortadan kaldırarak solunum sıkıntısına neden olabileceğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur^{2,90,92-93}.

Mide Aspirasyonu. Mekonyumlu olarak doğan bebeklerin midelerinin doğumdan sonra aspire edilmesinin, mideden reflü ya da kusma yoluyla oluşabilecek mekonyum inhalasyonunu önleyeceği varsayılmaktadır²⁶.

Fetal Solunum Hareketlerinin Baskılanması. Deneysel çalışmalarda narkotik analjezikler ile fetal solunum hareketlerinin baskılanarak iç çekme hareketlerinin durdurulması ile MAS'ın önlenebileceği ileri sürülmüş, ancak klinik çalışmalarda MAS insidansında bir azalma saptanamamıştır^{26,94}.

Tedavi

Oksijenizasyonun Sağlanması. Asfiksinin merkezi etkileri nedeniyle solunum baskılanmadığı ya da hastalık ağırlaşmadığı sürece büyük bebekler

$PaCO_2$ 'lerini kontrol altında tutabilirler. Bu bebeklerde ana ilke hipoksemiyi önlemektir²⁶.

Başlık İçi Oksijen. MAS'lı çoğu bebek başlık içinde nemlendirilmiş oksijen uygulaması ile tedavi edilebilir. Hastalığın akut evresi sırasında hemoglobin oksijen doygunluğu %95'in üzerinde ya da PaO_2 düzeyi 75 mmHg'dan yüksek tutulmalıdır. Çoğu hafif olguda 24-48 saatten daha kısa bir süre boyunca uygulanan %40 veya daha az yoğunluktaki oksijen tedavisi yeterlidir ve 48 saat sonunda oda havasında PaO_2 düzeyleri normal hale gelir²⁶.

Mekanik Ventilasyon. MAS'lı bebeklerin üçte biri ile yarısı mekanik ventilasyon ile solunum desteğine ihtiyaç duymaktadır. Bazı hekimler mekanik ventilasyon ile normal arteriyel oksijen ve karbondioksit değerlerine ulaşmaya çalışırken, bazıları ise oksijenizasyonu normalin daha üstünde tutarak pulmoner hipertansiyonu önlemeye çalışmaktadır. 1980'lerin erken dönemlerinde pulmoner vazodilatasyonu sağlamak amacıyla hiperventilasyon ile hipokapni oluşturulmaya çalışılmıştır. Günümüzde ise normal PaO_2 ve normal ya da hafif yüksek $PaCO_2$ 'nin hedeflendiği bir ventilasyon şekli (*gentle ventilation*) yaygın olarak kabul görmektedir^{1,48}.

Mekanik ventilasyon MAS'lı bebeklerde oksijenizasyonu düzeltmekte ancak, hava hapsi ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırarak hava kaçağı olasılığını da arttırmaktadır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde sıklıkla inspiryum zamanının daha kısa, inspiratuvar basıncın daha yüksek ve solunum hızının daha yüksek tutulması önerilmektedir. Geleneksel ventilasyon yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, küçük tidal hacimlerin kullanılarak gaz değişiminin sağlandığı yüksek frekanslı ventilasyon yöntemleri ile de başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu yöntemlerin geleneksel mekanik ventilasyon yöntemlerine göre histopatolojik yan etkilerinin de daha az olduğu bildirilmektedir^{1,67}.

Sümfaktan. Mekonyumun sümfaktan üzerine yaptığı ve yukarıda bahsedilen olumsuz etkilerin en azından bir kısmı, sümfaktanı yerine koyma tedavisi ile ortadan kaldırılabilir. Mantıksal olarak sümfaktan tedavisinin MAS'ta başarılı olması beklense de, doğal ya da sentetik sümfaktanların normal ya da yüksek dozlarda kullanımının yararlı olmadığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir¹⁻². MAS'lı bebeklere sümfaktan verilen ilk çalışmalarda oksijenizasyonun etkin düzeldiği ileri sürülmüş, ancak daha sonra sümfaktan ile

sadece oksijenizasyonda ılımlı bir düzelme sağlandığı gösterilmiştir⁹⁵⁻⁹⁶. Sürfaktanın ne MAS'lı bebeklerde ne de deney hayvanlarında oksijenizasyonu ya da kompliyansı düzeltmediğini, histolojik kesitlerde patolojik değişiklikleri engellemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur⁹⁷⁻⁹⁸. MAS'lı 20 bebeğe normalin 1,5 katı fazla dozda, 20 dakika infüzyon ile sürfaktanın verildiği randomize, kontrollü bir çalışmada, sadece sürfaktandan sonraki 6-12 saat boyunca oksijenizasyonun düzeldiği görülmüştür⁹⁹. Bir başka çalışmada solunum sıkıntısı olan zamanında doğmuş 328 bebeğe sürfaktan verilmiş ölüm, oksijen tedavisi süresi, mekanik ventilasyon süresi ya da hastanede kalış süresi bakımından kontrol grubuna bir üstünlük sağlanamamıştır. Ancak bu tedavi ile ECMO gereksinimi oranları önemli derecede azalmıştır¹⁰⁰. Günümüzde halen MAS tedavisinde sürfaktanın rutin olarak kullanımını destekleyecek ya da önerilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Sürfaktan lavajı ise son zamanlarda ilgi uyandıran tedavi yöntemlerinden birisi olmuştur. Genellikle ya SF lavajından sonra sürfaktan verilmesi şeklinde ya da doğrudan sürfaktan ile lavaj (sonrasında sürfaktan verilmesi tekrarlanabilir) yapılmaktadır. Sürfaktan lavajı havayollarındaki zararlı maddelerin (mekonyum, nötrofiller, yangısal mediatörler, sitokinler, protein, ödem sıvısı) seyreltilmesini sağlayarak istenmeyen etkilerini azaltır ya da yıkama ile havayollarından uzaklaştırılmalarını sağlar². Hayvanlarda yapılan çalışmada, yenidoğan domuzlara SF lavajı (5 ml/kg) sonrasında tek ya da iki doz, doğal ya da sentetik sürfaktan verilen tedavi grubunda histoloji, oksijenizasyon ve yüzey gerilim düzeyleri bakımından olumlu bir sonuç bulunamamıştır. Bir başka benzer deney modelinde ise sürfaktan lavajının oksijenizasyonu düzelttiği bildirilmiştir. Domuzlara sadece SF lavajı yapılması mekonyumun seyrelmesine ve bütün akciğerlere yayılarak akciğer işlevlerinin kötüleşmesine neden olmuştur¹⁰¹⁻¹⁰². SF lavajı ile sürfaktan lavajı karşılaştırıldığında sürfaktan lavajının oksijenizasyonu daha iyi düzelttiği gösterilmiştir¹⁰³. Sentetik sürfaktan (KL-4 sürfaktan) lavajı maymun ve tavşan modellerinde oksijenlenme, radyolojik ve histolojik incelemelerde iyileşmeler sağlamıştır¹⁰⁴.

Sürfaktanın dozu, tipi, yoğunluğu, uygulama yolu ve gerekliliği ile ilgili araştırmalarda henüz bir fikir birliği oluşmamış olup konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Nitrik Oksit. İn hale nitrik oksit (iNO) 1990'lı yıllarda PPHN tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır². Yenidoğan domuzlara koruyucu amaçlı iNO (mekonyum verilmeden önce) verilmesi oksijenizasyonu düzeltmiş, ancak PPHN gelişimini engellememiştir¹⁰⁵. Benzer çalışma modelinde farklı dozlardaki iNO'nun (10, 20 ve 40 ppm) pulmoner arter basıncını düşürmediği ve oksijenizasyonu düzeltmediği saptanmıştır. Ancak 1990'lı yılların sonunda yapılan büyük çalışmalar iNO tedavisi hakkındaki görüşleri değiştirmiştir. Buradaki bebeklerin tümünün ağır solunum sıkıntısı mevcut olup oksijenizasyon indeksi, ECMO için eşik değer olan 40'ın üzerindeydi. İki çalışmada iNO oksijenizasyonu düzeltmiş ve ECMO ihtiyacını azaltmıştır¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Ancak çalışmaların hiçbirinde ölüm oranları, mekanik ventilasyon süresi ya da hastanede yatış süresi bakımından yarar bulunmamıştır. Daha büyük bir çalışmada ise oksijenizasyon düzelmiş ancak ölüm ve ECMO ihtiyacı bakımından bir farklılık saptanmamıştır¹⁰⁸. Kinsella ve ark.'nın çalışmasında¹⁰⁶, 58'inde (%28) MAS nedeniyle solunum yetersizliği gelişen toplam 205 bebeğe rastgele olarak ya iNO ya da HFOV uygulanmış, tedavinin başarısız olduğu durumda diğer tedavi seçeneğine geçilmiş, yine yanıt vermeyenlerde ise HFOV ve iNO birlikte verilmiştir. Bebeklerin 9'u sadece HFOV'ye (%16), 13'ü sadece iNO'ya (%22), 13'ü ise (%37) iNO ve HFOV'nin birlikte kullanımına yanıt vermiştir. Bununla birlikte bebeklerin %40'ı bunların hiçbirine yanıt vermeyerek ya ölmüş ya da ECMO uygulanmıştır. Sonuç olarak iNO tedavisi PPHN gelişen MAS'lı bebeklerde oldukça etkin olup, ECMO'ya gidişi önlemede etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir.

Antibiyotik tedavisi. MAS'lı tüm bebeklere antibiyotik tedavisi başlamanın gerekliliğini gösteren kanıt bulunmamaktadır. Ancak solunum sıkıntısı olan bu bebeklerde, ilk dönemlerde pnömoni tanısını dışlamak her zaman kolay olmamaktadır. Bu yüzden başlanan antibiyotik tedavisinin enfeksiyon dışlanmasıyla kesilmesi önerilmektedir^{2,26}.

Asit Baz Dengesi. MAS'lı bebeklerde alınan ilk kan gazında belirgin bir metabolik asidemi görülebilir. Başka sorunu olmayan, normal PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerine sahip, idrar çıkaran, baz açığı -10 ile -15 arasında olan bebeklerin kan gazları kendiliğinden iyileşmeye bırakılabilir. Ancak pH 7.2'in altına düşer ya da baz açığı -15'ten fazla olursa asidemi düzeltilmelidir. Bununla birlikte asit baz dengesi bakımından bir başka sorun ağır olgularda görülen karbondioksit

birikimidir. pH'yı 7.25'in üzerinde tutan 55-60 mmHg $PaCO_2$ düzeyi kabul edilebilir sınırlar içindedir. Mekanik ventilasyon desteği hastalığın erken evresinde $PaCO_2$ 60 mmHg üzerinde, özellikle PaO_2 45 mmHg'nin altında iken gerekir. HIBH'ye ait bulgular taşıyan bebeklerin kan gazları daha etkin bir şekilde tedavi edilmeli, hipoksi, hiperkapni ve asidemiden kaçınılmalıdır²⁶.

Yangı Karşıtı Tedaviler

Kortikosteroidler. Glukokortikoidler yangısal mediatörler üzerindeki düzenleyici etkileri, lökositlerin etkinleştirilmesini ve akciğerde toplanmasını azaltıcı etkileri sayesinde, yangısal olayları/tepkimleri başarıyla baskırlar. Esas etkilerini PLA_2 'yi baskılayarak gösterdikleri düşünülmektedir¹⁰⁹. Steroid tedavisi ile ilgili ilk çalışmaların sonuçları çelişkili olup MAS'ta kullanımları önerilmemiştir¹¹⁰⁻¹¹¹. MAS'lı bebeklerde sıklıkla PPHN'nin eşlik ettiği bilinmektedir. Sıklıkla mekonyum ile oluşan hasardan 1-2 saat sonra damar üzerine etkili maddeler salınmakta ve pulmoner damarlarda değişiklikler görülmektedir. Steroidler hipertansif akciğerlerde çeşitli damar üzerine etkili mediatörlerin salınımı ve etkisini değiştirerek akciğer damar tonusunu olumlu yönde değiştirebilir, oksijenizasyon ve akciğer dolaşımı üzerine olumlu etkilere sahip olabilir. Ayrıca endotel hasarı ve damar geçirgenliğini azaltarak akciğerde ödem oluşumunu azaltabilirler. Dekametazonun PAF'ı ve TNF- α 'yı – mRNA'sının yıkımı ile başarılı bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca olgunlaşmamış yenidoğanın akut ve kronik akciğer hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılmış, çeşitli derecelerde başarılar elde edilmiştir. Tüm bu bulgular steroidlerin MAS'ta kullanımlarını mantıklı kılmış, daha sonraki çalışmalarda da umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Dekametazon tedavisi mekonyumun neden olduğu yangısal hasarı, özellikle koruyucu olarak verildiğinde başarılı bir şekilde engellemiştir. Steroid tedavisi akciğer kompliyansını düzeltmiş, akciğer ödemini ve oksijen gereksinimini azaltmış, yangısal yanıtı baskılamıştır. Ancak yangısal hasarın belirginleşmesinden sonra verilen tedavilerin ya hiç etkili olmaması ya da çok az etkili olması pratikte kullanılabilirliğini kısıtlamıştır. Steroidlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki yan etkileri ile nöbet ve beyin felci oluşumuna neden olabildiğinin bildirilmiş olması da unutulmamalıdır^{50,81,112}.

Pentoksifilin. Bir ksantin türeviden olan pentoksifilin [3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthine], eritrosit esnekliğini arttırdığı düşünüldüğü için yıllarca

hipervizkozite tedavisinde kullanılmıştır^{66,113}. Fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin'in esas etkisi adenilat siklaz aktivasyonu sonrasında hücre içi cAMP yoğunluğunu arttırarak protein kinaz A aktivitesini arttırması ve sonuç olarak TNF- α mRNA'sının ekspresyonunu baskılamasıdır. Deneysel olarak nötrofil ve mononükleer lökosit toplanması, yapışması, süperoksit anyon üretimi ve lizozim salınımını baskılayarak nötrofil işlevlerini baskılar. Pentoksifilin yangısal hücreleri baskılamakla birlikte akciğer epitel hücrelerinden kemokin salınımını da baskılamaktadır^{66,113-114}.

Pentoksifilin önceleri sepsis ve endotoksik şok tedavisinde denenmiş, kardiyak debi ve ince bağırsak kan akımını koruduğu, çoklu organ hasarını azalttığı, septik hayvanlarda sağ kalma oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca endotoksin, sepsis, TNF ve IL-2'ye ikincil gelişen akciğer hasarını azalttığı, koruyucu tedavi olarak verildiğinde sepsisli hastalarda görülen akciğer hasarını hafiflettiği bulunmuştur^{113,115}. Nötropenik sepsisli hastalarda akciğer hasarını azaltmaması ve nötrofillerin yokluğunda TNF'nin neden olduğu endotelial hücre geçirgenliğine etki edememesi, pentoksifilin'in etkisini nötrofil etkinliğini azaltarak gösterdiğini düşündürmektedir⁶⁶. Pentoksifilin'in nötrofil etkinliğini nasıl azalttığı tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen nötrofil zarı ile etkileşerek nötrofil etkinleşmesi ve serbest oksijen radikali üretimine neden olan mediatörü inhibe ettiği düşünülmektedir. Pentoksifilin tedavisinin alveol içindeki makrofaj sayısını azaltmak, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında TNF- α üretimini baskılamak, alveolokapiller geçirgenliği azaltmak gibi bölgesel etkilerin yanında eş zamanlı olarak bölgesel akciğer ventilasyonunda düzelmeye neden olduğu ileri sürülmektedir²⁵. Bununla birlikte pentoksifilin tedavisinin akciğer hasarının tedavisinde yararsız olduğunu bildiren çalışmalar da yayımlanmıştır. Hiperoksik akciğer hasarı oluşturulmuş erişkin sıçanlarda pentoksifilin'in (40 mg/kg) olumlu etkilerinin olmadığı, ölüm oranlarını azaltmadığı bildirilmiştir¹¹⁶. Ayrıca hayvan çalışmalarında bildirilen olumlu sonuçların aksine astım, kronik hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, eozinofilik akciğer hastalığı, romatoid artrit ile ilişkili akciğer hastalıklarını içeren klinik çalışmalarda TNF- α 'yı baskılamak genellikle ya hiç fayda sağlamamış ya da çok az olumlu etki göstermiştir¹¹⁷⁻¹²¹.

Yukarıda bahsi geçen tedavilerin hiçbiri standart tedavi olarak düşünülmemeli ve hepsinin olası yan etkilerinin olduğu hatırlanmalıdır. MAS'ta

uygulanan tedavi yaklaşımları alveolar makrofajlar debrisini temizleyene ve akciğer işlevleri normale dönene kadar destek tedavisini sürdürmek, varsa komplikasyonları tedavi etmektir²⁶. MAS'ta uygulanan en güncel tedaviler halen semptomatik yaklaşımdan öteye gidememekte, klinik etkileri sıklıkla tatminkar olmayıp bazen çelişkiler göstermektedir. MAS'ın oluş şekli anlaşıldıkça yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak yangısal süreci baskılayan ilaçların MAS'ta kullanımı halen tartışmalı bir konudur. Bu çalışmada mekonyum aspirasyonu oluşturulmuş sıçanlarda pentoksifilin sistematik ve akciğerdeki yangı üzerine etkileri araştırılarak bu alandaki kullanılabilirliğine ışık tutulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ekibi

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları tarafından yürütüldü.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 08.11.2007 tarih, 2007/8 numaralı etik komite onayı alındı. Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deney Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 255-325 kg arasında olan Wistar cinsi erişkin sıçanlar kullanıldı (Resim 1).

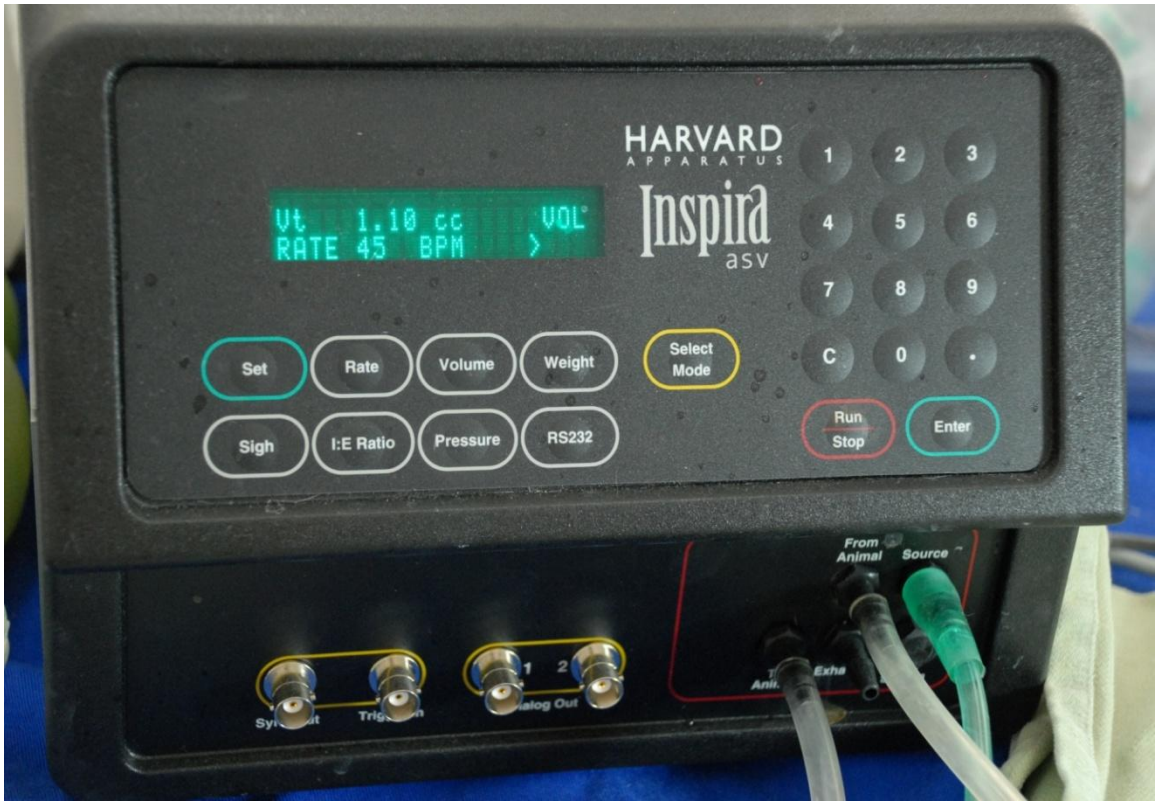


Resim 1. Çalışmada Kullanılan Sıçan, Alet ve Malzemeler.

Gereçler

Deney sırasında hayvanların ventilasyonu için hayvan tipi mekanik ventilatör (*Inspira asv, Harvard apparatus, Canada*. Resim 2) kullanıldı. Solunum, kalp tepe atımı, invaziv kan basıncı monitorizasyonu ve nabız oksimetrisi ölçümü için Biopac MP150 veri değerlendirme sistemi (*MP150 Data*

Acquisition System, USA, Resim 3) kullanıldı. Vücut sıcaklığını korumak için radyant ısıtıcı, vücut sıcaklığının takibi için elektronik termometre, sıvı tedavisi için perfüzör, diseksiyon için çeşitli ebatlarda pens, bistüri, karotid arteri bağlamak için 6-0 ipek, cildin kapatılması için 5-0 ipek ve portegü, ilaç ve SF uygulamaları için enjektörler, oksijen desteği için oksijen tankı, oksijen iletimi için ara bağlantı hortumları, akciğerlerin çıkarılması için pens ve bistüri, çıkarılan dokuları korumak için saklama kapları, alınan kan örneklerinin taşınması için buz aküleri, ağırlık ölçümleri için hassas terazi ve hayvanlara yapılan işlemler sırasında steril ve steril olmayan örtü ve eldivenler kullanıldı.



Resim 2. Sıçanların Ventilasyonunda Kullanılan Mekanik Ventilatör.

Mekonyumun Hazırlanması

Mekonyum, zamanında doğmuş, sağlıklı bebeklerin, idrarsız ilk gayta örneklerinin toplanmasıyla elde edildi. Toplanan örnekler başlangıçta -20°C 'de dondurularak saklandı. Yedi gün içinde liyofilize edilen örnekler deney zamanına kadar -70°C 'de saklandı^{41,50,69}. Mekonyum kullanılmadan hemen önce 65 mg/ml yoğunlukta steril SF ile seyreltili⁶⁹.



Resim 3. Sıçanların Monitorizasyonunda Kullanılan Sistem.

Mekanik Ventilasyon

Sıçanlar mekanik ventilatöre bağlanarak başlangıçta tidal hacim 4 ml/kg, solunum sayısı 40/dk, ekspiryum sonu pozitif basınç (*positive end expiratory pressure*, PEEP) 4 cmH₂O, oksijen akış hızı 0.5 L/dk olacak şekilde ayarlandı. Kan gazı incelemeleri doğrultusunda PaCO₂ 40–55 mmHg tutulacak şekilde gerekli solunum hızı, tidal hacim değişiklikleri yapıldı. Anestezi ketamin (5 mg/kg, i.a., yavaş puşe), kas felci ise vecuronium ile (1 mg/kg) sağlandı.

Çalışma Protokolü.

Sıçanlara ketamin (20 mg/kg, i.p.), ksylazin (5 mg/kg, i.p.) anestezisi uygulandıktan sonra kalp hızı, nabız oksimetrisi ile oksijen saturasyonu monitorizasyonu sağlandı. Çalışma süresince radyant ısıtıcı kullanılarak sıçanların rektal sıcaklığın 37–38 °C arasında olması sağlandı. Boyuna orta hat kesisi yapılarak trakea açığa çıkarıldı ve trakeotomi uygulanarak trakeaya 16 G kanül yerleştirildi (Resim 4). Trakeotomi yapıldıktan sonra vekuronyum (2 mg/kg, i.p.) ile kas felci sağlanan sıçan mekanik ventilatöre bağlandı ve daha önce tanımlanan başlangıç değerleri ile mekanik ventilasyon başlandı.

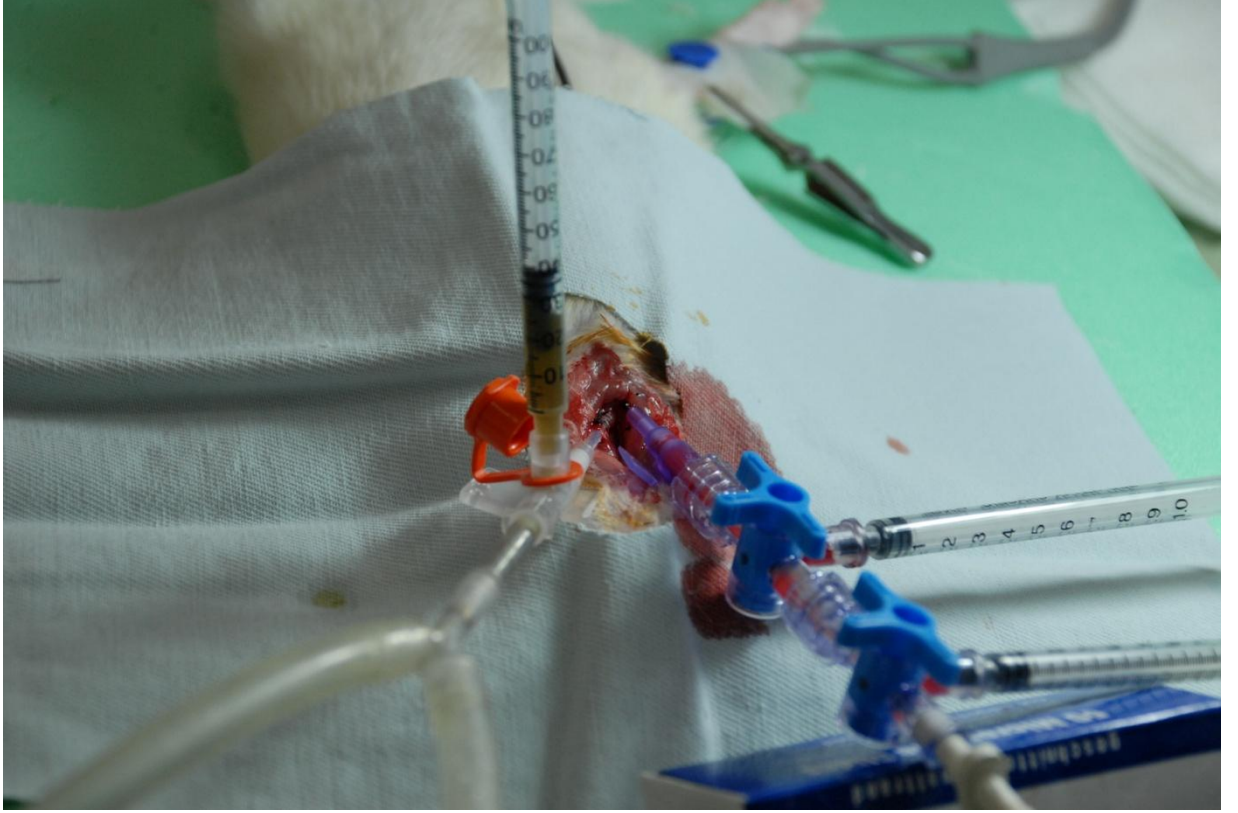
Trakeotomi sonrasında sağ karotid arter ağığa çıkarılarak içine 26 G kanül kondu, sonra 10  heparin içeren 1 ml SF ile yıkandı ve arter kan basıncı monitorize edildi. Çalışma suresince hayvanlara karotid arterden 1 /ml heparin içeren %0.2 SF (100 ml/kg/gün, i.a.) verildi.



Resim 4. Trakeotomi ve Trakeaya Kanül Yerleştirme İşlemi.

Bu aşamada sıçanların ilaç (pentoksifilin, SF) veya sham gruplarından hangisine dahil olacağı zarf yöntemiyle rasgele belirlendi. Sham grubundaki sıçanlara mekonyum verilmedi, 30 dakikada bir kan gazları incelemesi yapılarak 3. saatin sonunda mekanik ventilasyon sonlandırıldı. Diğer sıçanlara çekilen zarf içinde yazılan madde hazırlanarak deneyi yapan kişiye verildi. Bu sıçanlara sulandırılarak hazırlanan mekonyumdan (**65 mg/ml**)⁵⁰ 2 ml/kg verildi (Resim 5). Mekonyum verildikten 5 dakika sonra furosemid (10 mg/kg, i.a.) verildi. Mekonyum verildikten 15 dakika sonra arteriyel kan gazı analizi (*Cobas B121, Roche Diagnostics, Germany*) yapıldı. PaO_2 değerini <115 mmHg olana kadar 15 dakikada bir tekrarlayan dozlarda mekonyum verildi. Hedeflenen PaO_2 değerine ulaşıldıktan sonra sıçanlara pentoksifilin (20 mg/kg, i.a.) veya aynı

hacimdeki SF arter içine puşe edildi. Deneyi yapan kişi sıçana hangi maddeyi (pentoksifilin ya da SF) verdiğini bilmiyordu.



Resim 5. Trakeaya Mekonyum Verilme İşlemi.

Sıçanlardan 30 dakikada bir kan gazı kontrolü yapılarak hedeflenen kan gazları içinde tutulacak şekilde ventilatör öğeleri (tidal hacim ve solunum hızı) ayarlandı. Mekanik ventilasyon 3. saatin sonunda sonlandırıldı.

Kan ve Doku Örnekleri.

Biyokimyasal çalışmalar için gerekli kan örnekleri mekanik ventilasyon 3. saatin sonunda arteriyel kanülden alındı. BAL yapıldıktan sonra göğüs kafesi ön taraftan açıldı ve akciğerler bütün halinde çıkarılarak formol içerisine kondu (Resim 6). Kan örnekleri dakikada 1500 devirde 10 dakika çevrilerek serum kısmı ayrıldı ve tüm örnekler çalışılana kadar -70 °C'de saklandı.

Çıkarılan akciğerler materyalleri %10 nötral formol sıvısı içeren kaplar içerisine konuldu. Bir gecelik formaldehit tespit işlemi ardından, dokular alkol, ksilol ve parafin sıvılarında bekletilerek alışılacemış takip işlemleri yapıldı. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler

hematoksilen eozin histokimyasal boyası ile boyandı ve kapama maddesi ile kapatıldı. Hematoksilen eozin ile boyanmış kesitler, gruplara kör bir patolojist tarafından ışık mikroskopik düzeyde (Nikon Eclipse 80i) akciğer parankim çatısı, alveol lümenlerinde mekonyum varlığı, alveol içi ödem oluşumu, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve alveol içi kanama varlığı açısından değerlendirildi. Belirtilen her öge 0-3 arasında puan verilerek değerlendirildi (0=normal histoloji, 1= hafif derecede, 2= orta derecede, 3= şiddetli derecede değişiklik).¹²² Fotoğraflama işlemi için Nikon DS-L1 kullanıldı.

BAL mekanik ventilasyonun 3. saatinde tüm hayvanlara trakeotomi kanülünden üç defa %0.9 SF (15 ml/kg) alınıp verilmesi ile yapıldı. BAL sıvısı materyalleri 350 G'de 10 dakika santrifüj edilerek çökeltisi ayrıldıktan sonra -70 °C'de saklandı. Daha sonra bu çökelti lam üzerine damlatıldı. Yayma %95'lik alkol içerisinde bir gece tespit edildi. Tespit işlemi ardından lamlar Papanicolaou histokimyasal boyası ile boyanarak ksilende parlatıldı ve kapama malzemesi ile kapatıldı^{69,113}. BAL sıvısına ait yaymalar 10X büyütme ile taranarak değerlendirme için uygun alanlar seçildi. Seçilen alanlarda 40X büyütmede toplam 100 inflamatuvar hücre sayılarak nötrofil ve makrofaj oranları hesaplandı.

Oksijenizasyon İndeksi

Her kan gazı incelemesine ait oksijenizasyon indeksi (Oİ) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Oksijenizasyon indeksi} = [\text{FiO}_2 \times (\text{Ortalama Havayolu Basıncı}) / \text{PaO}_2] \times 100$$

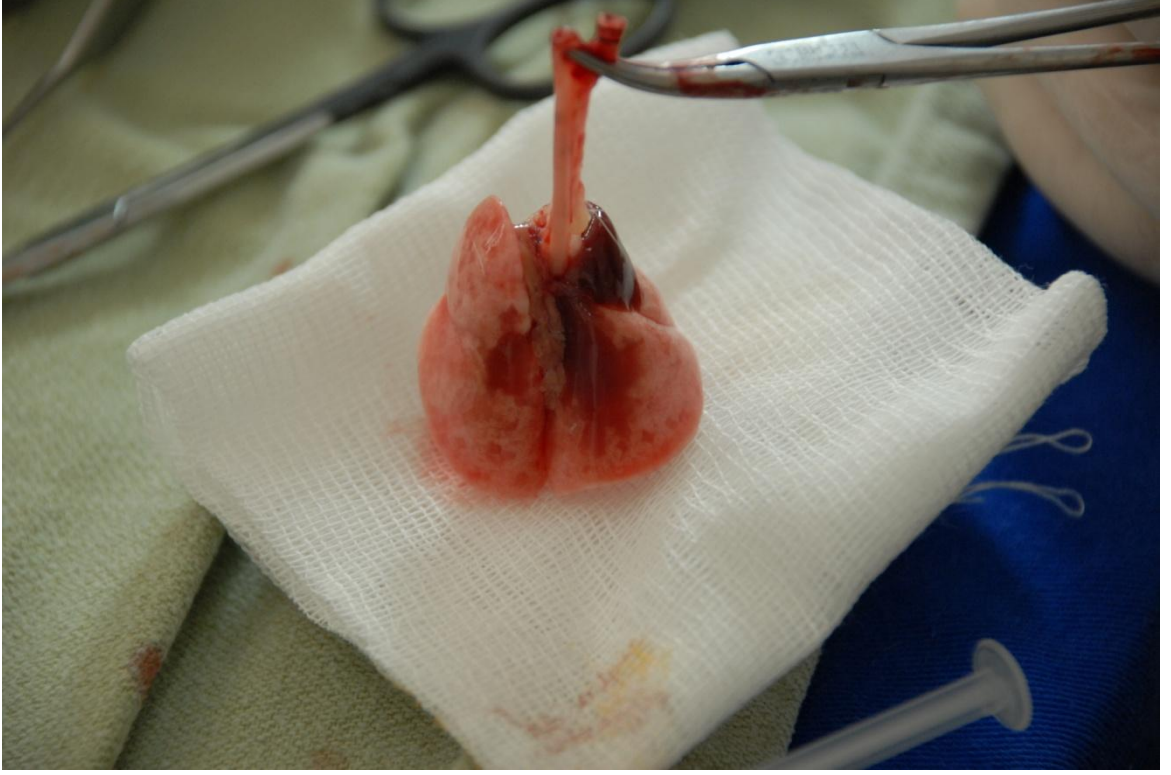
Biyokimyasal Değişkenler.

Serum ve BAL sıvısında TNF-alfa düzeyleri; Rat TNF-alfa için spesifik monoklonal antikolar kullanılarak solid faz sandwich ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Rat TNF-Alpha ELİSA Kit, Cat. No:KRC3011, Invitrogen Corporation, Camarillo, CA). BAL sıvısı total protein düzeyi Pyrogallol-red molybdate complex'in 583 nm'de absorbansının ölçüldüğü kolorimetrik metod ile Cobas Integra800 cihazında çalışıldı.

İstatistiksel Yöntemler.

Sıçanlara ait veriler Windows için SPSS 11.5.1 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) programına girildi. Sıklık ve tanımlayıcı istatistikler hesaplandıktan sonra, sıklık istatistikleri Chi-square ile

karşılaştırıldı. Tanımlayıcı verilerin normal dağılımı *Shapiro Wilk* testi ile incelendikten sonra, *One Way Anova* ya da *Mann-Whitney U* ile karşılaştırıldı.



Resim 6. Akciğerlerin Bütün Halinde Çıkarılması.

Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm SS (standart sapma), normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (%25-%75) olarak gösterildi. P değeri <0.05 olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 45 adet Wistar cinsi erişkin sıçan alındı. Dokuz sıçan karotid artere kanül yerleştirilmesi sırasında kanama nedeniyle kaybedilirken, 10 sıçan çalışma süresini tamamlayamadan öldü. Çalışma pentoksifilin grubunda 9, SF grubunda 8, sham grubunda 9 sıçan olmak üzere toplam 26 sıçan ile tamamlandı. Sıçanların ortalama ağırlıkları bakımından gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması.

Gruplar	Vücut Ağırlığı (gram)	<i>p</i>
Pentoksifilin (n: 9)	285,6±20,4 (255-320)	0,682
SF (n: 8)	285,0±19,6 (260-325)	
Sham (n: 9)	277,8±22,0 (255-310)	

SF: Serum fizyolojik.

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Sıçanların yaşam bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

Kan gazları incelemelerinde pH, PaCO₂, HCO₃ değerleri üç grup arasında benzerdi (*p*>0.05). PaO₂ değerleri çalışma başlangıcında pentoksifilin ve SF gruplarında benzer düzeyde iken, çalışma sonunda pentoksifilin grubunda belirgin olarak daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sham grubu PaO₂ değerleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (*p*<0.001) (Tablo 4).

Mekanik ventilasyon başlangıcında sıçanlara uygulanan tidal hacim bütün gruplarda benzerdi. Mekonyum uygulandıktan sonra pentoksifilin ve SF gruplarında uygulanan ortalama tidal hacim, sham grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 5).

Mekonyum verilmeden önce (MÖ) Oİ gruplar arasında benzerdi (*p*=0.290). Mekonyum verildikten sonra Oİ, pentoksifilin ve SF grubunda

mekonyum verilmeden önceki değere göre anlamlı şekilde yükseldi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$), mekonyum verilmeyen sham grubunda ise böyle bir yükseklik saptanmadı ($p=0.335$). Mekonyum verildikten sonra (MS) yükselen Oİ'nin mekanik ventilasyonun sonunda (İS4), pentoksifilin ve SF grubunun her ikisinde anlamlı olarak azaldığı görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$).

Tablo 3. Sıçanların Yaşamsal Bulgularının Karşılaştırılması.

	MÖ	MS	İS(1)	İS(2)	İS(3)	İS(4)
Vücut Sıcaklığı (°C)						
Pentoksifilin (n: 9)	36,9±0,9 (35,2-38,1)	36,6±1,0 (34,4-37,8)	36,3±0,7 (35,4-37,5)	35,9±0,5 (35,2-36,7)	36,4±0,9 (35,0-38,0)	36,1±0,4 (35,5-36,7)
SF (n: 8)	36,7±0,6 (35,9-38,0)	36,3±0,6 (35,2-37,1)	36,0±0,6 (35,2-36,9)	36,1±0,6 (35,1-36,9)	36,1±0,4 (35,6-36,8)	36,1±0,2 (35,8-36,5)
Sham (n:9)	36,4±0,9 (35,2-38,5)	36,3±0,6 (35,5-37,7)	35,9±0,5 (35,0-36,7)	36,1±0,5 (35,4-37,0)	36,4±0,4 (35,8-37,0)	36,1±0,5 (35,2-37,1)
Solunum Sayısı (/dk)						
Pentoksifilin (n: 9)	50,5±6,8 (45-60)	65,0±11,1 (45-80)	61,1±9,2 (45-75)	61,1±13,1 (45-90)	59,4±14,0 (45-85)	58,9±13,9 (45-85)
SF (n: 8)	54,3±7,7 (45-60)	65,0±9,6 (55-80)	61,9±10,3 (45-80)	61,3±9,2 (50-80)	59,4±9,8 (50-80)	59,4±9,8 (50-55)
Sham (n:9)	50,0±7,9 (40-60)	47,8±6,7 (40-60)	47,2±4,4 (40-55)	47,2±4,4 (40-55)	49,4±5,8 (40-60)	48,9±4,9 (40-55)
Kalp tepe atımı (/dk)						
Pentoksifilin (n: 9)	221±29 (165-255)	216±27 (164-240)	232±25 (170-250)	216±35 (141-250)	206±40 (145-252)	220±30 (160-245)
SF (n: 8)	215±25 (170-245)	181±36 (130-225)	175±28 (134-204)	196±28 (160-230)	206±24 (170-250)	228±25 (180-252)
Sham (n:9)	226±21 (190-250)	226±17 (200-250)	222±16 (190-245)	230±16 (210-250)	230±11 (220-254)	237±10 (215-250)
OAKB (mmHg)						
Pentoksifilin (n: 9)	92±19 (70-140)	79±19 (60-100)	80±18 (60-110)	83±24 (50-110)	84±25 (60-120)	78±20 (50-110)
SF (n: 8)	88±19 (60-130)	83±20 (50-120)	89±27 (50-120)	79±18 (60-110)	80±22 (55-120)	84±22 (55-120)
Sham (n:9)	100±21 (70-130)	84±14 (70-110)	85±11 (70-110)	94±19 (60-130)	92±16 (60-110)	88±18 (70-120)

İS(1): İlaçtan sonra ilk kan gazı, İS(2): İlaçtan sonra ikinci kan gazı, İS(3): İlaçtan sonra üçüncü kan gazı, İS(4): İlaçtan sonra dördüncü kan gazı, MÖ: Mekonyumdan önce, MS: Mekonyumdan sonra, OAKB: Ortalama arteriyel kan basıncı, SF: Serum fizyolojik.

(Sham grubuna mekonyum verilmedi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir).

Tablo 4. Sıçanların Arteriyel Kan Gazları İncelemelerinin Sonuçları.

	MÖ	MS	İS(1)	İS(2)	İS(3)	İS(4)	
pH							
Pentoksifilin (n: 9)	7.33±0,63 (7,23-7,41)	7.34±0,13 (7,17-7,55)	7.34±0,12 (7,13-7,51)	7.30±0,10 (7,12-7,48)	7.30±0,09 (7,20-7,49)	7.30±0,06 (7,20-7,43)	
SF (n: 8)	7.32±0,49 (7,26-7,40)	7.29±0,10 (7,09-7,49)	7.28±0,98 (7,11-7,47)	7.30±0,80 (7,25-7,50)	7.29±0,76 (7,22-7,45)	7.27±0,92 (7,10-7,43)	
*Sham (n:9)	7.40±0,83 (7,27-7,51)	7.40±0,08 (7,28-7,49)	7.36±0,71 (7,21-7,44)	7.31±0,41 (7,26-7,39)	7.32±0,38 (7,27-7,38)	7.28±0,44 (7,20-7,33)	
PaO₂ (mmHg)							
Pentoksifilin (n: 9)	584±104 (467-752)	91±12 (71-108)	129±53 (85-227)	176±92 (103-388)	278±104 (126-410)	399±162 (136-613)	
SF (n: 8)	587±111 (463-732)	91±10 (74-105)	98±28 (62-158)	149±138 (75-488)	230±132 (81-488)	281±146 (93-486)	
Sham (n:9)	593±97 (472-776)	626±109* (408-729)	639±101* (446-765)	627±79* (483-762)	647±66* (538-751)	665±97* (484-770)	
PaCO₂ (mmHg)							
Pentoksifilin (n: 9)	36,6±7,2 (29,9-51,6)	38,2±10,6 (22,9-52,5)	35,1±12,9 (22,0-63,0)	37,1±11,6 (23,1-62,4)	34,9±6,9 (22,1-46,0)	35,9±5,4 (24,8-42,8)	
SF (n: 8)	35,1±8,0 (21,3-46,2)	40,0±10,8 (19,4-57,2)	38,5±9,3 (16,0-43,3)	36,9±9,4 (19,7-50,8)	35,1±8,3 (19,3-45,6)	41,4±11,6 (23,0-54,7)	
Sham (n:9)	31,3±7,4 (25,0-48,2)	32,6±4,9 (25,5-42,9)	36,5±3,7 (29,9-40,2)	38,4±5,7 (30,0-46,0)	38,9±5,1 (31,7-45,6)	41,4±4,8 (33,8-48,0)	
HCO₃							
Pentoksifilin (n: 9)	19,4±4,5 (14,7-27,9)	19,4±2,6 (16,4-25,0)	18,1±2,8 (12,5-21,4)	17,7±2,2 (14,9-21,4)	17,9±4,0 (11,1-26,0)	17,4±2,6 (13,5-21,8)	
SF (n: 8)	17,7±3,5 (13,2-24,7)	18,5±2,2 (14,5-21,4)	17,9±3,7 (11,0-21,4)	17,8±2,4 (15,0-22,5)	16,5±2,6 (13,3-20,0)	18,1±3,2 (14,3-23,9)	
Sham (n:9)	19,3±2,5 (15,9-21,9)	19,7±2,8 (16,2-25,0)	20,3±2,2 (15,7-23,0)	19,2±1,7 (16,9-21,8)	19,8±1,7 (16,9-22,8)	19,6±2,2 (16,7-22,0)	

İS(1): İlaçtan sonra ilk kan gazı, İS(2): İlaçtan sonra ikinci kan gazı, İS(3): İlaçtan sonra üçüncü kan gazı, İS(4): İlaçtan sonra dördüncü kan gazı, MÖ: Mekonyumdan önce, MS: Mekonyumdan sonra, OAKB: Ortalama arteriyel kan basıncı, PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı. SF: Serum fizyolojik.

*Sham grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.05$)

(Sham grubuna mekonyum verilmedi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir).

Pentoksifilin verilen sıçanlarda oksijenizasyon indeksini SF grubuna göre daha çok düşü (İS4), ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 6).

Tablo 5. Tidal Hacim Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

	Başlangıç	MÖ	MS	İS(1)	İS(2)	İS(3)	İS(4)
Vt (ml/kg)							
Pentoksifilin (n: 9)	3,72±0,23 (3,5-4,0)	3,87±0,46 (3,5-5,0)	5,63±1,89 (3,5-8,0)	5,79±1,59 (4,5-8,0)	5,79±1,59 (4,5-8,0)	5,89±1,51 (4,5-8,0)	5,89±1,51 (4,5-8,0)
SF (n: 8)	3,67±0,21 (3,5-4,0)	3,86±0,34 (3,5-4,5)	4,74±1,26 (4,0-8,0)	5,00±1,17 (4,0-8,0)	5,06±1,18 (4,0-8,0)	5,00±1,06 (4,0-7,5)	5,00±1,06 (4,0-7,5)
Sham (n:9)	4,01±0,41 (3,5-5,0)	3,93±0,45 (3,5-5,0)	3,79±0,28* (3,2-4,0)	3,79±0,28* (3,2-4,0)	3,90±0,49* (3,2-5,0)	3,79±0,28* (3,2-4,0)	3,80±0,29* (3,2-4,0)

İS(1): İlaçtan sonra ilk kan gazı, İS(2): İlaçtan sonra ikinci kan gazı, İS(3): İlaçtan sonra üçüncü kan gazı, İS(4): İlaçtan sonra dördüncü kan gazı, MÖ: Mekonyumdan önce, MS: Mekonyumdan sonra, OAKB: Ortalama arteriyel kan basıncı, SF: Serum fizyolojik , Vt: Tidal hacim

*Sham grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha düşük ($p<0.05$)

(Sham grubuna mekonyum verilmedi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir)

Akciğerdeki hasar histolojik olarak değerlendirildiğinde, pentoksifilin ve SF gruplarındaki mekonyum verilen sıçanlarda histolojik puanlar sham grubuna göre daha yüksek bulundu. Benzer şekilde pentoksifilin verilen sıçanların akciğer histolojik puanlarının SF kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu (Tablo 10, Resim 7-9). Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlam taşımıyordu.

Tablo 6. Oksijenizasyon İndeksinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

	MÖ	MS	İS(1)	İS(2)	İS(3)	İS(4)
Oksijenizasyon İndeksi						
Pentoksifilin (n: 9)	1,92±0,38 (1,28-2,51)	21,1±6,3 ^β (12,5-32,3)	17,0±8,7 (6,6-28,3)	13,4±7,3 (3,9-24,3)	8,42±6,12 (3,35-19,0)	6,98±6,59* (1,96-19,9)
SF (n: 8)	2,05±0,50 (1,43-2,73)	21,1±7,3 ^ε (13,3-37,6)	20,6±10,6 (8,2-45,0)	19,0±11,2 (2,9-41,6)	12,9±11,7 (2,9-39,5)	11,4±10,9 ^δ (3,01-35,2)
Sham (n:9)	1,70±0,48 (0,90-2,54)	1,97±0,58 ^α (1,26-2,94)	1,99±0,49 ^α (1,37-2,69)	1,80±0,99 ^α (1,33-2,23)	1,80±0,30 ^α (1,33-2,23)	1,80±0,28 ^α (1,52-2,38)

İS(1): İlaçtan sonra ilk kan gazı, İS(2): İlaçtan sonra ikinci kan gazı, İS(3): İlaçtan sonra üçüncü kan gazı, İS(4): İlaçtan sonra dördüncü kan gazı, MÖ: Mekonyumdan önce, MS: Mekonyumdan sonra, SF: Serum fizyolojik ,

*Sham grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha düşük ($p<0.05$)

(Sham grubuna mekonyum verilmedi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir)

^α Sham grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha düşük ($p<0.05$)

^{β,ε} MÖ değerine göre anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$)

* MS değerine göre anlamlı derecede daha düşük ($p<0.001$)

^δ MS değerine göre anlamlı derecede daha düşük ($p<0.002$)

Tablo 7. Serum TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Serum TNF- α	p_1	p_2	p_3
Pentoksifilin (n: 9)	17.0 \pm 5.7 (9,9-27)	0.156	0.126	0.651
SF (n: 8)	31.3 \pm 25.2 (11-82.8)			
Sham (n: 9)	31,8 \pm 26,8 (12,4-85,5)			

TNF: Tümör nekrozis faktör

P_1 : Pentoksifilin ve SF gruplarının karşılaştırılması

P_2 : Pentoksifilin ve sham gruplarının karşılaştırılması

P_3 : SF ve sham gruplarının karşılaştırılması

Pentoksifilin grubunda serum TNF- α ve BAL sıvısı TNF- α düzeyleri SF grubuna göre daha düşük bulundu, ancak aradaki fark anlamlı değildi. (Tablo 7 ve 8).

Tablo 8. BAL Sıvısı TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	BAL TNF- α	p_1	p_2	p_3
Pentoksifilin (n: 9)	723 \pm 526 (34-1402)	0.321	0.004	0.002
SF (n: 8)	996 \pm 571 (149-1700)			
Sham (n: 9)	24,5 \pm 7,1 (16,1-37,7)			

P_1 : Pentoksifilin ve SF gruplarının karşılaştırılması

P_2 : Pentoksifilin ve sham gruplarının karşılaştırılması

P_3 : SF ve sham gruplarının karşılaştırılması

Pentoksifilin ve SF gruplarında BAL sıvısı TNF- α düzeyi serum değerlerine göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.002$). Sham grubunda serum ve BAL sıvısı TNF- α düzeyleri benzerdi ($p=0,451$).

Pentoksifilin ve SF gruplarında BAL sıvısı total protein düzeyi benzer ($p=0.7$), sham grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. BAL Sıvısında Total Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	BAL Total Protein	p_1	p_2	p_3
Pentoksifilin (n: 9)	0,82 (0,42-3,5)	0,7	0,005	0,001
SF (n: 8)	0,76 (0,58-2,55)			
Sham (n: 9)	0,38* (0,25-0,44)			

P_1 : Pentoksifilin ve SF gruplarının karşılaştırılması

P_2 : Pentoksifilin ve sham gruplarının karşılaştırılması

P_3 : SF ve sham gruplarının karşılaştırılması

*Sham grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha düşük ($p < 0.05$)

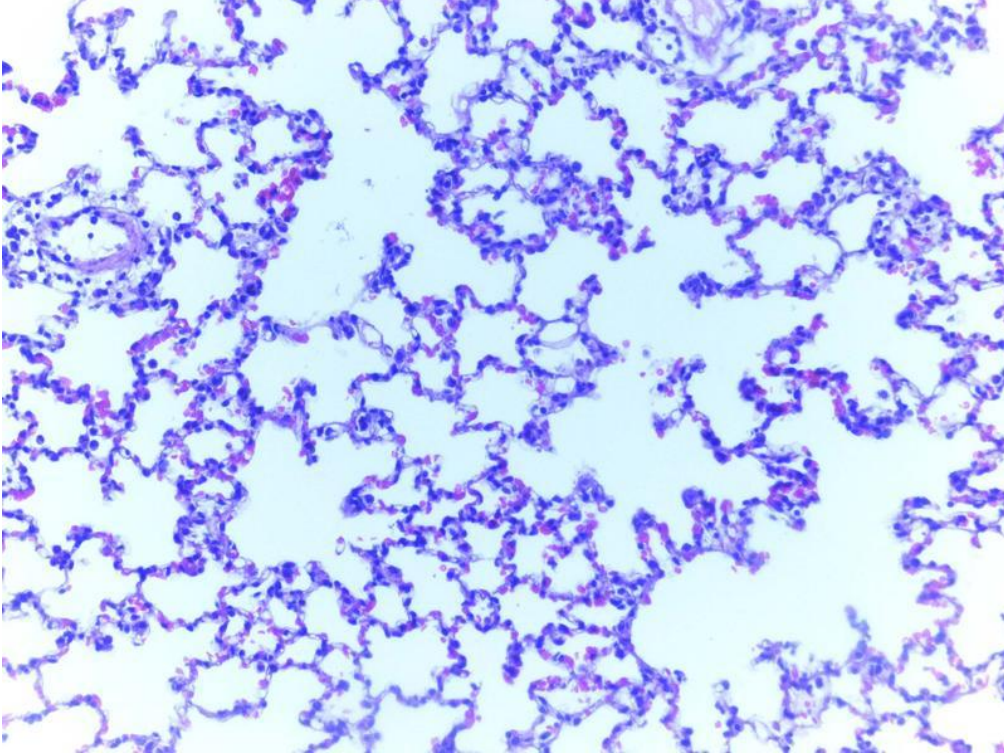
Tablo 10. Sıçanlara Ait Akciğer Örneklerinin Histolojik Puanı.

	Histolojik Puan	p_1	p_2	p_3
Pentoksifilin (n: 9)	4,67±1,22 (3-7)	0,585	0,187	0,148
SF (n: 8)	5,13±2,1 (3-10)			
Sham (n: 9)	3,89±1,16 (2-6)			

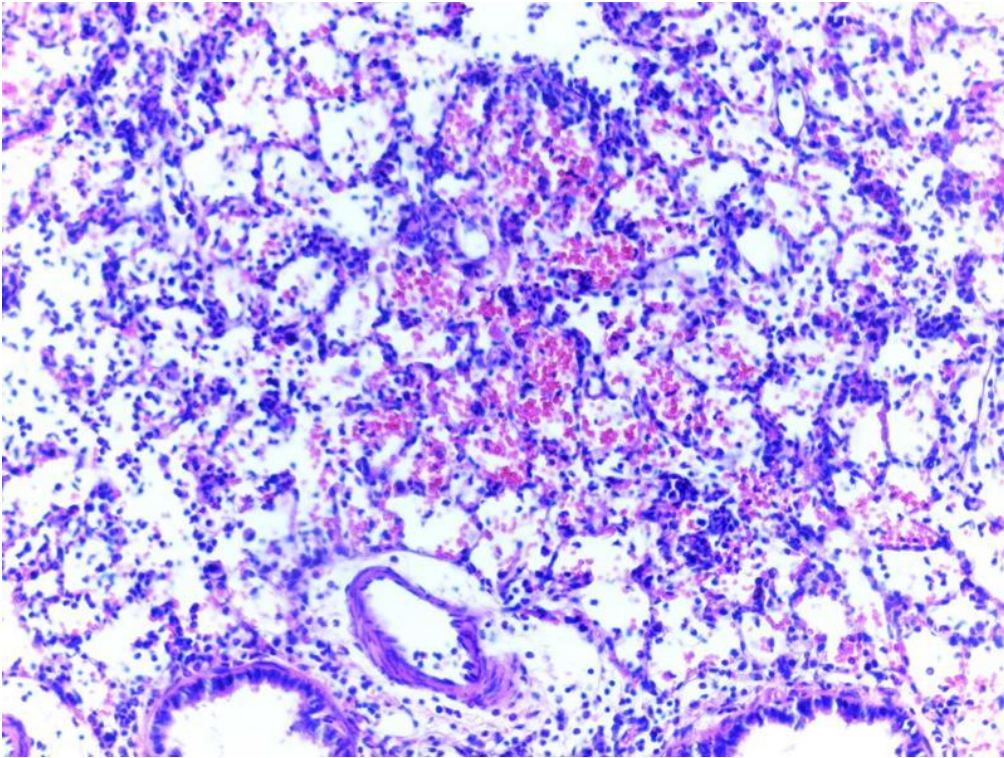
P_1 : Pentoksifilin ve SF gruplarının karşılaştırılması

P_2 : Pentoksifilin ve sham gruplarının karşılaştırılması

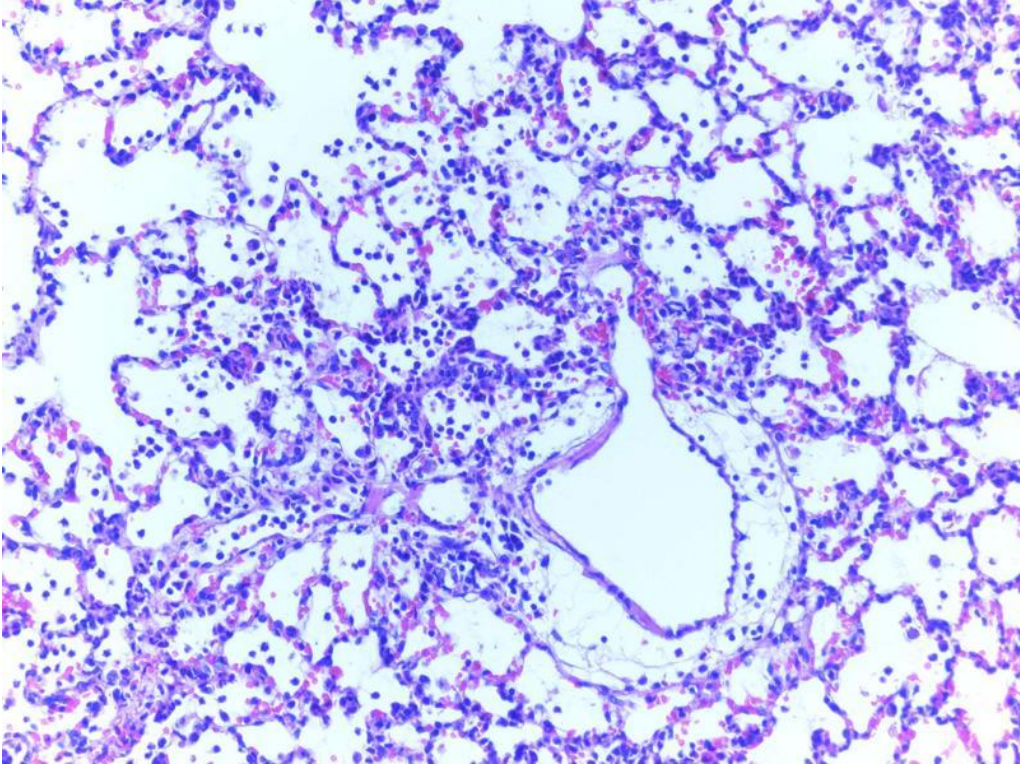
P_3 : SF ve sham gruplarının karşılaştırılması



Resim 7. Normal Akciğer Parankimine Ait Bulgular (Sham Grubu).
(Hematoksilen-eozisX100).



Resim 8. Akciğer Parankim Çatısında Bozulma, Hemoraji Alanları ve Polimorfonükleer Lökosit İnfiltrasyonu (SF grubu) (Hematoksilen-eozisX100).



Resim 9. Alveol Lümeninde Hafif Ödem Sıvısı ve Polimorfonükleer Lökosit İnfiltrasyonu (Pentoksifilin grubu) (Hematoksilen-eozisX100).

TARTIŞMA

MAS'ta oluşan yangısal olayların makrofaj etkinleşmesi, nötrofil göçü, yangısal sitokinlerin üretimi ve damar geçirgenliğinde artışa neden olarak akciğer işlev bozukluklarına sebep olduğu ileri sürülmektedir^{25,51,70}. Sürfaktanın mekonyum tarafından doğrudan inhibisyonu da işlev bozukluklarına katkıda bulunmaktadır⁵⁴. Sürfaktanın yangı karşıtı özelliklere sahip olduğunun gösterilmesi nedeniyle¹²³, sürfaktan eksikliği işlevsel bozukluk kadar yangısal olayların alevlenmesine de katkı sağlıyor, ilave yangı karşıtı tedavilerin gerekliliğini arttırıyor olabilir⁵¹.

Yangıyı baskılayan ilaçların MAS'ta kullanımının sonuçları değişken olmakla birlikte sıklıkla başarısızdır¹¹². Bu ilaçlar oksijenizasyon ve akciğer işlevlerinde düzelme sağlasa da, yangı karşıtı etkilerinin MAS'ta ventilasyonun düzelmesinde ne kadar etkili olduğu halen açık değildir⁴⁸.

MAS modeli oluşturulan sıçanlarda uygulanan deneylerde hayvanların akciğer lavaj sıvılarında TNF- α , IL düzeylerinin arttığı gösterilmesi akciğerdeki bölgesel yangısal olayların kanıtlarıdır. Güçlü bir yangısal etkiye neden olan IL-6'nın, kemotaktik özelliklere sahip olan IL-8 ve PAF'ın sistemik artışının, kompleman sisteminin etkinliğinin gösterilmesi MAS'ta sistemik yangının da rol oynadığının ipuçları olarak kabul edilmektedir^{41,60,81}. Akciğerlerde kompleman sisteminin bölgesel etkinliği büyük ihtimalle mekonyum nedeniyle oluşmaktadır. Mekonyumun akciğerlerden sistemik dolaşıma geçmesi ve bununla birlikte bilinmeyen başka mekanizmalar ile komplemanın bölgesel etkinliğinin uyarılmasını takiben sistemik bir yangı başlıyor ya da varolan yangı ağırlaşıyor olabilir. İlginçtir ki, sistemik yangı göstergelerinden biri olan *terminal sC5b-9 kompleksi* (TCC) ile mortalite ve morbidite arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Mekonyum verildikten sonra, kompleman sistemi etkinliğini yansıtan TCC'nin arttığı, TCC artışı ile oksijenizasyon indeksi ve ventilasyon indeksi arasında pozitif, akciğer kompliyansı ile negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır.⁴¹ Tüm bunlar mekonyumun MAS'ta oluşturduğu akciğer hasarında yangının önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

TNF- α 'nın akciğerlerde damar geçirgenliğini arttırdığı, sürfaktan yapımını azalttığı ve çeşitli akciğer hasarlarının oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu yüzden pentoksifilinin mekonyuma maruz kalan akciğerde bölgesel TNF- α üretimini baskılaması ve akciğer hasarına neden olan olayları

önlemesi beklenebilir^{25,68}. Çalışmamızda mekonyum verildikten sonra yükselen BAL sıvısı TNF- α düzeyleri, mekonyum aspirasyonunun akciğerlerde TNF- α yoğunluğunu yükselten bir bölgesel yangısal olaya neden olduğunu kanıtlamaktadır. Domuz yavrularında yapılan çalışmada akciğerlere mekonyum vermenin BAL sıvısı TNF- α düzeyini mekonyum verilmeyenlere göre önemli derecede yükselttiği (42.2 ± 22.1 pg/ml 21.6 ± 4.9 pg/ml, $p < 0.05$) bulunmuştur²⁵. Mekonyum aspire eden hayvanlara verilen pentoksifilin, TNF- α düzeyini pentoksifilin almayanlara göre önemli derecede azaltmıştır (42.2 ± 22.1 pg/ml'ye karşılık 17.4 ± 5.0 pg/ml, $p = < 0.05$)²⁵. Pentoksifilin mekonyum verilmeyen hayvanlarda da TNF- α düzeyini pentoksifilin almayanlara göre anlamlı şekilde azaltması, pentoksifilin yangısal göstergeler üzerindeki güçlü etkisini göstermektedir. Çalışmamızda pentoksifilin BAL sıvısındaki TNF- α düzeyini SF grubuna göre daha fazla düşürmüş olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pentoksifilin dozunun göreceli düşük olması (20 mg/kg) bu farkın oluşmamasının bir nedeni olabilir. Sepsis modeli kullanılarak akciğer hasarı oluşturulmuş bir çalışmada benzer dozda (20 mg/kg) pentoksifilin kullanılmış ve bu dozdaki pentoksifilin BAL sıvısı TNF- α düzeyini azaltmada yetersiz kalmıştır¹¹³. Daha yüksek dozlarda pentoksifilin kullanılması anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

MAS modeli oluşturulan domuz yavrularında serum TNF- α düzeyinin, akciğerine SF verilen hayvanlara göre önemli derecede arttığı bildirilmiştir ($p = 0.008$)⁴¹. Çalışmamızda ise akciğerlerine mekonyum verilen ve verilmeyen sıçanlar arasında serum TNF- α düzeyi bakımından bir farklılık saptanmadı. Pentoksifilin verilen sıçanlarda serum TNF- α düzeyinin, sham ve SF grubundaki sıçanlara göre belirgin olarak azalması ise pentoksifilin güçlü yangıyı baskılama özelliğine bağlanabilir. Kontrol gruplarında görülen yangısal değişiklikler ise, tedavi amacıyla kullanılan hiperoksi ve mekanik ventilasyona bağlanabilir⁵¹. Akciğerdeki yangısal olayların mekonyum aspirasyonundan 4-6 saat sonra başladığı ve 12-24. saatler arasında en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir^{25,29-30,51}. Sonuçlarımız mekonyum aspirasyonundan sonraki ilk 3 saat içinde, bölgesel yangısal olayların aksine sistemik yangısal olayların henüz başlamadığını göstermektedir. Bu durumla ilgili ilk olasılık sistemik yangısal olayların, akciğerdeki bölgesel yangısal olaylardan sonra başladığı, belki de bölgesel yangısal olayların baskılanamaması sonucu alevlenerek büyümesinin

yansıması olabileceğidir. Henüz erken dönemde başlanacak yangı karşıtı tedaviler sistemik yangısal olayları engelleyerek ya da azaltarak yangının akciğerde ve tüm vücutta neden olduğu olumsuz sonuçların önüne geçilmesine olanak verebilir. Yangısal olayların sistemik değil de önce bölgesel olarak başlaması, alveolar makrofajlardan bölgesel TNF- α üretimi için erken nötrofil göçüne ihtiyaç duymaması ile açıklanabilir²⁵. İkinci olasılık ise, uzun süreli ventilasyondan sonra görülen sistemik yangısal olayların, mekonyumun neden olduğu hasardan bağımsız olarak sadece mekanik ventilasyonun bir sonucu olmasıdır²⁰. Serum TNF- α dışında diğer sitokinlerin durumunun incelenmesi ve ventilasyona daha uzun süre devam edilmesi sistemik yangının durumu konusunda daha net bilgiler sağlayabilir.

Sıçanlarda oluşturulan MAS modeli yenidoğan bebeklerdeki MAS kliniği ile birebir örtüşmüyor, yenidoğan bebeklerdeki rahim içi hipoksi ile asidozun neden olduğu akciğer hasarı hayvan modellerinde temsil edilemiyor olabilir. Bununla birlikte bu deney modelinde gösterilen akut yangısal değişikliklerin, sıklıkla MAS'lı bebeklerde görülen değişiklikler olduğu ve akut akciğer hasarının patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir⁵¹. Akciğerler içerisine biriken nötrofiller, mekonyuma maruz kalan akciğerde oluşan yangının önemli bir bileşenidir^{1,50-51}. Aktive olmuş nötrofiller reaktif oksijen metabolitleri, sitokinler ve proteolitik enzimleri içeren geniş çapta bir mediatör salınımını uyarmakta, bu mediatörler alveolokapiller hasar sonrasında protein sızıntısı ve ödem oluşumuna neden olmaktadır¹². Alveolar boşluklara olan protein sızıntısı sürfaktan işlevinin bozulmasına, akciğer kompliyansının azalmasına ve solunum yetmezliğinin ağırlaşmasına neden olmaktadır^{27,51}. Bununla birlikte nötrofillerin akciğerin epitel bariyerinin geçirgenliğini bozmadan da alveolar boşluklara girebildiğinin gösterilmiş olması, mekonyum hasarına maruz kalan akciğerde nötrofillerin halen bilinmeyen rollerinin olduğunu düşündürmektedir. Akciğerlerin mekonyuma maruz kalmasının BAL sıvısı toplam hücre sayısını mekonyum verilmeyenlere göre önemli derecede yükselttiği ileri sürülmüştür ($12.0 \pm 7.3 \times 10^6 / \text{ml}$ 'ye karşılık $2.1 \pm 2.2 \times 10^6 / \text{ml}$, $p < 0.05$)²⁵. Çalışmamızda da benzer şekilde mekonyum verilen sıçanların BAL sıvılarındaki toplam nötrofil ve makrofaj sayısı mekonyum verilmeyen sıçanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mekonyumun kendisi nötrofiller için kemotaktik bir faktör olabildiği gibi, alveolar

makrofajları uyararak da nötrofil göçüne neden oluyor olabilir^{24,72}. Bu bulgu mekonyum aspirasyonunun akciğerlerde toplam hücre sayısını yükselttiği fikrini desteklemektedir. Ancak pentoksifilin tedavisinin mekonyuma maruz kalmış akciğerde nötrofil sayısı veya aktivitesi üzerine önemli bir etkisi gösterilememiştir²⁵. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda pentoksifilin verilen sıçanlarla verilmeyenler arasında BAL sıvısı hücre sayısı bakımından bir farklılık bulunamamıştır. Bununla birlikte pentoksifilin alveol içerisindeki makrofaj sayısını, TNF-alfa düzeyini ve alveolokapiller geçirgenliği azaltmasıyla birlikte eş zamanlı olarak akciğerde ventilasyonu düzeltiyor olması nedeniyle, yangıyı baskılayan ilaçların MAS'ın neden olduğu akciğer hasarında işe yarayacağı ileri sürülmüştür²⁵.

Mekonyum verilen domuz yavrusu akciğerlerinde yama şeklinde ağır yangı bölgeleri saptanmıştır. Alveoller kısmen atelektatik olup çeşitli oranlarda lökosit, fibrin ve epitel hücreleri içerirken, bronşlar içerisinde lökositler, hücre kalıntıları ve mekonyuma ait epitel hücreleri bulunmuştur. Yangıyı baskılayan ilaçlardan biri olan deksametazonun mekonyumun neden olduğu yangısal histolojik değişiklikleri azalttığı belirtilmiş ancak bu etki istatistiksel olarak anlam göstermemiştir ($p=0.058$)⁵⁰. Çalışmamızda pentoksifilin verilen sıçanlarda histolojik puanların kısmen daha iyi olduğu gözlenmiştir. Hayvanlarda histolojik değişikliklerin mekonyum aspirasyonundan sonra en erken 3. saatte başladığı, hücresel hasara ait yapısal değişikliklerin 6. saatte belirginleştiği ve 12. saatte en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir^{46,51,61,124}.

Mekonyuma maruz kalan akciğerlerde nötrofillerin alveolar epitel bariyer geçirgenliğini arttırarak alveolar boşluklara protein sızmasına neden olmasının yanı sıra, mekonyumun kendisi de doğrudan solunum epiteline hasar vererek alveolar epitel geçirgenliğini arttırmaktadır. Akciğerlerin mekonyuma maruz kalması BAL sıvısı protein düzeyinin mekonyum verilmeyenlere göre önemli derecede artmasına neden olması (1.1 ± 0.3 mg/ml'ye karşılık 0.5 ± 0.3 mg/ml, $p<0.05$)²⁵, mekonyum aspirasyonunun akciğerlerde protein düzeyini yükselttiğini kanıtlamaktadır. Korhonen ve ark. pentoksifilin mekonyum aspire eden hayvanlarda BAL sıvısı protein düzeyini anlamlı derecede azalttığını bildirmiştir (1.1 ± 0.3 mg/ml'ye karşılık 0.6 ± 0.2 mg/ml, $p<0.05$)²⁵. Çalışmamızda mekonyum verilen sıçanlarda BAL sıvısı protein düzeyinin anlamlı derecede

yükselmesi bu görüşü desteklemektedir. Bununla beraber pentoksifilin verilmesi SF grubuna göre bir avantaj sağlamamıştır.

Mekonyum verilen hayvanlarda kısmi arteriyel oksijen basıncı hızla azalmakta ve çalışma boyunca devam etmektedir^{25,69,124}. Kısmi arteriyel oksijen basıncı düzeyinin sham grubunda diğer gruplara göre yüksek olması mekonyumun akciğer üzerinde oksijenizasyonu bozan etkilerini doğrulamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, çalışma sonunda pentoksifilin grubunda daha yüksek olan PaO_2 düzeyinin sağlanması pentoksifilin etkinliği lehine yorumlanabilir. Pentoksifilin alveol içerisindeki makrofaj sayısını, TNF-alfa düzeyini ve alveolokapiller geçirgenliği azaltması sonucunda akciğer ventilasyonunu düzeltmesi²⁵, bu iyileştirici etkinin mekanizması olabilir. Mekonyum verilmesinin kısmi arteriyel karbondioksit basıncında bir değişikliğe neden olmamaktadır¹²⁴. Benzer şekilde çalışmamızda mekonyum vermenin $PaCO_2$ değerleri üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Mekonyum aspirasyonu ortalama havayolu basıncı, oksijenizasyon indeksinin yükselmesine neden olmaktadır¹²⁴. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mekonyum verilen sıçanlarda oksijenizasyon indeksi anlamlı bir şekilde yükselmiştir. Çalışmanın sonunda, mekanik ventilasyonun 3. saatinde oksijenizasyon indeksi pentoksifilin grubunda belirgin olarak daha fazla düştü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmanın erişkin sıçanlarda yapılması birebir yenidoğan canlılarla karşılaştırılmasını kısıtlar gibi görünse de, sıçanlarda yapılan çalışmaların tamamı bu yaş grubundaki sıçanlarla yapılmaktadır. Önceki çalışmalar mekonyumun geç dönemdeki yangısal etkilerini göstermiş, en dramatik değişikliklerin 12.-24. saatler arasında olduğunu göstermiştir^{46,51}. Bu çalışma mekonyumun erken dönemde de bölgesel yangısal değişikliklere neden olduğunu, ancak buna sistemik yangısal olayların eşlik etmediğini göstermesi bakımından değerlidir.

Sonuç olarak, mekonyumun neden olduğu akciğer hasarı sonucunda Oİ, BAL sıvısı TNF-alfa ve protein düzeyi, histolojik akciğer hasarı puanını yükseltmekte, PaO_2 düzeyi azalmaktadır. Pentoksifilin tedavisi ile bu göstergeler üzerinde kısmen yararlı etkiler elde edilmiştir. Pentoksifilin daha yüksek dozlarda uygulanması anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Mekonyuma maruz kalan akciğerlerde bölgesel yangısal olaylar meydana gelmektedir.
2. Mekonyum BAL sıvısında TNF- α düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır.
3. BALsıvısında total protein düzeyi, mekonyuma maruz kalan akciğerlerde daha yüksektir.
4. Mekonyuma maruz kalan akciğerlerde akciğer hasarını gösteren histolojik puanlar daha yüksektir. İstatistiksel olarak anlamlı histolojik değişiklikler, daha uzun süreli ventilasyona izin veren hayvan çalışmaları ile mümkün olabilir.
5. Pentoksifilin verilen sıçanlarda akciğer hasarını gösteren histolojik puanlar kısmen daha iyidir.
6. Pentoksifilin akciğerde oluşan yangısal olayları baskılamaktadır. Ancak 20 mg/kg dozunda verildiğinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Daha yüksek dozlarda pentoksifilin denenebilir.
7. Mekonyum aspirasyonu akciğerde erken dönemde de yangısal değişikliklere neden olmaktadır.
8. Deneysel mekonyum aspirasyonu sendromunda ilk üç saatlik dönemde sistemik yangısal olaylar görülmemektedir.
9. MAS patogenezinin tam olarak anlaşılması yeni tedavi yöntemlerinin oluşturulması için yeni deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. *Pediatric Clinics of North America* 1993; 40:955-79.
2. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome *Pediatric Clinics of North America* 1998; 45: 511-29.
3. Fleischer A, Anyaegbunam A, Guidetti D, Randolph G, Merkatz IR. A persistent clinical problem: profile of the term infant with significant respiratory complications. *Obstet Gynecol* 1992; 79:185-90.
4. Ierland Y, de Beaufort AJ. Why does meconium cause meconium aspiration syndrome? Current concepts of MAS pathophysiology. *Early Hum Dev* 2009; 85:617-20.
5. Hofmeyr GJ, Xu H. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000014. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000014/frame.html>. Erişim tarihi: 01.02.2010
6. Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002054. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002054/frame.html>. Erişim tarihi: 01.02.2009
7. Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003485. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003485/frame.html>. Erişim tarihi: 01.02.2009
8. Mokra D, Drgova A, Mokry J et.al. Comparison of the effects of low-dose vs. high-dose aminophylline on lung function in experimental meconium aspiration syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59:449-59.
9. Lyra JC, Mascaretti RS, Precioso AR et al. Polyethylene glycol addition does not improve exogenous surfactant function in an experimental model of meconium aspiration syndrome. *Exp Lung Res* 2009; 35:76-88.
10. Asad A, Bhat R. Pharmacotherapy for meconium aspiration. *J Perinatol* 2008; 28:72-8.

11. Gadzinowski J, Kowalska K, Vidyasagar D. Treatment of MAS with PPHN using combined therapy: SLL, bolus surfactant and iNO. *J Perinatol* 2008; 28:56-66.
12. Saugstad OD, Tollofsrud PA, Lindenskov P, Drevon CA. Toxic effects of different meconium fractions on lung function: new therapeutic strategies for meconium aspiration syndrome? *J Perinatol* 2008; 28:113-5.
13. Salvesen B, Mollnes TE, Saugstad OD. Albumin lavage does not improve the outcome of meconium aspiration syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:719-25.
14. Mokra D, Mokry J, Tatarkova Z, Redfors B, Petraskova M, Calkovska A. Aminophylline treatment in meconium-induced acute lung injury in a rabbit model. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58:399-407.
15. Çetin H, Altın H. Mekonyum aspirasyonu sendromu. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2006; 13:42-46.
16. Gupta V, Bhatia BD, Mishra OP. Meconium stained amniotic fluid: antenatal, intrapartum and neonatal attributes. *Indian Pediatr* 1996; 33:293-7.
17. Wirbelauer J, Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2009; 29:18-22.
18. Gaffney G, Sellers S, Flavell V, Squier M, Johnson A. Case-control study of intrapartum care, cerebral palsy, and perinatal death. *BMJ* 1994; 308:743-50.
19. Aaltonen M, Soukka H, Halkola L, Jalonen J, Holopainen IE, Kaapa PO. Meconium aspiration induces oxidative injury in the hippocampus of newborn piglets. *Early Hum Dev* 2005; 81:439-47.
20. Kaapa PO. Meconium aspiration syndrome (MAS) - Where do we go? Research perspectives. *Early Hum Dev* 2009; 85:627-9.
21. Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *J Perinatol* 2008; 28:93-101.
22. Dettelbach HR, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol* 1985; 25:8-26.

23. Mandell GL. Cytokines, phagocytes, and pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25:20-2.
24. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ Jr, Mandell GL. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1988; 56:1722-9.
25. Korhonen K, Kiuru K, Svedström E, et al. Pentoxifylline reduces regional inflammatory and ventilatory disturbances in meconium-exposed piglet lungs. *Pediatr Res* 2004; 56: 901-6.
26. Greenough A, Milner AD: Acute respiratory disease. In:Roberton NRC, ed. *Textbook of Neonatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005; 468-553.
27. Beaufort AJ. Early human development at the perinatal interface: meconium stained amniotic fluid (MSAF) and meconium aspiration syndrome (MAS). *Early Hum Dev* 2009; 85:605.
28. Brown CA, Desmond MM, Lindley JE, et al. Meconium staining of the amniotic fluid. A marker of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1957; 9:91-103.
29. Vidyasagar D, Harris V, Pildes RS. Assisted ventilation in infants with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1975; 56:208-13.
30. Claireaux AE, Fraser AC, Marshall WC. Some observations on anoxia as a cause of death in the foetus and newborn. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1961; 69:763-71.
31. Driscoll SG, Smith CA. Neonatal Pulmonary Disorders. *Pediatr Clin North Am* 1962; 9:325-52.
32. Mahmoud EL, Benirschke K, Vaucher YE, Poitras P. Motilin levels in term neonates who have passed meconium prior to birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:95-9.
33. Hofmeyr GJ. What (not) to do before delivery? Prevention of fetal meconium release and its consequences. *Early Hum Dev* 2009; 85:611-5.
34. Locatelli A, Regalia AL, Patregnani C, Ratti M, Toso L, Ghidini A. Prognostic value of change in amniotic fluid color during labor. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:5-9.
35. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD000014. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000014/frame.html>. Erişim tarihi: 01.02.2009

36. Sedaghatian MR, Othman L, Hossain MM, Vidyasagar D. Risk of meconium-stained amniotic fluid in different ethnic groups. *J Perinatol* 2000; 20:257-61.
37. Wiswell TE. Handling the meconium-stained infant. *Semin Neonatol* 2001; 6:225-31.
38. Cheng YW, Nicholson JM, Nakagawa S, Bruckner TA, Washington AE, Caughey AB. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:1-7.
39. Romero R, Hanaoka S, Mazor M et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:859-62.
40. Wiswell TE, Henley MA. Intratracheal suctioning, systemic infection, and the meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:203-6.
41. Lindenskov PH, Castelheim A, Aadmodt G, Saugstad OD, Mollnes T. Complement activation reflects severity of meconium aspiration syndrome in newborn pigs. *Ped Res* 2004; 56: 810-7.
42. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, Liggins GC, Richards RT. Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 1972; 220:119-43.
43. Boddy K, Dawes GS. Fetal breathing. *Br Med Bull* 1975; 31:3-7.
44. Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J Pediatr* 1984; 104:758-62.
45. Kisala JM, Ayala A, Stephan RN, Chaudry IH. A model of pulmonary atelectasis in rats: activation of alveolar macrophage and cytokine release. *Am J Physiol* 1993; 264:610-4.
46. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics* 1978; 62:454-9.
47. Chua BA, Chan L, Kindler PM, Perks AM. The association between meconium and the production and reabsorption of lung liquid and lactate loss by in vitro lungs from fetal guinea pigs. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:235-44.
48. Wiswell TE. Advances in the treatment of the meconium aspiration synddrome. *Acta Paediatr Suppl* 2001; 436:28-30.

49. Zagariya A, Bhat R, Chari G, Uhal B, Navale S, Vidyasagar D. Apoptosis of airway epithelial cells in response to meconium. *Life Sci* 2005; 76:1849-58.
50. Holopainen R, Laine J, Halkola L et al. Dexamethasone treatment attenuates pulmonary injury in piglet meconium aspiration. *Pediatr Res* 2001; 49:162-8.
51. Davey A, Becker J, Davis J. Meconium Aspiration Syndrome: Physiological and inflammatory changes in a newborn piglet model. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:101-8.
52. Oelberg DG, Downey SA, Flynn MM. Bile salt-induced intracellular Ca⁺⁺ accumulation in type II pneumocytes. *Lung* 1990; 168:297-308.
53. Sun B, Curstedt T, Song GW, Robertson B. Surfactant improves lung function and morphology in newborn rabbits with meconium aspiration. *Biol Neonate* 1993; 63:96-104.
54. Clark DA, Nieman GF, Thompson JE, Paskanik AM, Rokhar JE, Bredenberg CE. Surfactant displacement by meconium free fatty acids: an alternative explanation for atelectasis in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 1987; 110:765-70.
55. Greenough A. Surfactant replacement therapy for non-respiratory distress syndrome neonatal respiratory disease--research or clinical application? *Eur J Pediatr* 1995; 154:2-4.
56. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr* 1993; 82:182-9.
57. Schrama AJ, Beaufort AJ, Sukul YR, Jansen SM, Poorthuis BJ, Berger HM. Phospholipase A2 is present in meconium and inhibits the activity of pulmonary surfactant: an in vitro study. *Acta Paediatr* 2001; 90:412-6.
58. Higgins ST, Wu AM, Sen N, Spitzer AR, Chander A. Meconium increases surfactant secretion in isolated rat alveolar type II cells. *Pediatr Res* 1996; 39:443-7.
59. Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics* 1997; 100:998-1003.

60. Castellheim A, Lindenskov PHH, Pharo A et al. Meconium aspiration syndrome induces complement associated systemic inflammatory response in newborn piglets. *Scand J Immunol* 2005; 61:217-25.
61. Holopainen R, Aho H, Laine J, Peuravuori H, Soukka H, Kaapa P. Human meconium has high phospholipase A2 activity and induces cellular injury and apoptosis in piglet lungs. *Pediatr Res* 1999; 46:626-32.
62. Vidyasagar D, Zagariya A. Studies of meconium-induced lung injury: inflammatory cytokine expression and apoptosis. *J Perinatol* 2008; 28:102-7.
63. Goetzman BW. Meconium aspiration. *Am J Dis Child* 1992; 146:1282-3.
64. Davis RO, Philips JB 3rd, Harris BA Jr, Wilson ER, Huddleston JF. Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:731-6.
65. Perlman EJ, Moore GW, Hutchins GM. The pulmonary vasculature in meconium aspiration. *Hum Pathol* 1989; 20:701-6.
66. Raffin T. Acute lung injury and pentoxifylline. *Crit Care Med* 1990; 12:1485-6.
67. Wiswell TE, Foster NH, Slayter MV, Hachey WE. Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation. *Am J Dis Child* 1992; 146:1287-93.
68. Zagariya A, Bhat R, Uhal B, Navale S, Freidine M, Vidyasagar D. Cell death and lung cell histology in meconium aspirated newborn rabbit lung. *Eur J Pediatr* 2000; 159:819-26.
69. Korhonen K, Soukka H, Halkola L, et al. Meconium Induces Only Localized Inflammatory Lung Injury in Piglets. *Pediatr Res* 2003; 54:192–7.
70. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 1995; 21:277-85.
71. Lally KP, Mehall JR, Xue H, Thompson J. Meconium stimulates a pro-inflammatory response in peritoneal macrophages: implications for meconium peritonitis. *J Pediatr Surg* 1999; 34:214-7.
72. Kojima T, Hattori K, Fujiwara T, Sasa M, Kobayashi Y. Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. *Life Sci* 1994; 54:1559-62.

73. Williamson BD, Carswell EA, Rubin BY, Prendergast JS, Old LJ. Human tumor necrosis factor produced by human B-cell lines: synergistic cytotoxic interaction with human interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:5397-401.
74. Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF-alpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res* 2006; 7:125-34.
75. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE et al Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985; 260:2345-54.
76. Schöbitz B, De Kloet ER, Holsboer F. Gene expression and function of interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. *Prog Neurobiol* 1994; 44:397-432.
77. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:745-56.
78. Ito H, Koide N, Hassan F et al. Lethal endotoxic shock using alpha-galactosylceramide sensitization as a new experimental model of septic shock. *Lab Invest* 2006; 86:254-61.
79. Corda S, Laplace C, Vicaute E, Duranteau J. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:762-8.
80. Ferro TJ, Hocking DC, Johnson A. Tumor necrosis factor-alpha alters pulmonary vasoreactivity via neutrophil-derived oxidants. *Am J Physiol* 1993; 265:462-71.
81. Berdeli A, Akisu M, Dagci T et al. Meconium enhances platelet-activating factor and tumor necrosis factor production by rat alveolar macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 4:227-32.
82. Lee WL, Downey GP. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:1-7.
83. Berhane K, Margana RK, Boggaram V. Characterization of rabbit SP-B promoter region responsive to downregulation by tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:806-14.

- 84.** Miakotina OL, Snyder JM. TNF-alpha inhibits SP-A gene expression in lung epithelial cells via p38 MAPK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:418-27.
- 85.** Rosenfeld CR, Zagariya AM, Liu XT et al. Meconium increases type 1 angiotensin II reseptor expression and alveolar cell death. *Pediatr Res* 2008; 63: 251-6.
- 86.** Bottari SP, de Gasparo M, Steckelings UM, Levens NR. Angiotensin II receptor subtypes: characterization, signalling mechanisms, and possible physiological implications. *Front Neuroendocrinol* 1993; 14:123-71.
- 87.** Yeh TF, Harris V, Srinivasan G et al. Roentfenographic findings in infants with meconium aspiration syndrome. *JAMA* 1979; 242:60.
- 88.** Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, et al. Meconium aspiration in infants a prospective study. *J Pediatr* 1974; 85:848-52.
- 89.** Ting P, Brady JP. Tracheal suction in meconium aspiration. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122:767-71.
- 90.** Carson BS, Losey RW, Bowes WA, et al. Combined obstetric and pediatric approach to prevent meconium aspiration syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:712-5.
- 91.** Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association Part VII. Neonatal resuscitation. *JAMA* 1992; 268:2276-81.
- 92.** Schussman LC. Pathophysiology and prevention of meconium aspiration syndrome. *J Fam Pract* 1980; 10:997-1002.
- 93.** Burke-Strickland M. Tracheobronchial lavage in small infants. *Minn Med* 1973; 56:287-9.
- 94.** Goodlin RC. Supression of fetal breathing to prevent aspiration of meconium. *Obstet Gynecol* 1970; 36:944-7.
- 95.** Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991; 87:101-7.
- 96.** Halliday HL, Speer CP, Robertson B. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. Collaborative Surfactant Study Group. *Eur J Pediatr* 1996; 155:1047-51.

97. Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high-frequency jet ventilation in the management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 1994; 36:494-500.
98. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 1990; 85:715-21.
99. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97:48-52.
100. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr* 1998; 132:40-7.
101. Marraro G, Bonati M, Ferrari A et al. Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation. *Intensive Care Med* 1998; 24:501-8.
102. Paranka MS, Walsh WF, Stancombe BB. Surfactant lavage in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 1992; 31:625-8.
103. Ohama Y, Itakura Y, Koyama N, Eguchi H, Ogawa Y. Effect of surfactant lavage in a rabbit model of meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36:236-8.
104. Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA et al. Bronchoalveolar lavage with KL4-surfactant in models of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 1998; 44:705-15.
105. Holopainen R, Aho H, Laine J, Halkola L, Kaapa P. Nitric oxide inhalation inhibits pulmonary apoptosis but not inflammatory injury in porcine meconium aspiration. *Acta Paediatr* 1999; 88:1147-55.
106. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131:55-62.
107. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The Inhaled Nitric Oxide Study Group. N Engl J Med* 1997; 336:605-10.

108. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:597-604.
109. Morris HG Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 1985; 88:133–41.
110. Franz ID, Wang NS, Thach BT. Experimental meconium aspiration: effects of glucocorticoid treatment. *J Pediatr* 1975; 86:438-41.
111. Yeh TF, Srinivasan G, Harris V, Pildes RS. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1977; 90:140-3.
112. Khan AM, Shabarek FM, Kutchback JW, Lally KP. Effects of dexamethasone on meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res* 1999; 46:179-83.
113. Oliveira-Junior I, Brunalti M, Koh I, Junqueira V, Salomao R. Effect of pentoxifylline on lung inflammation and gas exchange in a sepsis-induced acute lung injury model. *Braz J Med Biol Res* 2006; 11:1455-63.
114. Krakauer T. Pentoxifylline inhibits ICAM-1 expression and chemokine production induced by proinflammatory cytokines in human pulmonary epithelial cells. *Immunopharmacology* 2000; 46:253-61.
115. Schade UF. Pentoxifylline increases survival in murine endotoxin shock and decreases formation of tumor necrosis factor. *Circ Shock* 1990; 31:171-81.
116. Naureckas ET, Factor P, Benjaminov O, Hoffer E, Sriram V, Sznajder JL. Pentoxifylline does not protect against hyperoxic lung injury in rats. *Eur Respir J* 1994; 7:1397-402.
117. Riegert DL, Godfrey JA, Myers JL, Hubmayr RD, Sandborn WJ, Loftus EV. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:186-91.
118. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275-85.

- 119.** Panagi S, Palka W, Korelitz BI, Taskin M, Lessnau KD. Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:274-7.
- 120.** Antoniu SA. Infliximab for chronic obstructive pulmonary disease: towards a more specific inflammation targeting? *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:181-4.
- 121.** Vaart H, Koëter GH, Postma DS, Kauffman HF, Hacken NH. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:465-9.
- 122.** Lu KW, Goerke J, Clements JA, Taeusch HW. Hyaluronan reduces surfactant inhibition and improves rat lung function after meconium injury. *Pediatr Res* 2005; 58:206-10.
- 123.** Speer CP, Gotze B, Curstedt T, Robertson B. Natural porcine surfactant down regulates the inflammatory reaction in the lung. *Pediatr Res* 1991; 30:69-74.
- 124.** Soukka H, Rautanen M, Halkola L, Kero P, Kaapa P. Meconium aspiration induces ARDS-like pulmonary response in lungs of ten-week-old pigs. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:205-11.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AT₁R	: Tip 1 anjiotensin II reseptörü
AT₂R	: Tip 2 anjiotensin II reseptörü
AMP	: Adenozin monofosfat
ARDS	: Erişkin tip solunum sıkıntısı sendromu (<i>Adult respiratory distress syndrome</i>)
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BE	: Baz fazlalığı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
C	: Kompleman
COX	: Siklooksijenaz
CPAP	: Sürekli pozitif havayolu basıncı (<i>Continuous positive airway pressure</i>)
ECMO	: Vücut dışı membran oksijenizasyonu (<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>)
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
HFOV	: Yüksek frekanslı osilasyon ventilasyonu (<i>High frequency oscillatory ventilation</i>)
HİBH	: Hipoksik iskemik beyin hasarı
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
iNO	: İnhale nitrik oksit
LT	: Lökotrien
MAS	: Mekonum aspirasyonu sendromu
MÖ	: Mekonyum öncesi
mRNA	: Haberci (<i>messenger</i>) ribonükleik asit
MBAS	: Mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı
OAKB	: Ortalama arteriyel kan basıncı
Oİ	: Oksijenizasyon indeksi
PAF	: Trombositleri aktive eden faktör (<i>platelet activating factor</i>)
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PG	: Prostoglandin

PPHN	: Yenidoğanın devamlı pulmoner hipertansiyonu (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
SF	: Serum fizyolojik
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TCC	: Terminal C5b-9 kompleksi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptörü
VI	: Ventilasyon indeksi
V_T	: Tidal hacim

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa Numarası

Şekiller

Şekil 1 (Mekonyum Çıkışı ve Mekonyum Aspirasyonu Sendromunun Patofizyolojisi)	15
--	----

Resimler

Resim 1 (Çalışmada Kullanılan Sıçan, Alet ve Malzemeler)	35
Resim 2 (Sıçanların Ventilasyonunda Kullanılan Mekanik Ventilatör)	36
Resim 3 (Sıçanların Monitorizasyonunda Kullanılan Sistem)	37
Resim 4 (Trakeotomi ve Trakeaya Kanül Yerleştirme İşlemi)	38
Resim 5 (Trakeaya Mekonyum Verilme İşlemi)	40
Resim 6 (Akciğerlerin Bütün Halinde Çıkarılması)	41
Resim 7 (Normal Akciğer Parankimine Ait Bulgular [Sham Grubu])	48
Resim 8 (Akciğer Parankim Çatısında Bozulma, Hemoraji Alanları ve Polimorfonükleer Lökosit İnfiltrasyonu [SF Grubu])	48
Resim 9 (Alveol Lümeninde Hafif Ödem Sıvısı ve Polimorfonükleer Lökosit İnfiltrasyonu [Pentoksifilin Grubu])	49

TABLULAR

Tablolar	Sayfa Numarası
Tablo 1 (MAS Patofizyolojisinde Rol Oynayan Öğeler)	10
Tablo 2 (Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması)	42
Tablo 3 (Sıçanların Yaşamsal Bulgularının Karşılaştırılması)	43
Tablo 4 (Sıçanların Arteriyel Kan Gazları İncelemelerinin Sonuçları)	44
Tablo 5 (Tidal Hacim Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması)	45
Tablo 6 (Oksijenizasyon İndeksinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması)	45
Tablo 7 (Serum TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması)	46
Tablo 8 (BAL Sıvısı TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması)	46
Tablo 9 (BAL Sıvısında Total Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması)	47
Tablo 10 (Sıçanlara Ait Akciğer Örneklerinin Histolojik Puanı)	47