

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

**SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ SORUNU İLE İZLENEN**  
**YENİDOĞAN BEBEKLERDE PLAZMA ENDOTELİN-I,**  
**PAF-AH, TGF- $\beta$ 1 DÜZEYLERİ İLE AYIRICI TANIDA**  
**KULLANILABİLİRLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. DERYA BENZER**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Prof. Dr. A. DENİZMEN AYGÜN**

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP)  
tarafından desteklenmiştir (Proje No:950).

ELAZIĞ-2005

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında değerli hocam Prof. Dr. A. Denizmen Aygün'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, ET-1 ,TGF-β1, PAF-AH düzeylerinin çalışılmasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ahmet Gödekmerdan'a, örneklerin saklanmasında gösterdikleri hassasiyetten dolayı Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan teknisyen arkadaşlarıma, ihtisas süresince beni destekleyen eşim Eflatun Benzer'e ve sabırla eve dönmemi bekleyen küçük aşkım İrem'e teşekkür ediyorum.

## **İÇİNDEKİLER**

	<b>SAYFA</b>
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
3.1. Tanım	5
3.2. Prematüre	5
3.2.1. Sıklık	5
3.2.2. Prematür doğum nedenleri	6
3.2.3. Prematür bebeklerde eşlik eden hastalıklar	6
3.3. Yenidoğanda solunum sıkıntısına neden olan hastalıklar	7
3.4. Fetal akciğer gelişimi	8
3.5. Respiratuar distres sendromu tip 1	9
3.6. Yenidoğanın geçici taşipnesi	20
3.7. Mekonyum aspirasyonu sendromu	23
3.8. Endotelinler	28
3.9. Transforming growth faktör beta	31
3.10. Platelet activating faktör ve PAH-AH	33
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
<b>5. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR</b>	<b>49</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>60</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>68</b>

<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 1:</b> Respiratuar distres sendromu tip 1 hastalığında patogenezi	14
<b>Şekil 2:</b> Endotelin sistemi	29
<b>Şekil 3:</b> Yenidoğanların hastalıklarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı	39
<b>Şekil 4:</b> Değişik hasta gruplarında prognoz	41
<b>Şekil 5:</b> Farklı hastalıklarda doğum sonrası ilk 6 saatte ET-1 düzeyleri	44
<b>Şekil 6:</b> Farklı hasta gruplarında TGF- $\beta$ 1 düzeyleri	47
<b>Şekil 7:</b> Yenidoğanların hastalıklarına göre PAF-AH düzeyleri	48

<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Tablo I:</b> Yenidoğanda solunum zorluğuna neden olan durumlar	8
<b>Tablo II:</b> Yenidoğanların demografik özellikleri	38
<b>Tablo III:</b> Hastaların bazı özellikleri	40
<b>Tablo IV:</b> Sağlıklı prematür ve matür bebeklerde doğum sonrası ilk 6 saatte sitokin düzeyleri	42
<b>Tablo V:</b> Solunum zorluğu ile gelen yenidoğanların hastalıklara göre ilk 6. saat ve 3. 7. 14. 28. günlerde sitokin düzeylerinin dağılımı	43
<b>Tablo VI:</b> RDS tip 1' de prognozu saptamada doğum sonrası ilk 6 saatteki sitokin değerleri ve tekrarlayan değerler	45
<b>Tablo VII:</b> MAS hastalarında prognozu saptamada doğum sonrası ilk 6 saatte sitokin değerleri ve tekrarlayan değerler	45

## KISALTMALAR

Düşük doğum ağırlıklı (low birth weight).....	LBW
Aşırı düşük doğum ağırlıklı (extremely low birth weight).....	ELBW
Çok düşük doğum ağırlıklı (very low birth weight).....	VLBW
İnrauterin büyüme geriliği (Intrauterine growth restriction).....	IUGR
Gastrointestinal sistem.....	GİS
Respiratuar distres sendromu tip 1 (respiratory distress syndrome type 1= hyalen membrane disease).....	RDS tip 1
Yenidoğanın geçici taşipnesi (respiratory distress syndrome type 2).....	RDS tip 2
Mekonyum aspirasyonu sendromu.....	MAS
İntraventriküler hemoraji.....	IVH
Bronkopulmoner displazi.....	BPD
Akut respiratuar distres.....	ARDS
Nekrozitan enterokolit.....	NEK
Konjenital kalp hastalığı.....	KKH
Patent duktus arteriyosus.....	PDA
Hipoksik iskemik ansefalopati.....	HİE
Persistan pulmoner hipertansiyon.....	PPH
Fonksiyonel rezidüel kapasite.....	FRC
Erken membran rüptürü.....	EMR
Lesitin/sfingomiyelin.....	L/S
Antidiüretik hormon.....	ADH
Atriyal natriüretik peptit.....	ANP
Nitrik oksit.....	NO
Peak inspiratory pressure.....	PİP

Continuous positive airway pressure.....	CPAP
Endotelin .....	ET
Endotelin A reseptörü.....	ET-AR
Endotelin B 1 reseptörü.....	ET-B1R
Endotelin B 2 reseptörü.....	ET-B2R
Cyclic adenosine monophosphate.....	cAMP
Cyclic guanosine monophosphate.....	cGMP
Diacylglycerol.....	DAG
Endothelial cell.....	EC
Endothelin converting enzyme.....	ECE
İnositol triphosphate.....	IP 3
Protein kinase C.....	PKC
Vascular smooth muscle cell.....	VMC
Transforming growth Faktör $\beta$ (Transforming growth factor $\beta$ ).....	TGF- $\beta$
Platelet aktivating factor.....	PAF
Polimorfonükleer lökosit.....	PNL
Natural killer hücre.....	NK
İnterlökin.....	IL
Tümör nekrozis faktör.....	TNF
İnterferon.....	IFN
Lökotrien.....	LT
Prostoglandin.....	PG
Fibroblast growth factor.....	FGF
Tromboksan A2.....	TxA2

Epidermal growth factor.....	EGF
İntrasellüler adhezyon molekülü.....	ICAM
Doku metalloproteinaz inhibitörü.....	TIMP
Matriks metalloproteinaz.....	MMP
Ekstra corporeal membran oksijenasyonu.....	ECMO
Enzyme-linked immunosorbent assay.....	ELISA



## 1. ÖZET

Prematür doğumlarda hastanede yatış süresinin uzamasının en önemli nedeni solunum sistemi ile ilgili sorunlardır. Respiratuar distres sendromu tip 1, respiratuar distres sendromu tip 2, mekonyum aspirasyonu solunum güçlüğüünün en sık nedenlerinden olup, hastalığın erken tanımlanması ve zamanında başlanılan uygun tedavi yaşam kalitesini ve süresini uzatmada önemlidir.

Bronş daralması ve damar daralmasından sorumlu tutulan endotelin-1'in bir çok organ yetmezliğinde artmış düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Transforming growth faktör beta ise enflamasyonu düzeltici ve doku onarımını arttırıcı etki gösterdiği halde, yüksek düzeyde birikmesi enflamasyonun uzamasına ve fibroze neden olur. Bir diğer sitokin platelet aktivating faktör ise akciğerlerde vazoaktif etkiye neden olur ve bronş daralmasını uyarır. Platelet aktivating faktör asetilhidrolaz ise PAF'ı parçalayarak etkisiz hale getiren enzimdir.

Bu çalışmada solunum güçlüğü ile getirilen yenidoğanların ayırıcı tanısında, izleminde ve prognozun belirlenmesinde serum endotelin-1, transforming growth faktör beta-1 ve platelet aktivating faktör asetilhidrolaz düzeylerinin bakılmasının anlamlılığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum güçlüğü nedeni ile yatırılan bebekler alındı. Bir yıl içerisinde içerisinde respiratuar distres tanısı alan 62, RDS tip 2 tanısı alan 24 hasta, mekonyum aspirasyonu tanısı alan 14 hasta olmak üzere 100 yenidoğan çalışma grubu oluşturuldu. Ayrıca herhangi bir yakınması olmayan 20 prematür ve matür bebekten kontrol grubu oluşturuldu. Endotelin-1, transforming growth faktör beta ve platelet aktivating faktör asetilhidrolazın kontrol grubundaki prematür ve matür bebeklerde farklılık göstermediği; endotelin 1 ve transforming growth faktör beta'nın en fazla mekonyum aspirasyonunda artmış

olmakla birlikte sırası ile RDS tip 1 ve RDS tip 2' de de artmış olduğu bulundu. Platelet aktiveting faktör asetilhidrolaz düzeyinde artış ise sadece mekonyum aspirasyonunda belirlendi. İlk saatlerde bakılan endotelin-1'in prognozu belirlemede daha yararlı olduğu ve ilerleyen günlerde bakılan endotelin 1'in klinik iyileşmeyi göstermede daha anlamlı olduğu gözlemlendi. Prognozu belirlemede ilk saatlerde bakılmış olan transforming growth faktör beta ve platelet aktiveting faktör asetilhidrolaz düzeylerinin anlamlı olmadığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Respiratuar distres sendromu tip 1, respiratuar distres sendromu tip 2, mekonyum aspirasyonu sendromu, endotelin-1, transforming growth faktör beta, platelet aktiveting faktör asetilhidrolaz, yenidoğan.

## **2. ABSTRACT**

### **THE LEVELS OF PLASMA ENDOTHELIN –1, PLATELET ACTIVATING FACTOR ACETYL HYDROLASE, TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 AND SERVICEABLE OF THESE MARKERS AT DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN NEWBORN INFANTS DIAGNOSIS WITH RESPIRATORY DISTRESS**

The most important reasons for the extension of hospital period in premature births, are the problems that are related to respiratory system. Respiratory distress syndrome type 1, respiratory distress syndrome type 2, meconium aspiration syndrome are the most common reasons of respiratory distress, while early diagnose of the disease and appropriate treatment started on time, are also important for increasing the life quality and extending the lifetime period.

The increased levels of endothelin-1, which is responsible for bronchoconstruction and vasoconstruction in many organ insufficiencies are related to the bed prognose. Despite the fact that transforming growth factor beta has an rectifier impact on inflamation and increaser impact on tissue recovery; its extreme accumulation leads to the extension of inflamation and fibriosis. Another cytokine platelet activating factor, causes vasoactive impact on the lungs and induces bronchoconstruction. Platelet activating factor acetylhydrolases, is the enzyme, which counteracts PAF by decomposing it.

In this study, the assessment of signifance for the consideration of serum endothelin-1, transforming growth factor beta-1 and platelet activating factor acetylhydrolases levels in the distinctive diagnose, follow-up of the newborns with respiratory distress and determination of prognose, are aimed.

The babies, who were taken to newborn intensive care unit, have been included within the scope of this study. A study group of 100 newborns; 62 of which with RDS type 1 diagnose, 24 of which had RDS type 2 diagnose, and 14 of which had meconium aspiration diagnose within one year, has been established. Also, a control group of 20 premature and mature babies without any problem has been established. It has been found out that endothelin-1, transforming growth factor beta and platelet activating factor acetylhydrolase did not differentiate in the control group of premature and mature babies; but endothelin-1 and transforming growth factor beta was increased in RDS type 1 and RDS type 2, while they were increased most in meconium aspiration. The increase in the level of platelet activating factor acetylhydrolases has been determined in only meconium aspiration. It has been observed that, endothelin-1 checks at the early hours were rather useful for the determination of prognose and endotelin-1 checks during the further days were rather expressive for the indication of the recovery. It has been concluded that the levels of transforming growth factor beta and platelet activating factor acetylhydrolases, which have been checked at early hours, were not expressive for the determination of prognose.

**Key Words:** Respiratory distress syndrome type 1, respiratory distress syndrome type 2, meconium aspiration syndrome endothelin-1, transforming growth faktör beta, platelet activating factor acetylhydrolases, newborn.

### **3. GENEL BİLGİLER**

#### **3.1. Tanım**

Yenidoğan evresi doğum ile başlar ve postnatal 28. günde sonlanır. Bu evrede ortaya çıkan sorunlar mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur Annenin son menstrüel kanamasından sonra 38-42 haftalık intrauterin gelişimini tamamlayan fetüs matür bebek olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından son menstrüel periyodun birinci gününden itibaren hesaplandığında, 37. haftadan önce canlı doğan bebekler prematür olarak adlandırılmıştır. Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından prematür bebekler gestasyonel yaşlarına göre ileri derecede prematür (gestasyon yaşı 24-31 hafta), orta derecede prematür (gestasyon yaşı 32-36 hafta), sınırda prematür (gestasyon yaşı otuz yedi hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır (1-3).

Her toplumda düşük doğum ağırlıklı (low birth weight=LBW) yenidoğan tanımı genetik ve çevresel etkenler dikkate alındığında farklılık göstermektedir. Doğum ağırlığına göre olan sınıflamada 2500 gram altında olan yenidoğanlar LBW, 1500 gram altında olanlar VLBW (very low birth weight=çok düşük doğum ağırlıklı), 1000 gram altında olanlar ise ELBW (extremely low birth weight=aşırı düşük doğum ağırlıklı) olarak adlandırılır. Düşük doğum ağırlığı prematürite veya intrauterin büyüme geriliğinden (IUGR) kaynaklanabilir (4).

#### **3.2. Prematürite**

##### **3.2.1. Sıklık**

İlk doğumları erken doğum şeklinde gerçekleşen kadınların daha sonraki doğumlarında prematür sıklığı artmıştır. Siyah ırkta prematür doğum sıklığı beyaz ırka göre iki kat fazladır. Prematüre doğumların sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarla bildirilmektedir. Ülkemizde gerçek sıklık tam olarak bilinmemekle

birlikte referans merkez olarak kabul edilen İstanbul Tıp Fakültesinde %15 kadar yüksek bir oran verilmektedir. Diğer taraftan Amerika Birleşik Devlet'lerinde canlı doğan VLBW bebeklerin oranı %1.1, Türkiye'de üniversite hastanelerinde %4 gibi yüksek oranlar verilmektedir. Düşük doğum ağırlığı olan matür bebekler (small for gestational age=SGA), normal ağırlıklı matür bebeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ve morbidite gösterirler (5).

### **3.2.2. Prematür doğum nedenleri**

Prematürite ve IUGR ile ilgili nedenleri birbirinden ayırmak oldukça zordur. Hem prematür doğum, hem de IUGR ile düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir bağlantı vardır. Düşük sosyoekonomik duruma sahip ailelerde maternal beslenme eksikliğine bağlı anemi, yetersiz prenatal bakım, yanlış ilaç kullanımı, obstetrik komplikasyonlar daha sık görülür. Erken yaşta hamile kalma, fazla sayıda doğum yapmış olmak, çoğul gebelik diğer risk etkenleridir. Fetal gelişimdeki sistemik farklılıklar annenin yapısı, maternal sigara kullanımı, sosyal sınıf, hamilelikteki kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur (4-6).

Prematür doğum etiyojisi daha farklıdır. Fetal (fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis, hidrops fetalis), plasental (plasenta previa, ablasyo plasenta), uterin (uterus anomalileri, serviks yetersizliği) ve maternal faktörler (preeklamsi, enfeksiyon, kronik hastalık, madde kullanımı, sık doğum, küçük ve ileri anne yaşı) yanında sınıflandırılmayanlar (erken membran rüptürü, polihidroamniyoz) gibi nedenleri içerir (1, 4).

### **3.2.3. Prematür bebeklerde eşlik eden hastalıklar**

Erken doğum neonatal hastalıklarda şiddeti artırır ve ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek klinik bulguları azaltır. Tam olgunlaşmamış organlarda bozukluk, tedavi komplikasyonları ve erken doğuma yol açan özel hastalıklar prematür bebeklerde

neonatal mortalite ve morbiditeyi arttırır. İntrauterin büyüme geriliğinde fetal ölümler yüksek olmasına karşın prematür bebeklerde neonatal ölüm daha sıktır. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda morbidite doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (4).

Prematür bebeklerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli nedenler hipoksi, solunum güçlüğü sendromu (respiratory distress syndrome tip1=RDS tip1), enfeksiyon ve apnedir. Respiratuar distres sendromu tip 1 doğum ağırlığı 501-750 gram olan yenidoğanlarda %80 oranında, 751-1000 gram olanlarda %65 oranında, 1001-1250 gram olanlarda %65 oranında, 1251-1500 gram olanlarda %25 oranında görülür. İntraventriküler hemorajiye (IVH) ise çok daha düşük oranlarda rastlanır. Ayrıca geç sepsis (%24), bronkopulmoner displazi (%23), şiddetli IVH (%11), nekrozitan enterokolit (%7) görülür. Patent duktus arteriosus (PDA) prematür bebeklerde %0.8 oranında görülürken, RDS gelişen bebeklerde %65 oranında görülür. Prematürlerde oluşabilecek neonatal sorunların bilinmesi hastanın izlem ve tedavisinde önemlidir (4, 7).

### **3.3. Yenidoğanda solunum sıkıntısına neden olan hastalıklar**

Solunumla ilgili hastalıklar hem prematür hem de matür bebeklerde özel bakım gerektirir ve hastaneye başvurunun en sık nedenidir. Belirtileri arasında burun kanadı solunumu, taşipne, dispne, apne, interkostal çekilme, siyanoz, ral veya ronküs ile birliktelik gösteren solunum seslerinde azalma gibi klinik bulgular yer alır. Klinik bulgular birbirine benzer ve en sık ortak bulgu sesli solunumdur (8-12).

Yenidoğanda solunum sıkıntısı yapabilecek nedenler aşağıda tablo 1'de sıralanmıştır.

**Tablo I:** Yenidoğanda solunum zorluğuna neden olan durumlar.

Respiratuar nedenler	Respiratuar distres sendromu tip 1	Pnömoni
	Respiratuar distres sendromu tip 2	Diyafragma hernisi
	Mekonyum aspirasyonu	Pulmoner hipopazi
	Pnömotorax	Konjenital amfizem
	Amniyon mayi aspirasyonu	
Hava yolu obstriksiyonu	Makroglossi	Tiroglosal kist
	Hipoplastik mandibula	Koanal atrezi
	Larengeal web	Kord paralizi
	Trakeomalazi	Trakeal stenoz
	Bronkomalazi	Trakeal kist
	Vasküler halka	Aberan damarlar
	Hemanjiom	Kistik higroma
	Teratom	Trakeoözefagial fistül
	Guatr	Mediastinal kitleler
MSS ile ilgili nedenler	Perinatal asfiksi	İntrakraniyal kanama
	MSS malformasyonları	İlaç etkisi
Kalp dolaşım sistemi	Sol-sağ şant	Anemi
	Kalp yetmezliği	Hidrops fetalis
Metabolik nedenler	Hipoglisemi	Hipokalsemi
	Hipo-hipernatremi	Hiperamonyemi
	Organik asidemi	
GİS	Mide gerginliği	Perforasyon
	Nekrozitan enterokolit	
Enfeksiyon	Sepsis	Menenjit

Sadece klinik bulguların değerlendirilmesi ile solunum sistemi hastalıklarını sepsis ve kardiyovasküler hastalıklardan ayırmak zordur. Solunum sıkıntısının herhangi bir bulgusu acil muayene, kan gazları analizi, radyolojik inceleme ve tanısal araştırmayı gerektirir. Zamanında ve uygun olarak yapılan tedavi, hasarın ilerlemesini engellerken iyileşmeyi hızlandırır. Solunumla ilgili hastalıkların fizyopatolojisinin anlaşılması yenidoğan ölümlerinde belirgin azalma sağlamıştır. Amaç yaşam süresini uzatma yanında erken akciğer hastalığının kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını azaltmaktır (9).

### **3.4. Fetal akciğer gelişimi**

Akciğerler ilk kez gebeliğin 26. gününde özefagusun ön yüzünde bir çıkıntı olarak belirir. Beliren bu çıkıntı ile özefagus arasında yarık giderek belirginleşerek,



kendini çevreleyen mezenşim içinde uzayarak ve dallanarak ana solunum yollarını oluşturur. Endodermal epitelin dallanması mezenkimin kontrolü altındadır. Otuzyedinci günde pulmoner damarlar seçilebilir hale gelir. Venöz yapılar ise daha sonra gelişir. Kırkikinci günde ise lobar ve başlangıç segmental dallanma tamamlanmıştır. Ellinci günde akciğer gelişiminin embriyonik dönemi sonlanır (13).

Fetal akciğer gelişimi ise psödoglandüler, kanaliküler ve terminal kese fazlarından oluşur. Gebeliğin 7-16. haftaları arası psödoglandüler evre bronşiyal dallanmanın şekillendiği dönemdir. Hava yolları ile bağlantılı pulmoner arterler bu dönemde gelişmeye başlar. Bu gelişime akciğer segment ve subsegmentlerini belirleyen pulmoner venöz yatağın gelişimi eşlik eder (13).

Kanaliküler fazda (16-25. hafta) ise, akciğer gaz değişimi yapılabilir. Bu dönemde asinus görünümü, hava-kan engellerinin gelişimi ile epitelyal farklılaşmanın olması ve farklılaşan tip II hücrelerde sürfaktan yapımının başlaması gibi üç ana olay gerçekleşir. Damarsal ve epitelyal bazal membranların birleşimi ile erişkin tip hava-kan engelleri oluşur (13).

Terminal kesecik fazı, 25. haftadan sonra başlar ve doğuma kadar sürer. Bu dönemde dallanma daha da artarak son aşamaya gelir. Asiner tübüllerin terminal uçları giderek genişler, içlerinde elastin ve kollajen liflerin görülmeye başlaması ile alveoller ortaya çıkar. Alveol çeperi %90 oranında tip 1 hücreleri, %10 oranında tip 2 hücreleri içerir. Bu gelişmeye paralel olarak, solunum yollarının uzunluğu ve çapı ile kapillerlerin sayısı ve alanı da artar. Yenidoğan döneminde akciğer hastalıkları bu süreci bozabilir (13).

### **3.5. Respiratuar distres sendromu tip 1**

Respiratuar distres sendromu tip 1 prematür yenidoğanların en sık görülen ve en önemli hastalığıdır. Prematür bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli

nedenini RDS tip 1 ve buna bağlı komplikasyonlar oluşturur. Prematür bebeklerde sürfaktan olgunlaşmasının eksikliği sonucu görölür. Sıklığı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Önceleri akciğerlerdeki patolojik görünümleri nedeni ile hyalen membran hastalığı olarak adlandırılan bu hastalık, daha sonra klinik özellikler göz önünde tutularak RDS olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Avery ve Mead 1959 yılında prematür doğup ölen bebeklerin akciğerlerinde sürfaktanın eksik olduğunu göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda pozitif basınçlı ventilatör uygulamasının klinik önemi ortaya konulmuştur. Akciğer grafilinde RDS bulgusu olmaksızın prematür bebeğin ventilatör tedavisi ve oksijen ihtiyacı olması prematürenin solunum yetmezliği olarak adlandırılır. Doğum ağırlığı 500-1500 gram olan bebeklerin yaklaşık yarısında RDS veya prematürenin solunum yetmezliği nedeniyle solunum sıkıntısı görölmektedir (9, 11, 12).

### **3.5.1. Etiyoloji**

Erkek bebeklerde, beyaz ırkta, diyabetik anne çocuğu, çoğul gebelik, hızlanmış doğum eylemi, yenidoğanın hemolitik hastalığı, kalp yetersizliği sonucu gelişen pulmoner ödem, sezaryen, kordonun erken klampe edilmesi, asfiksi, soğuk stresi, ailesel yatkınlık gibi durumlarda RDS tip 1 sıklığı artar (10, 11).

Erkek bebeklerde daha sık görölür ve prognozu daha kötüdür. Erkeklerde bulunan androjenler fosfotidilgliserol yapımını geciktirirken, kızlarda bulunan östrojen ise fosfotidilkolin yapımını ve salgılanmasını arttırır (10, 11).

Doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryen doğumlarda RDS tip 1 görölme sıklığı artar. Normal doğum eylemi sırasında fetal akciğer sıvısı yapımı durur ve akciğerlerdeki sıvının miktarı azalır. Beta adrenerjik uyarı ile sürfaktan yapımı artar. Ancak elektif sezaryen yapılan bebeklerde bu uyarınlr olmadığı için bebekler daha fazla akciğer sıvısı, alveol yüzeyinde daha az sürfaktanla doğarlar ve solunum

sıkıntısı daha sık görülür. Sıvının yapımının durması için katekolamin salınması önem taşıyor (9, 11).

Diyabetik anne bebeklerinde hiperglisemi sonucu artan insülin, tip 2 hücrelerin olgunlaşmasını geciktirir ve sürfaktanın içindeki sature fosfotidilkolin miktarını azaltır. Bu bebeklerin 36-37. gebelik haftalarında sezaryen ile doğurtulması da solunum sıkıntısını arttıran bir diğer etkidir (15, 18).

Doğumda plasentadan 20-35 ml/kg fetal kan yenidoğana geçebilir. Kordon doğumdan hemen sonraki ilk beş saniye içinde plasentaya baskı yapılmadan ve bebek plasenta düzeyinin üzerinde tutularak klampe edilirse yenidoğana yeterli miktarda kan geçemez. Klampe edilmesi geciktirilir, plasenta üzerine basılır ve kordon yenidoğana doğru sıvazlanırsa, yenidoğana daha fazla miktarda kan geçer. Ancak bu da hiperbilirubinemi, hipervizkosite ve geçici taşipne gibi durumlara eğilimi arttırabilir. Bu konuda veriler eksik olmakla birlikte genelde matür ve asfiktik olan bir bebekte kordonun 0-15 sn içerisinde klampe edilmesi, matür ve sağlıklı bir bebekte ise kordonun, bebek plasenta düzeyinde 35-40 saniye tutulduktan sonra klampe edilmesi önerilmektedir. Sıklıkla asfiktik doğan çok küçük prematür bebeklerde, doğumdan sonra inceleme ve izlem için aşırı kan alınması gerekebilir. Bu nedenle bu bebeklerde kordonun klampe edilmesinde 30-45 saniyelik bir gecikmenin yararlı olabileceği düşünülür (14).

Lesitin/sfingomiyelin (L/S) oranı ikinin üzerinde olan bebeklerin asfiktik olanlarının üçte birinde RDS tip 1 gelişir, asfiktik olmayanlarda ise RDS tip 1 gelişmemektedir. Asfiksi sırasında akciğer perfüzyonu azalması kapillerde iskemik hasara yol açar. Hasarlı epitelden alveol içine geçen proteinden zengin eksuda, sürfaktanı inhibe eder. Bunlara ek olarak asfiktik ve deprese bebeğin solunum çabası canlı olamayacağı için fraksiyonel rezidüel kapasite (FRC) yeteri kadar sağlanamaz.

Akciğer sıvı yükü artar, sürfaktanın salınımı azalır ve bebekte relatif sürfaktan eksikliği gelişir. Asfiksiye bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon ve sağ-sol şant da solunum güçlüğüne artmasına neden olur (16, 24, 25).

İntrauterin büyüme geriliği olanlarda stres hormonlarının salgılandığı, bu nedenle SGA bebeklerde pulmoner olgunlaşmanın hızlanmış olacağı düşünülmüştür. Ancak çalışmalarda SGA bebeklerde beklenenin aksine RDS daha siktir (13).

Sürfaktan yapısında %50 oranında satüre fosfotidilkolin, %20 oranında ansatüre fosfotidilkolin, %8 oranında nötral lipitler, %8 oranında fosfotidilgliserol, %8 oranında diğer fosfolipitler ve %6 oranında proteinler (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) bulunur. Artan gebelik yaşı ile birlikte, daha fazla miktarda fosfolipit sentezlenir ve tip 2 alveoler hücrelerde depolanır. Alveol yüzeyine salınan sürfaktan yüzey gerilimini azaltarak ekspirasyon sonunda küçük hava yollarının kollapsını önler ve alveol stabilitesine katkıda bulunur. Ancak prematürite nedeni ile üretilen ya da açığa çıkan miktar yetersiz olabilir. Sürfaktan 20. gebelik haftası sonrası fetal akciğerde bulunur. Ancak alveol yüzeyine ulaşması ilerleyen gebelik haftalarında oluşur. Amniyotik sıvıda 28-32. haftalar arasında ortaya çıkar. Yeterli düzeye gelmesi ise 35. haftadan sonra oluşur. Sürfaktan protein genlerinde oluşan anomaliler ağır ve/veya ölümcül ailevi solunum yolu hastalığına neden olur (11, 12, 23).

Sürfaktan yapımı özellikle normal PH, sıcaklık ve perfüzyona bağlıdır. Asfiksi, hipoksi, pulmoner iskemi, hipotansiyon, soğuk stres, yüksek O<sub>2</sub> yoğunluğu ve yeniden canlandırma girişimleri akciğer epitelinin zarar görmesi sonucu sürfaktan sentezini azaltabilir (12).

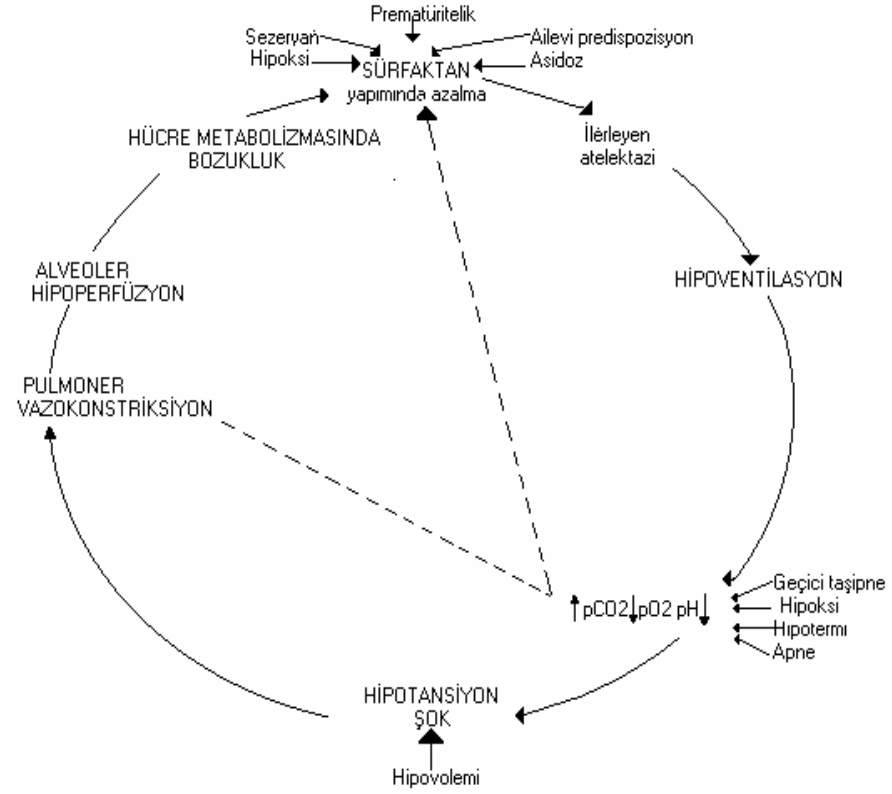
Alveoler atelektazi, hiyalen membran oluşumu ve intersitisyel ödem akciğer genişlemesini azaltır. Böylece küçük alveoller ve hava yollarının ekspansiyonu için daha fazla basınca gereksinim duyulur. Akciğerde havalanmayan veya kanlanmayan

alanlar oluşur, akciğer hacmi azalır ve azalmış alveoler havalanmanın yapılabilmesi için daha fazla çaba harcanır. Bu değişiklikler hipoksi, hiperkarbi ve metabolik asidozla sonuçlanır (11).

Hiperkapni, hipoksi ve asidoz kombinasyonu foramen ovale ve patent duktus arteriosusda sağdan sola şantın artması ile pulmoner vazokonstrüksiyona neden olur. Pulmoner kan akımı azalır. Sürfaktan üreten hücrelerdeki ve damar yataktaki hücrelerin iskemik hasarı protein yapıda maddenin alveoler alanlara efüzyonu ile sonuçlanır (12).

### **3.5.2. Patoloji**

Makroskobik olarak akciğerler koyu kırmızı renkte ve karaciğer kıvamındadır. İlk histolojik bulgu doğumdan sonra ilk saatlerde gelişen alveol epitel hücre nekrozudur. Mikroskobik olarak intraalveoler epitel hücrelerinden sızan plazma proteini hyalen membranları oluşturur. Alveoler duktusta, alveollerde ve respiratuar bronşioollerin büyük kısmında, asidofilik, homojen ve granüler hyalen membranlar gözlenir. İntraalveoler hemoroji ve intersitisyel ödem nadir bulgulardır. Özellikle ventile edilen bebeklerde intersitisyel amfizem belirginleşir. Lenfatikler fetal akciğer sıvısında boşalmada gecikme nedeni ile dilatedir. Tip 2 hücreler tüm lameller cisimlerin boşaldığını gösteren vakuoller içerir. Erken dönemde bu değişiklikler yama tarzındadır, 24 saatten sonra yaygınlaşır. Daha sonraki 2-3 gün içinde membranlar ayrışır ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Epitelde kaybolur. Doğumdan sonra ilk 6-8 saat içinde ölen bebeklerde ise tipik hyalen rejenarasyon başlar. Komplike olmayan RDS tip 1'de hyalen membranlar yedi günde membranlar oluşmamıştır (12,14).



Şekil 1: Respiratuar distres sendromu tip 1 hastalığında patogenez

### 3.5.3. Klinik bulgular

Respiratuar distres sendromu tip 1 bulguları genellikle doğumdan sonraki ilk dakikalarda veya 4-6 saat içinde ortaya çıkar. Daha geç başlayan taşipne genellikle başka etiyolojik nedenleri düşündürmelidir. İleri derecede prematür olan bebeklerde solunum sıkıntısı doğumdan itibaren şiddetli olabilir. Tedavi uygulanan ve komplike olmayan vakalarda ilk 48-72 saat içinde bulgular artarak devam eder ve daha sonra iyileşme süreci başlar. Karakteristik olarak inleme, burun kanadı solunumu, taşipne, suprasternal, interkostal ve subkostal retraksiyon ve siyanoz görülür. İnspirasyonda göğüs kafesinin içe çöktüğü ve karnın şiştiği, ekspiriyumda ise tam tersi bir durumun gözlemlendiği testere dişi patemi adı verilen solunum şekli ortaya çıkar. Ekspirasyon sırasında gözlenen inleme önemli bir klinik bulgudur ve ekspirasyon sırasında

glotisin kısmi kapanması sonucunda ortaya çıkar. Bebek böylece akciğerlerinde mümkün olduğu kadar fazla hava tutmaya ve FRC'ni korumaya çalışır. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir. Özellikle derin inspirasyonda akciğer bazalinde raller duyulabilir. Yetersiz tedavi edilen yenidoğanlarda kan basıncı düşer, solunum yüzeyleşir. Bebek yardımcı solunum kaslarını kullanarak daha etkili bir solunum yapmaya çalışır. Siyanoz artar, inlemeli solunum azalır. Yenidoğan yorulur, düzensiz solunum ve apne ortaya çıkar. Bunlar acil yaklaşım gerektiren bulgulardır (9, 11, 12).

Hipotansiyon, kan hacminin az olmasına bağlı olabileceği gibi hipoksi ve asidoza bağlı olarak ortaya çıkan miyokard depresyonu sonucu da gelişebilir. İnvasküler sıvının doku arasına geçip ödeme yol açması ve transepidermal su kaybının fazla oluşu da prematürde hipotansiyon gelişmesini kolaylaştırır. Hipotansiyon ve bunun sonucu ortaya çıkan asidoz, akciğer damar direncinin artışına neden olup, hipoksinin artmasına yol açan bir kısır döngüye neden olur. Hipoksinin neden olduğu IVH, böbrek yetersizliği ve nekrozitan enterokolit (NEK) gibi durumlar da mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkiler (11, 12).

Bu bebeklerde PDA sıklığı RDS varlığı ve gebelik haftasının küçüklüğü ile artar. Respiratuar distresin ağırlığını çok arttırmamakla birlikte, PDA'nın ekstübasyonu geciktirdiği ve bronkopulmoner displazi (BPD) riskini arttırdığı bilinmektedir. Sürfaktan akciğer direncini çabuk düşürdüğü için, daha fazla sol-sağ duktal şanta neden olur ( 8).

Hastalarda aynı zamanda respiratuar-metabolik asidoz, ödem, ileus ve oligüri gelişebilir. İyileşmenin göstergesi sıklıkla spontan diürez ve düşük oksijen yoğunluklarında siyanozun gözlenmemesidir. Ölüm en sık 2-7. günler arasında

gerçekleşir ve genellikle intersitisyel amfizem, pnömotoraks, pulmoner hemoroji veya İVH ile ilişkilidir (10, 12).

#### **3.5.4. Tanı**

Klinik bulgular, bunların başlama zamanı ve ilerleyici özelliği, bebeğin prematür oluşu, karakteristik radyolojik bulgular, kan gazı değerleri tanıya yardımcı olur.

Akciğer grafisi solunum sıkıntısı olan her bebekte yapılması gereken ilk tetkiktir. İspirasyon fazında çekilen akciğer grafisi daha sağlıklı bilgi verir. Çekilen grafide akciğerlerin yanısıra kalp, iskelet sistemi ve timusa ait anomaliler görülebilir. Bu hastalarda akciğer grafisi başlangıçta normal görünümde olabilir. Tipik görüntüler genellikle 6-12. saatlerde ortaya çıkar. Patogmonik olmasa da karakteristik olarak yaygın ince granüler (retikülogranüler) görüntü ve hava bronkogramları görülür. Retikülogranüler görüntünün belirgin olduğu durumlarda kalp-akciğer sınırını buzlu cam görüntüsü nedeni ile izlemek olanaksızdır. Hava bronkogramları havalanmış bronşiollelerin atelektazik görünümüdür. Retikülogranüler görüntü ise alveoler atelektazi ve pulmoner ödeme bağlıdır. Radyolojik bulgular genellikle ilk olarak sol alt lobda belirir. Kalp genellikle normal veya hafif büyümüş olabilir. Timus büyüklüğü diğer yenidoğanlara göre daha belirgindir (11, 12).

Respiratuar distres sendromunda en önemli kan gazı bulgusu hipoksi ve hiperkarbidir. Hastaların çoğunda respiratuar asidoza eşlik eden metabolik asidoz vardır (9, 10).

#### **3.5.5. Ayırıcı tanı**

Persistent pulmoner hipertansiyon (PPH), total pulmoner venöz dönüş anomalisi, spontan pnömotoraks, pulmoner lenfanjektazi, diyafragma hernisi, lobar amfizem, kistik adenomatöz malformasyonlar, erken gelişen B gurubu streptokoka



bağlı pnömoni klinik ve radyolojik olarak RDS tip 1 ile karışabilir. Gastrik ve trakeal aspirasyondan yapılan gram boyama ve kültürde mikroorganizmanın görülmesi ve nötropeni varlığı, B grubu streptokoklara bağlı bronkopnömoni ve sepsisi destekler. Respiratuar distres sendromu tip 2 kısa sürmesi ve klinik belirtilerin hafif olması ile farklıdır. Konjenital sürfaktan B eksikliğine bağlı gelişen konjenital alveolar proteinozis matür ve prematür yenidoğanlarda ağır ve ölümcül solunum sıkıntısı ile ortaya çıkan nadir bir genetik hastalıktır (10, 12, 17).

### **3.5.6. Korunma**

En önemlisi prematür doğumların önlenmesidir. Yüksek riskli gebeler yakından izlenmeli, gereksiz ve zamansız sezaryenden kaçınılmalıdır. Ultrasonografi ile fetal baş çevresi ölçümü, amniyon sıvısında L/S oranı ve lesitin yoğunluk saptanması ile sezaryen operasyonu veya doğum uyarısının doğru zamanlanması prematür doğum olasılığını azaltır (9).

Prematür doğma olasılığı olan 24-34 haftalık fetüslerin doğumundan bir hafta önce anneye betametazon verilmesi RDS tip 1, IVH, PDA, pnömotoraks ve NEK gelişme riskini azaltır, ancak tartışmalıdır (12).

### **3.5.7. Tedavi**

Bu amaçla uygulanacak tedavi akciğerlere yönelik tedavi ve destek tedavisini içerir. Temel amaç solunum yetersizliğini mümkün olduğunca hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasıdır. Bebek doğar doğmaz kuvöze veya radyant ısıtıcının altına konulmalıdır. Daha sonra sırasıyla gebelik yaşı tayini, oksijenasyonun sağlanması, monitörize edilmesi, kan basıncı izlemi, kan gazı, kan grubu, kan biyokimyası, kan kültürünün alınması, akciğer grafisinin çekilmesi gibi tanı ve destek tedavisine yönelik işlemler uygulanır (11, 12).

Destekleyici tedavide amaç hastayı dikkatli bir şekilde ele almak ve hastaya en az zarar vermektir. Kan gazı değerleri ve akciğer işlevleri daha iyi korunduğu için yüzü koyun pozisyon seçilir. Bebeğin boynu hafif ekstansiyona getirilir. Oksijen tüketimini en aza indirmek için vücut ısısı 36.5-37°C arasında tutulmalıdır. İlk 24 saatte %10'luk dekstroz (1000 gramın altında %5 dekstroz) 65-75 ml/dk olacak şekilde intravenöz olarak verilmelidir. İlk 24-48 saatten sonra elektrolitler eklenmeli ve sıvı hacmi yavaş yavaş arttırılmalıdır. Daha fazla miktarda verilen sıvılar PDA, BPD, NEK ve İVH risklerini arttırabilir (11, 12).

Bebeklerde kan basıncı düzenli olarak ölçülmelidir. Sistolik kan basıncı 40-45 mm/Hg veya ortalama basınç 30-35 mm/Hg altında ise tedavi edilmelidir. Hemoglobin değeri >15 gr/dl (hematokrit >% 45) ise tedavi olarak serum fizyolojik kullanılır. Henüz hipotansiyonu olmayan fakat hipovolemi tablosunda olanlara kan transfüzyonu yapılmalıdır. Hipotansiyonu olan yenidoğan çok hipoksemik ve asidemik ise kalp işlevleri bozulabilir ve volüm genişletilmesini hasta iyi tolere edemez. Bu bebeklerde dopamin verilmelidir. Bazen hipotansiyon steroid uygulanması ile düzelebilir. Prematür bebeklerde antidiüretik hormon (ADH) artmıştır, böbrek fonksiyonları da tam olarak gelişmediği için sıvı ve elektrolit tedavisi büyük önem taşır ( 10, 12).

Ayrıca klinik ve radyolojik bulguların B grubu streptokok pnömonisinden ayırt edilmesindeki güçlükler nedeni ile her bebeğe rutin antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (12).

Ağır hastalarda mide boşalması geciktiği, barsak hareketleri az olduğu için bu bebeklerin oral beslenilmesinden kaçınılmalıdır. Diğer yandan hipoksi ve hipoperfüzyon NEK gelişmesini kolaylaştırabilir. Bu nedenle ilk günlerde total parenteral beslenme önerilir. Enteral beslenmeye bebek ventilatörde olsa bile barsak

parenteral beslenme önerilir. Enteral beslenmeye bebek ventilatörde olsa bile barsak sesleri duyulur duyulmaz başlanmalıdır (11, 12).

Akciğerlere yönelik tedavide PaO<sub>2</sub>'nin 55-70 mm/Hg düzeyinde tutulması hedeflenir. Retinal hipoksemiyi önlemek için umbilikal arterden alınan kan gazı örneğinde PaO<sub>2</sub> için üst sınır 90 mm/Hg olmalıdır (ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde üst sınır 75 mm/Hg). Nemlendirilmiş O<sub>2</sub> verilmesi oksijen toksisitesi riskini azaltır. Eğer inspiriumda alınan O<sub>2</sub> %60 veya daha fazla olduğu durumda, PaO<sub>2</sub> 50 mm/Hg üzerine çıkmıyorsa nazal yolla 5-6 cm H<sub>2</sub>O basınçlı continuous positive airway pressure (CPAP) uygulanır. Sürfaktan yoksun alveollerin kollapsementini önler, FRC'yi artırır ve ventilasyon-perfüzyonu ilişkisini sağlar. Ancak CPAP uygulanan bebeklerde %70-100 O<sub>2</sub> ile PaO<sub>2</sub> basıncı 50 mm/Hg üzerine çıkmıyorsa, arteriel kan PH'sı 7.2'nin altında ise, PCO<sub>2</sub> 60 mm/Hg veya daha üzerinde ise, ısrarlı apne periyodları geliyorsa hasta entübe edilerek ventilasyona devam edilir. Mekanik ventilasyonla PH'nın 7.25-7.35, PaO<sub>2</sub>'nin 55-70 mm/Hg, PCO<sub>2</sub>'nin 45-55 mm/Hg sınırları arasında tutulması amaçlanır. Respiratuar asidoz kısa süreli veya uzun süreli ventilasyon desteği gerektirebilir. Şiddetli respiratuar asidozda sodyum bikarbonat ile tedavi hiperkarbiyi arttırabilir. Metabolik asidoz perinatal asfiksi veya hipoksinin bir sonucu olabilir. Sürfaktan tedavisine ise ilk 24 saatte başlanmalı ve endotrakeal tüp aracılığı ile 2-4 doz halinde her 6-12 saatte bir tekrarlanmalıdır (12, 14).

Sürfaktan tedavisinin komplikasyonları arasında geçici hipoksi, hipotansiyon ve pulmoner hemoraji yer alır. Nitrik oksit (NO) inhalasyonu ile kısa süreli oksijenasyon sağlansa da uzun vadede etkin değildir (12, 25).

### **3.5.8. Komplikasyonlar**

Oluşabilecek komplikasyonların bir kısmı erken doğuma, bir kısmı RDS tip 1'e, bir kısmı da yapılan tedaviye bağlı olmakla birlikte her üç faktörün birleşimine de bağlıdır. Bu komplikasyonlar arasında PDA, İVH, BPD, NEK, hipoksik iskemik ensefalopati, prematür retinopatisi (ROP), sıvı-elektrolit dengesizliği, endotrakeal tüp komplikasyonları, umbilikal arter ve ven katerizasyonuna ait komplikasyonları içerir (19, 22, 26-29).

### **3.5.9. Prognoz**

Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan kullanımı, uygun ventilasyon, destekleyici bakım ve tedavi RDS tip 1 mortalitesini azaltır. Mortalite gestasyonel yaşla ters orantılıdır. Sürfaktan tedavisi mortaliteyi yaklaşık %40 oranında azaltırken, kronik akciğer hastalığına etkisi kesin olmamakla birlikte, erken dönemde uygulananan proflaktik uygulamalarda BPD gelişimini engellediği bildirilmektedir. Pnömotoraks, İVH, PDA gibi komplikasyon gelişenlerde prognoz kötüdür. Ağırlığı 1500 gr üzerinde olan yenidoğanlarda ise sonuçlar daha yüz güldürücüdür (11, 12, 27).

### **3.6. Yenidoğanın geçici taşipnesi (RDS tip2)**

Normal prematür veya matür bebekte olaysız bir vajinal doğum ya da sezaryen doğum sonrası ortaya çıkar. Erken ortaya çıkan taşipne, çekilmeler, inleme, minimal oksijenle düzelebilen siyanozla karakterize bir hastalıktır. Bebeklerin hemen hepsi tam olarak düzeldiği için patolojik olarak tanımlamak zordur. Respiratuar distres sendromu tip 1 olarak tanımlananan vakaların bazıları yenidoğanın geçici taşipnesidir. Solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan ünitelerine yatan bebeklerin yaklaşık üçte birinde rastlanmaktadır. Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte 1000 canlı doğumda 11 oranında bildirilmektedir (9, 20).

### **3.6.1. Etiyoloji**

Fetal dönemde akciğerler, fetal akciğer sıvısı ile doludur. Fetal hayattan ekstrauterin hayata geçiş sırasında, bu sıvının tamamen atılabilmesi çeşitli yollarla olur. Doğum eylemi sırasında katekolamin salınmasında gerçekleşen artış hem fetal akciğer sıvısının yapımını azaltır, hem de emilimi artırır. Katekolamin reseptörlerindeki olgunlaşma tam olmadığından, prematüre bebekler RDS tip 2'ye daha eğilimlidirler. Katekolamin düzeyindeki bu artış, akciğer sıvısında üçte bir oranında azalma ile sonuçlanır. Vajinal doğum sırasında, göğüs kafesinin kompresyonu ile de bir miktar sıvı dışarı atılır. Doğumdan sonra da protein içeriği düşük olan sıvı akciğer lenfatik ve kapiller dolaşımına emilir (12, 20).

Doğum eylemi başlamadan yapılan elektif sezaryenlerde bu yollar kullanılmadığından RDS tip 2 riski artar. Sıklığı arttıran diğer etkenler arasında hipoksi, amniyon sıvı aspirasyonu, doğum eylemi sırasında anneye aşırı hipotonik sıvı verilmesi ve sedasyon yapılması, plasental transfüzyon, makat doğum, gibi durumlar yer alır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber annede astım, diyabet gibi hastalıkların varlığında RDS tip 2 daha sık görülmektedir (12, 20).

### **3.6.2. Patogenez**

Bu bebekler alveol içinde fazla miktarda sıvı ile doğarlar. Doğum sonrası intersitisyel boşluğa geçen bu sıvının perivasküler alanda ve interlober fissürlerde birikerek yarattığı bası, akciğer esnekliğinde azalmaya ve alveollerde hava tutulumuna neden olur (10, 20).

### **3.6.3. Klinik**

Yenidoğanın geçici taşipnesi önceleri sadece zamanında doğan bebeklerde veya büyük prematürlerde görülebileceği düşünülmekteydi. Daha sonraları çok küçük prematürlerde de görülebileceği bildirilmiştir. Bu bebeklerde görülen

surfaktan yetersizliği olayı daha komplike hale getirir. En belirgin klinik bulgu taşıpnedir. Doğumdan sonraki ilk 1-2 saat içinde başlar ve solunum sayısı 100-120/dk'a kadar çıkabilir. Burun kanadı solunumu, çekilmeler, ekspiriyumda kabalaşma ve minimal O<sub>2</sub> ile duzelen siyanozla karakterizedir. Hastalar genellikle u gün içinde iyileşirken bazen klinik bulgular sekiz güne kadar uzayabilir. Dinleme bulguları genellikle normaldir ve inleme görülmez. Göğüs n-arka çapı artmış olabilir. Diyaframın itilmesi nedeniyle karaciğer ve dalak palpe edilebilir. Hafif respiratuar asidoz ve hipoksi görülebilir (12, 20).

#### **3.6.4. Tanı ve ayırıcı tanı**

Akciğer grafisinde aşırı havalanma ile birlikte perihiler damar gölgelerinde artış ve interlober septumlarda ödem grlr. Perihiler glgelerdeki artış, alveoler sıvıyı temizlemekte olan periarteriyel lenfatiklerin dolgunlaşmasının sonucudur. Respiratuar distres sendromu tip 1 ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda önemli bulgular yenidoğanın hızla iyileşmesi, akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramlarının bulunmamasıdır. Radyolojik bulgular ilk 24 saat içinde düzelmeye başlasa da tam düzelme 3-7 gün sürebilir. Hipokside yk, klinik ve labaratuar bulguları ile, sepsis kuşkusunda ise kültür ve diğer yardımcı labaratuar bulguları ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Ayırıcı tanıda pnömoniler, konjenital kalp hastalığı (KKH)'ı, aspirasyon sendromlarını, metabolik hastalıkları, polisitemi ve diğer nörolojik hastalıkları da düşünmek gerekir (12, 20).

#### **3.6.5. Tedavi**

Bu amaçla, genellikle oksijenasyonun sağlanması yeterli olur. Ventilatör gereksinimi olmaz. Hastaların pulsoksimetre ile O<sub>2</sub> yoğunlukları izlenmeli, gerekirse kan gazı incelemesi yapılmalıdır. Sıvı kısıtlanması yararlıdır, ancak diüretik uygulaması tartışmalıdır. Taşıpne geçinceye kadar 24-48 saat nazogastrik veya oral

yoldan beslenme yapılmaz. Klinik bulgular genellikle kısa sürede düzelir, yinelemez ya da başka bir akciğer hastalığına zemin hazırlamaz. Ancak çocukluk yaşlarında astım ve atopi sıklığında artış bildirilmiştir (10, 20).

### **3.7. Mekonyum aspirasyonu sendromu**

Gelişmekte olan fetüste embriyonik intestinal gelişim 14. günde endoderm ve splanknik mezodermin farklılaşması ile başlar. Gebeliğin 70-85. günleri arasında mekonyum embriyonik barsakta belirmeye başlar. Fetüste barsak devinimini sağlayan sempatik ve parasempatik miyelinize sinir liflerinin sayısı ise, gebeliğin sonlarına doğru artar. Böylece gastrointestinal sistem (GİS), dış uyarılara daha fazla yanıt vermeye başlar ve parasempatik sistem uyarısı ile dışkılama gerçekleşir. Bu nedenle mekonyum geçişi 34. haftadan önce çok enderdir ve sıklıkla postmatür bebeklerde görülür. Başın veya göbek kordonunun sıkışmasına bağlı vagal uyarılar sonucu rektal sfinkterlerde gevşeme ve devinimin artışı ile beraber mekonyum geçişi görülebilir. Hipoksik bebeklerde, jejunumdan salınan ve devinimi arttıran motilin adlı maddenin arttığına gösterilmesi ile mekonyum geçişi ile fetal distres ve hipoksi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Amniyon sıvısının mekonyumlu olması tüm doğumların %6-25'inde görülürken, postmatür bebeklerde bu oran %30'lara kadar çıkar. Bunların da %2-36'sında mekonyum aspirasyonu sendromu (MAS) oluşur. İntrauterin mekonyum geçişine yol açabilen diğer etkenler arasında oligohidroamniyoz ve IUGR sayılabilir (12, 21).

#### **3.7.1. Fizyopatoloji**

Intrauterin dönemde bebeğin hipoksi ile karşılaşması kas dokusuna, barsaklara, böbreklere ve akciğerlere olan kan akımını azaltırken, beyin ve miyokarda olan kan akımı korunur. Bunun sonucunda barsaklarda oluşan iskemi, devinimin artmasına, anal sfinkterlerin gevşemesine ve mekonyum geçişine neden

olur. Küçük prematürlerde hipoksi çok şiddetli olmadıkça mekonyum geçişi görülmez. Bu bebeklerde mekonyum görüldüğünde listeria enfeksiyonu olabileceği akılda tutulmalıdır (9, 21).

Bebek hipokside kalsın veya kalmasın sıvıların mekonyumlu gelmesi, bebek için daima tehlikedir. Fetal hipoksi sırasında fetal solunum uyarıldığı için iç çekme hareketleri ile mekonyumlu sıvı akciğerlere geçebilir. Mekonyum aspire edildiği zaman, küçük ve büyük hava yollarında tıkanıklığa neden olur. Daha sonra büyük hava yolları temizlenir ve mekonyum daha distale doğru itilir. Distal hava yollarına mekonyum yerleşmesi bir saat içinde oluşur. Yenidoğanda büyük hava yollarının tıkanması hipoventilasyon, hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Küçük hava yollarının kısmi tıkanması, alveol içinde hava birikmesine ve sonuçta alveollerin rüptürüne yol açarken, tam tıkanma sonucunda ise atelektazi gelişebilir. Hava yollarının tıkanması pulmoner kan akımının azalmasına, atriyal ve duktal düzeyde şantların oluşmasına neden olarak persistan pulmoner dolaşıma ve pulmoner hipertansiyona yol açar. Mekonyum alveol makrofajlarını aktive ederek süperoksit radikalleri, tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ) ve bazı interlökinlerin (IL-1 $\beta$  ve IL-8) oluşmasına neden olur. Bu da akciğer parankiminde ve damarlarında hasarlanmaya ve pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Pulmoner hipertansiyon oluşumunda en önemli faktörler hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, endotelin 1, prostoglandin-E<sub>2</sub> (PG-E<sub>2</sub>), lökotrienler ve atriyal natriüretik peptid (ANP)'dir. Aspirasyondan sonraki ilk 6 saatte kimyasal pnömoni belirtileri başlar ve 24-48 saatte inflamasyonun ilerlemesi ile belirgin hale gelir. Mekonyum steril bir madde olmasına karşın bazen üzerine enfeksiyon (en sık E. coli) eklenebilir ve bakteriyel pnömoniye dönüşebilir (10, 21).



Mekonyumun bir diğerk önemli etkisi sürfaktan üzerinedir. Mekonyum alveol yüzeyindeki sürfaktanın yerini alır ve yapımını engeller (tip 2 pnömositler üzerine toksik etki ile SS-A ve SS-B miktarını azaltır), sürfaktanın yüzey gerilimini azaltıcı etkisini baskılar. Mekonyumun bu dolaylı etkilerinden başka doğrudan toksik etkileri de vardır. Bu etkiler arasında damar düz kasının hasarı ve ülserasyonu, mekonyum içindeki otokoidlerin veya safra asitlerinin etkisiyle umbilikal, plasental vazokonstriksüyon ve bu maddelerin fetal dolaşıma girmesi ile fetal akciğerkler, beyin ve diğerk organlarda oluşank vazokonstriksüyon sayılabilir (10, 12).

Akciğerkler makroskobik olarak yeşil, sarı renkli sıvı ile dolu olarak görülür. Mikroskobik olarak ise terminal hava yollarında ve alveollerde mekonyum, skuamöz hücreler, verniks göze çarpar. İntersitisyel ödem, hyalin membranlar ve kanama, yer yer atelektazi ve amfizem alanları görülebilir. Akciğerk damarlarında nekroz ve mikrotrombüsler görülebilirse de, PPH gelişen olgularda, küçük damarlardaki aşırı kas dokusu artışı belirgindir. Bu durum in-utero 3-7 günde gelişir ve hipoksi, ölü doğum veya neonatal ölümlere neden olabilir. Hipoksiye bağılı akciğerk ve diğerk organ hasarları ile mekanik ventilasyonun etkilerine bağılı akciğerk değışiklikleri ve multiorgan yetmezliğı de görülebilir (10, 12, 21).

### **3.7.2. Klinik bulgular**

Göbek ve tırnaklar mekonyumla boyalı, deri kuru ve çatlak, deri altı yağ dokusu ve wharton jeli azalmış ve kord incelmıştır. İntrauterin ya da daha sıklıkla ilk solunumla akciğerklere kalın mekonyum partikülleri aspire edilir. Genellikle postmatür bebeklerdir. Hipoksinin derecesine bağılı olarak bebek normal veya deprese durumda bulunabilir. Küçük hava yollarında tıkanmanın ağır olduğı olgularda inleme, taşipne, dispne, çekilme, siyanoz ve dinlemekle yaygın raller duyulur. Akciğerklerde aşırı hava tutulumuna bağılı olarak göğüs ön-arka çapı artmış,

diyafram düzleşmiş olabilir. Hipoksik bebeklerde apne, hipotansiyon, miyokard hasarı, kardiyomegali ve kalp yetmezliği beklenen diğer komplikasyonlardır (11, 21).

### **3.7.3. Tanı ve ayırıcı tanı**

Akciğer grafisinde yaygın, kaba, düzensiz, yama tarzında opasiteler ve yer yer aşırı havalanmış bölgeler görülür. Hafif ve orta derecede etkilenmiş bebeklerde bu değişiklikler 48 saat içinde kaybolur. Ağır ve düzelmeyen olgularda ise pnömoni ve intersitisyel ödeme bağlı olarak giderek yaygın, homojen opasiteler görülmeye başlar. Aşırı havalanmaya bağlı olarak diyafram düzleşir. Pnömotoraks ve pnömomediastinum gelişebilir (10, 12, 21).

Kan gazlarında arteriyel hipoksemi belirgindir. Arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı normal, azalmış veya hafif yükselmiş olabilir, CO<sub>2</sub> retansiyonu ancak ağır olgularda görülür. Bu hastalarda hipoksi ve solunum yetersizliğine bağlı olarak kombine respiratuar ve metabolik asidoz oluşur. Hiperventilasyon yapanlarda respiratuar alkaloz da gelişebilir (9, 21).

Ayırıcı tanı nadiren sorun yaratır. Mekonyumla boyalı amniyotik sıvı ile doğan ve solunum sıkıntısı olan matür bebekler aksi ispat edilene kadar mekonyum aspirasyonu kabul edilmelidir. Ancak üst GİS sistem tıkanıklıklarında safralı mide içeriğinin mekonyumlu amniyotik sıvı ile karışabileceği akılda tutulmalıdır (12).

### **3.7.4. Mekonyumlu fetüse yaklaşım ve mekonyum aspirasyonundan korunma**

Amniyon sıvısında mekonyumun bulunması her zaman fetal distres göstergesi değildir. Fizyolojik bir olay olarak da gerçekleşebilir. Fetal kalp hızı ölçümleri ve kan gazı normal ise fetal distres ve mekonyum aspirasyonu sendromu gelişme riski azdır. Antenatal dönemde fetal distresin önlenmesi veya erken tanısı ile zamanlı obstetrik girişim yapılması önemlidir (12, 21).

Bebekler mekonyumu doğum öncesinde, doğum eyleminde veya doğumdan sonraki dönemlerin herhangi birinde aspire edebilir ve fetal kalp hızında bozulma gözlenmez. Koyu mekonyumlu suyu gelen gebelerde amniyon sıvısı içine serum fizyolojik verilmesi hem mekonyumu sulandırması, hem de mekonyum yapmış olmasına yol açmış olan kordon basısını ortadan kaldırması nedeni ile bebeği MAS'dan korur. Mekonyumlu amniyon sıvısı ile birlikte fetal kalp hızının bozuk olması, fetal ve neonatal hipoksi riskini artırır. Bebeğin doğum anında ilk solunum hareketi gerçekleşmeden önce ağız ve burun temizliğinin yapılmış olması gereklidir. Çünkü ağız ve burunda mekonyum olmasa bile, trakea içinde mekonyuma rastlanabilir. Ancak intrauterin dönemde gelişmiş olan MAS olguları bu girişimden yararlanmaz. Artmış mortalite ve morbidite vardır. Mekonyum sulu ise, bebek deprese değilse rutin entübasyon önerilmez (10, 11, 21).

### **3.7.5. Tedavi**

Özgül bir tedavisi yoktur. Amaç akciğer işlevleri düzelene kadar destek tedavisi verilmelidir. Deprese bebekler (hipotoni, bradikardi, fetal asidoz veya apnesi olanlar) entübe edilerek, aspire edilmelidir. Mekonyum aspirasyonu sendromunun tedavisi respiratuar distresin standart tedavisi ile destekleyici bakımdan oluşur. Enfeksiyon riski fazla olduğundan geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı ve oksijenizasyon sağlanmalıdır. Konvansiyonel ventilasyona yanıt alınamayanlarda yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit, sürfaktan, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) sağlanmalıdır (11, 12).

### **3.7.6. Prognoz**

Mekonyum aspirasyonu sendromu neonatal ölümlerin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Şiddetli mekonyum aspirasyonu pulmoner hipertansiyonla komplike olabilir. Mekonyum salınımı doğum eyleminden önce veya eylemin erken

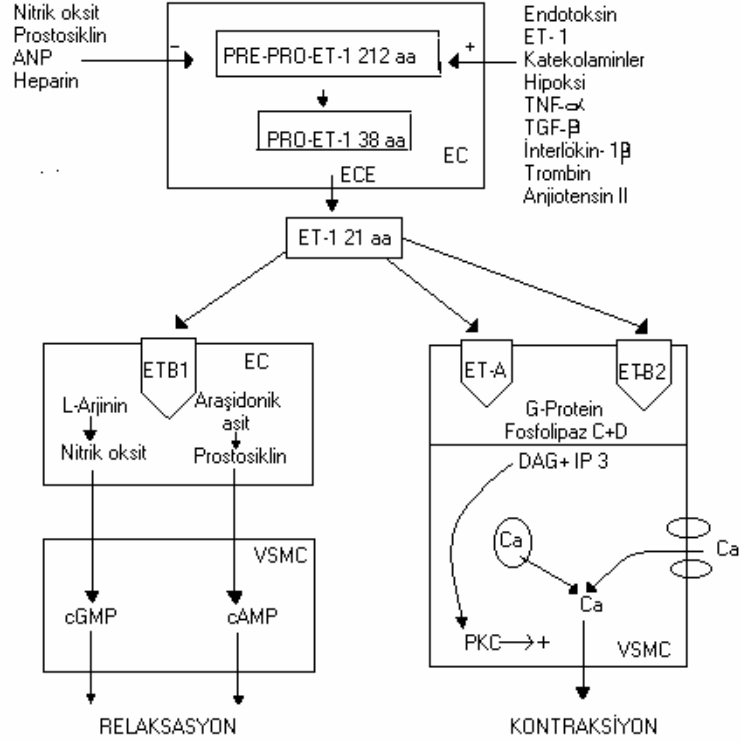
evresinde oluşmuşsa, mekonyum partiküller içeriyorsa, fetal kalp hızı trasesi bozuksa, asidoz varsa, bebek deprese ise prognoz kötüdür. Rezüdiel akciğer problemleri enderdir. Ancak 5-10 yaşına kadar sürebilen reaktif hava yolu hastalığı gibi semptomlar görülebilir (12, 21).

### **3.8. Endotelinler**

Endotelinler (ET) endotel ve vasküler düz kas hücreleri, mukoza ve trakea epitel hücreleri, kardiyomiyositler, nöronlar, renal medulla, hepatik sinüzoidler, kupfer hücreleri, barsak hücreleri, makrofaj ve mast hücreleri gibi bir çok doku tarafından sentezlenen peptidlerdir. Endotelin-1, ET-2, ET-3 olarak adlandırılan yapısal ve farmakolojik olarak farklı üç izopeptidi ve ET-A, ET-B olarak adlandırılan iki reseptörü vardır. Preproendotelin (212 aminoasit) olarak sentezlenir ve endopeptidaz ile 38 a.a içeren proendotelin 1'e, koverting enzim ile 21 a.a içeren endotelin 1'e dönüşür (30-33).

Endotelin 1 vücutta sentezlenen en güçlü vazokonstriktör aracıdır ve temel olarak vasküler endotel, respiratuar epitel ve düz kasta sentezlenir. Hipoksi, stres, endotoksin, adrenalin, tümör TNF- $\alpha$ , trombin, IL-1, IL-2, IL-1 $\beta$ , transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), epidermal growth faktör (EGF), anjiotensin, ADH ET-1 sentez ve salınmasını artırır. Prostatiklin, NO, ANP, heparin ise ET-1 sentez ve salınımını azaltır (34, 42).

Endotelin 1 etkilerini ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığı ile gösterir. Endotelin A reseptörleri en çok damar ve havayolu düz kaslarında bulunur ve ET-1 ve ET-2'ye eşit, ET-3'ten daha fazla ilgi gösterir. Endotelin-B reseptörü ise ET-B1 (endotelde) ve ET-B2 (düz kas hücrelerinde) olarak ikiye ayrılır. Endotelin B reseptörleri en çok endotelde bulunur ve endotelin ET-1, ET-2, ET-3'e eşit ilgi gösterirler (34, 42).



**Şekil 2:** Endotelin sistemi

Akciğerlerde ise ET-A ve ET-B reseptörleri birarada bulunur. Uyarılan endotelin reseptörü fosfolipaz C+D, fosfolipaz A<sub>2</sub>, Na/H, pompası ve kalsiyum kanallarının açılmasını uyarır, sitozolik kalsiyum düzeyinin artmasını sağlar. Endotelin A ve B2 reseptörleri düz kaslarda vazokonstriksiyona neden olur. Endotelin B1 reseptörü uyarılması NO ve prostasiklin salınımı süresince gevşemeye neden olur. Endotelin 1'in plazmadan temizlenmesinde akciğer, böbrek ve karaciğer rol oynar (34, 35, 42) (Şekil 2).

Endotelin salındığı dokuda otokrin/parakrin etki yapan bir lokal hormon olduğundan, dolaşan kandaki endotelinin, dokuda salındıktan sonra kapiller içine taşan endotelin olduğuna inanılmaktadır. Endotelden salınan ET-1'in %60'ından fazlası bir dakika içinde dolaşımdan uzaklaştırılır (47, 48).

Böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır, su ve tuz tutulumuna neden olur. Akut iskemik böbrek hasarında, sepsisemide, nefrotoksik ilaç kullanımında plazmada ve böbrekte endotelin-1 düzeyi artar. Damar düz kas hücrelerinde, kardiyomyositlerde, fibroblastlarda ve böbrek glomerüllerinin mezengiyal hücrelerinde mitojenik etki yapar. Kalpte pozitif inotrop etki gösterir ve ANP salınımını artırır (42, 47).

Endotelin 1 akciğerlerde hava yolunda epitel hücreleri, klara hücreleri, nöroendokrin hücreler ve düz kas hücreleri; parankimde klara hücreleri, makrofajlar ve endoteliyal hücreler; vasküler sistemde endoteliyal hücreler, plateletler ve düz kas hücreleri tarafından salgılanır (41, 48).

Endotelin 1'in akciğerlerdeki etkisi hücre ve reseptör tipine bağlı olarak vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon olarak ortaya çıkabilir. Ancak pulmoner hastalıklarda ET-1'in temel vasküler etkisinin kasılma olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda bronkokonstrüksiyon yaptığı, pulmoner mikrovasküler geçirgenliği arttırdığı ve O<sub>2</sub> basıncını azalttığı gösterilmiştir. Gaz değişimi üzerindeki etkisi kesin değildir. Normal koşullar altında plazma ET-1'in temizlendiği yer pulmoner damar yatağıdır. Akciğer hasarında plazma, bronkoalveoler lavajdaki ET-1 düzeyi artar. Ancak bu artış salınmadaki artışa mı yoksa temizlenmedeki azalmaya mı bağlı olduğu kesinleşmemiştir (36, 48).

Sepsis, akut respiratuar distres, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, pulmoner hipertansiyon, yanık, dissemine intravasküler koagülasyon, kollojen doku hastalıkları, pulmoner fibrozis, KKH'ı gibi klinik durumlarda da plazma ET-1 seviyesi artar ve birçok hastalıkta ET-1 artışı kötü prognoz kriteridir. Akut respiratuar distreste akciğerlerde enflamasyon gelişiminde

immün aracı etkilidir. Enflamatuar sitokinlerin sentezini (IL-6, IL-8, TNF) ve nötrofil kemotaksisini arttırarak akciğer hasarını kolaylaştırır. Diğer araçlar ile birlikte akciğer ödemi oluşumuna katkıda bulunur. Prostaglandin sentezini arttırır, siklooksijenazı inhibe eder. Bir çok aracı salınımını arttırmasına karşın bronkokonstriksiyon yapıcı etkisi ET-B reseptörü etkisi ile gerçekleşir (37-42).

Astımda bronkokonstriksiyon, enflamasyon, ödem, mukus artışı, bronş duvarının kalınlaşmasının patogeneğinde ET-1 rol oynar. Astımda klinik bulguların iyileşmesi ile birlikte bronkoalveoler lavajda ET-1 düzeyi de azalır. Akciğer hastalıklarında nötrofil uyarısı, agregasyonu, mast hücrelerinin uyarılması, monositlerden sitokin sentezi, elastaz ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu gibi olayların başlangıcında etkindir. Endotelin 1 pulmoner fibrozis gelişiminde etkili sitokinler olan TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  sentezini, fibroblast replikasyonu, migrasyonu ve kontraksiyonunu ve kollojen sentez ve sekresyonunu, bronşiyal epitelden fibronektin sentezini arttırır. Sonuç olarak ET-1 solunum yolları ve vasküler düz kaslarda mitojenik etki gösterir ve böylece akciğer fibrozisi gelişimini kolaylaştırır (43-48).

### **3.9. Transforming growth faktör $\beta$ 1**

Transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) enflamatuar etkili bir sitokindir ve TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 olarak adlandırılan üç izotipi vardır. Uyarılmış makrofajlar, B lenfositleri, T lenfositleri, eozinofiller, GİS hücreleri, timositler, böbrek ve kemik hücreleri, plasenta, mast hücreleri, trombositler gibi bir çok hücre ve doku tarafından sentezlenir (49, 51).

Bir çok hücre (T, B lenfositleri, natural killer hücre=NK hücre) için antiproliferatif etki, bağışıklığın olumsuz düzenlenmesi, T lenfosit bağımlı antikor yapımının baskılanması, enflamasyonun şiddetlenmesi, nötrofil ve monosit için

kemotaksis, osteoklast uyarılması, hemopoetik kök hücrelerinin, epiteliyal ve endoteliyal hücre proliferasyonunun baskılanması, yara iyileşmesinin hızlanması (fibroblast çoğalması ve yeniden damarlanmanın desteklenmesi), uzun süreli etkide fibrozis gelişimi, hücre dışı matriksin düzenlenmesi, gibi bir çok biyolojik etkinlikleri vardır. Özgün T hücre yanıtları çalışır duruma gelince, doğal NK hücre yanıtlarını baskılar. Düşük yoğunlukta CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtlarını arttırırken; NK ve CD4<sup>+</sup> T hücre yanıtlarını baskılar. Yüksek konsantrasyonlarda tüm lenfosit gelişimini baskırlar. Normalde TGF- $\beta$  enflamasyonun düzelmesi ve doku onarımını hızlandırdığı halde, bu sitokinin lezyon bölgesinde yüksek düzeyde birikmesi, enflamasyonun uzamasına ve fibrozise yol açar (49, 50).

Beş tip reseptörü vardır. Transmembran tip 1 ve 2 domenleri sinyal iletimini sağlar. Transmembran domen taşımayan tip 3 reseptör TGF'e bağlanarak diğer iki reseptörün ilgisini güçlendirir. Tip 4 ve 5 reseptörlerinin işlevi ise net olarak bilinmemektedir. Transforming growth faktör- $\beta$ 1 tip 1 ve 2 reseptörüne yüksek ilgi gösterir (49, 50).

Akciğerde TGF- $\beta$ 1'in en önemli kaynağının alveoler makrofajlar olduğu düşünülmektedir. Akut akciğer hasarında alveoler iyileşme tip 2 hücre çoğalması ve bu hücrelerin epiteliyal engeli oluşturmak için göçü, alveoler bazal membranın tekrar oluşturulması ve bazı tip 2 hücrelerin tip 1 hücrelere farklılaşmasını içerir. Hasarlanma sırasında bazı tip 1 hücreler ölür. Bazıları ise apikal membranda intrasellüler adhezyon molekül 1 (ICAM-1) olarak adlandırılan fenotipik değişiklikler gösterirler. Bu molekül nötrofillerin endotel hücresine kemotaksisini kolaylaştırır. Anahtar sitokin olarak vurgulanan TGF- $\beta$ 1'de görülen artış ise doku fibrozisi gelişiminde, enflamatuar yanıtın düzenlenmesi ve doku iyileşmesinde rol oynamaktadır. Monositler ve makrofajlar için kemotaktik etki gösterir. Neonatal



akciğerlerde TGF- $\alpha$  ve epidermal growth faktör (EGF tip 2) hücre sentezini sitümüle eder. Transforming growth faktör- $\beta$ 1 ise bu sitümülasyonu inhibe eder (51-55).

Normal oksijen yoğunluklarında fibroblastlar matris metalloproteinaz (MMP-2), doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP), kollojen tip 1 ve kollojenazlar ise IL-6'ı sentez ederler. Hipoksik durumlarda ise TGF- $\beta$ 1 MMP-1'i baskılar, TIMP-1, IL-6 ve kollojen tip 1 sentezini artırır. Fibroblastlar için kemotaktik olduğu ve akciğerlerde güçlü bir tip 2 hücre mitojeni olan fibroblast growth faktör (FGF-2) üretimini, aktivasyonunu düzenlediği ve ekstrasellüler matris proteinleri olan kollojen, elastin ve fibronektin depolanmasını arttırdığı düşünülmektedir. Bu etkileri ile TGF- $\beta$ 'nın ARDS, BPD, silikozis, bronşiolitis obliterans gibi akciğer hastalıklarında enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, fibrozis gelişimi ve doku iyileşmesinde rol aldığı düşünülmektedir (51-55).

### **3.10. Platelet activating faktör ve PAF-AH**

Karbon atomlarının biri üzerinde alkillenmiş ve diğeri üzerine asetillenmiş gliseril 3 fosfokolin türevi olan lipit kaynaklı bir otokoiddir. Kimyasal adı 1-alkil-2-asetil-sn-gliseril-3 fosfokolindir. Platelet activating faktör çeşitli (PAF) farmakolojik ve biyolojik etkinlikler gösteren bir otokoiddir (56, 60).

Aktive mast hücrelerinde, plateletlerde, eozinofil ve nötrofillerde, monositlerde, damar endotel hücrelerinde, böbrekte mezengiyal ve intersitisyel hücrelerde fosfolipitlerden iki basamaklı bir reaksiyon ile sentezlenir. Hücre içi veya hücre dışı PAF asetilhidrolaz enzimi ile parçalanarak etkisiz hale getirilir (56, 57).

Trombositleri agregasyonuna ve tromboksan salınmasına neden olur, trombositopeni yapar ve trombüs oluşumuna katkıda bulunur. İntravasküler trombosit kümeleri oluşturarak ve vazokonstrüktör otokoidlerin salınmasını artırarak

bazı organlarda kan akımını azaltır. Kapiller ve venüllerin permeabilitesini artırır. Güçlü vazodilatör ve hipotansif etkisi vardır (56, 57).

Özellikle polimorfonükleer lökositleri uyarır, onların degranülasyonuna, lökotrien, lizozomal enzim ve süperoksit anyonu salınmasına neden olur; damar endoteline yapışarak damar dışına çıkmalarını kolaylaştırır. Lökosit ve monosit agregasyonunu artırır ve lökopeni yapar. Eozinofiller için bilinen en güçlü kemotaktik faktördür. Çeşitli sitokinler, lipooksijenaz ürünleri, IgE reseptör ekspresyonu, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör oluşumu ile etkileşerek tip 1 alerji, enflamasyon, endotoksin şoku ve bronşiyal astım gibi enflamatuar olayların fizyopatolojisinde rol oynar (56-58).

Gastrointestinal sistem ve uterus düz kaslarını kasar. Endojen olarak PAF'ın overde folikülün olgunlaşmasına, ovulasyona, fertilizasyona ve zigotun endometriyuma implantasyonuna katkısı vardır. Ayrıca PGE<sub>2</sub> salınmasını artırarak doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bilinen en güçlü ülser yapıcı maddedir (56).

Böbrekte belirgin vazokonstriksiyon yaparak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür (56).

Sistemik lupus erimatozus, romatoid artirit, akut miyokard infarktüsü, sepsis, ve enflamatuar barsak hastalığı ve NEK'de PAF asetilhidrolaz düzeyi artmış olarak bildirilmiştir. Platelet aktivating faktör asetilhidrolaz ise PAF'ı parçalanarak etkisiz hale getiren bir enzimdir. Patolojik durumlarda düzeyi artar. Bu artış hastalıklara karşı gelişen bir savunma yöntemi olabilir (56, 59)

Platelet aktivating faktör akciğerlerde vazoaaktif etkilidir. Ödem, artmış permeabilite ve vazokonstrüksiyona neden olur. Bu etkiler tromboksan ve lökotrien sentezini arttırması ile ilgili olabilir. Platelet aktivating faktör solunması

bronkoalveoler lavajda 4-24 saat kadar devam eden nötrofil artışına neden olur. Eozinofil artışı ise 48 saatten sonra oluşur. Lökotrienler aracılığı ile bronkokonstrüksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu etki lökotrien antagonistleri ile baskılanabilir. Platelet aktivating faktör asetilhidrolaz akciğerlerde alveoler makrofaj ve tip 2 pnömositler tarafında sentezlenir. Akut respiratuar distresde bronkoalveoler lavaj sıvılarında artmış olarak bulunmuştur. Sonuç olarak PAF ve PAF-AH akciğer hastalıklarının patogenezinde rol alan otokoid maddelerdir (57, 58).

Bu üç klinik durum da fizyopatoloji, klinik, tedavi ve komplikasyonlar bakımından farklılıklar gösterir. Mortalite ve morbiditenin daha sık gözlendiği RDS tip 1'in diğer solunum güçlüğü yapan nedenlerden basit yöntemlerle ayrılması, sürfaktan tedavisine karar vermede kolaylık sağlayacaktır. Bu konuda yapılmış çok az çalışma vardır. Bu çalışmada endotelin 1, PAF-AH, TGF- $\beta$ 1 gibi düzenleyicilerin solunum güçlüğü sendromu tanısı alan yenidoğanlarda akciğer hasarına katkıları, prognostik faktör ve ayırıcı tanıda kullanılabilirlikleri saptanmaya çalışıldı.

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma bir yıllık süre içerisinde solunum güçlüğü yakınması ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda gerçekleştirildi. Solunum güçlüğü ile getirildikten sonra RDS tip 1 tanısı alan 62, RDS tip 2 tanısı alan 24 ve MAS tanısı alan 14 yenidoğan ile çalışma grubu oluşturuldu. Doğum sonrası hiçbir yakınması olmayan 20 yenidoğan kontrol grubu olarak kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ailelerinden izin belgesi alındı ve çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul izni ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Solunum sıkıntısı ile yenidoğan servisimize başvuran bebeklerin ebeveynlerinden geniş anamnez alındı. Anne yaşı, gebelik sayısı, düşük, ölü doğum, anneye ve bebeğe ait prenatal risk faktörleri, doğum şekli, obstetrik komplikasyonlar, mekonyum aspirasyonu sorgulandı. Ballard ve ark (84) yeni skorlamasına göre gebelik yaşı belirlendi. Gebelik haftalarına göre bebekler ileri derecede prematür (<31 hft), orta derecede prematür (32-36 hft), sınırda prematür (37 hft) ve matür (38-42 hft) olarak sınıflandırıldı. Ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri alındı. Fizik muayene bulguları, akciğer grafisi ve kan gazları değerlendirme sonucuna göre ayırıcı tanıda solunum sıkıntısı yapabilecek diğer etiyolojik nedenler dışlandı.

Solunum sıkıntısı olan tüm bebeklere akciğer grafisi çekildi, kan gazı ve kan sayımı değerleri, C reaktif protein ve tüm kültürleri alındı ve solunum sıkıntısının başlama zamanı kaydedildi. Prematür olan, akciğer grafisinde retikülogranüler görüntü ve hava bronkogramları görülen, respiratuar ve/veya metabolik asidozu saptanan hastalar RDS tip 1, taşipnesi olan akciğer grafisinde aşırı havalanması ile birlikte perihiler damar gölgelerinde artış gözlenen, hızla iyileşen bebekler RDS tip 2, yaygın kaba, düzensiz, yama tarzında opasiteleri olan ve fizik muayenede mekonyum bulaşıklığı olan bebekler MAS olarak tanımlandı.

Nazal oksijen ile %60 O<sub>2</sub> konsantrasyonunda PaO<sub>2</sub> 50 mm/Hg altında olan yenidoğanlar CPAP ile desteklendi. Yine CPAP uygulanan bebeklerde %70-100 O<sub>2</sub> ile PaO<sub>2</sub> 50 mm/Hg altında, PCO<sub>2</sub> 60 mm/Hg üzerinde seyreden ve ısrarlı apne periyotları gelişen bebekler entübe edilerek mekanik ventilatörde diğer modlarda izlendi. Gerekli olan hastalara sürfaktan tedavisi uygulandı.

Tüm olgulardan yaşamın ilk gününde altıncı saatte radial veya umbilikal arter kateteri ile ET-1, TGF- $\beta$ 1 ve PAF-AH düzeyleri için kan örnekleri alındı. Endotelin 1 düzeyleri için kan örnekleri oksijen tedavisi uygulandığı süre boyunca 3, 7, 14, 28. günlerde yinelenildi ve oksijen terapi süresi kaydedildi.

Alınan örnekler serum ayrıştırıldıktan sonra -70°C'de saklandı. Daha sonra yeniden çözündürülen örnekler İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Enzim linked immunsorbant assay (ELİSA) pleyt okuyucusu (EL X 800, USA) cihazında ET-1 için EIA, TGF- $\beta$ 1 için biosource ve PAF-AH için cayman ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ortalama ve standart sapma olarak verildi. Farklı gruplar arasındaki değerlendirmeler SPSS 11.0 paket programında, her üç hastalık grubu ve kontrol grubundaki hastalarda sitokinler açısından istatistiksel olarak farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için Kruskal-Wallis varyans analizi, farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için ise post hoc Scheffe ve Tukey testleri kullanıldı ve p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

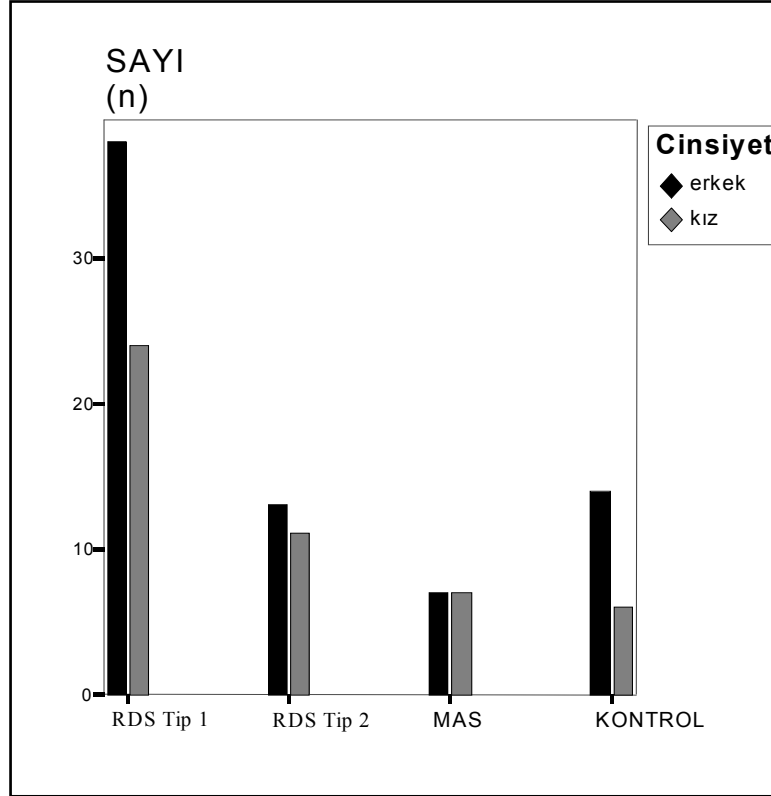
Çalışma grubunu oluşturan bebekler 28-42 hafta arasında değişen gebelik haftasına sahipti. Bunlardan 62 (%62) bebek RDS tip 1 tanısı almıştı ve 24 (%39) bebek ileri derecede prematür, 38(%61) bebek ise orta derecede prematür olarak değerlendirildi. Buna karşın RDS tip 2 tanısı alan 24 (%24) bebekten, 5 (%21) bebek orta derecede prematür, 3 (%12) bebek sınırda prematür, 16 (%67) bebek matür, MAS tanısı alan 14 (%14) bebekten, 2 (%14) bebek orta derecede prematür,1 (%7) bebek sınırda prematür ve 11 (%79) bebek matür özellikler taşımakta idi. Kontrol grubunu oluşturan 20 bebekten, 5 (%25) bebek orta derecede prematür, 4 (%20) bebek sınırda prematür ve 11 (%55) bebek ise matür idi (Tablo II).

**Tablo II:** Yenidoğanların demografik özellikleri

	RDS tip 1	RDS tip 2	MAS	Kontrol
Cinsiyet				
Erkek	38 (61)*	13 (54)*	7 (50)*	14 (70)*
Kız	24 (39)*	11 (46)*	7(50)*	6 (30)*
Toplam	62 (100)*	24 (100)*	14 (100)*	20 (100)*
Doğum ağırlığı (gram)				
ort±SD	1367±368	2633±577	2989±914	2575±863
Gebelik haftaları				
28-31 hft	24(39)*	-	-	-
32-36 hft	38(61)*	5 (21)*	2 (14)*	5 (25)*
37 hft	-	3 (12)*	1 (7)*	4 (20)*
38-42 hft	-	16(67)*	11(79)*	11 (55)*

\* Parantez içindeki rakamlar yüzdelerdir

Bu bebeklerin cinsiyet dağılımı da Tablo II’de özetlendi. Erkek cinsiyet RDS tip 1 tanılı bebeklerde %61 ile ağırlıklı olarak gözlemlendi. Hastalık gruplarına göre cinsiyet dağılımı ise şekil 3’de gösterildi.



Şekil 3: Yenidoğanların hastalıklarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı

Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalama±SD olarak RDS tip 1 tanılı olgularda 1367±368 g, RDS tip 2 tanılı olgularda 2633±577 g, MAS tanılı olgularda 2989±914 g ve kontrol olgularda 2575±863 g ölçüldü (Tablo II).

Bebekler tanılarına göre gruplandırıldığında, RDS tip 1 tanılı bebeklerden 43 (%69) bebekte prenatal risk faktörü vardı ve 36 (%58) bebekte doğum şekli sezaryen operasyonu şeklinde idi. Aynı şekilde RDS tip 2 tanılı bebeklerde ve MAS tanılı bebeklerde prenatal risk faktörü oranı daha azdı (sırasıyla 9 (%35) bebek ve 6 (%43)

bebek), ancak RDS tip 2 tanılı olgularda sezaryen doğum oranı 13 (%54) bebek, MAS tanılı olgularda ise 6 (%43) bebek olarak daha azdı.

İzlem sırasında RDS tip 1, RDS tip 2 ve MAS tanılı hastaların bazı özellikleri tablo III'de özetlendi. Respiratuar distres sendromu tanılı bebeklerin yaklaşık yarısı kaybedildi, buna karşın RDS tip 2 tanısı alan bebeklerde hiç ölüm gözlenmedi.

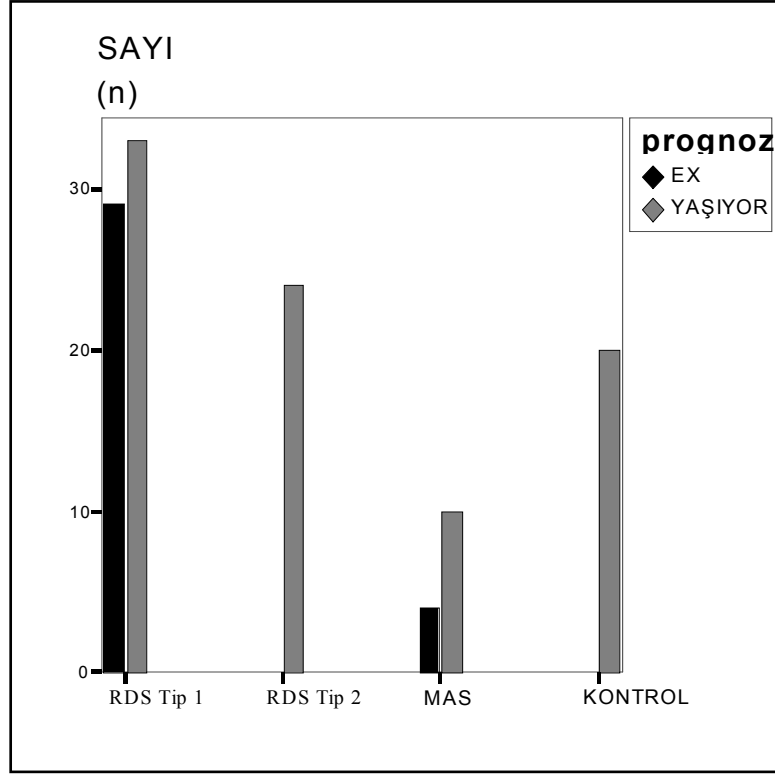
**Tablo III:** Hastaların bazı özellikleri

	RDS tip 1	RDS tip 2	MAS
Solunum güçlüğü başlama zamanı			
İlk 4 saat	48 (78)*	24(100)*	14(100)*
4-8 saat	22(22)*	-	-
Akciğer grafisi görünümü			
Bronkoretiküler	62(100)	-	-
Aşırı havalanma	-	24(100)*	-
Yamalı konsolidasyon	-	-	14(100)*
Asidoz tipi			
Respiratuar asidoz	14(22)*	0(0)*	4(29)*
Metabolik asidoz	48(78)*	0(0)*	10(71)*
Uygulanan ventilasyon modu			
CPAP	15(24)*	5(21)*	4(29)*
IPPV	57(76)*	-	10(71)*
Exitus	29(47)*	0(0)*	4(29)*
O <sub>2</sub> Tedavi süresi	144±127	70±54	92±54

\* Parantez içindeki rakamlar yüzdelerdir.

Respiratuar distres tip 1 ve MAS tanılı tüm hastalar mekanik ventilatörde izlendi. Sağ kalan hastaların hiçbirinde BPD gelişmedi





**Şekil 4:** Değişik hasta gruplarında prognoz

Ortalama Hb değerleri RDS tip 1 grubunda  $16.1 \pm 2$  g/dl, RDS tip 2 grubunda  $16 \pm 3$  g/dl, MAS grubunda  $17.5 \pm 1.4$  g/dl, kontrol grubunda  $16.5 \pm 2.4$  g/dl olarak ölçüldü.

Beyaz küre değerleri ise RDS tip 1 grubunda  $15 \pm 8.8 \times 10^3$  hücre/mm<sup>3</sup>, RDS tip 2 grubunda  $15.5 \pm 4.6 \times 10^3$  hücre/mm<sup>3</sup>, MAS 'da  $16.2 \pm 9.8 \times 10^3$  hücre/mm<sup>3</sup>, kontrol grubunda ise  $16.6 \pm 6.7 \times 10^3$  hücre/mm<sup>3</sup> olarak saptandı.

Kontrol grubundaki prematür ve matür bebekler ilk yirmidört saatte plazma ET-1, TGF- $\beta$ 1 ve PAF-AH düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Prematür bebeklerde plazma ET-1 düzeyi  $0.79 \pm 0.44$  pg/ml; matür bebeklerde  $0.77 \pm 0.56$  pg/ml; TGF- $\beta$ 1 düzeyi ise prematür bebeklerde  $0.17 \pm 0.37$  pg/ml, matür bebeklerde ise  $0.25 \pm 0.41$  pg/ml; PAF-AH düzeyi ise prematür bebeklerde  $0.19 \pm 0.07$   $\mu$ mol/min/ml, matür bebeklerde ise  $0.18 \pm 0.08$   $\mu$ mol/min/ml olarak bulundu. Sonuç olarak

prematür ve matür sağlıklı bebekler arasında plazma ET-1, TGF- $\beta$ 1 ve PAF-AH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo IV).

**Tablo IV:** Sağlıklı prematür ve matür bebeklerde doğum sonrası ilk 6 saatte sitokin düzeyleri (ort $\pm$ SD)

Gruplar	Prematür (n=7)	Matür (n=13)	P
ET-1(pg/ml)(ort $\pm$ SD)	0.79 $\pm$ 0.44	0.77 $\pm$ 0.56	NS
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)(ort $\pm$ SD)	0.17 $\pm$ 0.37	0.25 $\pm$ 0.41	NS
PAF-AH ( $\mu$ mol/min/ml) (ort $\pm$ SD)	0.10 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.03	NS

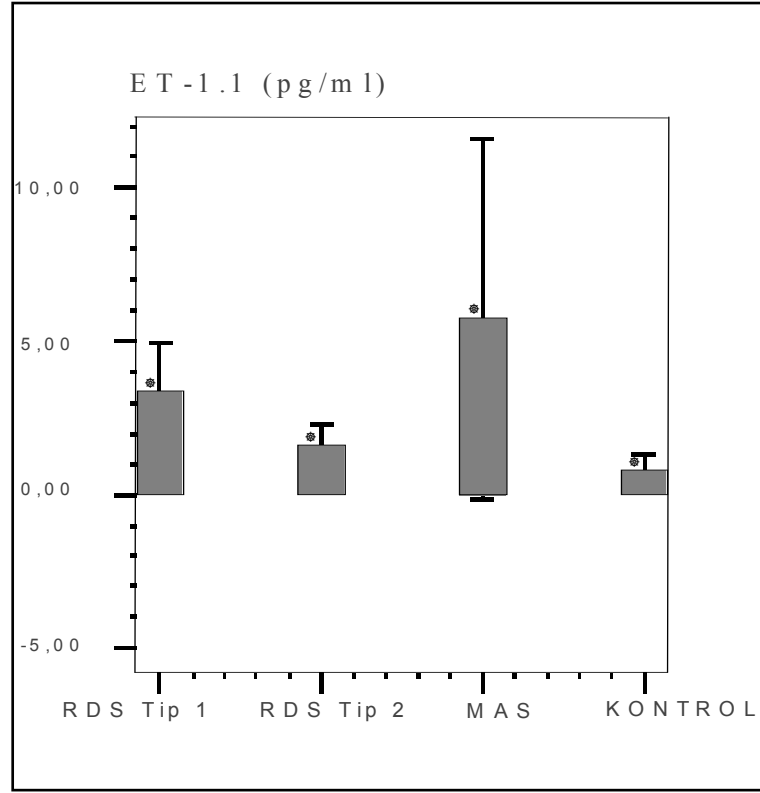
(n: Hasta sayısı, ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma)

Respiratuar distres sendromu tip 1 grubunda yer alan hastaların ilk yirmidört saatte bakılan ET-1 düzeyi 3.37 $\pm$ 1.59 pg/ml, RDS tip 2 grubunda 1.60 $\pm$ 0.66 pg/ml, MAS grubunda 5.70 $\pm$ 5.87 pg/ml, kontrol grubunda 0.78 $\pm$ 0.50 pg/ml olarak ölçüldü. Respiratuar distres sendromu tip 1 ile RDS tip 2, MAS ve kontrol grupları arasında; RDS tip 2 ile MAS arasında; MAS ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). Respiratuar distres sendromu tip 2 grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Bu bilgiler tablo V ve şekil 5' te özetlendi.

**Tablo V.** Solunum zorluğu ile gelen yenidoğanların hastalıklara göre ilk 6. saat ve 3. 7. 14.

28. günlerde sitokin düzeylerinin dağılımı

	Respiratuar distres sendromu tip 1 (1)	Respiratuar distres sendromu tip 2 (2)	Mekonyum aspirasyonu sendromu (3)	Kontrol (4)	P<0.05
ET-1.1(pg/ml)ort. (alt-üst düzey)	3.37 (n=62) (0-7)	1.60 (n=24) (1-3.28)	5.70 (n=14) (2-25)	0.78 (n=20) (0.10-1.69)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 3-4
ET-1.3 (pg/ml)ort. (alt-üst düzey)	2.80 (n=44) (0.20-6.8)	1.28 (n=8) (0.70-3.20)	3.69 (n=5) (1.90-7.30)	–	+
ET-1.7 (pg/ml)ort. (alt-üst düzey)	2.30 (n=23) (0.10-6)	0.85 (n=2) (0.60-1.1)	4.30 (n=2) (1.6-7)	–	+
ET-1.14 (pg/ml)ort. (alt-üst düzey)	2.21 (n=7) (0.10-4)	–	–	–	–
ET-1.28 (pg/ml)ort. (alt-üst düzey)	2 (n=1)	–	–	–	–
TGF-β1 (pg/ml)ort (alt-üst düzey)	2.05 (n=62) (0-3.9)	1.59 (n=24) (0-2.5)	3.75 (n=14) (2-8.6)	0.22 (n=20) (0-1.1)	1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
PAF-AH (µmol/min/ml) ort (alt-üst düzey)	0.08 (n=62) (0.02-0.20)	0.08 (n=24) (0.02-0.18)	0.12 (n=14) (0.06-0.20)	0.07 (n=20) (0.02-0.20)	3-4



**Şekil 5:** Farklı hastalıklarda doğum sonrası ilk 6 saatte ET-1 düzeyleri (ort±SD)

Respiratuar distres sendromu tip1 tanılı kaybedilen 29 hasta, yaşayan 33 hasta ile karşılaştırıldığında, ilk yirmidört saatte ET-1 plazma düzeyleri sırasıyla 4.44±1.26 pg/ml ve 2.42±1.19 pg/ml olarak bulunmuştur. Mekonyum aspirasyonu tanılı kaybedilen 4 hastanın ilk yirmidört saatte ET-1 düzeyleri 11.60±8.97 pg/ml, yaşayan 10 hastanın ise 3.41±1.31 pg/ml olarak bulundu. Kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo VI, Tablo VII).

**Tablo VI:** RDS tip 1' de prognozu saptamada doğum sonrası ilk 6 saatteki sitokin değerleri (ort±SD) ve tekrarlayan değerler

RDS tip 1	ET.1.1 (pg/ml)	ET1.3 (pg/ml)	ET.1.7 (pg/ml)	ET.1.14 (pg/ml)	ET.1.28 (pg/ml)	TGF-β1 (pg/ml)	PAF-AH (μmol/min/ml)
Ex(n=29) (ortalama±SD)	4.44±1.26	3.70±1.31	3.42±1.27	3.03±0.95	-	2.15±1.01	0.09±0.09
Yaşayan (n=33) (ortalama±SD)	2.42±1.19	2.04±1.20	1.82±1.15	1.60±1.35	2	1.96±0.95	0.08±0.05
P değeri	P<0.05	P<0.05	P<0.05	-	-	p>0.05	P>0.05

**Tablo VII:** MAS hastalarında prognozu saptamada doğum sonrası ilk 6 saatte sitokin değerleri ve tekrarlayan değerler (ort±SD).

MAS	ET.1.1	ET1.3	ET.1.7	TGF-β1	PAF-AH
Ex (ortalama±SD)	11.60±8.97	7.30	7	4.25±3.11	0.12±0.06
Yaşayan (ortalama±SD)	3.41±1.31	2.77±0.73	1.60	3.54±1.44	0.13±0.03
P değeri	P<0.05	P<0.05	P<0.05	p>0.05	p>0.05

Oksijen desteği devam eden hastaların üçüncü günde plazma ET-1 düzeyleri RDS tip 1 tanılı bebeklerde 2.80±1.49 pg/ml, RDS tip 2 tanılı bebeklerde 1.28±0.84 pg/ml, MAS tanılı bebeklerde 3.69±2.13 pg/ml olarak bulundu. Respiratuar distres sendromu tip 1, RDS tip 2, MAS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05) (Tablo V).

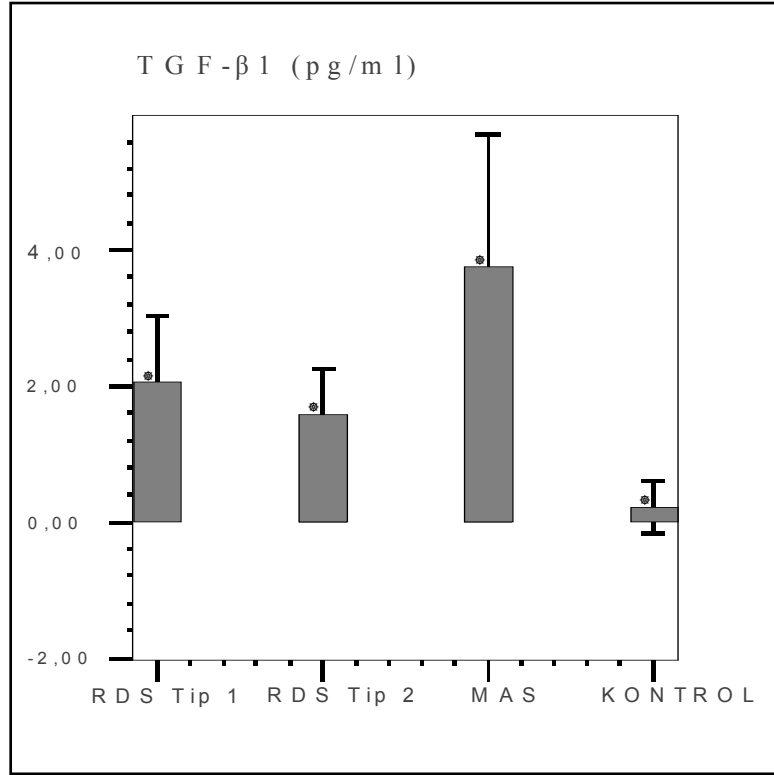
Yedinci günde ET-1 düzeyleri RDS tip 1 tanılı bebeklerde 2.30±1.38 pg/ml, RDS tip 2 tanılı bebeklerde 0.85±0.35 pg/ml, MAS tanılı bebeklerde 4.30±3.81 pg/ml olarak saptandı. Yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05).

Ancak RDS tip 2 ve MAS'lu hasta sayıları az olduğu için bu fark istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo V).

Ondördüncü gün oksijen desteği devam eden RDS tip 1 tanılı hastalarda ET-1 plazma düzeyi  $2.21 \pm 1.34$  pg/ml olarak tespit edildi. Ondördüncü günde RDS tip 2'li ve MAS 'lu gruptan oksijen desteği devam eden hasta yoktu (Tablo V).

Yirmisekizinci günde oksijen tedavisi devam eden RDS tip 1 tanılı bir hasta vardı ve ET-1 plazma düzeyi 2 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo V).

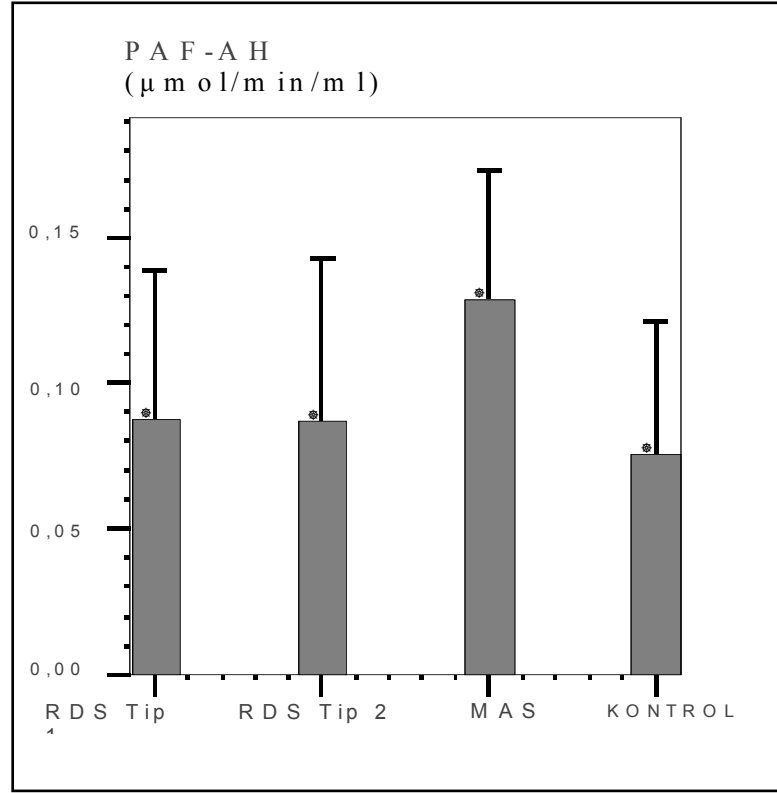
Respiratuar distres sendromu tip 1 grubunda yer alan hastaların plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyi  $2.05 \pm 0.98$  pg/ml, RDS tip 2 grubunda  $1.59 \pm 0.66$  pg/ml, MAS grubunda  $3.75 \pm 1.94$  pg/ml, kontrol grubunda  $0.22 \pm 0.39$  pg/ml olarak ölçüldü. Respiratuar distres sendromu tip 1, RDS tip 2, MAS ve kontrol grubu arasında transforming growth faktör- $\beta$ 1 plazma düzeyleri açısından istatikselsel olarak anlamlı farklılık vardı. Respiratuar distres sendromu tip1 ile MAS ve kontrol grubu arasında; RDS tip 2 ile MAS ve kontrol grubu arasında; MAS ile kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.05$ ). Respiratuar distres sendromu tip 1 ile RDS tip 2 arasında plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyleri açısından istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Respiratuar distres sendromu tip 1 tanılı kaybedilen hasta grubu ile yaşayan hasta grubu karşılaştırıldığında kaybedilen hastalarda TGF- $\beta$ 1 düzeyi  $2.15 \pm 1.01$  pg/ml, yaşayanlarda ise  $1.96 \pm 0.95$  pg/ml olarak ölçüldü. İstatikselsel olarak her iki grup arasında farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Mekonyum aspirasyonu tanılı hastalarda kaybedilen ve yaşayan hastalar TGF- $\beta$ 1 düzeyi karşılaştırıldığında sırasıyla  $4.25 \pm 3.11$  pg/ml ve  $3.54 \pm 1.44$  pg/ml olarak saptandı. İstatikselsel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo V, Tablo VI, TabloVII).



Şekil 6: Farklı hasta gruplarında TGF-β1 düzeyleri (ort±SD)

Respiratuar distres sendromu tip 1 grubundaki hastalarda plazma PAF-AH düzeyi  $0.08 \pm 0.05$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , RDS tip 2 grubundaki hastalarda  $0.08 \pm 0.06$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , MAS grubundaki hastalarda  $0.12 \pm 0.05$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , kontrol grubundaki hastalarda  $0.07 \pm 0.04$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  olarak bulundu. İstatiksel olarak MAS ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Respiratuar distres sendromu tip 1 ile RDS tip 2, MAS ve kontrol grubu arasında, RDS tip 2 ile MAS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo V) (Şekil 7). Respiratuar distres sendromu tip 1'li hastalarda PAF-AH düzeyi kaybedilen hastalarda  $0.09 \pm 0.09$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , yaşayanlarda ise  $0.08 \pm 0.05$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  olarak ölçüldü. Mekonyum aspirasyonu tanılı hastalarda ise kaybedilenlerde ve yaşayanlarda sırası ile  $0.12 \pm 0.06$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  ve  $0.13 \pm 0.03$

$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  olarak ölçüldü. Her iki hasta grubunda da kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo VI, VII).



**Şekil 7:** Yenidoğanların hastalıklarına göre PAF-AH düzeyleri (ort $\pm$ SD)



## 6. TARTIŞMA

Respiratuar distres sendromu tip 1 sürfaktanın alveollerde yüzeyelleşmesinde gecikme sonucu görülen sıklıkla prematür bebeklerin sorunudur. Ancak ender olarak sürfaktan protein genlerinde oluşan eksiklik sonucu matür bebeklerde de görülebilir. Respiratuar distres sendromu tip 2 ise sıklıkla sezaryen veya vajinal doğumu izleyerek akciğer sıvısının lenfatiklerle emilmesindeki gecikme sonucu matür ender olarak prematür bebeklerde görülebilen bir durumdur. Prematür bebeklerde katekolamin reseptör genleri tam oluşmadığından RDS tip 2 oluşması matür bebeklerle kıyaslandığında daha kolaydır. Sıklıkla RDS tip 1 tanısı alan bebeklerin bir kısmı aslında RDS tip 2 olabilir. Mekonyum aspirasyonu ise fetal distres sonucu gelişen genellikle matür ve postmatür bebeklerin sorunudur.

Yenidoğanlarda solunum sıkıntısı oluşturabilecek etiyolojik nedenlerden en sık görülenleri RDS tip 1, RDS tip 2 ve MAS'dur. Solunum sıkıntısının diğer nedenleri arasında pnömoni, sepsis, KKH, pulmoner hipertansiyon, koanal atrezi, mandibula hipoplazisi, nöromusküler ve metabolik hastalıklar yer alır. Çalışmamızda solunum sıkıntısının en sık nedenleri sırası ile RDS tip1 (%62), RDS tip 2 (%24) ve MAS (%14) olarak bulundu. Yenidoğan yoğun bakım üniteleri ve sürfaktan kullanımını yaygınlaşmasına karşın RDS tip 1 hala prematür bebeklerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Respiratuar distres sendromu tip 1 ve fetal distresin sonucu oluşan MAS özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

Bilgilere uygun olarak çalışma grubunda RDS tip 1 %100 prematür bebeklerde, RDS tip 2 ve MAS daha yüksek oranda matür bebeklerde gözlendi.

Endotelin 1 ile ilgili olarak RDS tip 1, RDS tip 2, MAS, pulmoner hipertansiyon, asfiksi, diyaframatik herni, astım bronşiyale, kronik obstrüktif akciğer

hastalığı gibi hipoksi ile seyreden bir çok hastalıkta plazma düzeyi ile ilgili yapılmış değişik çalışmalar vardır (62-74). Elde edilen sonuçlarda sağlıklı prematür ve matür bebeklerin ET-1, TGF- $\beta$ 1 ve PAH-AH düzeylerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği bulundu. Ancak bir çok organ yetmezliğinde kötü prognoz kriteri olarak kabul edilen ET-1'in RDS tip 1, RDS tip 2 ve MAS'u tanımlı hastalarda arttığı gözlemlendi.

Kaapa ve ark. (61) RDS tip 1 tanısı alan prematür bebeklerde ET-1'in pulmoner vasküler dirence etkisini ortaya koymak için plazma ET-1 ve pulmoner basınç düzeylerini ölçmüşlerdir. Plazma ET-1 düzeyi ve vasküler basınçlar arasında korelasyon olmadığını, pulmoner vasküler direncin artışına katkılarının olmadığını ancak plazma ET-1 düzeylerinin akciğer hasarının ciddiyetini yansıttığını göstermişlerdir.

Hashiguchi ve ark (62) ET-1'in fetal sirkülasyondaki rolünü ve fetal hipoksi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında umbilikal venöz kan PH düzeyleri 7.30'un altında olan olgularda elde edilen umbilikal kord plazmasındaki ET-1 düzeyleri ( $12.53 \pm 2.03$  pg/ml), 7.30 üzerinde olan olgulardan ( $6.44 \pm 1.11$  pg/ml)) anlamlı derecede yüksek olduğunu ve korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

MacDonald ve ark. (63) ET-1'in pulmoner hipertansiyon gelişiminde etiyolojik rolünü araştırmak amacı ile pulmoner hipertansiyon gelişen ve ECMO tedavisi gerektiren hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun plazma ET-1 düzeylerini ölçmüşlerdir. Hasta grubunda ET-1 düzeylerini ( $21.1$  pmol/l  $\pm 3.5$ ) kontrol grubundan ( $16.6$  pmol/l  $\pm 4.44$ ) anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Rosenberg ve ark (66) PPH tanısı alan 24 yenidoğanda (13 hasta mekonyum aspirasyonu, 2'si sepsis, 1'i diyaframatik herni, 1'i asfiksi, 1'i pulmoner hemoroji, 1'i kan aspirasyonu, 1'i RDS tip 1 sekonder tanılara sahip) ve RDS tip 1 tanısı alan 8

yenidoğanda arteriyal endotelin-1 düzeylerini çalışmışlardır. Ekstra korporeal membran oksijen tedavisi gerektiren PPH'lu ( $31\pm 4.7$  pg/ml) ve gerektirmeyen PPH'lu ( $21.2\pm 2$  pg/ml) grupta plazma endotelin düzeylerini RDS tip 1 ( $11.8\pm 1.2$  pg/ml) ve sağlıklı yenidoğanın kord kanından ( $15.1\pm 4.1$  pg/ml) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Malamitsi ve ark (64) 28 sağlıklı prematür infant ve sekiz mekanik ventilasyon gerektirecek kadar hasta prematür infanttan oluşan çalışmalarında birinci ve dördüncü günde ET-1 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada birinci günde ET-1 düzeylerini sırası ile  $16.25\pm 8.14$  pmol/l (sağlıklı prematür) ve  $21.81\pm 5.87$  pmol/l (hasta prematür); dördüncü günde ise  $12.89\pm 4.56$  (sağlıklı preterm) ve  $16.16\pm 5.43$  pmol/l (hasta prematür) olarak ölçmüşlerdir. Endotelin düzeylerinin hasta grubunda ve birinci günde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Yiğitalp ve ark (65) gestasyonel yaş, doğum ağırlığı bakımından farklılık göstermeyen 60 mekonyum bulaşık bebek (6'sı mekonyum aspirasyonu sendromu) ve 26 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada plazma endotelin 1 düzeylerini ve kan gazlarını çalışmışlardır. Mekonyum aspirasyonu sendromu ve mekonyum bulaşıklığında plazma endotelin 1 düzeylerinin ( $5.23$  pg/ml) kontrol grubuna ( $1.12$  pg/ml) göre daha yüksek olduğunu; kan gazları ile endotelin 1 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmadığını saptamışlardır ( $p<0.001$ ).

Emily ve ark (67) pediatrik yaş grubunda 23 ARDS'li hastanın plazma ET-1 ve IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. İlk 24 saatte ET-1 düzeylerini şiddetli ARDS'da  $13.7\pm 6.7$  pg/ml, hafif ARDS'da  $3.5\pm 0.8$  pg/ml kontrol grubunda ise  $<1.2$  pg/ml olarak bulmuşlardır. Hafif ve şiddetli ARDS'li hastalarda 72. saatteki ET-1 düzeylerinin ise birbirinden farklı olmadığını ancak kontrol

grubundan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ve ET-1'in erken ortaya çıkan kötü prognozu gösteren bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir.

Kuo ve ark (68)'ları solunum güçlüğü olan (22 RDS tip1, 13 RDS tip 2, 4 MAS) 39 yenidoğan hasta grubu ve 10 sağlıklı prematür, 11 sağlıklı matür bebekte plazma ET-1 düzeyi çalışmışlardır. Bu çalışmada da benzer çalışmalarda olduğu gibi sağlıklı matür ve prematür bebeklerde birinci günde ET-1 düzeylerini birbirine benzer bulunmuştur (71, 72). Ancak birinci günde RDS tip 1 tanısı alan bebeklerde ET-1 düzeylerini  $6.46 \pm 0.58$  pg/ml; RDS tip 2 tanısı alan hastalarda  $3.77 \pm 1.29$  pg/ml; MAS tanısı alan hastalarda  $4.47 \pm 1.27$  pg/ml olarak ölçmüşlerdir. İstatiksel olarak RDS tip 1'de ET-1 düzeylerini RDS tip 2'den ve MAS'dan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yine RDS tip 1 tanısı alan hastaların oksijen terapisi devam ettiği süre boyunca alınan 2, 3, 7, 14, 28, 35 günlük yaşlardaki ET-1 düzeylerinin BPD gelişen hastalar (4 hasta) ile gelişmeyen hastalar (18 hasta) arasında farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Niu ve ark (69)'larının yaptığı bir çalışmada ise BPD gelişen preterm infantların bronkoalveoler lavaj sıvılarında ET-1'in artmış olduğunu bulmuşlardır. Fakat aynı sonucu plazma ET-1 düzeylerinde gösterememişlerdir.

Yine Kojima ve ark (70)'nın yaptığı benzer bir çalışmada da RDS tip 1 hasta grubunda RDS 2 grubu ile karşılaştırıldığında ET-1 plazma düzeylerinin RDS tip 1'de daha yüksek olduğu bulmuşlardır.

Kobayashi ve ark (73) konjenital diaframatik herniye bağlı PPH gelişen 8 hasta ve 15 kontrol grubunda operasyon öncesi ve operasyon sonrası plazma ET-1 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Operasyon öncesi ET-1 düzeylerinin operasyon sonrası ET-1 düzeylerinden ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda kontrol grubundaki prematür ve matür bebekler ET-1 açısından karşılaştırıldı. Prematür bebeklerde plazma ET-1 düzeyi  $0.79\pm 0.44$  pg/ml, matür bebeklerde  $0.77\pm 0.56$  pg/ml olarak ölçüldü. Çalışmamızda literatürdeki sonuçlara benzer şekilde sağlıklı prematür bebeklerle matür bebeklerin ET-1 açısından istatistiksel olarak farklılık göstermediği bulundu.

Çalışmamızda ilk yirmidört saatte RDS tip 1 grubunda ET-1 düzeyi  $3.37\pm 1.59$  pg/ml, RDS tip 2 grubunda  $1.60\pm 0.66$  pg/ml, MAS grubunda  $5.70\pm 5.87$  pg/ml ölçüldü. Respiratuar distres sendromu tip 1 ile RDS tip 2, MAS ve kontrol grupları arasında; RDS tip 2 ile MAS arasında; MAS ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Respiratuar distres sendromu tip 2 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak plazma ET-1 düzeyindeki artış en fazla MAS'da görüldü. Yine literatürdekilere benzer şekilde ET-1'in RDS tip 1 ile RDS tip 2'li hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği, ancak diğer çalışmalardan farklı olarak RDS tip 2 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığı saptandı..

Yine tüm hasta gruplarında yapılan yineleyen ölçümlerde birinci günde ET-1 düzeyinin 3, 7, 14, 28 günlük yaşlarda alınan örneklerden daha yüksek düzeyde olduğunu bulundu. Bu sonuç literatürde yapılmış diğer çalışmalarla benzerdi (64, 68)

Respiratuar distres sendromu tip 1 tanılı kaybedilen 29 hastanın ve yaşayan 33 hastanın birinci günde ölçülen ET-1 düzeylerini sırasıyla  $4.44\pm 1.26$  pg/ml ve  $2.42\pm 1.19$  pg/ml olarak; MAS tanılı kaybedilen 4 hastanın birinci günde ET-1 düzeylerini sırası ile  $11.60\pm 8.97$  pg/ml, yaşayan 10 hastanın ise  $3.41\pm 1.31$  pg/ml olarak ölçtük. Her iki grubun kaybedilen ve yaşayan hastalarının 3, 7 günlük yaşlarda ölçülen ET-1 düzeylerinin kaybedilenlerde daha yüksek olduğu bulduk.

Çalışmamızda BPD gelişen hasta bulunmadığından, bu grupla BPD gelişmeyen hasta grubu arasında plazma ET-1 düzeyi açısından kıyaslama yapılamamıştır.

Otokrin ve parakrin etkili ET-1'in sepsis, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, bronşial astım, peptik ulcus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis gibi bir çok hastalığın patogenezinde rol aldığı ve plazma seviyelerindeki artışın kötü prognoza işaret ettiği belirtilmiştir (42). Bu çalışmada ET-1'in sağlıklı prematür ve matür bebekler arasında farklılık göstermediği, enflamatuvar yanıtta kötü prognozu gösteren ve erken ortaya çıkan prognostik bir faktör olduğu, MAS' da RDS tip 1 ve RDS tip 2' li hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Doku yenilenmesinde anahtar sitokin olarak belirtilen TGF- $\beta$ 1'de görülen artışın doku fibrozisi gelişimine etkili olduğu düşünülerek literatürde yapılmış değişik çalışmalar vardır (74-76). Ancak bunlar sıklıkla fibrozisin görüldüğü BPD, silikozis gibi hastalıklardır. Literatürde RDS tip 2 ve MAS ile ilgili yapılmış çalışma yoktur.

Buron ve ark (74)'ı RDS tip 1 tanısı alan 15 prematür bebeğin trakeobronşial sıvılarında TGF- $\beta$ 1, ICAM-1, IL-8 ve eozinofilik katyonik protein düzeyini ölçmüşlerdir. Bu bebeklerin 9'u tamamen iyileşirken, 6'ında BPD gelişmiştir. Tüm bebeklerin yaşamlarının ilk gününde ICAM-1 ve TGF- $\beta$ 1'in trakeobronşiyal sıvıda arttığını, ICAM-1 düzeylerinin O<sub>2</sub> ve mekanik ventilasyona bağımlı kalma süresi ile korelasyon gösterdiğini, BPD gelişenlerde ICAM-1'in gelişmeyenlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu; TGF- $\beta$ 1'in tekrarlayan aspiratlarda, her iki grup arasında istatikselsel olarak belirgin bir farklılık göstermediğini ve hatta BPD gelişenlerde daha düşük düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun sonucu olarak

TGF- $\beta$ 1'in az miktarda üretilmesinin doku yenilenmesinde defekt oluşturduğu ve bunun da BPD gelişimine eğilimi arttırdığı düşünülmüştür.

Kotecha ve ark (76)'nın RDS tip 1 tanılı 15, BPD gelişen 18 ve 7 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada BAL'da TGF- $\beta$ 1 düzeylerini ölçmüşlerdir. Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerin TGF- $\beta$ 1 düzeyini  $30\pm 21.1$  ng/ml, RDS tip 1'li hastalarda  $6.5\pm 2.4$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $2.8\pm 2.3$  ng/ml olarak bulmuşlardır. Bronkopulmoner displazi gelişen grupta ise artışın en fazla dördüncü günde olduğunu saptamışlardır.

Jonsson ve ark (75)'lerinin prematür bebeklerde yaptıkları bir çalışmada ise BAL sıvılarında TGF- $\beta$ 1 seviyesini ölçmüşlerdir. Bir günlük yaşta bronkopulmoner displazi gelişen hastaların BAL sıvısındaki TGF- $\beta$ 1 düzeyleri gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında yaşamın ilk 2 haftasında artmış olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda yer alan hastaların plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyi RDS tip 1'de  $2.05\pm 0.98$  pg/ml, RDS tip 2 grubunda  $1.59\pm 0.66$  pg/ml, MAS grubunda  $3.75\pm 1.94$  pg/ml, kontrol grubunda  $0.22\pm 0.39$  pg/ml olarak ölçüldü. MAS ile RDS tip 1 ve 2 arasında, kontrol grubu ile RDS tip1, RDS tip 2 ve MAS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Respiratuar distres sendromu tip 1 ile RDS tip 2 arasında plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak çalışmamızda BPD gelişen hasta bulunmadığından, bu grupla BPD gelişmeyen hasta grubu arasında TGF- $\beta$ 1 açısından kıyaslama yapılamadı. Ayrıca RDS tip 1 ve MAS'lu hasta grubunda kaybedilen ve yaşayan hastaların TGF- $\beta$ 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Platelet aktivating faktör ise güçlü vazodilatör ve hipotansif etkinlik gösteren bir otokoiddir. Akciğerlerde bronkokonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon, permeabilitede ve enflamasyonda artış gibi biyolojik etkileri vardır. Bu etkileri ile

ödem oluşumunu kolaylaştırır ve ventilasyon-perfüzyon ilişkisini bozar. Platelet aktivating faktör PAF-AH ile parçalanarak etkisiz hale getirilir. Akciğer hasarına olan katkısı ile ilgili literatürde yapılmış bir çok çalışmalar bulunmaktadır (58, 77-82).

Koyama ve ark (77)'lerinin yaptığı bir çalışmada LBW infantların trakeal aspirat sıvılarında PAF düzeyi çalışılmıştır. Yaşamın ilk iki gününde alınan örneklerde pulmoner amfizem gelişen grupta ortalama PAF düzeyi 24 pg/μg, RDS tip 1 grubunda 1.8 pg/μg, BPD gelişen grupta 1.1pg/μg, kontrol grubunda ise 0.64 pg/μg olarak ölçülmüştür. Yine Koyama ve ark (79-81)'ları yaptıkları diğer çalışmalarda PDA, mekonyum aspirasyonu ve pnömonide trakeal aspirat sıvısında PAF düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır. Stenmark ve ark (78)'ları da Koyama ve ark (80)'larının yaptığı çalışmaya benzer şekilde trakeal aspiratta BPD ile ilişkili olarak PAF düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır.

Kültürsay ve ark (82)'ları sağlıklı prematür, sağlıklı matür ve sepsisli prematür bebeklerin trakeal aspirat sıvılarında PAF düzeyini ölçmüşlerdir. Platelet aktivating faktör düzeyinin sağlıklı prematür ve matür bebeklerde birbirine benzer olduğunu ancak sepsisli prematürlerde artmış olduğunu bulmuşlardır.

Tsangaris ve ark (59) akciğer hastalığı dışında mekanik ventilasyon gereksinimi gösteren erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada trakeobronşial sıvıda ilk otuzaltı saat, birinci ve ikinci haftanın sonunda PAF ve PAF-AH düzeylerini değerlendirmişlerdir. İzlemlerinde pnömoni ve atelektazi gelişen hastalarla, komplikasyon gelişmeyen hastaların PAF ve PAF-AH düzeylerinin ilk otuzaltı saatte farklılık göstermediğini, birinci ve ikinci. haftada komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda her ikisinde anlamlı olarak arttığını ve bu artışın en fazla birinci hafta sonunda olduğunu saptamışlardır.



Colin ve ark (83) yaptığı bir çalışmada ARDS'li (n=33), ARDS riski olan hastalar (n=6) ve kontrol (n=6) grubunda bronkoalveoler lavaj sıvısı ve plazmada PAF-AH düzeyi çalışmışlardır. Akut respiratuar distresli hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında PAF-AH düzeyini akut fazda  $87\pm 89$  mu/ml (n=33), plato fazında  $23\pm 14$  mu/ml (n=10) ve geç fazda  $19\pm 14$  mu/ml olarak bulmuşlardır. Akut respiratuar distres için risk altında olan hastalar ve kontrol grubunda ise sırası ile  $16\pm 13$  mu/ml (n=6) ve  $3\pm 3$  mu/ml (n=6) olarak ölçmüşlerdir. Plazma PAF-AH düzeyini her üç grupta da benzer olduğunu bulmuşlardır. Bu farklılığın plazmadaki PAF-AH'nin hasarlı akciğer dokusundan alveollere sızması ya da alveoldeki makrofajların PAF-AH sentezlemesi ile açıklamaya çalışmışlardır.

Respiratuar distres sendromu tip 1 grubundaki hastalarda plazma PAF-AH düzeyi  $0.08\pm 0.05$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , RDS tip 2 grubundaki hastalarda  $0.08\pm 0.06$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , MAS grubundaki hastalarda  $0.12\pm 0.05$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ , kontrol grubundaki hastalarda  $0.07\pm 0.04$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$  olarak ölçüldü. İstatiksel olarak MAS ile kontrol grubu arasında farklılık bulundu. Respiratuar distres sendromu tip 1 ile RDS tip 2, MAS ve kontrol grubu arasında, RDS tip 2 ile MAS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Respiratuar distres sendromu tip 1 ve MAS'lu hasta grubunda kaybedilen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında PAF-AH düzeyi açısından istatiksel olarak farklılık göstermedikleri saptandı.

## SONUÇLAR

1)Sağlıklı prematür ve matür bebeklerin plazma ET-1, TGF-β1 ve PAF-AH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı.

2)Altıncı saatte bakılan ET-1 düzeylerinin en fazla MAS'da artmış olmakla birlikte, istatistiksel olarak RDS tip 1 ile RDS tip 2, MAS ve kontrol grubu arasında; RDS tip 2 ile MAS arasında; MAS ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. Respiratuar distres sendromu tip 2 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yine tüm hastalarda yapılan yineleyen ölçümlerde birinci günde ET-1 düzeyinin 3, 7, 14, 28 günlük yaşlarda alınan örneklerden daha yüksek düzeyde olduğu saptandı.

3)Oksijen terapisi devam eden hastalarda üçüncü ve yedinci günlerdeki ET-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında en yüksek değerlerin MAS'lu hastalarda olduğu ve istatistiksel olarak her üç hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılığın devam ettiği saptandı. Ondördüncü ve yirmisekizinci günde MAS ve RDS tip 2 tanılı hastalardan oksijen terapisi devam eden hasta yoktu.

4)Respiratuar distres sendromu tip 1 ile MAS'u tanılı gruplarda kaybedilen ve yaşayan hastalar plazma endotelin 1 düzeyi açısından karşılaştırıldığında kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

5)Altıncı saatte bakılan TGF-β1 düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında RDS tip 1 ile MAS ve kontrol grubu arasında; RDS tip 2 ile MAS ve kontrol grubu arasında; MAS ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Respiratuar distres sendromu tip 1 ile respiratuar sendromu tip 2 arasında plazma TGF-β1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

6)Altıncı saatte bakılan PAF-AH düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında PAF-AH düzeyinin MAS'lu hastalar ile kontrol grubundaki

hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu; RDS tip 1 ile RDS tip 2, MAS ve kontrol grubu arasında, RDS tip 2 ile MAS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılığın olmadığı bulundu.

7)Respiratuar distres sendromu tip 1 ile MAS'u tanımlı gruplarda kaybedilen ve yaşayan hastalar plazma PAF-AH ve TGF- $\beta$ 1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada ET-1 düzeyinin en fazla MAS'da olmakla birlikte, RDS tip 1 ve tip 2'de de akciğer hasarını kolaylaştırdığı ve prematür bebeklerde bu iki klinik durumun ayırıcı tanısında kullanılabileceği, hastalığın erken ve kötü prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olduğu belirlendi. Transforming growth faktör beta'nın ise en fazla MAS'da artmış olmakla birlikte RDS tip 1 ve 2'de de artmış olduğu ancak RDS tip 1 ve 2'nin ayırıcı tanısında kullanılamıyacağı, hastalığın erken prognozunu belirlemede bilgi vermediği saptandı. Platelet aktivating faktör-AH'ın ise RDS tip 1 ve 2'nin fizyopatolojisinde etkin bir rol oynamadığı ve TGF- $\beta$ 1 gibi hastalığın prognozu hakkında bilgi vermediği görüldü. Sonuç olarak bu üç klinik durumun tanısında, prognozunu belirlemede en erken ve en güvenilir bilgi veren düzenleyici endotelin 1'dir.

## KAYNAKLAR

1. Peterec S, Warshaw J. The premature newborn. In:McMillan J. Oski's Pediatrics. 3 rd Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999;185-197.
2. Ehrenkranz R. Newborn intensive care. In:McMillan J. Oski's Pediatrics. 3 rd Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999;168-185.
3. Phibbs R.The newborn infant. In:Rudolph A. Rudolph's Pediatrics. 20 rd. Ed. Connecticut. Simon & Schuster, 1996;197-263.
4. Stoll B. The high risk infant. In:Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 rd Ed. Philadelphia. W.B Saunders, 2004;550-559
5. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;123-129.
6. Ovalı F. İntrauterin büyüme bozuklukları. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;132-143.
7. Gürakan B. Patent duktus arteriozus. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;513-516.
8. Tekinalp G. Solunum sıkıntısı yapan diğer nedenler. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;467-477.
9. Bland R. The respiratory system. In:Rudolph A. Rudolph's Pediatrics. 20 rd Ed. Connecticut. A Simon & Schuster, 1996;1597-1617.
10. Gross I. Respiratory system. In:Mc Millan J. Oski's Pediatrics. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999;249-269.
11. Yiğit Ő. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara.Ofset yayıncılık, 2004;439-443.
12. Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In:Behrman R. Kliegman R, Jenson H. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 rd Ed. Philedelphia. W.B Saunders, 2004;573-588.
13. Yiğit Ő. Akciğerlerin gelişimi. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;435-438

14. Çoban A, Can G. Perinatoloji. Neyzi O. Pediatri. 1. Cilt. 3 Basım. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000;295-305.
15. Geronooz I, Scheen J, Senterre J. Gestational diabetes: prognostic significance for the infant. Rev Med (Liege) 1999;54:517-511.
16. Cai XX, Du Y, Gao H, Cui ZZ, Han YK. Effect of acute ischemic-hypoxia on the expres of lung SP-A and SP-B in neonatal rats. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2003;42 208-211 (Abstract).
17. Nogee L, Garnier G, Dietz H. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. J. Clin Invest 1994;93:1860-1863.
18. Kjos SL, Berkowitz KM, Kung B. Prospective delivery of reliably dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: comparisonto historical control. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:433-37.
19. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;495-499.
20. Tekinalp G. Yenidoğanın geçici takipnesi. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;444-446.
21. Tekinalp G. Mekonyum aspirasyonu sendromu. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neanatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. 2004;452-456.
22. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:110-112.
23. Haataja R, Ramet M, Martila R, Hallman M. Surfaktant proteins A and B as interactive genetics determinants of neonatal respiratory distress syndome. Human Molecular Genetics 2000;9:2751-2760.
24. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. Clin Perinatol 1993;20:683-696.

25. Ainsworth SB, Milligan DW. Surfactant therapy for respiratory distress syndrome in premature neonates: a comparative review. *Am J Respir Med* 2002;6:417-33.
26. Hallman M, Glumoff V, Ramet M. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001;129:287-94.
27. Duman N Ekzojen surfaktan tedavisi. Yurdakök M, Erdem G. *Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;486-491.*
28. Kolatat T, Aunganon K, Yosthiem P. Airway complacitions in neonates who received mechanical ventilation. *J Med Assoc Thai* 2002;85:455-462.
29. Ogawa Y, Shimizu H, Takasaki J, Nakamura T. Strategy for the prevention and treatment of chronic lung disease of the premature infant. *Pediatr Pulmonol (supl1999;18:212-215.*
30. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of c DNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990;348:732-735
31. Battistini B, Dussault P. Biosynthesis distribution, and metabolism of endothelins in the pulmonary system. *Pulmonol Pharmacol Ther* 1998;11:79-88.
32. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990;348:730-732.
33. Henry PT. Endothelin receptor distribution and function in the airways. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:162-167.
34. Finsens F, Skjonsberg SK, Lyberg T, Christensen G. Endothelin 1 production is associated with eosinophilic rather than neutrophilic airway inflammation. *Eur Respir J* 2000;15:743-750.
35. Murlas JG, Gulati A, Singh G, Najmafadi F. Endothelin 1 stimulates proliferation of normal airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:953-959.
36. Chalmers GW, Little SA, Patel KR, Thomson NC. Endothelin-1 induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:382-388.

37. Helset E, Ytrehus K, Tveita T, Kjaeve J, Jorgensen L. Endothelin 1 causes accumulation of leukocytes in the pulmonary circulation. *Circ Shock* 1994;44:201-209.
38. Glassberg MK, Ergul A, Wanner A, Puett D. Endothelin 1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:311-316.
39. Hay DWP, Hubbard WC, Udem BJ. Endothelin-induced contraction and mediator release in human bronchus. *Br J Pharmacol* 1993;110:392-398.
40. Chalmers GW, Little SA, Patel KR, Thomson NC. Endothelin 1 induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:382-388.
41. Stewart DJ, Levy RD, Chernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin 1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Ann Int Med* 1991;114:464-469.
42. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 2000;407:1-15.
43. Spiropoulos K, Trakada G, Nikolaou E, Prodromakis E, Efremidis G, Pauli A, Koniaviyou A. Endothelin-1 levels in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Res Med* 2003;97:983-989.
44. Goldie RG, Fernandes LB. A possible mediator role for endothelin-1 in respiratory disease. *Chest Dis* 2000;55:162-167.
45. Schears GJ, Costarino AT. Complexity of mediators in acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1999;135:144-146.
46. Shimoda LA, Sham JS, Liu Q, Sylvester JT. Acute and hypoxic pulmonary vasoconstriction: a central role for endothelin 1? *Res Physiol Neurobiol* 2002;132:93-106.
47. Fineman JR, Heymann MA, Hoffman JE. Vascular Pharmacology. In: Murray & Nadel. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co 2000;197-198.

48. Fagan KA, McMurty IF, Rodman DM. Role of endothelin 1 in lung disease. *Respir Res* 2001;2:90-101.
49. Grande JP. Role of transforming growth factor beta in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214:27-40.
50. Dunsmore SE, Rannels DE. Extracellular matrix biology in the lung. *Am J Physiol* 1996;270:3-27.
51. Branton MH, Kopp JB. TGF- $\beta$  and fibrosis. *Microbes Infect* 1. 1999;1349-1365.
52. Miserocchi G, Passi H, Negrini D, Fabbro M, Luca G. Pulmonary interstitial pressure and tissue matrix structure in acute hypoxia. *Am J Physiol* 2001;280:881-887.
53. Pittet JF, Markersie RJ, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir* 1997;155:1187-1205.
54. Chapman HA. Disorders of lung matrix remodelling. *J Clin Invest* 2004;113:148-157.
55. Fahy RJ, Lichtenberger F, McKeegan CB, Nuovo GJ, Marsh CB, Wewers MD. The acute respiratory distress syndrome: a role for TGF $\beta$ 1. *Am J Respir* 2003;28:499-503.
56. Prescott SM et al. Platelet activating factor and related lipid mediators. *Ann Rev Biochem* 2000;69:419-445.
57. Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, et al. Platelet activating factor: A mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995;238:5-20.
58. Guy AZ, McIntyre TM. PAF, ceramide and pulmonary edema: alveolar flooding and a flood of questions. *Trend Mol Med* 2004;10:245-248.
59. Tsangaris I, Lekka ME, Kitsioulis E, Constantopoulos S, Nakos G. Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury. *Eur Res J* 2003;21:495-501.
60. Satoshi I, Takahide N, Takao S. Platelet activating factor receptor. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2002;599-609.
61. Kaapa P, Kero P, Ekblad H, Erkkola R, Arjaama O. Plasma endothelin-1 in the neonatal respiratory distress syndrome. *Ann Chir Gynaecol (Supl)* 1994;208:110-112.



62. Hashiguchi K, Tagaki K, Nakabayashi M, Takeda Y, Sakamoto S, Naruse M et al. Relationship between fetal hypoxia and endothelin-1 in fetal circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:509-510.
63. Macdonald PD, Paton RD, Logan RW, Skeoch CH, Davis CF. Endothelin-1 levels in infants with pulmonary hypertension receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Prenat Med* 1999;27:555-559.
64. Malamitsi PA, Economou E, Efstathopoulos T, Sevastiadou Z, Nicolopoulos D. Endothelin 1-21 plasma concentrations on days 1 and 4 of life in healthy and ill preterm neonates. *Biol Neonate* 1995;67:317-321.
65. Yiğit S, Tekinalp G, Oran O, Yurdakök M, Aliefendioğlu D, Gurgey A. Endothelin 1 concentrations in infants with meconium stained amniotic fluid. *Arch Dis Child Fetal and Neonat* 2002;87:212-213.
66. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin -1 levels in newborns infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993;123:109-114.
67. Emily LD, Eels PL, Griebel JL, Abman SH. Elevated plasma endothelin-1 and cytokine levels in children with severe acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1999;135:246-249.
68. Kuo CY, Chou YH, Lien R, Yang PH. Study of plasma endothelin-1 concentrations in Taiwanese neonates with respiratory distress syndrome. *Chang Gung Med J* 2001;24:239-244.
69. Niu JO, Munshi UK, Siddia MM, Parton LA. Early increase in endothelin 1 in tracheal aspirates of preterm infants: correlation with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998;132:965-970.
70. Kojima T, Isosaki FY, Takedatsu M, Ono A, Hirata Y, Kobayaski Y. Plasma endothelin-1 like immunoreactivity levels in neonates. *Eur J Pediatr.* 1992;151:913-915.

71. McDonald PD, Paton RD, Logan RW, Neonatal endothelin-1 concentrations in term infants. *Arch Dis Child* 1994;70:223-224.
72. Ekblad H, Arjamaa O, Vuoteenaho O, Kaapa P, Kero P. Plasma endothelin 1 concentrations at different ages during infancy and childhood. *Acta Paediatr* 1993;82:302-303.
73. Kobayashi H, Puri P. Plasma endothelin levels in congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Surg* 1994;29:1258-1261.
74. Buron E, Garrote JA, Arranz E, Oyagüez P, Calco JL, Quiros AB. Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. *Allergol Immunopathol* 1999;27:11-17.
75. Jonsson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000;89:1375-1380.
76. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in the bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Paediatr* 1996;128:464-469.
77. Koyama N, Ogawa Y. Elevated platelet activating factor in the tracheal aspirate at birth and signs of intra-uterine inflammation in infants with neonatal pulmonary emphysema. *Eur J Paediatr* 1999;158:858-862.
78. Stenmark KR, Eyzaguirre M, Weskot JY, Henson PM, Murphy RC. Potential role of eicosanoids and PAF in the pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir* 1987;136:770-772.
79. Koyama N, Kaneko K, Itakura Y, Takasaki J, Tanaka T, Eguchi H et al. Platelet activating factor in the tracheal aspirates of neonates. I. Relation to the clinical status in the first week of life. *J Jpn Soc Premature Newborn Med* 1990;2:119-124.

80. Koyama N, Nakamura T, Ohama Y, Takasaki J, Tanaka T, Eguchi H et al. Postnatal factors which influence the development of chronic lung disease – the role of chemical mediators. *J Jpn Soc Premature Newborn Med* 1994;6:62-68.
81. Koyama N, Ogawa Y, Kamiya K, Eguchi H, Tanaka T, Takasaki J et al. Increased platelet activating factor in the tracheal aspirates from neonates with patent ductus arteriosus. *Clin Chim Acta* 1993;215:73-79. (Abstract)
82. Kültürsay N, Kantar M, Akisü M, Hüsseyinov A, Çoker I. Platelet activating factor concentrations in healthy and septic neonates. *Eur J Pediatr* 1999;158:740-741.
83. Colin K, James F, Orme Jr, Lori D, Thomas M, Elstad MR et al. Platelet activating factor acetylhydrolase is increased in lung lavage fluid from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit care Med* 2003;31:770-775.
84. Sunjoh F, Njamnski AK, Tietche F, Kago I. Assessment of gestational age in the Cameroonian newborn infant: a comparison of four scoring methods. *J trop Pediatr* 2004;50:285-291

## **ÖZGEÇMİŞ**

İzmit’de 1970 yılında doğdu. İlköğretimini 1980 yılında, orta öğretimini 1986 yılında İzmit’te tamamladı. Tıp Fakültesi eğitimine 1986 yılında Fırat Üniversitesinde başladı. Eğitimini 1988 yılından başlayarak devam ettiği Osmangazi Üniversitesinde 1994 yılında bitirdi. İki yıl Bolu ili Yığılca ilçesinde, daha sonra Elazığ Merkez ilçede çalıştı. Tıpta uzmanlık sınavını 2000 yılında kazandı ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD’da araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı göreve devam ediyor. Evli ve bir kız çocuk annesidir.

## GÖNÜLLÜ OLARAK ÇALIŞMAYA KATILMA FORMU

Yapılacak çalışma konusunda (endotelin I, PAF-AH, TGF  $\beta$ 1 çalışması) tarafıma bilgi verildi. Çalışmaya herhangi bir etki altında kalmadan gönüllü olarak katılmayı ve aynı amaçla doğacak bebeğimden kan örneği alınmasını kabul ediyorum.

Hastanın Adı :

Soyadı :

Tlf :

Protokol No :

Annenin adı-soyadı

İmzası

Babanın adı-soyadı

İmzası