

156419

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

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMUNUN
ERKEN DÖNEMİNDE
KAN L-ARJİNİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

ANKARA

2004

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkılarından dolayı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi
ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Ünitesi'ne,
ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlileri'ne,
Düzen Laboratuvarlar Grubu'na ve
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ő. 'ne
teşekkür ederim.

ÖZET

CANPOLAT, F. Emre, Respiratuar Distres Sendromunun Erken Döneminde L-Arjinin Düzeyleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2004. Çalışmada amacımız, pulmoner dolaşımın düzenlenmesinde ve pulmoner vasküler tonusun sağlanmasında önemli rolü olan nitrik oksitin prekürsörü olan L-arjinin'in, respiratuar distres sendromu geliştiren bebeklerdeki düzeyleri ile geliştirmeyenlerin düzeylerini karşılaştırmak, L-arjinin düzeyi ile respiratuar distres sendromunun şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş toplam 30 prematüre bebek çalışmaya alındı. Bu bebeklerin 17'si respiratuar distres sendromu tanısı alarak hasta grubunu oluşturdu. Respiratuar distres sendromu geliştirmeyen 13 bebek ise kontrol grubuna alındı. Bebeklerden yaşamın ilk saatlerinde hiçbir ilaç ve sıvı verilmeden önce kan örnekleri alındı. Ardışık kütle spektrometrisi metodu ile kan L-arjinin düzeyleri çalışıldı. Hasta grubunda L-arjinin düzeyi ortalama 33.0 (± 11.5) $\mu\text{M/L}$, kontrol grubunda 79.0 (± 23) $\mu\text{M/L}$ olarak hesaplandı. L-arjinin düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ($p < 0.001$). Hastaların oksijenasyon indeksleri, hastanede kalış süreleri ve ventilasyon süreleri ile L-arjinin düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki olduğu tespit edildi. Ancak bu ilişkilerden sadece L-arjinin düzeyi ile oksijenasyon indeksi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı idi ($r = -0.732$, $p = 0.001$). Arjinin akciğer dolaşımında nitrik oksit ürettiği için ve L-Arjinin'in az ya da yetersiz olduğu durumlarda nitrik oksit üretimi de etkilenecek azalacağından, akciğer damar direncindeki artışa yol açarak respiratuar distres sendromunun şiddetini arttırabileceği, bu nedenle respiratuar distres sendromu olan bebeklerin L-Arjinin ile süplamente edilmelerinin hastalığın şiddetinde azalmaya yol açabileceği yorumunu yaptık.

Anahtar kelimeler: prematürite, respiratuar distres sendromu, L-arjinin

ABSTRACT

CANPOLAT, F. Emre, L-Arginine Levels in Early Respiratory Distress Syndrome. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2004. L-arginine is the precursor of nitric oxide which plays an important role on pulmonary circulation and pulmonary vascular tone. Our aim was to compare the levels of L-arginine between infants with respiratory distress syndrome and infants without respiratory distress syndrome and to determine the relationship between plasma L-arginine concentrations and severity of the disease. We collected 30 premature infants which were admitted to neonatal intensive care unit. Seventeen of these infants with respiratory distress syndrome were study group and the other 13 infants without respiratory distress syndrome served as controls. Blood collection made before any treatment or intervention given to infants and tandem mass spectrometry used for laboratory testing. In the respiratory distress syndrome group mean L-arginine level was 33.0 (\pm 11.5) μ M/L, and in controls it was 79.0 (\pm 23) μ M/L. This difference was statistically significant ($p < 0.001$). There was a reverse relationship between L-arginine levels and oxygenation index ($r = -0.732$, $p = 0.001$). If level of L-arginine is low or insufficient in respiratory distress syndrome patients' nitric oxide level would decrease in pulmonary circulation and results increased pulmonary resistance and severity of respiratory distress syndrome. We concluded that L-arginine levels are low in patients with respiratory distress syndrome and for further investigations, supplementation of respiratory distress syndrome patients with L-arginine may decrease disease severity.

Key words: prematurity, respiratory distress syndrome, L-arginine

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Respiratuar distres sendromu	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. İnsidans	4
2.1.3. Patofizyoloji ve etiyoloji	4
2.1.4. RDS'ye zemin hazırlayan faktörler	7
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Tedavi	9
2.1.7. RDS'nin ve mekanik ventilasyonun komplikasyonları	10
2.1.8. RDS'nin önlenmesi	11
2.2. L-Arjinin	12
2.3. Nitrik oksit	16
2.3.1. NO oluşumu	16

2.3.2. Yapısal NO-Sentaz (cNOS)	17
2.3.3. İndüklenebilen NO-Sentaz (iNOS)	17
2.3.4. NO'in fizyolojik etkileri	18
2.3.5. Niktrik oksit ve akciğerler	20
2.4. Klinik çalışmalarda L-Arjinin	22
3. MATERYAL VE METOT	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EK	51

KISALTMALAR

- RDS: Respiratuar distres sendromu
L-Arg: L-Arjinin
NO: Nitrik oksit
OI: Oksijenasyon indeksi
MAP (veya Paw): Ortalama Hava Yolu Basıncı (cmH₂O)
(MAP=Main alveolar pressure)
FiO₂: İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu (%)
PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı (mmHg)
PIP: En yüksek inspirasyon basıncı (cmH₂O)
PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç (cmH₂O)
TI: İnspirasyon süresi (sn)
TE: Ekspirasyon süresi (sn)
SaO₂: Hemoglobinin oksijen saturasyonu
CPAP: “Contunious positive airway pressure”
SIMV: “Synchronised intermittant mondatory ventilation”
NEK: Nekrotizan enterokolit
PDA: Patent duktus arteriozus
PPHN: Persistan pulmoner hipertansiyon
(Persistant pulmonary hypertension of newborn)
ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation
TPN: Total parenteral beslenme
NMDA: N-metil D-aspartat

TABLolar

TABLO NO	TABLO ADI	SAYFA NO
TABLO 4.1	Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	27
TABLO 4.2	Surfaktan gereksinimi ve L-Arg düzeyleri	31

ŞEKİLLER

ŞEKİL NO	ŞEKİL ADI	SAYFA NO
ŞEKİL 2.1	Respiratuar distres sendromuna neden olan akut ve kronik olaylar ve bu bebeklerde eşlik eden tedavi amaçlı girişimlerin yol açtığı akciğer hasarı.	6
ŞEKİL 2.2	L-Arjinin Metabolizması	12
ŞEKİL 2.3	Üre siklüsü ve NO yolunda enzimler ve ara ürünler	14
ŞEKİL 2.4	L-Arjinin'in kimyasal yapısı	15
ŞEKİL 4.1	Hasta ve kontrol gruplarında arjinin düzeylerinin karşılaştırılması	29
ŞEKİL 4.2.	L-Arjinin düzeyleri ile gebelik yaşı arasındaki ilişki	30
ŞEKİL 4.3	L-Arjinin düzeyleri ile oksijenasyon indeksi arasındaki ilişki	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar distres sendromu (RDS) prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (1,2). RDS'nin patofizyolojisi son yirmi yıl içindeki gelişmelerle çok iyi açıklanmış görülmekle birlikte aydınlatılması gereken sorular vardır. Her ne kadar prematür doğumların önlenmesine çaba gösterilse de, prematüre doğumların sayısı halen önemli düzeylerde olmakta, prematüre bebek bakımındaki hızlı gelişmeler ise daha erken doğmuş bebeklerin de yaşamasına imkan sağlamaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk sağlığı konuları içinde önemli yer tutan prematürel ve prematüre bebeklerin sorunları halen araştırmaların yoğun olarak sürdürüldüğü bir alandır. Erken doğumlarda gebelik süresi kısaldıkça problemler artmakta, zaten karmaşık olan sorunlar daha da hassas hale gelmektedir. Bunların en önemlilerinden bir olan prematürelerin akut ve kronik akciğer hastalıkları hem patofizyoloji hem de tedavi açısından gün geçtikçe daha çok araştırmalara konu olmaktadır.

Yetişkinler için belirli koşullarda yarı-esansiyel olan arjinin, fetus ve yenidoğan için esansiyel bir amino asittir. Nitrik oksit (NO), kreatin, poliaminler, üre, ornitin, glutamat ve biyolojik önemi olan diğer moleküllerin prekürsörü olduğu için L-arjininin (L-Arg) beslenme, immun sistem ve metabolizmada çok yönlü rolü vardır (3). Kan arjinin konsantrasyonu bu nedenle sadece doku büyümesi için değil, aynı zamanda normal fizyolojik fonksiyonun sağlanması için de kritik öneme sahiptir.

Prematürelerde L-Arg daha da önemlidir. Örneğin kan arjinin düzeyi düşük olan prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit geliştiği gösterilmiştir (4). Ayrıca mevcut total parenteral nütrisyon (TPN) çözeltileriyle beslenen prematüre bebeklerde hipoarjinineminin RDS'nin sıklık ve şiddetinde artışa eşlik ettiği gösterilmiştir (5).

İnhale nitrik oksit (iNO), yenidoğan bebeklerde, persistan pulmoner hipertansiyon, mekonyum aspirasyon sendromu gibi hastalıklarda kullanılan selektif bir pulmoner vazodilatör ilaçtır (6-10). Pulmoner hipertansiyonun olmasının ya da pulmoner damar direncinin yüksek oluşunun RDS şiddetini arttırdığı bilinmektedir (11), bu nedenle ağır RDS'li yenidoğanlarda da inhale NO tedavisi denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (12).

NO vücutta sürekli üretilir, daha çok L-Arg'den sitrülün oluşumu sırasında açığa çıkar, ancak NO'in dokuda gösterilmesi ve biyokimyasal olarak ölçülmesi, biyolojik yarı ömrünün çok kısa olması nedeniyle imkansızdır (5).

Bu çalışmada amacımız; RDS'de, hastalığın akciğer dolaşımı ve akciğer damar direnci ile ilgili patofizyolojisinden yola çıkarak, bir pulmoner vazodilatör olan NO'in prekürsörü olan L-Arg düzeylerini, RDS'si olan bebeklerde çalışmak, RDS'si olmayan bebeklerle karşılaştırmak ve L-Arg düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Respiratuar distres sendromu

2.1.1. Giriş

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinden sorumlu olan RDS ve komplikasyonları prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Gelişmekte olan ülkelerde prematüre doğum oranlarının daha da yüksek olduğu göz önüne alındığında RDS tanısı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Bu nedenle, prematüre bebeklerin en önemli sorunu olan RDS'nin patofizyolojisi, tanısı ve tedavisinin iyi bilinmesi gereklidir.

Respiratuar distres sendromu ilk defa, 1903 yılında prematürite nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünüme dayanılarak hyalen membran hastalığı olarak adlandırılmış ve amniyon sıvısının aspirasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Hyalen membran hastalığı terimi patolojik bir terimdir. Sürfaktan eksikliğine bağlı oluşan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar hyalen membranlarla karakterizedir. Hyalen membranların oluşması için belli bir süre geçmesi gerektiğinden erken dönemde kaybedilen bebeklerde görülmeyebilir. Hastalığın klinik bulgularını tanımlayan asıl terim ise "respiratuar distres sendromu"dur (1).

Respiratuar distres sendromu konusundaki bilgilerimiz oldukça yenidir. Yaşadığımız yüzyılın ilk yarısına kadar RDS'nin amniyon sıvısına bağlı olduğu sanılırken, 1950'lerin sonuna doğru olayın akciğerlerdeki surfaktan yetersizliğine bağlı olduğu anlaşılmış, 1960'larda surfaktan yapımı ve hücre içi mekanizmalar anlaşılmış, 1970'lerde ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiş ve 1980'li yıllarda da RDS'li vakalara dışarıdan surfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (1,2).

Doğumdan 4-6 saat sonra başlayan, solunum sıkıntısı, ekspiratuar hırıltı ve inlemelerle karakterize olan bu akut hastalık daha çok prematüre bebeklerde görülmektedir. Her iki akciğerde yaygın atelettaziler oluşur ve akciğer grafisinde tipik retikülogranüler görünüm ortaya çıkar (2).

Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları halen prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin hizmete girmesi, ventilatör tedavisindeki başarılı

uygulamalar ve ekzojen surfaktan tedavisinin etkinliği ile RDS mortalitesi % 60-70'lerden % 10-20'lere kadar indirilebilmiştir.

2.1.2. İnsidans

Respiratuar distres sendromu çoğunlukla prematürelere görölür, insidans gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Yirmisekiz gebelik haftasının altında doğan bebeklerin %60-80'inde görölür. Bunların %15-30'unun gebelik yaşları 32-36 haftadır, 37 haftaya kadar %5'i görölürken, zamanında doğan bebeklerde oldukça seyrekir (13). Hastalığın görölme sıklığı ile, gebelik yaşının 37 haftanın altında olması, çoklu gebelikler, sezaryen doğum, hızlı doğum eylemi, asfiksi, soğuk stresi ve önceki doğumlarda RDS görölmüş olması arasında bir ilişki vardır (13). Erkek ve beyaz ırk bebeklerinde en fazladır. Bir bebekte RDS olması riski, kronik veya gebelik ilişkili hipertansiyon, annede opiat bağımlılığı, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımı ile azalır. İntrauterin büyüme geriliklerinde normal popülasyona göre RDS insidansı azalmıştır. İngiltere'de RDS insidansı, doğan tüm bebekler arasında %2, 2500 gr'ın altında doğanlarda ise %14-20 olarak belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan bebek ölümlerinin beşte birinden RDS sorumludur. Ancak ölkemiz için belirlenmiş sağlıklı bir insidans yoktur.

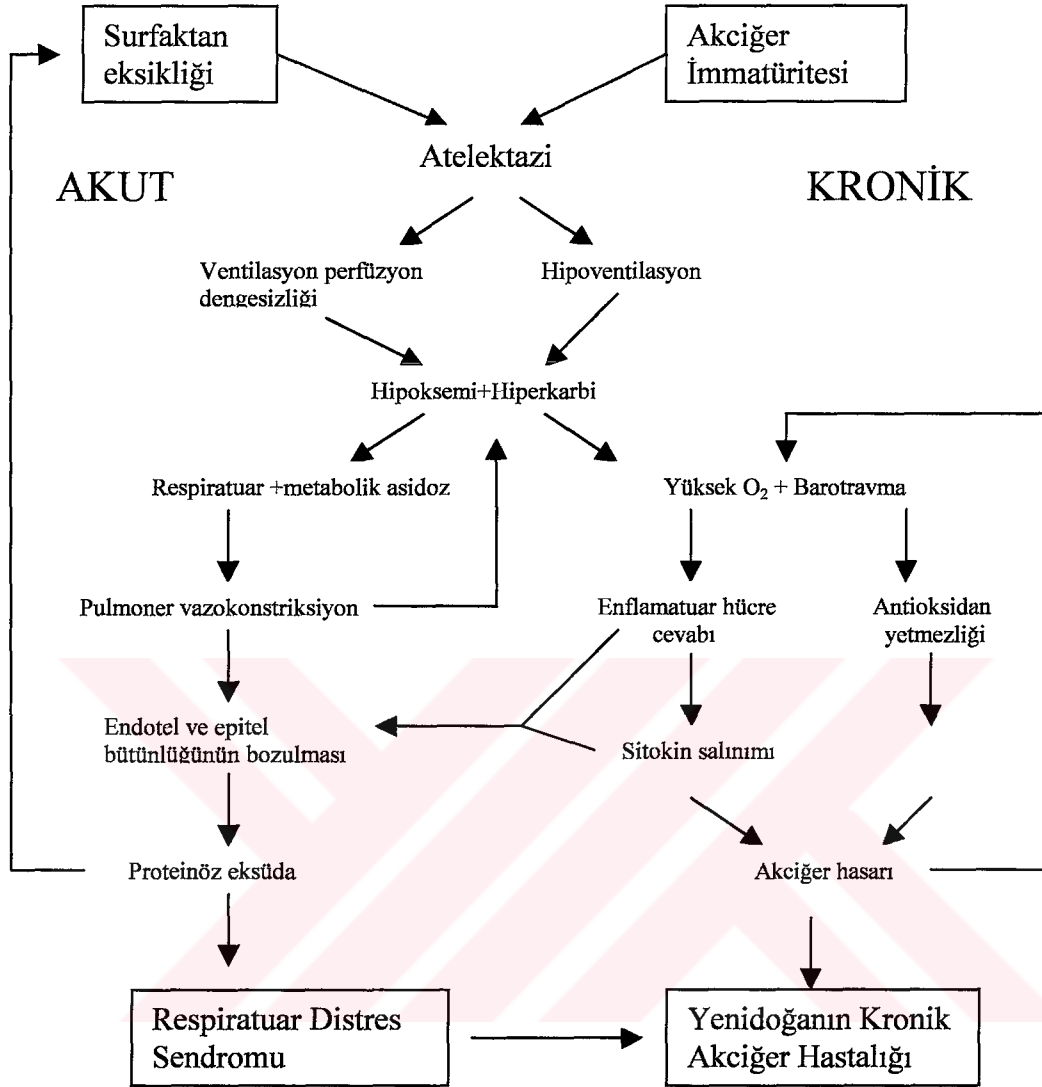
2.1.3. Patofizyoloji ve etiyoloji

Hastalıkta akciğerlerin makroskopik olarak görünümlü karaciğere benzer; kırmızı renkte olan ve havalanmamış akciğer RDS için karakteristiktir (2).

Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde doğumdan sonra yarım saat içinde alveolar epitelde nekroz olur ve hyalen membranlar oluşmaya başlar. Mikroskopik olarak yaygın atelettaziler ve diffüz interstisyel ödem vardır. On saat içinde bu bulgular ağırlaşır. Daha çok damarlardan eksüde olan sıvının pıhtılaşmasına bağlı olarak oluşan membranlara hyalen membranlar denirse de bunların çoğu transparan veya buzlu cam şeklindedir. Zedelenmiş epitelten kaynaklanan kan ve hücrenel artıkların oluşturduğu bu membranların içinde hücrelerin parçalanmasıyla oluşan granüler veya fibriler eozinofilik materyal vardır.

Alveollerin içindeki bu plazma eksüdası ve membranlar, var olan az miktardaki surfaktanın da inaktivasyonuna neden olur (2).

Surfaktan eksikliği (azalmış yapım ve salınım) RDS'nin birincil nedenidir. Surfaktan tip 2 alveoler hücrelerden salgılanır (14). İmmatürite nedeniyle surfaktanın yeterince yapılamamış ve salgılanamamış olmasından dolayı doğum sonrası ihtiyaç karşılanamayabilir. Yirmi haftalık fetal akciğer homojenatlarında surfaktan yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır; ancak bu zamana kadar akciğer yüzeyine henüz ulaşamamıştır (14). Bu olay 28- 32. haftalarda gerçekleşir ve akciğer surfaktanı 35. haftadan sonra normal düzeylere ulaşır. Surfaktan sentezinin normal pH, ısı ve perfüzyona ihtiyacı vardır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi, hipovolemi ve hipotansiyon surfaktan sentezini baskılayabilir. Akciğer yüzeyinin yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalması ve solunum destek tedavileri de surfaktanın azalmasına neden olur (2). Alveoler atelektazi, hyalen membran oluşumu ve interstisyel ödem akciğer kompliansını azaltır, küçük alveol ve havayollarının daha çok basınca ihtiyaç duymasına neden olur. Düşük akciğer kompliansı, düşük tidal hacim, artmış fizyolojik ölü boşluk, solunum işleminin artması ve alveoler ventilasyonun azalması hiperkarbi ile sonuçlanır. Hiperkarbi, hipoksi ve asidozun bir arada olması pulmoner arterial vazokonstriksiyon oluşturur ve foramen ovaleden sağdan sola şantın artmasına yol açar. Pulmoner kan akımı azalır, surfaktan üreten hücreler iskemik zedelenmeye maruz kalır ve damar yataklarından alveoler boşluğa proteinöz bir materyal birikir. Yüksek miktarlarda oksijenin oluşturduğu barotravma ve volutravma proenflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. Bu mekanizma ile de epitel zedelenmesi ve surfaktan yapımının azalması gerçekleşebilmektedir (2,13). Bu mekanizma Şekil 2.1'de özetlenmeye çalışılmıştır.



Şekil 2.1. Respiratuar distres sendromuna neden olan akut ve kronik olaylar ve bu bebeklerde eşlik eden tedavi amaçlı girişimlerin yol açtığı akciğer zedelenmesi.

2.1.4. RDS'ye zemin hazırlayan faktörler

Prematürite: RDS için en önemli predispozan faktördür. Prematüre bebeklerde akciğer matürasyonu tamamlanmadığı için RDS daha sık görülür. Bebek ne kadar erken doğarsa RDS görülme olasılığı o kadar artar.

Perinatal asfiksi: Asfikside alveolar epitel hücrelerindeki zedelenme ve surfaktan yapımındaki azalma, alveol içindeki surfaktanın inaktivasyonu ile RDS daha sık ortaya çıkar.

Annede diyabetes mellitus: Diyabetik anne bebeklerinde fetus anneden geçen glukozu kontrol altında tutmak için hiperinsülinemik bir duruma geçer. İnsülin fibroblastlar üzerindeki glukokortikoidlerin etkisini antagonize ederek tip II pnömositlerin olgunlaşmasını geciktirir.

Sezaryenle doğum: Doğum eyleminin, surfaktan sentezini ve sekresyonunu arttırdığı, buna karşın fetal alveolar sıvı yapımını azalttığı gösterilmiştir. Doğum eylemi başlamadan sezaryenle doğurtulan bebeklerde bu nedenle RDS daha sık görülür.

Erkek cinsiyet: Östrojenlerin fosfatidilkolin yapımını ve salgılanmasını arttırmaları, testosteronun fibroblastların kortizole cevabını azaltmaları nedeniyle erkeklerde daha sık görülür ve daha ağır seyrederek.

Hipotermi: Postnatal hipotermi prematüre bebeklerde prognozu kötü yönde etkiler. Hipotermik bebekte surfaktan fonksiyonu yetersizdir. Hipoterminin etkisi ile hipoksi ve asidemi de surfaktan sentezini azaltır (2,13).

2.1.5. Tanı

Klinik bulgular

Respiratuar distres sendromunda erken tanı konulması önemlidir. RDS'nin ilk ve en ağır bulgusu akciğerlerde yeterli havalanma olmamasıdır. Doğumdan hemen sonra prematüre bebeklerin akciğer alanları dinlenerek havalanmanın yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Özellikle iki taraflı havalanma yetersizliği RDS lehine değerlendirilmelidir. Bu bebeklerde pnömotoraks yönünden de dikkatli olunmalıdır. Hafif RDS vakalarında tanı sanıldığı kadar kolay değildir. RDS tanısında aşağıdaki bulgulardan yararlanılabilir:

-Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olması ve bunun bir saatten fazla sürmesi.

-Ekspiryumda inleme olması; glottik kapanma refleksi nedeniyle kord vokallerin birbirine yaklaşması ile fizyolojik olarak PEEP artırılarak alveollerin ve küçük hava yollarının kollabe olmaları önlenir.

-İnspiryumda suprasternal, interkostal ve subkostal çekilmelerin olması.

-Siyanoz olması.

-Bu bulguların doğumdan sonraki ilk dört saat içinde olması ve 24 saatten fazla sürmesi.

Bu bulgulara sahip olan bebeklerde respiratuar distres olduğundan bahsedilir, ancak surfaktan eksikliğine bağlı RDS dışında diğer bazı akciğer hastalıklarında da benzer bulguların olabileceği unutulmamalıdır (2,13).

Radyolojik bulgular

Respiratuar distres sendromunun şiddetine göre değişen bulgular vardır. Hafif vakalarda minimal ince retikülogranüler görünüm varken daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeniyle diffüz retikülogranüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşiollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları görülür (2,13). RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği "buzlu cam" görünümü ortaya çıkar. Ancak radyolojik değerlendirme yaparken bazı noktalara dikkat edilmelidir. Örneğin ekspiryumda çekilen grafilerde bulgular inspiyumda çekilenlerden daha kötüdür. Ventilatörde izlenen bebeklerde radyolojik bulgular daha hafiftir. Bununla birlikte RDS'li bebeklerde akciğer grafileri tanıdan çok, ayırıcı tanı ve komplikasyonların belirlenmesinde daha büyük önem taşır (2,13).

2.1.6. Tedavi

Respiratuar distres sendromunun tedavisi yeterli bir ventilasyon eşliğinde, surfaktan tedavisinin yardımı ile dikkatli bir destek tedavisinden oluşur. İyi bir tedavi, yenidoğan problemlerini yakından bilen, deneyimli, teknik prosedürleri ve girişimleri rahatlıkla yapan bir ekiple mümkündür.

RDS tedavisinin temel ilkeleri alveolleri açık tutmak ve surfaktan sentezini inhibe eden hipoksi, asidoz, hipotermi gibi faktörleri ortadan kaldırmaktır.

Respiratuar distres sendromunun patogenezi gözönüne alınırsa tedavisi; sıvı ilaç tedavisi, oksijen tedavisi ve surfaktan tedavisi olarak üç grupta incelenebilir.

I. Sıvı –ilaç tedavisi:

1. Sıvı tedavisi: İlk günlerde sıvı miktarı kısıtlanmalıdır. Hipervolemi, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda verilen sıvı günde 30-40 ml/kg'a kadar inilebilir.

2. Diüretik tedavisi: Hematokrit düzeyine bakılarak furosemid tedavisi verilebilir.

3. Asidoz tedavisi: RDS'li bebeklerde hem respiratuar hem de metabolik asidoz vardır. Hastaların yeterli ventilasyonu sağlanarak respiratuar asidoz düzeltilebilir. Ancak hipoksiye bağlı laktik asidoz ve böbrek yetmezliğine bağlı renal asidoz varsa dışarıdan baz verilmesi gerekebilir.

4. Hipotansiyon tedavisi: Hipovolemiye veya miyokard fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak hipotansiyon gelişebilir. Bu durumlarda dopamin 5-10 µg/kg/dk uygulanabilir.

5. Hipovolemi tedavisi: Pulmoner ve sistemik damarlara eksüdasyon nedeni ile plazma kaybı, karaciğerin immatür oluşu ve hipoksik zedelenmesi sonucunda oluşan hipoalbüminemi, akut intrakranial kanamalar, sık alınan kan örnekleri nedeniyle anemi oluşabilir. Tedavide bebeğin ihtiyacına göre plazma, taze kan, eritrosit süspansiyonu verilebilir.

6. Antibiyotik tedavisi: Akciğerlerdeki hipoksik zedelenme nedeniyle enfeksiyona eğilim arttığından ve endotrakeal entübasyon, göbek kateterizasyonu gibi invazif işlemler yapıldığından; ayrıca grup B streptokok pnömonisinin klinik ve radyolojik olarak RDS'den ayrımının her zaman mümkün olmadığından, uygun dozlarda ve kombinasyonlarda antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

7. Beslenme: Hipoksi, asidoz ve hipoperfüzyon nedeniyle gastrik distansiyon, intestinal ileus, nekrotizan enterokolit (NEK) gelişebileceğinden ilk günlerde ağızdan beslenme yapılmamalıdır ve total parenteral beslenme uygulanmalıdır. Uzun süre ventilatör desteği gerektiren vakalarda az miktarlarda enteral beslenme yapılabilir.

II. Oksijen tedavisi

Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde oksijen yardımı kararı, ağır apne dışında hastanın yalnız klinik bulgularına değil, kan gazlarına bakılarak verilmelidir. Kan gazlarının takibi arteriyel, transarteriyel, transkutan veya nabız (pulse) oksimetre ile izlenebilir. RDS'li hastalara oksijen başlık (hood) veya ventilatörle verilebilir.

III. Sürfaktan tedavisi

İlk defa 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları (15) on RDS'li prematüre bebekte modifiye sığır surfaktan preparatını başarı ile kullanmışlardır. Sürfaktan halen RDS tedavisinin etkin ve vazgeçilmez bir parçasıdır. Bazı merkezlerde, 1000 gr altındaki bebeklerin tamamının entübe edilmesi, pozitif basınçlı ventilasyon verilmesi ve beraberinde yeterli stabilizasyon sağlandıktan sonra ilk 15-30 dakika içinde profilaktik surfaktan ile tedavi edilmesi görüşü hakimdir. Daha büyük bebekler, mümkün olan en erken dönemde tedavi edilmelidir. Günümüzde memelilerden elde edilen surfaktan preparatları tercih edilmektedir. Doz 100 mg/kg (4 ml/kg) olmalı, dozlar arasında 12 saat olmalıdır, surfaktan iki-üç doz verilebilmektedir.

2.1.7. RDS'nin ve mekanik ventilasyonun komplikasyonları

1. Pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner interstisyel amfizem, pnömoperikardiyum, pnömoperitonyum.
2. Ekstübasyon ateletazisi, subglottik stenoz, nazal deformateler.
3. Trakeal erozyon, granüloma, perforasyon.
4. Pnömoni, sepsis.
5. Kardiyak fonksiyon bozukluğu.
6. Kronik akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi.

7. Oksijen toksisitesi

8. İntrakranial kanama, patent duktus arteriozus, prematürel retinopati, enteral beslenmede gecikme, parenteral beslenme komplikasyonları.

2.1.8. RDS'nin önlenmesi

Respiratuar distres sendromu yetersiz akciğer matürasyon problemi olduğundan, önlem için en uygun yol prematüre doğumların önlenmesidir. Bu amaç için etkili stratejiler; servikal sirkülaj, enfeksiyonların tedavisi ve tokoliz tedavilerinin kullanılmasıdır. Bu nedenle günümüzde iki önemli yaklaşım vardır;

1. Amniyotik sıvı örneklerinin antenatal incelenmesi ile RDS riskini önceden belirlemek,

2. Prematüre doğum yapacak kadına fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için antenatal glukokortikoid tedavisi uygulamaktır (16).

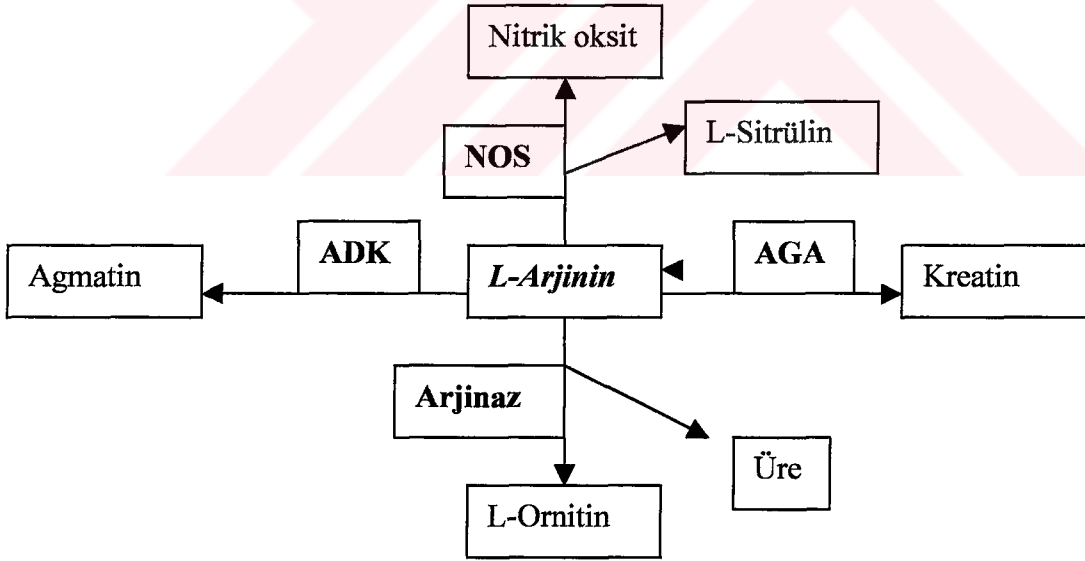
1972'den bu yana birçok randomize çalışma prenatal glukokortikoid tedavisinin RDS sıklığını ve şiddetini azalttığını göstermiştir (17-19). Bazı araştırmalara göre prenatal glukokortikoid verilmesi intraventriküler kanama, PDA, NEK ve kronik akciğer hastalığı insidansını azaltmıştır (20-23). Glukokortikoid tedavisi ayrıca ekzojen sürfaktan, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimini de azaltmaktadır (24). Glukokortikoidlerin bu etkileri sadece sürfaktan sentezi üzerinden değil, ayrıca akciğerlerin yapısal olgunlaşması (22), akciğer zedelenmesine karşı direncin artırılması (25) ve dolaşım sisteminin adaptasyonunun artırılması ile de gerçekleştirilir (21). Prenatal glukokortikoid tedavisi sadece akciğer maturasyonu değil kalp dolaşım sistemi maturasyonu ve doğum sonrası adaptasyonun düzelmesine de destek olduğu prematüre koyunlar üzerinde gösterilmiştir (26). Ek olarak prenatal glukokortikoidler sinir sistemi hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırır ve muhtemelen germinal matriks damarlarının olgunlaşmasına katkıda bulunurlar (27). Bu fonksiyonel değişiklikler glukokortikoidler tarafından artırılır ve intraventriküler kanama riskinde azalmaya yol açabilir. RDS'nin önlenmesi için uygulanan prenatal glukokortikoid tedavisi birçok merkezde kabul görmüş ve halen sıkça kullanılan bir uygulama olmuştur.

2.2. L-Arjinin

Yirmi amino asitten biri olan L-Arjinin'in (L-Arg), kimyasal formülü $C_6H_{14}N_4O_2$, molekül ağırlığı 174.20, bir diğer adı 1-amino-4-guanidinovalerik asittir. Alkolde az çözünür, eterde çözünmez, solusyonları havanın CO_2 'ini absorbe eder. L-Arg pozitif yük taşıdığı için bazik amino asit grubuna dahildir. Esansiyel amino asitler içinde yer alır, ancak yetişkinler için esansiyel değildir. Bu nedenle semiesansiyel olarak nitelendirilir ve çocukluk çağında besinlerle alınması gereklidir (28).

L-Arg poliaminlerin bilinen bir prekürsürüdür. Poliaminler hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda önemli mediatörlerdir, aynı zamanda membranların lipid peroksidasyonuna karşı korunmasında rol oynadığı bilinmektedir. Memelilerde L-Arg'in büyük bir kısmı arjinaz enzimi ile üre ve ornitine yıkılmaktadır (29).

L-Arg'in nitrik oksit (NO) prekürsör maddesi olduğu 1987 yılında tespit edilmiştir. Bugün birçok hücrenin L-Arg'den NO sentezlediği bilinmektedir (30). L-Arg metabolizması Şekil 2.2'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2: L-Arjinin Metabolizması. (ADK: L-Arjinin dekarboksilaz, AGA: L-Arjinino-glisin amidinotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz)

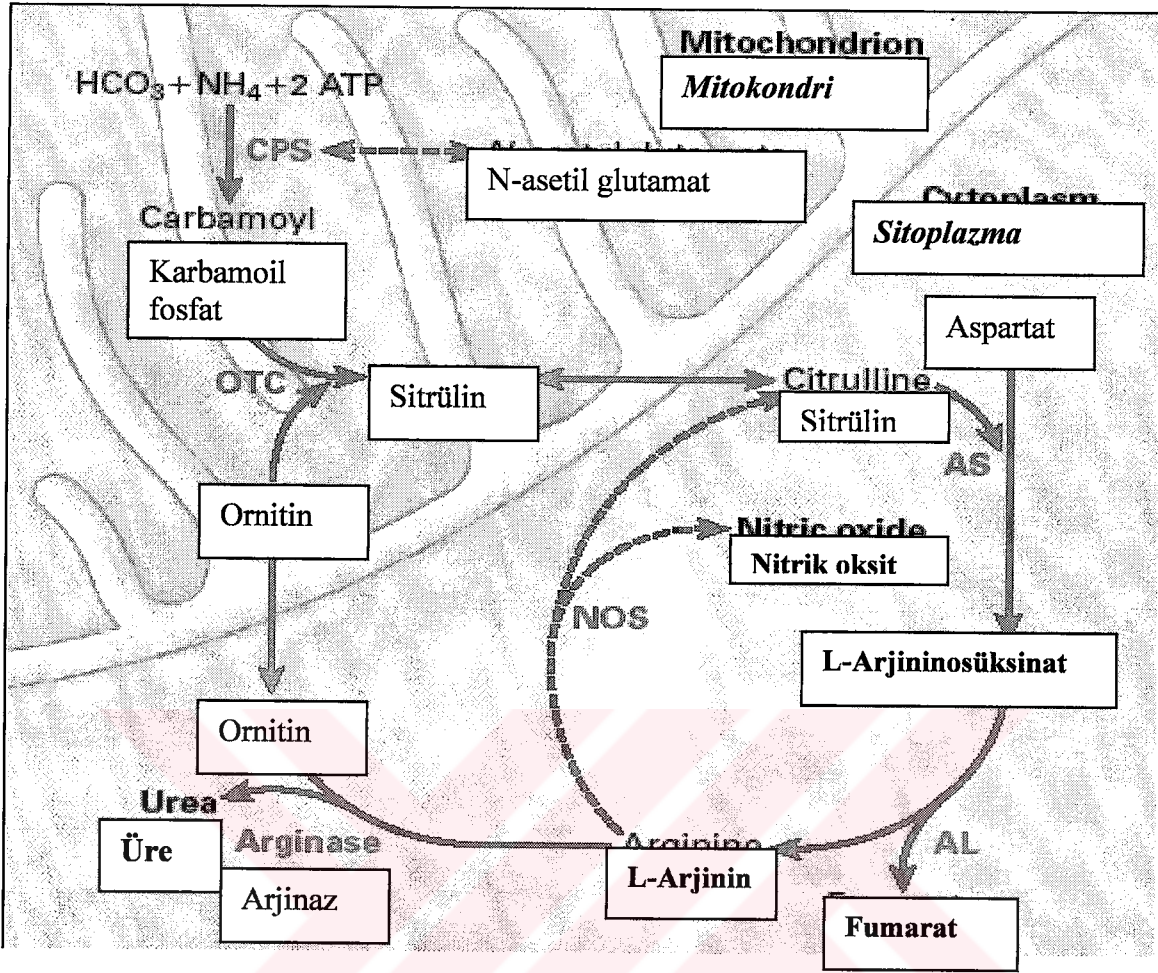
L-Arg metabolizması sonucu oluşan üç ürün transmitter molekül görevi görür. Bunlar NO, glutamat ve agmatindir. Diğer taraftan L-Arg; insülin, büyüme hormonu, glukagon ve prolaktin gibi hormonların sekresyonunu stimüle eder (3,30).

Bağırsaklarda L-Arg sentezi: Enteral glutamin, glutamat ve plazma glutamini yüksek miktarlarda ince bağırsaklar tarafından katabolize edilir ve intestinal L-Arg veya sitrülün sentezinde kullanılır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda dolaşımdaki sitrülünün ana kaynağının ince bağırsaklar olduğu anlaşılmıştır. İnce bağırsak mukozasının L-Arg sentez ve katabolizması arasındaki dengeyi sağlayan en önemli yapı olduğu belirtilmektedir. Doğumda ince bağırsaklar L-Arg sentezinin yapıldığı majör organdır. Daha sonra yavaş yavaş intestinal arjinaz artışına bağlı olarak sitrülün oluşumu başlar. Bu değişiklik, böbreklerin giderek artan sitrülünden L-Arg sentezleme kapasitesi ile kompanse edilir. Glutamin, glutamat ve prolin intestinal L-Arg ve sitrülün sentezinde en önemli prekürsör maddelerdir (3).

Böbrekte L-Arg sentezi: Erişkin memelilerde L-Arg'in yaklaşık %60'ı böbreklerde sentezlenir. Bunun için sitrülün kandan alınır ve proksimal kıvrımlı tübüllere L-Arjininosüksinat sentaz ve L-Arjininosüksinat liyaz enzim reaksiyonlarıyla L-Arg'e dönüştürülür. Bu şekilde in vivo L-Arg sentezinin ince bağırsak gibi diğer organlar tarafından sitrülün sentezi ile sınırlı olduğu anlaşılmıştır (29).

Karaciğerde arjinin sentezi: Hepatik L-Arg sentezi periportal hepatositlerdeki üre döngüsünde gerçekleşmektedir. Sağlıklı insanlarda üre oluşumu, NO ve kreatin oluşumundan daha fazladır. Hepatik L-Arg sentezi, ancak ornitin gibi ara ürünler tarafından üre döngüsünün aktive edilmesi halinde mümkündür. Hem bu ara ürünler arasındaki etkileşim, hem de karaciğer hücrelerindeki yüksek arjinaz nedeniyle karaciğerde net L-Arg sentezi çok azdır veya yoktur (29).

L-Arg biyosentez yolu, karaciğer dışındaki çeşitli hücrelerde NO sentezi için gerekli substratların kaynağını oluşturur. NO oluşumu sırasında açığa çıkan sitrülün, sitrülün/NO veya L-Arg/sitrülün döngüsü olarak adlandırılan metabolik yolda L-Arg oluşumu için tekrar kullanılabilir (3).

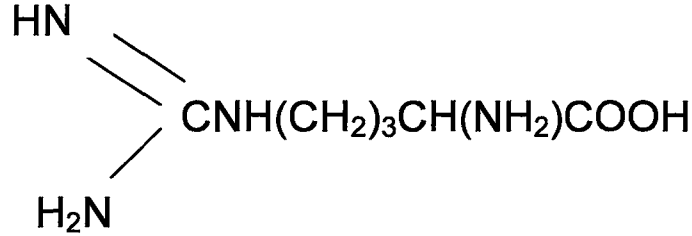


Şekil 2.3. Üre siklüsü ve NO yolunda enzimler ve ara ürünler.

Üre siklüsünde yer alan mitokondrial enzimler sadece karaciğerde bulunurlar. Sitoplazmik enzim olan arjininosüksinat sentaz ve arjininosüksinat liyaz ayrıca endotel hücrelerinde de bulunur ve daha fazla NO sentezlenmesi gerektiğinde sitrülini L-Arg'e çevirirler (54). (CPS: karbamoil-fosfat sentetaz, NOS: nitrik oksit sentaz, OTC: ornitin transkarbamoilaz, AS: L-Arjininosüksinat sentaz, AL: L-Arjininosüksinat liyaz.)

Yapılan çalışmalarda makrofajlarda NO ve L-Arg biyosentez kapasitesinin indüklenebildiği anlaşılmıştır. Bunun karaciğer dışı hücrelerde ASS (L-Arjininosüksinat sentaz) ve iNOS (indüklenebilir NOS) indüksiyonu ile olduğu bilinmektedir. L-glutamin ve hipoksi, NO sentezleyen hücrelerde L-Arg sentezinin fizyolojik düzenleyicileridir. L-Arg sentezinin glutamin tarafından inhibisyonu, NO oluşturan endotel hücreleri, serebral perivasküler nöral doku ve sıçan periton

makrofajlarında gösterilmiştir. Bu inhibisyonun sitrülün alımındaki ve ASS aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipoksinin endotel hücrelerinde ASS aktivitesini azaltarak L-Arg sentezini inhibe ettiği belirtilmektedir.



Şekil 2.4. L-Arjinin'in kimyasal yapısı.

L-Arg'in bir molekülünde dört nitrojen atomu bulunmaktadır bu nedenle hayvanlarda ve insanda nitrojen taşıyıcısı olarak görev yapar (Şekil 2.4). Üre siklüsünde yer almasından dolayı amonyak temizlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır (3).

Diyetle alınan L-Arg hızla ince bağırsaklardan emilir. Yaklaşık olarak yarısı burada hemen ornitine çevrilir ve bu işlem arjinaz enzimi ile gerçekleşir (31). L-Arg; NO, kreatin, agmatin ve ornitine dönüşmesinin yanı sıra t-RNA ile birleşerek protein sentezine de girebilir(3).

Etki mekanizması

L-Arg, hayvanlarda ve insanlarda endokrin sistem üzerine, özellikle adrenal ve pitüiter bezlere etki etmektedir. L-Arg alımının katekolaminlerin, insülinin, glukagonun, prolaktinin ve büyüme hormonunun salımını arttırdığı uzun süredir bilinmektedir (32-36). En çok kabul gören mekanizma; L-Arg'in vücutta NO'e dönüştüğü ve NO üzerinden fizyolojik olaylara etki ettiği şeklindedir. L-Arg potent bir immünomodülatördür. L-Arg takviyesi kanser hastalarında immünfonksiyonu artırır ve ameliyat sonrası enfeksiyonları azaltır, ayrıca hücre adezyon moleküllerinde ve proenflamatuar sitokinlerin miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (37). Meme kanserli hastalara üç gün, günde 30 gr L-Arg verilmesi, doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayısını, lenfositlerin mitojenik aktivitesini ve lenfokin aracılı öldürücü hücre sitotoksitesini belirgin şekilde arttırmıştır (37,38). L-Arg, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, preeklampsi, kanser, gastrit ve peptik

ülser, infertilite ve demans gibi farklı konulardaki klinik çalışmalarda araştırılmıştır (3).

2.3. Nitrik oksit (NO)

Vasküler tonus nöral ve humoral birçok faktör tarafından düzenlenir. Bu faktörler arasında yer alan EDRF (endotel kaynaklı gevşeme faktörü)'ün varlığı ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki (39) tarafından tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Daha sonra Palmer ve arkadaşları (40) EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu ortaya koymuşlardır. Günümüzde NO'nin vasküler endotelden sürekli olarak salıverildiği ve böylece vasküler tonusun regülasyonunda önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. NO endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlenmekte olup vasküler tonusun düzenlenmesi yanında bir mediatör olarak nöronal iletim, immün cevap ve hücre sel adezyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda da önemli fonksiyonlara sahiptir. Oldukça aktif bir molekül olan NO'nin vasküler endotel dışında farklı yapıdaki hücreler tarafından da sentezlenebilmesi, bu maddenin endojen kontrol mekanizmalarında önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle NO, son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan konular arasına girmiştir.

2.3.1. NO oluşumu

Nitrik oksit düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-Arg amino asidinin nitrojeninin, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir. Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, flavin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiyopterin) ihtiyaç duyulmaktadır (41).

Nitrik oksit sentezine aracı olan NOS enziminin nöronal, endotelial ve immünolojik (indüklenebilir) olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bunlardan nöronal ve endotelial izoformlar yapısal NOS (cNOS) şeklinde isimlendirilmiştir. İzoformlar elde edildiği hücre isimlerine göre adlandırılır. Nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) kalsiyum bağımlıdır. İmmunolojik NOS ayrıca

indüklenebilir NOS olarak da bilinir, immunolojik olaylardan ve nöronal zedelenmeden sonra üretilir.

2.3.2. Yapısal NO-sentaz (cNOS)

Hücre içinde sürekli bir şekilde var olan ve vasküler tonus ile nöronal aşırım için aralıklarla ve küçük miktarlarda NO üreten sistemdir. Nöronal yapılar, endotel hücreleri, endokard, miyokard ve trombositlerde bulunur. Kofaktör olarak Ca^{+2} /kalmoduleline bağımlı olup intraselüler Ca^{+2} düzeyini yükselten agonistlerle aktive edilir. Ca^{+2} 'un yükselmesi kalmodulinin NOS'a bağlanmasını uyarır ve süratli bir şekilde pikomolar düzeylerde NO sentezlenir. Ca^{+2} 'la şelasyon yapan maddeler ve kalmodulin inhibitörleri ile bu şekilde oluşan NO sentezi önlenir (42).

2.3.3. İndüklenebilen NO-sentaz (iNOS)

Endotoksin ve sitokinler (interlökin-1, tümör nekroze edici faktör, interferon gama) tarafından indüklenebilen ve indüklendiğinde daha uzun sürede ve büyük miktarlarda NO üreten, Ca^{+2} 'dan bağımsız bir sistemdir. iNOS, makrofajlarda, epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunur (42).

L-Arg'den NO oluşumu, N-monometil-L-Arg (L-NMMA), N-nitro-L-Arg metil ester (L-NAME), N-nitro-L-Arg (L-NA), N-amino-L-Arg (L-NAA) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) gibi ajanlar tarafından kompetitif olarak inhibe edilebilir (43).

Sentezlenen NO hücre membranları arasına difüze olur. Depolanma mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. NO dokularda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda çabuk bir şekilde yıkılır. NO'nin eliminasyon yarılanma süresi dokuya ve türe göre değişmek üzere 10-60 saniye arasında bulunmuştur. Süperoksit dismutaz enziminin ortama katılması NO'nin inaktivasyonunu hızlandıran serbest oksijen radikallerini nötralize eder. NO yıkımı yavaşlar ve etkisi potansiyalize edilir (44).

2.3.4. NO'in fizyolojik etkileri

Nitrik oksit lipofilik bir maddedir. Bu nedenle vasküler endotelden düz kas hücrelerine kolaylıkla geçerek guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanır. Bu enzimi aktif hale getirip düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini yükseltir. cGMP miktarının artması vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna neden olur (45).

İnsanlarda NO bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salıverilir ve oluşturduğu vazodilatör etki ile damar tonusunun düzenlenmesine katkıda bulunur. L-NMMA verilerek NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan, kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği bulunmuştur. Bu olay L-Arg verilerek tersine çevrilebilir (45).

Venlerin arterlere göre genellikle daha düşük miktarlarda NO salıverdikleri bulunmuştur. Nitekim, koroner bypass ameliyatlarında yerleştirilen a. mammae interna greftlerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, arter endotelinin NO sentez ve salıverme kapasitesinin venlere göre daha yüksek olması ile açıklanmıştır (46).

Nitrik oksit bazal vasküler tonusun sağlanmasına ilaveten, trombosit aktivasyonunun önlenmesinde, endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında ve miyokard kontraktilesinin regülasyonunda önemli role sahiptir. Bu nedenle NO yetersizliğinde deney hayvanlarında hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıkların daha hızlı geliştiği gösterilmiştir (47). NO'in fibroblastlarda ve kültürü yapılan düz kas hücrelerinde mitozu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu antiproliferatif etki NO'in ateroskleroz gelişimini önleyici etkisine katkıda bulunabilir.

Beyinde belirli nöronlarda NO sentezlenmesi, bu maddenin nörotransmitter işlevi yapabileceğini de düşündürmektedir (48). Deney hayvanlarında elde edilen sonuçlar NO sentezinin engellenmesi ile öğrenme yeteneğinin azaldığını ortaya koymaktadır. NO'in görme, koklama, ağrı ve açlık duygusunu algılamada da rolü olabileceği bildirilmiştir (43). Otonom sinir sistemi ile ilişkili bir periferik "nitrejik" sistemin varlığını ortaya koyan kanıtlar da elde edilmiştir.

Nitrik oksit beynin bazı hücreleri tarafından L-Arg-sitrülin çevrimi ile NOS enzimi tarafından üretilir. NO üretimi glutamat ve bağımlı uyarıcı yüzey reseptörleri aracılığı ile özellikle kalsiyumun hücre içine alınımı ve kalmoduline bağlanmasını sağlar. NO birçok metabolik olaya katılır. Bunlardan biri de bir ikincil mesajcı olan guanilat siklazın aktivasyonu olup siklik glutamik monofosfat oluşturmaktır. NO miktarında artış olması Ca ve eksitatör aminoasitler için de geçerli olduğu gibi bir nörotoksik ajan gibi davranabilir. Erişkin hayvanlarda yapılan çalışmalarda fokal serebral iskemiye NO eşlik eder ve NOS aktivitesinin inhibe edilmesi hücre kaybının şiddetini azaltır. nNOS ve iNOS'un serebral iskemiden kaçınmak için farmakolojik inhibisyonu koruyucudur, ancak eNOS'un inhibisyonu beyin zedelenmesini artırır.

Farelerde genetik olarak nNOS ve iNOS'un yokluğu vasküler inmeye karşı fareleri daha dirençli kılarken , eNOS'u olmayan farelerin vasküler tıkanıklık sonrası enfarkt hacimlerinde artış gösterilmiştir (2). Beyinde NO iskemik endotel nöronlar, reaktif glial ve infiltre olmuş enflamatuar hücreler tarafından salınır. NO hızlıca süperoksit ile birleşir ve peroksinitröz asit oluşturur. Bu asit iki güçlü oksidan maddeyi meydana getirir; hidroksil radikali ve nitrojen dioksit radikali. NO fazlalığı DNA sarmallarının kırılmasına ve nöronal apoptozisin indüklenmesine yol açar. NO toksisitesi daha çok NMDA reseptörü üzerinden olur. NMDA nörotoksitesinin de %80'i NO ile ilgilidir. NO fonksiyonlarının nörotoksin olarak mekanizma göstermesi çok çeşitli olabilir. Serbest radikal olmasından dolayı diğer serbest radikallerle birleşebilir. Daha aktif olan hidroksil radikali gibi radikalleri oluşturabilir. NO ayrıca glikolitik bir enzim olan gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz enzimini inaktive eder. NO krebs siklusu enzimlerinden akonitazı inhibe eder. Bu nedenle oksidatif metabolizmaya da zarar verir. NOS içeren nöronların bir sıradışı özelliği de hipoksi ve iskeminin yol açtığı hasara dirençli olmalarıdır. Bu koruyucu mekanizma hücre glutamat bağımlı reseptörlerle ilgili olabilir (2). NO bilinen diğer klasik nörotransmitterlerden farklıdır, gerektiği yerde, zamanda ve miktarlarda sentezlenerek üretildiği hücreden dışarıya difüze olur, özel reseptörleri yoktur (49).

Sonuç olarak; NO'in güçlü bir vazodilatör olduğunu ve bu temel etkisine ilave olarak nörotransmitter, immünomodülatör ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki gösterdiğini söylemek mümkündür.

Gastrointestinal sistemde nöronal yapılarda ve pleksuslarda NOS enziminin varlığının gösterilmesi NO'nun bu sistemde gevşetici tonusa katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim, pilor stenozunda ve akalazyaya olgularında adı geçen enzimin kaybolduğu ve dolayısıyla NO sentez ve salıverilmesinin gerçekleşmediği saptanmıştır (50). Ayrıca penil ereksiyonun sağlanmasında NO'nun rolünün vazodilatör intestinal peptit ve P maddesine göre daha önemli olduğu ortaya konulmuştur (39). İnsanda uterus arterlerinde internal kalınlığın oluşumunda NO üretim ve salıverilmesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etkiye ilaveten NO'nun uterus kasılma ve gevşemede de rolü olduğu öne sürülmüştür (51).

Nitrik oksit, yukarıda belirtilen organ sistemleriyle ilgili önemli etkilerine ilaveten, immün sistemde de bazı fonksiyonların kontrolüne katkıda bulunur. Nitekim makrofajların kanser hücrelerini öldürme yeteneklerini de kapsayan sitotoksik etkileri için NO'nun gerekli olduğu gösterilmiştir. Akut ve kronik iltihap olaylarında da NO'nun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim, NO'nun iltihap dokusunda makrofajlar tarafından fazla miktarlarda sentezlenip salıverildiği bulunmuş ve böylece makrofajların enfeksiyon etkeni mikroorganizma ve parazitler üzerindeki öldürücü etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir (52).

Nitrik oksit oldukça selektif ve etkin bir şekilde pulmoner vazodilatasyon sağlar. Bu nedenle, pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda, konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, konjenital alveolar bozukluklar ve bronkopulmoner displazide inhalasyon yoluyla kullanımı gündeme gelmiştir (53).

2.3.5. Nitrik oksit ve akciğerler

Nitrojen oksitler önceleri, havada bulunan toksik bileşikler olarak kabul edilirdi. Yeni çalışmalar bu bileşiklerin endojen olarak insan akciğerlerinde de oluştuklarını göstermiştir. Endojen NO'nun akciğerde bronkodilatör, vazodilatör ve immün sistem üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (55). NO düşük konsantrasyonlarda yararlı etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlarda doku

zedelenmesine ve enflamasyonda artışa yol açar. NO bu özellikleri ile pulmoner damar hastalıkları, yenidoğanın pulmoner hipertansiyonu (PPHN), RDS ve hava yolu enflamasyonu ile giden hastalıklarda yeni tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Son zamanlarda bu gazın akciğerlerde pek çok fizyolojik fonksiyonlara ve fizyopatolojik mekanizmalara katıldığı anlaşılmıştır. NO akciğerlerde oluşur ve ekspire edilen havada saptanabilir. Kaynağı kesin bilinmemekle birlikte alveolar makrofaj ya da hava yolu epiteli kökenli olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NO'nin vazodilatör, bronkodilatör, nonadrenerjik-nonkolinerjik transmitter ve enflamatuvar aracı olarak rol oynadığı yönünde bilgiler elde edilmiştir (43). Bu özellikleri nedeni ile NO'nin akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve bazı akciğer hastalıklarının fizyopatolojisinde önemli rolü olduğu sanılmaktadır. NO hücre içinde guanilat siklazı aktive eder ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) artar. Bu NO'nin pek çok nörojenik ve kardiyovasküler etkilerinin nedenidir (56). NO'nin cGMP'den bağımsız etkisi olduğuna ilişkin yayınlar da vardır (57), ancak bu konu henüz yeterince açık değildir.

Demir ve demir içeren bileşiklere güçlü bağlanma afinitesi gösteren NO, lipofilik yapısı sayesinde salgılandığı endotelden ya vasküler düz kas tabakasına geçer ya da dolaşıma karışır. Difüzyon yoluyla vasküler düz kas hücrelerine geçen NO bu hücrelerdeki guanilat siklaz enziminin demiri ile reaksiyona girip siklik guanozin monofosfatı oluşturur. cGMP düz kas hücresinin relaksasyonunu, dolayısıyla da damarın dilatasyonunu sağlar ki bunun sonucunda pulmoner yatağın o bölümünde basınç düşer ve o bölgeye daha fazla kan gelir (pulmoner vazodilatasyon). Öte yandan dolaşıma karışan NO demir içeren hemoglobin molekülüne bağlanıp methemoglobini oluşturur (58,59). Oluşan hemoglobin hızla methemoglobin redüktaz enzimi ile hemoglobin, nitrat ve nitrite dönüşür ki NO'nin son ürünleri olan bu moleküller demire afiniteleri olmadığından aktif maddeler değildirler, yani sistemik dolaşımda vazodilatasyona yol açmazlar. Bu şekilde sistemik hipotansiyon oluşturmaksızın yapılan vazodilatasyona selektif pulmoner vazodilatasyon diyebiliriz. Pulmoner vazodilatasyon vücutta hava yollarında endojen olarak salgılanan NO sayesinde oluşan fizyolojik bir olaydır ve patolojik pulmoner hipertansiyon durumunda inhale nitrik oksit tedavisinin temelini oluşturmaktadır (60).

NO'nin endojen olarak salınmasının pulmoner vazokonstriksiyonu önleyici bir mekanizma olduğu anlaşılmaktadır (61). NO akciğer damarlarında seçici olarak vazodilatasyon yapmaktadır. Çünkü kana geçince hızla hemoglobinle birleşen NO inaktive olur ve sistemik vazodilatasyon oluşturmaz. Sonuçta NO salınımı hipoksiyi azaltmaktadır (62). NO'nin vazodilatör etkisinin inhalasyonla oluşturulabileceği düşünülmüş ve bu konuda hem insan hem de hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerlerde vazodilatör etki izlenmiştir (63). Pulmoner hipertansiyonlu yenidoğan bebeklerde oksijen değişiminde ve parsiyel oksijen basıncında önemli düzeltilmeler saptanmıştır (5-9,64).

Sonuç olarak NO endojen olarak oluşan, akciğerlerde seçici vazodilatör ve bronkodilatör etkisi olan, enflamasyona ve doku zedelenmesine de yol açabilen bir bileşiktir. Bu bileşiğin inhalasyon yolu ile kullanımı son on yılda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde başarı ile gerçekleştirilmiş, klinik etkinliği kanıtlanmış ve bu konuda çok sayıda bilimsel araştırma yapılmasına neden olmuştur.

2.4. Klinik çalışmalarda L-arginin

Nitrik oksitle ilgili yapılan çalışmalara paralel olarak NO'nun prekürsörü olması nedeniyle L-Arg ile ilgili yapılan araştırmalarda da artış olmuştur. L-Arg ağırlıklı olarak NEK, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ve RDS'de de çalışılmıştır.

Nekrotizan enterokolit çoğunlukla prematüre bebeklerde görülen, iskemi, bakteriyel kolonizasyon ve mama ile beslenmenin neden olduğu mukozal zedelenmenin eşlik ettiği ancak patogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Bağırsak nekrozunun ilerleyişini bu faktörlerin arttırdığı düşünülmektedir (65-67). L-Arg'den sentez edilen NO bazal vazodilatör tonusun ayarlanmasında görev yapmaktadır. Gastrointestinal sistemde NO düz kas gevşemesinde ve mukozal kan akımının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (43). Enflamasyon ve zedelenme durumunda mukozal dolaşımın ve bağırsağın bariyer fonksiyonunun yerine getirilmesinde NO'nin kritik bir önemi vardır (68-69). Hayvan çalışmalarında NO sentezinin inhibe edilmesi ile bağırsak sistemindeki iskeminin, kimyasal ajanlar, hipoksi ve trombosit aktive edici faktör ile indüklenmesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (70-74). Bu etkiler dışarıdan verilen NO ile azalmıştır (70-72). Bir

NEK hayvan modelinde L-Arg infüzyonu bağırsak zedelenmesini azaltmış ve bu amino asitin tedavi amaçlı kullanımı gündeme gelmiştir. NEK'li hastalarda kan L-Arg konsantrasyonlarına bakılmış ve tanı aldıkları anda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (4). Aynı araştırmacılar NEK hastalarına L-Arg süplementasyonu yapılmasının NEK insidansını azalttığını göstermişlerdir (75). L-Arg süplementasyonunun NEK gelişimini engellediği birçok araştırmacı tarafından destek görmüştür (76).

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, pulmoner damar direncinin artması ile karakterize mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. NO'in inhale yolla verilmesi akciğerlerde seçici olarak vazodilatasyona yol açar ve PPHN'li bebeklerde bu ilaç tedavide kullanılmaktadır. On PPHN'li bebek ile sekiz kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada (77) PPHN'li bebeklerde L-Arg düzeyleri ortalama $32 \pm 14 \mu\text{M/L}$, kontrol grubunda ise ortalama $52 \pm 20 \mu\text{M/L}$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların diğer amino asit düzeyleri de ölçülmüş ancak bunlar arasında farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışmada (78) PPHN'li bebeklerde L-Arg düzeyleri ile iNO tedavisine cevabın farklı olup olmadığı araştırılmış ancak ne zamanında doğan ne de prematüre bebeklerde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Respiratuar distres sendromunda da L-Arg düzeyleri çalışılmış, L-Arg düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak sistemik kan basıncı ile benzer ilişki bulunmamıştır (5). Bu çalışmada sadece RDS'li bebekler çalışmaya alınmış kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma grupları

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen toplam 30 prematüre bebek alındı. Bu bebeklerin 17'si RDS tanısı alan hastalardı ve hasta grubunu oluşturdu. RDS tanısı; yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, CPAP dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, tipik akciğer radyografik bulguları ve arteriyel kan gazları ile kondu (2). RDS dışında başka hastalığı olan bebekler (nekrotizan enterokolit şüphesi olan veya kan kültürlerinde üreme tespit edilenler dahil) çalışmaya alınmadı. RDS geliştirmeyen ve diğer yönlerden de sağlıklı olan 13 prematüre bebek kontrol grubunu oluşturdu.

Gerek çalışma gerekse kontrol gruplarındaki bebeklerin hiçbirisinin annesinde gebeliği sırasında diyabetes mellitus, korioamniyonit, erken membran rüptürü, preeklampsi, eklampsi, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısında azalma) sendromu yoktu.

Hem hasta hem de kontrol grubunun gebelik haftaları; annelerinin son adet tarihine, prenatal ultrasonografi bulgularına ve postnatal Ballard skorlama sistemine göre (79) değerlendirilerek belirlendi. Her iki grubun anne yaşları, Apgar skorları, doğum şekilleri (sezaryen/vajinal), doğum sırasında resüsitasyon gerekip gerekmediği, doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri kaydedildi. Her iki grubun yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında sistolik ve diyastolik tansiyonları belirli aralıklarla ölçüldü. Her iki grubun doğumdan sonraki ilk gün içinde bakılan hemoglobin değerleri gr/dl cinsinden, tam kan sayımları sonuçlarına bakılarak kaydedildi.

Hasta grubundaki bebeklerde kord kan gazı değerleri (pH ve baz açığı), surfaktan ihtiyacı (hastaya uygulanan toplam doz sayısı), akciğer grafilerindeki bulguların şiddetine göre sınıflandırılması (ağır, orta, hafif) (2), hastaya uygulanan pozitif basınçlı ventilasyonun (CPAP dahil) süresi ve hastanede kalma süresi kaydedildi. Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine geldikleri ilk dakikalarda bakılan pulse oksimetre ile oksijen saturasyonları (SaO₂: Hemoglobinin oksijen saturasyonu) saptandı. Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine geldiklerindeki ve kan L-Arg düzeyi için örnek alınışı sırada kan basınçları, oksijen saturasyonları

ve uygulanan ventilasyon parametrelerine bakılarak ortalama hava yolu basınçları (MAP) ve hastanın alveollerindeki oksijenin kana geçmesini gösteren indekslerden en yaygın kullanılanı olması nedeniyle, oksijenasyon indeksleri (OI) hesaplandı. MAP ve OI hesaplamalarında aşağıdaki formüller kullanıldı (79,80).

$$\text{MAP} = [(\text{PIP} \times \text{TI}) + (\text{PEEP} \times \text{TE})] / (\text{TI} + \text{TE})$$

$$\text{OI} = (\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$$

FiO₂: İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu (%)

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı (mmHg)

PIP: En yüksek inspirasyon basıncı (cmH₂O)

PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç (cmH₂O)

TI: İnspirasyon süresi (sn)

TE: Ekspirasyon süresi (sn)

3.2. Kan örneklerinin alınması

Çalışmaya alınan bebeklerde hasta grubunda umbilikal arter veya ven kateterinden, kontrol grubundaki bebeklerden ise rutin laboratuvar incelemeleri (kan şekeri gibi) sırasında Guthrie testi için kullanılan (Blood collection cards) kağıtlar üzerine dörder damla kan örneği alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin gebelik yaşlarının küçük olması nedeniyle yaşamın ilk saatlerinde, yakından izlenmeleri gerektiğinden ve bu sürede ağızdan yeterli alamadıkları için parenteral sıvı takıldığından bu girişim uygulanmadan ve herhangi bir ilaç veya besin verilmeden önce kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındığı sırada bebeklerin hiçbirisinin şiddetli asidozu (umbilikal arter pH'sı <7.10) yoktu. Alınan kan örnekleri kapalı ortamda, oda sıcaklığında (20-25°C), ışıktan korunarak kurumaya bırakıldı. Bu örnekler kağıt zarflar içinde saklandı ve bu şekilde laboratuvara ulaştırıldı.

3.3. Örneklerin incelenmesi

Alınan kan örneklerinde L-Arg düzeyleri, ardışık kütle spektrometrisi (tandem mass spectrometry) yöntemi ile incelendi.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi için “SPSS for Windows© 11.5” programı kullanıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İlk olarak verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri incelendi, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin ortalamaları “Mann-Whitney U testi” ile, dağılımı normal olan verilerin ortalamaları ise “Independent t-test” ile karşılaştırıldı, p değerlerinin 0.001’den küçük olması anlamlı kabul edildi. İki farklı parametre arasında korelasyon olup olmadığına “Pearson correlation coefficient” testi ile bakıldı. İki grup arasında yüzde cinsinden farklılık olup olmadığı, “iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi” ile karşılaştırıldı.



4. BULGULAR

Hasta grubundaki bebeklerden (n=17), 13'ü (%76.4) erkek, dördü (%23.6) kızdı. Bu grubun 15'i (%88.2) sezaryen, ikisi (%11.8) vajinal yolla doğmuştu. Annelerine prenatal kortikosteroid verilen bebek sayısı 11 (%64.7) idi. Sadece bir bebeğin (%5.8) annesine iki doz kortikosteroid verilmişti. Kontrol grubunun (n=13) bebeklerin ise sekizi (%61.5) erkek, beşi (%38.4) kızdı. Kontrol grubundaki bebeklerin dokuzu (69.2) sezaryen, dördü (%30.8) vajinal yolla doğurtulmuştu; bu grupta beş (%38.4) bebeğin annesine prenatal kortikosteroid uygulanmıştı. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n=17)	Kontrol grubu (n=13)	p
Gebelik yaşı (hafta)	29.9±1.1	31.0±0.95	
Doğum ağırlığı (gr)	1291 ±362	1533±203	>0.05
Apgar skoru (5. dakikada)	7.2±1.1	8.1±0.7	<0.001
Cinsiyet (erkek/kız)	13/4	8/5	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	14.2±1.5	13.7±1.0	>0.05
Hematokrit (%)	41.5±5	42.3±4.3	>0.05
Anne yaşı (yıl)	30.5±4.1	29.4±3.5	
Kan L-Arg düzeyi (µM/L)	33.0±11.5	79.0±23.0	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	52.8±4.0	51.0±1.7	>0.05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	25.5±3.1	25.8±1.6	>0.05

Hasta grubunun kan L-Arg düzeyi ortalama $33.0 \pm 11.5 \mu\text{M/L}$ iken kontrol grubunun kan L-Arg düzeyi ortalama $79.0 \pm 23.0 \mu\text{M/L}$ idi. Hasta ve kontrol gruplarının L-Arg düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$). Her iki grubun kan L-Arg düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4.1’de grafik olarak gösterilmiştir.

Hasta grubunda gebelik yaşı ortalama 29.9 ± 1.1 , kontrol grubunda ise 31.0 ± 0.95 idi. Her iki grupta gebelik yaşları ile L-Arg düzeyleri arasında bir korelasyon gözlenmezken, bütün hastaları değerlendirdiğimizde L-Arg düzeyi ile gebelik yaşı arasında korelasyon olduğu görüldü, gebelik yaşının azalması ile L-Arg düzeyleri de düşme gösteriyordu ($r = 0.383$, $p = 0.036$, Şekil 4.2).

Hastaların sistolik kan basıncı ortalama 52.8 ± 4.0 mmHg, diyastolik ise ortalama 25.5 ± 3.1 mmHg ölçüldü. Her iki grup arasında kan basınçları yönünden anlamlı bir fark gözlenmezken, bütün bebeklerde L-Arg ile kan basınçları arasında bir korelasyon saptanmadı ($r = -0.190$, $p = 0.273$).

Hastaların radyografik incelemelerinde; akciğer grafilerinde dört (%23.5) hastada hafif, dokuz (%52.9) hastada orta ve altı (%35.2) hastada ağır RDS bulguları saptandı.

Hasta grubunun ($n = 17$) diğer özelliklerini değerlendirdiğimizde; kord kan gazında bakılan pH’nın ortalama 7.27 ± 0.07 olduğu, baz açıklarının ortalama -4.35 ± 1.93 mEq/L olduğu görüldü. Hasta grubunda en düşük pH değerinin 7.10 olduğu görüldü.

Hastalardan L-Arg düzeyi için örnek alındığı sırada nabız oksimetre ile bakılan saturasyonlarının ortalama değeri 77.7 ± 8.6 iken, saturasyonu en düşük olan hastanın % 68, en yüksek olan hastanın ise % 92 idi.

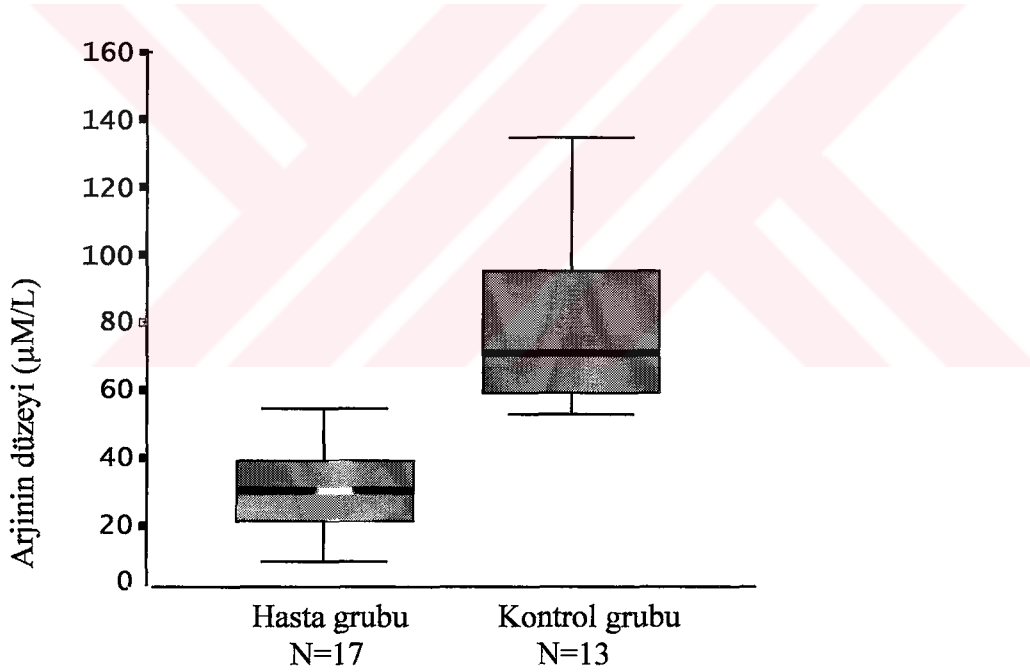
Hastaların oksijenasyon indekslerinin (OI) ortalama değeri 7.23 ± 0.99 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{PaO}_2$ olarak hesaplandı. Bu değerler hastalarda 6 ile $9.4 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{PaO}_2$ arasında değişiyordu.

Hasta grubunda bakılan parametrelerden L-Arg düzeyleri ile OI’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters orantılı bir ilişki bulundu ($r = -0.732$, $p = 0.001$, Şekil 4.2).

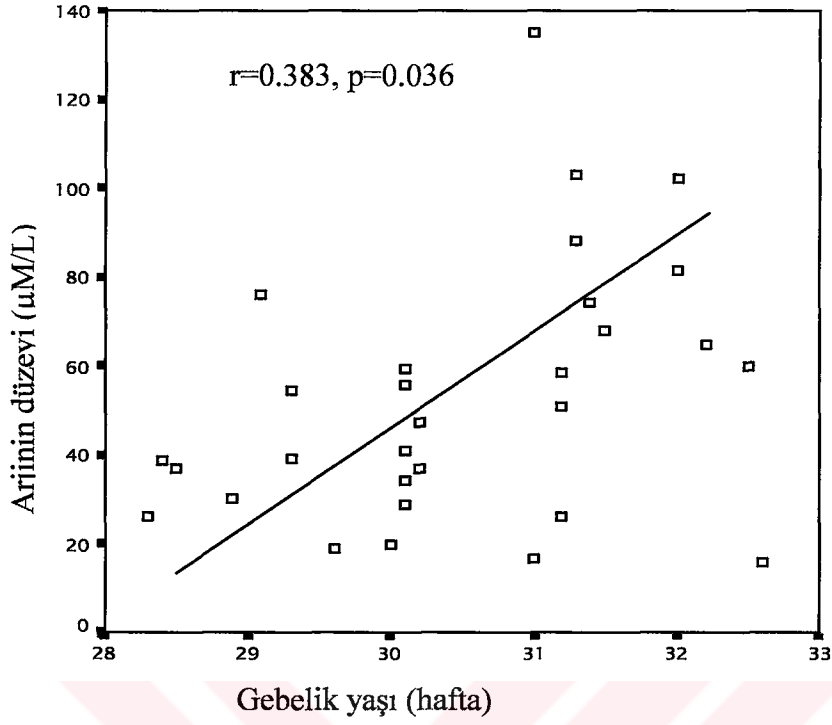
Surfaktan tedavisi doz sayısı ele alınarak değerlendirildiğinde; sekiz (% 47.0) hastaya tek doz, yedi (%41.1) hastaya iki doz ve geri kalan iki hastanın birine (%5.8) üç, diğerine (%5.8) dört doz ilaç uygulanmıştı. Surfaktan ihtiyacı ile L-Arg düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı ($p=0.489$, Tablo 4.2)

Hastaların ortalama 26 ± 8.1 gün hastanede kaldıkları; en kısa sürede taburcu olan hasta 11 gün serviste izlenmişken, en uzun sürede taburcu olan hastanın ise 50 gün serviste yattığı görüldü. Hastalara ortalama 46 ± 15 saat pozitif basınçlı ventilasyon uygulandığı, bu sürenin en kısa olduğu hastada 31 saat iken en uzun olduğu hastada 92 saat olduğu belirlendi.

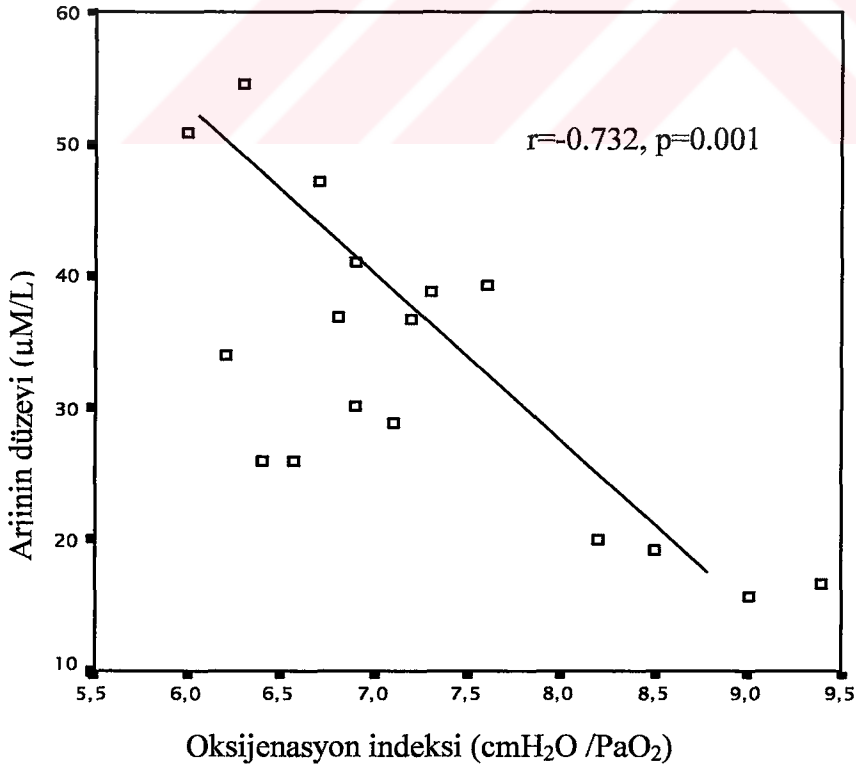
L-Arg düzeyleri, ventilasyon süresi ve hastanede kalış süresi ile de ters orantılı bir ilişki gösteriyordu ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0.282$, $p=0.272$).



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında arjinin düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.2. L-Arjinin düzeyleri ile gebelik yaşı arasındaki ilişki.



Şekil 4.3. L-Arjinin düzeyleri ile oksijenasyon indeksi arasındaki ilişki.

Tablo 4.2. Surfaktan gereksinimi ve L-Arg düzeyleri.

Surfaktan gereksinimi	L-Arg ($\mu\text{M/L}$)
Tek doz (n=8)	32.9 \pm 12.2
İki doz (n=7)	28.2 \pm 14.9

Hasta grubunda üç (%17.6) bebekte patent duktus arteriozus (PDA) tespit edildi. Bu üç hastaya da intravenöz indometazin tedavisi uygulandı. On dört hastaya yapılan ekokardiyografik incelemede diğer doğuştan kalp hastalıkları görülmedi. Hiçbir bebekte klinik olarak anlamlı pulmoner hipertansiyon tespit edilmedi. Hasta grubunun hepsine (n=17), servise kabul edildikleri ilk günden itibaren ampicilin ve aminoglikozitten oluşan antibiyotik kombinasyonu başlandı. Hastaların beşine (%29.4) on günden daha uzun süre antibiyotik tedavisi verildi.

Vakaların iki (%11.7)'sinde ekstübasyon sonrası alınan entübasyon kanül kültüründe *Streptococcus constellatus* üremesi oldu. Klinik açıdan anlamlı kabul edilmeyen bu üremeler için hastalara ek bir tedavi verilmedi. Hasta grubundan üç (%17.6) bebekte beslenme sonrası karın distansiyonu gelişti ancak radyografik ve klinik olarak nekrotizan enterokolit (NEK) tanısı konulmadı, birkaç gün beslenmelerine ara verilen hastaların daha sonra tekrar oral beslenmelerine başlandı. Hasta grubunda toplam 13 (%76.4), kontrol grubunda yedi (%53.8) bebekte indirek hiperbilirübinemi gelişti, bu hastalara fototerapi uygulandı, hiçbir bebeğin kan değişimi tedavisine gereksinimi olmadı.

Hasta grubunun üçünde (%17.6) oksijen ihtiyacı on günden daha uzun sürdü ancak oksijen bağımlılığı iki haftayı geçen hastamız olmadı. Yapılan diğer incelemelerde; iki (%11.7) hastanın kranial ultrasonografilerinde şüpheli intrakraniyal kanama saptanırken, tekrar edilen ultrasonografilerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Bütün bebekler (n=30) içinde gebelik haftaları otuz iki haftanın altında olan 25 (%83.3) bebeğe göz dibi muayenesi yapıldı. Hiçbir bebeğin izlemlerinde prematürel retinopatisi (ROP) ile ilgili bir tedaviye gereksinimi olmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda RDS olan prematüre bebeklerle RDS olmayan prematüre bebeklerin L-Arg düzeyleri karşılaştırılmış, RDS geliştirmiş olan bebeklerde L-Arg düzeyleri düşük bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışma olması ve yöntem olarak ardışık kütle spektrometrisi (tandem mass spectrometry) kullanılması bakımından çalışmamız ilktir.

Yöntem olarak çok küçük prematüre bebeklerden kan örneği alınması zordur ve bazen miktar olarak alınacak kan örneğinin vücut ağırlığına oranının fazla olması nedeniyle tam kan ve plazma örnekleri alındıktan sonra bebeklerin kan desteğine ihtiyaçları olmaktadır. Bu nedenle bir damla kanın yeterli olduğu, kan toplama kağıdındaki örnekler ile yaptığımız çalışma, bebeklerden rutin incelemeler sırasında (kan şekeri, hematokrit gibi) alınan kan örneklerinden daha fazla olmamıştır.

Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda RDS'de L-Arg düzeyleri ile sistemik kan basıncı ile ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (5). Ancak bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamış, aynı grup içinde bakılan OI ile L-Arg düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca hastaların ventilasyon süreleri, hastanede kalış süreleri de hesap edilmiş bu iki parametre ile birlikte OI'lerinin de L-Arg düzeyleri arasında ters bir orantı olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda L-Arg düzeylerinin diğer faktörlerden (beslenme, parenteral sıvı, ilaç) etkilenmemesi için yaşamın ilk saatlerinde, bebekler herhangi bir tedavi veya sıvı almadan önce kan örnekleri alındı. Ancak diğer çalışmalarda hastalardan farklı günlerde alınan örnekler (üçüncü, yedinci ve 14. gün gibi) beslenme ve parenteral beslenme ile alınan amino asit ve L-Arg miktarları hesap edilerek sonuçlara ulaşılmıştır (5). Bu nedenle bu tip çalışmalarda kan amino asit düzeyleri bir çok faktör tarafından etkilenmiştir diyebiliriz. Bizim çalışmamızda ise örneklerin

mümkün olan en kısa sürede alınması ile bu etkilenme en aza indirilmeye çalışılmıştır.

Yapılan çalışmalarda ve klasik kitaplarda gebelik yaşı ile kan arjinin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığına dair bir bilgiye rastlamadık. Evans ve arkadaşlarının (81) çalışmasına göre, gebelik haftaları 32 ile 42 hafta arasında değişen bebeklerin kan L-Arg düzeyleri birbirine yakınlık göstermiştir. Bir diğer çalışmada (78) PPHN'li bebeklerin karşılaştırılmasında zamanında ve prematüre doğan bebekler arasında fark olmazken PPHN'li bebeklerde farkın anlamlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda gebelik yaşı ile L-Arg düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda yorum yapmaktan kaçındık, çünkü bu yorumun yapılabilmesi için zamanında doğan bebeklerin de çalışmaya katılması, hasta sayısının artırılması ve bütün bebeklerden kord kanından alınan örneklerle çalışma yapılması gerektiğini düşündük ancak bizim bulgularımıza göre gebelik haftası ile kan L-Arg düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki söz konusu idi.

Klasik kitaplarda kan L-Arg düzeylerinin normal sınırları 42-148 $\mu\text{M/L}$ (82), kord kanından bakılan değerler ise 28-162 $\mu\text{M/L}$ arasında değişmektedir (2). Bu değerlere bakarak çalışmamızda bulduğumuz L-Arg düzeylerinin (ortalama 52.9 $\mu\text{M/L}$; 15-135 $\mu\text{M/L}$) literatür ile benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Ayrıca Zamora ve arkadaşlarının (4,5) prematüre NEK ve RDS'li bebeklerde yaptığı çalışmalarda belirlediği kan L-Arg düzeyleri de (41-103 $\mu\text{M/L}$) bizim bulgularımıza benzerlik göstermektedir. Ancak kan amino asit düzeylerinin benzerliği bu teknik ile diğer teknikler arasında fark olmadığı anlamına gelmemelidir, bunu söyleyebilmek için tekniklerin karşılaştırılmasını konu alan, çok sayıda vaka içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bulgularımızdan biri de L-Arg düzeyleri ile OI arasındaki ters ilişkiydi. Çalışmanın en önemli bulgularından olan bu sonuçlarla, hastaların L-Arg ile süplemente edilmesi ile yapılacak başka bir çalışmada belki de ventilasyon süreleri kısaltacak, mekanik ventilasyon ve hastanede yatış süreleri kısaltan hastaların morbidite ve mortalitelerinin de azalacağı yorumu, yapılacak yeni çalışmalarla

gündeme gelebilecektir. Ancak bunları söyleyebilmek için karşılaştırmalı ve çok vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bütün yenidoğanların doğdukları ilk anda pulmoner arter basınçları yüksektir ve bunun hızlıca düşmesi bebeklerin ekstrauterin yaşama uyum sağlamaları için şarttır (87). Solunumun normal olması ve normal seyretmesi bu düzeneğin önemli bir parçasıdır. Her türlü akciğer hastalığı pulmoner arter basıncındaki düşüşü engellemektedir ve gaz değişimini bozmaktadır (88). Bu düşüncelerin 1990'lerden sonra gelişmesi pulmoner vazodilatasyonun sağlanması için çeşitli tedavilerin araştırılmasına zemin hazırlamıştır. Tolazolin ve prostasiklin bu tedavilere örneklerdir. Ancak bunların pulmoner damarlar için selektif olmamaları bu ilaçların dezavantajları olmuştur. Bu nedenle hem pulmoner hem de sistemik basınçlarda düşüşe yol açmışlardır. Pulmoner perfüzyona ilaçların net etkisi, sistemik basınçla pulmoner basınç arasındaki farka bağlıdır. iNO'nin akciğerlere selektif etki gösterdiği öncelikle hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur (6). 1990'ların başlarında kullanılabilir bir ilaç haline geldiğinde hem zamanında doğan hem de prematüre bebeklerde ciddi akciğer hastalıklarına önemli faydaları olacağı düşünülmüştü.

Son on yıl içinde NO'nin inhale yolla (iNO) prematüre ve zamanında doğan bebeklerde kullanımı, güvenilirliği, dozu, kısa ve uzun dönem etkileri araştırılmaktadır. 1999 yılında iNO Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) onayı alması ile birincil olarak PPHN'de geniş kullanım alanı bulmuştur. Ayrıca bazı ağır RDS'li prematüre bebeklerde buna eşlik eden pulmoner vazokonstriksiyona bağlı persistan hipoksemi varlığında iNO tedavisinden fayda görebileceği ortaya konmuştur (83). Kısıtlı sayıda prematürelere üzerinde yapılan çalışmalarda; oksijenasyonun düzeldiği, ancak mortalitede değişikliğe yol açmadığı düşünülmüştür (84-86).

Ancak bu grup bebeklerde iNO kullanımının hangi yan etkilere yol açtığı ve intraventriküler kanama gibi komplikasyonlardaki artış konusunda bilgilerimiz sınırlıdır. iNO'nin yenidoğan döneminde potansiyel araştırma alanlarından biri de kronik akciğer hastalığı oluşumunu önleme üzerinedir. Şu anki bilgilerimiz, seçilmiş

prematüre bebeklerde yapılan randomize kontrollü çalışmalar dışında, bu ilacın rutin uygulamalara geçişinin henüz yeterli olmadığı şeklindedir (6).

Prematüre bebeklerde surfaktan uygulamaları ve antenatal steroidlerin kullanımı daha az sayıda prematüre bebekte ağır RDS gelişmesini sağlamıştır. Bu nedenle çok düşük doğum ağırlıklı immatür bebekler üzerinde yapılacak olan çalışmalar planlanmıştır. Dolayısıyla NO çalışmaları daha ağır hastalığı olan ve çok daha küçük bebeklere odaklanmıştır. Cochrane derlemeleri toplam 207 bebekte yapılmış üç çalışmayı bir araya getirmiştir (89). Bu çalışmalarda NO kısa dönemde oksijenasyonda iyileşmeler sağlamıştır. Ancak daha uzun dönemlerde alınan sonuçlara belirgin etkide bulunmamıştır. Ayrıca NO'in prematüre bebeklere uygulanması ile ilgili iki farklı tartışma vardır. Bunlardan biri ilacın toksikolojik verilerinin yetersiz oluşudur. İkincisi ise bu ajanın maliyetinin çok fazla olmasıdır (90,91).

Ağır RDS'si olan vakalarda pulmoner hipertansiyon bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir (11,87,92,93). Bizim vakalarımızın oksijenasyon indeksleri de göz önüne alındığında klinik olarak ağır vakalar olmadığı anlaşılmaktadır. Radyografik incelemelere ve hastaların kan gazlarına göre pulmoner hipertansiyonu olan hastamız yoktu, ancak ağır vakalarda ve pulmoner hipertansiyon ile komplike olan hastaların da ayrıca incelenmesi ayrı bir çalışma konusu olabilir. Pulmoner hipertansiyon çoğu zaman bir sonuçtur; hipoksi, asidoz, mekanik ventilasyon, surfaktan eksikliği ve düşük akciğer kompliansı gibi nedenler akciğer damar direncinin artmasına neden olabilir. RDS'nin ağır seyrettiği vakalarda pulmoner basıncın yüksek olduğu ve nedeni ne olursa olsun bu vakalarda pulmoner hipertansiyon olmasının morbidite ve mortaliteyi etkilediği bilinmektedir (11).

Bizim bu çalışmada açıklamaya çalıştığımız konu; RDS olan vakalarda zaten artmış olan akciğer damar direncinin bir sebebi, endojen NO'in yetersiz ya da çok kullanıma bağlı tüketilmiş olabileceğidir. Bunu anlayabilmek için hastalarda NO'in prekürsörü olan amino asit L-Arg düzeyinin bu ilişkiyi gösterip gösteremeyeceğini araştırdık. Bu ilişkinin açıklanabilmesi halinde ise bu ve benzer hastalarda, TPN ile

beslenme genellikle yapılacağından, ve ayrıca parenteral sıvılardaki amino asit miktarlarının yetersiz olması nedeniyle, bu hastalarda L-Arg'in düzeylerinin düşük tespit edilmesi durumunda hastaların L-Arg ile oral veya parenteral süplemente edilmesi ile hastalara bir destek yapılabileceğini ve bunun da başka bir araştırma konusu olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda bütün hastalar ekokardiyografik olarak incelenmedi, ancak yapılacak çalışmalarda pulmoner damar basınçları hesaplanarak pulmoner hipertansiyon ile L-Arg düzeyleri arasındaki ilişki araştırılabilir. PPHN'si olan yenidoğanlarda L-Arg'den NO oluşurken bir kısıtlama ya da engel olabileceğine ilişkin çalışmalar vardır (55,77,94). Prematüre bebeklerde arjinin kullanımının az olması üre siklüsünün efektif olarak çalışmasını sınırlamaktadır (95). Hiperkolesterolemisi olan erişkinlerde NO sentezi için gerekli olan hücrel L-Arg yetersiz olduğu için, arjinin süplementasyonu, koroner mikrodolaşımında endotel bağımlı vazodilatasyona yol açmaktadır (96,97). Bu fikir, hayvan çalışmalarında NO sentez aktivitesinin enterositlerde (98) ve akciğer endotelinde arttığının gösterilmesi ile destek görmüştür. Bu nedenle belki de prematüre bebeklerde, kanda Arg düzeylerinin düşük olması ve NOS aktivitesinin tam olgunluğa erişememiş olmasından dolayı bu bebekler eksik ya da yetersiz NO üretiyor olabilirler.

Parenteral beslenen bebeklerde plazma amino asitlerinin düşüklüğü ile RDS şiddeti arasındaki ilişki daha önce yapılan bazı çalışmalarda (99-101) araştırılmış, ancak bu çalışmalarda hasta bebeklerde amino asit tüketiminin artmış olmasına bağlı serum amino asitlerinin düşük olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmalarda L-Arg süplemantasyondan sonra izolösin, lösin, valin ve L-Arg'nin serum düzeyleri yükselmiş, diğer amino asitlerde yükselme saptanmamıştır. L-Arg'in yarı esansiyel oluşunun bir sonucu olarak yenidoğanlarda bu amino asitin dışarıdan verilmesi normal fizyolojik görevlerin yerine getirilmesi için gereklidir. Prematüre ve hasta olan bebeklerde L-Arg tüketiminin artması beklenen bir sonuçtur. Diğer amino asitlerin düzeylerinin etkilenmemesinin bir nedeni endojen yolla üretilebiliyor olmalarıdır. Bu çalışmalardaki sonuçlar, dışarıdan amino asit verildiğinde

kullanılarak tüketilmiş olan amino asitlerin düzeyi yükselmiş ancak diğer amino asitlerde değişiklik saptanmamıştır şeklinde yorumlanabilir.

Bazı çalışmalarda sistemik kan basıncı ile kan L-Arg konsantrasyonu arasında farklı ilişkiler gösterilmiştir (102-104). Klinik çalışmalarda L-Arg verilmesi ile sistemik kan basıncının düştüğüne dair bilgiler olduğu gibi aynı görüşü destekleyen hayvan çalışmaları da vardır (3,5). Bizim çalışmamızda, takip ettiğimiz sistemik kan basıncı değerleri kontrol ve hasta grupları arasında farklılık göstermiyordu. Kan basıncı değerleri ve L-Arg düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Bunun birkaç sebebi olabilir; öncelikle L-Arg'in NO'ye dönüşerek vazodilatasyona yol açması akciğer dolaşımına özgün bir etkidir, çünkü NO dolaşımında hızla hemoglobine bağlanır ve sistemik etkisini kaybeder. Bir diğer neden ise sistemik dolaşımın ve kan basıncının, akciğer damar basıncından daha farklı etkenlerle düzenlenmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca çalışmamızda kan basıncı ölçümleri, manşonla ve monitor yardımı ile yapılmıştır, ancak ideal bir kan basıncı ölçümü bir kateter yardımı ile arter içinden ölçme şeklinde olmalıdır. Bu nedenle ancak damar içi ölçüm yöntemiyle yapılacak bir çalışmada kan basıncı ile ilgili yorum yapmak daha anlamlı olacaktır.

Arjinin düzeyinin ölçümü NO üretiminin indirek ölçümü anlamına gelebilir (5), çünkü NO'in dokuda biyolojik yarılanma ömrü sadece birkaç saniyedir. Bütün amino asitler veya özgün birkaç amino asitin konsantrasyonu organizmadaki anabolizma ve katabolizma durumuna göre farklılıklar gösterebilir. Bazı özgün amino asitlerin katabolik tüketimi toplam amino asit düzeylerindeki değişikliklerden etkilenebilir. Bu yorum, "arjinin yerine sitrülün düzeyine bakılması, NO düzeyi ile daha iyi korelasyon gösterebilir mi?" sorusunu akla getirmektedir. Ancak plazma sitrülünün diğer metabolik yollarda denge içinde olması nedeniyle bu yaklaşım pek kabul görmemektedir (5).

Çalışmamızda kan arjinin konsantrasyonunu, RDS'si olan bebeklerde kontrol grubuna göre düşük olarak bulduğumuz gibi, OI ile belirlemeye çalıştığımız RDS şiddeti ile de ters orantılı olduğunu ortaya koyduk. Bu bulgu RDS'li prematüre

bebeklerin akciğerlerinde, NO sentezleyebilmek ve hastalığın şiddetini azaltmak için L-Arg tüketiminin artmış olması şeklinde de yorumlanabilir. Benzer ilişkinin diğer amino asitler için geçerli olmaması bu fikri desteklemektedir (5,99). Ayrıca aynı yorumu NEK hastalarında bağırsak mukozası dolaşımı için de yapabiliriz çünkü bu hastalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi L-Arg düzeyleri düşük bulunmuş ve NEK hastalarının L-Arg ile süplemente edilmeleri hastalığın şiddetinde azalmaya yol açmıştır (4,75,76). Bu nedenle RDS'li bebeklerin de L-Arg ile süplemente edilmesi hastalığın şiddetinde azalmaya yol açabilir.

L-arjinin'in beslenme, immun sistem ve metabolizmada çok yönlü rolü vardır. Kan arjinin konsantrasyonu bu nedenle sadece doku büyümesi için değil aynı zamanda normal fizyolojik fonksiyonun sağlanması için kritik öneme sahiptir. Kan arjinin düzeyi düşük olan prematüre bebeklerde NEK geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca, mevcut total parenteral nutrisyon (TPN) çözeltileriyle beslenen prematüre bebeklerde hipoarjinineminin RDS'nin şiddetinde artmaya ve sistemik oksijenasyonda azalmaya eşlik ettiği de gösterilmiştir (5). Bu nedenle TPN çözeltilerinin prematüreler için yetersiz arjinin içerdiği düşünülmektedir. Dahası, enteral beslenme mukozal bütünlüğün ve kitlenin devamı için şarttır. TPN ile beslenmedeki esas sorun, intestinal mukoza tarafından enteral amino asitlerden (glutamin, glutamat ve prolin) arjinin ve sitrülün sentezlenmesinin olmayışıdır. Son yıllarda yenidoğanlarda arjinin sentezinin desteklenmesine yönelik TPN ile beslenmeye karşılık enteral yolla desteklenmesi için giderek artan bir ilgi vardır (105).

Tüm amino asitler içinde L-Arg en zengin nitrojen kaynağıdır ve sayısız rolü vardır. Diğer amino asitlerden intestinal metabolizmada kritik rolleri olan "glutamin ve glutamat" sentezi için prekürsördür. Arjininle desteklenmiş bebeklerde kan glutamin konsantrasyonlarının yüksek bulunması tesadüfi bir bulgu olmaktan çok, L-Arg aracılı korumanın esas etki mekanizması olabilir. Arjininden türeyen diğer metabolitlerin; nükleotidler, NO, poliaminler ve ornitinin gastrointestinal sistem üzerinde yararlı etkileri vardır. Beslenme ve metabolizmanın çok yönlü ve kritik bir elemanı olan L-Arg; üre siklüsündeki amonyak detoksifikasyonu için esansiyeldir ve prematürede arjinine cevap veren hiperamonyeminin varlığı, L-Arg'in üre siklüsü

için sınırlayıcı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca arjinin NO, kreatin, poliaminler, üre, ornitin, prolin, glutamat ve diğer biyolojik önemi olan moleküllerin öncülüdür. Oluşan poliaminler, hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda rol alan önemli mediyatörlerdir; aynı zamanda membranları lipid peroksidasyona karşı korudukları belirtilmektedir. Arjinin insülin, büyüme hormonu, glukagon ve prolaktin gibi hormonların sekresyonunu stimule eder. Bu hormonların intestinal mukoza üzerine trofik etkileri vardır ve bakteriyel translokasyonun önlenmesinde önemli rolleri olduğu belirtilmektedir. Arjinin NO yoluyla bakteri öldürme fonksiyonlarını da düzenler(106-108).

Tüm bu etkilerinin yanı sıra ve en önemlisi, L-Arg akciğer dolaşımında NO ürettiği için ve L-Arg az ya da yetersiz olduğu durumlarda NO üretimi de etkilenerek azalacağından, akciğer damar direncinde artışa yol açabileceği ve böylece RDS'nin şiddetini arttırabileceği yorumunu yaptık. Bu fikrin, yapılacak olan karşılaştırmalı klinik araştırmalara ve bu hastaların L-Arg ile süplemente edilmesi esasına dayanan çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Kan L-Arg düzeylerinin RDS'li hastalarda düşük olduğu gösterildi.
2. Kan L-Arg düzeylerinin düşüklüğü ile hastalığın şiddetinin bir göstergesi olan OI arasında ters bir ilişki olduğu belirlendi.
3. Kan L-Arg düzeyleri ile hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri ve hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir ilişki saptandı.



7. KAYNAKLAR

1. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N (ed). Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuar Distres Özel Sayısı. 1991; 12: 299-370.
2. Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distres syndrome and its management. In: Fanaroff AA Martin RJ (eds) Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant (7th ed). St Louis: Mosby, 2002: 1001-1011.
3. Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. *Alt Med Rev* 2002; 7: 512-522.
4. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997; 131: 226-232.
5. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, et al. Plasma L-arginine concentration, oxygenation index and systemic blood pressure in premature infants. *Crit Care Med* 1998; 26: 1271-1276.
6. Field D. Trials of nitric oxide. *Biol Neonate* 2003; 84: 30-31.
7. Lipsitz EC, Weinstein S, Smerling AJ, Stolar CJH. Endogenous nitric oxide and pulmonary vascular tone in the neonate. *J Ped Surg* 1996; 31: 137-140.
8. Claerk RH. Use of iNO in neonates with hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Int* 2000; 10: 8-10.
9. Milner AD. Nitric oxide. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (Suppl 2): S7-S11.
10. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000; 136: 717-726.
11. Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 90: 899-904.

12. Abman SH, Kinsella, Scaffer MS. Inhaled nitric oxide in the management of a premature newborn with severe respiratory distress and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1993; 92: 606-609.
13. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 498-504.
14. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F69-F74.
15. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-59.
16. Yurdakök M (Çeviri Editörü). *Avery'nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı Türkçe Çevirisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 248-262.
17. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-534.
18. Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 276-286.
19. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before premature delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 11-25.
20. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 682-688.
21. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, et al. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 108: 287-292.

22. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KCK, et al. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990; 86: 331-336.
23. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, et al. A randomised, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 646-651.
24. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93: 730-736.
25. Frank L. Prenatal dexamethasone treatment improves survival of newborn rats during prolonged high O₂ exposure. *Pediatr Res* 1992; 32: 215-221.
26. Stein HM, Oyama K, Martinez A, et al. Effects of corticosteroids in premature sheep on adaptation and sympathoadrenal mechanisms at birth. *Am J Physiol* 1993; 264: E763-E769.
27. Meyer JS Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev* 1985; 65: 946-1020.
28. Coşkun T. Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yayınları, 2003: 43-73.
29. Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK. Harper's Biochemistry (26th ed). London: Prentice-Hall International, 2003: 1-25.
30. Wu G, Morris M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336: 1-17.
31. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, et al. Plasma arginine, citrulline and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1995; 268: E360-E367.

32. Imms FJ, London DR, Neame RL. The secretion of catecholamines from the adrenal gland following arginine infusion in the rat. *J Physiol* 1969; 200: 55P-56P.
33. Palmer JP, Walter RM, Ensink JW. Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion in normal man. *Diabetes* 1975; 24: 735-740.
34. Rakoff JS, Siler TM, Sinha YN, et al. Prolactin and growth hormone release in response to sequential stimulation by arginine and synthetic TRF. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 641-644.
35. Knopf RF, Conn JW, Fajans SS, et al. Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1140-1144.
36. Merime TJ, Lillicrap DA, Rabinowitz D. Effect of arginine on serum levels of human growth hormone. *Lancet* 1965; 2: 668-670.
37. Brittenden J, Heys SD, Ross J, et al. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 467-472.
38. Brittenden J, Park KGM, Heys SD, et al. L-arginine stimulates host defenses in patients with breast cancer. *Surgery* 1994; 115: 205-212.
39. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373.
40. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 644-666.
41. Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 266: 829-39.
42. Thiemermann C. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol* 1994; 28: 45-79.

43. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 109-142.
44. Kiechle FL, Malinsky T. Nitric oxide: biochemistry, pathophysiology and detection. *Am J Clin Path* 1993; 100: 567-575.
45. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
46. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2. Ankara: Feryal Matbaası, 1992: 1164-1176.
47. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33: 181-194.
48. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992; 8: 3-11.
49. Çakmakçı M. Nitrik oksit. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1996; 27: 79-84
50. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-1206.
51. Azuma H, Obayashi S, Hamasaki H, Koyama T, Aso T. Role of endothelium in the human uterine arteries during normal menstrual cycle. *Br J Pharm* 1995; 114: 902-908.
52. Edwards AD. The pharmacology of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1995; 72: 127-130.
53. Kinsella JP, Abman SH. Methaemoglobin during nitric oxide therapy with high frequency ventilation. *Lancet* 1993; 342: 615.
54. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8612-8616.
55. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 1832-1838.

56. Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanism of vasodilatation. *Pharmacol Ther* 1989; 233: 119-125.
57. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide decreases cytosolic free calcium in Balb Ic3T3 fibroblasts by a cyclic GMP dependent mechanism. *J Biol Chem* 1991; 266: 9-12.
58. Yoshida K, Kasama K. Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect* 1987; 73: 201-206.
59. Wennmalm A. Dependence of the metabolism of nitric oxide in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 507-508.
60. Canter B, Olguntürk R. Pediatrie inhale nitrik oksit kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 179-192.
61. Crawley DF, Lui SF, Avans TW, et al. Inhibitory role of endothelium derived nitric oxide in rat and human pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 166-170.
62. Adnot S, Raffestin B, Eddamibi S, et al. Loss of endothelium dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J Clin Invest* 1991; 87: 155-162.
63. Frostell CG, Frattaci M, Wain JC, et al. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation of rats exposed to chronic hypoxia. J Clin Invest* 1992; 91: 216-223.
64. Moniardd J, Pillet O, Castaing Y, et al. Inhaled nitric oxide: Effects on pulmonary circulation and gas exchange in man. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A207.
65. Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 2-5.
66. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 2: 205-218.
67. Kliegman RM, Fanarof AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1093-1103.

68. Stark ME, Szurszeski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and diseases. *Gastroenterology* 1992; 103: 1928-1949.
69. Alican I, Kubes P. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. *Am J Physiol* 1996; 33: G225-G237.
70. Payne D, Kubes P. Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability. *Am J Physiol* 1993; 265: G189-G195.
71. Miller MJS, Zhang XJ, Sadowska Krowicka H, et al. Nitric oxide release in response to gut injury. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 149-154.
72. Caplan MS, Hedlund H, Hill N, et al. The role of endogenous nitric oxide and platelet activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats. *Gastroenterology* 1994; 106: 346-352.
73. MacKendrick W, Caplan M, Hsueh W. Endogenous nitric oxide protects against platelet-activating factor induced bowel injury in the rat. *Pediatr Res* 1993; 34: 222-228.
74. Kubes P. Ischemia-reperfusion in feline small intestine: a role for nitric oxide. *Am J Physiol* 1993; 264: G143-G149.
75. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002; 140: 425-431.
76. Neu J. Arginine supplementation and the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2002; 140: 389-391.
77. Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR. Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1994; 66: 65-70.
78. Kavvadia V, Greenough A, Lilley J, et al. Plasma arginine levels and the response to inhaled nitric oxide in neonates. *Biol Neonate* 1999; 76: 340-347.

79. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 12-38.
80. Yurdakök M. Yenidoğanın Mekanik Ventilasyonu. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yayınları, 1999: 30-78.
81. Evans RW, Powers RW, Ness RB, et al. Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia. *Reproduction* 2003; 125: 785-790.
82. Wu PYK, Edwards N, Storm MC: Plasma amino acid pattern in normal term breast-fed infants. *J Pediatr* 1986; 109: 347-349.
83. Skinner JR, Boys RJ. Pulmonary and systemic arterial pressure in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1992; 67: 366-373.
84. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation on pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. *Respir Res* 2001; 2: 139-144.
85. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48: 279-286.
86. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1061-1065.
87. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1066-1071.
88. Subhedar NV, Shaw NJ. Changes in oxygenation and pulmonary haemodynamics in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F191-F197.
89. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000509.

90. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infant born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000399.
91. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK Collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75-82.
92. Evans NJ, Archer NJ. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1991; 66: 6-11.
93. Castillo L, DeRojas-Walker T, Yu YM, et al. Whole body arginine metabolism and nitric oxide synthesis in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1995; 38: 17-24.
94. Halliday H, Hirshfeld S, Riggs T, et al. Respiratory distress syndrome: echocardiographic assessment of cardiovascular function and pulmonary vascular resistance. *Pediatrics* 1977; 60: 444-449.
95. Bastshaw ML, Wachtel RC, Thomas GH, et al. Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. *J Pediatr* 1984; 105: 86-91.
96. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, et al. Correction of endothelial dysfunction in coronary micro circulation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550.
97. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolaemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-1253.
98. M'Rabet-Touil H, Blachier F, Morel M-T, et al. Characterization and ontogenesis of nitric oxide synthase activity in pig enterocytes. *FEBS Lett* 1993; 331: 243-247.
99. Rivera A, Bell EF, Stegink LD, et al. Plasma amino acid profiles during the first three days of life in infants with respiratory distress syndrome: effect of parenteral amino acid supplementation. *J Pediatr* 1989; 115: 465-468.

100. Filler LJ, Stegink LD, Chandramouli B. Effect of diet on plasma aminograms of low birth weight infants. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1036-1043.
101. Abitbol CL, Feldman DB, Ahmann P, Rudman D. Plasma amino acid patterns during supplemental intravenous nutrition of low birth weight infants. *J Pediatr* 1975; 86: 766-772.
102. Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, et al. Deficiency of endogenous arginine synthesis provokes hypertension by exhausting substrate arginine for nitric oxide synthesis *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 1391-1398.
103. Fakler CR, Kaftan HA, Nelin LD. Two cases suggesting a role for the L-arginine nitric oxide pathway in neonatal blood pressure regulation. *Acta Paediatr* 1995; 84: 460-462.
104. Hishikawa K, Nackawic T, Suziki H, et al. L-arginine-induced hypotension. *Lancet* 1991; 337: 683-684.
105. Huang Y, Liboni K, Neu J. Immunonutrients and the critically ill neonate. *Neoreviews* 2003; 4: e20-e25.
106. Hebiguchi T, Kato T, Yoshino H, et al. The effect of arginine supplementation on growth hormone release and intestinal mucosal growth after massive small bowel resection in growing rats. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1149-1153.
107. Adawi D, Kasravi FB, Göran M, Jeppsson B. Oral arginine supplementation in acute liver injury. *Nutrition* 1996; 12: 529-533.
108. Gennari R, Alexander JW. Arginine, glutamine, and dehydroepiandrosterone reverse the immunosuppressive effect of prednisone during gut-derived sepsis. *Crit Care Med* 1997; 25: 1207-1214.

8. EK : Hasta ve kontrol grubunun verileri.

Hasta no	Gebelik yaşı (hafta)	Doğum ağırlığı (gr)	L-Arg (μmol/L)	Hemoglobin (gr/dl)	Oksijenasyon indeksi (cmH ₂ O /PaO ₂)	Hastanede kalış süresi (gün)	Ventilasyon süresi (saat)	Sistolik kan basıncı (mmHg)
1	28,3	910	25,9	14,0	6,57	23	38	55
2	31,2	2000	50,9	11,5	6,00	11	42	56
3	31,2	1470	25,9	14,0	6,40	26	40	53
4	28,4	1300	38,7	16,4	7,30	32	76	46
5	28,5	900	36,7	15,1	7,20	32	54	41
6	30,1	1800	41,0	13,4	6,90	50	31	50
7	30,2	960	47,1	15,8	6,70	25	39	55
8	32,6	1350	15,6	12,0	9,00	30	51	50
9	29,3	920	39,3	13,0	7,60	32	49	52
10	30,2	1630	36,8	13,0	6,80	24	40	58
11	30,1	950	34,0	13,0	6,20	26	32	55
12	30,1	1500	28,8	14,9	7,10	26	36	54
13	28,9	1100	30,1	14,9	6,90	24	38	50
14	31,0	1430	16,6	14,2	9,40	29	46	56
15	29,3	1680	54,6	13,0	6,30	12	38	52
16	29,6	760	19,1	17,1	8,50	26	58	56
17	30,0	1300	20,0	15,1	8,20	30	44	54

Kontrol no	Gebelik yaşı (hafta)	Doğum ağırlığı (gr)	L-Arg (μmol/L)	Hemoglobin (gr/dl)	Sistolik kan basıncı (mmHg)
1	31,4	1600	74,4	14,3	48
2	32,0	1890	102,0	12,5	50
3	31,0	1770	135,0	13,5	54
4	31,3	1650	103,0	15,0	51
5	32,5	1660	60,0	14,0	53
6	31,5	1675	67,8	13,0	52
7	30,1	1260	55,9	13,3	51
8	32,0	1560	81,5	13,4	49
9	29,1	1290	76,0	14,1	52
10	30,1	1270	59,3	13,3	49
11	32,2	1520	64,8	12,5	50
12	31,3	1490	88,2	16,0	54
13	31,2	1300	58,3	12,6	50