

54983

T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU OLAN BEBEKLERDE  
VE ANNELERİNDE LİPID DÜZEYLERİ VE  
BESLENME İLE İLİŞKİSİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. NEŞİDE ÇETİN

Dr. MEHPARE KAFALI

UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 1997

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
OLGULAR VE YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	51
SONUÇLAR.....	62
ÖZET.....	64
SUMMARY.....	66
KAYNAKLAR.....	68
EK TABLOLAR.....	81

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Appropriate For Gestational Age (Büyümesi Gebelik Yaşına Uygun)
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
c-AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı)
C/S	: Cesarean Section
EMR	: Erken Membran Ruptürü
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IDL	: Orta Dansiteli Lipoprotein
İUBG.	: İntrauterin Büyüme Geriliği
KW	: Kruskal Wallis Varyans Analizi
LCAT	: Lesitin Kolin Açıl Transferaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
L/S	: Lesitin Sfingomyelin Oranı
mRNA	: Messenger (haberci) Ribonükleik Asit
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure (Ekspiryum Sonu Basıncı)
PIP	: Peak Inspiratory Pressure (İnspiryum Doruk Basıncı)
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
SGA	: Small For Gestational Age (Büyümesi Gebelik Yaşına Göre Geri)
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
U	: Mann-Whitney U Testi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
X	: Aritmetik Ortalama

## TABLO VE ŞEKİL ÇİZELGESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo I : Sürfaktan sentezinin basamakları.....	7
Tablo II : Plazma lipoproteinlerinin kimyasal bileşimi.....	27
Tablo III : Lipoprotein metabolizmasına hormonların etkileri.....	28
Tablo IV : Gebeliğin 36. haftasında plazma trigliserid, kolesterol ve lipoprotein değerleri.....	29
Tablo V : Gebelik süresince lipid ve lipoprotein değişiklikleri.....	29
Tablo VI : İntrauterin dönemde plasentadan geçen ve geçmeyen bazı maddeler.....	32
Tablo VII : Hastaların gestasyonel yaşa göre gruplandırılması.....	38
Tablo VIII : RDS sıklığında rol oynayabilecek faktörlerin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması..	39
Tablo IX : Konvansiyonel tedavi ve ek olarak sürfaktan alanlarda mortalite oranları.....	40
Tablo X : Altmış hastada tesbit edilen komplikasyonlar ve oranları.....	40
Tablo XI : RDS' na bağlı komplikasyon tesbit edilen ve edilmeyen bebeklerdeki mortalite oranları....	41
Tablo XII : Hasta grubundaki annelerin grup I, grup II ve grup III'teki lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo XIII : Hasta grubundaki bebeklerin grup I, grup II ve grup III'teki lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo XIV : Kontrol grubunun lipid değerleri.....	42
Tablo XV : Hasta ve kontrol grubunun annelerinin lipid düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo XVI : Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin lipid düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo XVII : Hasta ve kontrol grubu annelerinin kullandığı yağ çeşitleri.....	44
Tablo XVIII: RDS'u olan bebeklerde ve annelerinde kullanılan yağ çeşidine göre lipid düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo XIX : Kontrol grubundaki bebeklerin ve annelerin kullanılan yağ çeşidine göre lipid düzeyleri.....	45
Tablo XX : Katı ve sıvı yağları karışık kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	46
Tablo XXI : Katı yağ kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	47
Tablo XXII : Sıvı yağ kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	48
Tablo XXIII: RDS'lu bebeklerin annelerinin gebelik lipid düzeylerinin literatür verileri ile karşılaştırılması.....	56
Ek Tablo I : Hasta grubundaki bebeklerin bulguları.....	81
Ek Tablo II : Hasta grubundaki annelerin bulguları.....	83

Ek Tablo III: Kontrol grubundaki bebeklerin bulguları.....	85
Ek Tablo IV: Kontrol grubundaki annelerin bulguları.....	86
Şekil 1 : Hasta grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile HDL değerlerinin korelasyonu.....	49
Şekil 2 : Hasta grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile total kolesterol değerlerinin korelasyonu.....	49
Şekil 3 : Kontrol grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile trigliserid değerlerinin korelasyonu.....	50
Şekil 4 : Kontrol grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile VLDL değerlerinin korelasyonu.....	50



## GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları prematüre bebeklerde morbiditenin ve mortalitenin en sık nedenidir. Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelerle birlikte prematüre bebeklerin yaşama şansı artmıştır. Son yıllarda 1500 g ve altında doğan bebeklerin % 70-80'i yaşatılabilmektedir. Bununla birlikte bu bebeklerin hastanede kalma süreleri uzun ve problemlidir. Prematüre bebeklerin yaşama şansları arttıkça prematürite ve respiratuar distres sendromuna bağlı komplikasyonlar da takipte önemli sorunlar yaratmaktadır. Özellikle bronkopulmoner displazi, retinopati ve santral sinir sistemi problemleri kalıcı şekillere yol açmaktadır.

Her ne kadar gestasyonel yaş respiratuar distres sendromu gelişmesinde en önemli faktör ise de belirli maternal ve fetal faktörler de hastalığın gelişmesinde etkilidir. Bu faktörlerin bir kısmının etki mekanizmaları açıklanabilmiştir. Erkek cinsiyet, perinatal asfiksi, annede diyabetes mellitus, sezaryenle doğum respiratuar distres sendromu riskini arttırırken, 24 saatin üzerinde erken membran rüptürü, maternal kardiyovasküler hastalıklar, plasental yetmezlik gibi fetusun kronik strese maruz kaldığı durumlarda respiratuar distres sendromu riski azalmaktadır. Bunun yanında nedeni tam açıklanamamış olmakla birlikte siyah bebeklerde, beyazlara göre respiratuar distres sendromunun daha az olduğu bilinmektedir.

Ayrıca bazı toplumlarda respiratuar distres sendromu insidansı çok düşüktür. Bunun sebebi bilinmemekte olup maternal beslenme ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Özellikle palmitik asitten zengin yağlarla beslenmenin yaygın olduğu bölgelerde daha az respiratuar distres sendromu görülmektedir. Ratlarla yapılan bir çalışmada da maternal beslenme ile respiratuar distres sendromu arasında ilişki olduğu bulunmuştur.

Sürfaktan sentezinde substrat olarak kullanılan lipidlerin maternal ve fetal düzeyleri ve respiratuar distres sendromu ile olan ilişkisi yanında bu konuda maternal beslenmenin etkisi de sınırlı sayıda araştırmaya konu olmuştur.

Gebelikte lipid ve lipoprotein düzeylerinde değişik oranlarda artış olmaktadır. Hiperlipidemi fetal büyüme ve gelişme için önemli bir değişikliktir. Esansiyel yağ asitleri ve kolesterol fetal büyümeye olumlu etkide bulunurlar. Kolesterol ayrıca steroid hormon prekürsörü olarak kullanılır. Yüksek dansiteli lipoprotein, plasenta yolu ile kolesterol sağlamayı kontrol ederek fetal büyümeye etki eder. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol plasentada progesteron ve fetusta steroid biyosentezinde kullanılır. Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde lipid değişiklikleri olmaktadır. Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde sağlıklı bebeklere göre trigliserid, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein ana proteini olan apolipoprotein B düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün pulmoner sürfaktan yapımı için lipid substratın eksikliği ile ilgili olabileceğinin üzerinde durulmaktadır.

Respiratuar distres sendromu tedavisi zor, mortalitesi yüksek, özellikle uzun vadede önemli komplikasyonları olan bir hastalıktır. Bu nedenle önlenmesi için bilinen yöntemlerden yararlanma ve yeni yöntemlerin geliştirilmesi üzerinde önemle durulması gereken bir konudur.

Bu çalışmada biz de annelerin kullandığı yağlar ile birlikte annenin ve bebeğin lipid düzeyleri ile respiratuar distres sendromu arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU

#### Tanım, Etyoloji, Epidemiyoloji

Yenidoğan döneminde respiratuar distres, solunum sistemini ilgilendiren çeşitli patolojilerde olduğu gibi kardiyak, nörolojik, metabolik ve infeksiyöz nedenlerle de ortaya çıkabilen bir klinik tablodur. Daha çok prematüre bebeklerde sürfaktan eksikliğine bağlı olarak gelişen hastalık tablosuna respiratuar distres sendromu (RDS) adı verilir. Hyalen membran hastalığı ise bu hastalık için kullanılan patolojik bir tanı olup, problemin histolojik olarak alveoler zedelenme ve eksudasyon nedeni ile oluşan hyalen membranlarla karakterize olduğunu ifade eder. RDS doğumu izleyen ilk altı saat içinde ortaya çıkan ve 24 saatten daha uzun süren takipne, inleme, interkostal, subkostal çekilmeler, siyanoz ve asidoz ile karakterize klinik bir tablodur. Radyolojik olarak akciğerlerde havalanma azlığı, yaygın retikülogranüler görünüm, hava bronkogramı ve ağır vakalarda kalp ve karaciğer sınırlarının ayırt edilemediği buzlu cam görünümü olabilir (1-4).

RDS öncelikle prematürelerin hastalığıdır ve görülme sıklığı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Yirmisekizinci gebelik haftasından önce doğarlarda % 60-80, 32-36 hafta arasında % 15-30, 37. hafta civarında % 5 oranında, miadında doğan



infantlarda ise nadiren görülür (5). Başka bir çalışmada ise 29-34 hafta arasında doğan prematürelere % 62'sinde RDS geliştiği bildirilmiştir (6). RDS insidansı 32. gebelik haftasının altında doğanlarda % 48.8 iken 32 haftalıktan büyüklerde % 7.8 olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığına göre RDS insidansı ise 1500 gramın üstündeki infantlarda % 8.3 (1500-1999 g arasında % 12.4, 2000-2499 g arasında % 4.1) 1500 gramın altındaki infantlarda ise % 50 olarak bulunmuştur (7).

Postnatal yaşama uyum için solunum sisteminin önce anatomik, takiben biyokimyasal gelişmesinin yeterli düzeyde olması hayati önem taşır.

### **Akciğerlerin İntrauterin Gelişimi**

Embriyonel dönemde başlayan akciğer gelişimi postnatal dönemde de devam eder.

1. Embriyonel faz (3-7 hafta): Akciğerlerin gelişimi embriyoda laringotrakeal sulkusun distalinde özofagustan ayrılan bir ventral tomurcukla başlar. Özofagustan ayrılan ve akciğerleri oluşturacak bu tomurcuk çevre mezenkimi içinde uzar, trakea ve ana bronşları oluşturmak üzere bölünür. Daha sonra sırası ile sağ ve sol primer bronşlar, sekonder (lober) bronşlar, tersiyer (segmental) bronşlar ve subsegmental bronşlar gelişir. Bu dönem sonunda akciğer lobüle bir görünüm kazanır. Gelişmekte olan solunum yolları endodermal kaynaklı bir epitelle döşenir. Çevre mesodermi ise kan damarları, fibroblastlar, kas hücreleri ve kartilaj gibi konnektif doku komponentlerine farklılaşan mezenkimal hücrelerden oluşur (8,9).

2. Fetal akciğer gelişimi:

a) Psödoglandüler faz (8-16 hafta): Bu fazda bronşial dallanma ilerler ve fazın sonunda terminal bronşiollelerin oluşumu tamamlanır. Bronşiolleler basit küboidal hücrelerle döşelidir. Bu dönemde epitelyal farklılaşma olur. Proksimal hava yollarında silier hücreler, goblet hücreleri ve bazal hücreler ilk kez görülür. Pulmoner arterler ve venler de hava

yolları ile birlikte gelişir. Her pulmoner arter ana bronş ile sıkı sıkıya ilişkilidir ve her bronş dallanması bir arter dallanması ile beraber seyreder (1,8,9).

b) Kanaliküler faz (17-24 hafta): Bu fazda epitelyal farklılaşma ile birlikte potansiyel hava-kan bariyerinin gelişmesi, asiner tübüllerin gelişmesi ve tip I ve tip II hücrelerin farklılaşması meydana gelir. Tip I pnömositler yassı yapıda olan ve gaz alışverişinden sorumlu hücrelerdir. Tip II pnömositler daha büyük ve yuvarlak hücreler olup sürfaktan yapım yeri olarak görev yaparlar. Tip I hücrelerin tip II hücrelerden geliştikleri sanılmaktadır. Gebeliğin 20. haftasından itibaren tip II pnömositlerde içlerinde sürfaktanın depolandığı lameller inklüzyon cisimcikleri ortaya çıkar. Kanaliküler fazda hava boşluğunun duvarları incelmeye, vaskülarite artmaya başlar ve bu fazın sonunda respirasyon mümkün hale gelir (1,8,9).

c) Terminal kese fazı (25-38 hafta): Bu faz alveollerin oluşum fazıdır. Bu dönemde interstisyel doku miktarı azalır, kapillerler hava boşluklarına yaklaşır. Pulmoner sürfaktanın sekresyonu için gerekli olan tübüler myelin miktarı artar. Yirmibeşinci haftadan terme kadar akciğer volümü ve alveol yüzey alanı artmaya devam eder (1,8,9).

3. Postnatal faz: Alveoler periyod doğumdan sonra 2-8 yaşına kadar uzar. Miadında doğan bebeğin akciğerlerinde 50-150 milyon olan alveol sayısı erişkin yaşta 300 milyona ulaşır (9).

### **Sürfaktan Sistemi**

*Fonksiyon:* Laplace Kanununa göre bir balon şeklinde genişleyen cisimler arasında çapı küçük olanların sönmeye eğilimleri daha fazladır ( Basınç =  $2 \times$  Yüzey gerilim / Çap ). Bu nedenle ekspiryum sırasında alveoller kollabe olmaya eğilimlidirler. Fiziksel olarak deterjan özelliği gösteren sürfaktan yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonunda alveollerin kollapsını önler (1,8,10,11). Alveoler sürfaktanın dört önemli fonksiyonu vardır.

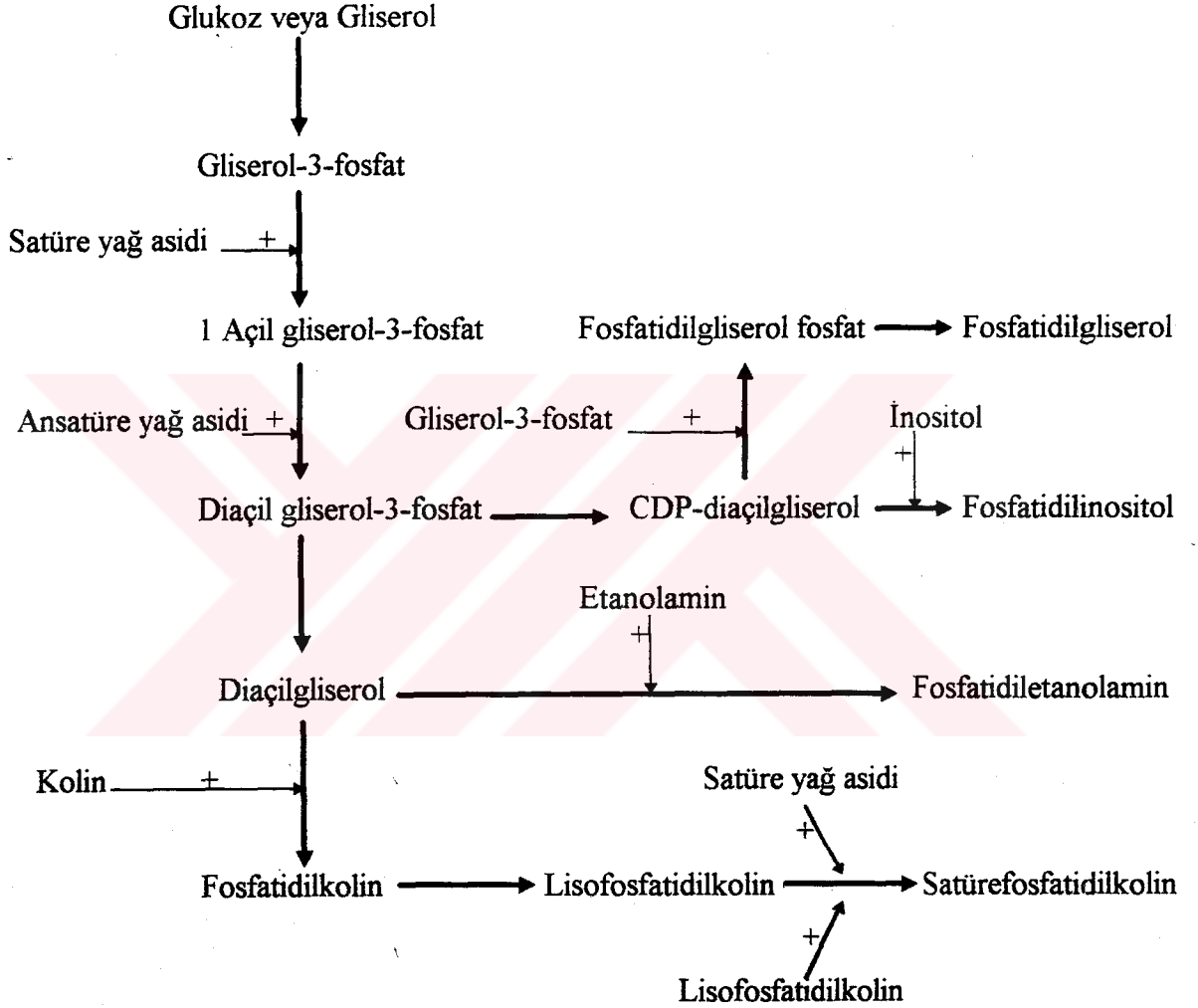
1. Ekspiryum sırasında alveoler kollapsı önlemek ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumunu ve devamını sağlayarak akciğeri stabilize etmek.
2. Yüksek yüzey gerilimli pulmoner ödemi önlemek.
3. Epitelyal hasar karşısında akciğeri korumak.
4. İnfeksiyona karşı defans oluşturmak (11).

*Kompozisyon:* Pulmoner sürfaktan kompleksi lipoprotein yapısında olup % 70-80'i fosfolipid, % 8-10'u protein, % 2'si karbonhidrat, % 10'u sfingomyelin ve çoğu kolesterol olan nötral yağlardan oluşur. Fosfolipidlerin % 80'i fosfatidilkolin (lesitin), geri kalanı ise fosfatidilgliserol, fosfatidiletonolamin ve fosfatidilinositoldür. Fosfatidilkolinin yaklaşık % 60'ı dipalmitilfosfatidilkolin şeklinde satüredir. Satürasyon fosfatidilkolinin temel yapısının büyük oranda palmitik asit olmak üzere yağ asitleri ile esterleşmesi şeklinde olur (9,11). Sürfaktan kompozisyonundaki proteinlerin önemi son yıllarda anlaşılmıştır. Sürfaktan protein A sürfaktan metabolizmasında regülatör rol oynar. Sürfaktan protein A sürfaktanın salgılanması ve yeniden kullanılmasının düzenlenmesi ile sürfaktan yapısının sağlamlığında önemlidir. Ayrıca bu protein patojenlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmelerinde de rol oynayarak infeksiyona karşı direnç oluşturur (9,12). Sürfaktan protein B sürfaktanın alveol hava sıvı yüzeyinde tek tabaka yayılmasında etkilidir. Bu proteinin yokluğu miadında doğan bebeklerde görülen ve ailevi özellik gösteren fatal RDS vakalarından sorumludur. Sürfaktan protein C de sürfaktan protein B gibi fosfolipidlerin alveoler yüzeye adsorbsiyonunu hızlandırarak film oluşumunu arttırmaktadır. Sürfaktan protein D ise yapısal olarak sürfaktan protein A'ya benzer ve akciğerlerin immun cevabında rol oynar (9-12).

*Sürfaktan kompleksi sentezi ve sekresyonu:* Sürfaktan sentezi ve sekresyonu alveoler epitel hücrelerindeki tip II pnömositlerde olur. Sürfaktan kompleksi sentez edilirken glukoz substratı glikojen depolarından veya direkt plazmadan elde edilir. Yağ asitleri ise

trigliseridlerin hidrolizi ile plazmadan veya glukoz metabolizmasından sağlanır (8,11).

**TabloI: Sürfaktan sentezinin basamakları (9)**



Bu reaksiyonlar bir dizi enzimle katalize edilirler.

Gebeliğin 20. haftasında sürfaktan lipoprotein kompleksi tip II pnömositlerde lameller cisimler şeklinde görülmeye başlar. Satüre fosfatidilkolin akciğer dokusunda 24. haftadan sonra artmaya başlar. Amniyon sıvısında ise 25-26. gebelik haftasından önce

sümfaktan kompleksi bulunmaz (9,13,14). Normal gebelikte 35-36. haftada akciğerler normal fonksiyonu için yeterli miktarda sümfaktan üretme ve sekrete etme yeteneğine sahip olur (1,7,13,15). Normal gebelikte amniyon sıvısındaki sfingomyelin düzeyi oldukça stabildir. Lesitin sentezi ise 20. haftadan başlayarak gebelik süresince artış gösterir. Gebeliğin 30. haftasına kadar sfingomyelin oranı lesitinden fazla iken 35.haftadan sonra lesitin /sfingomyelin (L/S) oranı ikinin üzerine çıkar (16). Fetal akciğer sıvısı sürekli amniyon sıvısına karıştığı için doğumdan önce amniyon sıvısının incelenmesi ile sümfaktan sisteminin matürasyonu hakkında bilgi edinilebilir.

İlk kez Gluck ve Kulovich (16) 1973 yılında amniyon sıvısındaki L/S oranının iki ve daha fazla olmasının akciğer matürasyonunun göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir.L/S oranının 1.5 ile 1.9 arasında olması Harvey ve arkadaşlarına (17) göre % 40 , Farrel ve Avery'e (18) göre % 45 oranında RDS gelişme riski taşır. L/S oranı 1.5'tan düşük olduğunda RDS gelişme riski % 73 olarak bildirilmiştir (17). L/S oranı iki veya daha yüksek ise RDS gelişme riski % 0.5 , birin altında ise % 100'dür. Gebeliğin seyrindeki anormal durumlarda akciğer matürasyonu hızlanabilir veya gecikebilir.L/S oranı 28.gebelik haftasına kadar erken bir dönemde ikiye ulaşabilir veya terme yakın dönemde birde kalabilir (11).

Sümfaktanın etkili olabilmesi için fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol ve fosfatidilinositolün belirli oranlarda bulunması gerekir. RDS olan bebeklerde fosfatidilgliserol ve bunun satürasyonu azdır. Bu nedenle sümfaktan sisteminin matürasyonu hakkında bilgi için L/S oranının yanısıra fosfatidilgliserol düzeyine de bakılması gerekmektedir. Özellikle diyabet ve Rh izoimmünizasyonu gibi ek hastalıkların olduğu durumlarda L/S oranı yanıtıcı olabileceği için fosfatidilgliserol düzeyine bakılması önerilmektedir (19). Lewis ve arkadaşlarının (20) 1993'te yaptıkları çalışmada erken membran rüptürü (EMR) olup amniyon sıvısında fosfatidilgliserol tespit edilen 26-36 gebelik

haftaları arasında doğan bebeklerin hiçbirisinde RDS gelişmediği bildirilmiştir.

RDS gelişmesinde sürfaktan içeriğindeki yağ asitlerinin de önemi vardır. Fosfatidilkolinin içeriğindeki en önemli yağ asidi palmitik asittir. RDS olan bebeklerin fosfatidilkolinlerinde gestasyonel yaşla uyumsuz olarak azalmış oranda palmitik asit ve artmış oranda 18, 20 karbonlu yağ asidi içeriği vardır. Palmitik asit miktarı gestasyonel yaşa uygun olarak artarken RDS'si olmayan bebeklerin yağ asidi miktarları zamanında doğan bebeklerle aynı bulunmuştur (21). Sürfaktan protein A ve protein B'nin de amniyon sıvısındaki konsantrasyonu L/S oranı ile paralel şekilde artar (9).

Sürfaktan kompleksi sentezi ve sekresyonunda hormonların ve ilaçların da etkisi vardır. Kortikosteroidler sürfaktan sistemi ile ilgili fosfolipidlerin yapımından sorumlu enzimlerin aktivasyonlarını artırır. Kortikosteroidler ve tiroid hormonları hem sürfaktan kompleksi yapımında regülatör bir role sahiptirler hem de akciğer dokusunun yapısal olarak gelişmesinde etkilidirler (11). Kortikosteroidler ve tiroid hormonları mezankimdeki fibroblastlarda fibroblast-pnömosit faktör yapımını, bu da tip II pnömositlerde dipalmitilfosfatidilkolin yapımını artırır (4,8,11). Bromheksin metaboliti olan ambroksol da sürfaktan sentezini artırır (22). Sürfaktan sekresyonunda  $\beta$  adrenerjikler ve c-AMP önemli rol oynar. Gebeliğin ikinci döneminde akciğerdeki adrenerjik reseptörlerdeki artış  $\beta$  adrenerjilere cevabı artırır. Kortikosteroidler, tiroid hormonları ve östrojen akciğerdeki adrenerjik reseptör miktarını artırırlar (11). Kortikosteroidler, tiroid hormonları, TRH, östrojen, prolaktin, epidermal growth faktör,  $\beta$  adrenerjik ajanlar, prostoglandin E, purineseptör agonistler (ör. adenozin trifosfat), c-AMP yolu ile sürfaktan sekresyonunu artırırlar (8,9,11). Doğum eylemi esnasında fetal dolaşımında katekolamin, kortizol ve prostaglandin miktarı artar ve sürfaktan sekresyonu stimüle olur (9,23). Aminofilin kullanılması da sürfaktan sekresyonunu artırır (24). Hiperglisemi, hiperinsülinemi,

transforming growth faktör  $\beta$ , bombesin ve androjenler sürfaktan sisteminin matürasyonunu geciktiren faktörler olarak sayılabilirler (8,9).

Sürfaktan sentezi normal pH, ısı ve perfüzyona bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi özellikle hipovolemi ile birlikte hipotansiyon ve soğuk stresi sürfaktan yapımını suprese eder (5). Düşük Apgar skoru ve asidozun RDS gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilse de (25,26), asidozun RDS gelişiminde risk faktörü olmadığını iddia eden yayınlar da vardır (27).

### **Respiratuar Distres Sendromunun Fizyopatolojisi**

Prematüre bebekte RDS kompleks bir hastalık olmasına karşın pulmoner sürfaktan eksikliği en önemli sebeptir (8,10,18,21). Avery ve Mead 1959'da alveoler stabiliteyi sağlamada sürfaktan rolünü ve pulmoner sürfaktan ile RDS'nin görülmesi arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (18 no.lu kaynaktan alınmıştır). Adams ve arkadaşları (28) ise postmortem çalışmalarında inceledikleri hyalen membran hastalığı olmayan bebeklerin akciğer dokularında, hyalen membran hastalığı olanlarınkinden yüksek konsantrasyonda fosfolipid olduğunu bildirmişlerdir.

Sürfaktan eksikliğinin yanısıra prematüre bebekte göğüs duvarının güçsüz olması da RDS gelişmesine katkıda bulunur. Sürfaktan kompleksi alveollerdeki hava-sıvı yüzeyindeki gerilimi azaltıp, alveollerin ekspiryum sonunda kollapsını önler. Bu sayede bebeğin ilk solunumundan sonra akciğerlerde fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumu ve devamı sağlanır (1,10).

Sürfaktan sisteminin matürasyonunun tamamlanmadığı durumlarda alveollerde yüzey gerilimi artar. Yüzey gerilimindeki artışın sonucunda ekspiryumda alveollerde kollaps oluşur. Bunun yanısıra zayıf ve stabil olmayan göğüs duvarına sahip prematüre bebek akciğerlerini açık tutmak için gerekli intraplevral yüksek negatif basıncı sürdüremez ve hava yolları

kollabe olur. Sonuçta akciğerlerde yaygın atelektazi meydana gelir. RDS'nin erken evrelerinde pulmoner kapillerlerden sızan transüda vasfında sıvı diğer önemli fizyopatolojik bulgudur. Alveoler ve interstisyel alanlarda sıvının artışına bağlı olarak pulmoner gaz alışverişi bozulur. Bütün bu olayların sonucunda akciğer kompliansı, fonksiyonel rezidüel kapasite, total gaz hacmi, tidal hacim ve vital kapasitede azalma meydana gelir (8,10,18,29,30). Fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına bağlı gaz difüzyonu için alan azalır ve ventilasyon/perfüzyon oranı bozulur. Klinik olarak arteriyel-alveoler oksijen basıncı oranı ( $P_{aO_2}/P_{AO_2}$ ) düşer, ortalama hava yolu basıncı ve solunum hızı artar. Dolayısı ile solunum işi ve ölü hacim artar (31,32). Başlangıçta  $CO_2$  atılımının yetersizliği nedeni ile respiratuar asidoz, takiben hipoksi nedeni ile artmış anaerobik glikolize bağlı metabolik asidoz ve sonunda mikst tip asidoz meydana gelir (18,29,32). Hiperkarbi, hipoksemi ve asidoz pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyona yol açar ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyon sonucu foramen ovalette, duktus arteriyozusta ve pulmoner damarlarda sağdan sola şantlar gelişir. Bunun sonucu ventilasyon/perfüzyon oranı daha da bozulur (4). Hipoksiye bağlı vücuttaki tüm damarlar gibi pulmoner vasküler endotelde de zedelenme olur ve kapiller permeabilite artar. Kapiller permeabilite artışına bağlı sızan fibrinojenden zengin transüda vasfında sıvı alveoler ve interstisyel alanlarda birikir ve pulmoner ödem gelişir. Damar dışına çıkan fibrinojenin fibrine dönüşmesi ile alveoler lümendeki fibrinden zengin materyel hyalen membranları oluşturur. Bu olay pulmoner gaz alışverişinin daha da bozulması ile sonuçlanır (1,18,29).

Patolojik olarak akciğerlerde yaygın atelektazi, distal hava yollarında dilatasyon, pulmoner ödem, pulmoner vasküler konjesyon ve pulmoner hemoraji görülür (8,31). Ayrıca terminal bronşiol ve alveol duktuslarında hyalen membran oluşumu karakteristiktir. Hyalen membranlar permeabilitesi artmış kapillerlerden sızan plazma, nekrotik alveol hücreleri ve



fibrinden meydana gelir ve eozinofilik proteinokazeinöz eksuda vasfındadır (1,3,8).

RDS'li bebeklerde alveoler epitelde nekroz doğumu izleyen ilk saat içinde başlar; ancak hyalen membranların oluşması için hastalığın ağırlığına göre belirli bir süre gerektiğinden RDS olmasına rağmen, doğumdan kısa bir süre sonra ölen bebeklerde hyalen membranlar görülmeyebilir (30). Hyalen membranlar doğumdan ortalama 3-4 saat sonra oluşur. Genelde 12-24 saat içinde bulgular ağırlaşır. RDS'li bebek yaşatılırsa Tip II hücrelerin rejenerasyonu 3.gün başlar. Hyalen membranlar intraalveoler fibrinolizis ve makrofajlar yardımı ile temizlenir (1).

### **Respiratuar Distres Sendromunda Etkili Perinatal Faktörler**

Her ne kadar gestasyonel yaş RDS gelişiminde en önemli faktör ise de pek çok çalışma belirli maternal ve fetal faktörlerinin de hastalığın gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir (7,13,16,18,26,33-37).

**1. Cinsiyet:** Yaşamın ilk haftasında erkek bebeklerin ölüm oranları kızlardan fazladır. Artmış doğum ağırlığı ve erkek cinsiyetin tabiatında varolan biyolojik zayıflığın erkek cinsiyetinin mortalitesine katkıda bulunduğu bilinsede, en önemli faktör erkek cinsiyette artmış RDS oranıdır. Erkek bebeklerin RDS'ye yakalanma oranı kızlara göre artmıştır ve RDS daha ağır seyrederek (4,35). Aynı gebelik haftasında kız fetusun akciğerleri erkek fetusa göre daha yeterlidir (38). Östrojenler fosfatidilkolinin yapımını ve salgılanmasını artırır, dihidrotestesteron ise fibroblastlarda kortizole cevabı azaltır (4). Yapılan çalışmalarda RDS'de erkek/kız oranı literatürde 1.4-2.2 arasında bulunmuştur (18). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise RDS gelişme riski açısından kız ve erkek bebekler arasında fark bulunamamıştır (33,39).

**2. Perinatal asfiksi:** Düşük Apgar skorlu bebeklerde RDS sıklığı daha fazladır (18). İkinci doğan ikizde daha fazla RDS görülmesinin nedeni ikinci bebeğin asfiksiye daha sık

maruz kalmasıdır. Perinatal asfiksidede alveoler epitel hücrelerinde zedelenme ve sürfaktan yapımında azalma olur. Hücre zedelenmesi sonucu proteinöz eksüdasyon olur ve alveollerin içinde biriken proteinler ve lipidlerle doku hücrelerinde bulunan fosfolipaz ve proteinazlar sürfaktanın inaktivasyonunu hızlandırır. Asfiksidede perialveoler vazokonstrüksiyona bağlı olarak pulmoner perfüzyon azalır, pulmoner hipertansiyon gelişir ve intrapulmoner sağdan sola şantlar artar (4).

**3. Annede diyabetes mellitus:** Diyabetli annelerden doğan bebeklerin hayatın ilk dakikalarında başlayarak en önemli hastalıklardan birisi de solunum güçlüğüdür. Normalde 35. haftada erişilen matür L/S oranına Clas A,B,C diyabetik annelerin bebekleri 36.5 haftada, Clas D,E,F diyabetik annelerin SGA doğan bebekleri ise 33. haftada veya daha erken eriştikleri gösterilmiştir (16). Diyabete eşlik eden gebelik süresinin azlığı, doğum şeklinin sezaryenle olması gibi diğer faktörlerin de bebekte solunum güçlüğü gelişmesine yardımcı olabileceği vurgulansa da gestasyonel yaş ve doğum şekli de dahil diğer predispozan faktörler de gözönüne alındığında diyabetik anne bebeklerinde diyabetik olmayanlara göre RDS olasılığı 6 kat fazla bulunmuştur Aynı çalışmada plasental glukoz transferi ile yenidoğan bebeklerde pankreatik beta hücre hiperplazisi ve hiperinsülinemi oluştuğu; insülinin ise kortizolü indükleyen enzimi bloke ederek fetusta akciğer matürasyonunu azaltabileceği belirtilmektedir (2). İnsülin fibroblastlarda glukokortikoidlerin etkisini antagonize ederek Tip II pnömositlerin olgunlaşmasını geciktirir (4). İnsülinin sürfaktan A ve B proteinlerinin yapımını inhibe ederek akciğer matürasyonunu engellediği (40), ayrıca yüksek doz glukoz ve insülinin fetal akciğer reseptör mRNA ve tirozin-kinaz aktivitesini azalttığı; bunun da diyabetli anne bebeklerinde solunum güçlüğü gelişmesine neden olabileceği bildirilmiştir (41).

Diyabetli anne bebeklerinde antenatal L/S oranı 2'nin üzerinde bulunsa bile, yeterli

miktarda fosfatidilgliserol olmadığından RDS gelişebilir (19).

**4. Doğum şekli:** Doğum eylemi sırasında dolaşan katekolaminlerin seviyeleri ve sürfaktan salınması artar. Vajinal doğum sırasında göğüs kompresyonu ile fetal akciğer sıvısının dışarı atılması daha kolay olur. Bu sıvının absorpsiyonunun gecikmesi hem alveollerin ekspansiyonunu bozar, hem de içindeki çeşitli maddeler nedeniyle sürfaktan inaktivasyonu daha fazla olur (4). Tüm gestasyonel yaşlarda sezaryenle doğumda vajinal doğuma göre RDS sıklığı artmıştır (2,18,26,36). RDS sıklığı 35-36. haftalarda vajinal doğum yapanlarda % 5.4 iken, sezaryenle doğum yapanlarda % 31 bulunmuştur (36). Özellikle, eylem başlamadan elektif sezaryenle yapılan doğumlarda RDS riski eylem çıktıktan sonra çeşitli nedenlerle sezaryene alınanlara göre daha fazladır (33)

**5. Erken membran rüptürü:** Annede 24 saatin üzerinde EMR olduğunda RDS riski azalır (18,33,39,42,43). Gestasyonel yaşı 35 haftadan küçük prematürelde sadece EMR olan annelerden doğan bebeklerde RDS insidansı % 19, herhangi bir komplikasyonu olmayan gebelik sonucu doğan prematürelde ise % 35 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 48 saatten uzun süren EMR sonunda doğan bebeklerde RDS insidansı % 9.5 olarak bulunmuştur. EMR ile azalmış RDS riski arasındaki ilişki membran rüptüründen sonra annede ve bebekte plazma kortikosteroid düzeyinin artışına ve kortizolün fetal akciğer matürasyonuna olumlu etkisine bağlanmıştır (42).

Genel kanı EMR'nin RDS riskini azalttığı merkezinde ise de EMR'nin RDS insidansı üzerine azaltıcı etkisi bulunmadığını iddia eden çalışmalar da vardır (26,44).

**6. Etnik farklılıklar:** Uzun yıllar RDS'nin siyah ırkta daha az görülüp görülmediği ve bunun nedenleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aynı gestasyon yaşı ve/veya aynı doğum ağırlığındaki beyaz bebeklerde RDS morbidite ve mortalitesi siyah bebeklerden yüksektir (13). Siyah ve beyaz bebeklerde RDS insidansının farklı olmadığını bildiren

yayınlar varsa da (33) genel kanı RDS insidansının siyah ırkta beyaz ırka göre daha az olduğudur (6,7,13,34,45,46). ABD’de 1968-1973 yıllarında RDS’den kaynaklanan ölümler incelediğinde siyah bebeklerde % 18 iken, beyazlarda % 81 olarak tespit edilmiştir (47). Güney Afrika’da yapılan başka bir çalışmada ise 29-34 haftalık doğan bebeklerde RDS insidansı beyazlarda % 62.5, siyahlarda ise % 36.2 olarak bulunmuştur (6). Siyah bebeklerdeki 32. gebelik haftasındaki RDS gelişme riski beyaz bebeklerdeki 34. gebelik haftasına eşittir (7). Aynı gestasyonel yaştaki bebeklerde görülen RDS morbidite ve mortalitesindeki etnik değişikliklerin temelinde yatan faktörlerin neler olduğu iyi bilinmemektedir.

Nijerya’da zenci infantlarda iki veya daha yüksek L/S oranı 34. gebelik haftasında gerçekleşmektedir ve bu beyazlardan bir hafta daha erkendir. Aynı ülkede 10435 canlı doğan bebekten sadece dokuzunda RDS görülmüştür. Düşük ve orta dereceli L/S oranına rağmen bu bebeklerde RDS’nin daha az görülmesinin başka faktörlerle açıklanmasına ihtiyaç olduğu ve bunun da genetik farklılık olabileceği bildirilmiştir (46).

Akciğer matürasyonunun siyah bebeklerde daha hızlı olmasında bazı otörler diyetin rolü olduğunu savunmuşlardır (48,34,45). Palmitik asitten zengin yağlarla beslenen bölgelerde (ABD-Güney Carolina bölgesi, Nijerya) RDS daha az görülmektedir (34). Palmitik asitten zengin diyetle beslenen ratların akciğerlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonlarda lesitin bulunmuştur (48). Etyopyalılar, Güney Amerikalı beyazlar, Amerikalı zenci ve beyazlarda yapılan çalışmada akciğer matürasyonunun en hızlı Etyopyalılarda, daha sonra Amerikalılarda , en yavaş ise Güney Afrikalı bebeklerde olduğu gösterilmiştir. Anneyi etkileyen çevresel faktörler; özellikle beslenme ve uteroplasental kan akımı azlığının akciğer matürasyonunu hızlandırdığı üzerinde durulmuştur. Maternal vücut ağırlığı ile akciğer matürasyonu üzerinde ters bir korelasyon bulunmuştur. Güney Afrikalı

çoğu anne, gebelikleri süresince yüksek ağırlıkta iken, Etyopyalı gebe kadınların çoğu düşük ağırlıklı yada boya göre normal ağırlıktaydı (45). Gebeliğinde aşırı beslenen kadınların bebeklerinde beslenmesi iyi olmayan kadınların bebeklerine göre daha fazla RDS geliştiği gözlenmiştir (38).

Halen siyah infantlarda RDS insidansının daha az olmasının nedenleri tam açıklığa kavuşmamıştır.

**7. Diğer maternoplazental faktörler:** Anneden ve plasentadan kaynaklanan bazı hastalıklar sürfaktan sisteminin matürasyonuna olumlu yada olumsuz etki eder. Annedeki kronik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, preeklampsi, hemoglobinopatiler, plasental infarkt, plasental yetmezlik, kronik retroplasental kanama, eroin, morfin ve sigara kullanımı akciğer matürasyonunu hızlandırır (9,15,16,45).

Intrauterin büyüme geriliği (IUBG) çeşitli maternal hastalıklar ve primer plasental hastalık sonucu fetusta görülen dismatürite durumunu ifade eder. Strese tepki olarak steroid hormon stimülasyonu etkisiyle akciğer matürasyonu hızlanır ve erken ekstrauterin adaptasyonu mümkün kılan diğer organ sistemlerini de stimüle edebilir (16). IUBG olan bebeklerde sonuç olarak RDS insidansı azalır (6,30,45)

Bu durumlardan en çok tartışılan preeklampitik anne bebekleridir. 32. hafta ve altında doğan bebeklerde hipertansif annelerden doğanlarda RDS oranını 26.1, hipertansif olmayanlardan doğanlarda ise % 40.8 olarak bulunmuştur (49). Özellikle vajinal doğum yapan preeklampitik annelerin bebeklerinde RDS gelişme riski kontrol grubuna göre düşüktür (42). Kim ve arkadaşları (50) 1996'da yayınlanan çalışmalarında hafif hipertansiyonu olan gebelerin bebeklerinde, ağır hipertansiyonu olanlara nazaran daha az RDS geliştiğini bildirmişlerdir. Gebelikteki hipertansiyonun RDS riskini azaltmak yerine artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (43). Buna neden olarak da bu annelere daha fazla

sezaryenle doğum yaptırılması olabileceği öne sürülmüştür (39).

### **Respiratuar Distres Sendromunda Klinik**

RDS'nin erken tanısı hastalığın tedavisinde önemlidir. Doğumdan hemen sonra prematüre bebeklerin akciğerleri dinlenerek yeterli havalanma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Özellikle iki taraflı yeterli havalanma olmaması RDS'nin ilk ve en önemli bulgusudur. RDS'li infantlarda doğumda veya doğumdan sonra birkaç saat içinde klinik bulgular, 6-12 saat içinde de radyolojik bulgular ortaya çıkar (3,6,8).

RDS'nin tanısında aşağıdaki kriterlerden yararlanır:

1. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olması ve bunun bir saatten fazla devam etmesi.
2. İnleme: Ekspiryumda glottisin kapanması ve vokal kordların birbirine yaklaşması ile oluşur. Ekspiryum sırasında glottis atelektaziyi azaltmak için yüksek ekspiryum sonu hava yolu basıncı oluşturacak şekilde refleks olarak daralır ve fizyolojik ekspiryum sonu basıncı (PEEP) artar. Bu mekanizma alveollerin ve küçük hava yollarının ekspiryumda kollabe olmalarını önlemeye yöneliktir.
3. Sternal, interkostal, subkostal çekilmelerin görülmesi.
4. Siyanoz olması.
5. Bu bulguların doğumdan sonraki saatler içinde ortaya çıkması ve 24 saatten fazla sürmesi.
6. Bu klinik bulguların göğüs grafisi ile desteklenmesi gerekir. Göğüs grafilerinde atelektaziler nedeni ile her iki akciğer alanında yaygın, ince retikülogranüler opasiteler ile bunların arasındaki bronş ağacının hava ile dolmasına bağlı hava bronkogramı görülür. Ağır vakalarda bütün alveollerin atelektazisine bağlı akciğerlerle kalp sınırının ayırt edilemediği buzlu cam görünümü olabilir.
7. Tanıda kan gazları da yol göstericidir. Kan gazlarında hipoksemi ve hiperkarbi gözlenir. Ağır RDS'li bebeklerde % 100 oksijen alırken arteriyel pH 7.0 civarında, PCO<sub>2</sub> 60 mmHg

üstünde, PO<sub>2</sub> 40 mmHg altında bulunur. PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> 0.22'den düşüktür (1,4,8,31,37,39,51).

İlk 72 saatde RDS'li bebeklerde gittikçe artan solunum sıkıntısı, hipoksemi ve hiperkarbi gözlenir. Ağır RDS'si olan bebeklerde apne epizotları, mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteren solunum yetersizliği ve duktus arteriyozustan soldan sağa şant nedeni ile kalp yetmezliği gelişir (52). RDS'de gelişen hipoksi ve asidoz da myokard fonksiyonlarını bozar. Böylece oluşan hipotansiyon tedavi edilmezse dolaşım kollapsı, bazen de dissemine intravasküler koagülasyon gelişir. Hipoksi, asidoz, hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini artırır, hem de hedef organlarda ağır zedelenmelere yol açar. Santral sinir sistemi hedef organlardan biridir. Periventriküler, intravenriküler kanamalar RDS'li bebeklerin mortalitesinin önemli sebeplerindendir. Akut santral sinir sistemi kanaması genellikle şok ve pulmoner kanama ile birlikte. Hedef organlardan diğeri ise böbreklerdir. Başlangıçta prerenal böbrek yetmezliği varken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi ile renal böbrek yetmezliği gelişir. Aynı mekanizma ile barsak epitel bütünlüğü bozularak nekrotizan enterokolit gelişebilir. Çoğu kez buna zaman kalmadan hasta kaybedilir (4,18).

#### **Ayırıcı Tanı**

Yenidoğanda solunum sıkıntısı yapan çeşitli hastalıklar bebeğin prematüre oluşu, göğüs grafisi ve kan gazı bulguları oldukça tipik olduğundan RDS'den kolayca ayrılabilir. Bu kriterlerle erken neonatal sepsisten ayırım sorun yaratabilir. Özellikle Grup B streptokokal sepsiste görülen pnömoninin RDS'den ayırımı zor olabilir. Bu nedenle EMR gibi infeksiyon riski olan durumlarda RDS'li bebeklere en kısa zamanda uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (4).

## **Respiratuar Distres Sendromundan Korunma**

Özellikle son 25 yılda RDS'nin fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıktan sonra RDS gelişmesini önlemek önemli hale gelmiştir. RDS gelişmesinde en önemli faktör erken doğum olduğu için öncelikle prematürelilik önlenmeye çalışılmalıdır. Doğum zamanına hekimin karar vermesi gereken özel durumlarda amniyon sıvısında L/S oranı bakılarak akciğer matürasyonu hakkında fikir edinmek, doğumda asfiksiyi önlemeye çalışmak ve tıbbi endikasyonu olmayan sezaryenlerden kaçınmak gerekir. Erken doğumdan kaçınılamıyorsa anneye tokolitik ve betametazon veya deksametazon şeklinde kortikosteroid uygulanması prematüre bebekte RDS sıklığını azaltır (44,53-56). Antenatal kortikosteroid uygulaması kız bebeklerde (44,54), gestasyonel yaşı 28-32 hafta arasında olanlarda, vajinal doğumda, yüksek Apgar skoru ile doğanlarda, tek gebelikte (25), tedaviden sonra 24 saat-7 gün arasında doğanlarda (54,57) daha etkili bulunurken çoğul gebeliklerde etkisiz bulunmuştur (55,58,59). Antenatal kortikosteroid uygulanması ile annede ve bebekte infeksiyon riskinin artmadığı (55,56), intraventriküler kanama (58) ve nekrotizan enterokolit insidansının azaldığı bildirilmektedir (59). Kortikosteroidler ve TRH birlikte kullanıldığında da fosfatidilkolin sentezini artırarak akciğer matürasyonuna olumlu etkide bulunurlar (57).

### **Tedavi**

RDS'nin postnatal tedavisi doğum odasında bebeğin dikkatli resusitasyonu, hipoksi, asidoz, hipotermiden korunması ve bebeğin mümkün olduğu kadar az ellenmesi ve en üst düzeyde gözlem altında tutulması ile başlar (4,8). RDS tedavisinin ilkeleri bebek kendi sürfaktanını yeterli miktarda yapana kadar alveolleri açık tutmak ve sürfaktan sentezini inhibe eden faktörleri ortadan kaldırmak şeklinde konvansiyonel tedavi veya bunların yanında ek olarak bebeğe dışarıdan sürfaktan vermek şeklindedir.

**a) Sıvı tedavisi:** Özellikle hayatın ilk 48 saatinde sıvı kısıtlı olarak (50-60 ml/kg)



verilmelidir (30).

**b) Isı regülasyonu:** Uygun ısıda oksijen tüketimi minimal düzeye iner. Cilt ısı 36.5°C civarında olmalıdır (30).

**c) Diüretik tedavisi:** RDS'deki diürezis sonucu akciğer ödemindeki azalmaya bağlı olabilecek nedenle alveoler-arteriyel oksijen gradyentinde düzelme meydana gelir (60). Diürezis sonucu pulmoner fonksiyonlar hızla düzelmeye başlar ve fonksiyonel rezidüel kapasite % 36 artar (29). Bu nedenle 1mg/kg furosemid yapılması önerilmektedir (60,61).

**d) Kan basıncı regülasyonu:** Hipovolemi varsa plazma, salin solüsyonu veya kan verilebilir, hipovolemi yoksa dopamin infüzyonu (2-8 µgr/kg/dk) tercih edilir (30).

**e) Asidoz tedavisi:** Asidoz pulmoner perfüzyonu azaltarak sürfaktan sentezini bozar, kardiyak atımı azaltır. İdeal olarak asidozun düzeltilmesi hastanın oksijenasyonunun ve CO<sub>2</sub> eliminasyonunun sağlanması ile olur. Bikarbonat tedavisinden mümkün olduğunca kaçınmak gerekir (3).

**f) Antibiyotik tedavisi:** Bütün RDS'li bebeklere geniş spektrumlu antibiyotik verilmelidir. Bebeğe uygulanan işlemler sırasında iatrojenik olarak infeksiyon gelişebilir ayrıca akciğerlerdeki hipoksik zedelenme nedeniyle infeksiyona eğilim artmıştır (4).

**g) Oksijen ve ventilatör tedavisi:** RDS'li bebeklerde PaO<sub>2</sub> 60-70 mmHg arasında, pH 7.25-7.28'in üzerinde tutulmalıdır. Eğer başlıklı O<sub>2</sub> uygulaması ile hipoksemi (PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg) devam ediyorsa ve ihtiyaç duyulan O<sub>2</sub> konsantrasyonu % 70-100 ise tedaviye 8-10 cmH<sub>2</sub>O basıncında devamlı pozitif hava yolu basıncı (nazal CPAP) ile O<sub>2</sub> uygulanarak devam edilir. Solunum yetersizliği devam ediyorsa mekanik ventilasyon endikasyonu vardır (10,52). İnfant 1500 gramın altında ise genellikle mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Diğer endikasyonlar ise sık apne epizotları, pH'nın 7.20'nin altında olması ile birlikte hiperkarbi, %80-100 O<sub>2</sub> verilmesine rağmen PaO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg'nin altında olmasıdır (30).

### **h)Oksidan hasar. Süperoksid dismutaz ve diğer antioksidanların kullanılması:**

Serbest radikaller RDS'de gelişebilen bronkopulmoner displazinin etyopatolojisinde rol oynar. Akciğerler hiperoksik hasara uğrar, alveoler hücre kaybı olur, kapiller endotel hücre yapısı bozulur ve sonuçta sürfaktan inaktive olur. İnflamatuvar hücrelerin bir seri reaksiyon başlatması ile toksik radikaller oluşarak, antioksidan enzim yıkımı ve hücre harabiyetine yol açar. Antioksidan enzimler ve non-enzimatik radikal temizleyicilerinin eksojen kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir (10).

**ı) Sürfaktan tedavisi:** Deneysel ve klinik olarak dipalmitilfosfatidilkolinin aerosol olarak verilmesi başarısız sonuçlansada 1980'de Fujiwara ve arkadaşları (62) ilk kez intratrakeal yapay sürfaktan uygulanmasından sonra başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Prematüre bebeklere sürfaktan uygulanmaya başlandıktan sonra sürfaktan tedavisi ile ilgili birçok merkezde çalışmalar yapılmıştır ve sürfaktan tedavisi ve yan etkileri ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir..

Doğal sürfaktan uygulaması ile oksijenizasyonda düzelme sağlamaktadır (12). RDS'li bebeklerin oksijenasyonlarındaki bu düzelme komplians ölçümleri ile kanıtlanmak istenmiştir. Çalışmalarda oksijenasyonda düzelme, fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülmesine rağmen akciğer kompliansında hiçbir düzelme bulunmamıştır (63,64). Ancak inspirasyonun sonunda hava yolları tıkanarak yapılan çalışmada erken dönemde kompliansda düzelme gözlenmiştir (65). Tedavi amaçlı olarak Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada RDS tanısı konulmuş bebeklere doğal sürfaktan verilmiş ve oksijenasyonda dramatik bir düzelme ve ilk 28 gündeki ölümlerde sürfaktan verilmeyenlere göre % 39 azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada pulmoner interstisyel amfizemde ve pnömotoraks insidansında azalma olmakla birlikte intrakraniyal kanama, patent duktus arteriyozus (PDA) ve pnömoni insidansında farklılık bulunamamıştır. Bronkopulmoner displazide de (BPD) azalma olmakla

birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (66). Soli ve arkadaşlarının (67) 1990'da yaptıkları çok merkezli çalışmada ise 24-30. haftalık bebeklere profilaktik amaçlı 100 mg/kg dozunda doğal sürfaktan verilmiş ve kontrol grubu ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Radyolojik bulguların ağırlığında 24. saate gerileme gözlenmiş ve kontrol bebekleri ile karşılaştırıldığında ilk 72 saate daha düşük konsantrasyonda oksijene ihtiyaç göstermelerine rağmen arteriyel-alveoler oksijen basıncı farkında ve ortalama hava yolu basıncında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada en önemli sonuç pnömotoraks insidansında azalma ve nekrotizan enterokolit insidansında artma idi. Bakteriyel sepsis, PDA, intraventriküler kanama ve ölüm oranında fark bulunamamıştır. Genel görüş doğal sürfaktan profilaktik amaçlı verildiğinde mortalitede, pnömotoraks sıklığında azalma olmakta, intraventriküler kanama, BPD-sıklığında değişme olmamaktadır. PDA sıklığında ise artış olduğunu bildiren yayınlar vardır (12).

Yapay sürfaktan tedavi amaçlı verildiğinde bir yıllık mortalitede düşüş gözlenmiştir. Yapay sürfaktan profilaktik amaçlı kullanıldığında ise erken dönemde (ilk on günde) sürfaktan verilenlerde ölüm olmamışsa da, bir yıllık mortalitede kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır (68). Doğal ve yapay sürfaktanın profilaktik olarak verilmesi ile mortalitede azalma ve pnömotoraks sıklığında azalma olmasına karşın PDA sıklığında artış olmaktadır. Ayrıca doğal sürfaktan kullanılmasının yapay sürfaktan kullanımına göre mortaliteyi yaklaşık % 10 oranında azalttığı görülmüştür (12).

Sürfaktan uygulanmasından sonra intraventriküler kanama riski çok merkezli bir çalışmada % 26 bulununca sürfaktan verilenlerde serebral hemodinamiği anlamak için araştırmalar yapılmıştır (51,69). Sürfaktan uygulanması sonucu serebral oksihemoglobin konsantrasyonu ve serebral kan volümünde küçük, geçici değişiklikler gözlenmiştir. Serebral kan akımı, serebral O<sub>2</sub> dağılımı veya arteriyel CO<sub>2</sub> basıncının değişimine bağlı serebral kan

volümünde önemli değişiklik saptanmamış ve serebral hemorajiyi provake eden kanıt bulunamamıştır (51).

Sürfaktanın kaç dozda verileceği ise ayrı bir sorudur. Tedavi edilmiş infantların yaklaşık yarısının ikinci kez tedaviye ihtiyaç gösterdiği farkedilmiştir (70). Halen uygulamadaki yanıtlanması gereken sorular doğal sürfaktan mı, yoksa yapay sürfaktan mı verilmesi, doz sayısı, tedavi amaçlı mı, profilaktik amaçlı mı verilmesi ile ilgilidir

### **Komplikasyonlar**

RDS'de görülen komplikasyonlar primer hastalığa olduğu kadar prematüriteye ve tedavi uygulamalarına da bağlıdır.

**1. Bronkopulmoner displazi:** BPD, RDS'li bebeklerin ventilatör uygulamaları ile yaşatılmaya başlamasından sonra 1967'de RDS'nin sekeli olarak tanımlanmıştır (71-73). Ventile edilen bebeklerin gebelik yaşlarına göre değişmekle birlikte % 4.2-40 arasında BPD geliştiği tahmin edilmektedir (74).

BPD'nin etyopatogenezinde prematür doğuma bağlı immatürüte ve solunum yetmezliği zemininde barotravma ve erken akciğer zedelenmesi, oksijen tedavisine bağlı oksidanlar ve proteolitik enzimlerle sekonder akciğer zedelenmesi ve anormal iyileşme, entübasyondan sonraki solunum sistemi infeksiyonları ve akciğerdeki sıvının artması rol oynar (71,73,75,76). Ayrıca üreaplazma ürealitikum infeksiyonunun BPD insidansını arttırabileceği ileri sürülmektedir (77).

**2. Prematürite retinopatisi (Retrolental fibroplazi):** Bu hastalık oksijen toksisitesinin prematür bebeğin retinasında gelişmekte olan damarlar üzerinde akut ve kronik etkilerine bağlıdır. Prematüre retinopatisi doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerde körlüğün en önemli sebebidir. Yüksek arteriyel oksijen basıncı hastalığının ilk evresinde olgunlaşmamış retina damarlarında vazokonstrüksiyona neden olur.

Vazokonstrüksiyon geri dönüşümlü erken evreden daha uzun sürer ve irreversibl evreye girerse damar tıkanıklığı, damar duvarlarında yapışıklık ve retinada dejeneratif değişikliklere yol açar. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon ve neovaskülarizasyon meydana gelir.Hastalık genellikle doğumdan 10 gün-1 ay sonra ortaya çıkar.Tutulmuş çoğu vakada iki taraflı olmasına rağmen patolojik değişiklikler asimetrik olabilir. Hastalığın aktif fazı genellikle birkaç ay sürer ve hafif şekilleri kendiliğinden düzelir (8,52,78,79).

**3. Patent duktus arteriyozus:** RDS'si olan bebeklerde soldan sağa şanlı PDA'nın sık olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (80). RDS'li bebeklerde PDA görülme sıklığı ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir.Çok merkezli bir çalışmada 1000 gramın altında sürfaktan verilen bebeklerde % 41, sürfaktan verilmeyenlerde ise % 37 PDA gözlenmiştir (67). Başka bir çalışmada ise 700-1000 g arasında olup sürfaktan verilen RDS'li bebeklerde % 58, sürfaktan verilmeyenlerde ise % 53 gibi yüksek rakamlar bildirilmiştir (66).

RDS'si olan bebeklerde hipoksi, asidoz, vazokonstrüksiyona bağlı pulmoner basıncın artışı, sistemik hipotansiyon, immatürite, prostaglandinlerin salınması gibi sebeplerle fonksiyonel kapanma gecikebilir (5). RDS'nin akut devresinde pulmoner ve sistemik basınç farkına bağlı olarak duktustan geçen akım zayıf veya iki yönlü olabilir. RDS'nin düzelmeye döneminde pulmoner damar direnci azaldığı zaman duktus arteriyozus akımı soldan sağa doğru artar ve sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma belirgin miktarda şant oluşur. Bu da kalp yetmezliği ve akciğer ödemi ile sonuçlanabilir (8,52).

**4. Periventriküler ve intraventriküler kanama:** Prematüre bebeklerdeki intrakraniyal kanamalardaki temel patoloji subependimal germinal matriks içine kanamadır (81,82). Prematüre bebeklerde serebral kan akımının artması veya azalması (83,84), hiperkarbi (84), kan basıncında ani oynamalar (81,85), hızlı volüm yüklenmesi, yoğun bikarbonat infüzyonu sonucu gelişen hipernatremi ve ozmolarite yüklenmesi, hipoksik

iskemik hasar ve presipite vajinal doğum (81,82) gibi faktörler intraventriküler kanamada risk faktörleri olarak sayılabilir.

RDS'si olan bebeklere sürfaktan uygulanması sonucu ortalama arteriyel kan basıncı ve serebral kan akımındaki değişiklikleri intraventriküler kanama riskini arttırabileceği bildirilse de (69); birçok çalışma sürfaktan uygulanan ve uygulanmayan bebeklerde intraventriküler kanama riskinde istatistiksel fark olmadığını ortaya çıkarmıştır (67,68, 86).

**5. Pnömotoraks ve pulmoner hava kaçakları:** Akciğerlerdeki ileri derecede distandü alveollerin yırtılması sonucu intraalveoler havanın hücrelerarası boşluğa geçmesi pulmoner interstisyel amfizeme, hilusa doğru ilerliyerek mediastinal boşluğa yayılması pnömomediastinum, buradan veya plevra boşluğuna komşu alveollerin rüptürü sonucu plevral boşluğa geçmesi pnömotoraksa yol açar (4,52).

Akciğerlerde kompiansın yetersiz olduğu RDS'li bebeklerde pnömotoraks insidansı diğer bebeklere göre daha yüksektir. Ventilatör tedavisi sırasında yüksek inspiryum doruk basıncı (PIP) ve PEEP uygulanması pnömotoraks riskini artırır (4,87).

Sürfaktan uygulamasında belki de en başarılı sonuç pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizemde azalma olmasıdır (66-68,86,88). Bu sonucu elde etmek ise ancak bebeğin tedaviye verdiği yanıtın çok iyi ve yakından izlenmesi ile tedavi gereksinimlerinin bebeğe zarar vermeyecek şekilde ayarlanması ile mümkündür.

**6. Pulmoner kanama:** RDS'de pulmoner kanama % 5'in altında görülen nadir bir komplikasyondur. Sürfaktan uygulanmaya başlandıktan sonra 12 yıllık sonuçlar değerlendirilmiş ve sürfaktan verilen bebeklerde yaklaşık % 50 oranında daha fazla pulmoner kanama geliştiği gözlenmiştir. Sürfaktan uygulandıktan sonra PDA ile ilgili komplikasyonlar bazı merkezlerde daha sık görülmektedir. Pulmoner kanamanın, duktus arteriyozusun açık kalmasına bağlı pulmoner kan akımının artması ile gelişebileceği tezi

tartışmalıdır (89).

Sonuç olarak RDS, tedavisi zor, pahalı ve tedaviye de bağlı önemli komplikasyonları olan bir hastalıktır. Bu nedenle önlenmesi için mevcut bilinen yöntemlerden yararlanma ve yeni profilaksi yöntemleri geliştirilmesi önemle üzerinde durulması gereken bir konudur. RDS gelişmemesi için sürfaktan sisteminin matürasyonunu tamamlaması gerekmektedir. Sürfaktan sentezi için başta yağ asitleri olmak üzere lipid substrata ihtiyaç vardır (9). Bu konuyu daha iyi anlamak için lipid metabolizmasını gözden geçirmek gerekir.

### **Lipid Metabolizması**

Lipidler organizma için önemli bir enerji kaynağı olmakla kalmayıp hücre içeriğindeki membranların yapısına katılmak, yağda çözünen vitaminler için düzenleyici veya koenzim fonksiyonları sağlamak, prostaglandinler, steroid hormonları, safra asitleri sentezinde rol almak gibi pek çok işlevleri olan heterojen bir grup moleküldür (90,91). Plazmada serbest yağ asitleri, trigliseridler, fosfolipidler ve serbest veya esterleşmiş kolesterol şeklinde bulunurlar. Lipidler suda çözünmezler. Plazmada taşınabilmeleri için apolipoproteinler ile birleşmeleri gerekir. Lipidlerin apolipoproteinlerle oluşturdukları komplekse lipoprotein adı verilir. Lipoproteinlerin çekirdek kısmında trigliserid ve esterleşmiş kolesterol şeklinde non-polar lipidler, dış kısmında ise polar lipidlerden özellikle fosfolipidler, esterleşmemiş kolesterol ve apolipoproteinler yer alır (90,92). Lipoproteinlerin ana fonksiyonları trigliserid ve kolesterolün suda çözünür hale gelip vücut dokuları arasında taşınmasını sağlamaktır (93).

Lipoproteinler boyut, dansite, elektroforezdeki göç hızları, işlevleri ve lipid bileşimlerine göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli

lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve lipoprotein (a) şeklinde altı ana grupta sınıflandırılırlar. Trigliseridler şilomikronların ve VLDL'nin asıl lipid içeriğini oluştururlarken, kolesterol daha çok LDL ve HDL'nin yapısında bulunur. Fosfolipidler ise bütün lipoproteinlerin yüzeyinde bulunurlar (Tablo II) (92).

**Tablo II: Plazma lipoproteinlerinin kimyasal bileşimi**

	Yüzey (%)			Çekirdek (%)	
	Kolesterol	Fosfolipid	Apolipoprotein	Trigliserit	Kolesterol
Şilomikron	2	7	2	86	3
VLDL	7	18	8	55	12
IDL	9	19	19	23	29
LDL	8	22	22	6	42
HDL <sub>2</sub>	5	33	40	5	17
HDL <sub>3</sub>	4	35	55	3	13

Apolipoproteinler lipoproteinlerin yapısal komponentine katkıda bulunmakla kalmayıp, bazıları enzimler için aktivatör veya koenzim görevi yapmakta, bazıları da hücre yüzeyindeki reseptörlerin tanınma bölgesi olarak fonksiyon görmektedir. Alfabetik olarak A'dan H'ye kadar isimlendirilirler (90).

Lipoprotein metabolizmasında üç önemli enzim vardır.

**Lipoprotein lipaz (LPL):** Daha çok yağ dokusu ve çizgili kasta bulunur. LPL, VLDL ve şilomikronlardaki trigliseridlerin hidrolizi için gereklidir. Apolipoprotein C-II ve insülin LPL aktivitesini arttırırlar (92).

**Hepatik lipaz:** Hepatositlerde sentezlenir. LDL oluşumunun son aşamalarında, VLDL ve IDL lipolizinde ve HDL'deki trigliserid ve fosfolipidlerin hidrolizinde rol oynar. Aktivitesi androjenle artıp östrojenle azalır (92).

**Lesitin kolin açil transferaz (LCAT):** Hepatositlerde sentezlenir. HDL üzerinde



etkilidir. Kolesterolün fosfatidilkolindeki yağ asidi ile esterleşmesinde rol oynar (92).

### **Lipoprotein Metabolizması Üzerine Hormonların Etkileri**

Serbest yağ asitleri, trigliseridler ve kolesterolün karaciğer hücrelerindeki metabolizmaları üzerinde çeşitli hormonların etkileri vardır. İnsülin ve glukagon karşılıklı kontrol mekanizması oluşturur. Steroid hormonlar ve östrojen trigliseridlerin sentez hızını artırırken progesteron ve testosteron zıt etki gösterir. Triiyodotironin (T<sub>3</sub>) uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu artırır (Tablo III) (93).

**Tablo III:** Lipoprotein metabolizmasına hormonların etkileri

	Stimülātör	İnhibitör
LDL reseptör	Tiroksin, Östrojen	Androjen
Serbest yağ asidi oksidasyonu	Tiroksin, Glukagon	İnsülin
Trigliserit sentezi	İnsülin, Glukokortikoid, Östrojen	Glukagon, Progesteron

### **Gebelikte Lipid Metabolizması ve Hormonların Etkileri**

Plazma lipid ve lipoproteinleri gebelik süresince gerek kalitatif gerekse kantitatif değişikliklere uğrarlar (94-97).

Trigliserid düzeyleri gebelikte dereceli olarak iki üç kat artar ve termde en yüksek seviyeye ulaşır (98,94,95). Total kolesterol seviyeleri trigliseridlere göre daha az yükselmekle beraber termde %50-60 kadar artar (94). Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri doğum sonrası altıncı haftada gebelik öncesi değerlere yaklaşır (97,98). Gebeliğin 36. haftasında, gebe olmayan kadınlara göre; VLDL %36, LDL %49, HDL %23 oranında yüksek bulunur (Tablo IV) (97).

**Tablo IV: Gebeliğin 36. haftasında plazma trigliserid, kolesterol ve lipoprotein değerleri**

	Ortalama	Persentil				
		5.	10.	50.	90.	95.
Trigliserid (mg/dl)	227 (82-804)	133	146	209	341	387
T.Kolesterol (mg/dl)	247 (145-425)	185	196	243	299	318
VLDL (mg/dl)	29 (0-162)	8	12	26	47	59
LDL (mg/dl)	152 (46-347)	89	106	148	200	218
HDL (mg/dl)	66 (21-125)	42	46	64	86	93

Lipoprotein fraksiyonlarının gebelikte yükselme zamanları değişiklikler gösterir. Total kolesterol düzeyinin artması 21-24. haftadan sonra başlar ve en yüksek seviyeye 33-36. gebelik haftasında ulaşır. Plazma trigliserid konsantrasyonu 12. haftadan sonra artmaya başlar ve en yüksek seviyeye termde ulaşır. LDL kolesterol gebeliğin ikinci trimesterinde yükselmeye başlar, en yüksek düzeye 36. gebelik haftasında ulaşır ve terme kadar düşmeye başlar (95,98). HDL kolesterol artışı diğer lipoprotein fraksiyonlarından farklı olarak gebeliğin ilk yarısında artar ve gebeliğin ortasında en yüksek düzeye ulaşır. HDL kolesterol 32. haftada hafif düşer ve gebeliğin bitimine kadar çok az değişir (Tablo V) (94,95,98).

**Tablo V: Gebelik süresince lipid ve lipoprotein değişiklikleri (98)**

Gebelik haftası	Total kolesterol (mg/dl)	Lipoprotein kolesterol (mg/dl)			Trigliserid (mg/dl)
		HDL	LDL	VLDL	
8-12	75±27.1	62±10.7	97±23.3	15±3.6	82±20.0
13-16	192±39.3	66±15.8	105±33.9	22±7.5	124±45.4
17-20	205±31.4	71±13.8	116±25.3	21±4.7	125±28.4
21-24	234±29.2	72±15.3	139±22.8	24±5.4	143±33.0
25-28	241±52.0	66±9.7	145±41.0	32±5.4	176±51.6
29-32	241±43.9	68±14.4	145±37.0	25±5.8	163±38.6
33-36	271±37.7	65±13.6	172±37.7	32±8.5	208±57.5
37-40	265±56.0	63±10.8	159±53.4	35±9.7	225±63.5

Serbest yağ asitleri ise gebeliğin 30. haftasından başlayarak 38. haftaya kadar yükselir (99). Gebelikteki hormonal değişiklikler lipid metabolizmasına etkilidir. İnsülin, östradiol, progesteron ve plasental laktojen plazma lipid konsantrasyonuna etki ederler (95). Östrojenler VLDL'nin ve HDL'nin sentezini artırır. LDL düzeyi hem östradiol hem de progesteron tarafından kontrol edilir. Progesteron seviyesi östrojen seviyesine göre yüksek olduğunda LDL seviyesi yükselir. HDL düzeyinin gebeliğin ilk yarısında yükselmesi östrojenlerin etkisine bağlıdır. HDL'nin gebeliğin ortasında pik değerini yapıp hafif düşmeye başlaması insülin rezistansının olduğu ve insülin düzeylerinin arttığı dönemlere denk gelir. HDL düzeyi gebeliğin ikinci yarısında büyük oranda insülin tarafından kontrol edilir (95,100). Plasental laktojen ise lipolitik aktiviteyi artırır (95).

Gebelikte yağ metabolizması bifazik olarak kontrol edilir.

Birinci faz (Anabolik faz): Gebeliğin ortasına kadar olan bu fazda maternal yağ depolanması olur. İnsülinin etkisi ile glikozdan yağ asidine dönüşüm iki katına çıkar. Bu dönemde lipogenez artar.

İkinci faz (Katabolik faz): İnsülin halen yüksek olmasına karşın insülin rezistansından dolayı etkisi azalmıştır. Bu dönemde lipogenezis sınırlandırılmıştır. Yağ mobilizasyonunun (lipoliz) başlaması serbest yağ asidi mobilizasyonuna neden olur. Bu da fetal büyüme ile doğru orantılıdır (101).

Gebelikteki bu bifazik metabolizmada LPL enzimi rol oynar. LPL vücut yağ depolarının gebeliğin ortasında artmasını, sonlarında azalmasını koordine eder (102). Plasental LPL maternal trigliseridlerin hidrolizini kolaylaştırır ve bu yolla oluşan serbest yağ asitlerinin fetusa geçişini sağlar (103).

Gebelikte lipid ve lipoproteinlerdeki artış anne ve bebek metabolizması için önemlidir. Bu fizyolojik hiperlipideminin etkileri şu şekilde özetlenebilir.

1. Plazma trigliseridlerindeki artış maternal enerji ihtiyacını karşılayarak glukozun fetus için kullanılmasını sağlar (94).

2. Hiperlipidemi fetal büyüme ve gelişme için önemli bir değişikliktir. Esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün fetal büyümeye olumlu etkileri vardır (104). HDL plasenta yolu ile kolesterol sağlamayı kontrol ederek fetal büyümeye etki eder. Fetusa kolesterol transportu HDL<sub>2</sub> düzeyi ile doğru orantılı bulunmuştur (105)

3. Kolesterol steroid hormon prekürsörü olarak kullanılır (104). Özellikle LDL kolesterol plasentada progesteron biosentezinde kullanılır (106). HDL<sub>2</sub> ise progesteron sentezini stimüle eder (105).

4. Enerji için kullanılmamakla beraber beyin, akciğer, yağ dokusu ve hücre membranlarının yapısına katılan yağ asitleri fetus için çok önemlidir (107).

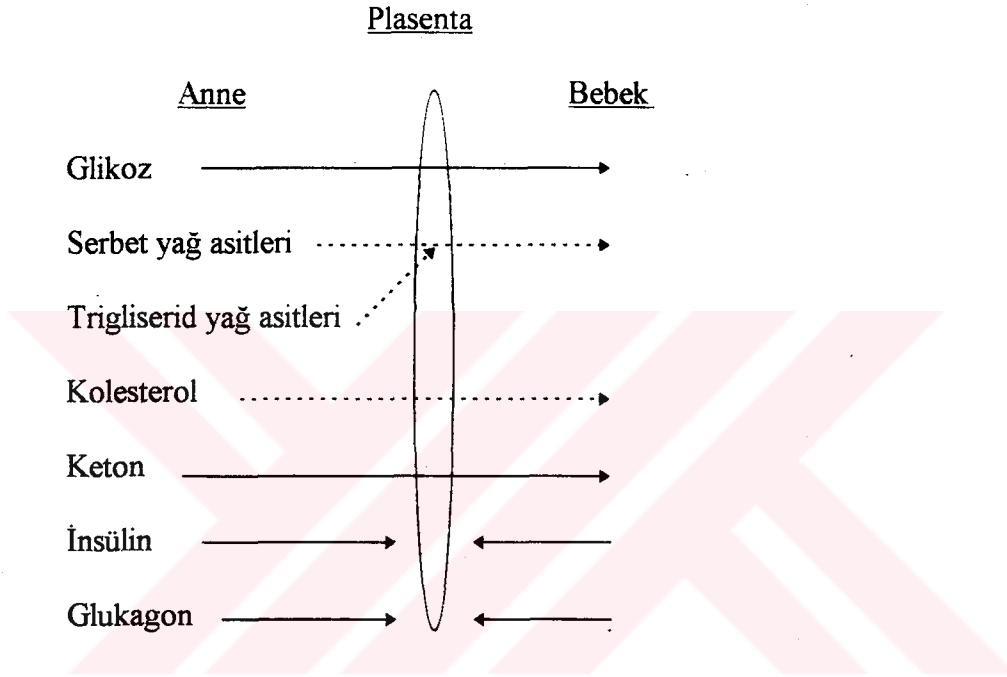
5. Yağ asitlerinden palmitik asit sürfaktan sentezinde gerekli bir substrattır (9).

### **İntrauterin Dönemde Lipid Metabolizması**

Amnion sıvısında düşük düzeylerde serbest yağ asitleri, esterleşmiş yağ asitleri, kolesterol, kolesterol esterleri, HDL'nin ana komponentlerinden apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II, apolipoprotein D ve çok düşük miktarlarda trigliserid bulunmaktadır. Esterleşmiş yağ asitleri en çok fosfolipid formunda bulunur. L/S oranı beşin üzerine çıktığında amnion sıvısında apolipoprotein A-II kaybolmaktadır (108). Fetal lipidler ya glukozdan yağ asidine çevrilme şeklinde ya da plasenta yolu ile temin edilirler (109). Plasentanın lipid transportunda aktif rolü vardır. Plasentada LPL olduğu gösterilmiştir (105). Serbest yağ asitleri, trigliserid yağ asitleri ve kolesterol plasentadan geçerken, trigliseridler ve fosfolipidler plasental LPL aracılığı ile hidrolize olarak fetusa geçer (Tablo VI) (102). Kolesterol plasentadan geçmekle birlikte fetal karaciğerde de sentez edilir. Endojen kolesterol sentezini kontrol eden hidrosimetil glutaril koenzim A redüktazın fetal

karaciğerde oldukça aktif olduğu bilinmektedir (106).

**Tablo VI:** İntrauterin dönemde plasentadan geçen ve geçmeyen bazı maddeler (102)



### **Kord Kanı Lipid Düzeylerine Perinatal Faktörlerin Etkisi**

Erişkin düzeyleri ile karşılaştırıldığında kord kanı lipid değerleri oldukça farklıdır. Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, lipoprotein (a), apolipoprotein A, B, D erişkin düzeylerinden düşüktür. Lipoprotein oranları ele alındığında erişkinlerde daha çok LDL fraksiyonu bulunurken yenidoğanlarda HDL'nin daha belirgin olduğu görülür (110). Literatürde kord kanı değerleri ile maternal değerler arasında ilişki bulmayan (111) ve bulanlar (112) vardır. Cinsiyet açısından incelendiğinde ise kızlarda daha yüksek lipid ve lipoprotein değerleri bulanlar (113,114) ve kız yenidoğanlarla erkek yenidoğanlar arasında

fark bulmayanlar (111,115) vardır. Gestasyonel yaş lipid düzeylerini etkileyen en önemli faktördür. Prematüre bebeklerde term bebeklere oranla daha yüksek düzeyde total kolesterol, apolipoprotein A-II, C-II ve E bulunurken trigliserid ve apolipoprotein E'nin gebelik haftası büyüdükçe daha yüksek olduğu görülür (109). SGA bebeklerde VLDL ve LDL düzeyi AGA prematürelere ve term bebeklere göre daha yüksektir (116). Bebeğin doğum ağırlığı ile trigliserid düzeyi arasında doğru orantı vardır. Trigliserid yağ asitleri plasentayı geçerler ve fetal yağ dokusuna olumlu katkıda bulunurlar (105). Bebeğin iri doğum ağırlığı olması yanında mekonyumlu bebeklerdeki gibi perinatal hipoksi durumlarında da trigliserid yüksekliği sözkonusudur (109). Başka bir çalışmada ise SGA yenidoğanlarda AGA yenidoğanlara göre daha yüksek trigliserid değerleri bildirilmiştir (117). HDL'nin içerdiği apolipoprotein A-I ve A-II'nin de doğum ağırlığı ile ilişkisi vardır. Doğum ağırlığı arttıkça apolipoprotein A-I düzeyi yüksek bulunurken, apolipoprotein A-II düzeyi düşük bulunur. HDL plasental steroid hormon sentezi ve fetal sellüler proliferasyon için kolesterol temininde rol oynar. VLDL trigliserid düzeyi doğum ağırlığı ile doğru orantılı iken VLDL kolesterol düzeyi doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (105). Trigliserid, total kolesterol ve HDL düzeyleri vajinal doğumlarda sezaryen ile olan doğumlara göre daha yüksektir. İkiz doğumlarda da preterm doğumlarda olduğu gibi trigliserid düzeyi daha düşük, total kolesterol düzeyi daha yüksek bulunmuştur (109).

Hiperbilirubinemi, ABO uygunsuzluğu, RDS, diyabetik anne çocuğu gibi perinatal problemi olan bebeklerde lipid düzeyleri bakıldığında problemi olan bebeklerde trigliserid düzeyleri sağlıklı bebeklere göre düşük bulunmuştur. LDL'nin ana proteini apolipoprotein B doğum ağırlığından bağımsız olarak prematüre bebeklerde yüksek olmasına rağmen RDS'si olan prematüre infantlarda düşüktür. RDS'si olan prematüre bebeklerde ayrıca apolipoprotein D düzeyi de düşüktür. Serum trigliserid düzeyi ile ilişkili olan ve LCAT

reaksiyonu için gerekli olan apolipoprotein D diyabetik anne çocuklarında da düşük bulunmuştur. RDS'si olan bebeklerdeki trigliserid, total kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerindeki düşüklük pulmoner sürfaktan yapımı için gerekli lipid substratının eksikliği ile ilgili olabilir. Bilindiği gibi betametazon RDS riskini azaltıcı etkiye sahiptir. Kortikosteroidler LDL'nin yapımını arttırarak sürfaktan için gerekli substrat yapımını arttırabilirler (109).

Bütün bu bilgilerden anlaşılacağı gibi bebeğin lipid düzeyi birçok perinatal faktörle ilişkilidir. Özellikle prematüre bebeklerin lipid düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

## OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi'nde Mayıs 1995-Ocak 1997 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya RDS tanısı ile izlenen gestasyonel yaşları 27-36 hafta, ağırlıkları ortalama 1521 (520-2640) g arasında olan 38'i erkek 22'si kız toplam 60 prematüre bebek ve anneleri alındı. Hastalar gestasyonel yaşlarına göre üç gruba ayrıldı.

Grup I: Gestasyonel yaşları 27-30 hafta arasında, ağırlıkları ortalama 1100 (520-1540) g onbiri erkek, dokuzu kız 20 bebek ve anneleri.

Grup II: Gestasyonel yaşları 31-33 hafta arasında, ağırlıkları ortalama 1425 (1080-1850) g onikisi erkek sekizi kız 20 bebek ve anneleri.

Grup III: Gestasyonel yaşları 34-36 hafta arasında, ağırlıkları ortalama 2000 (1520-2640) g onbeşi erkek beşi kız 20 bebek ve anneleri.

RDS tanısı aşağıdaki kriterlerle konuldu:

1. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olması ve bunun bir saatten uzun süre devam etmesi,
2. İnleme olması,
3. Sternal, interkostal, subkostal çekilmelerin görülmesi,



4.Siyanoz olması,

5.Bu bulguların doğumdan sonraki saatler içinde ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesi,

6.Klinik bulguların göğüs grafisi ve kan gazları ile desteklenmesi.

Kontrol grubu olarak prematürite nedeni ile yenidoğan servisine kabul edilen, gestasyonel yaşları 28-36 hafta arasında olan, ağırlıkları ortalama 1574 (800-3200) g 15'i erkek 15'i kız toplam 30 hasta alındı.

Hasta ve kontrol grubundaki yenidoğanların kan örnekleri doğumdan sonra ilk 24 saat içinde ve bebekler beslenmeden önce alındı. Annelere ait kan örnekleri ise en az sekiz saat süreyle aç kalan annelerden doğumu izleyen ilk yedi gün içinde alındı. Lipid düzeylerine etki ettiği bilinen diyabeti olan ve/veya tokolitik kullanan anneler ve bebekleri çalışmaya alınmadı. Kan örnekleri 15-20 dk. oda ısısında bekletildikten sonra 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar laboratuvar incelemeleri yapılana dek en fazla 15 gün süreyle -20 °C de muhafaza edildi.

#### *Laboratuvar Analizleri*

Serum total kolesterol, trigliserid ve kan glukoz düzeyleri enzimatik, kolorimetrik testlerle (Biocon, Burbach, Germany) ölçüldü. Total kolesterol için kolesterol esteraz, oksidaz ve peroksidaz; trigliseridler için lipaz, gliserol kinaz ve peroksidaz; glukoz için glukoz oksidaz ve peroksidaz enzimatik reaksiyonları uygulandı. HDL, sodyum fosfotungstat-magnezyum ile presipitasyondan sonra aynı kolesterol kiti kullanılarak ölçüldü. Friedwald ve arkadaşlarının (118) yöntemine göre VLDL hesaplandıktan sonra , total kolesterolden HDL+VLDL çıkarılarak LDL miktarı bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki annelerin ve bebeklerin kan glukoz düzeyi, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri, ayrıca annelerin HbA<sub>1</sub>C düzeyleri çalışıldı. Annelerin HbA<sub>1</sub>C düzeyleri 4.5 ml kanın üzerine 0.5 ml heparin konulduktan sonra

hemolizat hazırlanarak kolorimetrik metotla Merck-Biotrol kiti kullanılarak çalışıldı. Tüm hastalara tam kan sayımı, periferik kan yayması yapıldı, akciğer grafileri çekildi, kan gazları çalışıldı. Klinik bulguların gerektirdiği hastalarda kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürleri, elektrolit, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kanama ve pıhtılaşma testleri, ekokardiografi ve radyolojik görüntüleme çalışmaları yapıldı.

#### *İstatistiksel Değerlendirme*

Grupların karşılaştırılmasında student t testi, Mann Whitney U, Kruskal Wallis Varyans analizi ve ki-kare testleri kullanıldı.  $P \leq 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler, Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi ( 119).

## BULGULAR

RDS tanısı konulan vakaların ortalama gestasyonel yaşları  $32\pm 2.60$  (27-36) hafta, ortalama ağırlıkları  $1521\pm 496$  (520-2640) g, başvuru anındaki yaş ortalaması  $173\pm 275$  (5-1440) dk. olup 38'i erkek (% 63.3), 22'si kız (% 36.7) idi. Gestasyonel yaşlarına göre üç gruba ayrılan vakaların özellikleri Tablo VII de görülmektedir.

**Tablo VII:** Hastaların gestasyonel yaşa göre gruplandırılması

	Grup I (n:20) Median (Min-Max)	Grup II (n:20) Median (Min-Max)	Grup III (n:20) Median (Min-Max)
Gebelik süresi (hafta)	29 (27-30)	32 (31-33)	34 (34-36)
Ağırlık (g)	1100 (520-1540)	1425 (1080-1850)	2000 (1520-2640)

Hasta grubundaki annelerin ortalama yaşı  $26.5\pm 6.2$  (18-45) yıl, ortalama gebelik sayısı  $3\pm 1.9$  (1-9) olarak bulundu. Kontrol grubundaki bebeklerin ortalama gestasyonel yaşları  $32\pm 2.4$  (28-36) hafta, ortalama ağırlıkları  $1574\pm 512$  (800-3200) g, başvuru anındaki yaşı  $323\pm 544$  (10-1980) dk olup, 15'i erkek (%50), 15'i kızdı (%50). Kontrol grubundaki annelerin ortalama yaşı  $25.2\pm 5.9$  (17-38) yıl, ortalama gebelik sayısı  $2\pm 1.1$  (1-5) idi. Hasta ve kontrol grubundaki annelerin ortalama yaşları ve ortalama gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin ortalama

gestasyonel yaşları, ortalama ağırlıkları ve hastaneye başvuru anındaki yaşları arasında da istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Vakalardaki RDS sıklığında rol oynayabilecek faktörler karşılaştırıldığında cinsiyet, doğum şekli, EMR, İUBG, gebelikte eklampsi ve doğumda asfiksi hikayesinde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak fark bulunmadı. İkiz doğum oranı hasta grubunda istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede yüksekti (Tablo VIII).

**Tablo VIII:** RDS sıklığında rol oynayabilecek faktörlerin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta (n:60)	Kontrol (n:30)	X <sup>2</sup>	P
Cinsiyet (erkek/kız )	38/22	15/15	1.468	p>0.05
Doğum şekli ( vajinal/ C/S )	49/11	24/6	0.036	p>0.05
Tekil/çoğul doğum	44/16	29/1	7.104	p<0.01
EMR ( yok/var )	47/13	19/11	2.301	p>0.05
İUBG ( yok/var )	50/10	24/6	0.152	p>0.05
Gebelikte eklampsi ( yok/var )	51/9	22/8	1.776	p>0.05
Doğumda asfiksi ( yok/var )	48/12	23/7	0.133	p>0.05

Bilinen diyabet mellitusu veya gestasyonel diyabeti olan gebeler çalışmaya alınmadı. Hasta grubunda dört annenin (% 6.7) açlık kan glukoz düzeyi 105 mg/dl'den, üç annenin (% 5.0) HbA<sub>1</sub>C değeri % 7'den yüksek bulundu (Ek Tablo2). Kontrol grubunda ise iki annenin (% 6.7) kan glukoz düzeyi 105 mg/dl'den, bir annenin (% 3.3) HbA<sub>1</sub>C değeri % 7'den yüksek idi (Ek Tablo 4).

RDS tanısı alan hastaların 43'üne konvansiyonel tedavi ( oksijen desteği , gerekirse ventilatör desteği, uygun sıvı, antibiyotik), 17'sine ise konvansiyonel tedaviye ek olarak 100 mg/kg dozunda doğal sürfaktan (Survanta) uygulanmıştır. Konvansiyonel tedavi ve sürfaktan alan hastalardaki ölüm oranında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo IX).

**Tablo IX: Konvansiyonel tedavi ve ek olarak sürfaktan alanlarda mortalite oranı.**

Tedavi	Toplam		Ex		Sonuç Taburcu	
	n	%	n	%	n	%
Sürfaktan	17	28.3	9	52.9	8	47.1
Konvansiyonel	43	71.7	24	55.8	19	44.2
Toplam	60	100.0	33	55.0	27	45.0

$\chi^2=0.04$   $p>0.05$

Hasta grupta erkek/kız oranı 1.7 idi. Gestasyonel yaşla mortalite arasındaki negatif ilişki anlamlı idi ( $\chi^2=19.79$ ,  $p<0.01$ ).

Altmış hastanın 26'sında (% 43.3) komplikasyon gözlenmezken, 34'ünde (% 56.7) RDS'ye bağlı komplikasyon gözlendi (Tablo X). Dokuz hastada (% 15) birden fazla komplikasyon vardı.

**Tablo X: Altmış hastada tesbit edilen komplikasyonlar ve oranları.**

Komplikasyon	n	%
İntrakraniyal kanama	19	31.7
PDA	6	10.0
Pnömotoraks	6	10.0
Pulmoner kanama	6	10.0
Atelektazi	3	5.0
Bronkopulmoner displazi	2	3.3
Nekrotizan enterokolit	1	1.7

Takibinde komplikasyon gelişen RDS'li bebeklerdeki ölüm oranı komplikasyonsuz seyredenlere göre daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (Tablo XI).

**Tablo XI:** RDS'ye bağı komplikasyon tesbit edilen ve edilmeyen bebeklerdeki mortalite oranları

	Komplikasyon		Sonuç			
	n	%	Ex		Taburcu	
	n	%	n	%	n	%
Var	34	56.7	27	81.8	7	25.9
Yok	26	43.3	6	18.2	20	74.1
Toplam	60	100.0	33	100.0	27	100.0

$\chi^2=18.89$   $p<0.01$

RDS tanısı ile takip edilen 60 hastanın 13'ünde (% 21.7) takibinde sepsis sendromu gelişti. Bu hastaların beşinin (%38.4) kan kültüründe çeşitli mikroorganizmalar izole edildi. Takibinde sepsis sendromu gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ölüm oranlarında istatistiksel fark bulunmadı ( $\chi^2=0.52$ ,  $p>0.05$ ).

Hasta grubundaki annelerin gebelik süresine göre lipid düzeyleri karşılaştırıldığında HDL düzeyinin her üç grupta birbirine çok yakın olduğu, LDL ve total kolesterol düzeyinin en düşük grup II'de olduğu, trigliserid ve VLDL düzeylerinin ise gebelik süresi ile orantılı olarak yükseldiği görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında sadece LDL düzeyinde anlamlı fark vardı. Grup III 'de LDL grup II' den yüksekti (  $U=106.5$ ,  $p< 0.05$ ) (Tablo XII).

**Tablo XII:** Hasta grubundaki annelerin grup I, grup II ve grup III'teki lipid değerlerinin karşılaştırılması (mg/dl)

	Grup I (27-30 hafta) n:20 Median (Min-Max)	Grup II (31-33 hafta) n:20 Median (Min-Max)	Grup III (34-36 hafta) n:20 Median (Min-Max)	KW	P
HDL	46 (19-60)	46 (10-65)	48 (10-60)	0.459	$p>0.05$
LDL	126 (29.4-210)	105.6 (31.6-163)	130.5 (18-211.4)	6.153	$p< 0.05$
VLDL	25.2 (4.6-66.8)	27.2 (13.2-55.2)	35.5 (12.6-74)	3.881	$p>0.05$
Total Kolesterol	181 (74-337)	167.5 (66-249)	211.5 (56-290)	5.741	$p>0.05$
Trigliserid	126 (23-334)	136 (66-276)	177.5 (63-370)	3.876	$p>0.05$

Hasta bebeklerde gebelik yaşı büyüdükçe HDL, VLDL total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin arttığı, ancak bu artışın sadece HDL'de grup I ve grup III arasında anlamlı olduğu görüldü (U=110, p<0.05) (Tablo XIII).

**Tablo XIII:** Hasta grubundaki bebeklerin grup I, grup II ve grup III'teki lipid değerlerinin karşılaştırılması (mg/dl)

	Grup I (27-30 hafta) n:20 Median (Min-Max)	Grup II (31-33 hafta) n:20 Median (Min-Max)	Grup III (34-36 hafta) n:20 Median (Min-Max)	KW	P
HDL	18 (4-40)	29 (2-48)	34 (6-45)	6.288	p<0.05
LDL	50 (17.2-90)	61.9 (6.6-126.4)	57.5 (12.2-158.6)	2.526	p>0.05
VLDL	10.9 (2.2-39.6)	12.9 (1.2-47.2)	19 (4.8-42)	5.570	p>0.05
Total Kolesterol	77.5 (28-139)	107 (27-186)	108 (23-203)	5.064	p>0.05
Trigliserid	54.5 (11-198)	64.5 (6-236)	95 (24-210)	2.526	p>0.05

Kontrol grubunun ortalama lipid düzeyleri ise tablo XIV 'de görülmektedir.

**Tablo XIV:** Kontrol grubunun lipid değerleri (mg/dl)

	HDL X±SD	LDL X±SD	VLDL X±SD	Total kolesterol X±SD	Trigliserid X±SD
Anne (n=30)	54±7.3 (36-62)	125.1±29.8 (81.6-200.4)	36.1±10.0 (23.6-64.6)	218±35.5 (142-290)	173.5±50.4 (118-323)
Bebek (n=30)	36±8.3 (16-54)	66.1±22.8 (23.6-112)	12.1±5.4 (4.4-24)	114.5±26.3 (60-170)	54.5±27.4 (22-120)

Hem hasta hem kontrol gruplarındaki annelerin lipid düzeyleri bebeklerinkinden yüksek idi (Tablo XII, XIII ve XIV). Hasta grubundaki annelerin tüm lipid düzeyleri kontrol grubundaki annelerden düşük bulundu. HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı, trigliserid ve VLDL düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamsız idi (Tablo XV).

**Tablo XV: Hasta ve kontrol grubunun annelerinin lipid düzeyleri**

	n	Hasta X± SD	n	Kontrol X±SD	t	P
HDL (mg/dl)	60	43.8±12.2	30	51.5±7.3	4.505	p<0.05
LDL (mg/dl)	60	117.7±49.2	30	128.8±29.8	6.089	p<0.05
VLDL (mg/dl)	60	31.1±12.6	30	36.1±10.0	2.380	p>0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	60	192±59.8	30	217.2±35.5	7.938	p<0.01
Trigliserid (mg/dl)	60	155.5±63.3	30	180.7±50.4	2.380	p>0.05

Hasta grubundaki bebeklerin HDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubundan düşük, trigliserid ve VLDL düzeyleri ise kontrol grubundan yüksek bulundu. Hasta bebeklerin HDL ve total kolesterollerindeki düşüklük istatistiksel olarak oldukça anlamlı, LDL düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Hasta bebeklerdeki trigliserid ve VLDL düzeylerindeki yükseklik de istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo XVI).

**Tablo XVI: Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin lipid düzeyleri**

	n	Hasta X±SD	n	Kontrol X±SD	t	P
HDL (mg/dl)	60	25±13.3	30	35.5±8.3	17.053	p<0.01
LDL (mg/dl)	60	56.8±28.7	30	66.3±22.8	1.078	p>0.05
VLDL (mg/dl)	60	15.6±9.8	30	12.1±5.4	6.307	p<0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	60	97.5±42.2	30	114±26.3	7.997	p<0.01
Trigliserid (mg/dl)	60	78.3±49.4	30	60.9±27.4	6.307	p<0.05

Hasta grubu anne ve bebeklerinde HDL ve total kolesterol değerlerinin kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (Tablo XV ve Tablo XVI).



Hasta grubundaki annelerin 30'u (% 50) beslenmede sıvı ve katı yağları karışık, 8'i (% 13.3) ağırlıklı olarak sıvı yağ ve 22'si (% 36.7) ağırlıklı olarak katı yağ kullanmaktaydı. Kontrol grubundaki annelerin 12'si (% 40) beslenmede sıvı ve katı yağları karışık, 6'sı (% 20) ağırlıklı olarak sıvı yağ ve 12'si (% 40) ağırlıklı olarak katı yağ kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarında annelerin kullandığı yağa ilişkin anlamlı fark gözlenmedi (Tablo XVII).

**Tablo XVII:** Hasta ve kontrol grubu annelerinin kullandığı yağ çeşitleri

	Sıvı+Katı n (%)	Sıvı n (%)	Katı n (%)	Toplam n (%)	
Hasta	30 (50.0)	8 (13.3)	22 (36.7)	60 (100)	X <sup>2</sup> =1.058 p>0.05
Kontrol	12 (40.0)	6 (20.0)	12 (40.0)	30 (100)	

Hasta bebeklerin ve annelerinin lipid düzeyleri kullanılan yağ dikkate alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi (Tablo XVIII)

**Tablo XVIII:** RDS'si olan bebeklerde ve annelerinde kullanılan yağ çeşidine göre lipid düzeylerinin karşılaştırılması (mg/dl)

		Sıvı+ Katı n:30 Median (Min-Max)	Katı n:22 Median (Min-Max)	Sıvı n:8 Median (Min-Max)	KW	P
A	HDL	47 (19-60)	48 (10-65)	40 (10-50)	3.235	p>0.05
n	LDL	117.7 (18-210.2)	119.3 (31.6-211.4)	114.3 (29.4-198.8)	0.846	p>0.05
n	VLDL	30 (13-66.8)	26.7 (13.2-74)	27.2 (4.6-41.2)	0.863	p>0.05
e	Total Kolesterol	181 (77-337)	188.5 (66-278)	175.5 (56-280)	1.005	p>0.05
	Trigliserid	150.5 (65-334)	133.5 (66-370)	136 (23-206)	0.863	p>0.05
B	HDL	28 (2-45)	23 (6-48)	28.5 (4-48)	0.167	p>0.05
e	LDL	59 (17.2-126.4)	57.8 (6.6-158.6)	52.8 (29.4-82.4)	0.002	p>0.05
b	VLDL	12.2 (1.2-39.6)	15.6 (4.4-47.2)	16.1 (10.4-21.6)	3.304	p>0.05
e	Total Kolesterol	103 (27-186)	97 (23-203)	102 (49-140)	0.094	p>0.05
k	Trigliserid	61 (6-198)	78 (22-236)	80.5 (52-108)	3.304	p>0.05

Kontrol grubunda sıvı yağ kullanan annelerin LDL, VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı ölçüde düşük bulundu. Sıvı yağ kullanan annelerin bebeklerinin de HDL'si ve total kolesterolü anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo XIX).

**Tablo XIX:** Kontrol grubundaki bebeklerin ve annelerin kullanılan yağ çeşidine göre lipid düzeyleri (mg/dl)

		Sıvı+ Katı n:12 Median (Min-Max)	Katı n:12 Median (Min-Max)	Sıvı n:6 Median (Min-Max)	KW	p
A	HDL	54 (38-62)	56 (44-60)	50 (36-58)	3.488	p>0.05
n	LDL	125.9 (107-184)	133.4 (81.8-200.4)	102.1 (81.6-109)	10.415	p<0.01
n	VLDL	39 (28.8-64.6)	31.8 (23.6-41)	30 (24.2-35.8)	7.994	p<0.05
e	Total Kolesterol	229.5 (194-290)	225 (156-280)	182 (142-196)	10.739	p<0.01
	Trigliserid	195 (144-323)	159 (118-205)	150 (121-179)	7.994	p<0.05
B	HDL	40 (28-48)	35 (30-54)	24 (16-30)	14.501	p<0.01
e	LDL	70 (38.8-109.8)	71.8 (23.6-112)	49.1 (27-71.6)	5.080	p>0.05
b	VLDL	12.4 (5.6-22.2)	9.6 (4.4-21)	11.4 (4.4-24)	1.380	p>0.05
e	Total Kolesterol	122 (88-170)	119 (82-165)	87.5 (60-110)	8.761	p<0.05
k	Trigliserid	62 (28-111)	48 (22-105)	57 (22-120)	1.380	p>0.05

Katı ve sıvı yağları karışık kullanan annelerde ve bebeklerinde tüm lipid değerlerinin hasta grubunda düşük olduğu görüldü. Hasta grubundaki annelerin VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki düşüklük, bebeklerin ise HDL düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo XX).

**Tablo XX:** Katı ve sıvı yağları karışık kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması (mg/dl)

		n	Hasta Median (Min-Max)	n	Kontrol Median (Min-Max)	U	P
<b>A</b>	HDL	30	47 (19-60)	12	54 (38-62)	120.0	p>0.05
<b>n</b>	LDL	30	117.7 (18-210.2)	12	125.9 (107-184)	151.0	p>0.05
<b>n</b>	VLDL	30	30 (13-66.8)	12	39 (28.8-64.6)	90.0	p<0.05
<b>e</b>	Total Kolesterol	30	181 (77-337)	12	229.5 (194-290)	103.5	p<0.05
	Trigliserid	30	150.5 (65-334)	12	195 (144-323)	90.0	p<0.05
<b>B</b>	HDL	30	28 (2-45)	12	40 (28-48)	49.0	p<0.01
<b>e</b>	LDL	30	59 (17.2-126.4)	12	70 (38.8-109.8)	124.5	p>0.05
<b>b</b>	VLDL	30	12.2 (1.2-39.6)	12	12.4 (5.6-22.2)	168.5	p>0.05
<b>e</b>	Total Kolesterol	30	103 (27-186)	12	122 (88-170)	113.5	p>0.05
<b>k</b>	Trigliserid	30	61 (6-198)	12	62 (28-111)	168.5	p>0.05

Katı yağ kullanan annelerin tüm lipid düzeyleri hasta grubunda kontrollerden düşük bulundu. Sadece HDL'deki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubundaki bebeklerin HDL, LDL ve total kolesterollerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamsızdı. Hasta bebeklerin VLDL ve trigliserid değerleri kontrollerden yüksek bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo XXI).

**Tablo XXI:** Katı yağ kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması (mg/dl).

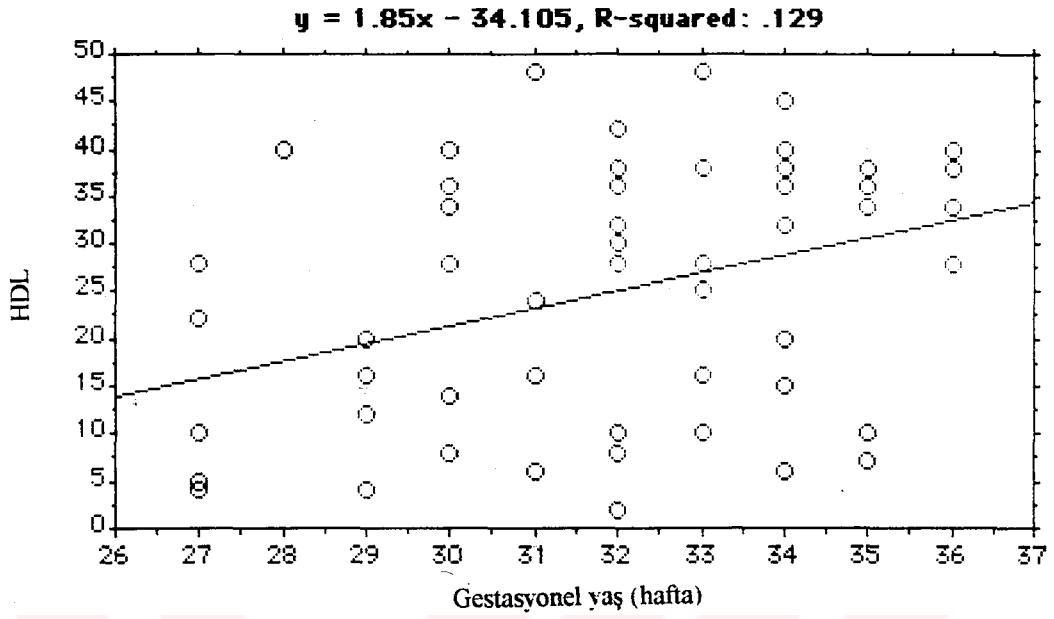
		n	Hasta Median (Min-Max)	n	Kontrol Median (Min-Max)	U	P
<b>A</b>	HDL	22	48 (10-65)	12	56 (44-60)	65.5	p<0.05
<b>n</b>	LDL	22	119.3 (31.6-211.4)	12	133.4 (81.8-200.4)	97.5	p>0.05
<b>n</b>	VLDL	22	26.7 (13.2-74)	12	31.8 (23.6-41)	116.0	p>0.05
<b>e</b>	Total Kolesterol	22	188.5 (66-278)	12	225 (156-280)	92.5	p>0.05
	Trigliserid	22	133.5 (66-370)	12	159 (118-205)	116.0	p>0.05
<b>B</b>	HDL	22	23 (6-48)	12	35 (30-54)	80.0	p>0.05
<b>e</b>	LDL	22	57.8 (6.6-158.6)	12	71.8 (23.6-112)	78.0	p>0.05
<b>b</b>	VLDL	22	15.6 (4.4-47.2)	12	9.6 (4.4-21)	73.5	p<0.05
<b>e</b>	Total Kolesterol	22	97 (23-203)	12	119 (82-165)	91.0	p>0.05
<b>k</b>	Trigliserid	22	78 (22-236)	12	48 (22-105)	73.5	p<0.05

Sıvı yağ kullanan annelerin LDL'si hasta grubunda yüksek, diğer lipidleri ise düşük bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bebeklerin tüm lipid değerleri hastalarda yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamsız idi (Tablo XXII).

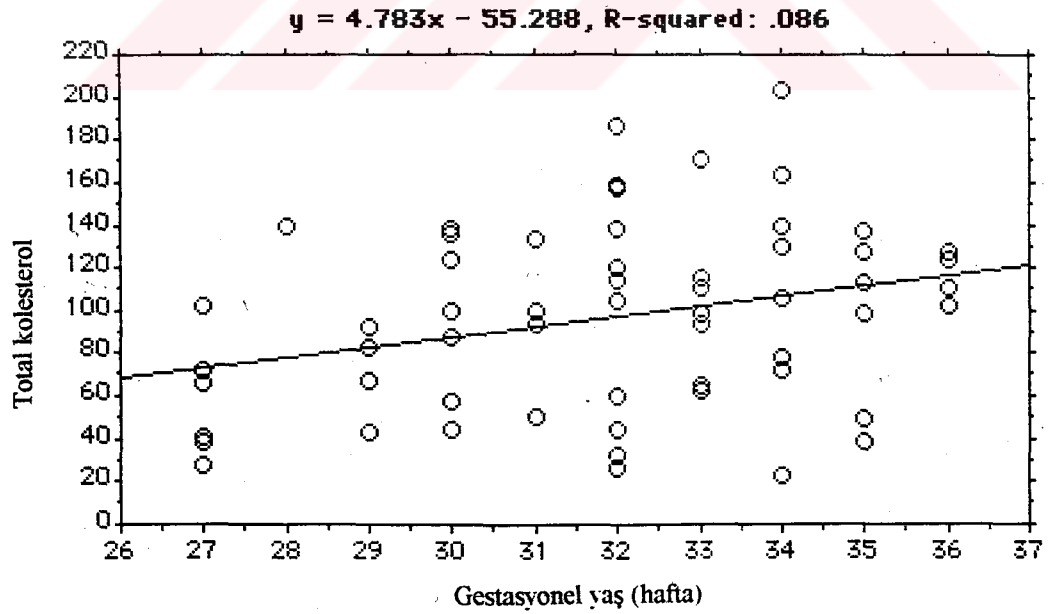
**Tablo XXII:** Sıvı yağ kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması (mg/dl)

		n	Hasta Median (Min-Max)	n	Kontrol Median (Min-Max)	U	P
A	HDL	8	40 (10-50)	6	50 (36-58)	14.0	p>0.05
n	LDL	8	114.3 (29.4-198.8)	6	102.1 (81.6-109)	17.5	p>0.05
n	VLDL	8	27.2 (4.6-41.2)	6	30 (24.2-35.8)	22.5	p>0.05
e	Total Kolesterol	8	175.5 (56-280)	6	182 (142-196)	24.0	p>0.05
	Trigliserid	8	136 (23-206)	6	150 (121-179)	22.5	p>0.05
B	HDL	8	28.5 (4-48)	6	24 (16-30)	19.5	p>0.05
e	LDL	8	52.8 (29.4-82.4)	6	49.1 (27-71.6)	19.0	p>0.05
b	VLDL	8	16.1 (10.4-21.6)	6	11.4 (4.4-24)	16.0	p>0.05
e	Total Kolesterol	8	102 (49-140)	6	87.5 (60-110)	18.0	p>0.05
k	Trigliserid	8	80.5 (52-108)	6	57 (22-120)	16.0	p>0.05

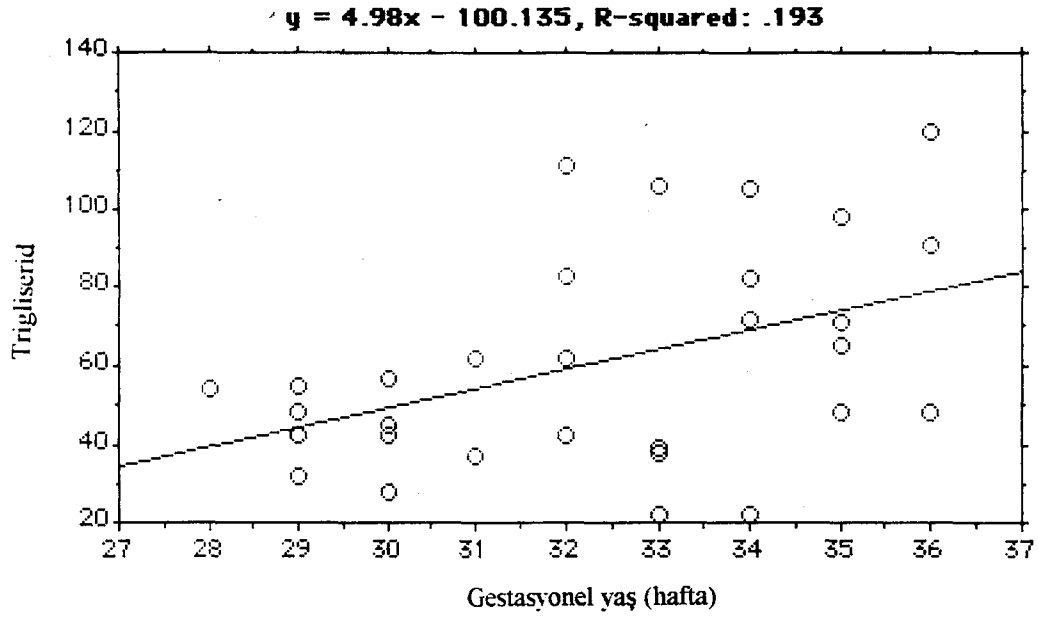
Hasta ve kontrol gruplarındaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile lipid değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında hasta grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile bebek HDL ve total kolesterol değerleri arasında pozitif korelasyon (Şekil 1 ve 2), kontrol grubundaki bebeklerin ise gestasyonel yaşları ile VLDL ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (Şekil 3 ve 4).



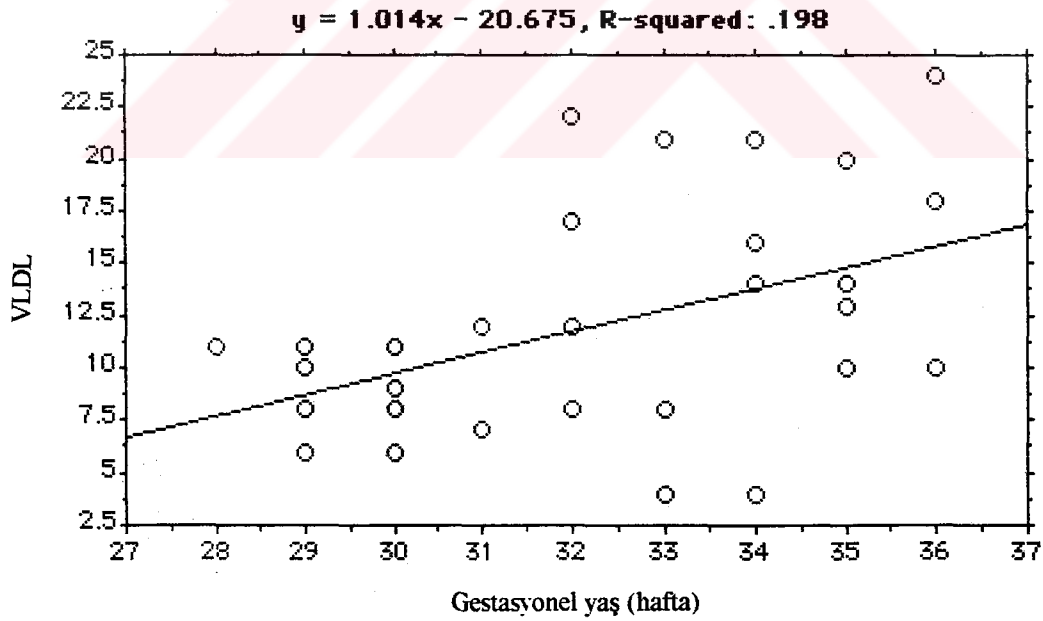
**Şekil 1.** Hasta grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile HDL değerlerinin korelasyonu ( $p < 0.05$ )



**Şekil 2.** Hasta grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile total kolesterol değerlerinin korelasyonu ( $p < 0.05$ )



**Şekil 3.** Kontrol grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile trigliserid değerlerinin korelasyonu ( $p < 0.05$ )



**Şekil 4.** Kontrol grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile VLDL değerlerinin korelasyonu ( $p < 0.05$ )

## TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelere rağmen RDS prematüre bebeklerdeki morbiditenin ve mortalitenin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle araştırmalar RDS insidansında rol oynayabilecek perinatal faktörler ve bunların önlenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Prematürel RDS gelişmesinde en önemli risk faktörüdür (3,7,13). Bununla beraber bazı maternal, obstetrik ve fetal faktörler de hastalığın gelişiminde etkilidir. Cinsiyet, perinatal asfiksi, annede diyabetes mellitus, doğum şekli, EMR, etnik farklılıklar, diyete, bebekte İUBG, annede preeklampsi ve anneden ve plasentadan kaynaklanan bazı hastalıklar sürfaktan sisteminin matürasyonuna olumlu ya da olumsuz etki ederek RDS oluşumunda gestasyonel yaştan bağımsız bir etki oluşturabilirler.

Klasik olarak bilinen, erkek bebeklerde RDS'nin daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiğidir. Erkek bebeklerde neonatal mortalitenin daha yüksek olmasının nedeni erkek bebeklerde daha fazla RDS görülmesi ile de ilişkilendirilmiştir (35). Kız fetusun akciğerlerinin matürasyonu aynı gebelik haftasındaki erkek fetustan daha önce gerçekleşir (38). Literatürde RDS'de erkek/kız oranı 1.4-2.2 arasında bildirilmiştir (18). Bazı çalışmalarda ise RDS gelişme riski açısından erkek ve kız bebekler arasında fark bulunmamıştır (33,39). Bizim çalışmamızda 60 RDS'li bebekten 38'i (% 63.3) erkek, 22'si (% 36.7) kız idi.



Erkek/kız oranı 1.7 olarak bulundu. Bu oran literatür ile uyumluydu.

Tüm gestasyonel yaşlarda sezaryen ile yapılan doğumlar vajinal doğum ile kıyaslandığında RDS sıklığında artış bulunmuştur (26,36). Özellikle eylem başlamadan önce elektif sezaryen ile yapılan doğumlarda RDS riskinin arttığı bildirilmektedir (2,33). Hastalarımızın 49'u (% 81.7) vajinal yolla, 11'i (% 18.3) sezaryenle doğmuştu. Kontrol grubunda ise 24 (% 80) bebek vajinal yolla, 6 (% 20) bebek sezaryenle doğmuştu. Hasta ve kontrol grubunda doğum şekli açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Perinatal asfiksiye maruz kalmış bebeklerde alveoler epitel hücrelerinde zedelenme ve sürfaktan yapımında azalma nedeni ile RDS'nin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. İkinci doğan ikizde daha sık RDS görülmesinin nedeni de sonra doğan bebeğin asfiksiye daha sık maruz kalmasıdır (4). Tüm gestasyonel yaşlarda Apgar skoru beşin ve sekizin altında olduğunda RDS daha sık görülmektedir (26). Düşük Apgar skorunun ve asidozun prematüre bebeklerde RDS için risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (27). Ayrıca Apgar skorunun prematürede asfiksiyi değerlendirmede yeterli olmadığı da bilinmektedir. Hasta grubundaki 60 bebekten 12'sinde (% 20), kontrol grubunda ise 30 bebekten 7'sinde (% 23.3) doğumda asfiksiye maruz kalma hikayesi vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda ikiz bebek oranı 16/60 (% 26.7), kontrol grubunda 1/30 (% 3.3) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi ( $p<0.01$ ). RDS olan bebeklerde ikiz doğumun daha sık görülmesinin nedeni hem ikizlerde erken doğumun daha sık olmasına, hem de ikizlerin asfiksiye daha sık maruz kalmasına bağlı olabilir.

Kronik fetal stres prematüre bebeğin ekstrauterin yaşama daha erken adapte olmasını mümkün kılar. Kronik fetal stres durumunda bebekte özellikle pulmoner ve nörolojik matürasyon daha erken olur (15,43). Kronik fetal stres yaratan durumlardan biri de

amniyotik zarların erken açılmasıdır. Yirmidört saatin üzerinde EMR olduğunda fetusun akciğer matürasyonu bir hafta ileridir (43). Birçok araştırmacı EMR olduğunda RDS riskinin azaldığını bildirmiştir (33,39,42,43). EMR ile azalmış RDS riski arasındaki ilişki EMR' den sonra annede ve bebekte plazma kortikosteroid düzeyinin artışına ve kortizolün fetal akciğer matürasyonuna olumlu etkisine bağlanmıştır (18,42). Bunun yanısıra EMR' nin RDS riskini azaltıcı etkisi bulunmadığını iddia eden çalışmalar da vardır (26,44). Çalışmamızda RDS'si olan bebeklerin 13'ünde (% 21.7) ve kontrol grubundaki 11 (% 36.7) vakada EMR hikayesi vardı. RDS'si olmayan bebeklerde daha fazla oranda EMR olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni vaka sayısının az olması olabilir.

İUBG olan bebeklerde kronik strese cevap olarak steroid hormon salınması olur. Kortikosteroidlerin etkisi ile akciğer matürasyonu hızlanır (16). RDS tanısı ile takip edilen 60 bebekten 10'unun (% 16.7), kontrol grubundaki 30 bebekten 6'sının (% 20) ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında bulundu. RDS'si olmayan bebeklerde İUBG oranı literatür ile uyumlu olarak daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Preeklampitik anne bebeklerinde RDS riskinin azalıp azalmadığı tartışmalıdır. Preeklampitik anne bebeklerinde RDS riskinin azaldığını bildiren çalışmalar (42,49) yanında, bu bebeklerde RDS 'nin azalmadığını , aksine arttığını bildiren çalışmalar da vardır (39,43). Bizim çalışmamızda hasta grubundaki 9 (% 15) bebeğin annesinde, kontrol grubunda 8 (% 26.7) bebeğin annesinde preeklampsi tesbit edildi. Kontrol grubundaki bebeklerin annelerinde preeklampsinin hasta grubuna göre yaklaşık iki kat fazla görülmesi, preeklampitik anne bebeklerinde RDS riskinin azaldığı tezini desteklemektedir. İstatistiksel olarak arada fark bulamamızın nedeni vaka sayımızın azlığına bağlı olabilir.

Annedeki diyabetes mellitus lipid duzeylerini etkileyebileceğinden, çalışmamıza bilinen diyabetes mellitusu veya gestasyonel diyabeti olan anneler ve bebekleri alınmadı. Uygun tedavi edilen insuline bağımlı diyabetes mellituslu hastalarda lipid profili normal olmasına rağmen insuline bağımlı olmayan diyabetes mellituslu hastalarda ve gestasyonel diyabeti olanlarda hipertrigliseridemi ve HDL düzeyinde düşüklük görülmektedir. İnsuline bağımlı olmayan diyabetes mellituslu hastalarda ve gestasyonel diyabeti olanlarda görülen trigliserid düzeyindeki yükseklik ve HDL düzeyindeki düşüklük obez gebe kadınlarda da görülmektedir (94). Hasta grubunda dört annenin (% 6.7) açlık kan glukoz düzeyi 105 mg/dl' den, üç annenin (% 5.0) HbA<sub>1C</sub> değeri % 7'den yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise iki annenin (% 6.7) kan glukoz düzeyi 105 mg/dl'den, bir annenin (% 3.3) HbA<sub>1C</sub> değeri % 7'den yüksek idi. Bu vakalar her iki grupta yaklaşık oranlarda görüldüğü ve sayıca az olduğundan ayrıca değerlendirmeye alınmadı.

RDS'nin fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıktan sonra araştırmalar RDS'yi önlemeye ve tedavisinde sürfaktan kullanmaya yönelmiştir. Aerosol şeklinde fosfolipid verilmesi başarısız sonuçlanmış, ilk kez 1980 yılında intratrakeal yapay sürfaktan uygulanmasından sonra başarı elde edilmiştir (62). Sürfaktan 1980'den sonra birçok merkezde prematüre bebeklere RDS'den korunma ve tedavi amacı ile uygulanmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı ünitelerde sürfaktan verilmesinden sonra dramatik olarak başarılı sonuçlar alınsa da, bazı ünitelerde sonuçlar tatmin edici bulunmamıştır. Ventilasyon teknikleri, sıvı tedavisi, duktus arteriyozusun şanta neden olması ve dışarıdan birçok etkiler sürfaktan tedavisinin başarısı üzerinde rol oynar (70). McCord ve arkadaşları (88) ortalama gebelik haftası 28 olan ve doğum ağırlığı 2000 gramdan düşük RDS'li bebeklere sürfaktan vermiş ve sonuçlarını kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada mortalite oranları sürfaktan verilenlerde % 21, sürfaktan verilmeyenlerde % 60 bulunmuştur. Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada

ağırlıkları 700-2000 g arasında olan RDS'si olan bebeklere sürfaktan verilmiş ve sürfaktan verilenlerin % 31'inin, verilmeyenlerin ise % 51'inin öldüğü bildirilmiştir (66). Sürfaktan profilaktik amaçlı verildiğinde mortalitede azalma olduğunu bildirenlerin (12) yanısıra, mortalitede fark olmadığını bildiren araştırmacılar da vardır (67,68).

Çalışmamızda RDS tanısı ile takip edilen 60 hastanın 17'sine (% 28.3) intratrakeal yoldan doğal sürfaktan 100 mg/kg dozunda verildi. Sürfaktan alan 17 hastadan 9'u (% 52.9), sürfaktan verilmeyen 43 hastadan 24'ü (% 55.8) takipte öldü. Konvansiyonel tedavi ve sürfaktan uygulanan hastalardaki ölüm oranında istatistiksel olarak fark yoktu.

Gebelik süresince maternal plazma lipid ve lipoproteinleri kalitatif ve kantitatif değişikliklere uğrarlar. Gebelikte trigliserid düzeyleri iki üç kat artarak termde en yüksek düzeye ulaşır (95,98). Total kolesterol düzeyleri ise termde gebe olmayanlara göre % 50-60 oranında artar (94). Gebeliğin 36. haftasında gebe olmayan kadınlara göre; VLDL % 36, LDL % 49 ve HDL % 23 oranında yüksek bulunur (97). Gebelikteki hiperlipidemi fetal büyüme ve gelişme için önemli bir değişikliktir. Kolesterol steroid hormon prekürsörü olarak kullanılır. Esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün fetal büyümeye olduğu kadar sürfaktan sentezine de olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (104). HDL plasenta yolu ile kolesterol sağlamayı kontrol ederek fetal büyümeye ve matürasyona olumlu katkıda bulunur (105). Çalışmamızda hasta grubundaki annelerin lipid düzeyleri literatür ile karşılaştırıldığında HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri bütün gebelik yaşlarında literatürdeki referans değerlerinden düşük, VLDL değerleri ise daha küçük gebelik haftalarında düşük olduğu halde 34-36. gebelik haftalarında literatürdeki değerlere (98) yakın bulunmuştur. Ordovas ve arkadaşlarının (98) gebelik süresine göre HDL, LDL, VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile çalışmamızda bulduğumuz değerler tablo XXIII'de gösterilmiştir.

**Tablo XXIII:** RDS'li bebeklerin annelerinin gebelik lipid düzeylerinin literatür verileri ile karşılaştırılması

	J.M. Ordo vas ve arkadaşları Mean±SD			Vakalarımız Median (Min-Max)		
	25-28 (n:22)	29-32 (n:22)	33-36 (n:22)	27-30 (n:20)	31-33 (n:20)	34-36 (n:20)
Gebelik süresi (hafta)						
HDL (mg/dl)	66±9.7	68±14.4	65±13.6	46 (19-60)	46 (10-65)	48 (10-60)
LDL (mg/dl)	145±41.0	145±37.0	172±37.7	126 (29.4-210)	105.6 (31.6-163)	130.5 (18-211.4)
VLDL (mg/dl)	32±5.4	25 ±5.8	32±8.5	25.2 (4.6-66.8)	27.2 (13.2-55.2)	35.5 (12.6-74)
T.kolesterol (mg/dl)	241± 52.0	241± 43.9	271±37.7	181 (74-337)	167.5 (66-249)	211.5 (56-290)
Trigliserid (mg/dl)	176±51.6	163±38.6	208±57.5	126 (23-334)	136 (66-276)	177.5 (63-370)

Çalışmamızda hasta grubundaki annelerin lipid değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm lipid düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundaki annelerden düşük bulundu. HDL, LDL, total kolesterol düzeylerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı, trigliserid ve VLDL düzeyindeki düşüklük ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu bulguyu karşılaştıracak bir literatür bilgisine rastlanmadı. Ancak kolesterolün ve LDL'nin steroid biyosentezindeki rolü ve HDL'nin bebeğe kolesterol transferi ile paralel ilişkisi dikkate alındığında, bu bulgu lipid substratın fetusa sağlanmasındaki yetersizlik olarak değerlendirilebilir.

Gebelik yaşına bağlı olarak bebeklerdeki lipid düzeylerinde de değişiklikler olmaktadır. Gebelik yaşı büyüdükçe kolesterol miktarında azalma, trigliseridlerde ise hafif artma olduğu ve bunun sonucunda prematürelere kolesterol düzeylerinin term yeni doğanlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bebeğin doğum ağırlığı ile trigliserid düzeyi arasında doğru orantı vardır. Trigliserid yağ asitleri plasentayı geçer ve fetal yağ dokusuna olumlu katkıda bulunurlar (105). Gestasyonel yaş artışı ile birlikte trigliserid

miktarında artış görülmekteyse de, trigliserid miktarındaki değişikliklerde doğum anındaki olayların daha etkili olduğu ileri sürülmektedir (109). Başka bir araştırmada ise AGA yenidoğanlara göre, SGA yenidoğanlarda daha yüksek trigliserid değerleri bulunmuştur (117). Kolesterol miktarındaki azalma ise gebelik ilerledikçe büyüyen fetal adrenallerin steroidogenezis için daha fazla kolesterol kullanmasına bağlanmaktadır (120). Çalışmamızda, hasta grubundaki bebeklerin HDL ve total kolesterol düzeyleri ile gestasyonel yaşları arasında pozitif korelasyon bulundu (Şekil 1 ve 2). Hasta grubundaki bebekler gestasyonel yaşa göre gruplandırıldığında sadece HDL düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo XIII).

Literatürde sağlıklı bebeklerde gestasyonel yaş büyüdükçe kolesterol miktarında azalma olduğu bildirilmektedir (109). Çalışmamızda hasta grubundaki bebeklerde gestasyonel yaş büyüdükçe kolesterol miktarında azalma olmaması kolesterolün fetus tarafından efektif bir şekilde kullanılmadığını gösterebilir. Ülkemizde term yenidoğanlar ile yapılan çalışma ile (121) bizim kontrol bebeklerimiz karşılaştırıldığında ise sağlıklı AGA term yenidoğanlara göre kontrol grubumuzdaki prematürelere total kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Term AGA yenidoğanlarda total kolesterol değerleri  $59.5 \pm 14.3$  mg/dl iken kontrol grubumuzdaki bebeklerin total kolesterol değeri  $114 \pm 26.3$  mg/dl bulundu.

Literatürde RDS'si olan bebeklerde ayrıca total kolesterol ve LDL'nin ana proteini olan apolipoprotein B de düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün pulmoner sürfaktan yapımı için gerekli lipid substratın eksikliği ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (109). Çalışmamızda hasta grubundaki annelerdeki tüm lipid değerleri kontrol grubundan düşük bulundu. HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo XV). Hasta grubundaki bebeklerin ise HDL, LDL ve total kolesterol değerleri kontrol grubuna

göre düşüktü (Tablo XVI). HDL ve total kolesterol düzeylerindeki düşüklük istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı.

Bilindiği gibi kortikosteroidlerin RDS riskini azaltıcı etkileri vardır. Kortikosteroidlerin plazma kolesterol düzeylerini arttırıcı etkileri vardır. Andersen ve arkadaşlarının (122) yaptıkları çalışmada annelerine profilaksi amacı ile doğumdan önce betametazon verilen yeni doğan bebeklerin kolesterol düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuştur. Prenatal steroid alan prematüre bebeklerde özellikle HDL fraksiyonunun yükseldiği, VLDL ve LDL'nin daha az yükseldiği gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin kolesterolü arttırıcı bu etkisi sürfaktan için gerekli substrat yapımı ile ilgili olabilir. Hasta grubumuzdaki hem annelerin, hem de bebeklerin HDL değerlerinin kontrol grubunun anne ve bebeklerine göre anlamlı derecede düşüklüğü HDL'nin sürfaktan yapımında lipid substratı için regülatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Annelerine RDS'yi önlemek amacı ile betametazon verilen prematüre bebeklerde özellikle HDL'nin yükselmesi de bu tezi desteklemektedir. HDL plasenta yolu ile kolesterol sağlamayı kontrol eder. Fetusa kolesterol transportu HDL<sub>2</sub> düzeyi ile doğru orantılı bulunmuştur (105).

Naeye ve arkadaşları (38) RDS ve maternal beslenme arasındaki ilişkiye dikkat çekmişler ve gebeliğinde fazla beslenen kadınların bebeklerinde kısıtlı beslenen annelerin bebeklerinden daha yüksek oranda RDS geliştiğini bildirmişlerdir. Akciğer matürasyonunun siyah bebeklerde iki hafta erken olduğu ve RDS insidansının siyah bebeklerde daha az olduğunu bildiren bir çok çalışma vardır (6,7,13,17,34). Bunun genetik farklılıktan dolayı olduğunu iddia edenlerin (7,13,17) yanı sıra diyetin ve çevresel faktörlerin etkili olduğunu öne sürenler de vardır (34,45). Ross ve arkadaşları (45) Etyopyalılar, Güney Afrikalı beyazlar ve Amerikalı siyah ve beyaz bebeklerde yaptıkları çalışmada akciğer matürasyonunun en hızlı Etyopyalılarda, daha sonra Amerikalılarda, en yavaş ise Güney

Afrikalı beyaz bebeklerde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada annenin beslenmesi ve uteroplasental kan akımı azlığının akciğer matürasyonuna etkili olduğu üzerinde durulmuştur. Palmitik asitten zengin yağlarla beslenen Nijerya ve A.B.D.-Güney Carolina bölgesinde RDS daha az görülmektedir. Nijeryalı siyah bebeklerde Zambiyalı ve Güney Afrikalı siyah bebeklerden daha az sıklıkta RDS görülmektedir. Bunun nedeninin palmitik asitten zengin beslenmeye bağlı olabileceği bildirilmiştir (34). Bu ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada gebe ratlara basit diyet, palmitik asitten zengin yağ içeren diyet (% 46 palmitik asit içeren diyet) ve palmitik asitten fakir yağ içeren diyet (% 9 palmitik asit içeren mısır yağı) verilmiş ve palmitik asitten fakir diyetle beslenen ratların yavrularında akciğer matürasyonunun yetersiz olduğu gösterilmiş, annesi palmitik asitten zengin diyetle beslenen ratların akciğerlerinde diğer gruplara göre daha yüksek konsantrasyonda fosfatidilkolin bulunmuştur (48). RDS'si olan bebeklerin sürfaktan fosfatidilkolin içeriğinde gestasyonel yaşları ile uyumsuz olarak düşük oranda palmitik asit ve yüksek oranda 18,20 karbonlu yağ asidi içeriği vardır. Normalde palmitik asit miktarı gestasyonel yaşa uygun olarak artarken RDS'si olmayan prematüre bebeklerin yağ asidi oranları ve miktarları zamanında doğan bebeklerle aynı bulunmuştur (21). Bu gözlemler RDS ile maternal diyetin bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Bilindiği gibi fosfatidilkolinin dipalmitilfosfatidilkoline satüre olması fosfatidilkolinin temel yapısının büyük oranda palmitik asit olmak üzere yağ asitleri ile esterleşmesi şeklinde olur (9). Palmitik asit doymuş bir yağ asididir. Katı yağlarda daha çok doymuş yağ asitleri bulunurken, zeytinyağı, mısır yağı ve ayçiçek yağı gibi sıvı yağlarda daha çok doymamış yağ asitleri bulunur (123).

Çalışmamızda annelerin tükettiği yağlar sıvı ve katı karışık, ağırlıklı olarak katı ve ağırlıklı olarak sıvı şeklinde üç grupta değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda kullanılan yağ çeşitleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo XVII).



RDS'si olan bebeklerin ve annelerinin lipid düzeyleri kullanılan yağ dikkate alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo XVIII). Kontrol grubunda ise sıvı yağ kullanan annelerin LDL, VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı ölçüde düşük bulundu. Kontrol grubundaki sıvı yağ kullanan annelerin bebeklerinin ise HDL'si diğer yağları kullananlara göre anlamlı ölçüde düşüktü (Tablo XIX).

Kullanılan yağa göre hasta grubundaki annelerin lipid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, hasta grubundaki annelerin HDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü. Hasta grubundaki bebeklerin ise HDL ve total kolesterol düzeylerindeki kontrol grubuna göre düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kullanılan yağa göre anneler ve bebeklerinin lipid düzeyleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Katı ve sıvı yağları karışık kullanan annelerin ve bebeklerinin tüm lipid değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Hasta grubundaki annelerin VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki düşüklük , bebeklerin ise HDL düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo XX).

Ağırlıklı olarak katı yağ kullanan annelerin lipid değerleri hasta grubunda kontrol grubundan düşük bulundu. Annelerin sadece HDL düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Bebeklerin HDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri hasta grubunda, trigliserid ve VLDL düzeyleri ise kontrol grubunda düşük bulundu (Tablo XXI).

Hasta grubunda ağırlıklı olarak sıvı yağ kullanan annelerin LDL'si yüksek, diğer lipid değerleri ise düşük bulundu. Bebeklerin ise tüm lipid değerleri RDS'si olanlarda yüksek bulunmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo XXII).

Sonuçta RDS ile maternal ve fetal lipid düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hasta grubunda gerek anne gerekse bebek lipid düzeylerinin kontrol

gruplarına göre düşük olduğu belirlendi. Bu durum annelerin HDL, LDL ve kolesterol düzeyleri ile bebeklerin HDL ve kolesterol düzeyleri açısından belirgindi ve sürfaktan yapımında gerekli maternal ve fetal kaynaklı substrat eksikliği ve plasental transfer yetersizliği şeklinde değerlendirildi.

Bu çalışmada annelerin beslenmesinde tercih ettiği yağlara göre anne ve bebeklerinin lipid fraksiyonlarında bazı farklılıklar bulunmasına rağmen hasta ve kontrol gruplarında bu açıdan anlamlı ve tutarlı bir ilişki görülemedi. Anne beslenmesine yönelik bilgilerin anamneze dayanması ve katı ve sıvı yağ kullanımı konusunda kesin tercihleri olan anne sayısının az olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Annelere kontrollü diyet verilerek yapılacak deneysel çalışmalarda, özellikle anne ve fetus serbest yağ asitleri düzeylerine de çalışmada yer verilmesi halinde, maternal beslenme ile RDS arasındaki ilişkiyi aydınlatmak açısından daha sağlıklı bilgiler elde edilebileceği kanısındayız.

## SONUÇLAR

1. RDS sıklığında rol oynayabilecek faktörler karşılaştırıldığında cinsiyet, doğum şekli, EMR, İUBG, gebelikte eklampsi, doğumda asfiksi oranlarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda anlamlı derecede yüksek çoğul doğum oranı vardı.
2. Konvansiyonel tedavi ve sürfaktan alan bebeklerdeki ölüm oranında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.
3. Altmış hastanın 34'ünde (% 56.7) RDS'ye bağlı komplikasyon gözlemlendi. Takibinde komplikasyon gelişen RDS'li bebeklerdeki ölüm oranı komplikasyonsuz seyredenlere göre anlamlı derecede yüksekti.
4. RDS'li bebeklerde gebelik yaşı büyüdükçe HDL, VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin arttığı, ancak bu artışın sadece HDL'de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
5. Tüm annelerin ortalama lipid düzeyleri bebeklerinkinden yüksek bulundu.

6. Hasta grubundaki annelerin tüm lipid düzeyleri kontrol grubundaki annelerden düşük bulundu. HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı.

7. RDS'li bebeklerde HDL ve total kolesterol düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede düşük, trigliserid ve VLDL düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulundu.

8. Hasta ve kontrol gruplarında annelerin kullandığı yağ çeşitleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

9. RDS'li bebeklerin ve annelerinin lipid düzeyleri kullanılan yağ dikkate alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

10. Katı ve sıvı yağları karışık kullanan annelerin VLDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri, bebeklerin ise HDL değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu.

11. Katı yağ kullanan annelerin HDL değerleri, hasta grubunda anlamlı derecede düşük, bebeklerinin ise VLDL ve trigliserid değerleri hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu.

12. Sıvı yağ kullanan annelerin ve bebeklerinin lipid düzeylerinde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel fark yoktu.

13. Hasta grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları ile HDL ve total kolesterol değerleri arasında pozitif korelasyon, kontrol grubundaki bebeklerin ise gestasyonel yaşları ile VLDL ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

## ÖZET

Bu çalışmada, maternal diyetle respiratuar distres sendromu arasındaki ilişkiye dikkat çeken az sayıda çalışmadan yola çıkılarak, annelerin kullandığı yağlar ile birlikte anne ve bebek lipid düzeyleri ve respiratuar distres sendromu arasında bağlantı olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde Mayıs 1995-Ocak 1997 tarihleri arasında respiratuar distres sendromu tanısı ile takip edilen gestasyonel yaşları 27-36 hafta arasında 60 bebek ve annelerinde HDL, LDL, VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri çalışıldı. Benzer gestasyonel yaşta doğup solunum distressi gelişmeyen 30 bebek ile anneleri kontrol grubunu oluşturdu.

Gerek hasta gerek kontrol gruplarında çalışılan tüm lipid fraksiyonları annelerde bebeklerden daha yüksek idi. Hasta grubundaki anne ve bebeklerin lipidleri ise yine tüm fraksiyonlarda kontrol grubu değerlerinden düşüktü. Bu bulgu annelerin HDL, LDL ve kolesterol düzeylerinde, bebeklerin ise HDL ve kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hasta ve kontrol gruplarında annelerin diyetlerinde tercih ettiği yağlar açısından belirgin bir farklılık gözlenmedi. Kullanılan yağa göre anne ve bebeklerin bazı lipid

fraksiyonlarında değişiklikler görölmesine karşın hasta ve kontrol gruplarında bu açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Hasta annelerinin lipid düzeylerinin düşüklüğü, nedeni açıklanması gereken ve hastalıkla ilişkili olabilecek bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Gerek anne, gerekse bebek lipidlerinin hastalarda düşük bulunması ve bu bulgunun HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı görünmesi sürfaktan sentezi için gerekli lipid substrat eksikliğinin respiratuar distres sendromu etyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.



## SUMMARY

This study is designed to evaluate maternal and infant lipid status and maternal nutrition in regard to respiratory distress syndrome based on few reports related to the subject.

Sixty premature infants with respiratory distress syndrome admitted to Newborn Department of Erciyes University Medical Faculty from May 1995-January 1997 and their mothers are included in the study. Thirty infants with comparable gestational ages (but with no respiratory distress) and their mothers served as controls.

Maternal lipid levels were significantly higher than infants' in both patient and control groups. Maternal and infant lipids are found to be lower in patients compared to controls. This finding was statistically significant for maternal HDL, LDL and cholesterol and infants' HDL and cholesterol levels.

Mothers preference of the type of fat consumed, resulted in some variations of their lipid fractions but this did not seem to be related with the occurrence of respiratory distress syndrome. However mothers' fat preference was entirely based on maternal history with no strict control, a fact which should be considered in interpreting the results.

The most significant finding in this study is lower lipid levels in both mothers and infants in patient group compared to controls, which may be related to deficient surfactant synthesis and certainly needs to be related to some underlying factors with future investigations.





## KAYNAKLAR

1. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. Acta Pathol Jpn 1993; 43:347-359.
2. Robert MF, Neff RK, Hubbel JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. N Engl J Med 1976;294:357-360.
3. Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds), Neonatal- Perinatal Medicine (6th ed). Mosby Year, Book St. Louis 1997, pp 1018-1028.
4. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromu: Tanı ve tedavi ilkeleri. In:Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (eds), Yenidoğan Akciğer Hastalıkları. Güneş Yayınları, Ankara 1992, ss 80-113.
5. Behrman RE, Gotoff SP, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC (eds), Nelson Textbook of Pediatrics. WB Saunders, Philadelphia 1992, pp 463-469.
6. Cooper PA, Simchowitiz ID, Sandler DL, Rothberg AD, Davies VA, Wainer S. Prevalance of hyaline membrane disease in black and white low-birth-weight infants. S Afr Med J 1994; 84: 23-25.

7. Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Sergent MP, Caunes F, Papiernik E. Hyaline membrane disease in black newborns: does fetal lung maturation occur earlier? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;55:157-161.
8. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG (eds), *Neonatology* (4th ed). JB Lippincott Company, Philadelphia 1994, pp 429-452.
9. Jobe AH. Lung development. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds), *Neonatal-Perinatal Medicine* (6th ed). Mosby Year Book, St. Louis 1997, pp 991-1009.
10. Robbins C, Green R, Lasker M, Wiseman G, Holzman IR. The lung of the premature infant. *Mt Sinai J Med* 1994; 61: 416-423.
11. Hansen T, Corbet A. Lung development and function. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds), *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn* (6th ed). WB Saunders, Philadelphia 1991, pp 461-469.
12. Milner AD. Sürfaktan ve respiratuar distres sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 37-43.
13. Hulsey CY, Alexander GR, Robillard PY, Annibale DJ, Keenan A. Hyaline membrane disease: The role of ethnicity and maternal risk characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:572-576.
14. Avery ME, Merritt TA. Surfactant-replacement therapy. *N Eng J Med* 1991;324:910-912.
15. Gould JB, Gluck L, Kulovich MV. The relationship between accelerated pulmonary maturity and accelerated neurological maturity in certain chronically stressed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:181-186.
16. Gluck L, Kulovich MV. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:539-546

17. Harvey D, Parkinson CE, Campbell S. Risk of respiratory distress syndrome. *Lancet* 1975;1:42-51.
18. Farrel PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 657-688.
19. Hallman M, Teramo K. Measurement of the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: An accurate method for the assesment of fetal lung maturity. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 806-813.
20. Lewis DF, Towers CV, Major CA et al. Use of Amniostat-FLM in detecting the presence of phosphatidylglycerol in vaginal pool samples in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 573-576.
21. Shelly SA, Kovacevic M, Paciga JE, Balis JU. Sequential changes of surfactant phosphatidylcholine in hyaline membrane disease of the newborn. *N Engl J Med* 1979;300:112-116.
22. Wauer RR, Schmalisch G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Huth M. Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease. *Eur Respir J* 1989;2 (Suppl 3):57-65.
23. Lawson EE, Birdwell RL, Huang PS, Taeusch HW. Augmentation of pulmonary surfactant secretion by lung expansion at birth. *Pediatr Res* 1979;13:611-614.
24. Corbet AJ, Flax P, Alston C, Rudolph AJ. Effect of aminophyllin and dexamethasone on secretion of pulmonary surfactant in fetal rabbits. *Pediatr Res* 1978; 12:797-799.
25. Caspi E, Schreyer P, Weinraub Z, Lifshitz Y, Goldberg M. Dexamethasone for prevention of respiratory distress syndrome: Multiple perinatal factors. *Obstet Gynecol* 1981;57: 41-47.

26. Jones MD, Burd LI, Bowes WA, Battaglia FC, Lubchenco LO. Failure of association of premature rupture of membranes with respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1975;292:1253-1257.
27. Kenny JD, Adams JM, Corbet AJS, Rudolph AJ. The role of acidosis at birth in the development of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1976;58:184-191.
28. Adams FH, Fujiwara T, Emmanouilides GC, Raiha N. Lung phospholipids of human fetuses and infants with and without hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1970;77:833-841.
29. Heaf DP, Belik J, Spitzer AR, Gewitz MH, Fox WW. Changes in pulmonary function during the diuretic phase of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1982;101:103-107.
30. Hansen T, Corbet A. A disorders of the transition. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds), *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn* (6th ed). WB Saunders, Philadelphia 1991, pp 498-514.
31. Galan HL, Cipriani C, Coalson JJ, Bean JD, Collier G, Kuehl TJ. Surfactant replacement therapy in utero for prevention of hyaline membrane disease in the preterm baboon. *Obstet Gynecol* 1993;169: 817-824.
32. Goldsmith LS, Greenspan JS, Rubenstein SD, Wolfson MR, Shaffer TH. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: Alveolar recruitment versus increased distention. *J Pediatr* 1991; 119: 424-428.
33. Bryan H, Hawrylyshyn P, Johnson SH et al. Perinatal factors associated with the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 476-481.
34. Nelson GH. Maternal ethnicity and hyaline membrane disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:751-752.

35. Khoury MJ, Marks JS, Mc Carthy BJ, Zaro SM. Factors affecting the sex differential in neonatal mortality: The role of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:777-782.
36. Usher RH, Allen AC, Mc Lean F. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111: 826-832.
37. Kazzi GM, Gross TL, Rosen MG, Jaatoul-Kazzi NY. The relationship of placental grade, fetal lung maturity, and neonatal outcome in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:54-58.
38. Naeye RL, Freeman RK, Blanc WA. Nutrition, sex and fetal lung maturation. *Pediatr Res* 1974;8:200-204.
39. Tubman TRJ, Rollins MD, Patterson C, Halliday HI. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1991, 66; 52-54.
40. Dekowski SA, Snyder JM. Insulin regulation of messenger ribonucleic acid for the surfactant-associated proteins in human fetal lung in vitro. *Endocrinology* 1992;131: 669-676.
41. Tunçer M. *Diyabetli Anne Çocuğu* (2.baskı). Tunç Ofset, İstanbul 1996, ss 23-39.
42. Chiswick ML. Prolonged rupture of membranes, pre-eclamptic toxæmia, and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1976;51:674-679.
43. White E, Shy KK, Benedetti TJ. Chronic fetal stress and the risk of infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 67:57-62.
44. Papageorgiou AN, Colle E, Farri-Kostopoulos E, Gelfand MM. Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: Role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics* 1981;67:614-617.

45. Ross S, Naeye RL. Racial and environmental influences on fetal lung maturation. *Pediatrics* 1981;68: 790-795.
46. Akinkugbe A, Paed FMC, Olowe SA. Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio: comparison between an African and a North American Community. *Pediatrics* 1978;62:38-41.
47. Farrel PM, Wood RE. Epidemiology of hyaline membrane disease in the United States: Analysis of national mortality statistics. *Pediatrics* 1976; 58: 167-176.
48. Nelson GH, Mc Pherson J, Perling L, Ciechan R. The effect of maternal dietary fat on fetal pulmonary maturation in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:466-467.
49. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980;65:735-39.
50. Kim CR, Vohr BR, Oh W. Effects of maternal hypertension in very-low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:686-691.
51. Edwards AD, McCormick DC, Roth SC et al. Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1992;32:532-536.
52. Kliegman RM. Respiratory distress syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds), *Nelson Essentials of Pediatrics* (2nd ed). WB Saunders, Philadelphia 1994, pp 181-188.
53. Avery ME. The argument for prenatal administration of dexamethasone to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984;104:240.
54. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:276-287.

55. Ryan CA, Finer NN. Antenatal corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995;126:317-319.
56. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:591-595.
57. Avery ME, Aylward G, Creasy R, Little AB, Stripp B. Update on prenatal steroid for prevention of respiratory distress. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:2-5.
58. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995;126:272-279.
59. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984;73:682-688.
60. Stark AR, Frantz ID. Respiratory distress syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:533-544.
61. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983;103:618-623.
62. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;12:55-57.
63. Cotton RB. A model of the effect of surfactant treatment on gas exchange in hyaline membrane disease. *Semin Perinatol* 1994;18:19-22.
64. Edberg KE, Ekström-Jodal B, Hallman M, Hjalmarson O, Sandberg K, Silberberg A. Immediate effects on lung function of instilled human surfactant in mechanically ventilated newborn infants with IRDS. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:750-755.

65. Stenson BJ, Glover RM, Parry GJ, Wilkie RA, Laing IA, Tarnow-Mordi WO. Static respiratory compliance in the newborn. III: Early changes after exogenous surfactant treatment. *Arch Dis Child* 1994;70:F19-F24.
66. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988;82:683-691.
67. Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;85:1092-1102.
68. Phibbs RH, Ballard RA, Clements JA et al. Initial clinical trial of EXOSURF, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991;88:1-9.
69. Cowan F, Whitelaw A, Wertheim D, Silverman M. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. *Arch Dis Child* 1991;66:1105-1109.
70. Merritt TA, Hallman M. Surfactant replacement. *Am J Dis Child* 1988;142:1333-1339.
71. Freezer NJ, Sly PD. Predictive value of measurements of respiratory mechanics in preterm infants with HMD. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:116-123.
72. Bancalari E, Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:1-21.
73. Northway, Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 1990;65:1076-1081.
74. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: early diagnosis, prophylaxis and treatment. *Arch Dis Child* 1990;65:1082-1088.



75. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:80-84.
76. Southall DP, Samuels MP. Bronchopulmonary dysplasia: a new look at management. *Arch Dis Child* 1990;65:1089-1095.
77. Holtzman RB, Hageman JR, Yogev R. Role of ureaplasma urealyticum in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989;114:1061-1063.
78. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: Birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86:405-412.
79. Flynn JT, Sola A, Good WV, Phibbs RH. Screening for retinopathy of prematurity-a problem solved? *Pediatrics* 1995;95:755-757.
80. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975;86:120-126.
81. Allan WC, Volpert JJ. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am* 1986;36:47-63.
82. Ment LR, Oh W, Philip AGS et al. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr* 1992;121:776-783.
83. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638-645.
84. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA et al. Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: Timing and cerebral blood flow changes. *J Pediatr* 1984;104:419-425.

85. Perry EH, Bada HS, Ray JD, Korones SB, Arheart K, Magill HL. Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary and intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1990;85:727-32.
86. Hallman M, Merrit TA, Jarvenpaa AL et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: A randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 1985;106:963-969.
87. Rhodes PG, Graves GR, Patel DM, Campbell SB, Blumenthal BI. Minimizing pneumothorax and bronchopulmonary dysplasia in ventilated infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1983;103:634-637.
88. McCord FB, Curstedt T, Halliday HL, McClure G, Reid MM, Robertson B. Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:10-16.
89. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: A metaanalysis. *J Pediatr* 1993;123:603-610.
90. Champe PC, Harvey RA. *Biochemistry* (2nd ed). J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994, pp 163-170.
91. Fonnebo V, Dahl LB, Moe PJ, Ingebresten OC. Does VLDL-LDL-cholesterol in cord serum predict future level of lipoproteins? *Acta Paediatr Scand* 1991;80:780-785.
92. Havel RJ, Kane JP. Structure and metabolism of plasma lipoprotein. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (7th ed) Vol.2. Mc Graw-Hill Inc, New York 1995, pp 1841-1852.
93. Abbasi V. Hyperlipidemia . In Hung W (ed), *Clinical Pediatric Endocrinology*. Mosby-Year Book, St. Louis 1992, pp 369-387.

94. Salameh WA, Mastrogiannis DS. Maternal hyperlipidemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:67-77.
95. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:704-712.
96. Darmady JM, Postle AD. Lipid metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:211-215.
97. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE, Chapman M, Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:626-636.
98. Ordovas JM, Pocovi M, Grande F. Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:20-25.
99. McDonald-Gibson RG, Young M, Hytten FE. Changes in plasma non esterified fatty acids and serum glycerol in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:460-466.
100. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:468-472.
101. Knopp RH, Saudek CD, Arky RA, O'Sullivan JB. Two phases of adipose tissue metabolism in pregnancy: Maternal adaptations for fetal growth. *Endocrinology* 1973;92:984-988.
102. Knopp RH, Montes A, Childs M, Li JR, Mabuchi H. Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:21-49.
103. Herrera E, Lasuncion MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, Lopez-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1575-1583.

104. Warth MR, Arky RA, Knopp RH. Lipid metabolism in pregnancy. III. Altered lipid composition in intermediate, very low, low and high-density lipoprotein fractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:649-655.
105. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE. Relationships of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, fuels, hormones, clinical chemistries and body weight at 36 weeks gestation. *Diabetes* 1985;34 (Suppl 2):71-77.
106. Carr BR, Simpson ER. Cholesterol synthesis in human fetal tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:447-451.
107. Galli C. Membranes and essential fatty acids (except the neural system). In: Ghisolfi J, Putet G (eds), *Essential Fatty Acids and Infant Nutrition*. John Libbey Eurotext, Paris 1992, pp 3-10.
108. McConathy WJ, Blackett PR, Kling OR. Studies on serum apolipoproteins and lipids in amniotic fluid and neonatal urine. *Clin Chim Acta* 1981;111:153-162.
109. Lane DM, McConathy WJ. Factors affecting the lipid and apolipoprotein levels of cord sera. *Pediatr Res* 1983;17:83-91.
110. Strobl W, Widhalm K, Kostner G, Pollak A. Serum apolipoproteins and lipoprotein (a) during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:505-509.
111. Spellacy WN, Ashbacher LV, Harris GK, Buhi A, Buhi WC. Total cholesterol content in maternal and umbilical vessels in term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1974;44:661-665.
112. Valdivielso P, Martinez-Cortes F, Legros JR et al. Lipids and lipoproteins in cord blood: analyses of a Hispanic and Arab population. *Acta Paediatr* 1992;81:439-440.
113. Gidding SS. Relationships between blood pressure and lipids in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:41-49.
114. Dyerberg J, Hjerne N, Nymand G, Olsen JS. Reference values for cord blood lipid and lipoprotein concentrations. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:431-436.

115. Decsi T, Molnar D, Klujber L. Lipid levels in very low birthweight preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:577-580.
116. Morillas JM, Molto L, Robles R, Gil A, Sanchez-Pozo A. Lipoproteins in preterm and small-for-gestational-age infants during the first week of life. *Acta Paediatr* 1992;81:774-778.
117. Diaz M, Leal C, Ramon-Cajal J et al. Cord blood lipoprotein cholesterol: relationship birthweight and gestational age of newborns. *Metabolism* 1989;38:435-438.
118. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
119. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik (1. baskı). Çağ Matbaası, Ankara 1987, ss 48-174.
120. Parker CR Jr, Carr BR, Simpson ER, McDonald PC. Decline in concentration of low density lipoprotein cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 1983;32:919-923.
121. Gürakan B. Doğum ağırlığı ile kord ve maternal serum lipid, lipoprotein, apolipoprotein A-I, B ve lipoprotein (a) değerlerinin ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Ankara 1995.
122. Andersen GE, Friis-Hansen B. Hypercholesterolemia in the newborn: Occurrence after antepartum treatment with betamethasone-phenobarbital-ritodrine for the prevention of the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1978;62:8-12.
123. Baysal A, Beslenme (5. baskı). Hacettepe Üniversitesi Yayınları: A/61, Ankara 1990, ss 27-41.

Ek Tablo 1.Hasta grubundaki bebeklerin bulguları

Vaka no	Yaş (Hafta)	Başyuru yaşı	Doğum Şekli	Ağırlık (gr)	K. Şekeri (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	T.Kolesterol rol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Tedavi	Sepsis	Sonuç	Cinsiyet	Komplikasyon	ikiz	IUBG	asfiksi
1	26-27	2 saat	SVY	906	84	4	32.8	4.2	41	21	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK	+	-	-
2	26-27	2 saat	SVY	676	85	5	19	4	28	20	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK	+	+	-
3	26-27	30 dk	SVY	680	44	10	17.2	10.8	38	54	Konvansiyonel	+	Ex	Kız		+	-	-
4	26-27	30 dk	SVY	828	598	4	64	4	72	20	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK	+	-	-
5	27-28	1.5 dk	SVY	588	50	22	33	11	66	55	Konvansiyonel	-	Ex	Kız	IKK	+	+	-
6	27-28	1.5 dk	SVY	750	65	28	62.6	11.4	102	57	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK	+	-	-
7	27-28	2 saat	SVY	1100	146	40	70.4	28.6	139	143	Konvansiyonel	-	Ex	Kız	IKK	-	-	-
8	28-29	1 saat	SVY	856	54	12	28.8	2.2	43	11	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	PDA	-	-	-
9	28-29	1.5 dk	C/S	520	116	4	51.6	11.4	67	57	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	Prömotoraks	+	+	+
10	28-30	10 dk	SVY	1300	47	20	58.6	13.4	92	67	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK	-	-	-
11	28-30	1.5 saat	SVY	1140	42	16	63.8	3.2	83	16	Konvansiyonel	+	Ex	Kız	PDA	+	-	-
12	29-30	2.5 saat	SVY	1100	148	34	62.5	39.6	136	198	Konvansiyonel	-	Ex	Kız	IKK	+	-	-
13	29-30	2.5 saat	SVY	1100	185	28	62	34	124	170	Konvansiyonel	-	Ex	Kız	IKK, Prömotoraks	+	-	-
14	29-30	1 saat	SVY	1340	43	14	33.8	10.2	58	51	Konvansiyonel	-	Ex	Kız		-	-	-
15	29-30	10 dk	SVY	1400	140	28	90	20	138	100	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK	-	-	-
16	29-30	4 saat	SVY	1200	55	40	50	10	100	50	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	IKK, pulmoner kanama	-	-	-
17	30	5 dk	SVY	1400	83	6	39.6	4.4	50	22	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek		-	-	+
18	30	3.5 saat	SVY	1412	36	36	32	20	88	100	Süpfaktan	-	Ex	Erkek	Pulmoner kanama	-	-	-
19	30	1.5 dk	C/S	1500	37	8	27.2	9.8	45	49	Süpfaktan	+	Ex	Kız	Pulmoner kanama	-	-	-
20	30	1 saat	SVY	1540	69	24	60.4	15.6	100	78	Süpfaktan	+	Ex	Kız	IKK, BPD	-	-	+
21	31-32	10 dk	C/S	1470	78	38	126.4	21.6	186	108	Süpfaktan	-	Taburcu	Kız	PDA	-	-	-
22	31-32	30 dk	SVY	1780	54	32	112.6	12.4	157	62	Konvansiyonel	-	Taburcu	Kız		-	-	+
23	31-32	3 saat	SVY	1300	62	8	6.6	17.4	32	87	Süpfaktan	-	Ex	Erkek	IKK	-	-	-
24	31-32	5 saat	SVY	1530	15	48	70.2	15.8	134	79	Konvansiyonel	+	Taburcu	Erkek		-	-	-
25	31-32	2 saat	SVY	1150	21	16	68	10	94	50	Konvansiyonel	+	Taburcu	Kız		+	+	-
26	32	2 saat	SVY	1300	27	42	75.2	20.8	138	104	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	PDA	-	+	-
27	32-33	4.5 saat	SVY	1380	50	36	30.8	47.2	114	236	Konvansiyonel	+	Ex	Erkek		-	-	-
28	32-33	30 dk	SVY	1750	70	32	54	20	106	100	Süpfaktan	-	Taburcu	Erkek	Atelektazi	-	-	-
29	32-33	2 saat	SVY	1580	59	38	60	12	110	60	Konvansiyonel	+	Taburcu	Erkek	PDA, NEK	+	-	-
30	32-33	2 saat	SVY	1250	40	32	63.8	8.2	104	41	Süpfaktan	-	Ex	Erkek	IKK, pulmoner kanama	+	+	-

Ek Tablo 1. Devam

31	32-33	1 saat	SVY	1636	111	38	103.6	29.4	171	147	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
32	32-33	1 saat	SVY	1770	64	16	32.8	14.2	63	71	Konvansiyonel	+	Taburcu	Kız	-	-	-
33	32-33	2,5 saat	SVY	1300	36	30	77	13	120	65	Süpfaktan	-	Ex	Erkek	-	+	-
34	32-33	2 saat	SVY	1530	51	28	114	17	159	85	Süpfaktan	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
35	32-33	1 saat	SVY	1320	118	24	63.4	16.6	104	83	Konvansiyonel	-	Taburcu	Kız	-	+	-
36	32-33	3,5 saat	C/S	1850	21	10	48.8	1.2	60	6	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
37	32-33	6 saat	SVY	1336	62	48	39.6	10.4	98	52	Konvansiyonel	+	Taburcu	Kız	-	-	-
38	32-33	1,5 saat	SVY	1560	38	28	53.2	12.8	94	64	Konvansiyonel	-	Taburcu	Kız	-	-	-
39	32-33	20 dk	C/S	1348	37	8	27.2	9.4	45	47	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	-	-	-
40	32-33	1,5 dk	SVY	1080	68	2	21.4	3.6	27	18	Konvansiyonel	+	Taburcu	Kız	-	+	-
41	34	30 dk	SVY	2050	61	32	48.8	25.2	106	126	Konvansiyonel	-	Taburcu	Kız	-	-	-
42	34	3 saat	SVY	1520	58	20	32	20	72	100	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	-	+	-
43	34	20 saat	SVY	1800	132	10	22	7	39	35	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
44	34	30 dk	S/C	1650	49	15	158.6	29.4	203	147	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	-	-	+
45	34-35	1,5 saat	SVY	1832	106	45	45.4	15.6	106	78	Süpfaktan	-	Ex	Erkek	-	-	-
46	34-35	30 dk	SVY	1750	56	36	82.4	21.6	140	108	Süpfaktan	-	Ex	Erkek	-	-	-
47	34-35	3 saat	C/S	1780	51	10	48.2	6.8	65	34	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
48	34-35	3 saat	C/S	1720	27	6	12.2	4.8	23	24	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek	-	+	-
49	34-35	5 saat	SVY	2450	107	38	57	42	137	210	Süpfaktan	+	Ex	Kız	-	-	-
50	34-35	1 saat	SVY	2000	56	34	42	22	98	110	Süpfaktan	-	Taburcu	Kız	-	-	-
51	34-35	10 dk	SVY	2000	153	7	29.4	12.6	49	63	Süpfaktan	+	Taburcu	Erkek	-	-	-
52	34-35	1 saat	C/S	2000	53	38	100	26	164	130	Süpfaktan	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
53	34-35	1,5 dk	SVY	1880	47	36	63.4	27.6	127	138	Süpfaktan	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
54	34-35	30 dk	C/S	1810	110	20	44.8	13.2	78	66	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	-	-	+
55	34-35	30 dk	SVY	1790	29	40	74.4	15.6	130	78	Konvansiyonel	-	Taburcu	Kız	-	-	+
56	34-36	4,5 saat	SVY	2300	80	36	66.8	10.2	113	51	Konvansiyonel	-	Taburcu	Kız	-	-	+
57	35-36	4 saat	SVY	2600	60	38	68.8	21.2	128	106	Konvansiyonel	-	Taburcu	Erkek	-	-	+
58	35-36	10 dk	C/S	2330	55	34	58	18	110	90	Süpfaktan	-	Taburcu	Erkek	-	-	-
59	36	2,5 saat	SVY	2500	140	28	68.2	5.8	102	29	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	-	-	-
60	36-37	24 saat	SVY	2640	72	40	70.8	13.2	124	66	Konvansiyonel	-	Ex	Erkek	-	-	-

Ek Tablo 2. Hasta grubundaki annelerin bulguları

Vaka no	Anne Yaşı	Gebelik Sayısı	Eklamsi	Kan Şekeri (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	T.Kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	% HbA1C	EMR	Kullanılan Yağ
1	26	1	-	89	50	57	13	120	65	5.2	yok	Sıvı+Katı
2	26	1	-	89	50	57	13	120	65	5.2	yok	Sıvı+Katı
3	27	2	-	106	34	128	25.2	172	126	7.1	yok	Sıvı+Katı
4	27	2	-	106	34	128	25.2	172	126	7.1	yok	Sıvı+Katı
5	25	4	-	92	48	158.8	41.2	248	206	4.8	yok	Katı
6	25	4	-	92	48	158.8	41.2	248	206	4.8	yok	Katı
7	23	5	-	99	50	161	26	237	130	4.8	yok	Katı
8	31	7	+	137	56	100.6	21.4	178	107	7.8	yok	Sıvı+Katı
9	33	5	+	77	40	29.4	4.6	74	23	4.9	yok	Sıvı
10	35	2	-	94	48	117.8	24.2	190	121	5.7	yok	Katı
11	23	2	-	96	34	124.4	16.6	175	83	6.6	24 saat	Sıvı+Katı
12	20	3	-	86	42	183.5	41.6	267	208	4.5	16 saat	Sıvı+Katı
13	20	3	-	86	42	183.5	41.6	267	208	4.5	16 saat	Sıvı+Katı
14	24	1	-	57	44	117.8	22.2	184	111	4.6	yok	Katı
15	25	2	-	84	42	132	40	214	200	5.9	yok	Sıvı+Katı
16	23	2	+	88	60	210.2	66.8	337	334	4.5	yok	Sıvı+Katı
17	20	2	-	83	50	58	28	136	140	4.8	yok	Katı
18	26	6	+	74	40	65.6	24.4	120	122	5.6	yok	Katı
19	26	1	-	87	19	36.4	21.6	77	108	5.2	24saat	Sıvı+Katı
20	25	4	-	84	48	157.8	41.2	247	206	5.6	yok	Katı
21	35	4	-	67	40	100.6	29.4	170	147	4.7	yok	Sıvı+Katı
22	27	6	-	116	48	160	28	236	140	9.1	yok	Sıvı+Katı
23	24	2	-	108	10	31.6	24.4	66	122	6.2	yok	Katı
24	25	2	-	67	54	70.6	24.4	149	122	6.8	14saat	Katı
25	21	1	-	100	62	78.2	16.8	157	84	6.9	yok	Katı
26	23	2	-	57	65	36.4	33.6	135	168	5.7	yok	Katı
27	21	3	-	92	50	81.8	55.2	187	276	5.2	yok	Katı
28	27	4	-	78	48	125.6	36.4	210	182	4.7	yok	Sıvı
29	34	5	-	96	56	115.5	38.4	210	192	6.7	yok	Sıvı+Katı
30	34	5	-	96	56	115.6	38.4	210	192	6.7	yok	Sıvı+Katı
31	33	5	-	80	42	131.8	13.2	187	66	5.8	yok	Katı
32	35	3	-	74	18	121.8	21.2	161	106	5.4	yok	Sıvı
33	33	4	-	90	54	108.4	37.6	200	188	6.5	yok	Sıvı+Katı
34	18	1	-	92	44	163	42	249	210	4.7	yok	Sıvı+Katı
35	38	5	-	79	54	100.2	35.8	190	179	4.6	18 saat	Sıvı
36	19	2	-	82	38	116.8	23.2	178	116	5.5	30 saat	Sıvı+Katı
37	22	1	-	66	36	81.6	24.4	142	122	4.5	yok	Sıvı
38	27	6	-	72	50	86.2	20.8	157	104	5.7	yok	Sıvı+Katı
39	24	2	-	88	28	101.2	30.8	160	154	4.8	20 saat	Sıvı+Katı
40	32	1	-	74	28	115.4	21.6	165	108	5.2	yok	Sıvı+Katı
41	25	1	-	77	44	18	54	116	270	4.7	yok	Sıvı+Katı
42	23	2	-	92	34	118.6	31.4	184	157	4.8	yok	Sıvı+Katı
43	34	6	-	85	56	144	27	227	135	4.2	yok	Katı
44	21	1	-	78	15	211.4	42.6	269	213	4	yok	Katı
45	24	1	-	95	52	194	34	280	170	5.2	yok	Sıvı+Katı
46	27	4	-	74	48	118.6	40.4	207	202	4.1	yok	Sıvı



Ek Tablo 2. Devam

47	18	1	-	74	32	98.6	26.4	157	132	4.7	20 saat	Katı
48	18	1	-	74	32	98.6	26.4	157	132	4.7	20 saat	Katı
49	40	9	-	73	46	189.6	42.4	278	212	5.2	yok	Katı
50	28	2	-	89	58	196.2	35.8	290	179	5.2	yok	Sıvı+Katı
51	35	8	-	86	10	33.4	12.6	56	63	2.7	35 saat	Sıvı
52	20	1	-	70	54	166	20	240	100	4.9	yok	Katı
53	27	2	-	80	46	50.8	41.2	138	206	5.1	36 saat	Sıvı+Katı
54	33	3	-	86	44	120.8	35.2	200	176	4.9	yok	Katı
55	38	5	-	86	60	135	74	269	370	3.5	yok	Katı
56	23	2	-	86	54	136.8	22.2	213	111	4.5	yok	Sıvı+Katı
57	18	1	-	98	40	198.8	41.2	280	206	5	3 gün	Sıvı
58	45	6	-	92	48	126	36	210	180	5.2	yok	Sıvı+Katı
59	21	2	-	89	50	187.6	26.4	264	132	5.4	yok	Sıvı+Katı
60	19	2		88	52	96.4	27.6	176	138	4.4	yok	Sıvı+Katı

Ek Tablo 3. Kontrol grubundaki bebeklerin bulguları

Vaka no	Yaş (Hafta)	Başvuru yaşı	Doğum Şekli	Ağırlık (gr)	K.Şekeri (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	T.Kolest. (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Sonuç	Cinsiyet	ikiz	IUBG	asfiksi
1	28-29	24 saat	SVY	800	43	40	53.2	10.8	104	54	Ex	Kız	-	+	-
2	28-29	2 saat	SVY	1380	55	30	80.6	11	120	55	Ex	Kız	-	-	-
3	29	15 dk	SVY	1040	45	28	85.6	8.4	122	42	Ex	Erkek	-	-	-
4	29-30	3.5 saat	SVY	850	42	36	66.6	6.4	109	32	Ex	Erkek	-	-	-
5	29-30	15 dk	SVY	1240	43	32	63.4	9.6	105	48	Taburcu	Erkek	-	-	-
6	30	15 dk	C/S	1300	65	38	44.4	5.6	88	28	Ex	Erkek	-	-	-
7	30	15 dk	SVY	1546	56	34	61.6	8.4	104	42	Taburcu	Erkek	-	-	-
8	30	2 saat	SVY	1140	84	42	64	9	115	45	Ex	Erkek	-	-	-
9	30	30 dk	SVY	1190	123	34	82.6	11.4	128	57	Taburcu	Kız	-	-	-
10	30-32	30dk	SVY	1268	56	16	36.6	7.4	60	37	Ex	Erkek	-	-	+
11	31	5 saat	SVY	1250	78	42	75.6	12.4	130	62	Ex	Erkek	-	+	-
12	31-32	15 dk	SVY	1464	105	30	71.6	8.4	110	42	Taburcu	Erkek	-	-	-
13	32	24 saat	SVY	1420	43	42	73.8	22.2	138	111	Taburcu	Kız	-	-	-
14	32-33	1 saat	SVY	1322	118	24	63.4	16.6	104	83	Taburcu	Kız	-	-	-
15	32-33	24 saat	SVY	1580	65	36	45.4	7.6	89	38	Taburcu	Erkek	-	-	-
16	32-33	17 saat	SVY	1330	56	40	69.6	12.4	122	62	Taburcu	Erkek	-	-	-
17	33	5 saat	SVY	1604	52	36	104.2	7.8	148	39	Taburcu	Kız	-	-	-
18	33-34	15 dk	SVY	1680	67	46	38.8	21.2	106	106	Taburcu	Erkek	-	-	-
19	33-34	5 saat	SVY	1665	60	24	61.6	14.4	100	72	Taburcu	Kız	-	-	-
20	33-34	6 saat	SVY	1470	55	26	29.6	4.4	60	22	Taburcu	Kız	+	+	-
21	33-34	15 dk	SVY	1460	55	54	23.6	4.4	82	22	Taburcu	Kız	-	+	-
22	33-34	15 dk	SVY	1700	124	36	65.6	16.4	118	82	Taburcu	Kız	-	-	-
23	34	24 saat	SVY	2000	80	32	112	21	165	105	Taburcu	Erkek	-	-	-
24	34-35	1 saat	SVY	2000	42	48	56.4	9.6	114	48	Taburcu	Kız	-	-	-
25	34-35	20 dk	C/S	2000	92	48	70.4	19.6	138	98	Taburcu	Erkek	-	-	-
26	35	1 saat	C/S	2220	42	34	77	13	124	65	Ex	Kız	-	-	-
27	35-36	20 dk	C/S	1664	62	38	82.8	14.2	135	71	Taburcu	Kız	-	-	-
28	36	2.5 saat	C/S	3200	37	34	93.4	9.6	137	48	Taburcu	Kız	-	-	-
29	36-37	10 dk	SVY	1600	189	42	109.8	18.2	170	91	Taburcu	Kız	-	+	-
30	36-37	4 saat	C/S	2850	62	24	27	24	75	120	Taburcu	Erkek	-	-	-

Ek Tablo 4. Kontrol grubundaki annelerin bulguları

Vaka no	Yaş	Gebelik Sayısı	Eklamsi	Kan Şekeri (mg dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg dl)	T.Koleste-rol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	% HbA1C	EMR	Kullanılan yağ
1	28	3	-	79	60	110.4	29.6	200	148	5.3	yok	Sıvı+Katı
2	26	1	-	81	54	100.4	29.2	184	146	5	yok	Katı
3	28	3	-	96	62	114	39	215	195	6	14 saat	Sıvı+Katı
4	19	1	-	87	54	140	36	230	180	5.7	3 gün	Katı
5	19	1	-	73	54	127	39	220	195	4.7	yok	Sıvı+Katı
6	21	2	+	88	38	175.8	51.2	265	256	4.1	yok	Sıvı+Katı
7	18	1	-	91	58	155	32	245	160	5.7	48 saat	Katı
8	30	3	-	75	56	137	37	230	185	4.7	yok	Katı
9	34	4	-	81	58	125.4	31.6	215	158	4.4	24 saat	Katı
10	21	2	-	76	36	108.8	24.2	169	121	4.8	16 saat	Sıvı
11	26	2	-	100	54	107	34	195	170	5.9	yok	Sıvı+Katı
12	30	4	+	92	58	109	29	196	145	5.1	yok	Sıvı
13	30	4	-	77	54	141	35	230	175	5.2	yok	Sıvı+Katı
14	38	5	-	79	54	100.2	35.8	190	179	4.6	18 saat	Sıvı
15	22	2	-	84	42	123.2	28.8	194	144	4.9	yok	Sıvı+Katı
16	23	1	-	97	42	122.4	64.6	229	323	6.1	yok	Sıvı+Katı
17	28	1	-	107	48	174	28	250	140	6.9	yok	Katı
18	26	2	+	77	50	124.8	40.2	235	201	4.6	yok	Sıvı+Katı
19	38	2	+	87	54	94.6	34.4	183	172	4.6	24 saat	Sıvı
20	22	1	-	66	36	81.6	24.4	142	122	4.5	yok	Sıvı
21	19	2	+	69	56	125.4	38.6	220	193	4.2	48 saat	Sıvı
22	17	1	+	73	50	81.8	24.2	156	121	4.7	yok	Katı
23	19	2	-	88	56	200.4	23.6	280	118	5	20 saat	Katı
24	18	2	-	110	60	174	41	275	205	6.9	yok	Katı
25	31	1	-	67	44	148.6	38.4	231	192	4.4	yok	Sıvı-Katı
26	26	1	-	77	58	118	40	216	200	5.7	yok	Katı
27	21	1	-	100	54	184	52	290	260	4.3	yok	Sıvı+Katı
28	24	3	-	97	44	129.8	31.2	205	156	7.1	40 saat	Katı
29	21	1	-	61	56	127.6	61.4	245	307	5.1	yok	Sıvı-Katı
30	33	3	-	74	46	104	31	181	155	5.2	24 saat	Sıvı



Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta Prof.Dr.Neşide Çetin olmak üzere Prof.Dr.Osman Günay'a, Yrd.Doç.Dr.Sabahattin Muhtaroglu'na bilgisayar programcısı Baki İbiş'e ve Ünsal Erkilet'e, sabırlarından dolayı eşim ve kızıma teşekkür ederim.