



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

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU OLGULARDA KORDON KANI
İNSÜLİN LİKE GROWTH FACTOR-1(IGF-1), KORTİZOL, FT4, TSH,
TİROGLOBULİN VE SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yahya AKSOY
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2010

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

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU OLGULARDA KORDON KANI
İNSÜLİN LİKE GROWTH FACTOR-1(IGF-1), KORTİZOL, FT4, TSH,
TİROGLOBULİN VE SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Yahya AKSOY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN**

**SİVAS
2010**

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Pediatri Anabilim Dalı'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

BAŞKAN :
ÜYE :
ÜYE :
ÜYE :
ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2010

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Asım Göltekin ve sayın Yard. Doç. Dr. Derya Büyükkayhan'a; istatistik çalıőmalarında yardımcı olan Bioistatistik Anabilim Dalı hocalarından sayın Yard. Doç. Dr. Zinet ınar'a; uzmanlık eğitimim süresince bana gösterdikleri sabır ve emekler için baőtta ocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilimdalı baőtkanımız sayın Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu olmak üzere tüm hocalarıma; hergün birlikte çalıőmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma; tüm yaőtamım boyunca en zor günlerimde yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen canım aileme sonsuz teőtakkrlerimi sunarım.

Dr. Yahya AKSOY

ÖZET

Bu çalışmada amacımız IGF-1, kortizol, fT4, TSH, tiroglobulin ve selenyumun respiratuar distres sendromu geliştiren bebeklerdeki düzeyleri ile geliştirmeyenlerdeki düzeylerini karşılaştırmaktı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen toplam 81 premature bebek çalışmaya alındı. Bu bebeklerin 44'ü respiratuar distres sendromu tanısı olarak hasta grubunu oluşturdu. Respiratuar distres sendromu geliştirmeyen 37 bebek ise kontrol grubuna alındı. Doğum odası ve ameliyathanede bebekler doğar doğmaz kordon kanlarından örnekler alındı. IGF-1 ve tiroglobulin RIA yöntemi ile; kortizol, fT4 ve TSH enzim immünassey yöntemi ile; selenyum ise atomik absorpsiyon yöntemi ile kan örneklerinde çalışıldı. Hasta grubunda selenyum düzeyi ortalama 65.93 ± 29.23 ng/ml, kontrol grubunda 87.01 ± 21.52 ng/ml olarak hesaplandı. Selenyum düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdi ($p < 0.05$). Diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilemedi. Bebeklerin percentillerine göre yapılan karşılaştırmada IGF-1 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Gebelik haftasına göre küçük olan bebeklerde (SGA) gebelik haftasına göre büyük olan bebeklere (LGA) nazaran IGF-1 düzeyleri düşükken; TSH düzeyleri yüksekti. Annelerine antenatal kortikosteroid uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin karşılaştırılmasında kortizol ve fT4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Antenatal kortikosteroid uygulananlarda kortizol düzeyleri düşükken; fT4 düzeyleri yüksekti. Preeklampsi durumuna göre yapılan karşılaştırmada IGF-1 düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). Preeklampsili anne bebeklerinde IGF-1 düzeyi preeklampsi görülmeyen bebeklere nazaran yüksekti. RDS'li olgularda kord kanı serum selenyum düzeyleri kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede düşüktü; ancak gruplar arasında gebelik haftaları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.05$) olduğundan gruplar arasındaki selenyum düzeyi farklılığının; hastalığın kendisinden mi yoksa gebelik haftaları arasındaki farktan mı kaynaklandığı konusunda kesin bir yargıya varamadık. Selenyum düzeyinin RDS etyolojisindeki rolünün anlaşılması için RDS'li ve RDS'li olmayan benzer gebelik haftalarındaki prematur infantları kıyaslayan kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Respiratuar distres sendromu, selenyum, IGF-1, kortizol, fT4, TSH, tiroglobulin.

SUMMARY

In this study our aim was to compare the levels of IGF-1, cortisol, Ft4, TSH, Thyroglobulin, and selenium levels between infants who developed respiratory distress syndrome and infants without respiratory distress syndrome. 81 Premature infants under surveillance in newborn intensive care unit enrolled to the study. Of these 44 diagnosed Respiratory distress syndrome and made up the patient group, 37 infants without respiratory distress syndrome made up the control group. In birth and operation rooms blood samples are taken from the babies following the birth. IGF-1 and thyroglobulin with RIA assay; cortisol, ft4 and TSH levels with enzyme immune assay technique; selenium level is studied with atomic absorption technique are studied in blood samples. Selenium level was 65.93 ± 29.23 ng/ml, and 87.01 ± 21.52 ng/ml in patient group and control group respectively. Selenium levels showed statistical significant difference among two groups ($p < 0.05$). No statistically significance difference determined regarding other parameters. In comparison done with percentile values of the babies, there was significant difference between IGF-1 and TSH values ($p < 0.05$). Small for gestational age (SGA) babies, compared to large for gestational age (LGA) babies had higher TSH values but lower IGF-1 values. The comparison of antenatal corticosteroid and no corticosteroid applied mothers babies showed significant difference between cortisol and ft4 values ($p < 0.05$). Cortisol levels were low and ft4 values were high in antenatal corticosteroid administered babies. Regarding preeclampsia, comparison done showed statistically significant difference of IGF-1 levels ($p < 0.05$). In babies of preeclampsia diagnosed mothers IGF-1 levels were higher compared to normal babies. In RDS subjects cord blood plasma selenium levels were lower compared to control group; however since there were statistically significant difference between pregnancy weeks as well ($p < 0.05$), we couldn't make a definite conclusion whether pathology itself or the difference between the pregnancy weeks caused the selenium level difference. We believe that further controlled studies comparing RDS and non-RDS premature infants with similar pregnancy weeks need to be done for better understanding of role of selenium levels in RDS etiology.

Keywords: Respiratory distress syndrome, selenium, IGF-1, cortisol, ft4, TSH, thyroglobulin

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid hormonlarının etkileri.....	14
Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri	37
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	38
Tablo 4: Percentillerine göre bebeklerin ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması. 39	
Tablo 5: Antenatal kortikosteroid (seleston) uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin karşılaştırması.....	40
Tablo 6: Preeklampsi durumuna göre bebeklerin karşılaştırılması	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

RDS	Respiratuar distres sendromu
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
Ft4	Free tiroksin
TSH	Tiroid stimülan hormon
NEK	Nekrotizan enterokolit
APUD	Amin prekürsör alımı ve dekarboksilasyonu
MIT	Monoiyodo tironin
DIT	Diiyodo tironin
GH	Growth hormon
HHA	Hipotalamo hipofizer adrenal aks
PAGE	Poliakrilamid jel elektroforez
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
SP-A	Sümfaktan protein A
SP-B	Sümfaktan protein B
SP-C	Sümfaktan protein C
PEM	Protein enerji malnutrisyonu
Se-mth	Selenometiyonin
Se-cys	Selenosistein
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
SGA	Gebelik yaşına göre küçük
AGA	Gebelik yaşı ile uyumlu
LGA	Gebelik yaşına göre büyük
UK	Umblikal kord
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
GAG	Glikozaminoglikan
CPAP	Sürekli pozitif havayolu basıncı
IP ₃	İnositoltrifosfat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TABLolar LİSTESİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU	3
2.1.1. İNSİDANS	4
2.1.2. PATOFİZYOLOJİ VE ETİYOLOJİ	4
2.1.3. RDS'YE ZEMİN HAZIRLAYAN FAKTÖRLER	5
2.1.4. TANI.....	6
2.1.5. TEDAVİ.....	7
2.1.6. RDS'NİN VE MEKANİK VENTİLASYONUN KOMPLİKASYONLARI.....	9
2.2. TİROİD BEZİ	9
2.2.1. TİROİD HORMONLARININ BİOSENTEZİ.....	11
2.2.2. TİROİD HORMON SEKRESYONU KONTROLÜ.....	11
2.2.3. TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ	13
2.2.4. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI	14
2.2.5. PREMATÜRELERDE GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİ	15
2.3. ADRENAL GLAND.....	16
2.3.1. FETAL DÖNEMDE ADRENAL GLANDIN GELİŞİMİ	16
2.3.2. PRETERM DOĞUM OLASILIĞINDA KORTİKOSTEROİD UYGULAMASI.....	18
2.3.3. KORTİKOSTEROİDLERİN AKCİĞERE FİZYOLOJİK ETKİLERİ ...	18
2.3.4. KORTİKOSTEROİDLERİN AKCİĞERDEKİ BİYOKİMYASAL ETKİLERİ	19
2.3.5. ENDOJEN KORTİKOSTEROİDLERİN ROLÜ.....	20

2.3.6. TERSİNE ÇEVİRİLEBİLME VE YENİDEN TEDAVİ	21
2.4. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ	22
2.4.1. IGF'LERİN ETKİLERİ	26
2.4.2. FÖTAL DÖNEMDE IGF-1 VE IGF-2	28
2.5. SELENYUM	30
2.5.1. SELENOPROTEİNLER	31
2.5.2. SELENYUM KAYNAĞI	32
2.5.3. VÜCUTTAKİ SELENYUM DÜZEYLERİ	34
3. MATERYAL VE METOT	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar disters sendromu (RDS) prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (1-3). RDS'nin ptofizyolojisi son yirmibeş yıl içindeki gelişmelerle çok iyi açıklanmış görünmekle birlikte aydınlatılması gereken sorular vardır. Her ne kadar prematüre doğumların önlenmesine çaba gösterilse de, prematüre doğumların sayısı halen önemli düzeylerde olmakta, prematüre bebek bakımındaki hızlı gelişmeler ise daha erken doğmuş bebeklerin de yaşamasına imkan sağlamaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk sağlığı konuları içinde önemli yer tutan prematürelilik ve prematüre bebeklerin sorunları halen araştırmaların yoğun olarak sürdürüldüğü bir alandır. Erken doğumlarda gebelik süresi kısaltıldıkça problemler artmakta, zaten karmaşık olan sorunlar daha da hassas hale gelmektedir.

Bu sorunların en önemlilerinden olan prematürelerin akut ve kronik akciğer hastalıkları hem patofizyoloji hemde tedavileri açısından gün geçtikçe daha çok araştırmaya konu olmaktadır. Alveol duvar gerilimini belirleyen önemli bir faktör olan sürfaktan, fosfolipidler, doğal lipidler ve proteinlerin kompleks bir karışımından meydana gelir. Sürfaktan uygulaması RDS geliştirme riski yüksek infantlara endotrakeal entübasyon yoluyla yapılır. 34. haftadan önce preterm eyleme giren ve RDS açısından riskli bebeklerde erken, proflaktik sürfaktan uygulaması RDS sağ kalımını artırdığı, kronik akciğer hastalığı, ölüm ve hava sızdırmalarını azalttığı için daha çok tercih edilen bir durumdur (4-7).

İnsülün benzeri büyüme faktörleri(IGF) sistemi fetal hayatı etkileyen en önemli endokrin faktördür. Hızlı somatik büyüme esnasında serbest/total IGF-1 oranı artarak yüksek IGF-1 biyoyararlanımına sebep olur (8). İnsulin Like Growth Factor-1(IGF-1) en önemli intrauterin büyüme faktörlerinden biridir (9,10). Yapılan çalışmalarda gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla orantılı olarak kordon kanı IGF-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (11,12). İntrauterin dönemde akciğer maturasyonu postnatal pulmoner adaptasyonda önem taşımaktadır. RDS insidansı artan doğum ağırlığı ve gebelik yaşıyla ters orantılı olarak azalan bir klinik durumdur. Yapılan çalışmalarda miadında doğan ve akut hipoksiye maruz kalan bebeklerde surfaktan sentezinin duraksadığı ve RDS kliniği geliştiği saptanmıştır (13). Benzer şekilde

miadında doğan ve akut hipoksiye maruz kalmış bebeklerde doğum ağırlığı normal olsa bile IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (14).

Preterm bebekler ile term bebeklerin kordon kanı kortizol seviyeleri arasında belirgin farklar tespit edilmiş olup RDS gelişen prematurelerde kortizol seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (15,16). Yine antenatal kortikosteroid uygulanmış annelerden doğan premature bebeklerin kordon kanı kortizol değerlerinin uygulanmışyanlardan daha düşük olduğuna işaret eden yayınlar vardır (17).

Prematurelik ağırlaştıkkca serum fT4 ve TSH seviyeleri düşer, aynı zamanda serum fT4 seviyesi ile doğum ağırlığı arasında da bir korelasyon vardır. Ancak RDS insidansı ile serum fT4, TSH seviyeleri arasında kaydadeğer bir ilişki gözlenmemiştir (18). Yine RDS li infantlarda tiroglobulin seviyelerinin anlamlı ölçülerde yüksek olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (19).

Gestasyon ilerledikçe umblikal kord serum selenyum konsantrasyonu artar. Prematur bebeklerde slenyumun taşınımı için gerekli olan koryonik vililerin olgunlaşmamış olması, kısalımış gestasyonel yaştan dolayı hepatik selenyum depolarının sınırlı oluşu ve intrauterin büyüme döneminin çok hızlı olmasından dolayı prematurelik ağırlaştıkkca selenyum eksikliği gelişme riskide artacaktır (20).

Bu bilgiler ışığında IGF-1, kortizol, fT4, TSH, tiroglobulin ve selenyumun RDS olasılığını ve prognozunu belirlemede klinik önemi olup olmadığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 RESPİRATUAR DİSTRESS SENDROMU

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinden sorumlu olan respiratuar distres sendromu(RDS) ve komplikasyonları premature bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1-3). Gelişmekte olan ülkelerde premature doğum oranlarının daha da yüksek olduğu göz önüne alındığında RDS tanı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. RDS ilk defa 1903 yılında prematurite nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünümüne dayanılarak hyalen membran hastalığı olarak adlandırılmış ve amnion sıvısının aspirasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Hyalen membran hastalığı terimi patolojik bir terimdir. Sürfaktan eksikliğine bağlı oluşan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar hyalen membranların oluşması için belli bir süre geçmesi gerektiğinden erken dönemde kaybedilen bebeklerde görülmeyebilir. Hastalığın klinik bulgularını tanımlayan asıl terim ise “respiratuar distres sendromu”dur (2).

Respiratuar distres sendromu konusundaki bilgilerimiz oldukça yenidir. Yaşadığımız yüzyılın ilk yarısına kadar RDS'nin amnion sıvısına bağlı olduğu sanılırken 1950'lerin sonuna doğru olayın akciğerlerdeki sürfaktan yetersizliğine bağlı olduğu anlaşılmıştır. 1960'larda sürfaktan yapımı ve hücre içi mekanizmalar anlaşılmış, 1970'lerde ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiş ve 1980'li yıllarda da RDS'li vakalara dışarıdan sürfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (2,3).

Doğumdan 4-6 saat sonra başlayan solunum sıkıntısı, ekspiratuar hırıltı ve inlemelerle karakterize olan bu akut hastalık daha çok prematüre bebeklerde görülmektedir. Her iki akciğerde yaygın atelektaziler oluşur ve akciğer grafisinde tipik retikülogranüler görünüm ortaya çıkar (3).

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

ekzojen sürfaktan tedavisinin etkinliği ile RDS mortalitesi % 60-70'lere kadar indirilebilmiştir.

2.1.1. İNSİDANS

Respiratuar distres sendromu çoğunlukla prematurelerde görülür, insidans gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Yirmisekiz gebelik haftasının altında doğan bebeklerin % 60-80 inde görülür. RDS vakalarının % 15-30'unun gebelik yaşları 32-36 haftadır. 37 haftaya kadar % 5 i görülürken zamanında doğan bebeklerde oldukça seyrek (21). Hastalığın görülme sıklığı ile gebelik yaşının 37 haftanın altında olması, çoklu gebelikler, sezaryen doğum, hızlı doğum eylemi, asfiksi, soğuk stresi ve önceki doğumlarda RDS görülmüş olması ile RDS insidansı arasında bir ilişki vardır (21). Erkek ve beyaz ırk bebeklerinde daha sıktır. Bir bebekte RDS olması riski, kronik veya gebelik ilişkili hipertansiyon, annede opiat bağımlılığı, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımı ile azalır. İntrauterin büyüme geriliklerinde normal populasyona göre RDS insidansı azalmıştır. İngiltere'de RDS insidansı doğan tüm bebekler arasında %2, 2500 gr'ın altında doğanlarda ise %14-20 olarak belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan bebek ölümlerinin beşte birinden RDS sorumludur. Ancak ülkemiz için belirlenmiş sağlıklı bir insidans yoktur.

2.1.2. PATOFİZYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Hastalıkta akciğerlerin makroskopik olarak görünümü karaciğere benzer; kırmızı renkte olan ve havalanmamış akciğer RDS için karakteristiktir (3).

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

Alveollerin içindeki bu plazma eksüdası ve membranlar, var olan az miktardaki surfaktanın da inaktivasyonuna neden olur (3).

Surfaktan eksikliği (azalmış yapım ve salınımına bağlı) RDS' nin birincil nedenidir. Surfaktan tip 2 alveoler hücrelerden salgılanır (22). İmmaturite nedeniyle surfaktanın yeterince yapılmamış ve salgılanmamış olmasından dolayı doğum sonrası ihtiyaç karşılanamıyabilir. Yirmi haftalık fetal akciğer homojenatlarında surfaktan yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır; ancak bu zamana kadar akciğer yüzeyine henüz ulaşamamıştır (22). Bu olay 28-32 haftalarda gerçekleşir ve akciğer surfaktanı 35. haftadan sonra normal düzeylere ulaşır. Sürfaktan sentezinin normal pH, ısı ve perfüzyona ihtiyacı vardır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi, hipovolemi ve hipotansiyon sürfaktan sentezini baskılayabilir. Akciğer yüzeyinin yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalması ve solunum destek tedavileri de surfaktanın azalmasına neden olur (3). Düşük akciğer kompliansı, düşük tidal volüm, artmış fizyolojik ölü boşluk, solunum işleminin artması ve alveoler ventilasyonun azalması hiperkarbi ile sonuçlanır. Hiperkarbi, hipoksi ve asidozun bir arada olması pulmoner arteriel vazokontraksiyon oluşturur ve foramen ovaleden sağdan sola şantın artmasına yol açar. Pulmoner kan akımı azalır, surfaktan üreten hücreler iskemik zedelenmeye maruz kalır ve damar yataklarından alveolar boşluğa proteinöz bir materyal birikir. Yüksek miktarlarda oksijenin oluşturduğu barotravma ve volutravma proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. Bu mekanizma ile de epitelyum zedelenmesi ve sürfaktan yapımının azalması gerçekleşebilmektedir (3,21).

2.1.3. RDS'YE ZEMİN HAZIRLAYAN FAKTÖRLER

Prematurelik: RDS için en önemli predispozan faktördür. Premature bebeklerde akciğer maturasyonu tamamlanmadığı için RDS daha sık görülür. Bebek ne kadar erken doğarsa RDS görülme olasılığı o kadar artar.

Perinatal Asfiksi: Asfikside alveolar epitelyum hücrelerindeki zedelenme ve sürfaktan yapımındaki azalma sonucunda alveol içindeki sürfaktanın inaktivasyonu ile RDS daha sık ortaya çıkar.

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

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

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

Hipotermi: Postnatal hipotermi prematüre bebeklerde prognozu kötü yönde etkiler. Hipotermik bebeklerde surfaktan fonksiyonu yetersizdir. Hipoterminin etkisi ile hipoksi ve asidemi de surfaktan sentezini azaltır (3,21).

2.1.4. TANI

Klinik Bulgular

Respiratuar distres sendromunda (RDS) erken tanı konulması önemlidir. RDS'nin ilk ve en ağır bulgusu akciğerlerde yeterli havalanma olmamasıdır. Doğumdan hemen sonra prematüre bebeklerin akciğer alanları dinlenerek havalanmanın yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Özellikle iki taraflı havalanma yetersizliği RDS lehine değerlendirilmelidir. Bu bebeklerde pnömotoraks yönünden dikkatli olunmalıdır. Hafif RDS vakalarında tanı sanıldığı kadar kolay değildir. RDS tanısında aşağıdaki bulgulardan yararlanılabilir (3,21);

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

- Ekspiryumda inleme olması; glottik kapanma refleksi nedeniyle kord vokallerin birbirine yaklaşması ile oluşur.

- İspiryumda suprasternal, interkostal ve subkostal çekilmelerin olması.

- Siyanoz olması.

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

Bu bulgulara sahip olan bebeklerde respiratuar distres olduğundan bahsedilir, ancak surfaktan eksikliğine bağlı RDS dışında diğer bazı akciğer hastalıklarında da benzer bulguların olabileceği unutulmamalıdır (3,21).

Radyolojik Bulgular

Respiratuar distres sendromunun şiddetine göre değişen bulgular vardır. Hafif vakalarda ince retikülogranüler görünüm varken daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeniyle diffüz retikülogranüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşioollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları görülür (3,21). RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerde kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği "buzlu cam" görünümü ortaya çıkar. Ancak radyolojik değerlendirme yaparken bazı noktalara dikkat edilmelidir. Örneğin ekspiryumda çekilen grafilerde bulgular inspiryumda çekilenlerden daha kötüdür. Ventilatörde izlenen bebeklerde radyolojik bulgular daha hafiftir. Bununla birlikte RDS'li bebeklerde akciğer grafileri tanıdan çok ayırıcı tanı ve komplikasyonların belirlenmesinde daha büyük önem taşır (3,21).

2.1.5. TEDAVİ

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

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

RDS patogenezi göz önüne alınırsa tedavisi; sıvı ilaç tedavisi, oksijen tedavisi ve surfaktan tedavisi olarak üç grupta incelenebilir.

I. Sıvı-ilaç tedavisi:

İlk günlerde sıvı miktarı kısıtlanmalıdır. Hipervolemi, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda verilen sıvı günde 30-40 ml/kg'a kadar inilebilir. Hematokrit düzeyine bakılarak furosemid verilebilir. RDS'li bebeklerde hem metabolik hem respiratuar asidoz vardır. Hastaların yeterli ventilasyonu sağlanarak respiratuar asidoz düzeltilebilir. Ancak hipoksiye bağlı laktik asidoz ve böbrek yetmezliğine bağlı renal asidoz varsa dışarıdan baz verilmesi gerekebilir. Hipovolemi veya miyokard fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak hipotansiyon oluşabilir. Bu durumda dopamin 5-10 µg/kg/dk uygulanabilir. Akciğerlerdeki hipoksik zedelenme nedeniyle enfeksiyona eğilim arttığından ve endotrakeal entübasyon, göbek kateterizasyonu gibi invazif işlemler yapıldığından, ayrıca grup B streptokok pnömonosinin klinik ve radyolojik olarak RDS'den ayrımı her zaman mümkün olmadığından, uygun dozlarda ve kombinasyonlarda antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hipoksi, asidoz ve hipoperfüzyon nedeniyle gastrik distansiyon, intestinal ileus, nekrotizan enterokolit (NEK) gelişebileceğinden ilk günlerde ağızdan beslenme yapılmamalıdır ve total parenteral beslenme uygulanmalıdır. Uzun süre ventilatör desteği gerektiren vakalara az miktarlarda enteral beslenme yapılabilir.

II. Oksijen tedavisi

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

III. Sürfaktan tedavisi

İlk defa 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları (23) on RDS'li premature bebekte modifiye sığır surfaktan preparatını başarı ile kullanmışlardır. Sürfaktan halen RDS tedavisinin etkin ve vazgeçilmez bir parçasıdır. Bazı merkezlerde; 1000 gr altındaki bebeklerin tamamının entübe edilmesi, pozitif basınçlı ventilasyon verilmesi ve beraberinde yeterli stabilizasyon sağlandıktan sonra ilk 15-30 dakika içinde profilaktik sürfaktan ile tedavi edilmesi görüşü hakimdir. Daha büyük bebekler,

mümkün olan en erken dönemde tedavi edilmelidir. Günümüzde memelilerden elde edilen surfaktan preparatları tercih edilmektedir. Doz 100 mg/kg (4 ml/kg) olmalı, dozlar arasında 12 saat olmalıdır. Surfaktan iki-üç doz verilebilmektedir.

2.1.6. RDS'NİN VE MEKANİK VENTİLASYONUN KOMPLİKASYONLARI

1. Pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner intertisyel amfizem, pnömoperikardium, pnömoperitonyum.
2. Ekstübasyon atelektazisi, subglottik stenoz, nazal deformiteler.
3. Trakeal erozyon, granülom, perforasyon.
4. Pnömoni, sepsis.
5. Kardiyak fonksiyon bozukluğu.
6. Kronik akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi.
7. Oksijen toksisitesi
8. İntrakranial kanama, patent duktus arteriozus, prematürel retinopatisi, enteral beslenmede gecikme, parenteral beslenme komplikasyonları.

2.2. TİROİD BEZİ

Tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında önemli etkilere sahiptir (24,25). Bu hormonların üretim merkezi olan tiroid bezi, boynun ön bölgesinde yer alarak, trakeayı krikoid kıkırdağın altında enine sarar. Tiroid, endokrin sisteme ait, erişkinde 20 gr ağırlığında bir organdır (26). C5-T1 omurları seviyesine yerleşmiştir (27). İki yan lob ve bunları birleştiren bir doku köprüsü olan istmüsten oluşmuştur. Larenksin ön yüzünde gözlenen piramidal lob ise, toplumun sadece % 30'unda anatomik planda yer alır.

Tiroid bezi, bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır ve çapları 100-300 mikron arasında değişen folliküler yapılardan oluşmuştur. Follikül duvarını çevreleyen esas hücreler yassı epitel hücreleridir. Tiroid folliküllerinin morfolojik görünümü, bezin bölgesine ve bunun işlevsel aktivitesine göre değişkenlik gösterir. Aynı bezde, prizmatik epitel ile sınırlandırılan folliküllerin yanında, kolloid dolu olan ve kübik

ya da yassı epiteli olan daha büyük folliküllerde bulunabilmektedir (28,29). Bu farklılığa karşın, folliküllerin genel dağılımı yassı epitel hücreli olduğu zaman bez hipoaktif sayılmaktadır (28). Foliküler epitel hücreleri tarafından sentezlenen kolloid maddesi bu hücreler tarafından foliküler boşluğa salgılanır. Tiroglobülin, kolloidin başlıca bileşenidir. Tiroglobülin molekülü; içinde tiroid hormonlarını içeren ve yaklaşık 660.000 moleküler ağırlığında olan büyük bir glikoproteindir (26,30). Ortalama 140 tirozin aminoasiti içeren tiroglobülin molekülü, tiroid bezinin ağırlığının yaklaşık %5'ini oluşturur. Her bir tiroglobülin molekülünde 30 tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü bulunur (26).

Tiroid bezinin esas hücreleri, tiroid hormonu üzerine etkili olan folliküler epitel hücreler ve kalsiyum metabolizması üzerine önemli etkileri olan, kalsitonin salgılayan, parafoliküler hücreleri (veya C hücreleri) dir. Bazı otörler tarafından parafoliküler hücreler ayrı bir endokrin antite olarak kabul edilen APUD (amin prekürsör alımı ve dekarboksilasyonu) sisteminin bir parçası olarak kabul edilir (31). Tiroid bezi endokrin gelişmedeki ilk endokrin bezdir (32). Tiroid taslağı, ilk kez gebeliğin 4. haftasında, gelişmekte olan dilin tuberkulum impar ve kopula'sı arasında solid bir endoderm çoğalmasi olarak dikkat çeker. Bu taslak aşağıya doğru büyüyerek, tiroid divertikülünü oluşturur (32-34). Gelişimin 19. günü tiroid taslağı altındaki mezenkim dokusuna gömülmeye başlar. Gittikçe uzanan dar bir kanal durumunu alan bu taslağın dip kısmı erkenden yan taraflara doğru genişleyerek iki loblu bir durum alır. Bu göç süresince tiroid taslağı yutak barsağının tabanı ile bir kanal aracılığı ile bağlantılı olarak kalır. Bu kanala Ductus Thyreo-glossus adı verilir (34,35). Başlangıç bölgesi ile yerleşim yeri arasında oluşan ductus thyreo-glossus kanalı gestasyonel 8. hafta sonlarında atrofiye olur. Tiroid bezi göçü sırasında oluşan anormallikler sonucu ektopik tiroid dokusu, persistan tiroglossal kanal veya kist meydana gelir (33-35).

Tiroid histogenezi 10. haftada tamamlanır ancak folliküller kolloid maddesini içermez. 12. haftada T4 fetal serumda tesbit edilmeye başlanır ve folliküler hücreler tarafından sentez edilen kolloid maddesi, folliküler boşluğa sekrete edilir. Bu

dönemde tiroid bezinde iyot tutulmaya başlanır. Bunlarla birlikte fetal tiroidin, tiroid hormon sekresyonu ve TSH üretimi 2. trimestirde başlar (36).

2.2.1. TİROİD HORMONLARININ BİOSENTEZİ

Gelişimine sentezlediği kolloid maddesini folliküler boşluğa salgılamasından dolayı ekzokrin bir bez gibi başlayan tiroid bezi, sekrete ettiği kolloid maddesini tekrar hücreler aracılığı ile kana vermekle endokrin bez karakteristiğini kazanır. Kandan iyodürü alıp konsantre ederek hormonal olarak aktif forma dönüştürmek, sentezlenen tiroid hormonlarını depolamak ve sistemik dolaşıma vermek tiroid bezinin temel görevleridir (26,29,37,38).

Tiroid hormon sentez ve sekresyonundaki basamaklar şunlardır:

1. Tiroid bezi tarafından iyodürün tutulması,
2. İyot alıcısı olarak tirozin amino asiti içeren tiroglobülin molekülünün sentezlenmesi,
3. Tiroid bezi tarafından tutulan iyodürün organifikasyonu,
4. Folliküler kolloidde depolanmak üzere iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MIT, diiyodotirozin-DIT) iyodotironinleri oluşturmak üzere birleşmeleri,
5. Kolloid damlacıklarının endositozu ve kolloidal tiroglobülinin MIT, DIT, T3 ve T4'ü salgılamak üzere hidrolize oluşu,
6. İyodotirozin iyodunun intratiroidal resiklusunu için MIT ve DIT'in deiyodinasyonu (38).

2.2.2. TİROİD HORMON SEKRESYONU KONTROLÜ

Hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı, tiroid hormonlarının temel kontrol mekanizmasıdır. Hipofiz bezinin doğumda ağırlığı yaklaşık 100 miligramdır ve beyin tabanında, sella tursikanın 'fossa hypophysialis' olarak adlandırılan bölümüne yerleşmiştir. Hipofiz bezi, hipofiz sapı ile hipotalmusa bağlanmıştır. Erişkinde ağırlığı yaklaşık 0.5-1 gr kadardır ve 1cm çapında, gri-kırmızı renkte küçük bir bezdir. Kızlara nazaran erkeklerdeki hipofiz bezi biraz daha küçüktür. Hipofiz bezi, adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olarak iki parçadan oluşur.

Her iki hipofiz bölgesi bir ara bölüm olan pars intermedia ile birbirinden ayrılmıştır. Arka hipofizden antidiüretik hormon ve oksitosin sekresyonu yapılır. Ön hipofizden ise Growth hormon, TSH, Adrenokortikotropin, Prolaktin, Folikül Stimülan Hormon, Lüteinizan Hormon sekresyonu gerçekleşir.

Ön hipofiz hücrelerinin toplamının %30-40'ını büyüme hormonu salgılayan somatotroplar, %20'sini ise ACTH salgılayan adrenokortikotrop hücreler oluşturur. Ön hipofizden TSH sekresyonu, bir tripeptit olan (L-piroglutamil-L-histidin-L-prolineamid) TRH kontrolü altında gerçekleşir (26). TRH hipotalamusun median eminensindeki sinir uçlarından salgılanarak, hipotalamu-hipofizer portal sistem yolu ile hipofize ulaşır. Portal sistem tamamen devreden çıkarsa ön hipofizden TSH sekresyonu büyük ölçüde azalır ancak tamamen sıfırlanmaz.

Tiroid bezinin folliküler hücre fonksiyonları, hipotalamik TRH tarafından sekresyonu ve salınımı düzenlenen, hipofiz bazofilik hücrelerinde sentezlenip depolanan, TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu ile tiroid bezinde tiroid hormon metabolizmasının değişik kademeleri dakikalar içinde etkilenir. TSH, trofik bir hormondur; tiroid bezinin boyutunu ve vaskülarizasyonunu artırır. TSH'ın trofik etkileri, bazal membrandaki adenilat siklaz ve tirozin kinaz enzimlerinin aracılığı ile meydana gelir. Sonuçta oluşan c-AMP, TSH'ın tiroid hücrelerinin aktivitesinin kontrolünde aracı rol oynar. İnositol trifosfat (IP3) da, ikinci mesajcı olarak TSH tarafından aktive edilir. İnsan koryonik gonadotropin hormonu tiroid reseptörlerinde TSH ile kompetisyona girer (24,38).

TSH sekresyonunda, sabah 02:00 ile 04:00 arasında tepe değere ulaşan ve saat 16:00-18:00 arasında ise en alt değere inen diüurnal bir ritim vardır (36). TSH'nın normal sekresyon hızı 110 µgr/gün ve ortalama plazma düzeyi 2-8 µIU/ml'dir. Hipofiz bezi tarafından hipotalamik TRH kontrolünde salınımı gerçekleştirilen TSH'ın özel etkileri şunlardır:

Tiroid folliküllerinde daha önce depo edilmiş olan tiroglobülinin proteolizinin artması sonucu tiroid hormonlarının dolaşım kanına serbestlenmesi ve folliküler maddenin azalması,

Glandüler hücrelerde iyodür tutulma hızını arttıran iyodür pompa aktivitesinin artması, bazen hücre içi iyodür konsantrasyonunun hücre dışına oranının normalin sekiz katına kadar çıkması,

Tiroid hormonlarını oluşturmak üzere tirozin aminoasitlerinin iyotlanmasının artması,

Tiroid bezi hücrelerinin büyüklüğünün ve sekresyon aktivitelerinin artması,

Tiroid folliküler hücrelerinin sayısının artmasına ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelinin follikül içine çok sayıda katlantı yapması (26).

Dolaşımdaki FT3 ve FT4 düzeylerindeki artış, ön hipofizden TSH sekresyonunu azaltıcı etki yapar. Hipofize doğrudan gerçekleşen bu negatif feed-back etki, tiroid hormonlarının tirotrop hücrelerin üzerinde TRH'ya duyarlılığını azaltmasına bağlıdır. Bunun yanı sıra, hipotalamus yolu ile de zayıf bir feed-back etki olmaktadır (26).

2.2.3. TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

T4 tiroid bezinin temel sekresyon ürünüdür. Bununla birlikte T4 birçok dokuda önemsiz derecede metabolik aktiviteye sahiptir ve T3 için prohormon konumundadır (24). Başta santral sinir sisteminde olmak üzere, tiroid hormonları birçok dokuda sellüler oksidasyon hızının artışında etkilidir (30). İnsüline benzer şekilde, bir kısım doğrudan metabolik etkilerinin yanı sıra hücre büyümesi ve fonksiyonunu direkt etkileyen diğer genlerin indüksiyonu ile sonuçlanan etkileri de vardır (39). Tiroid hormonlarının etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Tiroid Hormonlarının Etkileri

Büyüme ve gelişmeye etkileri
1)Hipofizer Growth hormon (GH) sentezinin uyarılması. 2)Epidermal growth faktör sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması. 3)Sinir büyüme faktörü sentezinin uyarılması. 4)İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sentez ve etkisinin GH ile uyarılmasının kuvvetlendirilmesi. 5)Eritropoetin üretiminin artırılması.
Metabolik etkiler
1)Plazma membran adrenerjik reseptör bağlanmasının uyarılması. 2)Plazma membran glukoz transportunun uyarılması. 3)Laktoalbumin sentezinin prolaktin ile ve β -2 globülin sentezinin ise büyüme hormonu ile stimülasyonunun kuvvetlendirilmesi. 4)Hepatik lipogenik enzimlerin indüksiyonu (Yağ asidi sentetaz, G-6-PD vb).
Termojenik etkiler
1)Mitokondrial enzim sentezinin uyarılması. a)Sitoplazmik m-RNA'nın enzim sentezini uyarması. b)Membran Na-K ATPaz stimülasyonu. c)Kahverengi yağ dokusunda termogeninin uyarılması. 2)Protein sentezinin mitokondrial kodlanması.

2.2.4. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

Doğumla birlikte yenidoğan, kimyasal T3 eksikliğinden T3 tirotoksikozuna geçiş yapar (36). Serum T3 seviyelerinde gözlenen hızlı artış iki fazda olur. Doğuma çok yakın dönemde T3 seviyesi 15'ten 50 ng/dL'ye ulaşır. Yapılan hayvan deneylerinde bu artışın aynı dönemde yükselen fetal kortizol sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

Kortizol, fetal karaciğerde T4'ten T3'e dönüşüm sürecinde etkili olarak, T3 düzeyini artırmaktadır. Fetal hayattan neonatal hayata geçişteki tiroid hormon metabolizmasındaki bu değişiklikten, D3 enzim aktivitesindeki hızlı bir düşüşte sorumlu tutulmaktadır. Plasentadaki yüksek D3 aktivitesi intrauterin T3 düşüklüğü ve r-T3 yüksekliği ile yakın ilişkili bulunmuş ve plasentanın ayrılmasındaki gecikmenin postnatal T3 pikinde de gecikmeye yol açtığı bildirilmiştir (40). Doğumdan sonraki 2-8 saat içinde yenidoğan serumunda T3 düzeyi ani olarak artar.

Doğum sonrası ilk 30 dakika içinde ani bir TSH sekresyonu olur. Serum değerinin 80-90 mIU/ml'ye çıkmasında ortam ısısının düşmesinin de etken olabileceği düşünülmektedir (24,36). İlk 48 saat içinde TSH fizyolojik olarak yüksektir. Bununla birlikte ilk 24 saat içinde bir düşüş kaydedilmekte ve 48 saat sonra 10 mIU/ml düzeyine inmektedir.

Serum tiroid bağlayıcı globülin konsantrasyonları 2.5 mg/ dL seviyelerinde sebat eder ve yüksek serum T3 seviyeleri 2-3 hafta içinde erişkin değerlerine iner.

2.2.5. PREMATÜRELERDE GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİ

Prematür bebekler immatür tiroid aksı ile ekstrauterin hayata geçerler. Serum T4 seviyeleri gestasyonel yaşla arttığı için, pretermelerde değişik derecelerde hipotiroksinemi vardır (39). Termlerin % 95-98'inde T4 değeri 6.5 mcg/dl'nin üzerindeyken, pretermelerin % 25'inde değer 6.5 mcg/dl'nin altındadır. 30 haftanın altındaki pretermelerin ise % 50 'sinde bu düşük değer saptanmıştır (36). Bir çalışmada çok düşük doğum tartılı pretermelerde geçici hipotiroksinemi insidansı % 85 olarak bildirilmiştir (41).

Prematür bebeklerin hipotalamik TRH üretimi ve sekresyonu düşüktür, tiroid bezinin TSH'a cevabı yeterli değildir. Tirod follikül hücrelerinin iyotu organifikasyonu yetersizdir. T4-T3 dönüşümü tam değildir ve Tiroksin Bağlayan Globulin düzeyleri rölatif olarak düşüktür. Doğumla birlikte maternal T4 desteği ortadan kalkar. Bu durumda ekstrauterin hayata çıkan prematür bebeklerde TSH normal veya düşük, T3 normal veya düşük, hipotiroksinemi, FT4 düşüklüğü ve tiroglobulin yüksekliği saptanır (42-44).

Respiratuar distres sendromlu preterm vakaların değerlendirildiği bir çalışma grubunda, çalışmadaki pretermilerin % 35'inde, serum T4 değeri 3 µgr/dL değerinin altında idi. Geçici hipotiroksinemi, artmış neonatal mortalite insidansı ve intraventriküler kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (41). Prematür hipotiroksinemisinin serebral beyaz cevher hasarlanmasına yol açarak mental-motor defisit oluşumuna zemin hazırladığı öne sürülmüştür (45).

Prematürlerde geçici hipotiroksinemisinin hipotalamik cevapsızlık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.3. ADRENAL GLAND

2.3.1. FETAL DÖNEMDE ADRENAL GLANDIN GELİŞİMİ

Erişkindekinin aksine adrenal glandlar fetusta göreceli olarak büyük organlardır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirinde adrenal gland boyutlarında belirgin artış olur. Aynı gestasyonel yaşta sol adrenal gland sağ adrenal glanda göre belirgin ağırdır (46). Doğumda her bir adrenal glandın ağırlığı yaklaşık 5 gr kadardır ve postnatal ilk dört ayda adrenal gland boyutlarında belirgin küçülme gözlenir. Fetal dönemde adrenal gland boyutlarında artışın nedeni adrenal kortekste fetal zonun iyi gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Termde fetal zon adrenal korteksin %80-85 kadarını oluşturur ve postnatal dönemde hızla involüsyona uğrar (47,48).

Anensefalik fetüslerde adrenal glandların küçük olması, adrenal glandın gelişmesi için sağlıklı çalışan Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksın (HHA) gerektiğini göstermektedir (49). Bir adrenal glandın varlığı tek taraflı renal agenezide rapor edilmiş yaygın bir durumdur (50). Bilateral renal agenezi ya da ektopik böbrek olması durumunda ise adrenal glandlar büyük, daha globuler ya da disk şeklinde gözlenir (51). Büyük adrenal glandlar konjenital adrenal hiperplazide gözlenir. Ancak konjenital adrenal hiperplazide tipik magnetic rezonans (MR) görünümü bilinmemektedir (52). Fetüste kistik adrenal kitle; basit kist, adrenal hemoraji ya da kistik nöroblastomadan kaynaklanabilir (53). Konjenital kistik nöroblastomada MR bulguları; intrakistik septasyon, hemoraji, nekroz alanları şeklindedir. Fetal MR

konjenital kistik nöroblastomanın; adrenal hemoraji, subdiyafragmatik sekestrasyon, renal kortikal kist ve retroperitoneal lenfanjiomadan ayırıcı tanısında yararlıdır (54).

Adrenal glandın %80-85'ini oluşturan fetal zon büyük, steroidojenik fenotipte lipid içeren hücrelerden oluşur. Fetal zondan sekrete edilen başlıca steroid, plasental östrojenin prekürsörü olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'tır. Fetal hipofizden sekrete edilen ACTH fetal zonun büyümesinde önemli rol oynar. HHA aksta bozukluk olması durumunda 15. gebelik haftasından sonra fetal zonun büyümesi yetersiz kalır. Gebe maymunlara gestasyonun sonunda deksametazon verilmesinin fetal zonda atrofiye neden olduğu gösterilmiştir. ACTH'nın fetal adrenal büyümede uyarıcı etkisine *in vivo* olarak insülin like growth factor II(IGF-II), fibroblast growth faktör ve epidermal growth faktör gibi intra-adrenal büyüme faktörlerinin aracılık ettiği bilinmektedir (55).

Adrenal gland gebelik süresince önemli bir rol oynar, Fetal adrenal korteks tarafından üretilen steroid hormonlar hem intrauterin hemde ekstrauterin dönemde organ sistemlerinin matürasyonunda gereklidir. Gestasyonel dönemin sonunda kortizol sekresyonunun akciğer matürasyonunda zorunlu olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (56) Gebeliğin sonuna doğru HHA aks aktivitesindeki artışın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bulgular fetal adrenal zondaki steroid sentezinde ACTH'nın tek düzenleyici unsur olmadığını ve fetal adrenal zonun gelişiminde doğumdan çok gestasyonel yaşın önemli olduğunu düşündürmektedir (57). Preterm infantlarda HHA aksın immatür olması prematüriteye bağlı respiratuar distress sendromu ve kronik akciğer hastalığının yanı sıra kardiyovasküler sorunlarla da ilişkilidir (58). Prematüriteyle ilişkili sorunlar antenatal glukokortikoid kullanımı ile azaltılmaya çalışılmaktadır. Antenatal glukokortikoidlerin preterm doğumlar üzerindeki bu olumlu etkileri endojen kortizolün gerek antenatal gerekse postnatal etkilerini taklit ederek olmaktadır. Farklı çalışmalarda HHA aksın antenatal glukokortikoidlerden etkilendiği gösterilmiştir (59,60).

2.3.2. PRETERM DOĞUM OLASILIĞINDA KORTİKOSTEROİD UYGULAMASI

1969 yılında intrauterin kortikosteroid tedavisinden sonra prematür doğan kuzularda görülen beklenmeyen canlılık bu konudaki çalışmaları başlatmıştır. Fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için ilk kez 1972 yılında kullanılan kortikosteroid, etkisini fetal akciğerde bulunan tip 2 pnömositlerden sürfaktanın sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır. Tokolizin primer amaçlarından biri; tek doz kortikosteroid uygulamasına izin verecek kadar doğumu ertelemektir. Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen erken eylemlerde doğumdan 24- 48 saat önce anneye yapılan steroid (24 mg betametazon) RDS sıklığını ve ağırlığını belirgin olarak azaltmaktadır. Metaanalizlerde gebeliğin 24- 34. haftalarında yapılan antenatal steroidin yenidoğan prematür bebeği %50 oranında RDS'den koruduğu gösterilmiştir (61). 1995 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü gebeliğin 24-34. haftalarında erken eylem riski olan tüm gebelere antenatal steroid uygulanmasını önermiştir.

Antenatal glukokortikoid verilmesi ve surfaktan'ın yerine koyma tedavisi, prematür bebekte pulmoner düzelmeyi sağlar. Kardiyovasküler ve renal sistemler gibi diğer organ sistemlerindeki immaturite, uzun süreli komplikasyonlarla birlikte dir. Glukokortikoidlerin antenatal kullanımı, organ sistemlerinde matürasyonu ve neonatal hemodinamide stabiliteyi sağlar. Kortikosteroidlerin çeşitli fizyolojik ve gelişimsel olayların düzenlenmesinde kritik rolleri vardır (62). Kortikosteroidlerin akciğer matürasyonu üzerine olan etkilerine yönelik *in vitro* ve *in vivo* yapılmış kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır. İnsanları ve hayvanları içine alan birçok çalışmada prematür doğum riski olan annelere steroid verildiği zaman akciğerlerin anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik matürasyonunu hızlandırdığı görülmüştür. Antenatal kortikosteroidler aynı zamanda yenidoğanda görülen patent duktus arteriozus, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve bronkopulmoner displazinin insidans ve morbiditesini de azaltmaktadır (62,63).

2.3.3. KORTİKOSTEROİDLERİN AKCİĞERE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Glukokortikoidlerin akciğer gelişimi üzerine fizyolojik etkileri, çok çeşitli hayvan modelleri üzerinde araştırılmış ve daha önceden gözden geçirilmiştir.

Glukokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik rolleri: doku ve alveoler surfaktan yapımı artması, komplians ve maksimal akciğer hacmi artması, vasküler permeabilite azalması, parankimal yapı matürasyonu, akciğer suyunun klirensinin artması, surfaktan tedavisine yanıt artması, solunum fonksiyonlarının ve yaşam süresinin iyileştirilmesidir (64,65).

Tavşanlar ve kuzularda yapılan ilk çalışmalarda, steroid tedavisinin akciğerin yapısal gelişimini; hücre farklılaşması ve sakküler septaların daralması ile birlikte mezenkimal yapının yoğunlaşmasını uyardığı saptanmıştır. Ayrıca steroidlerin surfaktan üretimi ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, glukokortikoidler, yüzeysel aktif materyalden bağımsız olarak maksimal hacmi ve akciğer kompliansını da arttırmırlar. Glukokortikoid tedavisinden sonra yapısal matüritenin artması, bebeklerde doğumdan sonraki surfaktan tedavisine artmış cevap alınmasını sağlar (61,66,67). Glukokortikoidler ayrıca pulmoner vasküler yataktan hava boşluğuna protein kaçışını azaltırlar ve doğumdan önceki akciğer sıvı klirensini hızlandırırlar (64).

2.3.4. KORTİKOSTEROİDLERİN AKCİĞERDEKİ BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

İnsan fetal akciğer kültürlerinde, kortikosteroid tedavisi, surfaktan proteinleri olan A, B, C ve D'yi artırır; fosfolipid sentezinde anahtar enzimler olan yağ asidi sentetaz, kolin fosfatidil transferaz ve lizofosfatidilkolin acil CoA acil transferaz aktivitesini artırır; doymuş fosfatidil kolin miktarını artırır ve hava boşluğuna lümeninden salgılanan lameller cisimciklerin gelişimini uyarır (68). Morfolojik olarak, hava boşluğu epitelyal hücreleri glukokortikoid ile tedaviden sonra yetişkin akciğerdeki matür tip 2 hücrelerine benzemektedir (69). Bir çok hayvan türlerinde, glukokortikoidler, antioksidan enzimler olan süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın aktivitesinde erken artışa neden olurlar (70). Son zamanlarda, sıçan akciğerinde yapılan çalışmalarda, akciğerdeki sıvı temizlenmesinde rol oynayan proteinlerden olan Na-K adenzin trifosforaz ve Na kanalının a subunitini glukokortikoidlerin indüklediği gösterilmiştir (71,72). Glukokortikoidlerin tanımlanan bütün bu etkileri, akciğerlerin erken matürasyonunu sağlar. İntraselüler

cAMP'ı arttıran ajanlar ile tedavi sonucu 5 farklı proteinin indüklenmesinin yanı sıra, deksametazon ile düzenlenenlere benzer birçok proteinin de indüklendiği ve sadece bir proteinin hem cAMP arttıran ajanlarla hem de deksametazon ile indüklendiği bulunmuştur.

İki boyutlu poliakrilamid jel elektroforezinde (PAGE) gözlemlenen proteinler arasında, sadece SP-A ve Pre-Pro SP-B tanımlanmıştır. Kültüre edilen akciğer dokusundan izole edilen hem tip 2 hücreleri hem de fibroblastlar bu proteinlerden zengindir. Phelps ve Giannopoulos, fetal tavşan akciğerinde iki boyutlu PAGE kullanarak deksametazon tarafından indüklenen sınırlı sayıda proteinleri göstermişlerdir (73). Bu bulgular diğer dokularda yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerdir ve glukokortikoidler akciğer hücrelerinde rölatif olarak proteinlerin küçük bir kısmını düzenlerler. Bu proteinlerin bir çoğu fetal akciğer gelişiminde hormonal etkilerin önemli mediyatörleridir. Fakat bu proteinlerin kendileri ve fonksiyonları henüz bilinmemektedir.

2.3.5. ENDOJEN KORTİKOSTEROİDLERİN ROLÜ

Hayvan çalışmaları ve klinik gözlemlerden sağlanan bilgilere göre endojen kortikosteroidlerin fetal gelişim süresince yeterli düzeylere ulaşması birçok dokunun farklılaşmasını düzenler. Artmış kortikosteroidlerin etkileri türler arasında değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalarda endojen kortikosteroidlerin; fetal kortikosteroid üretiminin artmasına, kortikosteroid binding globulin seviyesinin azalmasına, hedef dokularda inaktif 10 oksisteroidin aktif 11 OH steroide dönüşümüne ve glukokortikoid reseptör konsantrasyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda (sıçanlar, tavşanlar ve domuzlarda) adrenal bezlerin çıkarılması veya hipofizektomi sonrası, akciğer matürasyonunun morfolojik, maksimal akciğer hacmi ve satüre fostotidilkolin miktarının azalması ile geciktiği saptanmıştır. Koyun fetüslerinde, bu etkilerin ACTH tedavisi ile geriye döndüğü gösterilmiştir.

İnsanlarda, amniyotik sıvıda fetal kortizol ve kortikoid konjugatlarının (primer olarak kortizolden elde edilen) konsantrasyonları, üçüncü trimester boyunca lesitin/sfingomyelin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artar. Doğumda ve fetal

örneklemelerden sağlanan kordon kanında ki kortizol miktarında da gelişimsel artış olduğu gösterilmiştir (74). Klinik olarak, RDS'li bir çok bebekte doğumdan 48-72 saat sonra, kortizol yükselmesine cevap olarak surfaktan üretiminin arttığı gösterilmiştir. Aslında, RDS'li bebeklere postnatal hidrokortizon uygulaması onların klinik sonuçlarını etkilemez. Çünkü akciğer matürasyonunu indüklemek için yeterli endojen kortizol seviyeleri vardır (75).

2.3.6. TERSİNE ÇEVİRİLEBİLME VE YENİDEN TEDAVİ

Antenatal kortikosteroid uygulaması ile ilgili çalışmalar; antenatal kortikosteroidlerin etkilerinin geri dönüşümlü olduğunu ve uygulandıktan sonraki 7 gün içinde erken doğum gelişirse etkilerinin maksimal olacağını ileri sürmüştür (62,76-78). Glukokortikoid etkilerinin geri dönebilmesi klinik değerlendirmelerde önemlidir. Akciğer kültürlerinde, kortizolun ortadan kaldırılmasından sonra, indüklenen mRNA seviyelerinin azaldığı, SP-B ve SP-C mRNA'larından sağlanan bilgilerle gösterilmiştir. Aynı durum, lipid sentezindeki indüklenebilen enzimler ve SP-A için de geçerlidir (79,80). Bu cevap, kortikosteroidlerin yetişkin dokulardaki sirkadiyan artışlarından sonra indüklenen enzimlerinin siklik artışı ve sonra tekrar bazal seviyelere dönmesi ile aynıdır. İn vivo dokularda uygulanan steroidin surfaktan protein ve enzimleri üzerine olan etkilerinin geri dönüşümlü olup olmadığı seviyeleri orijinal duruma veya tedavi değerlerine dönüp dönmediği kesin değildir. Ayrıca steroidin indüklediği yapısal değişikliklerin sabit kaldığı veya tedavi öncesindeki duruma döndüğü de bilinmemektedir. Bütün bu sorular, in vivo hayvan modellerinde glukokortikoid tedavisiyle indüklenen değişikliklerin uzun gebelik süresince yeterli takibini gerektirir. Bununla birlikte deneysel çalışmalar; surfaktan indüksiyonunun fetal akciğerde geri dönüşümlü değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Klinik olarak, betametazon tedaviden 2 gün sonra fetal sirkülasyondan temizlenir ve yapılan çalışmalarda antenatal tedaviden 7-10 gün sonra doğan bebeklerde RDS insidansının yüksek olduğu rapor edilmiştir (81). Bu gözlemler kadınlara başlangıç tedavisinden 7-10 gün sonra yeniden tedavi verilmesini desteklemektedir.

Steroidlerin tekrarlayan uygulamasına bağlı riskler bir kez tedavi verilmesinden daha yüksektir. Standard olarak önerilen dozların yüksek olduğunu

destekleyen deneysel kanıtlar yoktur. Ancak bu dozların yüksek olduğu ve şemanın değişmesi gerektiği düşünülmektedir (59). Potansiyel riskler adrenal yetersizlik, gelişme geriliği ve immün baskılanmaya bağlı artmış enfeksiyon riskidir. Bundan dolayı, rutin olarak kadınlara tekrarlayıcı tedavi vermek tavsiye edilmemektedir. Verilen tedavi miktarı azaltılabilir ve yarar/risk oranı yüksek olanlara verilebilir (62).

2.4. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ

20. yüzyılın başlarından beri serumda büyümeyi tetikleyen birtakım faktörlerin varlığı farkedilmiştir. IGF'lerin keşfi ise 1950 lere dayanır (82). Ancak 1972 yılında IGF'ler somatik büyümeyi uyarıcı etkileri olması nedeniyle 'somatomedin' olarak tanımlanmışlardır (83). 1978 yılında ise somatomedinlerin insülin benzeri aktivite gösterdiklerinin saptanması IGF kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (84). IGF'ler yapısal olarak insüline benzeyen küçük zincirli polipeptitlerdir. IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere başlıca iki tip IGF saptanmıştır. Bu peptitler IGF sistemi içerisinde yer alır ve bu sistemin aktif parçasını oluştururlar.

IGF sisteminin üyeleri;

- 1) İki insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1 ve IGF2)
- 2) İki insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü
- 3) İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP)
- 4) IGFBP yüzey proteinleri
- 5) IGFBP proteazlardan oluşur (85-87).

IGF-1 diğer adıyla somatomedin C molekül ağırlığı 7600 dalton olan 70 aminoasitli bir peptittir. IGF-2'nin ise molekül ağırlığı 7500 dalton olup, 67 aminoasit (aa) içerir. IGF-1 ve IGF-2 nin aa dizileri %70 kadar yapısal benzerlik göstermektedir (87). İnsanda IGF-1 12.kromozomun uzun kolunda, IGF-2 ise 11.kromozomun kısa kolunda kodlanmıştır (86). Ayrıca IGF'lerin aa dizileri insülin ile %40 benzerdir. IGF'lerin yapısal olarak insüline benzemeleri insülin benzeri metabolik etkiler oluşturmalarına neden olmaktadır (85-87). IGF-1 ile insülin arasındaki en önemli fark IGF-1'in IGFBP'lere olan ilgisidir. IGF-1 serumda

IGFBP'lere bağlı bir kompleks halde bulunur. IGF'ler hedef hücre yüzeylerindeki spesifik reseptörleri yoluyla etkili olurlar (88-92). İnsülin reseptörü ve IGF reseptörü benzer tetraheteromerik yapıya sahiptir. İnsülin, insülin reseptörüne yüksek afinite ile bağlanırken; IGF-1 ve IGF-2 nin insülin reseptörüne afinitesi düşüktür. Aynı şekilde IGF-1 reseptörüne IGF-1 yüksek afinite, IGF-2 ve insülin düşük afinite ile bağlanır (87,91,92).

IGF-1 Düzeylerine Etki Eden Faktörler

IGF-1 Düzeylerini Direk Olarak Etkileyen Faktörler;

- 1) Growth hormon (GH)
- 2) Protein kalori alımı
- 3) Katobolik stres (Hastalık, sepsis, travma, anoreksia nervoza, bulimia nevroza...)

4) Tiroid hormonları

5) İnsülin

IGF-1 Düzeylerini İndirek Olarak Etkileyen Faktörler;

1) Yaş

2) Leptin

3) Östrojen

4) Androjen

5) Adrenal androjen (Dehidroepiandrosteron)

6) İnflamatuar sitokinler

7) Egzersiz

8) Çinko düzeyi

9) Paratiroid hormon

10) Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (82).

Klasik olarak IGF-1; growth hormona(GH) bağılıdır ve growth hormon ile ilgili durumların bir belirleyicisi olarak değerlendirilir (93). GH karaciğerdeki reseptörlerini uyararak karaciğerden IGF-1 salınımına neden olur. GH uygulandıktan 4-6 saat sonra IGF-1 artışı saptanır. IGF-1'in endokrin regülasyonu başlıca GH tarafından yapılmaktadır. GH eksikliği olan hastalarda serum IGF-1 düzeylerinin normal değerinin %10'nunun altına düştüğü ve bu hastalara GH verildiğinde IGF-1 düzeyinin normale döndüğü gözlenmiştir. Ayrıca akromegalili hastalarda IGF-1 düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır (87).

IGF-1 düzeylerinin GH düzeylerini yansıtmaması, IGF-1'in GH eksikliğinde tanısal amaçlı kullanılabileceğini düşündürmüştür. IGF-1'in IGFBP'lere bağlı bulunması nedeniyle klirensinin düşük olması, serum düzeylerinin GH'na göre sabit olmasını sağlamaktadır. Ancak IGF-1 düzeyinin beslenme ve hipotiroidi ile değişim göstermesi GH'nu belirlemede tanısal amaçlı kullanımının sakıncalı olacağını düşündürmektedir (94). Bununla birlikte GH tedavisi uygulanan hastalarda IGF-1 ile IGFBP-3 düzeyleri bir yıl boyunca izlenmiş ve tedavi sırasında uygun doz değişimleri yapılırken IGF-1 düzeyinin yararlı bir kriter olabileceği sonucu çıkarılmıştır (95). Yüksek IGF-1 düzeyleri de negatif feedback etkiyle GH'nu azaltır. IGF-1'in somatostatini uyararak GH'nu baskıladığı veya hipofizde GnRH etkisini bloke ettiği düşünülmektedir. Laron tipi cücelikte GH/IGF-1 aksında genetik defekt söz konusudur ve GH uyarısına rağmen karaciğerde IGF-1 sentezi yoktur (86).

Kötü beslenme koşulları IGF-1'in hepatik GH indüksiyonunu bozabilir. Hayvan deneylerinde açlıkta GH normalken IGF-1 düzeyi ve karaciğerin GH bağlama kapasitesi düşük bulunmuştur. Beslenme sonrasında ise bu değerlerin normale döndüğü gözlenmiştir. Bu bulgulardan protein enerji malnutrisyonunda(PEM) IGF-1 düşüklüğü nedeninin karaciğerin GH bağlama kapasitesi ve afnitesinde azalmandan kaynaklandığı sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca PEM'de GH tedavisine rağmen serum IGF-1 düzeyinin düşük bulunması bu görüşü desteklemektedir. PEM'de IGF düzeyi GH dalgalanmalarından bağımsız olup GH'na karşı doku duyarsızlığı vardır (96).

IGF-1 düzeyleri ağır PEM'de olduğu kadar orta derecedeki PEM'de de düşük saptanmıştır. Ayrıca IGF-1 düzeyi marasmusta kwashiorkor grubundan hafif yüksek

bulunmuştur. Hayvan deneylerinde kısa süreli açlıkta IGF-1 düzeylerinin düştüğü ancak beslenme ile normale döndüğü tespit edilmiştir. PEM’de de IGF-1 düzeyinin normale dönmesi hastalığın tedavi edilmesi ile mümkün olabilecektir. Bu nedenle PEM takibinde IGF-1’in en hassas indikatör olduğu ileri sürülmüştür (97).

Hipofizde GH sentezleyen hücreler tiroid hormonuna bağımlıdır. Tiroid hormonları GH ve dolayısıyla IGF-1 düzeylerini arttırarak iskelet büyümesinde rol oynar (94). İnsülin IGF-1 düzeyini arttırır. İnsüline bağımlı diabetes (insülin Dependent Diabetes Mellitus-IDDMM) li hastalarda glukoz regülasyonu iyi yapılmıyorsa insülin yetersizliğine bağlı IGF-1 azalır ve büyüme geri kalır. Ayrıca hayvan deneylerinde fetal pankreatektomi sonrasında IGF-1 düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (98).

Glukokortikoidlere bağlı gelişen bazı etkilerde IGF-1 ve IGFBP’ler aracılığıyla olmaktadır. Hücre kültürlerine glukokortikoid eklendiğinde IGFBP-5 düzeyinin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca domuzlarla ilgili bir çalışmada dexametazon verilen yenidoğan domuzların yaşamlarının yedinci gününde bakılan IGF-1 ve IGFBP1-2-3 düzeylerinin, kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir (99). Başka bir çalışmada dexametazon tedavisi alan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar üzerinde yapılmıştır. Bu yenidoğanlarda dexametazona bağlı IGF-1 aktivite inhibisyonunun kemik mineralizasyonunda azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (100). Yaş, plazma IGF-1 düzeyinin majör belirleyicisidir. Fetal dönemde otuzbeşinci gebelik haftasından sonra IGF-1 düzeyi artmaya başlar. Ancak doğumda yinede IGF-1 düzeyi erişkin döneme göre çok düşüktür (101). Çocukluk ve puberte de IGF-1 düzeyi birkaç kat artar. Pubertal pik kız çocuklarında erkeklerden bir-iki yıl önce ortaya çıkar (102). Bu dönemde IGF-1 düzeyi kronolojik yaştan çok pubertal gelişim ve kemik yaşı ile bağlantı gösterir. Pubertede artan gonadal steroid düzeylerinin, hipofizin GH sekresyonunu arttırması IGF-1 düzey artışının nedenidir (86,103). Puberte sonrası üçüncü dekadla birlikte IGF-1 düzeyinde ikibuçuk katlık bir azalma oluşur. Üçüncü ve sekizinci dekad arası bir dönemde IGF düzeyi tekrar azalır. Bu dönemde azalma hipofiz GH sekresyonunun yavaşlamasından kaynaklanır. Menopozal dönemde birkaç yıl içinde IGF-1 düzeyi normalin %30 larına düşer, ancak GH’na duyarlılık devam eder (102). Postmenopozal dönemde verilen östrojenin doza bağımlı olarak IGF-1

düzelelerini arttırdığı gözlenmiştir (87). Östrojen uyarısının uterusda IGF-1 gen ekspresyonunu arttırarak lokal IGF-1 sentezini de uyardığı gösterilmiştir (86).

Gebelik sırasında maternal IGF-1 düzeyleri de progresif artış gösterir. Ancak bu artış maternal GH ile olmamaktadır. Plasental GH ve human plasental laktojen maternal IGF üretimini arttırır. Maternal IGF-1'in plasental geçişi söz konusu değildir. Maternal IGF-1 özellikle plasental büyümenin hızlanmasında önemlidir. Doğumdan sonra plasentalın ayrılmasıyla maternal IGF-1 düzeyi düşmeye başlar (104). Genetik faktörlerinde IGF-1 düzeyine etki ettiği öne sürülmektedir. Hayvanlar üzerindeki bir çalışmada aynı kilo-boy ve aynı serum GH düzeylerinin söz konusu olduğu koyalarda IGF-1 düzeylerinin yaklaşık %30 oranında değiştiği gösterilmiştir(87).

IGF-1 pek çok dokuda üretilebilmesine rağmen dolaşımdaki IGF-1'in ana kaynağı karaciğerdir. IGF ler sentezlendikten sonra depolanmaz ve seruma salınırlar. Karaciğer ve iskelet hücrelerinin yanısıra beyin, GİS ve böbrek hücreleri tarafından da IGF sentezlendiği gösterilmiştir (86,87).

IGF-2 gen ekspresyonunu regüle eden faktörlerle ilgili bilgiler çok azdır. IGF-2 esas olarak fetal döneme ait IGF'dir. Ancak GH etkisi ile karaciğerden az miktarda IGF-2 salınımı da olmaktadır. Bununla birlikte IGF-2 düzeyleri GH uyarısına daha az bağımlıdır. Ayrıca IGF-2, IGF-1'e göre biyolojik aktivitesi daha düşük bir peptittir (87). IGF-2 mezenşimal ve embriyonik tümörlerden izole edilmiştir (Wilms, rabdomyosarkom, nöroblastom, feokromasitoma, hepatoblastom, jejiomyom gibi) IGF-2'nin bu tümörlerden fazla izole edilmesi pankreas adacık tümörleri dışındaki diğer tümoral durumlarda gelişen hipoglisemiden sorumludur (86).

2.4.1. IGF'LERİN ETKİLERİ

IGF'ler insan ve tüm omurgalıların büyüme ve gelişmesinde önemli role sahip peptidlerdir. Tüm embriyonik kök hücrelerinden kaynaklanan hücre tiplerinin büyümesini uyarırlar. Sistemik dolaşımda buldukları gibi doku düzeyinde lokal olarakta üretilirler. IGF'ler sistemik dolaşımda endokrin fonksiyonlara aracı olurken, doku düzeyinde otokrin-parakrin etki gösterirler (86,87,104). IGF'lerin etkisi

hücrenin tipine, hücrenin bulunduğu siklusa, hücrenin fonksiyonuna göre değişmektedir. IGF'ler hücre düzeyde reseptörler aracılığıyla etki gösterirler. IGF reseptörlerinin sayısı ve afinitesi IGF etkisini belirler. IGF-1 ve insülin bağlandıkları hücre yüzeyindeki reseptör sayısını düzenlerler. IGF-1 düzeyi artarsa reseptör sayısı azalır (Down regülasyon).

IGF'ler etkilerini hücre düzeyde metabolizmayı etkileyerek ve mitozu uyarak gösterirler. IGF'lerin hücre metabolizmasına etkileri insüline benzer. Hücre içine aminoasit ve glukoz alımını arttırırlar. Hücre metabolizmasını anabolik yönde uyarak protein sentezini, glukoneogenezi ve lipogenezi arttırırlar. IGF etkisiyle hücrede DNA, RNA sentezinde artma olduğu hücre kültürlerinde ve pekçok hayvan deneyinde gösterilmiştir (87,88,105,106). IGF'lerin anabolizan etkisi hücreyi mitoz hazırlar ve IGF'ler hücre proliferasyonunu uyarıcı etki gösterirler. IGF-1, G1 fazına yönlendirilmiş hücreleri harekete geçiren progresyon faktörlerinden biridir. Hücre proliferasyonunun yanısıra hücre diferansiyasyonunda IGF-1 etkisinde ilerler. Mitoz sonrasında yeni hücrelerin büyüme ve fonksiyonel gelişiminde IGF-1 önemlidir. Aynı zamanda mitoz yeteneğini yitirmiş hücrelerde, fonksiyonları artması gerektiğinde IGF-1 etkisinde hipertrofi gelişir (85,86,107).

IGF-1 ilk etkisini fetal büyüme ve gelişmeye aracılık ederek gösterir (104). Yenidoğan döneminde ise gastrointestinal fonksiyonların gelişimi IGF-1 ile başlatılır. Süt çocuğunda yine büyüme ve gelişmede rol alır (108). Daha sonraki dönemlerde ise büyüme ve gelişme GH'nun endokrin kontrolü ile olmakla birlikte GH'nun hedef organlardaki hemen tüm etkileri IGF1 aracılığıyla olur (86,87). Büyüme gelişme süreci tamamlandıktan sonrada IGF-1'in etkileri yaşam boyu devam eder. Yara iyileşmesi, kemik matrixin bütünlüğünün korunarak osteoporozun önlenmesi (109), lipid metabolizmasının düzenlenmesi, fonksiyonları artan doku ve organlarda hipertrofi ile fonksiyonel kapasitenin arttırılması (çizgili kas, myokard, böbrek...) gibi IGF-1'in büyüme-gelişme dışında pekçok etkisi saptanmıştır (86,107). IGF-1 iskelet kasında da insülin gibi davranarak glukoz-aminoasit alımını sağlar; dolayısıyla protein sentezini arttırarak kas kitlesini korucu etki gösterir (106). Epitel hücrelerinin proliferasyonu, endotel bütünlüğün sağlanmasında da IGF-1 rol alır (86).

IGF-1'in özellikle lineer büyümeyi artırıcı etkisi GH aracılığı ile olmaktadır. IGF-1 büyüme plağında, kondroblastların kondrositlere dönüşümünü sağlar ve kıkırdak dokuda proteoglikan sentezini artırır. Ayrıca osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik matrixin oluşumunu ve kemikte kalsiyumun tutulumunu uyarır. İleri yaşlarda osteoporoz gelişimi azalan IGF-1 düzeyleriyle ilişkilidir. IGF-1'in kıkırdak ve kemik dokudaki etkisinin, hayvan deneylerinde hipofizektomi sonrasında da var olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular lineer büyümenin GH'dan bağımsız olarak lokal IGF-1 etkisi ile de olabileceğini destekler niteliktedir (87,109,111).

2.4.2. FÖTAL DÖNEMDE IGF-1 VE IGF-2

IGF'ler intrauterin dönemde dokuzuncu gebelik haftasından itibaren pek çok dokuda gösterilmiştir (101). Ancak fetal dolaşımında IGF en erken 15. gebelik haftasında saptanabilmiştir (86). Fetal IGF düzeyleri gebelik boyunca artar, termde erken gebelik düzeylerinin iki katına çıkar. Erken gebelikte amnion sıvısındaki IGF düzeyleri maternal serumdan belirgin ölçüde yüksektir. Bu nedenle fetal membranların IGF-1 üreterek fetal gelişime katkıda buldukları düşünülmektedir. İkinci trimestirde fetal karaciğer, böbrek, akciğer, kalp, düz ve çizgili kaslarda, sürrenallerde yüksek düzeyde IGF-1 ve IGF-2 saptanmıştır (112). Fetal yaşamda IGF-2 düzeyleri IGF-1 düzeylerinden yaklaşık dört-yedi kat fazladır (86). Yapılan çalışmalarda IGF-2 yüksekliğinin 35. gebelik haftasına kadar devam ettiği ve bu döneme kadar IGF-2 düzeylerinin fetal gelişim ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ancak 35. gebelik haftasından sonra IGF2 düzeylerinin azaldığı ve fetal gelişim ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle IGF2'nin intrauterin yaşamın erken döneminde fetal somatomecin olarak rol oynadığı düşünülmektedir (113).

Yetişkin IGF düzeyleri ile karşılaştırıldıklarında fetal IGF'lerin düzeyleri çok düşük seviyelerdedir. IGF'ler plasental büyümede önemlidir. Doku kültürlerinde IGF'lerin plasental büyümeyi uyardığı gösterilmiştir (114). IGF'lerin hem plaseenta da hemde desidial dokularda çok sayıda reseptörü bulunmaktadır. Desidial hücreler ayrıca fetal dönemin başlıca IGFBP'ni olan IGFBP-1'ide üretmektedirler. IGFBP'ler taşıyıcı proteinler olmaktan çok IGF'lerin etkilerini hücresele düzeyde artırıp-azaltabilirler. Desidial dokudan IGFBP-1 üretimi progesteron ile uyarılırken, IGF ler

ile baskılanır. Üretilen IGFBP-1 ise IGF'lerin etkilerini azaltır. IGFBP-1'in IGF reseptörlerini plasental membranlarda inhibe ederek endometriumu trofoblast invazyonundan koruduğuna inanılmaktadır (115). Yenidoğanda ikinci majör IGFBP, IGFBP-2'dir. Gestasyonel yaş küçüldükçe fetal IGFBP'ler olan IGFBP-1 ve IGFBP2 artar. Aksine gestasyonel yaş büyüdükçe IGFBP-1 ve IGFBP-2 azalır. Ancak postnatal dönemin bağlayıcı proteini olan IGFBP-3 artmaya başlar (116). IGF'ler fetal dönemde başlangıçta plasenta olmak üzere pekçok dokunun gelişmesinde rol alırlar (86,113-116).

Intrauterin dönemde IGF düzeylerinin hangi mekanizmalarla kontrol edildiği çok iyi bilinmemektedir. Düşük serum IGF düzeyleri maternal açlık ve uteroplental yetmezlik durumlarında gözlenmiştir (113). Ayrıca human plasental laktojen ve plasental GH, fetal IGF düzeyini artırır. Ancak fetal büyümede hipofiz kaynaklı GH'nun etkisi yoktur (86).

Fetal büyümedeki önemi saptandıktan sonra IGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Pekçok çalışmada kordon kanında bakılan IGF-1 düzeyinin gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (104,117-120). Kordon kanı IGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise düşük doğum ağırlıklılarda IGF-1 düzeyi düşük bulunmuştur (117,118,120). Ancak literatürde IGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı ile ters korelasyon gösterdiği çalışmalarda bulunmaktadır (104,119).

IGF-1'in etkilerinin IGFBP'ler tarafından düzenlenmesi ve IGF-1'in büyük bir kısmının IGFBP'lere bağlı bulunması kordon kanında IGFBP düzey lerinde araştırılmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların kordon kanı IGFBP-1 düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Kordonda ölçülen IGF-1 düzeyi hem bağlı hemde serbest IGF-1'i ifade etmektedir. Düşük doğum ağırlıklıların IGFBP-1 değerinin yüksek olması serbest IGF-1 düzeyinin azalmasına ve büyüme geriliğine neden olmaktadır (119). Preeklampatik anne bebeklerinde de kordon kanında hem IGF-1 hemde IGFBP-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (121).

Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda total IGF-1 yüksekliği saptanması bu olguların postnatal dönemde de izlenmelerine neden olmuştur. Dört ve yedi yaşındaki çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı öyküsü olanlarda ağırlık, sistolik kan basıncı ve IGF-1 düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Yüksek IGF-1 düzeyi, büyümeyi hızlandırırken vasküler yapıların düz kaslarında mitozu uyularak adult dönemdeki hipertansiyona zemin hazırlamaktadır. Bu çocuklarda insülin düzeyi de yüksek olup insüline direnç vardır (122). Düşük doğum ağırlıklı bireylerde ileri yaşlarda;

- a) BMİ ve bel/kalça oranı artmıştır.
- b) Sistolik kan basıncı yüksektir.
- c) Plazma insülin, kolesterol, LDL, fibrinojen ve faktör 7 düzeyi yüksektir.
- d) Oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozukluğu normal popülasyona göre siktir.

Tüm bu bulguların birlikteliği sendrom X olarak tanımlanmıştır. Sendrom X'li bireylerde sıklıkla esansiyel hipertansiyon, tip2 diabet gelişmektedir ve bu sendromda koroner kalp hastalıklarına bağlı mortalite artmıştır. Sendrom X; 2500 gramın altında doğan bireylerin %30'unda gözlenirken, 4300 gramın altında doğanların %6'sında saptanmıştır (123).

Literatürde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda IGF-1 düzeyinin yüksek saptandığı çalışmalar, yüksek IGF-1 düzeyinin bu infantların büyümeyi yakalamasını sağladığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Ayrıca bu infantlarda ileri yaşlarda hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, tip2 diabet gibi patolojilerin normal popülasyondan sık görülmesi söz konusudur. Bu patolojilerin yüksek IGF-1 düzeyleri ile yakın ilişki göstermesi düşük doğum ağırlıklı olguların yüksek IGF-1 düzeyine kronik olarak maruz kaldıklarını desteklemektedir (122-124).

2.5. SELENYUM

Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir. Bir elementin esansiyel olabilmesi için o elementin canlı organizmanın tüm sağlıklı dokularında bulunması, konsantrasyonunun değişik canlı

türlerinde oldukça sabit olması, eksikliğinde türe göre farklılık göstermeksizin aynı anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal bozuklukların ortaya çıkması, eksikliğin giderilebilmesi ile de bu bozuklukların önlenmesi ve düzelmesi gerekmektedir (125). Günlük gereksinimi 1 miligramın üstünde olanlara makroelement, altında olanlara ise mikroelement veya eser element denir. Bu elementlerden 16 tanesi eser element olarak adlandırılır. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikro elementler demir, iyot, bakır, manganez, çinko, kobalt, molibden, selenyum, krom, kalay, vanadyum, flor, silikon, nikel, arsenik ve kadmiyumdur (125).

Esansiyel mineral olan selenyum insan hayatı için temel öneme sahiptir (126). İlk kez 1957 yılında esansiyel bir element olarak tanımlanan selenyumun, vitamin E eksikliğinden kaynaklanan karaciğer nekrozlu vakalarda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise selenyumun, vitamin E için koruyucu bir faktörden çok esansiyel özellik taşıdığı anlaşılmıştır (127).

1973 yılından sonra Rostruck ve arkadaşlarının selenyumun detoksifikan bir enzim olan glutatyon peroksidazdaki rolünü keşfetmesi ile bu elementin insan sağlığında çeşitli yönlere pozitif rolleri kanıtlanmış oldu (126,128). Selenyum sülfür içeren amino asitlerde, sülfürle yer değiştirerek selenyum analogları olan selenometiyonin(Se-meth) ve selenosistein(Se-cys)'i oluşturur. Selenyum yiyeceklerde başlıca Se-cys, özellikle Se-meth formlarında bulunmaktadır. Se-cys ise yirmibirinci amino asit olarak adlandırılır ve selenyumun bir çok biyolojik fonksiyonunu yerine getiren selenoproteinlerin aktif bölgesinde yer alır, selenyumun inorganik şekilleri ise selenit ve selenattır (126,129).

2.5.1. SELENOPROTEİNLER

Yapısında Se-cys bulunduran proteinler, selenoproteinler olarak adlandırılmaktadır (129,130). Endojen olarak inorganik selenyumdan Se-cys sentezlenebilmektedir (131). Bazı selenoproteinlerin ise enzimatik fonksiyonları vardır. Bu enzimlerin selenyuma bağımlı oldukları ve aktif bölgelerinde Se-cys taşıdıkları bilinmektedir (132). Selenyum burada redoks merkezi gibi görev yapar ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ailesi tarafından serbest radikallerin yani hidrojen peroksid'in redüksiyonu, lipid ve fosfolipid hidroperoksidlerinin su ve alkol gibi

zararsız maddelere dönüşümünü sağlar (129,131,132). Bu fonksiyon membran bütünlüğünün devamlılığını sağlar, prostosiklin üretimini düzenler, aterosklerozis ve kanser gibi pek çok hastalığa sebep olabilecek lipid, lipoprotein ve DNA üzerine olan oksidatif hasarı önler (132,133).

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron taşıyan, moleküler oksijenden türeyen, reaktiviteleri çok yüksek moleküllerdir. Bu moleküller, vücudun normal metabolik aktivitesi veya immün mekanizmaların ve mikroorganizmaların parçalanması sırasında oluşurlar. Vücudun ise bu serbest radikallere karşı koruyucu sistemleri vardır. Katalaz ve GSH-Px özellikle hidrojen peroksidi zararsız hale getirir (134). GSH-Px'in sitozolde(C-GSH-Px), membrana bağlı (P-GSH-Px), ekstraselüler (E-GSH-Px) olmak üzere üç şekli tanımlanmışlardır (126).

Serbest radikal zedelenmesine DNA ve lipitler, özellikle de uzun zincirli doymamış yağ asitleri çok duyarlıdır. Lipitlerin oksidatif zedelenmesi lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve kendi kendine devam etmesi nedeni ile çok tehlikelidir (128). GSH-Px'ların antioksidan özelliği sayesinde membran bütünlüğü korunur ve zedelenmenin diğer moleküllere yayılması önlenir (126). Şimdiye kadar 35'e yakın selenoprotein tanımlanmasına rağmen çoğunun görevi henüz tam olarak anlaşılammıştır (126).

2.5.2. SELENYUM KAYNAĞI

Selenyumun esas kaynağı topraktır ve yiyecekler ile vücuda alınır. Normalde selenyum duodenumdan emilir ve idrar yada gayta aracılığıyla vücuttan atılır (148). Topraktaki selenyum düzeyinden kaynaklanan farklılıklar nedeni ile yiyeceklerdeki selenyum düzeyleri de farklılık göstermektedir. Ancak bitkilerin selenyum düzeyi toprağın selenyum düzeyini doğrudan yansıtmaz. Çünkü selenyumun mobilizasyonu toprağın pH'sı, aliminyum veya demir içeriğinden etkilenmektedir. Alkali pH'larda selenyum inorganik selenat şekline dönüşür, asit pH'da ise kile sıkıca yapışarak selenit haline geçer (135,136). Selenyumun bu formunun biyoyararlanımı daha güçtür.

Volkanik bölgelerde, toprağın aliminyum veya demir'den zengin olduğu bölgelerde toplumunda selenyum düzeyi düşüktür. Dünyanın birçok bölgesinde topraktaki selenyum düzeyi oldukça düşüktür. Danimarka, finlandiya'nın doğu kesimleri ve Çin'in bazı bölgelerinde topraktaki selenyum düzeyi 0.5 ppm'in altındadır. Topraktaki selenyum düzeyinin 5 ppm'den yüksek olan bölgeler ise ABD, Kolombiya, İsrail, İrlanda gibi ülkelerdir (127). Günlük selenyum alımı avrupa ülkelerinde ABD'ye göre düşüktür. Ancak Çin'in bazı bölgelerinde topraktaki selenyum düzeyi çok düşük olmasına rağmen, bazı bölgelerinde ise toksisiteye yol açacak kadar yüksektir. Bu nedenle Çin'deki günlük selenyum alımı 7–38000 µg/gün gibi geniş bir aralıkta olurken, ABD'de 50–200µg/gün gibi normal sınırlarda değişmektedir (127).

ABD'de GSH-Px aktivitesinin plato düzeyi için günlük selenyum ihtiyacı her iki cins için 55 µg/gün olarak belirlenmiştir. İngiltere'de ise GSH-Px aktivitesinin maksimuma ulaşması için alınması gereken günlük selenyum miktarı ise erkeklerde 75 µg/gün, kadınlarda 60 µg/gün olarak belirlenmiştir. Ancak maksimum GSH-Px aktivitesi için selenyumun 2/3'ünün yeterli olduğu göz önüne alınarak, bu değerler erkekler için 40 µg/gün, kadınlar için 30 µg/gün olarak değiştirilmiştir (126).

İnsanlar için selenyumun en önemli kaynağı et ve tahıllardır. Kaynak olarak selenyumun %50'si etlerden, %20'si tahıllardan, %20'si yumurta, %10'u süt ve %5'i sebze ve meyvelerden karşılanmaktadır (127). Normal selenyum içeren besinler ile beslenen hayvanların etleri 0.3–0.4 mg/kg selenyum içerirken, selenyumun depolandığı karaciğer dört kat, böbrek on ile onaltı kat fazla selenyum içermektedir (137). Ayrıca Avrupa'da daha çok tüketilen kabuklu deniz ürünleri ve balıkta önemli selenyum kaynaklarıdır.

Çocuklar açısından ise durum biraz farklıdır. Yapılan bir çalışmada ilk 3 aya kadar selenyumun %89-98'inin anne sütünden karşılandığı, altıncı ayda ise selenyumun sadece %35'i anne sütü ile karşılanırken ,%34'ünün tahıllardan karşılandığı gösterilmiştir (138).

2.5.3. VÜCUTTAKİ SELENYUM DÜZEYLERİ

Doku selenyum düzeyi ve GSH-Px aktivitesi, nutrisyonel selenyum durumunu gösteren en güvenilir belirleyicilerdir. Selenyum alımı yetersiz olduğunda her iki parametrede doğrudan etkilenmektedir. Çeşitli dokularda selenyum düzeyi tespit edilse de pratikte yararlı olan kan, saç ve tırnaklardır. Hem saç hem de tırnak vücudun daha önceki dönemlerdeki selenyum düzeyleri hakkında fikir verse de pratik selenyum düzeyinin tayini plazmadan yapılmaktadır (127).

Plazma selenyum düzeyi bireyin selenyum durumunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (139). Selenyum alımı ile ilgili değişikliklere çabuk yanıt verir. Aynı kişilerde hem tam kan hemde plazma selenyum düzeyleri ölçüldüğünde, plazma düzeyi tam kan düzeyinin %81'ini, serum düzeyinin %94'ünü göstermektedir. Düşük selenyum alındığında doğrudan serum ya da plazma selenyum düzeyi ile eritrosit GSH-Px aktivitesi etkilenmektedir (136).

Kan selenyum düzeyi cinsiyet, yaş, sigara ve çevresel faktörlerden etkilense de diyetle alınan selenyumun en temel göstergesidir (140). Plazma selenyum düzeyi sağlıklı süt çocukları ve daha büyük çocukların çoğunda 50–150 µg/L aralığında değişmektedir (127). Muntau ve arkadaşları (141) 1-18 yaş arasındaki 1010 çocuğun serum selenyum düzeylerini çalışmış ve yaş gruplarına göre selenyum düzeylerinde farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Buna göre selenyum düzeyi 1 aylık bebekte 50.53 µg/L, 4 aylık çocuklar da 35 µg/L, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda ise 71.06 µg/L olarak tespit edilmiştir. 5 yaşından sonra ise serum selenyum düzeyi biraz daha artarak plato düzeyine ulaşır (78.30 µg/L). Diyetteki farklılıklardan dolayı 1 yaşın altındaki çocukların serum selenyum düzeyleri büyük çocuklara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Bazı coğrafik yörelerde topraktaki selenyum eksikliği günlük diyetteki miktarını da azaltması da selenyum eksikliği için muhtemel bir sebeptir (142,143).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışma grupları

Eylül 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gebelik yaşı 26 hafta ile 38 hafta arasında olan 81 premature bebek cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya alındı. Doğum odası ya da ameliyathanede kordon kanı örneği alınan olgular yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Respiratuar Distres Sendromu(RDS) klinik ve laboratuar bulguları yönünden izlenildi. Yaşamlarının ilk 12 saatlik izlemlerinde RDS tanısı alan 44 olgu hasta grubunu, hasta grubu ile benzer gestasyonel yaş grupları dağılımında RDS kliniği gelişmeyen 37 olgu kontrol grubunu oluşturdu.

Vaka ve kontrol grubundan ilk başvurularında, ailelerinden bir bilgilendirme formu ile birlikte Tıbbi Etik Komitesinin önerisi yönünde hasta yakınlarından izin alındı. Demografik nitelikleri; cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, antenatal sorun, takip edildiği mekanik ventilatör modu, sürfaktan alıp almadığı, antenatal kortikosteroid (seleston) uygulanıp uygulanmadığı bulgularını içeren bir anket formu şeklinde tüm premature bebeklere uygulandı.

Respiratuar Distres sendromu tanısı RDS oluşumu için risk oluşturacak kadar premature bebeklerde yaşamının ilk 12 saatlik takibinde mekanik ventilatör ve sürfaktan desteği alması, sadece CPAP(sürekli pozitif hava yolu basıncı) desteği alması veya sadece oksijen desteği almasına göre konuldu.

Kontrol grubu; takibinde mekanik ventilasyon, sürfaktan, oksijen ihtiyacı olmayan herhangi bir konjenital anomalisi bulunmayan tam kan sayımı, biokimyasal değerleri normal olan, C-reaktif protein düzeylerinde anormallik olmayanlardan seçildi.

Kan örneklerinin alınması ve örneklerin incelenmesi

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan biyokimya tüpüne 4 cc kadar kordon kanı alınıp santrifüj edildikten sonra serumlarının ayrılması sağlandı ve elde edilen kordon kanı serum örneklerinden kortizol, FT4 ve TSH ölçümleri enzim immünassay yöntemi ile Architect İ 2000 SR cihazında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp

Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Architect 2000 (Abbott Ireland) kitleri kullanılarak çalışıldı. Tiroglobulin düzeyi ölçümü RIA yöntemi ile Gama Counter (Berthold Germany) cihazında hTg (¹²⁵I) IRMA KIT (Institute of Isotopes Ltd, Budapest) kiti kullanılarak, IGF-1 ise yine RIA yöntemi kullanılarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Ayrıca elde edilen kordon kanı serum örneklerinin 0.5 cc kadarı tüm örnekler toplanıncaya kadar -20 C'de etiketlenerek muhafaza edildi ve saklanan numuneler Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nce atomik absorpsiyon spektrometri cihazında hidrür oluşturma yöntemi ile analiz edilerek kordon kanı selenyum düzeyleri saptandı.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 14,0 adlı standart programa kaydedilerek değerlendirmeleri yapıldı. Değerlendirmede iki ortalama arasındaki fark önemlilik testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Ki-Kare ve Fisher exact khi-kare testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama, \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde gösterildi. Elde edilen verilerin $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubundaki bebeklerden (n=44), yirmisekizi (%63.6) erkek, onaltısı (%36.4) kızdı. Bu grubun otuzikisi (%72.7) sezaryen, onikisi (%28.3) vajinal yolla doğmuştu. Annelerine antenatal kortikosteroid verilen bebek sayısı ondokuz (%43.2) idi. Bu gruptaki bebeklerin sekizi (%18.2) SGA, otuzikisi (%72.7) AGA, dördü (%9.1) LGA bebeklerdi. Kontrol grubu (n=37) bebeklerinin ise yirmiüçü (%62.1) erkek, ondördü (%38.9) kızdı. Bu gruptaki bebeklerin yirmidokuzu (%78.4) sezaryen, sekizi (%21.6) vajinal yolla doğmuştu. Bu grupta altı (%16.7) bebeğin annesine antenatal kortikosteroid uygulanmıştı. Bebeklerin dördü (%10.8) SGA, otuzu (%81.1) AGA, üçü (%8.1) LGA bebeklerdi. Hasta grubunun ortalama gebelik haftası 32.34 ± 1.57 iken, kontrol grubunun 35.24 ± 1.57 idi. Tüm bebek annelerinin 13 ünde (%41.9) preeklampsi görülürken yine 13 ünde (%41.9) erken membran rüptürü görülmüştür (Tablo2).

Tablo 2: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

	Hasta Grubu n=44	Kontrol Grubu n=37	P
Gebelik Haftası	32.3 ± 1.57	35.2 ± 1.57	$P < 0.05$
Doğum Şekli (NSVY/CS)	12/32	8/29	
Cinsiyet (Erkek/kız)	28/16	23/14	
Doğum ağırlığı (gr)	1156 ± 354	1554 ± 212	$P > 0.05$
Antenatal Kortikosteroid	19 (%43.2)	6 (%16.7)	

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu n=44	Kontrol Grubu n=37	P
Selenyum(ng/ml)	65.93±29.23	87.01±21.52	P<0.05
fT4 (ng/dl)	1.10±0.20	1.17±0.21	P>0.05
TSH (µIU/dl)	15.60±14.37	14.89±20.24	P>0.05
Tiroglobulin (ng/ml)	121.50±119.8	91.95±73.81	P>0.05
IGF1 (ng/ml)	266.24±322.3	161.49±204.7	P>0.05
Kortizol (µg/dl)	9.43±9.35	8.36±7.44	P>0.05

Hasta grubu kord kanı selenyum düzeyi ortalama 65.93±29.23 ng/ml iken kontrol grubunun kord kanı selenyum düzeyi 87.01±21.52 ng/ml idi. Hasta ve kontrol gruplarının selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken (p<0.05) diğer parametreler açısından gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

Tablo 4: Percentillerine Göre Bebeklerin Ölçülen Parametrelerinin Karşılaştırılması

	SGA n=12	AGA n=62	LGA n=7	P
Gebelik Haftası	34.6±1.61	33.43±2.79	34.0±2.70	P>0.05
IGF-1 (ng/ml)	124.98±242.5	218.78±278.3	375.07±299.1	P<0.05
Selenyum (ng/ml)	73.99±9.28	84.97±25.02	63.99±23.39	P>0.05
TSH (µIU/dl)	30.06±26.12	13.49±14.35	5.75±4.51	P<0.05
Kortizol (µg/dl)	15.75±9.62	10.86±7.89	9.82±6.99	P>0.05
Tiroglobulin (ng/ml)	138.36±1.61	105.20±98.5	79.91±55.30	P>0.05
fT4 (ng/dl)	1.13±0.21	1.14±0.22	1.14±0.10	P>0.05

Percentillerine göre bebeklerin IGF1 ve TSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur (P<0.05). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında SGA ile LGA, AGA ile LGA arasındaki fark önemli bulunurken (P<0.05) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur.

Tablo 5: Antenatal kortikosteroid(seleston) uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin karşılaştırması

	Seleston alan n=25	Seleston almayan n=55	P
Gebelik Haftası	32.44±2.70	34.20±2.48	P<0.05
Kortizol (µg/dl)	5.22±4.87	10.75±9.26	P<0.05
fT4 (ng/dl)	1.17±0.22	1.06±0.18	P<0.05
TSH (µIU/dl)	15.89±15.66	15.18±18.08	P>0.05
Tiroglobulin (ng/ml)	17.08±93.12	108.69±107.4	P>0.05
Selenyum (ng/dl)	70.35±30.12	81.72±25.00	P>0.05
IGF-1 (ng/ml)	249.10±108.02	206.5±267.56	P>0.05

Seleston uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında gebelik haftası, fT4 ve kortizol yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken (p<0.05) diğer parametreler yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

Tablo 6: Preeklampsi durumuna göre bebeklerin karşılaştırılması

	Preeklampsi görülen	Preeklampsi görülmeyen	P
Gebelik Haftası	33.58±2.71	34.07±2.39	P>0.05
IGF-1 (ng/ml)	239.86±286.41	106.08±203.24	P<0.05
TSH (µIU/dl)	14.76±17.18	18.00±17.69	P>0.05
Tiroglobulin (ng/ml)	107.40±92.86	111.13±145.42	P>0.05
fT4 (ng/dl)	1.13±0.21	1.15±0.23	P>0.05
Selenyum (ng/ml)	78.60±25.51	74.14±41.31	P>0.05
Kortizol (µg/dl)	8.78±8.57	9.77±8.36	P>0.05

Preeklampsi durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında IGF-1 yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken (P<0.05) diğer parametreler yönünden fark anlamsız bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda RDS olan premature bebeklerle RDS olmayan premature bebeklerin IGF-1, kortizol, fT4, TSH, tiroglobulin ve selenyum düzeyleri karşılaştırılmıştır. RDS geliştirmiş olan bebeklerin selenyum düzeyleri geliştirmemiş olanlara nazaran düşük bulunurken diğer parametreler yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Yöntem olarak çok küçük premature bebeklerden kan örneği alınması zordur ve bazen miktar olarak alınacak kan örneğinin vücut ağırlığına oranının fazla olması nedeni ile tam kan ve plazma örnekleri alındıktan sonra bebeklerin kan desteğine ihtiyaçları olmaktadır. Bu nedenle kordon kanından aldığımız örneklerle yaptığımız çalışma bebeklerde herhangi bir soruna neden olmamıştır. Çalışmamızda IGF-1, kortizol, fT4, TSH ve selenyum düzeylerinin diğer faktörlerden (beslenme, parenteral sıvı, ilaç... vs) etkilenmemesi için örnekler bebekler doğar doğmaz kord kanından alınmıştır.

Respiratuar distres sendromu (RDS); özellikle pretermlerde yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önemli bir sebebidir. Etyolojisinde akciğerlerin gelişimindeki yetersizlikler; özelliklede sürfaktan sentezindeki bozukluklar yer alır. Sürfaktan tip 2 pnömositler tarafından üretilir, depolanır ve gebeliğin 24. haftasından itibaren ölçülebilir. Fosfolipidler, doğal lipidler ve proteinlerin bir karışımı olan sürfaktan alveolar yüzeyi bir film tabakasıyla kaplayarak yüzey gerilimini azaltır ve alveolar kollapsı engeller. RDS'nin klinik sonuçlarının sürfaktan eksikliğine bağlı olgunlaşmamış akciğer yapısı ve atelektazi ile ilişkili olduğu tahmin edilebilir. Sürfaktan üretimini ve fonksiyonunu bozarak RDS gelişimine yol açan çeşitli klinik faktörler olduğu bilinmektedir. Antenatal steroidler ve proflaktik sürfaktan uygulamasının prematürite oranının azalmasının yanında RDS riskini düşürmede de kanıtlanmış faydaları bulunmaktadır (164).

Premature bebekler üzerine daha önce yapılmış olan çalışmalarda gestasyon ilerledikçe umbilikal kord serum selenyum konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir (20,165). Kord kanı serum selenyum konsantrasyonundaki artışın özellikle gebelik ilerledikçe koryonik vililerin olgunlaşması ile selenyumun transplental taşınımının

kolaylaşması sonucunda olduğunu savunan yayınlar vardır (144). Selenyum hücre membranlarını koruyarak ve normal oksijen metabolizması sonucu üretilen serbest radikallerin etkilerini nötralize ederek antioksidan sistemde önemli bir rol oynar (147).

Toprağın jeokimyasal özelliklerindeki farklılıklardan dolayı bazı ülkelerde sağlıklı insanlarda selenyum eksikliği gelişebilir (149,150). Düşük kan selenyumunun bütün yaş gruplarında çeşitli hastalıklarla ilişkilendirildiği rapor edilmiştir. Prematur bebeklerde selenyum eksikliği ile artmış respiratuar morbidite arasında bir ilişki bulunduğunu gösteren yayınlarda vardır (145,146). Bunun yanısıra kronik akciğer hastalığı (145,151), hemolitik anemi (152), hasta ötiroid sendromu (153), prematur retinopatisi (154) ve nöral tüp defektlerinin (155,156) selenyum eksikliği ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu gebelik haftaları ve kord kanı serum selenyum düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu (Tablo 1,2). Hasta grubu kord kanı serum selenyum konsantrasyonu; kontrol grubuna nazaran düşük tespit edildi; ancak bu farkın hastalığın kendisinden mi yoksa gebelik haftaları arasındaki farktan mı kaynaklandığı konusunda kesin bir yargıya varamadık.

Kord kanı serum selenyum düzeyinin RDS etyolojisindeki rolünün anlaşılması için RDS li ve RDS li olmayan benzer gebelik haftalarındaki prematur infantları kıyaslayan kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

Bulgularımızın istatistiksel incelemesi sonucunda selenyum dışında diğer parametreler açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızdaki sonuçlara paralel şekilde kord kanı serum TSH ve fT4 seviyeleri ile RDS arasında bir ilişki olmadığını ileri süren yayınlar mevcuttur (18). Yine daha önce yapılan bir diğer çalışmada serum tiroglobulin düzeyleri ile RDS gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmanın sonuçlarında RDS li bebeklerde tiroglobulin oranı oldukça yüksekti. Bizim

çalışmamızda ise RDS ile tiroglobulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Çalışmamızda bulduğumuz bir diğer sonuçta hasta ve kontrol grubu kord kanı serum kortizol düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığıdır. Litaratürde preterm bebekler ile term bebeklerin kordon kanı kortizol seviyeleri arasında belirgin farklar tespit edilmiş olup kordon kanı kortizol seviyesinin RDS gelişen prematurelerde anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (15,16). Ancak litaratürdeki bu çalışmalarda gruplar antenatal steroid almayan bebeklerden oluşturulmuş ve antenatal steroid alanlar farklı bir grupta değerlendirilmiştir. Bizim düşüncemiz; çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde antenatal steroid alan bebeklerin bulunmasından dolayı iki grup arasında kord kanı serum kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilemediği yönündedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında baktığımız son parametre kord kanı serum IGF-1 seviyesidir. IGF-1 açısından anlamlı sonuç bulamamamızdan yola çıkarak yaptığımız litaratür taramalarında bu parametre açısından RDS ile ilişkisini inceleyen yayınlara rastlayamadık. Daha çok IGF-1 ile ilgili yapılan çalışmalar intrauterin büyümedeki etkilerini araştıran çalışmalardı.

Litaratürdeki pek çok çalışmada kord kanı serum IGF-1 düzeyinin gestasyonel yaşla pozitif korelasyon gösterdiği savunulmuştur (117-120). Ancak bazı yayınlarda gebeliğin erken dönemlerinde temel büyüme faktörünün IGF-2 olduğuna dair sonuçlar vardır. Fötal yaşamda IGF-2 düzeyleri IGF-1 düzeylerinden yaklaşık dört-yedi kat fazladır (86). Yapılan çalışmalarda IGF-2 yüksekliğinin 35. gebelik haftasına kadar devam ettiği ve bu döneme kadar IGF-2 düzeylerinin fötal gelişim ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ancak 35. gebelik haftasından sonra IGF-2 düzeylerinin azaldığı ve fötal gelişim ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle IGF-2'nin intrauterin yaşamın erken döneminde fötal somatome din olarak rol oynadığı düşünülmektedir (113).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında gebelik haftalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasına rağmen IGF-1 düzeyleri arasında

anlamli farklilik tespit edemedik. Biz bu sonucun; çalışmaya aldığımız bebeklerin büyük çoğunluğunun gebelik haftalarının 35 haftanın altında olmasından ve bu dönemde temel büyüme faktörünün IGF-2 olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

Percentillerine göre bebeklerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında IGF-1 ve TSH düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamli farklilik tespit edilmiştir.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) sistemi fetal hayatı etkileyen en önemli endokrin faktördür. Hızlı somatik büyüme esnasında serbest/total IGF-1 oranı artarak yüksek IGF-1 biyoyararlanımına neden olur (8). Fötal IGF düzeyleri gebelik boyunca artar, termde erken gebelik düzeylerinin iki katına çıkar.

Fötal büyümedeki önemi saptandıktan sonra IGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Pekçok çalışmada kordon kanında bakılan IGF-1 düzeyinin gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (104,117-120). Kordon kanı IGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise düşük doğum ağırlıklılarda IGF-1 düzeyi düşük bulunmuştur (101,118,120). Ancak literatürde IGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı ile ters korelasyon gösterdiği çalışmalarda bulunmaktadır (104,119). Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda IGF-1 düzeyinin yüksek saptandığı çalışmalar, yüksek IGF-1 düzeyinin bu infantların büyümeyi yakalamasını sağladığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Ayrıca bu infantlarda ileri yaşlarda hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, tip2 diabet gibi patolojilerin normal popülasyondan sık görülmesi söz konusudur. Bu patolojilerin yüksek IGF-1 düzeyleri ile yakın ilişki göstermesi düşük doğum ağırlıklı olguların yüksek IGF-1 düzeyine kronik olarak maruz kaldıklarını desteklemektedir (122-124).

Bizim çalışmamızda bebeklerin percentilleri arttıkça IGF-1 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma ile IGF-1'in intrauterin büyümenin düzenlenmesinde önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir.

Percentillerine göre bebekler değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamli bulunan bir diğer sonucumuzda kordon kanı serum TSH düzeyi idi (Tablo 4).

Çalışmamıza aldığımız bebeklerin percentilleri büyüdükçe kordon kanı serum TSH düzeyleri anlamlı derecede azalıyordu. Litaratürde doğum ağırlığı arttıkça kordon kanı serum TSH düzeyinin düştüğünü savunan yayınlar vardır (157). Çalışmamızda bebeklerin percentillerine göre yapılan sınıflamada gruplar arasında gebelik haftası yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulamadık. Ancak literatürle benzer şekilde LGA bebeklerde SGA bebeklere oranla TSH düzeyinin anlamlı derecede düşük olmasını gestasyonun aynı döneminde bebeğin antropometrik ölçülerinin artmasına paralel olarak tiroid bezi ve HHA aksın immaturitesinin azaldığı düşüncesi ile izah edebiliriz (19).

Antenatal kortikosteroid(seleston) uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında gebelik haftası, fT4 ve kortizol yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunurken ($p<0.05$) diğer parametreler yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

Tekrarlayan antenatal kortikosteroid uygulamasının fetal ve neonatal kortizol düzeylerine etkileri ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır. Gebe maymunlara gestasyonun sonunda deksametazon verilmesinin fetal zonda atrofiye neden olduğu gösterilmiştir. Thorp ve arkadaşlarının (158); 414 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada antenatal kortikosteroidlerin adrenali süprese etmediği vurgulanmıştır. Terrone ve arkadaşları (159); 79 bebeğin yaşamın birinci günü kortizol düzeyini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kortizol değerinin tekrarlayan doz steroid uygulamasından etkilenmediği ve antenal kortikosteroidlerin adrenal glandı süprese etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak literatürde 24 ve 34. gestasyonel haftalarda 7 kez antenatal kortikosteroid uygulanmış bir olguda cushingoid görünüm rapor edilmiştir. Aynı olguda kortizol düzeyi 3.3 ng/dL olarak ölçülmüş, hem annede hemde bebekte HHA aksın baskılanmış olduğu gösterilmiştir (160). Farklı bir çalışmada da üçüz bir gebelikte tekrarlayan doz kortikosteroid uygulamasının her üç bebekte de kortizol düzeyinde azalmaya neden olduğu gözlenmiş ancak yaşamın 6. gününde metirapon testine yanıt alındığı rapor edilmiştir (161). Banks ve arkadaşlarının (162) 710 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada tekrarlayan doz antenatal kortikosteroid uygulamasının adrenal hormonları baskıladığı gözlenmiştir.

Ballard ve arkadaşları (163) 215 antenatal betametazon uygulanmış ve 117 antenatal betametazon uygulanmamış infant üzerinde betametazonun endokrin parametrelere etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada yaşamın ilk 6 saatinde bakılan kortizol düzeyinin betametazon uygulanan yenidoğanlarda %45 daha düşük olduğunu ve yaşamın 7. gününde kortizol değerlerinin normale döndüğünü gözlemlemişlerdir.

Sonuç olarak tekrarlayan antenatal kortikosteroid uygulamalarının, fetal hipotalamo-pituiter-adrenal fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Bu etkinin endojen kortizol sentezinde azalmaya yol açtığı sonucuna varılmıştır (160-163).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde antenatal kortikosteroid alan grupta kortizol değeri 5.22 ± 4.87 ug/dL, antenatal steroid almayan grupta 10.75 ± 9.26 ug/dL olarak saptandı. Antenatal steroid alan grupta kordon kanı kortizol değeri istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu ($P < 0.05$).

Antenatal kortikosteroid uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösteren bir diğer parametremizde fT4 değeri idi. Sonuçlarımıza göre seleston alan grubun fT4 değeri almayan gruba nazaran anlamlı derecede yüksekti. Yine çalışmamızda fT4 değerinin yüksek olduğu seleston alan grubun kortizol düzeyinin düşük olduğu gösterildi. Bu bilgi ışığında yaptığımız literatür taramalarında fT4 değeri ile kortizol düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalara rastlayamadık ancak kortizol ile fT4 düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatür bilgilerine ulaşabildik (36). Bu görüşe göre kortizolün fT4 den fT3 oluşumunu arttırdığı savunulmuştur. Bu bilgi ışığında biz; seleston alan bebeklerin, endojen kortizol düzeylerindeki düşüklüğün fT4 den fT3 oluşumunu azalttığı ve bundan dolayı fT4 düzeylerinin yüksek olduğu görüşüne vardık.

Preeklampsi durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında IGF-1 yönünden gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken diğer parametreler yönünden gruplar arasındaki fark anlamsız bulunmuştur (Tablo 6). Preeklampsili olguların kord kanı IGF-1 düzeyi 239.86 ± 286.41 ng/ml iken; preeklampsi görülmeyenlerin IGF-1 düzeyi 106.08 ± 203.24 ng/ml idi. Bizim sonucumuza paralel

şekilde literatürde preeklampitik anne bebeklerinde kordon kanı IGF-1 düzeyinin yüksek olduğunu bildiren yayınlar vardır (121).

Ekstrasellüler matris, hücrelerin etrafında büyüme faktörlerini depolayan ve stabilize eden bir komponentdir. İnsan umbilikal kordon (UK) dokuları da ciddi miktarlarda IGF-1 ve IGFBP depolarlar. IGF-1'in kollajen ve sülfatlanmış glikozaminoglikan (GAG) biosentezini stimüle ettiği bilinmektedir. En sık rastlanan gebelik sendromu olan preeklampside umbilikal kordonda kollajen ve sülfatlanmış GAG artışı görülür (121).

IGF-1 tarafından indüklenen kollajen birikimi ve aynı anda elastin içeriğindeki azalma umbilikal kordon arterlerinin elastikyetini azaltır. Bu da periferel dirençte ve fetal vasküler sistemde kan basıncının artmasına yol açar (166).

Bizim sonuçlarımızda literatürle uyumlu şekilde umbilikal kord arterlerinin duvarına yaptığı etkilerden dolayı IGF-1'in preeklampsi gelişiminde önemli bir rol üstlendiği yönündedir.

Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar ve IGF-1 yüksekliğinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde de devam ettiği ve bu kişilerde erişkin yaşlarda görülen hipertansiyonun etyolojisinde rol oynadığı göz önüne alındığında preeklampitik annelerinde SGA'lı bebekler olarak dünyaya gelmiş olabileceği ihtimali düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

1- Respiratuar distres sendromlu(RDS) bebeklerde kordon kanı selenyum düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.05$)

2- RDS gelişimi ile tiroid fonksiyonları ve IGF-1 arasında doğrudan bir ilişki olmadığı ($p>0.05$)

3- IGF-1'in intrauterin dönemin önemli bir büyüme faktörü olduğu ve antropometrik ölçüleri arttıkça IGF-1 düzeyinin arttığı ve bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0.05$)

4- Benzer gebelik haftalarındaki prematür bebeklerin percentilleri arttıkça TSH düzeylerinin azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0.05$)

5- Antenatal kortikosteroid alan annelerin bebeklerinde endojen kortizol ve FT4 seviyesinin düştüğü ve bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0.05$)

6- Preeklampatik anne bebeklerinde IGF-1 düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu yükselmenin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0.05$) gösterildi.

7. KAYNAKLAR

- 1- Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcasto M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatal* 2008; 25:79-83
- 2- Yurdakök M. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N (ed). *Katkı Pediatri dergisi Neonatal respiratuvar Distres Özel sayısı*. 1991;12:299-370
- 3- Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA Martin RJ (eds) *Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant (7th ed)*. St Louis: Mosby, 2002:1001-1011.
- 4- Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121:419-32
- 5- Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 15;2:CD007836.
- 6- Heljić S, Maksić H, Kalkan I, Krdalić B. The effects of antenatal corticosteroids and surfactant replacement on neonatal respiratory distress syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9:225-8.
- 7- Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2009;98:1400-8. Epub 2009 Jul 1.
- 8- Hung TY, Lin CC, Hwang YS, Lin SJ, Chou YY, Tsai WH. Relationship between umbilical cord blood insulin-like growth factors and anthropometry in term newborns. *Acta Paediatr Taiwan* 2008; 49:19-23
- 9- Gohlke BC, Huber A, Bartmann P, Fimmers R, Hecher K, Bouret SG, Roth CL. Cord blood leptin and IGF-I in relation to birth weight differences and head circumference in monozygotic twins.. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19: 3-9

- 10- Davidson S, Hod M, Merlob P, Shtauf B. Leptin, insulin, insulin-like growth factors and their binding proteins in cord serum: insight into fetal growth and discordancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 586-592
- 11- Kurtoglu S, Ozturk MA, Koklu E, Gunes T, Akcakus M, Hatipoglu N. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-3, and growth hormone levels in collodion babies: a case-control study.. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:689-694
- 12- Yang SW, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int*. 2000; 42: 31-36
- 13- Krasomski G, Broniarczyk D. *Ginekol Pol*. The influence of perinatal asphyxia on the occurrence of respiratory distress syndrome in preterm labor. 1994; 65:547-52.
- 14- Dinleyici EC, Tekin N, Colak O, Aksit MA. Cord blood IGF-1 and IGFBP-3 levels in asphyxiated term newborns. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27:745-7
- 15- Srivastava T, Merchant RH, Ambadekar MC Cord blood cortisol levels and respiratory distress syndrome. *Indian Pediatr*. 1994; 31:923-928.
- 16- Sybulski S, Maughan GB. Relationship between cortisol levels in umbilical cord plasma and development of the respiratory distress syndrome in premature newborn infants *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 15;125:239-243.
- 17- Brodie E, Bistritzer T, Livne M, Neuman M, Goldberg M, Aladjem M. The effect of prenatal administration of dexamethazone and ritodrine on cord blood cortisol and glucose concentrations in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 1992; 20:289-95.
- 18- Tanaka K, Shimizu T, Hosaka A, Tokita A, Shiga S, Yamashiro Y. Serum free T4 and thyroid stimulating hormone levels in preterm infants and relationship between these levels and respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2007; 49:447-51.

- 19- Kok JH, Tegelaers WH, de Vijlder JJ. Serum thyroglobulin levels in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. I. Cord blood study *Pediatr Res.* 1986; 20:996-1000.
- 20- Imad R. Makhoul, Rami N. Sammour, Eric Diamondb, Irit Shohat, Ada Tamir, Raanan Shamir. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 373–381
- 21- Stoll BJ. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed.) Philadelphia: WB Saunders, 2008: 731-741.
- 22- Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F69-F74
- 23- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:55-59
- 24- Foley TP, Morishima A: Thyroid Disorders. In Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). *Neonatal-Perinatal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1997: 1476-1500.
- 25- Heyerdahl S, İlicki A, Karlberg J, Kase BF, Larson A: Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism: *Acta Pediatr* 1997; 86: 479-483
- 26- H, Yeğen BÇ (Çev.edit). *Tiroidin Metabolik Hormonlar*. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2007.931-939.
- 27- Arıncı K, Elhan A. Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç organlar. *Anatomi 1*. Cilt, 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2001: 349-351.
- 28- Junquera LC, Carneiro J. *Basic Histology*, 10th Ed. Philadelphia, McGraw-Hill Comp,2003: Aytekin Y, Solakoğlu S (Çev. Edit).Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul: 423- 435.
- 29- Demir R. *Tiroid Bezi*. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*. Palme Yayıncılık, Ankara 2006: 499-504.

- 30- LaFranchi, Disorders of Thyroid gland. In Behram RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co,2008: 1870-1890.
- 31- Desa DJ: The Thyroid Gland. In Wigglesworth JS, Singer DB (Eds). Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science, 1998: 967-977
- 32- Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı Ankara: Tıp ve Teknik Yayınevi,1998;248-250.
- 33- Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji, 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 375-76
- 34- Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi, 7. Baskı. İstanbul: Alfa Yayıncılık, 1993:170-171.
- 35- Moore Keith L, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 5th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1993:200-202.
- 36- Fisher D: The Thyroid. In Rudolph DA, Hoffman JI, Rudolf CD (Eds). Rudolph's Pediatrics 20th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1996:1750-1773.
- 37- Noyan A. Tiroid Bezivr Hormonu. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 10. Baskı Ankara Yazar tarafından Bastırılmış, 2004:1007-1030 .
- 38- Ahmed O. M, El-Gareib A.W, El-bakry A.M, Abd El Tawab S.M, Ahmed R.G. Thyroid hormones states and brain development interactions. Int J Devl Neuroscience 2007;1-77
- 39- Grütters A, Krude H, Biebermann H, Liesenkötter KP, Schöneberg T, Guderman T: Alterations of neonatal thyroid function. Acta Pediatr (Suppl 428) 1999; 88: 17-22.
- 40- Santini F, Chiovata L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L et al: Serum iodotironines in the human fetus and the newborn: Evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasia. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 493-99.

- 41- Paul D, Leef HK, Stefano J, Bartoshesky L: Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 101: 903-907.
- 42- Saka N, Baş F, Berik P. Yenidoğanın geçici tiroid fonksiyon bozuklukları. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33: 187-92.
- 43- Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87: 165-71.
- 44- Fisher DA. Hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1701-3.
- 45- Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O: Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1998;134: 706-711.
- 46- Burlet G, Fernet B, Blanchard S et al. Antenatal glucocorticoids blunt the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of neonates and disturb some behaviors in juveniles. *Neuroscience*. 2005;133:221-30.
- 47- Chang CH, Yu CH, Chang FM, et al. Assessment of fetal adrenal gland volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:1383-7.
- 48- Sucheston ME, Cannon MS. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. *J Morphol* 1968;126:477-91.
- 49- Gray ES, Abramovich DR. Morphologic features of the anencephalic adrenal gland in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:491-5.
- 50- Ashley DJB, Mostofi FK. Renal agenesis and dysgenesis. *J Urol* 1960;83:211-30.
- 51- Droste S, Fitzsimmons J, Pascoe-Mason J, et al. Size of the fetal adrenal in bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol* 1990;76:206-9.
- 52- Saada J, Grebille AG, Aubry MC, et al. Sonography in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Prenat Diagn* 2004;24:627-30.

- 53- McEwing R, Hayward C, Furness M. Foetal cystic abdominal masses. *Australas Radiol* 2003;47:101-10.
- 54- Aslan H, Ozseker B, Gul A. Prenatal sonographic and magnetic resonance imaging diagnosis of cystic neuroblastoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 ;24:693-4.
- 55- Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev.* 1997;18:378-403.
- 56- Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Sweep FG, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age. *Pediatr Res* 2002;52:405-10.
- 57- Midgley PC, Russell K, Oates N, Holownia P, Shaw JC, Honour JW. Adrenal function in preterm infants: ACTH may not be the sole regulator of the fetal zone. *Pediatr Res* 1998;44:887-93.
- 58- Merz U, Pfaffle R, Peschgens T, Hornchen H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants weighing < or = 1250 g: association with perinatal data and chronic lung disease. *Açta Paediatr* 1998;87:313-7.
- 59- Howie RN, Liggins GC. The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. in Farrell PM (ed). *Lung development: Biological and Clinical Perspectives, Vol 2.* New York: Academic Press. p255-65, 1982.
- 60- Jobe AH, Roger FS. Choice of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 878-81.
- 61- Cole S, Smith R, Giles W. Tocolysis: current controversies, future directions. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5: 424-9(Review).
- 62- Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimes for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-262.
- 63- Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal

- outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503e10.
- 64- National Institutes of Health Development Consensus Conference. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses- National Institutes of Health Development Consensus Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 144-50.
- 65- Ballard PL. Hormones and lung maturation. in: *Monographs on Endocrinology*, Vol 28. Berlin: Springer-Verlag, pl-345,1986.
- 66- Post M, Smith BT. Hormonal control of surfactant metabolism. in Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ (eds). *Pulmonary Surfactant*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. p379-424,1992.
- 67- Ikegami M, Berry D, Elkady T, et al. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest* 1987;79:1371-8.
- 68- Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 508-13.
- 69- Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocrine Rev* 1989; 10: 165-181
- 70- Synder JM, Johnston JM, Mendelson CR. Differentiation of type II cells of human fetal lung in vitro. *Celi Tissue Res* 1981; 220: 17-25.
- 71- Frank L, Levvis PL, Sosenko IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75: 569-574
- 72- O'Brodovich H, Canessa C, Ueda J, Rafi B, Rossier BC, Edelson J. Expression of the epithelial Na⁺ channel in the developing rat lung. *Am J Physiol* 1993; 34: 491-6.

- 73- Phelps DG, Giannopoulos G. Effect of dexamethasone on the synthesis of specific proteins in fetal rabbit lung in vivo and in organ culture. *Exp Lung Res* 1984; 7: 195-210.
- 74- Warburton D, Parton L, Buckley S, et al. Combined effects of corticosteroids, thyroid hormones, and beta-agonist on surfactant, pulmonary mechanics and beta-receptor binding in fetal lamb lung. *Pediatr Res* 1988; 24:166-70.
- 75- Donaldson A, Nicolini U, Symes EK, et al. Changes in concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1991; 35:447-51.
- 76- Baden M, Bauer CR, Colle E, et al. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972; 50: 526-34.
- 77- National Institutes of Health Development Consensus Conference. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses- National Institutes of Health Development Consensus Conference Statement, February 28-March 2, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-52.
- 78- Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, et al. Effect of interval from fetal corticosteroids treatment to delivery on postnatal lung function of preterm lambs. *J Appl Physiol* 1996; 80: 5891-97.
- 79- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515-25.
- 80- Iannuzzi DM, Ertsey R, Ballard PL. Biphasic glucocorticoids regulation of pulmonary surfactant protein A: characterization of the inhibitory process. *Am J Physiol* 1993; 264: 236-44.
- 81- Gonzalez LW, Ertsey R, Ballard PL, et al. Glucocorticoid stimulation of fatty acid synthesis in explants of human fetal lung. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1042: 1-12.

- 82- Froesch ER, Burgi H, Ramseier EB. Antibody suppressible and non-suppressible insülin-like activities in human serum and their physiological significance. *J Clin Invest.* 1963; 42: 1816-1834.
- 83- Daughaday WH, Hail, Raben MS. Somatomedin: proposed designation for sulfation factor. *Nature.* 1972; 235: 107.
- 84- Rinderknecht E, Humbel RE. The aminoacid sequence of human insulin-like growth factor 1 and its structural homology to proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769-2776.
- 85- Sara VR, Hail K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 1990; 70: 591-614.
- 86- Reiter OE, Rosenfeld RG: Normal and aberrant growth. In *Williams Textbook of Endocrinology* 9.Edition. WB Saunders Company. Pennsylvania-Philedelphia. 1998: 1427-1509.
- 87- Rosen JC, Pollak M. Circulating IGF 1: New Perspectives for a new Century - Trends in End. And Met. May 1999; 10 (4): 136-141.
- 88- Xu RJ. Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum /milk intake: a review. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 35-48.
- 89- Klagsbrun M. Human milk stimulates DNA synthesis and cellular proliferation in cultured fibroblasts. *Proceedings of National Academy of Science USA.* 1978 : 75 ; 5057-5061.
- 90- Clemmons DR. Role of post-translational modifications in modifying the biologic activity of insülin like growth factor binding proteins. in: Le Roith D, Raizada MK eds. *Current directions in insulin-like growth factor research.* New York, Plenum Press. 1994; pp 245-253.
- 91- Katz LEL, Rosenfeld RG, Cohen P. Clinical significance of insulinlike growth factor binding proteins. *The endocrinologist* 1995; 5: 36-43.

- 92- Collet-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 591-614.
- 93- Read LC, Lemmey AB, Howarth GS, Martin A The gastrointestinal tract is one of the most responsive target tissue for IGF 1 and its potent analogs. in modern concept of insulin like growth factors. 1991; pp 225-234.
- 94- Fisher DA: The thyroid in Kaplan S A, Frasier SD (edt). *Clinical Pediatric Endocrinology* second edn, WB Saunders Company. Philadelphia. 1990; 87-126.
- 95- Tillmann V, Patel L, Gül MS, Whatmore AJ, Price DA, Kibirige MS, Wales JK Monitoring serum insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein3 (IGFBP3), IGF 1/IGFBP3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *Clinical Endocrinology*. 2000; 53: 329-336.
- 96- Kaiser FE, Silver AJ, Marley JE. The effect of recombinant human GH on malnourished older individuals. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 3: 235-240.
- 97- Tüysüz B, Deniz M, Hatemi S, Measurement of serum IGF1 levels in protein-calori malnutrition. *Journal of İstanbul Pediatric Clinic*. 1994; 29: 52-56.
- 98- Gluckman PD, Butler JH, Comblin R, Fowden A: The effects of pancreatectomy on the plasma concentrations of insulin-like growth factors 1 and 2 in the sheep fetus. *J Dev Physiol* 1987; 9 (1) :79-88.
- 99- Burrin DG, Wester TJ, Davis TA, Fiorotto ML, Chang X. Dexamethazone inhibits small intestinal growth via increased protein catabolism in neonatal pigs. *Am-J-Physiol*. 1999; 276: 269-277.
- 100- Kurl S, Heinonen K, Lansimies E. Effects of prematurity, intrauterine growth status, and early dexamethazone treatment on postnatal bone mineralisation. *Archives of disease in Childhood* 2000; 83: 109-112.
- 101- D Klarv, WF Blum, S Hanitsch, W Rascher, PDK Lee and W Kiess. IGF1, IGF2, free IGF1 and IGFBP1-2-3 levels in venous cord blood: relationship to

- birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatrica*. 1997; 86: 826-833
- 102-Greenspan FS. Somatomedins in Basic and Clinical Endocrinology. Chapter 7, Spencer E.M. (Ed). 1991; Appleton & Lange USA. pp: 133-146. ISBN 0891-2068.
- 103-Schvartz D, Bercu B. Anterior and posterior pituitary gland. in: Hung W ed. *Clin Paediatric Endocrinology*. St louis: ACV Mosby-Year book 1992; pp: 42-89.
- 104-Wang HS, Lim J, English J, Irvine L and Chard T. The concentration of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *Journal of Endocrinology*. 1991;129:459-464
- 105-Özalp İ. Anne sütü ve anne sütü ile beslenme. *Katkı Ped. Dergisi* 1996; 17: 37-52
- 106-Hui-Chen Lo and Deniz M.Ney. GH and IGF 1 differentially increase protein synthesis in skeletal muscle and jejunum of parenterally fed rats. 1996; 271: 872-878.
- 107-Le Roith D, Adamo M, Werner TT et al. IGFs, their binding proteins and receptors as growth regulators in normal physiology and pathologic status. *Trends Endocrinol Metab*. 1991; 2: 134-139.
- 108-Hill DJ, Milner RDG: Mechanisms of fetal growth, Brook GD (ed) *Clinical Paediatric Endocrinology* second edn, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; 3-31.
- 109-Canalis E. Insulin-Like Growth Factors and Osteoporosis. *Bone*. 1997; 21; 215-216.
- 110-Delafontaine P, Lou H, Alexander RW. Regulation of insulin like growth factor 1 mRNA levels in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1991; 18: 742-747.
- 111-Canalis E: Growth hormone, skeletal growth factors and osteoporosis. *Endocrin Practise*. 1995; 1:39-43.

- 112-Neely EK, Beukers MW, Oh Y, Cohen P, Rosenfeld RG: Insulin-like growth factor receptors, *Acta Paediatr Scand* 1991; 372: 116-123.
- 113-Han VKM, Hill DJ. The involvement of insulin-like growth factors in embryonic and fetal development. Schofield PN editor. *The insulin-like growth factors. Structure and biological functions.* Oxford University Press. 1992; 178-220.
- 114-Fant M, Munro H&Moses AC. An autocrine/paracrine role for insulin like growth factors in the regulation of human placental growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1986; 63: 499-505.
- 115-Bang P, Westgren M, Schwander J, Blum WF, Rosenfeld RG, Stangenberg M. Ontogeny of insulin-like growth factor binding protein 1-2-3: quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. *Pediatr Res.* 1994; 36: 528-536.
- 116-Gerrard DE, Okamura CS and Grant AL. Expression and Location of IGF Binding Proteins 2-4-5 in Developing Fetal Tissues. *J.Anim.Sci.* 1999; 77: 1431-1441.
- 117-Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PD and Kiess W. IGF1, IGF2, free IGF1 and IGFBP1-2-3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatrica.* 1997; 86:826-33
- 118-Zhu M, Xia Y, Zhang Z. The relation between human fetal growth and the blood levels insulin-like growth factor-1. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1998; 33: 667-669.
- 119-Hovvell RJ, Perry LA, Choglay NS, Bohn H, Chard T. Placental protein 12 (PP12): a new test for the prediction of the small-for-gestational-age infant. *British Journal of Obs. and Gynecology.* 1985;92:1141-44.
- 120-Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Boillon R, Van Assche FA. C-peptide, insulin-like growth factors 1 and 2 and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum. 1993; 169: 89-97.

- 121-Bankovski E, Palka J, Javvorski S. Pre-eclampsia induced alterations in IGF1 of human umbilical cord. *Eur J Clin Invest* 2000 May;30:389-396.
- 122-Fail CHD, Pandit AN, Law CM, Yajnik CS, Clark PM, Breier B, Osmond C, Shiell AW, Gluckman PD, Barker DJP. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations. *Arch.Dis.Child.* 1995; 73: 287-293.
- 123-Barker DJP, Hales JN, Fail CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36: 62-67.
- 124-Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 311: 171-174.
- 125-Saner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. Neyzi O, Ertuğrul T(eds). *Pediatric-Cilt 1. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,* 2002:167-182.
- 126-Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*1991;87: 339-351.
- 127-Rostruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588-590
- 128-Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-241.
- 129-Sunde RA. Selenium. In: O'Dell BL. *Handbook of nutritionally essential mineral elements.* New York: Marcel Dekker Inc, 1997: 493–556.
- 130-Burk RF, Hill KE. Regulation of selenoproteins. *Ann Rev Nutr.* 1993;13: 65-81.
- 131-Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of dietary selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999;19: 1-16.
- 132-Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med.* 1994; 15:293-376.

- 133-Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42–47.
- 134-Hughes DA. Dietary antioksidants and human immune functions. *Nutrition Bulletin* 2000;25:35-41.
- 135-Giessel- Nielsen G. Effects of selenium supplementation of field crops. In *environmental chemistry of selenium* NY. 1998;99-112.
- 136-Reilly C. *Selenium in food and health*. London: Blackie Academic and Professional, 1996.
- 137-Combs Gf Jr, Combs SB. Selenium in foods and feeds. In: *The role of Selenium in Nutrition*. NY Acad Pres. 1986;127-177.
- 138-Gibson RS, De Wolfe MS. The dietary trace metal intake of some Canadian fullterm and low birth weight infants during the first 12 months of infancy. *Can Diet Assoc* 1980;206-215.
- 139-Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1987;7:227-250.
- 140-Robberecht HJ, Deelstra HA. Factors influencing blood selenium concentrations: a literature review. *J trace Elem elevtoty health Dis.* 1994;8:129-143.
- 141-Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infantf and children. *Clin Chem* 2002;48:555-560.
- 142-Burk RF, Levander OA. Selenium. In: Shills ME, Oslon J, Shike M, editors. *Modern nutrition in health and disease*, 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:265-276.
- 143-Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005;81:829-834.
- 144-Thompson DD, Allen RJ. Rapid determination of selenium in nutritional supplement by a flame-less atomic absorption technique using a novel sample preparation. *Atomic Spectrosc* 1981;2:53–8.

- 145-Darlow BA, Inder TE, Graham PJ, Sluis KB, Malpas TJ, Winterbourn CC. The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96:314-9.
- 146-Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE, Graham PJ, Harding JE, Weston PJ, Austin NC, Elder DE, Mogridge N, Buss IH, Sluis KB. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. The New Zealand Neonatal Study Group. *J Pediatr* 2000;136:473-80
- 147-Forman HJ, Rotman EI, Fisher AB. Roles of selenium and sulfur-containing amino acids in protection against oxygen toxicity. *Lab Invest* 1983;49:148.
- 148-Zlotkin SH, Atkinson S, Lockitch G. Trace elements in nutrition for premature infants. *Clin Perinatol* 1995;22:223-40.
- 149-Pennington JA, Young BE, Wilson DB, Johnson RD, Vanderveen JE. Mineral content of foods and total diets: the selected minerals in foods survey, 1982-1984. *J Am Diet Assoc* 1986;86:876-91.
- 150-US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Nutrient Database for Standard Reference, Release 12: Nutrient Data Lab Home Page. URL www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp 1998.
- 151-Winterbourn CC, Chan T, Buss IH, Inder TE, Mogridge N, Darlow BA. Protein carbonyls and lipid peroxidation products as oxidation markers in preterm infant plasma: associations with chronic lung disease and retinopathy and effects of selenium supplementation. *Pediatr Res* 2000;48:84-90.
- 152-Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
- 153-Corvilain B, Contempre B, Longombe AO, et al. Selenium and the thyroid: how the relationship was established. *Am J Clin Nutr* 1993;57:244s-8s.

- 154-Dobrzynski W, Trafikowska U, Trafikowska A, Pilecki A, Szymanski W, Zachara BA. Decreased selenium concentration in maternal and cord blood in preterm compared with term delivery. *Analyst* 1998;123:93-7
- 155-Guvenc H, Karatas F, Guvenc M, Kunc S, Denizmen A, Bektas S. Low levels of selenium in mothers and their newborns in pregnancies with a neural tube defect. *Pediatrics* 1995;95:879.
- 156-Hinks LJ, Ogilvy-Stuart A, Hambidge KM, Walker V. Maternal zinc and selenium status in pregnancies with neural tube defect or elevated plasma alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:61.
- 157-Rashmi, Seth A, Sekhri T, Agarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:59-64
- 158-Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:196-202.
- 159-Terrone DA, Smith LG Jr, Wolf EJ, Uzbay LA, Sun S, Miller RC. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol.* 1997;90:819-23.
- 160-Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 869-72.
- 161-Kairalla AB. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in premature neonates after extensive prenatal treatment with betamethasone: a case history. *Am J Perinatol.* 1992;9:428-30.
- 162-Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group, *m J Obstet Gynecol.* 1999;181:709-17.

- 163-Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1980; 14: 122-127.
- 164-Pickerd N, Kotecha S. Pathophysiology of respiratory distress syndrome. *Pediatrics and child health* 2008; 19:4
- 165-Iranpour R, Zandian A, Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh A, Balali-Mood M, Hajiheydari M. Comparison of maternal and umbilical cord blood selenium levels in term and preterm infants. *Chin J contemp pediatr* 2009; 7:513-516
- 166-Bankowski E. Collogen of the umbilical cord and its alteration in EPH-gestosis. *Proc Indian Acad Sci* 1999;111:207-13