

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİGARA DUMANINA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA SERUM**  
**SURFAKTAN PROTEİN A VE D DÜZEYLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hüseyin GÜMÜŞ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. C. Dost ZEYREK**

**ŞANLIURFA**

**2014**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİGARA DUMANINA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA SERUM**  
**SURFAKTAN PROTEİN A VE D DÜZEYLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hüseyin GÜMÜŞ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. C. Dost ZEYREK**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 20.06.2013 tarih ve 13067 protokol numarası ile desteklenmiştir.

# ŞANLIURFA

2014

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tez hazırlamama sonsuz katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Dost ZEYREK' e

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerini paylaştan değerli hocalarım; Prof. Dr. Akın İŞCAN, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Mustafa ÇALIK, Doç. Dr. Bülent KOCA, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Uzm. Dr. Yeşim OYMAK, Uzm. Dr. Erdal EREN'e

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı biyolog Abdullah TAŞKIN'a ve Biyokimya AD. çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimin değişik zamanlarında birlikte ekip ruhu içerisinde keyifli ve verimli şekilde çalışma fırsatını bulduğum ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bazıları şu anda uzman, bazıları ise uzman adayı olan tüm asistanlık dönem arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca ilk günden beri şefkat ve desteklerini her zaman gördüğüm, yoğun iş yükümüzü hafifletmede bizlere sürekli yardımcı olan kliniğimizin tüm kıymetli hemşire ve sağlık memurlarına; çalışma ortamımızın temiz, rahat ve güvenli olmasına katkısı olan tüm personelimize,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, canım anneme ve babama ve güzel aileme,

...içtenlikle TEŞEKKÜRLERİMİ sunarım.

Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
SİMGE VE KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Dünya’da ve Türkiye’de Sigara	2
2.2. Çevresel Tütün Dumanın Tanımlanması ve Bileşenleri	3
2.3. Sigara Dumanın Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi	4
2.4. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü	6
2.5. Sürfaktan	10
2.5.1. Sürfaktanların Kimyasal Bileşimleri ve Fonksiyonları	10
2.5.1.1. Sürfaktan Protein A	11
2.5.1.2.Sürfaktan Protein D	12
2.5.1.3.Sürfaktan Protein B	12
2.5.1.4.Sürfaktan Protein C	13
2.5.2 Sentez ve Sekresyon	13
2.5.3 Sigara ve Sürfaktan	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Test Prensibi	16
3.2. İstatistiksel Analizler	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	21

6. SONUÇLAR	26
7. EKLER	27
7.1. Anket Formu	27
KAYNAKLAR	29

**TABLULAR LİSTESİ****SAYFA NO**

Tablo 1.	Çalışmadaki çocukların ortalama yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve BMI değerlerinin karşılaştırılması	18
Tablo 2.	Grupların idrar kotinin, SPA ve SPD düzeyleri	19
Tablo 3.	Grupların idrar kotinin, SPA ve SPD düzeyleri	19

## ŞEKİLLER LİSTESİ

## SAYFA NO

- |          |   |    |
|----------|---|----|
| Şekil 1. | Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların SP-A seviyesi | 20 |
| Şekil 2. | Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların SP-D seviyesi | 20 |



## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>AAD</b>	:Ana Akım Dumanı
<b>AB</b>	:Avrupa Birliđi
<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABÖS</b>	:Ani Bebek Ölüm Sendromu
<b>Ark.</b>	:Arkadaşları
<b>YAD</b>	:Yan Akım Dumanı
<b>BMI</b>	:Vücut Kitle İndeksi
<b>Cm</b>	:Santimetre
<b>CO</b>	:Karbonmonoksit
<b>ÇSD</b>	:Çevresel Sigara Dumanı
<b>ÇTD</b>	:Çevresel Tütün Dumanı
<b>DSÖ</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>FEV1</b>	:1. Saniyedeki zorlu Vital Kapasite
<b>GGST</b>	:Global Gençlik Sigara Taraması
<b>IUGG</b>	:İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>Kg</b>	:Kilogram
<b>m<sup>2</sup></b>	:Metre kare
<b>Ng</b>	:Nanogram
<b>O<sub>2</sub></b>	:Oksijen
<b>SS</b>	:Standart Sapma
<b>İqr</b>	:İnterquartile range
<b>BAL</b>	Bronkoalvolar lavaj
<b>ÜSYE</b>	:Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>SP-A</b>	:Sümfaktan protein A
<b>SP-D</b>	:Sümfaktan protein D
<b>DPPC</b>	: Dipalmitol fosfatidilkolin
<b>PG</b>	: Fosfatidilgliserol

- PS** : Fosfatidilserin
- PI** : fosfatidilinositol
- KOAH** :Kronik opstrüktif akciğer hastalığı
- RSV** : Respiratuar sinsisyal virüs
- TAS** : Total antioksidan sevyeye

## ÖZET

### SİGARA DUMANINA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA SERUM SURFAKTAN PROTEİN A VE D DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Sigara dumanına maruz kalma; hem yaygınlığı hem de önlenabilir olması halk sağlığı bakımından oldukça önemlidir. Risklerini tanımlamak ve sigara karşıtı müdahalelerin yararlarını saymak için sigara dumanına maruziyetin kesin biyokimyasal ölçümlerine gerek vardır. Sigara dumanına maruz kalmış sigara içmeyen kişilerde ve aktif sigara içicilerinde maruziyeti göstermede kotinin nikotinin en önemli ve en güvenilen biyomarkeridir. Sigara içimi sırasında çok sayıda serbest radikal ve reaktif oksijen ürünleri açığa çıkmaktadır. Akciğerin doğal immün sisteminde önemli rolü olan kollektinlerden sürfaktan protein A (SP-A) ve sürfaktan protein D'nin (SP-D) akciğer patolojilerinde enflamasyona sekonder olarak serum düzeylerinde artış olurken, akciğerdeki düzeylerinde azalma olmaktadır. SP-A ve SP-D nin hastalığın takibinde, tedavi şemasının düzenlenmesinde akciğere spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Sigara içimi veya maruziyetinin akciğerdeki sürfaktan protein A ve D düzeyini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.

Bu çalışmada amacımız kotinin düzeyi ölçülerek sigara dumanına maruziyeti saptanmış çocuklarda, bu maruziyetin akciğerin doğal savunma sisteminde etkili sürfaktan protein A ve D düzeyi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Çalışmaya toplam 79 çocuk alındı. Sigara dumanına maruziyetini değerlendirmek için anket uygulandı ve idrar kotinin seviyeleri ölçüldü. Çocuklardan alınan idrardan kemilüminesan yöntemiyle kotinin, periferik venöz kandan ise ELISA yöntemi ile

serum SP-A ve SP-D düzeyleri ölçüldü. SPSS 18 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Ortalama idrar kotinin düzeyi sigaraya maruz kalan grupta  $622,27 \pm 600,66$  ng/ml olarak saptanırken, kalmayan grupta  $4,25 \pm 7,50$  ng/ml olarak saptandı. Sigara dumanına maruz kalanlarda idrar kotinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ). Serum SP-A düzeyleri sigara dumanına maruz kalan grupta  $2,64 \pm 0,78$  U/L olarak saptanırken kalmayan grupta  $2,2 \pm 0,76$  U/L olarak ölçüldü. Sigara dumanına maruz kalanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p = 0,03$ ). Serum SP-D düzeyi sigaraya maruz kalan grupta yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda idrar kotinin düzeyi ile serum SP-A düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,02$ ). SP-D düzeyi ile kotinin arasında korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan pasif içici durumundaki çocuklarda akciğer doğal savunma sisteminde etkili serum SP-A düzeyinin sigara dumanına maruz kalmayan çocuklara göre yüksek olması sigara dumanının inflamatuvar etkisine antiinflamatuvar yanıt olarak serumda yükseldiğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sigara dumanına maruziyet, çocuk, kotinin, SP-A, SP-D

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE LEVELS OF SERUM SURFACTANT PROTEIN A AND D IN CHILDREN EXPOSED TO CIGARETTE SMOKE

Huseyin GUMUS, MD

Speciality Thesis, Department of Pediatrics

**Objective:** Being exposed to cigarette smoke is important both for its extensity and for its being preventable in terms of public health. It is needed to have biochemical data of passive smoking to define the risks and to count the benefits of anti-smoking responses. The cotinine is the most important and reliable biomarker of nicotine in the passive smokers and active smokers. During the smoking, a lot of free radical and reactive oxygen products come out. While there happens an increase in the serum level of the lung pathology inflammation of the surfactant protein A (SP-A) and surfactant protein D (SP-D) from the collectines which have an important role in lungs' natural immune system, their levels in the lungs decrease. It is regarded that SP-A and SP-D are specific indicators of the lungs for the arrangement of the therapy schema and the follow-up of the disease. It is proclaimed that smoking cigarette or exposure to cigarette smoke have negative effects on the levels of SP-A and SP-D in the lungs.

In this search, the aim is to evaluate the effect of smoke exposure on the surfactant protein A and D, which are effective on lung natural immune system, by measuring the cotinine level in the lungs of the children who are exposed to cigarette smoke.

**Method:** 79 children in total were used for this search. A survey was applied to evaluate the smoke exposure and urinary cotinine levels were measured. Cotinine level was measured by chemiluminescence method (children's urines are used) and serum SP-A and SP-D levels were measured by ELISA method (peripheral venous blood is used.). Statistical

data was analysed by using SPSS 18 for Windows. *P* value being  $<0,05$ , was accepted as significant.

**Findings:** The average urinary cotinine level of the children who were exposed to smoking was  $622,27 \pm 600,66$  ng/ml and  $4,25 \pm 7,50$  ng/ml of the children who were not exposed to smoking. The serum SP-A level in children exposed to smoking were rated as high statistically ( $p < 0,001$ ) and was measured as  $2,64 \pm 0,78$  U/L and that was  $2,2 \pm 0,76$  U/L in children who were not exposed to smoking. The level were rated as high statistically ( $p = 0,03$ ) in children exposed to smoking. The serum SP-D level was high in children who were exposed to smoking but it was not significant statistically. It was verified that there was a correlation between the average urinary cotinine level and serum SP-A level ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,02$ ). It was not verified for SP-D level.

**Conclusion:** In our research, it is pointed out that Serum SP-A level, which has a big role on lungs' natural immune system, is higher in the children who are exposed to smoking when compared to the children who are not exposed to. This data shows us that cigarette's inflammatory effect increases as a response to its anti-inflammatory effect in the serum level.

**Key words:** Exposure to smoke, child, cotinine, SP-A, SP-D.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sigara dumanına maruz kalma; hem yaygınlığı hem de önlenebilir olması bakımından oldukça önemlidir. Pasif içiciliğin bebek ve çocuklarda astım oluşumu, akciğer fonksiyonlarında azalma, pnömoni, bronşit, otitis media gibi solunum yolu hastalıkları ve ani bebek ölümleri görülmesinde risk artışına yol açması gibi sorunları güncel tartışma konuları arasında yer almaktadır (1,2).

Fonksiyonel açıdan önemli olan ve surfaktan bileşimine giren başlıca dört- protein bildirilmektedir. Bunlar surfaktan protein A, B, C ve D (SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) olarak adlandırılmaktadırlar. SP-A ve SP-D Akciğer savunma sisteminde etkilidir. İmmün sistemin patojenle ilk etkileşime geçerek tanımlayan ögeleri oldukları düşünülmektedir. Kapsüllü bakterilerin bağlanması, alveolar makrofajların antibakteriyel etkilerinin kuvvetlendirilmesi, virusların opsonizasyonu, Pneumocytis carinii'nin fagositozunun artmasında çok etkilidir. Bunun yanı sıra bazı nötrofil işlevlerini baskılayarak, akciğerlerin enflamatuar cevabının düzenlenmesini sağlar; aşırı enflamatuar cevabı önler. Ayrıca zamanla yapı ve işlevi bozulan surfaktanın tip II hücrelere alınarak yeniden surfaktan yapımında (recycling) kullanılmasında ve plasma proteinlerini inaktive ederek surfaktanın inaktivasyondan korunmasında önemlidir (3-8).

Sigara içimi, lokal surfaktan protein A ve D düzeyini olumsuz yönde etkilemektedir (9). Sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların akciğer lavajlarında surfaktan materyalinde azalma ve Tip II hücrelerinede progresif hasar saptanmıştır (10,11). Serum surfaktan protein D düzeyi yüksek olan KOAH' lı hastalarda atak sıklığının arttığı belirlenmiştir (9). Çocuklarda sigara içimi veya Sigara dumanına maruziyetin surfaktan protein A ve D düzeyine etki ile ilgili çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız sigara dumanına maruz kalan çocuklarda surfaktan protein A ve D düzeyini saptamaktır

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dünya’da ve Türkiye’de Sigara

Ülkemizde ve dünyada en önemli önlenebilir ölüm nedeni olarak kabul edilen sigara, ciddi hastalık ve ölümlere yol açmaktadır (1,2). Sigara dumanının sağlığa zararlı olduğuna dair bilimsel deliller 50 yıldan uzun süredir vardır (12). Bununla birlikte sadece içiciler sigara dumanı nedeniyle etkilenmemekte, sigara içmeyenler de çevresel sigara dumanı ile kirlenen havayı soluyarak hastalık ve ölüm riski altında kalmaktadırlar.

Dünyada yaklaşık 1 milyar kişinin sigara içtiği tahmin edilmektedir. Her yıl 6 milyon kişinin sigara yüzünden ölmesi ve sigaranın pek çok zarara yol açması nedenleriyle Dünya Sağlık Örgütü dünyadaki en büyük sağlık sorununun sigara olduğunu ilan etmiştir (13).

Pasif sigara içimi; çevresel sigara dumanı (ÇSD) maruziyeti, ikinci el sigara içimi ya da pasif sigara içimi olarak da adlandırılır (14,15). Gelişmiş ülkelerde sigara içimi azalmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (16).

Ülkemizde, yaş grubuna göre tütün ve tütün mamulü kullananlar incelendiğinde, en çok 25-34 ile 35-44 yaş grubundaki bireyler her gün veya ara sıra tütün ve tütün mamulü kullandıklarını beyan etmişlerdir. 25-34 yaş grubunda bu oran 2008 yılında % 40,3 iken, 2012 yılında % 34,9’dur. 35-44 yaş grubunda ise bu oran 2008 yılında % 39,6 iken, 2012 yılında % 36,2’dir (17). Sağlık Bakanlığı Madde Bağımlılığı Şube Müdürlüğü tarafından yapılan "Türkiye Küresel Gençlik Tütün Araştırması-2003" çalışmasına göre, pasif içicilik yönünden çarpıcı sonuçlarla karşılaşılmıştır. Buna göre öğrencilerin % 91,1’i halka açık yerlerde sigara dumanına maruz kalmıştır, % 68,8’i babasının, %39,7’si ise annesinin evde sigara içtiğini ifade etmiştir (18). Avrupa Tütün Kontrolü Raporu 2007’ye göre ise Türkiye’deki 13-15 yaş grubunun sigara dumanından pasif etkilenim prevalansı evde % 81,6, ev dışında ise % 85,9’dur (19).



## 2.2. Çevresel Tütün Dumanının Tanımlanması ve Bileşenleri

Sigara dumanı içinde farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde içerir (20). Sigara içen ve içmeyen kişiler üzerinde yapılan uzun epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi'nin (International Agency for Research on Cancer) 2003 yılında yayınladığı rapor da sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır (20). Sigara dumanı iki faza ayrılmaktadır; partikül ve gaz fazı. Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak sigara dumanının her iki fazı tanımlanmıştır. Partikül fazı cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içinde hapsolan kısımdan, gaz fazı ise bu filtreden geçen materyalden oluşmaktadır. Katran partikül fazının nem ve nikotin ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan bir maddedir. Katran karsinojenik olan polinükleer aromatik hidrokarbonlar içermektedir (21).

Aktif sigara içen kişinin ağızından çektiği dumana ana duman, sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman adı verilmektedir. Ana akım dumanının % 92 - 95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0,3 – 3,3 milyar partikül içerir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (% 85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında da çok yüksek seviyede toksik gaz komponenti içermektedir. Partikül fazının her gramında 1017'den, gaz fazında ise 1015'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır (22). Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara komponentlerinin farmakolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklar ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır. Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferik ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogenezinde önemli yer tutmaktadır (23). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok, çoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oluşmasında, partikül ve gaz fazındaki birçok ürünün etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir (24).

Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklatırılamaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan ve inhibisyona neden olan sigara komponentleri akrolein, asetaldehid, formaldehid, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin mukosilyer klirens üzerine düşük dozda stimulan, yüksek dozda depresan etki yapmaktadır (25).

Sigaranın kimyasal içeriği değerlendirildiğinde çoğu katkı maddesi olan nemlendirme, yakma, boşluk doldurma gibi fonksiyonları olan çok sayıda madde karşımıza çıkmaktadır. Sigaranın içeriğinde yer alan kimyasal maddeler esas olarak asetanizol, asetik asit, aseton, asetofen, balzam, benzaldehid, koruyucu olarak benzofen, benzoik asit, doldurucu olarak kalsiyum karbonat ve yakıcı madde olarakda karboksimetil selüloz ve selülozdur (26).

### **2.3. Sigara Dumanın Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi**

Dünyadaki tüm çocukların yaklaşık % 40'ına tekabül eden tahminen 700 milyon çocuk evde sigara dumanına maruz kalmaktadır (27). Global Gençlik Sigara Taramasına (GGST) göre en azından ebeveynlerinden birisinin sigara içtiği çocukların dünya çapında oranının % 43 olduğu tahmin edilmektedir (28). Pasif sigara dumanının dünyada yılda 600 bin erken ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir; bu rakam her yıl doğum esnasında ölen kadın sayısına yaklaşık olarak yakın bir sayıdır (29). ABD'de her yıl tüm sigarayla ilgili ölümlerin yaklaşık % 11'i olan yaklaşık 50 bin ölüm pasif sigara dumanına atfedilmektedir (30). Avrupa Birliğinde (AB) işyerinde sigara dumanına maruziyetin yılda 7600 ölüme neden olduğu tahmin edilmekte olup evdeki maruziyetin de ilave 72100 ölüme neden olduğu bildirilmektedir (31).

ABD Sağlık Bakanlığı'na bağlı çalışan Ulusal Toksikoloji Programı Kurumu 2002 yılında yayımlamış olduğu 10. Ulusal Raporunda "ikinci el dumanın bile kanserojen olduğunu" bildirmiştir (32).

Çocukların, anne ve babalarının içtikleri sigaranın dumanına maruz kalışı, bazen çocuk daha anne karnında iken başlayabilmektedir. 20 haftalık doğum haftasından önce fetal

kayıp olarak tanımlanan spontan abortus rölatif riski hamilelik esnasında sigara içenlerde 1/3 oranında artmıştır (33). Annenin sigara içmesi ile birlikte olan riskler preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), düşük doğum ağırlığı, perinatal ve neonatal mortalite, ani bebek ölüm sendromu (ABÖS) ve muhtemelen konjenital malformasyonlardır (34).

Sigara içenlerde içmeyenlere göre preterm doğum rölatif riski 1,2-1,6 arası değişmektedir. Hamilelik esnasında sigara içen kadınlardan doğan bebekler tipik olarak içmeyenlerden doğanlardan 200-250 gram az ağırlıkla doğarlar (35). Annenin doğumdan sonra sigara içmesi durumunda ABÖS riski 2,3 kat, babanın sigara içmesi durumunda 3,5 kat arttığı tespit edilmiştir. Bebeğin sigara içen annenin yanında yatması durumunda ABÖS riski artmaktadır (36).

Çocukluk çağında sigara dumanına maruz kalma astım, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), azalmış pulmoner fonksiyonlar, nörogelişimsel değişiklikler, davranış problemleri ve okul başarısında azalma riski ile birlikte (37,38). Çevresel sigara içimine maruz kaldığı için yılda 300000-1500000 civarında çocuğun alt solunum yolları enfeksiyonu geçirdiği ve 200000-1000000 çocukta da astım ataklarının sıklığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (39).

Sigara dumanına maruz kalma ve astım, 0-5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri günde en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2,1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiştir; anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde alerjik durum daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (40). ABD'de bebeklerde oluşan pnömoninin % 50'sinin nedeninin pasif sigara dumanından etkilenme sonucunda oluştuğu saptanmıştır (41).

Anne-babanın sigara içmesi çocukta otitis media riskini artırmaktadır. Pasif içici altı aylık bebekler ortalama 7,1 kez seröz otitis media atağı geçirirken, yanında sigara içilmeyen bebeklerin 5,8 atak geçirdiği görülmüştür. Pasif içicilerde seröz otitis media 28 günde iyileşirken, sigara dumanına maruz kalmayanlarda 19 günde iyileşmektedir (42).

Sigara dumanına maruziyet ile akciğer fonksiyonlarının azalması ilişkili bulunmuştur. 21 çalışmanın yapılan bir meta analizinde FEV1'de (1. saniyedeki zorlu vital kapasite) % 1,4'lük, orta ekspiratuar akım hızında % 5'lik ve son ekspiratuar akım hızında % 4,3'lük azalma olduğu görülmüştür (43).

Pasif içici çocuklarda hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyonların sık olduğu da gösterilmiştir. İngiltere'de her yıl 17000 çocuğun sigara dumanına maruziyet nedeniyle hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir (44).

#### **2.4. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü**

Sigara maruziyetinin ölçüm aracı kolay ölçülebilir olmalı ve maruziyetin büyüklüğü, süresi ve sıklığını temsil etmelidir. İyi bir ölçüm aracı kaynağın gücü ile değişebilmeli ve makul bir mal oluşla kolay ve doğru bir şekilde ölçülmelidir. Sigara dumanına özel olmalı ve düşük konsantrasyonlarda bile hava veya biyolojik numunelerde tespit edilebilmelidir (45).

Sigara dumanına maruziyet 3 şekilde ölçülebilir:

- 1- Kişilerin soluduğu havadaki sigara dumanı bileşenlerinin ölçülmesi (çevresel ölçüm)
- 2- Anket veya görüşmelerde kişi tarafından maruz kalmanın bildirilmesi yoluyla
- 3- Maruz kalmış bireylerin vücudunda sigara dumanı bileşenlerinin (biyomarkırlar) ölçülmesi

Çevresel ölçümler nikotin, partiküller ve bazı gazları içermektedir. Bunlar hava örnekleme monitörleri ile veya kişisel örneklemlerle elde edilebilirler. Bu metod suboptimaldır zira monitörler sadece kısa periyotlarda kullanılabilir ve maruziyeti tam yansıtmayabilir. Buna ilaveten çevresel ölçüm vücuda ulaşan sigara dumanı dozunu yansıtmayabilir, sigara dumanından başka bileşiklerin kaynakları karışabilir ve zaman kaybına yol açar (46).

Sigara içiyor olmanın ve sigara dumanına maruziyetin kişisel bildirim ile değerlendirilmesi ya yazılı (kişinin doldurduğu anket) veya sözlü iletişim ile (kişisel görüşme) yapılmaktadır. Sigara kullanımı ve maruziyetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan araç anketlerdir. Anketler birçok nedenden dolayı uygundur; maruz kalma bilgileri retrospektif

olarak toplanabilir ki bu durum havayı kirleten konsantrasyonlar veya biyomarkırlarla ilgili elde ölçüm olmadığında değerlidir, uzun dönemli maruz kalma ile ilgili bilgiler verebilir, fazla sayıda kişiye uygulanması pahalı değildir ve bu nedenle geniş çaplı çalışmalar için uygundur. Bunlar birçok sigara çalışmalarında başarılı bir şekilde kullanılmışlardır (34).

Bu avantajlarına rağmen anket bilgilerine dayanılarak yapılan kişisel bildirimlerin doğrulukları ile ilgili bazı kaygılar da vardır. Bunların en ciddi olanları; doğrulama standartlarının yokluğu, standartize edilmiş anket yokluğu ve maruziyetin yanlış sınıflandırılmış olmasıdır. Anketle toplanan bilgilerde en sık yapılan hatalar; kişinin maruziyeti doğru bir şekilde hatırlayamaması, bilgi eksikliği, kasıtlı olarak yanlış bilgi verme, peşin hükümlü olma ve hafıza yetersizliği olabilir (47).

Bebek ve çocuklarda sigara dumanına maruziyetin belirlenmesi hemen hemen daima anne-babanın kişisel bildirimlerine dayanmaktadır (48). Annelerin veya bebeğe bakan bakıcıların bebeklerin ya da çocukların sigara tüketimine maruz kaldıklarını inkar etme veya olduğundan düşük gösterme motivasyonları çok güçlü olabilir (49). Yapılan çalışmaların çoğunda idrar kotinini ile çocuğun sigara dumanına maruziyetinin ebeveynlerce bildirimleri arasında uyum iyi bulunamamıştır. Anket verileri ile sigara dumanı maruziyetinin prevalansı muhtemelen düşük tahmin edildiğinden sigara dumanına maruziyetin objektif değerlendirilmesi ve bunlara ilaveten anne-babaya dayalı anketlerin çoğu maruz kalmayan ve hafif derecede maruz kalan çocukları doğru bir şekilde ayıramamaktadır. Özellikle pediatrik nüfus ve hamile kadınlar için aktif ve pasif sigaraya maruziyetin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur (50).

Risklerini tanımlamak ve sigara karşıtı müdahalelerin yararlarını saymak için pasif sigara içiminin kesin biyokimyasal ölçümlerine gerek vardır (51). İdeal olarak sigara dumanı maruziyetinin biyomarkırı sigara yanmasına spesifik olmalı ve vücutta yarı ömrü uzun olmalıdır. Biyomarkırın diğer özellikleri de şunlar olmalıdır; önceki maruziyetle ilişkili olmalıdır, sağlık etkileri olan bir ajan olmalı veya böyle bir ajanla kuvvetle birlikte olmalıdır, eser miktarlarda bile yüksek doğrulukla tespit edilmelidir, doz bağımlı olmalıdır, noninvazif metodlarla ölçülmelidir ve test pahalı olmamalıdır (45).

Sigara dumanı maruziyetinin biyomarkırları herhangi bir vücut sıvısı veya dokusundan sigara dumanının içerdiği metaboliti ölçen herhangi bir test ile belirlenir (52). Sigara dumanı

maruziyetini ölçen birkaç muhtemel biyomarkır öne sürülmüş olup bunlar; karboksihemoglobin, tiyosiyanat, karbonmonoksit (CO), DNA adduct, protein adduct, nikotin ve kotinindir (53). Diğer biyomarkırlarda da mevcut olan problemler nedeniyle nikotin ve bunun metaboliti olan kotinin sigara dumanı maruziyetinin geniş oranda kullanılan biyomarkırı olarak öne çıkmıştır.

Nikotin sigara dumanının primer bileşeni ve potansiyel toksinidir. Sigaranın majör bileşenidir ve sigara dumanına yüksek oranda spesifiktir (54). Kandaki yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir ve idrarla itrah edilir (55). Tek bir sigaranın yaklaşık 1 mg nikotin sağladığı tahmin edilmektedir. Vücuttaki nikotin düzeyi inhalasyon kalıpları ve nikotin metabolizmasındaki bireyler arası farklılıklardan etkilenmektedir (56). İnhale edilen nikotinin yaklaşık % 5-10'u idrarla değişmeden atılır; kalanı ise karaciğerde metabolize edilir. Nikotin metabolizmasının ana şekli kotinin dir. Nikotinin yaklaşık % 80'i kotinine dönüşür. Nikotinin sigara dumanı maruziyet biyomarkırı olarak kullanımı sınırlıdır. Test pahalıdır ve vücut sıvılarında var olan miktarın küçük olması nedeniyle çok sensitif olmak zorundadır. Yarı ömrünün kısa olması uzun dönemli maruziyetin biyomarkırı olmasını yetersizleştirmektedir (55). Nikotin alım, metabolizma ve eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle kişiler arası önemli derecede değişiklikler vardır. Nikotin plazma, tükürük ve idrarda ölçülmüş olup bunların seçimi planlanan çalışmanın özelliklerine bağlıdır.

Kotinin nikotinin majör metaboliti olup hem sigara dumanına maruziyet hem de sigara içme durumunda seçilecek biyomarkırdır. Biyolojik sıvılardaki kotinin değerleri son derece uyumlu olduğundan kan kotinini tükürük ve idrardaki kotinin ölçülerek de doğru bir şekilde tahmin edilebilir (55). Kotinin; genellikle kan, tükürük, idrar, saç ve semende ölçülür (57). Kotininin kanda yarılanma ömrü yaklaşık 19-40 saattir ve bu nedenle birkaç gün önceki (2-3 gün) sigara dumanı maruziyetini gösterebilir. Kotininin yarı ömrü bebek ve çocuklarda tipik olarak uzundur. ABD Çevre Koruma Ajansı 18 aydan küçüklerde yarı ömrün 60 saate kadar, 18 aydan büyüklerde ise yarı ömrün 40 saate kadar uzadığını bildirmiştir (58).

Kotinin ölçümleri nikotinden daha üstündür zira idrar pH'ının kotinin itrahı üzerindeki etkisi çok azdır ( 59,60). Sigara dumanına maruz kalan sigara içmeyenlerde kotinin seviyeleri tespit yapılabilecek kadar yüksektir. ABD Çevre Sağlığı Tehlike Değerlendirme Ofisi aktif sigara içenlerle içmeyenler arasında kotinin konsantrasyonların da en azından bir büyüklük

farkı olması gerektiğini bildirmektedir. Bu ofisin yaptığı çalışmada maruziyet olmayan ve sigara içmeyenlerde plazma kotinin seviyeleri 0,31 ng/ml iken maruz kalan sigara içmeyenlerde bu değer ortalama 1,99 ng/ml olarak bulunmuştur (61).

Tükürük ve idrar örnek toplaması kişilere acı verici olmadığı için yaygın kullanılır. Tükürüğün içeriğini etkileyen birçok faktör olduğundan sigara dumanı maruziyetini net temsil edecek standart örnek toplamak zordur. Ayrıca diyet gibi faktörler, sigara içme zamanı ve süreci tükürük kotinini etkileyebilir (61). Tükürük kotininin plazma kotinine korelasyonu yüksektir; tükürük ve serum kotinin değerlerinin hemen hemen eşit olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Böbreğin kotinini yoğunlaştırarak plazma ve tükürük konsantrasyonundan 5-6 kat daha yüksek idrar kotinin seviyelerine çıktığına inanılmaktadır (62).

Kan, tükürük ve idrarda kotinin referans aralıkları çevresel sigara dumanı maruziyetini 3 kategoriye yaklaştırmaktadır; aktif içiciler, pasif içiciler ve maruziyeti olmayanlar. ABD Çevre Koruma Ajansı ve Bramer ve Kallungal'e göre bu kategorilerdeki kotinin referans değerleri maruz kalmayanlarda kanda 0,09-0,7 ng/ml, tükürükte 0-5 ng/ml, idrarda <10 ng/ml; pasif içicilerde ise kanda 2-10 ng/ml, tükürükte 5-10 ng/ml, idrarda 10-100 ng/ml; aktif içicilerde ise kanda >10 ng/ml, tükürükte >10 ng/ml ve idrarda >200 ng/ml'dir (62,63).

Birçok araştırmacı, nikotin ve kotinin konsantrasyonlarını elde etmede, plazma ve tükürüğe göre daha kolay olduğundan, idrar örneklerini kullanmayı tercih etmektedir (57). İdrardaki kotinin, tamamen sigaraya özel ve yalnızca iç metabolizma ürünü olduğundan, örneklerin toplanması sırasında dış ortam şartları ile kotinin düzeylerinde değişim olma olasılığı da düşüktür (64).

Biyolojik sıvılarda kotinin ölçümü için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları; kolorimetri, kromatografi, radyoimmünoassay ve enzime bağlı immünosorbant belirlenmesi (ELISA). Kolorimetri spesifik olmaması nedeniyle en az istenen metottur. Bu tekniklerden çeşitli vücut sıvılarından kotinin analizinde referans standart yöntem içiciler için gaz kromatografi-mass spektrometrisi; pasif içiciler içinse gaz likit kromatografisidir (65). Radyoimmünoassay'da yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntemdir; sigara dumanı maruziyetini ölçmek için elverişli bir yöntemdir (66).

## 2.5. Sürfaktan

Akciğer surfaktanları alveoler tip II hücrelerince (granüler pnömosit) sentezlenerek salgılanmakta ve alveol yüzey sıvısının önemli bir komponentini oluşturmaktadır. Sürfaktanlar; yüzey aktif maddeleri (surface active agent) anlamına gelmekte olup, akciğer fonksiyonu için gereklidirler (67-70). Tüm sıvıların yüzeyinde moleküller arası çekici güç nedeniyle belirli bir yüzey gerilimi vardır. Sıvıların iç kısımlarındaki moleküller ise (her yönden birbirlerine doğru çekildiklerinden) denge halindedirler. Sıvı yüzeyindeki gerilimin ölçü birimi "dyne" (din)'dir. Saf suyun yüzey gerilimi 1 cm<sup>2</sup> için 70 din, doku sıvısınınki ise 50 din kadardır. Alveollerin iç yüzeyi sıvı bir film tabakasıyla örtülü olup, bu sıvı alveollerin kollabe olmasına yetecek bir yüzey gerilimine sahiptir. Zaten Laplace yasasına göre de alveoller küçüldükçe intraalveoler basınç artmaktadır ( $P = 2T/r$ , P ( içi boş gerilebilen bir cismin içindeki germe basıncı, T =sıvının yüzey gerilimi, r= alveol yarıçapı). Bununla birlikte surfaktan molekülleri ekspirasyonda alveoller küçüldükçe birbirine yaklaşmakta, inspirasyonda uzaklaşmakta ve böylece respirasyon esnasında alveoler yüzey gerilimini düzenleyerek kollapsı önlemektedir (71,72). Alveoler ve bronşiyal surfaktanlar 0.1-0.2 mikrometre kalınlığında ince bir film tabakası oluşturmakta ve bu tabaka pnömosit II hücreleri düzeyinde biraz daha kalın bir yapı göstermektedir.

### 2.5.1. Sürfaktanların Kimyasal Bileşimleri ve Fonksiyonları

Alveoler sıvının yüzey gerilimini azaltarak kollapsı ve ödemi önleyen, gaz alış verişi ile bronşiyal mukusun kayganlığını kolaylaştıran surfaktanlar; protein ve lipidlerin kompleks bir karışımı olup, canlı türüne göre kimyasal bileşimleri az da olsa farklılık gösterebilmektedir (71).

Fosfolipidlerin en büyük komponenti dipalmitol fosfatidilkolin (DPPC) olup ayrıca bazı asit (fosfatidilgliserol, PG; fosfatidilserin, PS; fosfatidilinositol. Pl) ve nötral (fosfatidiletanolamin, PE: sfingomiyelin, S; lizolesitin, LL) fosfolipitler de mevcuttur (73-76).

Yeni doğanlarda (bebek, buzağı, kuzu, tavşan gibi) veya prenatal dönemin sonunda akciğer gelişim derecesinin belirlenebilmesi amacıyla alınan amnion sıvısı ya da akciğer sıvısında DPPC/S oranı tayin edilmektedir. Bu oranın 2'den büyük olması akciğer gelişiminin



normal olduğunun bir göstergesi kabul edilmektedir. Yetişkin insanlarda surfaktan sistemindeki DPPC/S oranını yaklaşık 7 olarak tesbit edilmiştir (77-79).

Fonksiyonel açıdan önemli olan ve surfaktan bileşimine giren başlıca dört protein bildirilmektedir. Bunlar SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılmaktadırlar (3).

### **2.5.1.1. Surfaktan Protein A**

SP-A 248 aminoasitten oluşan büyük bir molekül olup, altı ünitesi ile bir “çiçek buketi’ne benzer. Her ünit üç polipeptitten oluşur. Bunlardan ikisi SP-A1 geni, biri SP-A2 geni tarafından kodlanır.

SP-A’nın surfaktan işlevlerine etkisi, diğer surfaktan proteinlerinden daha az olmasına rağmen tubüler miyelinin bir dantel gibi alveolar yüzeylere yayılmasında önemlidir. Surfaktanı serumda bulunan proteinlerin inaktive edici etkilerinden korur tip II hücrelerde surfaktan salgılanmasını baskılar ve tip II hücrelerin fosfolipid lipozomlarını alımını artırır.

SP-A yalnız surfaktanın oluşmasında değil, akciğerlerin savunmasında da çok önemlidir. SP-D ve SP-A, kapsüllü bakterilerin bağlanması, alveolar makrofajların antibakteriyel etkilerinin kuvvetlendirilmesi, virusların opsonizasyonu, *Pneumocytis carinii*’nin fagositozunun artmasında çok etkilidir. Bunun yanı sıra bazı nötrofil işlevlerini baskılayarak, akciğerlerin enflamatuvar cevabının düzenlenmesini sağlar; aşırı enflamatuvar cevabı önler. Ayrıca zamanla yapı ve işlevi bozulan surfaktanın tip II hücrelere alınarak yeniden surfaktan yapımında (recycling) kullanılmasında ve plasma proteinlerini inaktive ederek surfaktanın inaktivasyondan korunmasında önemlidir (80-82).

Konjenital olarak SP-A yapamayan (knockout) farelerin alveollerinde tubüler miyelin yapılamasa da akciğer mekaniği ve surfaktan hemostazı normaldir (82-84). Ancak viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim artmıştır (86,87).

SP-A kromozom 10 üzerinde (10q22-q23) bulunan birbirlerine çok yakın ve oldukça polimorfizm gösteren iki fonksiyonel gen (SP-A1 ve SP-A2) tarafından kodlanır. Her genin dört ekzonu vardır ve her ekzon SP-A molekülün farklı bir kesimini kodlar. SP-A alelleri SP-A1 geni için 6An, SP-A2 geni için 1An şeklinde gösterilir. Beş SP-A1 aleli ve altı SP-A2 aleli orta sıklıkta görülürken, tanımlanan 30’dan fazla alel daha az sıklıkta görülür (88,89). Bu

alellerden en sık görülenleri 6A2 ve 1A0 dir. Ancak ilginç olan bu alellerin akciğerlerde SP-A transkripsiyonun düşük düzeyde olmasına yol açarak RDS için yüksek riskli aleller olmasıdır. İkizlerde bunun tersi bir durum söz konusudur; 6A2 ve 1A0 RDS geliştirmeyen ikizlerde daha sıktır (90). Buna karşılık 6A3 RDS için düşük riskli bir alleldir. Bronkopulmoner displazili hastalarda ise 6A6 aleli daha sıktır (88).

### **2.5.1.2.Surfaktan Protein D**

SP- D temel olarak tip II pnömositlerden salgılanmaktadır ve mikroorganizmalara karşı doğuştan var olan savunmada rol oynamaktadır. SP-A gibi kollektinlerden olan SP-D akciğerin enflamatuvar cevabında önemlidir. Ancak SP-A'dan farklı olarak surfaktan özelliği yoktur, ancak tip II hücrelerde surfaktan metabolizmasını etkilediği sanılmaktadır (3-8,91).

SP-D'nin geni onuncu kromozom üzerindedir. Konjenital olarak SP-D eksikliği olan (knockout) farelerde intraalveoler surfaktan klirensi önemli derecede azalmıştır. Bu durumda alveollerin içinde surfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B giderek birikerek alveolar makrofajların aktive olmasına; peribronşöler-perivasküler enflamasyon ve amfizem gelişmesine yol açar. Bu hayvanlarda enfeksiyonlara eğilim de artmıştır(92,93). SP-D'nin sadece periferik akciğer dokusundan salınıyor olması akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımında inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğine dair iyi bir kanıt sağlamaktadır (94).

SP-D'nin bugüne kadar üç tek nükleosid polimorfizmi bildirilmiştir. Yaşamın ilk günlerinde trakeal aspiratlarında SP-D düzeyi düşük olanlarda daha sonra kronik akciğer hastalığı sıklığı artmaktadır (95).

### **2.5.1.3.Surfaktan Protein B**

SP-B, 78 aminoasit büyüklüğünde hidrofobik bir proteindir. Birbirine benzeyen iki polipeptit zincirinden oluşan SP-B, bu özelliği ile lipid tabakalarının birbirlerine iyice tutunmasını sağlar (96-98). Fosfolipidlerinin alveoler yüzeylere adsorpsiyonunun artmasında ve surfaktan stabilitesinde önemlidir. SP-A ile birlikte tubuler myelin yapısına girer ve yüzey gerilimi azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. Bu nedenle tübüler miyelinin

oluşmasında esansiyeldir. Eksikliği ölümcül olduğundan surfaktan işlevi için mutlaka bulunması gerektiği kabul edilir (68-70,99,100).

#### **2.5.1.4. Surfaktan Protein C**

İşlevleri SP-B'ye benzerse de tübüler miyelinin oluşması için esansiyel değildir. Hücre içinde surfaktan kompleksinin işlenmesinde ve surfaktanın stabilizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. SP-C, 35 aminoasitten oluşan küçük bir moleküldür. SP-C yapımında önce bir 191 veya 197 aminoasit büyüklüğünde bir prekürsör molekül, sonra matür molekül yapılır. Bu olaylar için SP-B'nin varlığı gerekir (101).

#### **2.5.2 Sentez ve Sekresyon**

Surfaktan sentez ve sekresyonu izole tip II hücrelerde bağımsız bir mekanizma ile oluştuğu belirlenmişse de, organizmada alveoler hücrelerdeki (pnömosit II, makrofajlar ve klara hücreleri) nükleer olayları aktive eden sitoplazmik reseptör proteinler aracılığıyla gerçekleştirildiği kaydedilmektedir. Sentez için gerekli tiroksin, glukokortikoid ve prostaglandin gibi maddeler prenatal dönemin sonlarına doğru kandan alınarak sitoplazmik reseptörlere bağlanmakta, oluşan kompleks çekirdeğe geçip nükleer aktivasyona neden olmaktadır. Nükleer aktivasyon sonucu DNA'dan sentez için gerekli şifre alınıp m-RNA'lar vasıtasıyla endoplazmik retikulumla götürülmekte, bu arada cAMP enzim sisteminin de devreye girmesiyle mevcut prekürsörlerden (glikoz, kolin, yağ asitleri vb.) fosfolipid sentezi gerçekleştirilmektedir. Sentezlenen fosfolipidler golgi aygıtına geçerek olgunlaştırılmakta ve sitolizomlar içerisinde aktif formlarını kazanmaktadırlar. Bazen sitolizomlar birbirleriyle birleşip hücrenin apikal yüzüne doğru hareket etmekte, mikrovillusların da yardımıyla ihtiyaç halinde alveol yüzeyine salgılanmaktadır. Yüzey surfaktan seviyesi azaldıkça ya da etkisini kaybettiğinde alveoler boşluğu surfaktan salgılanmasına devam edilmektedir. Surfaktanlar alveoler boşluğu salgılanırken ilk önce parmaklık ya da çit benzeri ve tübuler miyelin (TM) adı verilen bir ara formda görülmekte, daha sonra bunların açılması ve yüzeye yayılmasıyla yüzey filmi ekillenmektedir. Yüzey filmin esasını alveoler epitelyumla temasta olan uniform, partikülsüz bir tabaka ile hipofaz adı verilen, strüktürsüz olabildiği gibi akciğer surfaktan sistemiyle ilgili komponentleri (tübuler miyelin, elektrolit, fosfolipid, protein) içerebilen

aküöz bir tabaka oluşturmaktadır. Hipofazdaki yüksek enerjili moleküller yüzey geriliminin azaltılmasından sorumlu olup, burada miseller şeklinde bulunmaktadır. Bu maddelerin hidrofilik grupları hipofaza dönük olup, yağ asitlerinden oluşan hidrofobik grupları ise alveoler boşluğa bakmaktadır. Böylece hipofaz üzerinde monomoleküler bir tabaka oluşturularak hava-sıvı teması önlenmekte ve yüzey geriliminin azaltılması sayesinde alveoler gaz alış verişi kolaylaştırılmaktadır (102-105).

Surfaktan sentez ve ekskresyonu pilokarpin, asetil kolin veya oksijen zehirlenmesi ile artırılabilen, vinblastin, kolşisin veya atropin tarafından azaltılabilmektedir. Bilateral vagotomi surfaktan tabakasını azaltmakta ve sonuçta hiyalin membran oluşumuna neden olmaktadır (102,106-108). Ayrıca lokal bazı kimyasal mediyatörler, muhtemelen pH ve inspirasyon sırasında oluşan mekanik stresin de surfaktan sekresyonu üzerine etkili olabileceği bildirilmektedir (109,110).

Surfaktan gliserofosfolipid ve proteinlerinin sentezinin glukokortikoid, prolaktin, insülin, somatotropin, östrojen, androjen, tiroksin ve katekolaminler tarafından B-adrenerjik resaptörler ve cAMP aracılığıyla düzenlendiği belirtilmektedir (111). Surfaktan miktarı büyük hayvan türlerinde yaklaşık 4ml olarak bildirilmekte olup insanlarda 48 saat, küçük laboratuvar hayvanlarında ise 15 saatlik bir yarı ömre sahiptir (101). Fazla veya inaktif surfaktanların alveoler boşluktan uzaklaştırılması; pnömosit II, diğer epiteliyal hücreler ve makrofajlar tarafından pinositozisle, siliumlar ve intraalveoler basıncın yardımıyla üst solunum yollarına doğru itilmesiyle ya da alveoler epitelyum ve kapiller endoteliumu geçerek kana karışmasıyla olabilmektedir (112).

### **2.5.3 Sigara ve Surfaktan**

Sigara dumanına maruziyet, annenin hamilelikte ya da sonrasında sigara içmesi çocuğun akciğer olgunlaşmasını daha sonra da akciğer işlevlerini olumsuz yönde etkilemekte ve daha şiddetli enfeksiyon geçirmeye neden olmaktadır (113-115). Sigara içiciliğinin lipid peroksidasyon ürünleri ve diğer belirteçleri artırmak suretiyle redoks olayları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sigara ile ilişkili oksidatif stres artışı; antiproteazların inaktivasyonu, havayolu epitel hasarı, artmış mukus sekresyonu, akciğer dokusuna nötrofil geçişinin artışı ve proinflamatuvar belirteçlerin ekspresyonu ile sonuçlanır (116,117).

Surfaktan proteinler doğal immün sisteme ait olan patojen tanıyan almaç olarak işlev görürler. İmmün sistemin patojenle ilk etkileşime geçerek tanımlayan öğeleri oldukları düşünülmektedir Ayrıca makrofajları doğrudan da uyarabilirler (3). Kemotaksisi ve fagositozu arttırırlar, sitokin salınımını düzenlerler (118). Surfaktan alveoler boşluğa ulaşan gazlara ve inhale edilen partiküllere karşı oluşan ilk savunma basamağıdır. Mekanik bariyer oluşturma etkilerinden başka makrofaj aktivitesini artırarak veya oksidan gazlara karşı antioksidan etki göstererek yabancı partiküllerin eliminasyonunda aktif rol oynar (119).

Sigara içimi ile alınan partiküllerin surfaktanın yüzey film tabakası ile etkileştiği ve maksimum yüzey alanını azaltarak aktif yapıyı değiştirdiği tesbit edilmiştir. Sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların akciğer lavajlarında surfaktan materyalinde azalma ve Tip II hücrelerinede progresif hasar saptanmıştır (10,11). Sürekli olarak maruz kalınan, özellikle yüksek fibrojenik potansiyeli olanlar, surfaktan üretimini uyarır. Slika tozları Tip II hücrelerinede hipertrofi ve hiperplazinin de eşlik ettiği surfaktan fosfolipidleri ve SP-A içeriğinde artışa ve SP-D birikimine neden olur (120,121). Surfaktan bileşenlerindeki düzensiz artışların da surfaktan fonksiyonlarına olumsuz etki edebileceği bildirilmektedir. Serum SP-D konsantrasyonları KOAH hastalarında artmıştır ve CRP'ye göre hastalık şiddeti ve semptomlar ile daha fazla ilişkilidir. SP-D'nin sadece periferik akciğer dokusundan salınıyor olması akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımında inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğine dair iyi bir kanıt sağlamaktadır (3)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2012-Eylül 2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi genel çocuk polikliniğine başvuran kronik hastalığı olmayan, sigara dumanına maruz kalan 51 çocuk ve sigara dumanına maruz kalmayan 28 çocuk çalışmaya alındı. Kendisi içmediği halde çevresel sigara dumanına maruz kalanlar (ailesinde günde en az 1 adet sigara içilen veya en az 2 saat süreyle çevresel sigara dumanına maruziyeti olanlar) pasif içici, ailesinde hiç sigara içilmeyen ve sigara dumanına maruz kalmayanlar ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışma kontrollü, kesitsel olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmaya alınan çocukların velilerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Veriler araştırmacının kendisi tarafından, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplandı. Çocukların ebeveynlerine çalışma anlatılmış, kendilerine anketle bazı sorular sorulup, çocuklarından kan ve idrar örneği alınacağı bildirilmiştir. Hazırlanan anket formunda; görüşme yapılan kişinin çocuğa yakınlık derecesi, sosyo ekonomik durumu, demografik bilgiler sorgulandı. Annenin gebelikte sigara içip içmediği, babanın sigara içip içmediği, içiyorsa miktarı, evde anne ve babadan başka sigara içen olup olmadığı, içiliyorsa - miktarı, evde günde içilen toplam sigara miktarı, evin ısıtılmasının şekli, çocukta ve ailesinin diğer bireylerinde sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir durum var olup olmadığı soruldu. Uygulanan anket formu Ek 1'de sunulmuştur. Tüm çocukların vücut ağırlığı ve boyları ölçüldü.

#### 3.1. Test Prensibi

Tüm çocuklardan idrar örnekleri steril ve kapaklı idrar kaplarına alınmıştır (idrar kotinin düzeyleri için). Aynı sırada heparin ile yıkanmış tüplere alınan 5'cc'lik kan örnekleri surfaktan protein A ve D çalışılmak üzere alındı. Alınan kan örnekleri 10 dakika 3000 rpm 'de santrifüj edildi ve ayrılan serumlar çalışma tarihine kadar -80 °C'de saklandı.

İdrar kotinin düzeylerinin tayini, ROCHE HITACHI 912 marka cihaz ile enzimimmunassay (EIA) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Kotinin düzeyleri ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

Serum surfaktan protein A ve serum surfaktan D düzeyleri “BioVendor Research and Diagnostic Products” marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

### **3.2. İstatistiksel Analizler**

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 18 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analiz programı kullanıldı. One-sample Kolmogorov–Smirnov testi ile parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın kotinin sonuçları hariç diğerlerinin normal olduğu görüldü. Normal dağılım göstermeyen kotinin için median  $\pm$  interquartile range (Iqr) kullanıldı. Diğer parametreler için mean  $\pm$  standart sapma (SD) olarak sonuçlar verildi. Hasta ve kontrol grubunda kotinin hariç parametrelerin karşılaştırılmasında *Independent Samples t test* ve *Chi-Square Test* kullanıldı, normal dağılım göstermeyen kotinin için Man Whitney U Testi kullanıldı. İlişki analizinde ise Pearson’s korelasyon testleri kullanıldı. P değeri 0.05’den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 79 çocuk dahil edildi. Çocuklar, sigara dumanı maruziyetine göre iki gruba ayrıldı. Sigara dumanı maruziyeti olmayan grupta 14'ü kız (%50) ve 14'ü erkek (%50), toplam 28 çocuk, çevresel tütün dumanı maruziyeti olan grupta 26'sı kız (%50,9) ve 25'i erkek (%49,1), toplam 51 çocuk çalışmaya alındı. Gruplar arasındaki çocukların cinsiyet oranları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,56$ ) (Tablo1).

Gruplar arasındaki yaş, ağırlık, boy, BMI oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her iki gruba ait antropometrik veriler Tablo 1'de verilmiştir

**Tablo 1.** Grupların ortalama yaş, ağırlık, boy ve BMI değerlerinin karşılaştırılması

	Sigara dumanına maruz kalan n:51	Sigara dumanına maruz kalmayan n:28	<i>p</i>
Cinsiyet (E/K)	25/26	14/14	0,56
Yaş (yıl)	2,6±1,79 <sup>a</sup>	2,3±1,77 <sup>a</sup>	0,80
Ağırlık (kg)	10,7±3,7 <sup>a</sup>	10,5±4,5 <sup>a</sup>	0,93
Boy (cm)	84,13±15,12 <sup>a</sup>	82,13 ±18,23 <sup>a</sup>	0,82
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14,8±0,85 <sup>a</sup>	15,02±0,52 <sup>a</sup>	0,34

<sup>a</sup> Ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

Ortalama idrar kotinin düzeyi sigara dumanına maruz kalan grupta sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak ölçüldü. ( $p<0,001$ ). (Tablo 2)

Ortalama serum SP-A düzeyi sigara dumanına maruz kalan grupta kalmayan gruba göre yüksek bulundu. SP-D düzeyi ise sigara dumanına maruz kalan grupta kalmayanlara göre yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,067$ ) (Tablo 2).

Sigara dumanına maruz kalan grubun ortalama kotinin düzeyi ile SP-A düzeyi arasında korelasyon saptandı ( $r=0,257$ ,  $p=0,02$ ). SP-D için korelasyon saptanmadı ( $r=-0,06$ ,  $p=0,67$ ).



Sigara dumanı maruziyetine göre çocukların ortalama idrar kotinin düzeyi ile SP-A ve SP-D değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Grupların idrar kotinin, SP-A ve SP-D değerleri

	SDM kalan n:51	SDM kalmayan n:28	<i>P</i>
SP-A (U/L)	2,64±0,78 <sup>a</sup>	2,2±0,76 <sup>a</sup>	0,033
SP-D (U/L)	13,5±3,6 <sup>a</sup>	12,1±2,8 <sup>a</sup>	0,067
Kotinin (ng/ml)	622,27±600,66 <sup>a,b</sup>	4,25±7,5 <sup>a,b</sup>	<0,001

<sup>a</sup> Ortalama ± SS olarak verilmiştir.

<sup>b</sup> Man Whitney U Testi kullanıldı

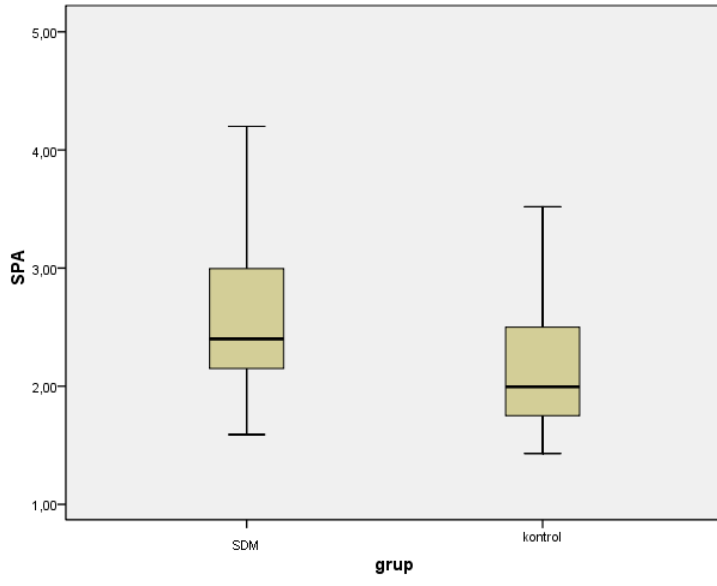
SP-A düzeyleri 10 adet/gün den fazla sigara içilen ortamda bulunanlarda 10 adet/gün den az içilen ortamda bulunan lardan daha yüksek olarak tesbit edildi. İstatistiksel olarak SP-A anlamlı olarak tesbit edildi.

SP-D düzeyleri 10 adet/gün den fazla sigara içilen ortamda bulunanlarda 10 adet/gün den az içilen ortamda bulunan lardan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 3)

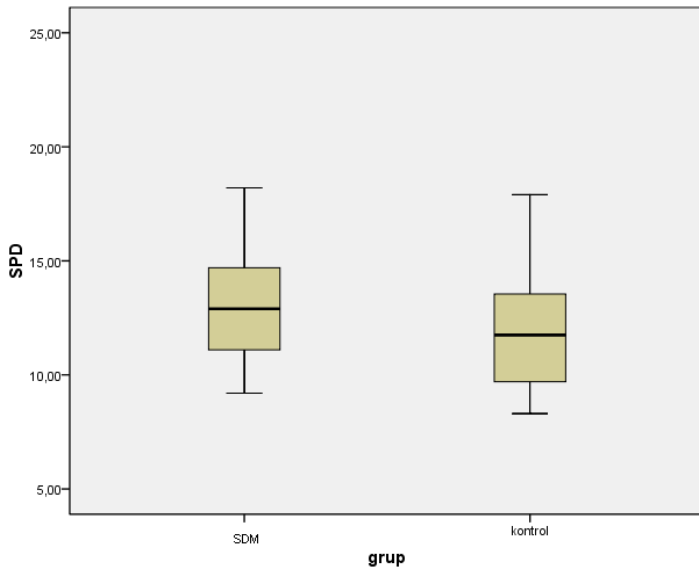
**Tablo 3.** İçilen sigara sayısına göre SP-A ve SP-D düzeyleri

Sigara	10 adetten fazla n:15	10 adetten az n:32	<i>P</i>
SP-A (U/L)	3,49±0,8 <sup>a</sup>	2,3±0,45 <sup>a</sup>	<0,001
SP-D (U/L)	14,5±3,9 <sup>a</sup>	13,2±3,4 <sup>a</sup>	0,248

Grupların sigara dumanına maruziyetine göre SP-A ve SP-D düzey grafikleri Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 1**



**Şekil 2**

## 5. TARTIŞMA

Sigara dumanına maruziyet, tıbbi sonuçlarından, sosyolojik ve hukuki boyutlarına kadar çok değişik yönleriyle günümüzde oldukça fazla tartışılan konulardan birisidir. Bu konu, çocukların maruziyeti bakımından ele alındığında genellikle sigara kullanan yakın aile bireyleri yüzünden çocukların sigara dumanına maruz kaldıkları gözlenmektedir. Sigara dumanına maruziyetin derecesine göre çocuklarda çok çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunların başında bebeklerde İUGG, düşük doğum ağırlığı, perinatal ve neonatal ölüm oranı, akciğer fonksiyonlarında azalma, bronşit, pnömoni, astım, otitis media, nörogelişimsel gecikmeler, davranış problemleri, okul başarısında azalma ve ani bebek ölümleri gelmektedir (34, 37, 38, 42,116).

Kollektinlerden olan SP-A ve SP-D akciğerin immün ve enflamatuvar cevabını düzenlemeye katkı sağlayan ve inhale mikroorganizmalar ve allerjenlere karşı doğal bağışıklık sisteminde önemli bir role sahip olan proteinlerdir. Hem viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, hem de apoptotik hücrelere karşı korumada rol oynarlar (3-8,91). Konjenital olarak SP-D eksikliği olan (knockout) farelerde intraalveoler surfaktan klirensi önemli derecede azalmıştır. Bu durumda alveollerin içinde surfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B giderek birikerek alveolar makrofajların aktive olmasına; peribronşioler-perivasküler enflamasyon ve amfizem gelişmesine yol açar (92,93).

Tüm oksidan maddeler direk ve indirekt olarak serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Güçlü oksidan seviyenin olması düşük antioksidan seviyelere neden olur. Düşük antioksidan seviyenin oluşması birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Plazmada birçok antioksidan madde bulunmaktadır. TAS'ın antioksidanların hepsini temsil ettiği bildirilmiştir (122,123). Shermatov K ve ark.(124) tarafından yapılan çalışmada sigaranın çocuklarda pasif içiciliğe bağlı DNA hasarına yol açtığı gösterilmiştir.

Sigara içimi ile alınan partiküllerin surfaktanın yüzey film tabakası ile etkileştiği ve maksimum yüzey alanını azaltarak aktif yapıyı değiştirdiği tesbit edilmiştir. Sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların SP-A ve SP-D nin salgılandığı Tip II hücrelerinde progresif hasar ve akciğer lavajlarında surfaktan materyalinde azalma saptanmıştır (10,11).

Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan grupta, serum SP-A düzeyi sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum SPD düzeyi ise

sigaraya maruz kalan grupta yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar sigara dumanına maruz kalan çocuklarda serum SP-A ve SP-D düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. O nedenle sonuçlarımızı benzer bir çalışma ile değerlendiremedik. Fakat daha önce yapılan birkaç çalışmada sigara içen yetişkinlerde BAL sıvısı ve serumda SP-A ve SP-D düzeyi değerlendirilmiştir.

Lomas DA ve arkadaşları (129) tarafından yapılan çalışmada serum SP-D konsantrasyonları sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

El- Deek SE ve arkadaşları (125) KOAH hastalarında serum SP-D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Ayrıca sigara içen KOAH'lılarda sigara içmeyen KOAH'lılara göre serum SP-D seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak, akciğer fonksiyon testleri ile serum SP-D düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bu veriler serum SP-D düzeyinin KOAH ilerlemesini izlemek için umut verici bir biomarker olduğunu düşündürmektedir (122,125).

Özyürek BA ve arkadaşları (131) tarafından yapılan çalışmada sigara maruziyetinin BAL da SP-D düzeyini azaltırken serum SP-D düzeyini yükselttiği tespit edilmiştir. Aktif sigara içen ve inhaler kortikosteroid kullanmayanlarda indükte balgamda SP-D düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu sonuç KOAH patogenezinde hava yolu inflamasyonunun önemine işaret etmektedir. Serum SP-D düzeyi yüksek olan KOAH'lı hastalarda 6 aylık dönemde KOAH atak sıklığının arttığı tesbit etmiştir.

Haeberle HA ve arkadaşları (126) bronkoalveoler lavaj sıvısında SP-A ve SP-D düzeylerini RSV'li hastalarda kontrol gurubundaki hastalara göre daha düşük düzeyde saptamışlardır. RSV'li ventilatöre bağlanan daha ağır hastalardan alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında SP-A, B ve D düzeylerinin bağlanmayanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir.

Bu şiddetli enfeksiyon akciğerlerde viral persistansın uzamasına bağlıdır ve sürfaktan proteinler ile viral klirensin ilişkili olduğunu göstermektedir (127,128).

Akut faz reaktanlarından SP-A ve SP-D düzeyleri akciğer inflamasyonu ve akciğer hasarı olan hastalarda artmıştır. Tip II pnömositlerden salınan SP-A ve SP-D sadece akciğerden salındığı için akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşıma yayıldığı tezini desteklemektedir (80-82, 137).

Bizim çalışmamızda sadece serum düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamız sağlıklı çocuklarla yapıldığı için etik olarak bronkoskopi yapılması mümkün olmadığından BAL da SP-A ve SP-D düzeyi bakılmadı.

Literatürde bizimkine benzer şekilde sadece serum düzeyini değerlendiren çalışmaların yanında hem BAL hem serum düzeyini değerlendiren çalışmalar vardır (129,130).

Fazla veya inaktif surfaktanların alveoler boşluktan uzaklaştırılması; pnömosit II, diğer epiteliyal hücreler ve makrofajlar tarafından pinositozisle, siliumlar ve intraalveoler basıncın yardımıyla üst solunum yollarına doğru itilmesiyle ya da alveoler epitelyum ve kapiller endoteliumu geçerek kana karışmasıyla olabilmektedir (112). SP-A ve SP-D'nin sadece periferik akciğer dokusundan salınıyor olması akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşıma yayıldığı tezini desteklemektedir (94). Bu bilgiler ışığında serum düzeyi BAL'daki düzeyle ilişkili olduğu için serumda bakılması SP-A ve SP-D düzeyini göstermesi açısından yeterli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle SP-A ve SP-D değerlerimizin güvenilir bilgi verdiğini düşünüyoruz.

Sigara dumanına maruziyetin derecesi ile serum SP-A ve SP-D düzeylerinin ilişkisini değerlendirmek için serum SP-A ve SP-D düzeyi ile içilen sigara sayısı arasındaki korelasyona bakmayı amaçladık. Fakat içilen sigara sayısı ankete dayalı öğrenildiği için 10 adet/gün üstü ve altı diye alındı. Çalışmamızda Serum SP-A düzeyi 10 adet/gün den fazla sigara içilen ortamda bulunanlarda 10 adet/gün den az içilen ortamda bulunanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi. SP-D yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ayrıca sigara dumanına maruziyeti objektif bir kriteri olan idrar kotinin düzeyi ile serum SP-A düzeyi arasında korelasyon vardı.

Lomas DA ve arkadaşları (129) tarafından yapılan çalışmada sigara tüketimi (paket yıl) ve serum SP-D düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir.

Bu bulgular bize sigara dumanına maruziyetin derecesi ile artan inflamasyona bağlı olarak antiinflamatuvar yanıtın belirteci olan serum SP-A düzeyinin arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda sigara dumanı maruziyetini değerlendirmek için anket ve idrar kotinin seviyelerin ölçümü yapılmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalarda ebeveynlerin çocukların sigara dumanı maruziyeti konusunda verdikleri bilgilerin, çocukların idrarında ölçülen kotinin düzeyi ile korele olmadığı, bu nedenle bu bilgilerin tek başına yeterli olamayacağı bildirilmiştir (132,133).

Karadağ A ve ark. (134) astım atağı ile başvuran çocukların ebeveynlerine uyguladıkları ankette verilen cevaplarla, çocukların idrarında ölçülen kotinin düzeyinin uyumlu olmadığını, dolayısıyla çocukların sigara maruziyeti konusunda ebeveynlerden alınan bilgilerin fazla güvenilir olmadığını vurgulamışlardır.

Bu sonuçlar çocuklarda sigara dumanı maruziyeti belirlenirken ailelerin verdiği bilgilerle birlikte objektif bir kriter olan kotinin seviyesinin çalışılması gerekliliğinin ortaya koymaktadır.

Çobanoğlu N ve ark.'nın (135) 9-12 yaş grubunda yapmış oldukları bir çalışmada babaları sigara içen öğrencilerin idrar kotinin düzeyleri babaları sigara içmeyen çocuklarda saptanmış kotinin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir.

Irvine L ve ark. (136) çocuklarda evde içilen sigara sayısı ve evde sigara içen kişi sayısı ile kotinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da sigara dumanına maruz kalan grubun idrardaki kotinin düzeyleri, sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek ölçüldü.

Sonuç olarak çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar sigara dumanına maruz kalan çocuklarda serum SP-A ve SP-D düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Sigaranın akciğerde doğal immünitinin en önemli maddelerinden olan SP-A ve SP-D düzeylerini etkilediğini, ayrıca oluşturduğu akciğer inflamasyonuna yanıt olarak serum SP-A ve SP-D düzeylerinde yükselmeye sebep olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Sigara dumanına maruziyetin objektif bir göstergesi olan kotinin de bulguların güvenilirliğini sağlaması açısından değerlidir.

Ekonomik sebeplerden dolayı çalışma gurubu kısıtlı tutuldu. Serum SP-D düzeyinin yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmamasının olgu sayısı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Yapılacak başka çalışmalarla bu bulgun desteklenmesi yararlı olacaktır. Uzun izlemlerle bu çocukların tekrar incelenmesinin bulgularımızın değerlendirilmesi açısından önemli olacağını düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan çocuklarda maruziyet derecesinin objektif bir kriteri olan idrar kotinin düzeyi ile akciğerin immün sisteminde önemli kollektinlerden olan SP-A ve SP-D düzeyleri araştırıldığı ilk çalışmadır.

Bu çalışmada sigara dumanına maruz kalan çocuklarda akciğerin immün cevabında önemli kollektinlerden olan SP-A ve SP-D düzeylerinin sigara dumanına maruz kalmayan çocuklara göre yüksek olması sigara dumanına maruz kalanlarda akciğer inflamasyonu ve akciğer hasarı olduğu ve akciğerdeki inflamasyona yanıt olarak artıkları şeklinde yorumlanabilir.

Ebeveynlerin çocukların sigara dumanına maruziyeti konusunda verdikleri bilgilerin, çocukların idrarında ölçülen kotinin düzeyi ile korele olmaması, bu bilgilerin tek başına yeterli olamayacağı çalışmamızla desteklenmiştir.

Son olarak, sigara dumanından arındırılmış yaşam alanlarının çocuklar için sağlanması şarttır. Çocukların bu kontaminanta maruz kalmalarının önlenmesi; bu konuda daha uygulanabilir yasal ve idari önlemlerin alınmasına, sorunların tespitine yardımcı ileri laboratuvar tekniklerinin geliştirilmesine /kullanılmasına ve çocukların sağlığı ile uğraşanların bu konuda kamuoyunu yeterince bilgilendirmesine bağlıdır.



## 7. EKLER

### 7.1. Anket Formu

Görüşme Yapılanın Araştırmaya Katılacak Çocuğa Yakınlık Derecesi:

Anne            Baba            Diğer Ebeveyn (ise açıkça belirtiniz: .....)

Adı ve Soyadı:

Çocuğun Adı ve Soyadı:

Görüşme Tarihi:

Telefon:

Boy:

Kilo:

Akraba evliliği: 1. derece    2. derece    3. derece    Yok

1- Çocuğun yaşı:

2- Çocuğun cinsiyeti:

3- Kardeş sayısı:

4- Annenin öğrenim durumu: 1. Okur-yazar değil    4. Ortaokul mezunu

2. Okur-yazar            5. Lise mezunu

3. İlkokul mezunu            6. Üniversite-yüksekokul mezunu

5- Babanın öğrenim durumu: 1. Okur-yazar değil    4. Ortaokul mezunu

2. Okur-yazar            5. Lise mezunu

3. İlkokul mezunu            6. Üniversite-yüksekokul mezunu

6- Annenin işi: 1. Ev hanımı    2. Gelir getiren bir işte çalışıyor

7- Babanın işi:

8- Ailenin aylık ortalama geliri kaç TL?

1- 500 veya altında      2- 501-1000 □ TL      3- 1001-1500 TL

4- 1501-2000 TL      5- 2000 ustu

9- Çocuğa hamile iken sigara içme durumu: 1. Hiç içmemiş      2. Düzenli kullanmış

3. Yanında sürekli sigara içilmiş 4. Ara sıra içmiş

10- Yaşanılan evin tipi: 1. Apartman dairesi      2. Gecekondu

11- Evde yaşayan kişi sayısı:

12- Çocuğun bulunduğu ortamda sigara içme durumu: 1. Kesinlikle içilmez 2. Ara sıra içilir

3. Balkonda ya da evin diğer bölümlerinde sigara açılıyor

- Sadece anne: ....tane/gün

- Sadece baba: ....tane/gün

- Her ikisinde: ....tane/gün

- Diğer: ....tane/gün

14- Evinizin ısıtma sistemi nedir?

1- Kömür sobası    2- Odun sobası    3- Doğal Gaz □    4-Elektrikli ısıtıcı

5- Merkezi Kalorifer    6- Kat Kaloriferi    7-Diğer (belirtiniz.....)

15- Sizce çocuğunuz herhangi bir şekilde sigara dumanına maruz kalıyor mu?

1- Evet    2- Kesinlikle hayır    3- Bilmiyorum/ herhalde oluyordur

16- Çocuğunuzun sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var mı?    1- Yok    2- Var .....

17- Çocuğun anne, baba ve kardeşlerinde sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var mı?    1- Yok    2- Var .....

## KAYNAKLAR

- 1) Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, Overvad K, et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health*. 2007;6:1-7.
- 2) Neri M, Ugolini D, Bonassi S, Fucic A, Holland N, Knudsen LE, et al. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutat Res*. 2006;612(1):14-39.
- 3) Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, et al. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis* 1999; 180: 2009-13.
- 4) Harris J, Werling D. Binding and entry of respiratory syncytial virus into host cells and initiation of the innate immune response. *Cell Microbiol* 2003
- 5) Meyer KC, Zimmerman J. Inflammation and surfactant. *Paediatr Resp Rev* 2002; 3: 308-14.
- 6) Wright JR. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J Clin Invest* 2003; 111: 1453-5.
- 7) McCormack FX, Whitsett JA. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. *J Clin Invest* 2002; 109: 707-12
- 8) Hansen S, Lo B, Evans K, Neophytou P, Holmskov U, Wright JR. Surfactant protein D augments bacterial association but attenuates major histocompatibility complex class II presentation of bacterial antigens. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36: 94–102.

- 9) Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri RA, Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2008; 8: 13-4.
- 10) Dethloff LA, Gilmore LB, Gladen BC, George H, Cbabbra CS, Hook GER. Effects of silica on the composition of pulmonary extracellular lining. *Toxicol Appl pharmacol* 1986;84: 66-83
- 11) Baughman RP, Stein E, MacGee J, Rashkin M, Sahebji H. Changes in fatty acids in phospholipids of the bronchoalveolar fluid in bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Clin Chem* 1984;30: 521-3
- 12) US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General – Executive summary. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2006. **Sayfa no, baskı no**
- 13) World Health Organization. WHO REPORT on the global TOBACCO epidemic, Warning about the dangers of tobacco 2011
- 14) Passive smoking and children. A report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London, RCP, 2010
- 15) Ten Great Public Health Achievements United **States, 2001-2010.**
- 16) Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ.* 2004; 328(7433): 217–9
- 17) Türkiye İstatistik Kurumu, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, **2012**
- 18) <http://www.cdc.gov/tobacco/global/GYTS/factsheets/2003/pdf/TurkeyFactsheet2003>.

- 19) <http://www.euro.who.int/pubrequest>. The European Tobacco Control Report 2007.
- 20) Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In *The Impact of Air Pollution on Respiratory Tract*. Monograph 21, Vol 7. ERS Journals LTD. 2002; 161- 80.
- 21) *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans* IARC, Lyon, France, 2003. Vol 88,
- 22) Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-28.
- 23) Ambrose JA, FCCC, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1731-3.
- 24) Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds.). *Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 6th edition, 2001;1010-40.
- 25) Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 29-32.
- 26) Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. Voelkel NF, MacNee W (Eds.). *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc 2002;90-113.
- 27) World Health Organization website. [View website](#). Accessed 25 February 2010.
- 28) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Youth Tobacco Surveillance, 2000–2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, 2008, 57: 1–21.
- 29) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11): 2011-29

- 30) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses – United States, 2000–2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57: 1226–8.
- 31) **Lifting the smokescreen: 10 reasons for a smoke free Europe. Brussels, The Smoke Free Partnership, 2006**
- 32) National Toxicology Program. 10th Report on Carcinogens. Washington DC: USA Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2002.
- 33) Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. *Hum Biol.* 1994;66: 1059–92.
- 34) Ana Florescu, Roberta Ferrence, Tom Einarson, Peter Selby and Gideon Koren. Methods for Quantification of Exposure to Cigarette Smoking and Environmental Tobacco Smoke: Focus on Developmental Toxicology. *Ther Drug Monit* 2009;31: 14–30
- 35) DHHS US. Women and smoking: a report of the surgeon general. *Mayo Clin Womens Healthsource*. 2001;5: 3.
- 36) Environmental Tobacco Smoke Air Quality Guidelines -Second Edition WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000 Erişim adresi: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
- 37) Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health*. 1996;11: 89–100.
- 38) Weitzman M, Byrd RS, Aligne CA, Moss M. The effects of tobacco exposure on children’s behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and Public health policy and future research. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24: 397–406.

- 39) Halterman JS, Borrelli B, Tremblay P, Conn KM, Fagnano M, Montes G, et al. Screening for environmental tobacco smoke exposure among inner-city children with asthma. *Pediatrics*. Dec 2008;122 (6):1277-83.
- 40) Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21: 121-37.
- 41) Mackay J, Eriksen M. Tobacco Atlas. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas10>.
- 42) Hammaren-Malmi S, Tarkkanen J, Mattila PS. Analysis of risk factors for childhood persistent middle ear effusion. *Acta Otolaryngol* 2005;125(10):1051-4
- 43) Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax*. 1998;53: 884–93.
- 44) Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002;62 Suppl 2: 1-9.
- 45) Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*. 1997;10: 2384–97.
- 46) N Y Acad Sci Woodward A, al-Delaimy W. Measures of exposure to environmental tobacco smoke. Validity, precision, and relevance. *Ann*. 1999;895:156–72.
- 47) Chen R, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H. Measurement of passive smoking in adults: self-reported questionnaire or serum cotinine? *J Cancer Epidemiol Prev*. 2002;7: 85–95.
- 48) Britton GR, Brinthaup J, Stehle JM, James GD. Comparison of self-reported smoking and urinary cotinine levels in a rural pregnant population. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33: 306–11.

- 49) Webb DA, Boyd NR, Messina D, Windsor RA . The discrepancy between self reported smoking status and urine cotinine levels among women enrolled in prenatal care at four publicly funded clinical sites. *J Public Health Manag Pract.* 2003;9: 322–5.
- 50) Callais F, Momas I, Roche D, Gauvin S, Reungoat P, Zmirou D. Questionnaire or objective assessment for studying exposure to tobacco smoke among asthmatic and healthy children: The French VESTA Study. *Prev Med.* 2003;36: 108–13.
- 51) National Cancer Institute (1999). *Smoking and Tobacco Control Monograph 10: Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke.* Bethesda, MD: NCI. Retrieved August 30, 2004, Erişim adresi: <http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/10>
- 52) Shields PG. Tobacco smoking, harm reduction, and biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94: 1435–44.
- 53) Hatsukami, D. K. Hecht, S. S. Hennrikus, D. J. Joseph, A. M. & Pentel, P. R. Biomarkers of tobacco exposure or harm: application to clinical and epidemiological studies. 25–26 October 2001, Minneapolis, Minnesota. *Nicotine Tob Res.* 2003;5: 387–96.
- 54) Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health.* 1987 Nov; 77(11):1435–8. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
- 55) Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev.* 1996;18: 188–204.
- 56) Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care.* 1999;26: 611–31.
- 57) Wong GC, Berman BA, Hoang T, Bernaards C, Jones C, Bernert JT: Children’s exposure to environmental tobacco smoke in the home: Comparison of urine cotinine and parental reports. *Archives of Environmental Health.*, 2002;57(6):584-90.



58) US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: EPA, 1992. (Publication EPA/600/6-90/006F.)

Erişim adresi: <http://www.epa.gov/smokefree/publications>

59) Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Ther Drug Monit. Şub 2009, 31 (1) :14-30.

60) Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addition. N Engl J Med. 1988;319:1318–30.

61) OEHHA. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. California Environmental Protection Agency. Tob Control. 1997;6: 346–53.

62) EPA California. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. 2005 Erişim adresi: <http://ash.org/CAEPAProposal>.

63) Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. Biomarkers. 2003;8: 187–203.

64) Matt G.E., Wahlgren D.R., Hovell M.F. Zakarian JM, Bernert JT, Meltzer SB, et al.: Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: Empirical findings and discussion. Tob. Control. 1999;8: 282-9

65) Florescu A, Ferrence R, Einarson TR, Selby P, Kramer M, Woodruff S, et al. Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates: systematic review and meta-analysis. Ther Drug Monit. 2007;29: 437–46.

66) Dhar P. Measuring tobacco smoke exposure: quantifying nicotine/cotinine concentration in biological samples by colorimetry, chromatography and immunoassay methods. J Pharm Biomed Anal. 2004;35: 155–68.

- 67) Hansen T, Corbet A. Lung Development and Function. In: Avery. s Diseases of The Newborn. Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Seventh Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998: 541-51.
- 68) Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. Clin Perinatol 1993; 20: 791-811.
- 69) Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant Replacement Therapy. Ped Clin North Am 1993; 45: 549-72.
- 70) Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. Clin Perinatol 1993; 20: 683-96.
- 71) Kishore, U. Reid, K.B.M., 2001. Structures and functions of mammalian collectins. In: Crocker, P. (Ed.), Mammalian Carbohydrate Recognition Proteins. Results and Problems in Cell Differentiation Series, vol. 33, Springer, Berlin, pp. 225–48.
- 72) Enhorning G. Surfactant in airway disease. Chest 2008;133:975– 80.
- 73) Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan 20; (1): CD001079.
- 74) Halliday HL. Surfactants: past, present and future. J Perinatol. 2008; 28 (Suppl 1):47-56.
- 75) Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. Biol Neonate 2006; 89: 323-9.
- 76) Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4:CD003063.

- 77) Korfhagen TR, Bruno MD, Ross GF, et al. Altered surfactant function and structure in SP-A gene targeted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9594-9.
- 78) Ikegami M, Korfhagen TR, Whitsett JA, Bruno MD, Wert SE, Wada K, et al. Characteristics of surfactant from SP-A deficient mice. *Am J Physiol* 1998; 275: 247-54.
- 79) Ikegami M, Korfhagen TR, Bruno MD, Whitsett JA, Jobe AH. Surfactant metabolism in surfactant protein A deficient mice. *Am J Physiol* 1997; 272: 479-85.
- 80) Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, Shrive AK, Ghai R, Karman MF, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol* 2006;43: 1293–315.
- 81) van deWetering JK, van Golde LMG, Batenburg JJ. Collections— players of the innate immune system. *Eur J Biochem* 2004;271: 1229–49.
- 82) Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 2005;5: 58–68.
- 83) Floros J, Hoover RR. Genetics of the hydrophilic surfactant proteins A and D. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408: 312-22.
- 84) Hamvas A. Surfactant protein B deficiency: insights into inherited disorders of lung cell metabolism. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27: 325-45.
- 85) Marttila R, Haataja R, Ramet M, Lofgren J, Hallman M. Surfactant protein B polymorphism and respiratory distress syndrome in premature twins. *Hum Genet* 2003; 112: 18-23.

- 86) Haataja R, Rämetsä M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2751-60.
- 87) Kala P, Ten Have T, Nielsen H, Dunn M, Floros J. Association of pulmonary surfactant protein A (SP-A) gene and respiratory distress syndrome: interaction with SP-B. *Pediatr Res* 1998; 43: 169-77.
- 88) Rämetsä M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1569- 79.
- 89) Haataja R, Marttila R, Uimari P, Lofgren J, Rämetsä M. Respiratory distress syndrome: evaluation of genetic susceptibility and protection by transmission disequilibrium test. *Hum Genet* 2001; 109: 351-355.
- 90) Karinch AM, deMello DE, Floros J. Effect of genotype on the levels of surfactant protein A mRNA and on the SP-A2 splice variants in adult humans. *Biochem J* 1997; 321: 39-47.
- 91) Clark JC, Wert SE, Bachurski CJ, Stahlman MT, Stripp BR, Weaver TE, et al., Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7794-7798.
- 92) Noguee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 973-81.
- 93) Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 271-282.

- 94) Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007; 8:7-13.
- 95) Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 2005; 87: 283-287.
- 96) Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, Whitsett JA, Colten HR, et al. Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. *J Pediatr* 1994; 125: 356-61.
- 97) Noguee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-410.
- 98) Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, King E, Trusgnich M, Noguee LM, et al. Populationbased estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000; 105: 538-41
- 99) Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol* 1993; 20: 683-96.
- 100) Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860-3.
- 101) Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, Deutsch G, Noguee LM. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr* 2005; 146: 370-5.
- 102) Kirkland, J.B, Bray. T.M. The Effect of 3-methyl indole on the Quantity and Functional Quality of Lung Surfactant. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1988; 66 (7): 895-900.

- 103) Wirtz, H Schmidt. M. Ventilation and Secretion of Pulmonary Surfactant. *Clin. Invest* 1992; 70(1):3-13.
- 104) Amirkhanian. J.D, Merritt. T.A. The Influence of pH on Surface Properties of Lung Surfactants. *Lung* 1995; 173 (4): 243-54
- 105) Mendelson, C.R. Boggaram, V. Hormonal Control of the Surfactant System in Fetal Lung. *Annu. Rev. Physiol.* 1991; 53: 415-40.
- 106) Wright, J.R. Clearance and Recycling of Pulmonary Surfactant. *Am. J. Physiol.* 1990; 259(1): 1-12.
- 107) Yamada, T. Ikegami, M. Tabor B.I. Jobe. A.H. Effects of Surfactant Protein A on Surfactant Function in Preterm Ventilated Rabbits. *Am. Rev. Respir Dis.* 1990; 142 (4): 749-52.
- 108) Chen, C.M. Ikegami, M. Ueda. T. Polk. D H. Jobe A.H. Exogenous Surfactant Function in very Preterm Lambs with and without Fetal Corticosteroid Treatment. *J. Appl Physiol.* 1995; 78 (3): 955-60
- 109) Mizuno, K. Ikegami, M. Chen, C.M. Ueda, T. Jobe, A.H. Surfactant Protein-B Supplementation Improves In Vivo Function of a Modified Natural Surfactant. *Pediatr. Res.* 1995; 37 (3):271-6.
- 110) Venkitaraman, AR.. Hall, S.B.. Whilsell, J.A., Notter, R.H. Enhancement of Biophysical Activity of Lung Surfactant Extracts and Phospholipid-Apoprotein Mixtures by Surfactant Protein A. *Chem Phys Lipids.* 1990; 56(2-3): 185-94
- 111) Haddad, I.Y. Holm, B.A. Hlavaty, L. Matalon, S. Dependence of Surfactant Function on Extracellular pH: Mechanisms and Modifications. *J. Appl. Physiol.* 1994;76 (2): 657-62.
- 112) Barry. D. Neonatology In the 1990's: Surfactant Replacement Therapy Becomes a

Reality. Clinical Pediatrics. 1991: 30 (3), 167-72.

113) Çokuğraş H. Bronfliyolit tanı ve tedavisi. içinde: Dağlı E, Karakoç F (yazarlar). Çocuk Göğüs hastalıkları İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 133-7.

114) Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. Pediatrics 2008; 122: 1196-203.

115) Hacı Mustafa oğlu M. RSV infeksiyonları. Ankem Derg 2006; 20: 240-7.

116) Van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bonemarrow to chronic cigarette smoking. Eur Respir J 2000; 15: 915-21

117) MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? Trends Mol Med 2001; 7: 55-62.

118) Harris J, Werling D. Binding and entry of respiratory syncytial virus into host cells and initiation of the innate immune response. Cell Microbiol 2003; 5: 671-80.

119) Matalon S, Holm BA, Baker RR, Whitfield MK, Freeman BA, Characterization of antioxidant activities of polmonary surfactant mixtures. Biochim Biophys acta 1990.1035;121-7

120) Wilsher ML, Parker DJ, Haslam PL. Immunosuppression by pulmonary surfactant: mechanisms of action. Thorax. 1990 Jan; 45(1):3-8.

121) Wirtz HRW, Schmidt M. Acute influence of cigarette smoke on secretion of pulmonary surfactant in rat alveolar type II cels in culture. Eur Respir j 1996;9: 24-32

- 122) Schwertner HA. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*. 1998;136(2):383–7.
- 123) Kelly G. The interaction of cigarette smoking and antioxidants. Part III: Ascorbic acid. *Altern Med Rev*. 2003;8: 43–54.
- 124) Shermatov K, Zeyrek D, Yildırım F, Kiliç M, Cebi N, Koçyiğit A. DNA damage in children exposed to secondhand cigarette smoke and its association with oxidative stress. *Indian Pediatr*. 2012 Dec; 49(12): Epub 2012 Jun 10. 958-62.
- 125) El-Deek SE, Makhlof HA, Saleem TH, Mandour MA, Mohamed NA. *Med Princ Pract*. Surfactant protein d, soluble intercellular adhesion molecule-1 and high-sensitivity C-reactive protein as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. 2013;22(5):469-74.
- 126) Haeberle HA, Takizawa R, Casola A, Brasier AR, Dieterich HJ, Van Rooijen N, et al. Respiratory syncytial virus-induced activation of nuclear factor-kappa B in the lung involves alveolar macrophages and Toll-like receptor 4 dependent pathways. *J Infect Dis* 2002; 186: 1199-206
- 127) Monick M, Yarovinsky TO, Power LS, Butler NS, Carter AB, Gudmundsson G, et al. Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin. *J Biol Chem* 2003; 278: 53035-44.
- 128) Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Klaavuniemi T, Haataja R, et al. Surfactant protein D polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002; 51: 696-9.
- 129) Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE: Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2009, 34: 95-102.



- 130) Sørensen GL, Hjelmberg JB, Kyvik KO, Fenger M, Høj A, Bendixen C, et al: Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006, 290(5):1010-17
- 131) Ozyurek BA, Ulasli SS, Bozbas SS, Bayraktar N, and Akcay S Value of serum and induced sputum surfactant protein-D in chronic obstructive pulmonary disease *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013, 8:36
- 132) Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(7): 705-9
- 133) Cornelius MD, Goldschmidt L, Dempsey DA Environmental tobacco smoke exposure in low-income 6-year-olds: parent report and urine cotinine measures. *Nicotine Tob Res.* 2003; 5(3): 333-9.
- 134) Karadag B, Karakoc F, Ceran O, Ersu R, Inan S, Dagli E. Does passive smoke exposure trigger acute asthma attack in children? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003; 31(6): 318-23.
- 135) Cobanoglu N, Kiper N, Dilber E, Gurcan N, Gocmen A, Ozcelik U, et al. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in children. *Inhal Toxicol.* 2007; 19: 779-85
- 136) Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feyerabend C, et al. What determines levels of passive smoking in children with asthma? *Thorax* 1997; 52: 766-9.
- 137) Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.