

# Diabetes Mellitus ve Fetal Akciğer Matürasyonu

Yalçın KİMYA, Candan CENGİZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Embrionik dönemde başlayan fetal akciğer gelişimi, ektrauterin yaşamda gerekli, etkin gaz değişimini oluşturabilecek duruma kadar devam eder. Akciğerlerin yapısal gelişiminin yanında doğumdan sonra ilk solunumun başlaması ve devamı için gerekli fizyolojik ve mekanik olayların bilinmesi, erken neonatal dönemdeki solunum problemlerinin yönetiminde önemlidir.

Son kabul edilen terminolojiye göre insan akciğerleri başlıca dört gelişim evresinden geçmektedir <sup>(1)</sup>.

**Embrionik dönem:** Gebeliğin 4. haftasında akciğer tomurcuklarının belirmesiyle başlar. Sekizinci haftada segmental bronşların oluşmasına kadar devam eder.

**Pseudoglandüler dönem:** 8-16. haftaları kapsar. Gevşek mezenşim dokusu içinde progresif bronşial dallanma ile karakterizedir.

**Kanaliküler dönem:** 16-24. haftalar arasında tamamlanır. Bu dönemde asinusların potansiyel gaz değişim yüzeylerinin progresif gelişimi oluşur. Asinuslar terminal bronşiolere bitişik, distal respiratuar ünitedir. Vaskülarizasyon bronşlardan başlayarak periferik doğru ilerler. Hava yolu epiteli de buna benzer şekilde merkezden periferik doğru farklılaşır. Trakea ve bronş epitelinin matür olduğu dönemde, distal hava yolları küboidal undifferansiye epitel ile döşelidir <sup>(2)</sup>. Yirmi-yirmiikinci haftalarda primitif alveoller, tip II. epitelyal hücrelerin prekürsörleri olan fazla miktarda sitoplazmik glikojen ihtiva eden hücreler ile döşelidirler. Bu hücreler 22-24. haftalara doğru, progressif olarak, intrasellüler surfaktan ve lameller cisimler depolamak üzere farklılaşır. Yapılan araştırmalarda akciğerlerin, yapısal gelişiminin ilerlemesinde eksojen uyarıların şart olmadıkları görülmüştür <sup>(3)</sup>.

**Terminal saccular dönem:** Yirmidördüncü haftadan terme kadar devam eder. Asiner gelişim giderek erişkin akciğerinin yapısal özelliklerini kazanır. Terminal hava yolları daha iyi vaskülarize olur. Tip II hücreler daha belirgindir, giderek incilir ve düzleşerek Tip I hücreler oluşur. Sonuç olarak Tip I hücreler alveol yüzeyinin büyük bir kısmını kaplar. İncelenen ve vaskülarizasyonu artan alveol yüzeyi gaz değişim için uygun hale gelmiştir. Alveolarizasyon distal keseciklerde ilk kez 26-28. haftalarda tespit edilebilir. Terme doğru hızla ilerleme gösterir. Termde yenidoğan, erişkin akciğerinde mevcut olan sayının % 50'si oranında, alveola sahiptir. Yaklaşık 300 milyon olan erişkin sayısına ancak doğumdan sonra ikinci yılda ulaşır <sup>(4)</sup>.

İlk defa 1957 yılında Clement tarafından, akciğer lavaj materyalinde, alveol kollapsını önleyen bir madde olduğu bildirildi. Daha sonra alveollerin bu yüzey aktif komponentlerinin bir kompleks lipoprotein olan surfaktan olduğu bulundu <sup>(5)</sup>. Surfaktan'ın % 70-80'i fosfolipidler, % 10'u protein, % 10'u başta kolesterol olmak üzere nötral lipidlerden oluşur. Fosfatidilkolin (lesitin) fosfolipidlerin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Diğer fosfolipidler ise başlıca, % 10'u fosfatidilgliserol, % 3'ü fosfatidiletanolamin, % 2 sfingomyelin, % 5 fosfatidilinositol'dür <sup>(6)</sup>. Fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol sırasıyla en önemli yüzey aktif fosfolipidlerdir. Fosfatidilgliserol normal surfaktan fonksiyonu için fosfatidilkolin kadar gerekli olmasa da akciğer gelişiminin önemli bir göstergesidir. Gebeliğin ilerlemesi ile surfaktan fosfolipid içeriğinde değişiklikler olur. Fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol artmaya devam ederken, fosfatidilinositol yaklaşık 35. gebelik haftasından sonra azalır <sup>(7,8)</sup>.

Akciğerlerin matürasyonu; alveoler sıvıyı rezorbe edebilme ve surfaktan sentez ederek, alveol yüzeyine salma yeteneğine bağlıdır. Ancak maternal hiper-

tansiyon, kardiyovasküler hastalık, plasental infarkt, fetal büyüme geriliği, uzayan membran rüptürü, servikal yetmezlik, hemoglobinopatiler gibi durumlar ile kortikosteroidler, betamimetikler, tiroid hormon, thyrotropin releasing hormon, prolaktin, estrogen, epidermal büyüme faktörü etkisi ile muhtemelen katekolaminler ve steroid salınımı ile ilgili olarak akciğer matürasyonu hızlanmaktadır<sup>(9,14)</sup>. Son zamanlarda ambroksol'ün fetal akciğer matürasyonunu en az kortikosteroidler kadar uyardığı bildirilmektedir<sup>(15,17)</sup>. Biz de, halen devam eden ambroksol ile yürüttüğümüz klinik çalışmamızda, bu ilacın respiratuar distres gelişimi üzerine olumlu yönde etkisi olduğunu gözlemlemekteyiz. Ayrıca sigaranın surfaktan sentezini artırdığı, mekonyumun surfaktan sentezini ve fonksiyonunu azalttığı rapor edilmektedir<sup>(18,19)</sup>.

Hiperinsulinemi, kronik hiperglisemi akciğer surfaktan sentezini inhibe ederler<sup>(20)</sup>.

Fosfatidilkolin gebeliğin çok erken dönemlerinde, insan fetus akciğer dokusunda bol miktarda bulunabilir. Bu diğer memelilerde daha geç olmaktadır. Tip II hücrelerin içinde lameller cisimlerin görülmesinden hemen sonra insan fetusu surfaktanı sentez edip depolayabilmektedir. Normalde fetusun akciğer matüritesi 35. gebelik haftasından sonra tamamlanmakla birlikte, 25-26. hafta gibi erken dönemlerde doğan fetuslarda akciğerler önemli solunumsal problemler oluşturmayabilmektedir. İnsan fetus akciğerleri 35. haftadan önce 10 haftalık bir matür olabilme süresine sahiptir<sup>(9)</sup>.

Fetal havayolları kanaliküler period'dan, doğumdan sonra ventilasyonun başlamasına kadar kollabe değillerdir ve sıvı ile doludurlar. Sıvı miktarı yaklaşık 25 ml/kg'dır. Günde yaklaşık 400 ml akciğer sıvısı üretilir. Bu sıvı normal akciğer gelişimi için esastır. Epinefrin infüzyonu sıvının üretimini tam olarak durdurabilir. Ayrıca arginin, vazopressin ve postoglandin E2 de etkilidir. Doğum sırasında sıvının % 65'i solunum yollarından kaybedilir. Geri kalan sıvı ise doğumdan sonra onkotik basıncın etkisi ile lenfatikler ve vasküler yolla uzaklaştırılır. Sıvının klirensi doğumdan sonraki saatlerde tamamlanır<sup>(9,21)</sup>.

Diabetik gebelerden doğan preterm infantlarda görü-

len respiratuar distres sendromu (RDS), özenli maternal glukoz kontrolüne rağmen halen önemli bir problemdir. Ayrıca diabetik gebelikler çoğu zaman, preeklampsi, renal fonksiyon bozukluğu ve uteroplasental yetmezlik gibi nedenlerle, erken sonlandırılmaktadır<sup>(22)</sup>.

Fetal akciğer matürasyonunun glisemi kontrolü iyi olmayan diabetik gebelerde, nondiabetik olgulara göre geciktiği rapor edilmiştir. Önemli akciğer matürasyon göstergesi olan fosfatidilgliserol'ün bu olgularda amnios sıvısında daha geç saptanabildiği bildirilmektedir<sup>(23)</sup>. Klovich ve ark bu gecikmenin özellikle, gestasyonel diabetli olgularda olduğunu, diğer diabetik olgularda akciğer gelişiminin normal olduğunu öne sürdüler<sup>(24)</sup>. Ancak diğer bazı çalışmacılar ise, akciğer matürasyonunun, diyabetin tipinden çok glisemi kontrolünün kötü olması ile ilişkili olduğunu bildirdiler<sup>(22)</sup>.

Geciken pulmoner matürasyonun biyokimyasal mekanizması halen açık değildir. Diabetik gebelerde, maternal plazmada artan myoinositol'ün, fetüste fosfatidilgliserol sentezini engellediği öne sürülmüştür<sup>(22)</sup>.

Endojen glikokortikoid düzeyinin yetersiz olmasının akciğer matürasyonunu engellediği düşünülerek yapılan çalışmalar, karmaşık sonuçlar vermiştir. Amniotik sıvı kortizol düzeyinin diabetik olgularda azaldığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, herhangi bir değişikliğin olmadığını, aksine fetal ve neonatal adrenal fonksiyonun ve kortizol düzeyinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır<sup>(25,28)</sup>.

İnsüline bağımlı diabetik 115 gebede maternal HbA<sub>1C</sub> düzeyi ve amniotik sıvıda fosfatidilkolin saptanması arasındaki ilgi araştırılmış ve HbA<sub>1C</sub> düzeyi % 8.5 veya üzerinde olan gebelerde amniotik sıvıda fosfatidilkolin anlamlı ölçüde daha geç saptanmıştır<sup>(29)</sup>.

Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmese de yetersiz akciğer gelişimi ile maternal hiperglisemi ve hiperinsülineminin ilgili olduğu konusunda çok sayıda çalışma vardır<sup>(29,30)</sup>. Maternal hiperglisemi-nin oksijene afinitesi fazla olan HbA<sub>1C</sub>'yi artırdığı, buna paralel olarak oksijenin plasental ekstraksiyonunun azaldığı, fetüste gelişen hipoksi ve asidozun,

fetal surfaktan sentezini azalttığı bildirilmektedir<sup>(31,33)</sup>.

Ayrıca, glisemi kontrolü iyi olan diabetik gebelerde de respiratuar distress'in artma nedeni olarak Katyal ve ark surfaktan ilişkili protein-35'in (SAP-35) spesifik inhibisyonu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Ancak McMaahan ve ark, SAP-35 konsantrasyonunun iyi kontrollü diabetik gebelerde etkilenmediğini buldular<sup>(34)</sup>.

Prolaktinin surfaktan sentezini etkilediği ve diabetik olgularda, surfaktan sentezinin inhibisyonundan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür<sup>(35,36)</sup>. Ancak Fadel ve ark normal ve diabetik gebelerde amniotik sıvı prolaktin düzeylerinde farklılık olmadığını bildirdiler<sup>(37)</sup>.

Diabetik olmayan gebelerde fetal akciğer matürasyonu 34-35. haftada tamamlanmaktadır. 37. haftanın üzerinde normal gebeliklerin % 99'unda matür akciğer profili elde olunur. Ancak diabetik gebelerde 38,5 haftaya kadar RDS gelişme riski söz konusudur. Bundan dolayı obstetrik nedenlerle doğurtulması gereken olgularda pulmoner matürite değerlendirilmelidir. İki büyük lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının, diabetik gebelerde her zaman matür akciğerlerin göstergesi olmadığı, en azından % 3'lük bir fosfatidilgliserol konsantrasyonunun amnios sıvısında gösterilmesi gerektiğini bildiren çalışmalar vardır. 38.5 haftanın üzerinde olan olgularda da, gebelik süresi kesin saptanamıyorsa, yine amniosentez yapılmalıdır.

Kjos ve ark 526 diabetik gebede, L/S oranı, fosfatidilgliserol konsantrasyonu ve 650 nm dalga boyunda optik dansite ölçümü incelemelerinin, fetal akciğer matürasyonunu göstermedeki güvenilirliği ile ilgili yaptıkları çalışmada; bu standart matürite testlerinin diabette değerli olduğunu, matür olduğu saptanan hiçbir RDS gelişmediğini öne sürdüler. Bu çalışmada ayrıca 650 nm'deki amnios sıvısı optik dansitesi ölçümünün güvenilir olduğu kadar, hızlı ve ucuz olduğunu da bildirdiler<sup>(23)</sup>.

Son zamanlarda diabetik gebelerde, akciğer matürasyonunun gecikmediğine ve L/S oranı ve fosfatidilgliserol saptanmasının, normal gebeliklerden farklı bir seyir izlemediğine yönelik görüşler vardır<sup>(38,39)</sup>.

Ayrıca, glisemik kontrolün sağlanması, ultrasonografi ile gestasyonel yaşın daha doğru tahmin edilmesi, antepartum izleme yöntemleri ve gelişen neonatal bakım gibi faktörlerin etkisi ile diabetik annelerin yenidoğanlarında RDS insidansı azalmıştır. Mimouni ve ark. bu faktörleri gözönüne alarak yaptıkları çalışmalarında diabetik gebelerde uygun yaklaşımla surfaktan yokluğuna veya eksikliğine bağlı RDS sıklığının normal gebeliklerden farklı olmadığını buldular<sup>(40)</sup>.

Diabetik gebeliklerde yenidoğanın respiratuar distress'i surfaktan yokluğu yanında, hipertrofik kardiyomyopati, pnömoni, transient taşipne gibi nedenlere bağlı olabilir. Bunlar sıklıkla surfaktan eksikliğine bağlı RDS ile kanıştılabılır<sup>(41)</sup>.

Diabetik gebelerde fetal akciğer matürasyonunun normal gebelerden farklı olmadığını, fetal akciğer matürite eksikliğinin diabetten çok hiperglisemi ve hiperinsulinemi ile ilgili olduğunu bildiren çalışmaların yanında glisemi kontrolü sağlanan olgularda bile 39. gebelik haftasına kadar akciğer matüritesinin yeterli olmadığını bildiren çalışmalar vardır<sup>(42)</sup>. Ojomo ve ark. 153 diabetik gebede 37. gebelik haftasından sonra amniosentez yaparak fosfatidilgliserol ölçtüler. Bu çalışmada 39. gebelik haftasına kadar olan olguların yaklaşık % 20'sinde fosfatidilgliserol saptanamadı. Tüm olguların ortalama kan glukoz seviyeleri 110 mg/dl'nin altında idi. RDS gelişim insidansının bildirilmediği bu çalışmada, 39. gebelik haftasına kadar pulmoner matürite eksikliğinin, diabetik gebelerde, sık olduğu öne sürüldü<sup>(43)</sup>.

Sonuç olarak diabetik bir gebede 38.5 hafta tamamlanmadan önce, herhangi bir nedenle indüksiyonla doğum veya sezaryen düşünülüyorsa amniosentez yapılmalı ve surfaktan varlığını gösteren incelemelerin ışığı altında doğum karan yönlendirilmelidir. 38.5 hafta üzerindeki olgularda ise gestasyonel yaşın doğruluğundan emin olunmalıdır<sup>(22)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Korones SB: Anatomic and functional aspects of fetal development. In Sciarra JJ (ed): Gynecology and Obstetrics. Philadelphia, Harper Row, 1987.
2. Plopper CG, Alley JL, Weir AJ: Differentiation of tracheal epithelium during fetal lung maturation in the rhesus monkey Macaca mulatta. Am J Anat 175:59,1986.
3. Gross I, Wilson CM: Glucocorticoids are not necessary for the initiation of fetal rat lung development in vitro. Pediatr Res

20:431A, 1986.

4. **Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R:** Alveolar development in the human fetus and infant *Early Hum Dev* 13:1,1986.
5. **Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF:** The morphologic and function development of the fetus. In Williams Obstetrics, Connecticut, Appleton Century Crofts, p.139,1985.
6. **Ohno K, Akino T, Fujiwara T:** Phospholipid metabolism in perinatal lung. In Scarpelle EM and Cosmi EV (ed): Review in Perinatal Medicine, New York, Raven Press, 1978.
7. **Hallman M, Kulovich MV, Kirkpatrick E, Sgarman RG, Gluck L:** Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 125:61, 1976.
8. **Beppu OS, Clements JA, Goerke J:** Phosphatidylglycerol-deficient lung surfactant has normal properties. *J Appl Physiol* 55:496,1983.
9. **Jobe A:** Development of the fetal lung. In Creasy RK, Resnik R: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia, WB Saunders Company, 1989.
10. **Rooney SA:** The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 131:439,1985.
11. **Lewis V, Goldfien AC, Day JP, Roberts JM:** Rabbit alveolar  $\beta$ -adrenergic receptors increase with gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 162:269,1990.
12. **Cheng JB, Goldfien A, Ballard PL, Roberts JM:** Glucocorticoids increase pulmonary  $\beta$  adrenergic receptors in fetal rabbits. *Endocrinology* 107:1646,1980.
13. **Tabor BL, Ikegami M, Jobe AH, Yamada T, Oetomo SB:** Dose response of thyrotropin-releasing hormone on pulmonary maturation in corticosteroid-treated preterm rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 163:669,1990.
14. **Morales WJ, O'Brain WF, Angel JL, Knuggel RA, Sawai S:** Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 73:111,1989.
15. **Selzer H, Weidinger H, Simbruncr G, Vytiska Binsttorfer E:** Ambroxol versus betamethasone for stimulating antepartum lung maturity—a multicenter study. *Z Geburtshilfe Perinatol* 190:49,1986.
16. **Luerth M, Lazzarin A, Corbella E, Zavattini G:** An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 15:227,1987.
17. **Di Renzo GL, Anceschi MM, Cosmi EV:** Lung surfactant enhancement in utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 32:1, 1989.
18. **Lierberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, Vunakis V, Weis ST:** Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* 79:564, 1992.
19. **Bryan H, Hawrylyshyn P, Hogg Johnson S, Inwood MS, Finley A, D'costa M, Chipman M:** Perinatal factors associated with the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 162:476,1990.
20. **Warburton D:** Chronic hyperglycemia reduces surface active material flux in tracheal fluid a fetal lambs. *J Clin Invest* 71:550, 1983.
21. **Brown MJ, Oliver RE, Ramsden CA:** Effects of adrenaline and of spontaneous labor on the secretion and absorption of lung liquid in the foetal lamb. *J Physiol* 344:137,1983.
22. **Hollingsworth DR, Moore TS:** Diabetes and pregnancy. In Creasy RK, Resnik R: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia WB Saunders Company 1989.
23. **Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M:** Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: Predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 163:898,1990.
24. **Kulovich MV, Gluck L:** The lung profile II. Complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135:64,1979.
25. **Gewolb IH, Warshaw JB:** Fetal and maternal corticosterone and corticosteroid binding globulin in the diabetic rat gestation. *Pediatr Res* 20:155,1986.
26. **Chattoraj SC, Carrol CJ, Turner AK, Gillespie L, Pinkus JL, Charles D:** Carbohydrate intolerance: its influence on maternal and fetal levels of Cortisol and cortisone. *Obstet Gynecol* 44:646,1974.
27. **Gewold IH, Hobbins JC, Tan SY:** Amniotic fluid Cortisol in high risk human pregnancies. *Obstet Gynecol* 49:466,1977.
28. **Pschera H, Bjorkhem I, Carlstrom K, Lantto O, Lunell NO, Persson B, Somell C- Stangenburg M, Wager J:** Total Cortisol and L/S ratio in amniotic fluid in late pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 11:612,1979.
29. **Ylinen K:** High maternal levels of hemoglobin A<sub>1c</sub> associated with delayed fetal lung maturation in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:263,1987.
30. **Warburton D, Lew SD, Platzker ACG:** Primary hyperinsulinemia reduces active material flux in tracheal fluid of fetal lambs. *Pediatric Res* 15:1422,1981.
31. **Madsen H, Ditzel J:** Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 143:421,1982.
32. **Merritt LA, Farrell PM:** Diminished pulmonary lecithin synthesis in acidosis. Experimental findings as related to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 57:32,1976.
33. **Hallman M, Wermer D, Ebstein BL, Gluck L:** Effects of maternal insulin or glucose infusion on the fetus: study on lung surfactant, phospholipids plasma myoinositol and fetal growth in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 142:877,1982.
34. **McMahan MJ, Mimouni F, Miodovnik M, Hull WM, Whitsett JA:** Surfactant associated protein (SAP-35) in amniotic fluid from diabetic and nondiabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 70:94,1981
35. **Hamosh M, Hamosh P:** The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 59:1002,1977.
36. **Grosso DS, McDonald CP, Thomasson JE:** Relationship on newborn serum prolactin levels to the respiratory distress syndrome and maternal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 137:569, 1980.
37. **Fadel HE, Saad SA, Davis H, Nelson GH:** Fetal lung maturity in diabetic pregnancies: Relation among amniotic fluid insulin, prolactin, and lecithin. *Am J Obstet Gynecol* 159:457,1988.
38. **Dudley DK, Black DM:** Reliability of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 66:52,1985.
39. **Farrel PM, Engle JM, Curet LB:** Saturated phospholipids in amniotic fluid of normal and diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 64:177,1985.
40. **Mimouni F, Miodovnik M, Whitsett JA, Holroyde JC, Siddigi TA, Tsang RC:** Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980s: direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstet Gynecol* 69:191,1987.
41. **Reller MD, Kaplan S:** Hypertrophic cardio-myopathy in infants of diabetic mothers: an update. *Am J Perinatal* 5:353,1988.
42. **Ferroni KM, Gross TL, Sokol RJ, Chink L:** What affects fetal pulmonary maturation during diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150:270,1984.
43. **Ojomo EO, Coustan DR:** Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 163:954,1990.