

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜRFAKTAN TEDAVİSİ ALAN PRETERM YENİDOĞANLARIN
SÜT ÇOCUKLUĞU VE OKUL ÖNCESİ DÖNEMDEKİ SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

Dr. Halil GÜRSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Davutoğlu

KAHRAMANMARAŞ

2010

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

ARASTIRMA BAŞVURU ONAYI

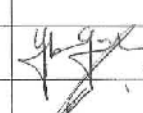


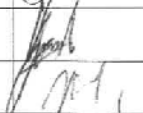
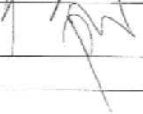



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Sürlaktan Tedavisi Alan Preterm Yenidoğanların, Süt Çocukluğu-Okul Öncesi Dönemde Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının İncelenmesi
	Başvuru Tarihi	27.03.2009
	Protokol No	40

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Dili
	Başvuru Formu		Türkçe
	Literatür		2 Adet (İngilizce)
Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu		Türkçe	

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2009/4 Karar No: 5 Tarih:02.04.2009
	Fakültemiz öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURUL İŞLEYİŞ YÖNERGESİ
---------------	---

ÜYELER						
Ünvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr. M. Fatih KARAASLAN Başkan	Pediyatri	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Prof.Dr. Yakup GÜMÜŞALAN Başkan Vekili	Anatomi	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Emlen KAN LARÇEKEN Üye	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Sezai ŞAŞMAZ Üye	Dermatoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç.Dr. Gürkan KIRAN Üye	Kadın Hast. Ve Doğum	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fak.	K	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Pelin EVLİYA Üye	Fizyoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	K	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
SERH(VARSA)						

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda bulunma

TEŞEKKÜR

Tohum toprağa atılalı çok oldu gün yüzü görmek üzere mütevazı başını birkaç çakıl tanesinin arasından çıkaracak ve dev bir ağacın müjdesini verecek. Bu dev ağaçta bir gün ölecek ve yeni tohumlara toprak olacak. İşte bizim mesleğin akademik ruhu yatıyor bu döngüde. Her son yeni bir başlangıcın habercisidir. Beş yıl beraber zaman geçirdiğimiz hocalarımdan ve arkadaşlarımdan ayrılmanın üzüntüsünü yaşarken yeni bir başlangıç yapmanın heyecanı içerisindeyim. Tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan samimi, güleryüzlü ve sabır timsali çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU'na, pediatri uzmanlığı eğitimim boyunca akademik ciddiyeti, insani yaklaşımı, gönül enginliği ile örnek olan tez çalışmalarında rehberlik eden Sayın hocam Doç. Dr. Şeref OLGAR'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri olan Sayın Doç. Dr. Cengiz DİLBER, Doç. Dr. Hamza KARABİBER, Yrd. Doç. Dr. Ekrem GÜLER, Yrd. Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ'a, istatistik konusunda sürekli yardımcı olan Doç. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya çok güzel unutulmaz hatıraları birlikte yaşadığımız asistan arkadaşlarım Nuriye, Ziya, Deniz Kaya, Ferda, Derya, Deniz Erhan, Veysel, Naime, Ümit, Aslı, Ayşe, Esen, Adem, Tahir, Muhammet, Esra, Emre, Tuba'ya dost yaklaşımları ile servis hemşire, ve personellerine teşekkür ederim.

MART 2010

Dr. Halil GÜRSOY

SÜRFİKTAN TEDAVİSİ ALAN PRETERM YENİDOĞANLARIN SÜT
ÇOCUKLUĞU VE OKUL ÖNCESİ DÖNEMDEKİ SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. HALİL GÜRİSOY

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

MART – 2010

ÖZET

Prematüre bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Teknolojideki gelişmelerle birlikte düşük doğum ağırlıklı ve haftalı bebeklerin yaşama şansı artmış ancak bu bebeklerde ileriye yönelik sorunlarda da artma gözlenmiştir. Neonatoloji alanındaki hızlı gelişmelere rağmen respiratuar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD), pulmoner hipertansiyon (PHT) prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmemiş PHT'lu hastalarda zamanla akciğerlerde geri dönüşümsüz hasar meydana gelirken, sağ ventrikülde ise basınç yükünün artmasına bağlı fonksiyon bozuklukları gelişmektedir. Bu artmış kronik basınç yükü sağ ventrikülde duvar stresinde artma, kompensatuar hipertrofi ve subendokardiyal iskemi gelişmesine ve zamanla ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. Son yıllarda mekanik ventilasyonun kullanılması ile beraber sürfaktanın tedavide kullanılması ile beraber RDS'nin etkin şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla PHT'nun etkin olarak önlendiğine dair çalışmalar olmasına rağmen bu prematür doğmuş olguların çeşitli akciğer hastalıkları için risk teşkil ettikleri bilinmektedir. Bu olguların geç dönem kardiyak değişikliklerini gösteren bir çalışma olmadığından bu çalışmada sürfaktan tedavisi alan prematüre bebeklerin, geç dönem kardiyak fonksiyonları ekokardiyografik olarak incelendi.

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından 2000 – 2010 yılları arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) RDS tanısı ile yatırılarak izlenen ve sürfaktan tedavisi uygulanmış olgular (G1) alınarak, sürfaktan ihtiyacı olmamış prematür doğmuş (G2) ve miadında

doğmuş hiçbir sağlık yakınması olmayan (G3) olguların kıyaslanması şeklinde yapıldı. Çalışmada 36 G1, 30 G2 ve 37 G3 olgu kardiyolojik olarak değerlendirildi.

Değerlendirmede hem G1 ve hem de G2 olgularının triküspit kapağındaki yetersizlik akımından elde edilen Pulmoner Arter Basıncının (PAB) G3 olgularından daha yüksek olduğu tespit edildi. Fakat G1 ve G2 arasında PAB yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonların pulsed wave konvansiyonel doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde E/A oranının sürfaktan verilmeyen prematürelere normal sınırlarda olmasına rağmen miadında doğan olgularından anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışma ile prematür doğan bebekler miadında doğan bebeklerle kıyaslandıklarında PAB'larının hala yüksek olduğu gösterildi. Bu yükseklik prematürlerin prenatal, natal ve postnatal maruz kaldıkları streslerden kaynaklanmış olabilir ancak bu yüksek PAB'dan dolayı prematür doğan bebeklerin uzun süre takip edilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu çalışma ile prematür doğan bebeklerde PAB yüksekliğini ve normale dönme süresi ile ilgili daha detaylı çalışmaların planlanmasının gerektiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematürite, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül, sürfaktan.

EVALUATION OF RIGHT VENTRICLE FUNCTIONS OF PRETERM
NEWBORNS WHO TREATED WITH SURFACTANT IN INFANTS AND
PRESCHOOL AGES

Specialization Thesis

MD. HALİL GÜRSOY

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

MARCH – 2010

ABSTRACT

Mortality and morbidity rates increases with decreasing birth weight and birth week in premature babies. The survival rates of low birth weight and low birth week babies are increasing with technologic improvements, however problems of these babies are increasing in future as well. Even though the quick improvements in neonatology; respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension (PHT) are still the most common reasons of mortality and morbidity. In untreated PHT patients, irreversible damage in lungs and functional disturbances because of right ventricle pressure overload occur with time. The right ventricle pressure overload causes increasing of right ventricle wall stress, compensatory hypertrophy, subendocardial ischemia, and disturbances of ventricle functions. In last years, as a consequence of the usage of mechanic ventilation with surfactant, RDS treatment has become more effectively. Although, some studies have shown that PHT could be prevented effectively; premature cases were still under the risk of different lung diseases. Because of there was no study about the delayed changes in cardiac functions of these cases; in this study, we aimed to examine by echocardiography the cardiac functions in premature babies that treated with surfactant.

This study was performed in Kahramanmaras Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Pediatric Cardiology Department among 2000-2010 years, by comparing RDS

cases which have been treated with surfactant at Neonatal Intensive Care Unit (G1), with prematures without surfactant requirement (G2) and healthy matures (G3). Totally, 36 G1, 30 G2 and 37 G3 cases were evaluated cardiologically.

Pulmonary artery pressure (PAP) values calculated from tricuspid regurgitation were found to be higher in both G1 and G2 cases compared to G3. Nevertheless, there was no statistically significant difference between G1 and G2. While evaluating the right ventricle diastolic functions by pulsed wave Doppler echocardiography; the E/A ratio of premature cases who have not been administered surfactant was found to be in normal ranges, but it was significantly lower than mature ones.

As a result of this study, the PAP values of premature cases were higher than mature babies. It might be caused by exposure to prenatal, natal and postnatal stresses; and these prematures with high PAP should be followed for a long period. Also, it was pointed out that detailed investigations are necessary about high PAP and normalization period of these premature babies.

Key words: Prematurity, pulmonary hypertension, right ventricle, surfactant

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	iii
ABSTRACT and KEY WORDS	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Prematürite	3
2.2. Respiratuar Distres Sendromu	8
2.3.Bronkopulmoner Displazi	19
2.4.Pulmoner Hipertansiyon	24
3. MATERYAL VE METOD	32
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	65
8.EKLER	82
9. ÖZGEÇMİŞ	83

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Appropriate for Gestational Age
BPD	: Bronkopulmonerdisplazi
CPAP	: Continue Airway Pressure (CPAP)
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
ÇÇDDA	: Çok Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DT	: Deselerasyon Süresi
Em	: Erken diyastolik doku Doppler velositesi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ET	: Ejeksiyon zamanı
EDRF	: Endothelial derived relaxing factor
FPF	: Fibroblast Pnömosit Faktör
FRK	: Fonksiyonel rezidüel kapasitesinin
IVS	: İnterventriküler septum
İVRT	: İzovolümetrik relaksasyon süresi
IUGR	: intrauterin gelişme geriliği
LGA	: Large for Gestasional Age
LVd	: Sol ventriküler diastolik çap
LVs	: Sol ventriküler sistolik çap
MPI	: Miyokard Performans indexi
NEC	: Nekrotizanenterokolit

PA	: Pulmoner arter
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PDA	: Patent duktus arteriozus
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PPH	: Persistan Pulmoner Hipertansiyon
RDS	: Respiratuar distres sendromu
SGA	: Small for Gestational Age
TAPSE	: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi indeksi
VCI	: Vena kava Inferior
YDGT	: Yenidoğanın Geçici Takipnesi
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

	SayfaNo:
Tablo 2.1. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi	5
Tablo 2.2. Preterm Eylem Nedenleri	7
Tablo 2.3. Preterm Yenidoğanların Sorunları	9
Tablo 2.4. RDS riskini etkileyen faktörler	16
Tablo 2.5. RDS'li bebeklerde doğum ağırlığına göre prognoz ve komplikasyonlar	19
Tablo 3.1. Çalışma grupları ve gruplandırma kriterleri	36
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	38
Tablo 4.2. Grupların kan basıncı ve EKG bulguları	40
Tablo 4.3. Parasternal uzun eksen sol ventrikül ölçümleri	41
Tablo 4.4. Apikal 4 boşluk konvansiyonel Doppler bulguları	42
Tablo 4.5. Parasternal uzun eksen sol atriyum ölçümleri	43
Tablo 4.6. Apikal 4 boşluk atriyal değerlendirme bulguları	43
Tablo 4.7. Doku Doppler parametreleri	44
Tablo 4.8. PV anülüsü, RPA ve LPA çapları, PAB, VCI (İNSP) VCI (EXP) Basınçları	46

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 3.1. MPI Hesaplaması	35
Şekil 4.1. G1 Olguların ventilatörde kalma süresi ile gestasyon haftası ilişkisi	39
Şekil 4.2. Grupların Sol ventrikül MPI'leri	45
Şekil 4.3. Sürfaktan verilmiş grupta doğum haftası ile PAB ilişkisi	46
Şekil 4.4. G1 ve G2 olgularında PAB ile TMPI ilişkisi	47
Şekil 4.5. Prematür grupta (G1 ve G2) PAB ile LVd arasındaki ilişki grafiği	47
Şekil 4.6. Prematür G1 ve G2 olgularında PAB ile LVEF arasındaki ilişki grafiği	48
Şekil 4.7. Prematür G1 ve G2 olgularında PAB ile LVEDV arasındaki ilişki grafiği	48
Şekil 4.8. Sürfaktan verilmiş grupta şimdiki yaş ile PAB ilişkisi	49
Şekil 4.9. Sürfaktan verilmiş grupta PAB ile Lateral PA arasındaki ilişki	49

1. GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranının tüm doğumların yaklaşık %7-12'sini oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir (1-4). Günümüzde 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin yaşama oranları % 2-35, 24. haftada doğanların % 17 - 58 ve 25. haftada doğanlarınki ise % 35 - 85 olarak bildirilmektedir (5). Olgunlaşmanın başka bir göstergesi olan doğum ağırlığı esas alındığında ise, doğum ağırlığı 750 gramın altında doğan bebeklerin % 57 - 67'si, doğum ağırlığı 600-699 gram arasında doğan bebeklerin % 15 - 63'ü, doğum ağırlığı 500 gramın altında doğan bebeklerin ise % 4 - 18' i yaşama şansı bulabilmektedir (5). Son yarım yüzyılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler YYBÜ'lerinin bakım kalitelerini artırarak, yaşanabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok prematür bebeğin hayatta kalma çabasına yardımcı olmuştur. Buna karşın yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve prematür bebeklerin doğumu daha da artmıştır (6,7). Son yıllarda yeni mekanik solunum yöntemlerinin kullanılması, antenatal steroid ve postnatal ekzojen sürfaktan uygulamaları gibi yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler ile artan bilgi ve deneyim, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağ kalım oranları ve yaşam kalitesini belirgin olarak artırmıştır (8-10). Bugün geçerliliği kabul edilen bakım yöntemleriyle yaşayabilirlik sınırı oldukça aşağılara çekilmiştir. Bu sınır zorlandıkça neonatal morbidite oranında meydana gelen artış ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun sonucunda da hastaneden taburcu edilen bebeklerin uzun süreli izlemi, bu izlemlerde sorunlarının saptanması önemlilik arz etmektedir (11). Prematüre bebekler miadında doğan bebeklerle kıyaslandıklarında Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YDGT), RDS, Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPH), solunum yetmezliği gibi ciddi solunum problemlerine maruz kaldıkları bilinmektedir (12).

RDS, akciğerlerde endojen sürfaktan eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner matürasyon problemi (9,10,13). RDS görülme sıklığı 28-30 haftalık bebeklerde %70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar RDS için diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, sezeryanla doğum, ikinci ikiz eşi olarak doğum, aile öyküsünün olması ve annede diyabetes mellitus varlığıdır. RDS tedavisinde mekanik ventilasyon ve oksijen desteği yanı sıra, ekzojen sürfaktan tedavisi de uygulanır (9,10).

PHT özellikle yenidoğan prematür bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir ve prematür yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda erken

dönemde PHT oluşan olguların mortalite oranlarının (%26,2) kontrol grubundan (%4,1) oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (14).

Erken dönemde PHT araştırılmasına karşın prematür doğan ve sürfaktan ile tedavi edilmiş bebeklerin geç dönemdeki solunumsal, kardiyak bulguları ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanılmadı. Ancak sürfaktan tedavisinin bu kadar etkin olduğu gösterilmesine karşın bu olgularda akciğer bronşiyal ve vasküler yapıları ile destek dokusunun immatür olmasından dolayı geç dönemde de klinik önemi olmasa bile displastik değişikliklerin ve buna bağlı kardiyak etkilenmenin devam edebileceği tezi ile bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

2.1.1. Tanım

Otuz yedi haftadan önce veya 36 hafta 6 günden önce doğan (259 günden küçük) yenidoğanlar prematüre yenidoğan olarak isimlendirilir (15). Normal gebelik (gestasyon) süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. “Term” ya da “miad” yenidoğanlar, 38. haftadan bir gün almış ve 42. haftayı tamamlamış (260 – 294 günlük gebelik) bebektir. Kırk iki haftadan sonra (294 günden büyük) doğan bebek ise postterm (postmatüre) olarak kabul edilir (15). Gestasyon yaşına dayalı bu tanımlamalara karşın sağlık istatistiklerinde yenidoğanlara ilişkin veriler daha çok doğum ağırlığına göre yapılır. Bunun sebebi, intrauterin büyümeye ilişkin gestasyon süresini de içeren bilgilerin oldukça yeni olması, son 30- 40 yıl öncesine kadar preterm ve intrauterin büyüme geriliği ya da gestasyon yaşına göre düşük ağırlıklı ayrımının yapılamaması ve 2500 gramın altında doğan tüm bebeklerin preterm olduklarının düşünülmesidir. Günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde gestasyon süresi konusunda bilgi almak güç olduğundan dolayı sağlık istatistiklerinde düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebek oranı önemli bir parametre olarak kullanılmaya devam etmektedir (15).

Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından pretermeler gestasyon yaşlarına göre sınıflandırılmaktadır (16).

1. İleri derecede preterm (gestasyon yaşı 24–31 hafta)
2. Orta derece preterm (gestasyon yaşı 32–36 hafta)
3. Sınırdaki preterm (37 haftalık) olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.

Aynı amaçla doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır (16).

1. 2500–1500 gram arası doğanlar DDA
2. 1500 gram altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)

3. 1000 gram altında doğan prematürelere ise çok çok düşük doğum ağırlıklı (ÇÇDDA) olarak gruplanmaktadır

Diğer bir sınıflamaya göre prematüre bebekler intrauterin büyüme özelliklerine göre 3'e ayrılırlar (17,18).

1) Gebelik yaşına göre küçük bebek (Small For Gestational Age- SGA):

a) Simetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı, boy ve baş çevresi 10. persantilin altında olan bebeklerdir.

b) Asimetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı 10. Persantilin altında olup boy ve baş çevresi normal sınırlarda olan bebeklerdir.

2) Gebelik yaşına göre uygun bebek (Appropriate Gestational Age AGA): Ağırlığı, gebelik yaşına göre 10 ile 90. persantilin arasında olan bebeklerdir.

3) Gebelik yaşına göre iri bebek (Large Gestational Age-LGA): Ağırlığı gebelik yaşına göre 90. persantilin üzerinde olan bebeklerdir.

Sağlıklı term bebeklerin doğum ağırlığı 2500 gram ile 4500 gram (3. ve 97. persantil) arasında değişmektedir. İri bir bebek gebeliğin 36. haftasında 2800 gram ağırlıkla doğabilir. Bu bebek, doğum ağırlığı 2500 gramın üzerinde olmasına karşın prematürdür ve prematür özellikleri gösterecektir. Yenidogan bebeğin sorunlarının iyi değerlendirilebilmesi ve doğru tanı konulabilmesi için gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Gestasyon yaşı, son menstrüel dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir (Naegele formülü). Gestasyon yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber Dubowitz veya Novak Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaşı değerlendirmeleri de kullanılmaktadır. Gebelik yaşının belirlenmesi için Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı fizik ve nörolojik kriterlerin birlikte değerlendirildiği puanlama sistemi 1970'li yıllarda en çok kullanılan yöntemdir. Fizik kriterler doğumdan hemen sonra gebelik haftasının belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin değerlendirilebilmesi için bebek istirahatatta ve uyanık olmalıdır. Primer nörolojik hastalığı olan, asfiktik doğum ve annede kullanılan ilaçlar sebebi ile deprese doğan bebeklerde, nörolojik muayene skorlaması yetersiz olmaktadır. Bu bebeklerde muayene, bebek tam olarak düzelineye kadar ertelenmelidir. Fizik

ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar toplanarak gebelik yaşı hesaplanır. Ballard ve arkadaşları Dubowitz skorlama sistemini daha kolay uygulanabilmesi için altı fizik ve altı nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır (15).

Ballard yöntemi kullanılarak gestasyon haftasının tespit edilmesi Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2. 1. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi (23).

NÖROMÜSKÜLER MATÜRİTE							
PUAN	-1	0	1	2	3	4	5
Postür							
Kare pencere (bilek)							
Kolda geri dönüş							
Popliteal açı							
Egarp işaretli							
Topuk-kulak							
FİZİKSEL MATÜRİTE							
Cilt	Şeffaf, parlak	Kırmızı, jelatinsi, şeffaf	Düz, pembe, venler görülür	Yüzeyel soyulmalar, venler az	Çatlaklar, soluk alanlar, venler nadir	Farşömen, derin çatlak ven yok	Kalın, buruşuk, çatlak
Lanugo	Hiç yok	Nadir	Bol	İnceliyor	Çıplak alanlar	Çoğu çıplak	
Ayak tabanı	Topuk-parmak 40-50 mm -1 <40 mm-2	>50 mm, çizgi yok	Yüzeyel kırmızı çizgiler	Ön transvers çizgi	Ön 2/3'te çizgiler	Tüm tabanda çizgiler	Skor Hafta
Meme	Görülmez	Hafifçe görülebilir	Areola düz tomurcuk yok	Areola noktalı tomurcuk	Areola kabank tomurcuk 3-4 mm	Areola tam tomurcuk 5-10 mm	-5 22
Göz/kulak	Göz kapakları yapışık; gevşek 1, sıkı 2	Göz açık kulak düz, kıvrık kalır	Kulak hafif kıvrık, yunuşak, yavaş açılır	Kıvrımı iyi, yumuşak, hızlı açılır	Şekilli, sert, hemen açılır	Kalın kıvrımda kulak sert	0 24
Genital (erkek)	Skrotum düz	Skrotum boş az çizgi	Testis kanalda nadir çizgi	Testis imekte, az çizgi	Testis inmiş çizgiler iyi	Testisler inmiş, derin çizgiler	5 26
Genital (kız)	Klıtoris belirgin labia düz	Labia minör küçük	Minora büyüyor	Majör ve minör eşit	Majör büyük, minör küçük	Majör, minörü örter	10 28
							15 30
							20 32
							25 34
							30 36
							35 38
							40 40
							45 42
							50 44

BALLARD PUANLAMASI

2.1.2. İnsidans

Prematür doğum oranı ülkemizde tam olarak bilinmemekle beraber referans kabul edilen İstanbul Tıp Fakültesi'nde % 15 kadar yüksek bir oran verilmektedir (15). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) % 11, Avrupa'da % 5-7, Kanada'da % 6,5 olarak tanımlanmıştır (19,20). ABD'de 2000 yılında canlı doğan bebeklerin %7,6'sının doğum ağırlığı 2500 gramın altındaydı ve siyahlarda beyazlara göre iki kat fazla görülmekteydi. Son 20 yılda DDA bebek oranı preterm doğumlardaki artış nedeniyle artmıştır (21).

2.1.3. Etiyoloji

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir (22). Preterm doğum eyleminin nedenleri Tablo 2,2'de gösterilmiştir (22).

2.1.4. Preterm Yenidoğanların Sorunları

Özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişme, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan viabilite (dış ortamda yaşayabilme) sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 21 haftaya kadar düşürülmüştür. Bunda rol oynayan faktör preterm doğumların önlenmesinden çok, preterm doğumlara yapılan zamanında girişimler, ekzojen sürfaktan tedavisi ve antenatal kortikosteroid tedavisine bağlanmaktadır (16). Bugün 450 gram olarak bilinen viabilite için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır. Bebeğin yaşama şansı 25. haftada anlamlı olarak artış göstererek % 55'e, 28. haftada da % 77'e çıkmaktadır (15). Yirmisekiz haftadan sonra bebek eğer 3 pound (1 pound = 454 gram) dan büyükse yaşama şansı artmaktadır. Otuz ikinci haftadan sonra yaşama şansı % 96'dan fazla olmakta ve iyi bir bakımla ciddi sağlık problemleri de anlamlı oranda azalmaktadır (15,23). Preterm doğanların çoğunluğunu (% 65-70'i) 36 haftalıktan büyük ve doğum ağırlığı 1500 gramdan fazla bebekler oluşturmaktadır (15). Yenidoğan bilim dalı ile uğraşan hekimler son yıllarda ÇDA olarak kabul edilen 1500 g'ın altındaki bebeklerin yerine, 1000g'ın altındaki ÇÇDA veya 'micropremie' denilen 800 gramının altındaki bebeklerin YYBÜ'lerindeki bakımı ile ilgili sorunları tartışmaktadır (24).

Preterm yenidoğanın sorunları Tablo 2.3 de verilmiştir (21).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği'nin önerisi ile 1000 gramın altında doğacağı tahmin edilen bebekler YYBÜ olanaklarının bulunduğu yerlerde doğurtulmalıdır. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması ile bu gruptaki bebeklerin mortalitesi oldukça azalmıştır (15).

Tablo 2.2 Preterm Eylem Nedenleri

Maternal nedenler	Obstetrik nedenler	Fetal Nedenler
Maternal genitoüriner enfeksiyonlar	Sık doğum	Konjenital fetal anomaliler
Hipertansiyon	Abortus anamnezi	Multiple fetal gebelik
Maternal kalp ve böbrek hastalığı	Aseptomatik intrauterin enfeksiyonlar	
Maternal enfeksiyonlar	Membranların rüptüre olması	
Şiddetli anemi	Plasenta patolojileri	
Hipertiroidi	Polihidramnios veya oligohidramnios	
Hepatit	Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı	
Yanık veya travma	Servikal patolojiler	
Cerrahi girişimler	Uterin anomaliler	
Malnütrisyon veya obezite	Önceki gebeliklerde preterm doğum öyküsü	
Sigara-alkol içimi		

Özellikle 34. gebelik haftasından küçük doğacak bebekler deneyimli bir resusitasyon ekibi gerektireceğinden bu doğumlarda deneyimli bir ekip doğumhanede hazır bulunmalıdır. Fetal distres, intrauterin enfeksiyon, annenin tedavi amaçlı veya bağımlılık nedeni ile ilaç kullanımı ve gebelik öyküsü, resusitasyon ekibi için önemli ve bilinmesi gereken ana konulardır (15). Tıptaki gelişmelerle birlikte çok küçük prematüre bebeklerde artan yaşama oranları, bu bebeklerin tedavi ve takibinde yeni tıbbi uygulamaları gündeme getirmiştir (15). Erken doğumlar tümüyle önlenememektedir. Ancak daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının

iyileştirilmesi, gebelik süresince çok iyi izleme ile prematürelilik oranı azaltılabileceği ifade edilmektedir. Preterm bebeklerin sekelsiz yaşatılabilmesi için doğum şekli ve anındaki yaklaşımlar çok önemlidir. Günümüzde doğum ve yenidoğan servislerinin olanaklarının ve deneyimlerinin yeterli olması koşulu ile preterm doğumlarda genel eğilim, doğum sırasındaki olumsuz olayların daha kolay denetlenebilmesi açısından, doğumun sezaryanla yaptırılmasıdır (23).

Preterm bebeklerdeki başlıca problemin organ sistemlerinin immatür olmasına bağlanmaktadır. Bu yüzden de organ sistemleri tek başlarına hayatiyetlerini sağlayacak düzeye ulaşıncaya kadar bu bebekler destek tedavisi ve bakımına muhtaçtırlar (25,26).

2.2. Respiratuvar Distres Sendromu

Son zamanlarda yeni mekanik solunum yöntemlerinin uygulanması, antenatal steroid ve postnatal ekzojen sürfaktan uygulamaları gibi yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağ kalım oranları ve hayat kalitesi belirgin olarak artmıştır (8–10). Ancak RDS ile onun erken ve geç komplikasyonları, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (8,27–30). Respiratuvar distres çeşitli kardiyorespiratuvar ve nörolojik hastalıklara bağlı meydana gelen bir klinik bulgudur. Akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan solunum sıkıntısına “respiratuvar distres sendromu” denir. “Hyalen membran hastalığı” ise patolojik bir tanıdır. Sürfaktan eksikliğine bağlı olarak meydana gelen alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar neticesinde oluşan hyalen membranlarla karakterizedir. Ancak hyalen membranların oluşması için belirli bir süre geçmesi gerektiğinden, doğumdan kısa bir süre sonra ölen hastalarda RDS olmasına rağmen postmortem incelemelerinde hyalen membranlar görülmeyebilir. Her RDS’de hyalen membranlar olmayabilir, ancak her hyalen membran hastalığında klinik olarak RDS vardır. Hyalen membranlar nadir de olsa bazı pnömonilerde görülebilmektedir (31–33).

2.2.1. İnsidans

Tüm yenidoğan ölümlerinin beşte birine neden olan RDS'nin tanısı, tedavisi ve komplikasyonlarının bilinmesi gerekmektedir. RDS, akciğerlerde endojen sürfaktanın eksikliği neticesinde doğumdan hemen sonra ortaya çıkan pulmoner maturasyon problemidir (9,10,13).

Tablo 2.3 Preterm Yenidoğanların Sorunları

Solunum	Kardiyovasküler
Respiratuar Distres Sendromu (Hyalen membran hastalığı)	Patent duktus arteriozus
Bronkopulmoner displazi	Hipotansiyon
Pnömotorax, pnömomediastinum, interstisyel amfizem	Hipertansiyon
Konjenital pnömoni	Bradikardi(apneyle birlikte)
Pulmoner hipoplazi	Konjenital malformasyonlar
Pulmoner kanama	Patent duktus arteriozus
Apne	Hipotansiyon
Hematolojik	Gastrointestinal
Anemi(erken veya geç başlangıçlı)	Yetersiz zayıf motilite
Hiperbilirubinemi-indirek	Nekrotizanenterokolit
Subcutan kanama veya organ kanaması (karaciğer adrenal bez)	Hiperbilirubinemi direkt veya indirekt
Yaygın damar içi pıhtılaşması	Polihidramniyoza neden olan konjenital anomaliler
K vitamini eksikliği	Spontan izole gastrointestinal perforasyon
Hidrops-immün veya nonimmün	Merkezi sinir sistemi
Metabolik –Endokrin	İntraventriküler kanama
Hipokalsemi	Periventriküler lökomalazi
Hipoglisemi	Hipoksik iskemik ensefalopati
Geç metabolik asidoz	Konvüzyonlar
Hipotermi	Prematürite retinopatisi
Ötroidi-düşük troksin düzeyli	Sağırılık
Renal	Hipotoni
Hiponatremi	Konjenital malformasyonlar
Hipernatremi	Kernikterus (bilirubin ensefalopatisi)
Hiperkalemi	İlaç(narkotik) bağımlılığı
Renal tübüler asidoz	Diğer
Renal glukozüri	Enfeksiyonlar(konjenital, perinatal, nozokomiyal)
Ödem	

RDS görölme sıklığı, 28–30 haftalık bebeklerde %70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. RDS sıklığını belirleyen en önemli faktör preterm doğum oranıdır. Antenatal kortikosteroid ve postnatal sürfaktanın rutin kullanımından önce, Avrupa’da RDS sıklığı tüm yenidoğanların %2–3’ ü, doğum ağırlığı <2500 gram olanların ise %20’ sinde bildirilmekteydi. Günümüzde RDS için canlı doğan bebekler arasında %0,33 ile %1,72 arasında değişen sıklık oranları bildirilmektedir. Bu farklı oranların nedeni hastalığın kesin bir tanımının olmaması bazı ülkelerde erken dönemde sürfaktan tedavisi uygulanmasından dolayıdır (34).

Avery ve arkadaşlarınca 1959’da RDS olan vakaların akciğerlerinde sürfaktanın az olduğunun gösterilmesinden sonra, hastalığın görölme sıklığının akciğer matürasyonu ve fonksiyonu ile ilgili olması, çalışmaları bu konu üzerinde yoğunlaştırmıştır. Son yıllarda RDS sonuçlarında olan düzelmeye en çok farmakolojik olarak akciğer matürasyon indüksiyonu yapılması ve sürfaktan tedavisinin kullanıma girmesi ile olmuştur (35).

RDS’nin erkeklerde iki kat fazla görüldüğü ayrıca RDS’li erkek bebeklerin yaşama şanslarının kız bebeklere göre üç kat daha az olduğu rapor edilmektedir (33). Doğumdan sonra 4–6 saat içinde başlayan, ekspiratuvar hışıltı, solunum sıkıntısı ve inlemelerle karakterize olan RDS daha çok prematüre bebeklerde görülmektedir. Bilateral yaygın atelettaziler akciğer grafisinde tipik retikülogranüler görüntü şeklinde görölür (32,33). Periventriküler-intraventriküler kanamalar; RDS’ li prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. YYBÜ’lerinde ventilatör tedavisinin başarılı bir şekilde uygulanmasıyla RDS mortalitesi %70’lerden %10-20’lere kadar indirilmiştir (31,33).

2.2.2. Patoloji

Makroskopik olarak akciğerler morumsu koyu kırmızı görünümde ve karaciğere benzer kıvamdadır. İlk histolojik bulgu doğumdan sonra yarım saat içinde gelişen alveol epitel hücre nekrozudur (34). Mikroskopide yaygın atelettazi ile birlikte interalveoler kapiller ve lenfatiklerde dolgunluk görülebilir. Birçok alveol kanal, alveol ve respiratuar bronşöller, asidofilik, homojen veya granüler membranla kaplıdır. Amniyotik debris, intraalveoler kanama ve interstisyel amfizem de görülebilir, ancak değişken bulgulardır; interstisyel amfizem yenidoğan ventile edilmişse belirginleşebilir. Karakteristik hiyalen membranlar, ilk 6–8 saatten önce ölen bebeklerde nadir olarak görölür (21).

2.2.3. Fizyopatoloji

RDS gelişimindeki esas neden, akciğer matürasyonu tamamlanmadan doğumun gerçekleşmesidir. Bu anatomik gelişimdeki eksiklik beraberinde sürfaktan eksikliğini de getirmekte ve akciğerlerin solunum fonksiyonu gerçekleştirememektedir (10,36,46). Sürfaktan eksikliği ve kompliyansın yetersiz olması sonucu atelektazi oluşmaktadır. Gelişen atelektaziler akciğerlerin fonksiyonel rezidüel kapasitesinin (FRK) azalmasına neden olur. Sürfaktan hava yolu epitelinde mevcut olan tip II alveoler hücrelerden salınan yüzey gerilimini azaltan bir maddedir. Hava yolu epitelinin farklılaşması ve sürfaktan sentezi 24–28. gebelik haftalarından itibaren başlar. Sürfaktan, alveolde yüzey gerilimini azaltarak ekspirasyon sonunda hava keseciklerinin kollapsını önler ve bu şekilde alveollerin stabilitesini sağlar. Ana maddesi lipit olup, bunların da en önemlileri fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol'dür. Sürfaktan proteinleri ise SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılan apoproteinlerdir (35). Tip II pnömositler hipoksiye oldukça duyarlıdır. Hipoksi neticesinde sayıları azalır. Fetal hiperinsülinemi varlığında bu hücrelerin matürasyonu gecikmektedir. Tip II hücrelerin matürasyonu antenatal kortikosteroid uygulanmasıyla ve kronik intrauterin stres durumlarında hızlanmaktadır. İntrauterin strese örnek olarak gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin büyüme geriliği ve ikiz gebelik sayılabilir (37).

RDS'li bebeklerde atelektazi ve interstisyel ödem vardır, akciğerlerin kompliyansı azalmıştır. Bu nedenle alveollerin açılabilmesi için daha yüksek basınç gerekir. Ayrıca pretermelerde solunum kaslarının az gelişmiş, göğüs kafesinin yumuşak olmasından, akciğerler kollapsa eğilimlidirler. Bu nedenle tidal volüm düşmüş, fizyolojik ölü alan artmıştır. Alveoler ventilasyonun sağlanması için solunum hızı artarak kompanse edilmeye çalışılır. Akciğer hacmindeki azalmanın bir diğer işareti ağlamanın çok zayıf olmasıdır. Bebek FRK'yi korumak için ekspirasyon sırasında akciğerlerden havanın çıkışını geciktirir. Bunu diyafragmanın ve laringeal kasların uzun süre kasılı kalması ile sağlar. Abdominal kasların kontraksiyonu sırasında laringeal kasların gevşemesi ile ani soluk veriş sırasında karakteristik inleme sesi duyulur (34).

RDS'de solunum yetmezliği sonucu gelişen hiperkapni, hipoksi ve asidoz, pulmoner arterlerde vazokonstrüksiyona yol açarak sağ atrium basıncının yüksek olmasına neden olur (34). Hipoksi sonucu endotel hasarı oluşur ve bu da pulmoner periferik ödeme neden olarak pulmoner basıncı ve hipoksiyi artırır. Hipoksi ve karbondioksit retansiyonu başlangıçta respiratuvar asidoza neden olur. Bu durumun uzaması anaerobik glikolizi hızlandırarak laktik

asidozun da tabloya eklenmesine neden olur. Sonuçta miyokard fonksiyonları bozularak hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini artırır, hem de başta beyin, böbrekler ve barsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır zedelenmelere neden olur (32,33).

Prematüre bebeklerin beyinlerinde ventriküllerin etrafında mevcut olan perifere doğru göç ederek serebral hücreleri yapacak olan ana hücrelerin oluşturduğu “*germinal matriks*” denilen bir yapı vardır. Çok sayıda yumak şeklinde ince duvarlı damarlar, gebeliğin 32. haftasından sonra azalarak kaybolan bu yapıyı besler. Bu damarların otoregülasyon özellikleri olmadığından hiperkarbi, hipoksi, asidoz ve hipotansiyon gibi nedenlerde kolayca kanamaya eğilimlidirler. Bu şekilde ortaya çıkan periventriküler- intraventriküler kanamalar RDS’li bebeklerin mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenidir (32,33,37).

RDS’de etkilenen organlardan birisi de böbreklerdir. Başlangıçta hipotansiyon nedeniyle prerenal böbrek yetmezliği varken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi neticesinde renal böbrek yetmezliği gelişir. Bu arada asidoz, hipoksi ve hipotansiyon, barsak epitel bütünlüğünü bozarak, nekrotizan enterokolit gelişmesine neden olur (33,37).

RDS’de antitrombin 3 düzeylerinin düşük, akciğerlerde trombin formasyonunun fazla olduğu bilinmektedir. Ancak bu hastalara antitrombin 3 verilmesinin yararı gösterilememiştir. RDS’ de fibrinolitik aktivitenin azaldığı ancak hastalığın erken döneminde dissemine intravasküler koagülasyonun olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca kompleman aktivasyonu olan hastalarda ekzojen sürfaktana cevabın olmadığı bildirilmiştir (35).

Enfeksiyon, travma, hipoksi gibi olaylar makrofajlar ve monositler tarafından çeşitli sitokinlerin (IL-1, TNF) salgılanmasına neden olur. Bu salgılanan sitokinler, stromal hücreleri uyararak fibroblastlar, endotel, epitel ve mast hücreleri tarafından IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 gibi yeni sitokin salınımını uyarırlar. Bu mediyatörlerin etkileşimi neticesinde polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofajlar, trombositler, mast hücreleri ve bir takım humoral sistem elemanları aktive olur. Koagülasyon-fibrinolizis ve araşidonik asit kaskadı harekete geçer (38,39). Enflamatuvar yanıt neticesinde pulmoner kapiller endotel hücrelerinde fokal hipertrofi ve metabolik aktivitede farklılaşma oluşur. Fagositlerin aktive olması sonucu oksidatif metabolizmaları artar. Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre hasarına ve sonuçta ölümüne yol açar (38,39).

Bu koşullar altında zaten az miktarda bulunan sürfaktan, inaktive olduğundan eksikliği daha da belirgin hale gelir. Üstelik verilen ekzojen sürfaktan da harcanabilir (40,41). RDS'li bebeklerde uygulanan ventilatör destek tedavisinin medyatör fırtınası oluşturarak biyotravmaya neden olduğu düşünülmektedir (42).

2.2.4. RDS'yi predispoze eden faktörler

RDS'ye neden olan faktörlerin başında prematürelilik, perinatal asfiksi, sezaryanla doğum maternal diyabet ve erkek cinsiyet gelmektedir. Bununla beraber, çoğul gebelik, hipotermi, yenidoğanın hemolitik hastalığı, maternal malnütrisyon, göbek kordonunun çok erken yada çok geç klemplenmesi, hipoglisemi, intrakraniyal kanamalar, kalp yetmezliği, hipotansiyon gibi tip II alveoler hücrelerin yapı ve işlevlerini bozan durumlarda da RDS sık olarak görülür (32,33,37).

2.2.4.1. Gestasyon haftası;

RDS için birincil risk faktörü, etyopatogeneizde de primer rol oynayan prematüreliliktir. Genellikle matür sürfaktan sentezinin başladığı 32–34. gestasyon haftasından itibaren sıklığı belirgin olarak azalır. Bununla birlikte nadir olarak term bebeklerde de sürfaktan sentezindeki sorunlar nedeniyle RDS görülebilmektedir (10,36,46).

2.2.4.2. Perinatal asfiksi

Doğumda asfiktik olan ve APGAR puanı düşük olan bebeklerde akciğer perfüzyonu bozulur, pulmoner damarlarda iskemik hasar oluşur. Hasarlı kapillerlerden proteinden zengin bir sıvı sızar ve bu sıvı alveoler yüzeylerde sürfaktan aktivitesini inaktive eder. Protein sızıntısı ekzojen sürfaktan ile önlenemez; ancak protein sızıntısı aşırı ise sürfaktana yanıt iyi olmamaktadır. Ekzojen ve endojen sürfaktandaki protein A'nın, kapillerlerden sızan proteinin inhibitör etkisini azaltıcı özelliği vardır. Antenatal steroid uygulamasının bir yararı da bu kapiller protein sızıntısını azaltmasıdır. Hipoksi ve asidoz, PHT' na, sağ-sol şantlara ve hipoperfüzyona yol açar. Bu durumda gerekli enzimler baskılanarak sürfaktan sentezi azalır (34).

2.2.4.3. Doğum ağırlığı

Gestasyon haftasındaki ilişkiye benzer olarak doğum ağırlığı azaldıkça RDS sıklığı artar (10,36,46).

2.2.4.4. Sezeryanla doğum

Travay başlamadan gerçekleştirilen elektif sezaryenin RDS ve YGT sıklığını arttırdığı belirtilmektedir. Zanardo ve arkadaşlarının çalışmasında 39 hafta ve üzerinde yapıldığında RDS veya YDGT gelişmesi açısından sezaryen ve vajinal doğumlar arasında fark olmadığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada sezaryen doğum RDS riskini arttırırken YDGT sıklığına etkili olmadığı gösterilmiştir (43). Doğum eyleminin başlaması ile beraber fetal akciğer sıvısı yapımı durur, akciğerler içindeki sıvının hacmi yaklaşık %30 azalır ve bazı bebekler daha fazla fetal akciğer sıvısı ve daha az sürfaktanla doğarlar. Dolayısıyla solunum sıkıntıları daha fazla olur. Yine, vaginal doğum sırasında, fetal akciğer sıvısının %30'u göğüs kompresyonu ile dışarı atılır. Sezeryan sırasında bu sıvının atılamaması, yine bebeklerin akciğer sıvı yükünün artmasına neden olur (46).

2.2.4.5. Maternal diabetes mellitus

Diabetik annelerin bebeklerinde RDS sıklığı artar. Bu bebeklerde, aşırı miktarlardaki insülin alveolar tip II hücrelerin maturasyonunu azalttığı için sürfaktan içindeki satüre fosfatidilkolin miktarı da azalır. Diabetik anne çocuklarının 36–38 gestasyon haftalarında sezeryan ile doğurtulması da solunum sıkıntısını artıran bir faktördür. Annenin diabetinin kontrol altına alınması ile hem bebekler terme daha yakın doğurtulabilir hem de RDS sıklığı azalır (43).

2.2.4.6. Erkek Cinsiyet

Üçüncü trimesterde aynı gebelik haftasındaki kız fetusta akciğerlerin olgunlaşmasının, erkeklerden bir hafta kadar ileri olduğu gösterilmiştir. Bu durumun androjenik hormonların etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir. Bu nedenlerle RDS erkeklerde, kızlara göre iki kat daha sık görülür ve daha ağır seyreder (16,17,25).

2.2.4.7. Genetik faktörler

Bazı ailelerin çocuklarında RDS' nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu bebeklerde sürfaktan sentezinde kalıtsal bir defekt olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, prematüre doğan bütün bebeklerde RDS'nin görülmemesi, bazı bebeklerde genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda RDS'li bebeklerde sürfaktan protein A1 allellerinden bazılarının fazla, bazılarının ise eksik olduğu gösterilmiştir. Sürfaktan protein B genindeki intron 4 polimorfizmleri de RDS'ye eğilimi arttırmaktadır (46).

2.2.4.8. Hipotermi

Postnatal gelişen hipotermi preterm bebeklerin sürfaktan işlevlerinde sorun oluşturmaktadır (36). Hipotermi bebeklerdeki sürfaktan fonksiyonlarının defektif olmasına neden olmaktadır. Hipotermi komplikasyonu olarak ortaya çıkan hipoksi ve asidoz da sürfaktan sentezini azaltır, ayrıca PHT' na neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırır (32,33).

2.2.4.9. İnfeksiyon

İntrauterin infeksiyonlar gerek erken doğum eylemini başlatarak, gerekse sürfaktan sentezinin fonksiyonel olarak olgunlaşmasını inhibe ederek RDS riskini artırır (44,45).

2.2.4.10. Çoğul doğum

Sürfaktan sentezi çoğul gebeliklerde pek etkilenmez, hatta kısmen artabilir. Bununla birlikte ikinci bebeğin doğum sırasında artabilecek asfiksi riski nedeniyle RDS riski, ilk doğan bebeğe göre daha fazladır (36,45).

İntrauterin büyüme geriliği, uzamış membran rüptürü, intrauterin kronik hipoksi, intrauterin enfeksiyonlar RDS gelişme olasılığını azaltan en önemli risk faktörleridir (19–21). İntrauterin dönemde stres altında olan bebeklerde glukokortikoid ve katekolamin sentezlerinin arttığı ve bunun sürfaktan yapımını hızlandırdığı, SGA bebeklerde RDS olasılığının daha az olduğu bulunmuştur (32,33,37). Membran rüptürünün uzaması preterm doğumu başlatabilir, bu da sürfaktan sentezini hızlandırır. Ayrıca uzamış membran rüptürü fetusta strese neden olarak sürfaktan yapımını artırabilir (32,33,37). RDS riskini azaltan ve artıran faktörler Tablo 2.4'de verilmiştir (32,33,37).

2.2.5. Klinik bulgular

RDS gelişen bebeklerde doğumdan sonra saatler içinde takipne, inleme, retraksiyonlar, siyanoz ve oksijen ihtiyacında artma ile solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Bebek alveolar hacmi ekspiratuvar basınçları artırarak ve ekspirasyonu uzatarak artırmaya çalışır. Bu nedenle glottisi kısmen kapatır ve buna karşı nefes vermesi ile klinikte RDS için karakteristik olan, ama diğer solunum problemlerinde de görülebilen "inleme" ortaya çıkar (35). Hastalarda solukluk görülebilir, bunun nedeni genellikle periferik vazokonstriksiyondur. Kan basıncı yakından izlenmeli, gerekirse vazopresör destek veya volüm genişletici tedavi verilmelidir. RDS'li bebeklerde periferik ödem sıklıkla görülür, ancak klinik bir önemi yoktur (35). Klinik gidiş

RDS'nin şiddetine, bebeğin gestasyonel haftasına, matürasyon ve büyüklüğüne göre değişir. RDS'de komplike olmayan ve uygun tedavi edilen vakalarda iyileşme hızlıdır ve hastaların genellikle ilk hafta sonunda oksijene ihtiyacı kalmaz. (35). Çok küçük bebeklerde şiddetli RDS'de sıklıkla santral sinir sistemi kanaması, hava kaçağı, enfeksiyon ve patent duktus arteriozus (PDA) gibi komplikasyonlar eklenebilir. Bu nedenle ventilatör tedavi süresi, oksijen gereksinim süresi uzar ve komplikasyonlar nedeniyle mortalite ve morbidite artar.(35)

Tablo 2. 4 RDS riskini etkileyen faktörler.

Riski arttıranlar	Riski azaltanlar
Prematürite	Kronik intrauterin stres
Erkek cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailesel yatkınlık	Maternal hipertansiyon
Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması	Narkotik/kokain kullanımı
Perinatal asfiksi	Kortikosteroidler
Koriyoamniyonit	Tiroid hormonu
Hidrops fetalis	Tokolitik ajanlar
Maternal diyabet	

2.2.6. Radyolojik Bulgular

Solunum sıkıntısı olan bir bebekte RDS tanısı günümüzde öyküde prematürelilik (gestasyon haftası <34 hafta), belirtilen klinik bulgular, solunum sıkıntısı yapan diğer hastalıkların ekarte edilmesi ve karakteristik radyolojik bulguların birleştirilmesiyle konulmaktadır (10,36,46).

Radyolojik bulgular RDS'nin ağırlığına göre değişmektedir. Hafif vakalarda minimal ince retikülogranüler görünüm olmaktadır. Ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeni ile diffüz retikülogranüler görünüm ile bunların arasındaki bronşiollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları mevcuttur. RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği "buzlu cam" görünümü ortaya çıkar. Ancak radyolojik görünümleri değerlendirirken bazı noktalara dikkat edilmelidir. Örneğin, ekspiryumda çekilen filmlerde

bulgular inspiyumda çekilenlerden kötüdür. Ventilatöre bağlı bebeklerde de radyolojik bulgular daha hafiftir. Bununla birlikte RDS'li bebeklerde akciğer grafileri tanıdan çok, ayırıcı tanıda ve komplikasyonların belirlenmesinde daha fazla önem taşır (32,33).

2.2.7. Ayırıcı tanı

Grup B streptokoklara bağlı pnömonilerin klinik ve radyolojik bulgularının RDS'den ayırt edilmesi zordur. YDGT klinik bulguları ile RDS' na benzeyebilir. Ancak klinik gidişi hem daha hafif hem de daha kısadır. Ayırıcı tanıda siyanotik konjenital kalp hastalıkları, persistan fetal dolaşım, aspirasyon sendromları, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon, diyafragma evantrasyonu ve konjenital anomaliler (diyafram hernisi, lobar amfizem gibi) de göz önüne alınmalıdır (47).

2.2.8. RDS'den korunma

RDS'nin oluşmasını engellemenin en iyi yolu erken doğumların önlenmesidir (10,36). Antenatal steroid uygulanması fetüste akciğer fibroblastlarından Fibroblast Pnömosit Faktör (FPF) salınımını artırır. FPF tip II pnömositlerden sürfaktan fosfolipidlerinin sentezini artırır. Steroid aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak sürfaktan proteinlerini de artırır (36). Antenatal kortikosteroidler ölüm riskini, RDS'yi ve intraventriküler kanamayı azaltmaktadır. Günümüzde standart tedavi olarak antenatal betametazon 12 mg doz başına 12 saat arayla iki doz halinde intramusküler olarak anneye uygulanmaktadır. Anneye steroid verilmesinin kontrendike olduğu durumlarda (örneğin maternal diyabet veya kalp hastalığı) bir benzilamin türevi olan ambroksol kullanımı, en az steroidler kadar etkili olmaktadır (32,33). Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen erken eylemlerde doğumdan 24- 48 saat önce anneye yapılan steroid (24 mg betametazon) RDS sıklığını ve ağırlığını belirgin olarak azaltmaktadır (10,36,46). Ulusal Sağlık Enstitüsü 1995 yılında yayınladığı raporda gebeliğin 24-34. haftalarında erken eylem riski olan tüm gebelere antenatal steroid uygulanmasını önermiştir (48). RDS açısından özellikle riskli olan gestasyon haftalarındaki prematür bebeklere doğumdan hemen sonra sürfaktan tedavisi uygulanması insidansı belirgin olarak azaltmaktadır (10,36,46). Bakteriyel vajinozis, üriner infeksiyon ve korioamniyonit gerek erken doğumu başlatarak, gerekse de inflamasyona bağlı sitokin yanıtı oluşturarak sürfaktan yetersizliğine neden olur (49).

2.2.9. Tedavi

2.2.9.1. Ekzojen sürfaktan tedavisi

RDS'de ekzojen sürfaktan, hem eksikliğin giderilmesi hem de invivo yapımı için substrat sağlaması bakımından önemlidir (50). RDS de sürfaktan tedavisinin hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, uzun dönem oksijen ihtiyacı üstünde ve kronik akciğer hastalığı gelişimini azaltmada etkileri net değildir. Uzun süreli çalışmalarda sürfaktan tedavisi verilen ve verilmeyen grup arasında intraventriküler kanama, PDA, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığı gelişmesi arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmalarda sürfaktan tedavisinin herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (31,33,37).

2.2.9.2. Solunum desteği

Amaç PaO₂ değerlerini 50–80 mmHg'da tutmaktır. Hafif vakalarda yalnız oksijen tedavisi uygulamak yeterlidir. Daha ağır vakalarda Continue Airway Pressure (CPAP) veya mekanik ventilasyon uygulanır. PaO₂'yi 50 mmHg'nın üzerinde tutabilmek için gereken havadaki oksijen fraksiyonu (FiO₂) 0,50–0,70'ten fazla ise CPAP uygulaması gerekir. CPAP uygulamasının vücut ağırlıkları 1500 gramın altında olan bebeklerde mortaliteyi belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. RDS'li bebeklerde CPAP uygulaması oksijen ve ventilatör gereksinimlerini de azaltır. Hafif RDS vakalarında atelektazileri önler, pulmoner ödemi en aza indirir (47).

2.2.9.3. Destekleyici tedavi

Termoregülasyon, arteriyel kan gazlarının ve vital bulguların izlemi, uygun sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve eşlik eden hastalıkların tedavisi önemlidir (51). RDS'li bebeklerde ayırıcı tanıda grup B streptokok pnömonisi ekarte edilemediğinden doz aralıkları ve miktarları bebeğin doğum haftasına ve ağırlığına göre ayarlanan ampirik antibiyotik tedavisi başlanır (32,33,37). Çoğunlukla ventilatör desteğine ihtiyaç duyan bu bebeklerde uygun sedasyon ve analjezi yapılmalıdır. Morfin, fentanil ve lorazepam hem analjezi hem de sedasyon etkileri nedeniyle kullanılabilirler. Fenobarbital bebeğin aktivitesini baskılamak amacıyla kullanılabilir. Mekanik ventilatör sırasında cihazla boğuşan ve bu nedenle cihazla bebeğin solunumunun çakıştığı bebeklerde sedasyon uygulanması gereklidir. Sedasyon uygulanmaması halinde ventilatör komplikasyonları ve serebral kan akımındaki dalgalanmalar nedeniyle intraventriküler kanama oluşabilir (32,33,37).

2.2.10. Prognoz

RDS nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanıp hayatta kalan bebeklerin %90 kadarında büyüme ve gelişme normaldir. Ancak bebekler ne kadar küçükse beklenen komplikasyonlarda o kadar fazladır. RDS ve tedavisinin başlıca komplikasyonları; BPD, pulmoner kanama, PDA, IVH ve prematürel retinopatisidir (47). RDS'LI bebeklerde doğum ağırlığına göre gelişebilecek komplikasyonlar ve prognoz Tablo 2,5'de verilmiştir (32,33,37).

Tablo 2.5 RDS'li bebeklerde doğum ağırlığına göre prognoz ve komplikasyonlar.

Doğum ağırlığı (gr)	Yaşam oranı (%)	Kronik akciğer hastalığı gelişme oranı	Evre II / IV prematüre retinopatisi gelişme riski
<501	10	Hepsi	Çok yüksek
501-750	75	Çoğu	Orta
751-1000	85	Az	Az oranda
1001-1500	96	Birkaç	Düşük oranda

* 28.günde oksijen ihtiyacı olan bebekler.

2.3. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD) ilk defa 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından uzamış mekanik ventilasyon ve yüksek oksijen konsantrasyonu ile tedavi edilmiş ağır RDS'li prematüre bebeklerde görülen klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikler olarak tanımlanmışlardır (52). Yüksek konsantrasyonlu oksijen kullanımı ve bunun komplikasyonları arasındaki ilişki net olarak kanıtlanamadı ama barotravmanın esas sorun olduğu düşünüldü (53). Bazı yazarlar BPD'yi; 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişiklikler olması olarak tanımlarken bazıları postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijene ihtiyaç duyulması şeklinde tanımlanmışlardır (24,52,54-58). National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD)/National Heart, Lung and Blood Institute tarafından 2000 yılında BPD tanımını belirlemek amacıyla düzenlenen bir toplantıda şu sonuçlar ortaya çıkmıştır (59).

1-BPD terimi "yenidoğanın kronik akciğer hastalığı " anlamında kullanılmalıdır.

2-BPD tanısı konulabilmesi için postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi, oksijen bağımlılığının toplam 28 günden fazla sürmesi gerekmektedir.

2.3.1. İnsidans

Günümüzde gelişen teknolojiye paralel olarak RDS'den kurtulup yaşayan bebeklerin sayısında ve buna paralel olarak da BPD sıklığında artış olmuştur (60). Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında doğum ağırlığı 500 ile 1500 gram arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3 ile %43 arasında bulunmuştur. Koronen'in yaptığı çalışmada 1500 gram altındaki 242 preterm bebekten %13'ünde BPD saptanmıştı. BPD'li olguların sadece %49'unda RDS mevcuttu. (50,61). Smith ve ark. 28 günden fazla oksijen desteğine ihtiyaç duyan infantları BPD olarak tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeni ile ventile edilen tüm yeni doğanlar içinde BPD oranını %8,2 bulmuşlar, RDS ile izlenenler arasında bu oranın %41'e çıktığını saptamışlardır (62).

2.3.2. Etyopatogenez

Özellikle küçük prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon kullanımına bağlı gelişen en önemli komplikasyonlardan biri BPD' dir. Yüksek basınçta gerilmesi ve oksijenle karşılaşmış olmaları BPD gelişmesi için zemin hazırlamaktadır (61). Mekanik ventilasyonun sebep olduğu travma; Oksijenin toksik etkisi, immatürite, bronşial drenajın yetersizliği gibi faktörler ile birleşerek akciğerde akut hasara neden olmakta ve bunun neticesinde akciğerde yapısal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir (63). Önceleri mekanik ventilasyon ve yüksek konsantrasyonlu oksijen solunması ile meydana geldiği ileri sürülen BPD'nin yüksek konsantrasyonlu olmayan oksijen vermekle de meydana gelebileceği gösterilmiştir (64,65). BPD'li hastaların otopsilerinde akciğer patolojik bulguları antenatal ve postnatal yeni tedaviler ile birlikte değişiklik göstermiştir. Sürfaktan kullanımından önce BPD'deki en belirgin patolojik bulgular hava yolu hasarı, inflamasyon, parankimal fibrozis idi. Yakın zamanda ise BPD nedeni ile ölen bebeklerin akciğerlerinde fibrozisin daha az olduğu ve üniform inflamasyonun daha çok olduğu gösterilmiştir (66).

2.3.3. BPD gelişimi açısından risk faktörleri

2.3.3.1. Prematürite

BPD gelişimi için en önemli risk faktörü prematürelidir. Bebek ne kadar prematüre ise, akciğer gelişimleri o kadar geri olacağı için BPD de o kadar sık görülür. BPD'li hastaların %90-95'i 34 haftadan, %75'i ise 30 haftadan küçüktür (67).

2.3.3.2. Mekanik ventilasyon (Barotravma)

BPD oluşumunda en önemli faktörlerden biri olan barotravma, akciğerdeki basıya karşı oluşan bir cevaptır. Sebebi tam olarak bilinmemekle beraber barotravma akciğerde aşırı gerilmeye ve bunun neticesinde de endotel hasarına neden olmaktadır. Sürfaktan yetersizliği ve inflamasyonla zedelenmiş akciğer ortamında bu zarar daha da artmaktadır (68,69).

2.3.3.3. Oksijen

Klinik ve deneysel çalışmalar oksijen toksisitesinin BPD etyopatogenezinde major rolü olduğunu göstermiştir (36,70,71). Prematüre bir bebeğin yaşayabilmesi için yeterli oksijenizasyonun sağlanması gerekmektedir. Ancak her bir bebekte gerekli ve yeterli oksijen miktarını ve bunun ne kadarının fazla olduğunu tespit etmek olanaksızdır. Toksik olabilen oksijen miktarı; gestasyon yaşı, beslenme durumu, hormonal durum, antioksidan sistemlerin yeterliliği ve oksijene maruz kalma süresi gibi nedenlerden etkilenebilir. Örneğin 23–24 haftalık immatür bir bebekte FiO_2 'nin %21 de tutulması bile akut oksidatif strese yol açabilir. Oksijenin fazla olması, oksijen radikallerinin artışına ve diğer inflamatuvar olaylarla beraber akciğer hasarına neden olur (67).

2.3.3.4. Prenatal enflamasyon/ enfeksiyonlar

İntrauterin dönemde proinflamatuvar sitokin maruziyetine kalan akciğer postnatal dönemde minimal hasarlanmalara bile aşırı inflamatuvar yanıt vermekte alveol ve vasküler gelişim süreci etkilenmektedir (72). Enfeksiyöz ajanların akciğerlere yerleşmesi ve oksijen radikallerinin artışı, akciğerlerde nötrofil ve makrofaj infiltrasyonuna yol açarak kemotaktik faktörlerin salınmasına neden olur. Bu hücrelerden çıkan lökotrien, tromboksan ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi sitokinler, proteolitik enzimler ve diğer birçok büyüme faktörleri bir taraftan akciğer hasarı meydana getirirken diğer taraftan akciğerlerdeki onarım mekanizmalarını bozar. BPD gelişen bebeklerde, IgM düzeylerinin yüksek bulunması, intrauterin enfeksiyonları ve korioamnioniti düşündürmektedir (67).

2.3.3.5. PDA ve Ödem

Uzun süren ventilasyon nedeni ile prematüre infantlarda PDA geliştiği ileri sürülmektedir (62). PDA, akciğerden geçen kan akımını arttırarak akciğer ödemeine neden olmaktadır. Sekonder akciğer ödemi, hava yolu direncinin artmasına ve akciğerlerde nötrofil birikimine neden olmakta, sonuçta ventilasyon süresinin uzamasına dolayısıyla havayollarının oksijene ve basınca maruz kalma süresinin uzamasına neden olmaktadır (73).

2.3.3.6. Genetik

Ailesinde astım hikayesi olan infantlarda BPD gelişimine yatkınlık olduğu bildirilmekte, akciğer hasarına karşı toleransta genetik bir azalmanın söz konusu olabileceği ileri sürülmektedir (64). Clark ve arkadaşları 1500gramın altındaki prematüre bebeklerde BPD ve HLA-A2 doku grubu birlikteliğini göstermiştir. Bu birliktelik HLA-A2 lokusunun oksidan ve fiziksel strese karşı akciğer direncini azaltmasıyla ilişkili olabilir (74).

2.3.3.7. Beslenme

Prematür bebeklerin metabolik hızları ve hızlı büyümeleri nedeniyle besin gereksinimleri daha fazladır. Akut ve kronik akciğer hastalıkları solunum yükü nedeniyle bunu %25 oranında artırır. Beslenme gereksinimi karşılanmayan bebek katabolik sürece girer. Bu süreç akciğer gelişimini ve oluşan hasarın iyileşmesini yavaşlatır (70).

2.3.4. Tanı

BPD tanısı akciğer grafisindeki bulgularla ve doğumdan sonraki 28. günde ya da postkonsepsiyonel 36. haftada halen oksijene ihtiyaç duyulması ile konulur (75,76).

2.3.5. Tedavi

2.3.5.1. Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi

BPD gelişme ihtimali yüksek olan çocuklarda mekanik ventilasyonun süresini, derecesini ve oksijen miktarını mümkün olduğu kadar düşük düzeyde tutmak önemlidir (67). Bu bebeklerde hipoksi nedeniyle PHT, bronkospazm, kor pulmonale ve büyüme geriliğine engel olabilmek için yeterli oksijen desteğinin sağlanması önemlidir. Ancak optimal oksijen

desteği konusu halen tartişmalıdır. Günümüzde halen tartişmalı olsa da oksijen saturasyonunun %90–94 arasında tutulması hedeflenmektedir (39,77).

2.3.5.2. Nitrik oksit tedavisi

Son zamanlarda inhale nitrik oksit tedavisinin BPD insidansını ve BPD'den ölümü azalttığına ve nörogelişimsel sonuçları düzelttiğine dair çalışmalar vardır (78). Buna karşın özellikle 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olan prematürelde inhale nitrik oksit tedavisinin başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (79–81).

2.3.5.3. Sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavisi

Patogeneizde sıvı yükünün rol alması nedeniyle önemlidir. Furasemid, spironolakton ve tiyazid grubu diüretikler kullanılabilir (46,70,82). Diüretik tedavisinin uzun süreli kullanılmasının etkisi tam olarak kanıtlanmamıştır ve diüretik tedavisinin akciğer fonksiyonlarını düzeltici etkisi bilinmemektedir (83). Eğer diüretik tedavisi başlatılacaksa KCl ilavesi metabolik alkalozu ve hipokalemiyi önlemek için yapılmalıdır. Gaz değişimi düzelince diüretik tedavisi 2–4 hafta süre ile alterne doza geçilip kesilmelidir. Uzamış diüretik tedavisinin iki önemli komplikasyonu vardır (84). Hipokalemi, alkaloz ve hipoventilasyon meydana gelebilir. Diüretik alırken kronik akciğer hastalıklı hiperkapneik hastanın kan PH'ı 7.30–7.35 arasında olmalıdır. Uzamış diüretik tedavisi hiperkalsiüri, sekonder hiperparatiroidizm ve nefrokalsinozis ile sonuçlanabilir. Bebeklerin çoğu uzun süreli diüretik tedavisine ihtiyaç duymazlar (84).

2.3.5.4. İn hale bronkodilatör tedavi

Aslında BPD' li bebeklerin peribronşial düz kaslarında belirgin bir artış olmaktadır. Bu artış, solunum yollarının direncinin artmasından da kısmen sorumludur. Bronkodilatasyon amacıyla en sık beta 2 agonistler nebülizasyon şeklinde kullanılmıştır (67). Hava yolu direncini azaltmak için özellikle inhale formda albuterol ve ipratropium bromid tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (70). Bronkodilatasyon ile dinamik komplians ve solunum yollarının direncinde düzelme görölürken bunların klinik yansıması olarak, PCO₂ de ve wheezingde azalmalar gözlemlenmiştir. Aynı etkiler ipratropium bromür ile de görölür. Beta 2 agonist aerosol tedavisinin bir diğer etkisi mukosilier fonksiyonlar üzerinedir. Yüksek FiO₂de mukosilier transport bozulurken, aerosol tedavisi sırasında mukus akımı artmaktadır. Özellikle solunum yolları direncinin arttığı erken dönemdeki BPD'nin tedavisinde bronkodilatörlerin kullanılması, solunum yollarının direncinin ve solunum işinin azaltılmasına

yol açarak, mekanik ventilasyonun süresini ve ağırlığını azaltır. Böylece, hem daha düşük basınçlarda hem de daha düşük oksijen konsantrasyonunda ventilasyon sağlanarak, BPD'ye neden olan kısır döngü de kırılmış olur (67).

2.3.5.5. Anti-inflamatuvar tedavi

Sentetik bir kortikosteroid analogu olan deksametazon anti inflamatuvar etkiye sahiptir. Hücrenin ve lizozomal membranların stabilizasyonu, sürfaktan sentezi ve A vitamini sentezini artırması, prostoglandin ve lökotrien kaskadını inhibe etmesi, Beta adrenerjik etkisi, akciğerlere nötrofil göçünü ve pulmoner ödemi azaltması nedeniyle BPD'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Steroid tedavisi ventilasyon süresini, oksijen gereksinimini azaltmakta ve akciğer kompliansını artırmaktadır (46,70,82). Daha önceki çalışmalarda BPD açısından riskli bebeklere postnatal 1–2. haftalarda kortikosteroid verilmesinin BPD gelişimini belirgin olarak azalttığı gösterilmekle birlikte, bu hastalarda erken steroid tedavisinin uzun dönemde ciddi nörolojik morbiditelere neden olduğu gösterilmiştir (85-88). Bu nedenle erken sistemik steroid tedavisi kullanımdan kalkmıştır. Ancak ağır olgularda, ilk 2 haftadan sonra düşük dozlarda steroid kullanılabilir. Son yıllarda özellikle hafif olgularda inhale steroid tedavisi ile ilgili çalışmalar da yayınlanmaya başlanmıştır (70). Koyunlarda yapılan çalışmada antenatal deksametazonun miyelinizasyonda gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (89).

2.3.5.7. Beslenme tedavisi

Perinatal dönemdeki malnütrisyon postnatal dönemde akciğer hasarı ve akciğer iyileşmesinde gecikmeyi arttırarak BPD' ye neden olur (90). Akciğer iyileşmesinin ve büyümesinin sağlanması için bebeğin ihtiyacı olan kalori, protein, lipid, vitamin ve eser elementler verilmelidir. Yüksek doz A vitamini tedavisi de önerilmektedir (46,70,91).

2.4. Pulmoner Hipertansiyon

PHT, bir grup hastalığın oluşturduğu ve pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner vasküler dirençte ilerleyici artış ile seyreden klinik tablodur (92,93). Son on yılda PHT patogenezi ve tedavisinde elde edilen ilerlemeler kötü prognozlu bu hastalığa olan ilgiyi artırmış ve yeni umutlar doğurmuştur (92). PHT, ortalama PAB'nin istirahat sırasında >25 mmHg veya egzersiz sırasında >30 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (92,94).

PAB esas olarak sol atrium basıncı, pulmoner damarların kan akımına karşı oluşturdukları direnç ve pulmoner dolaşımdan geçen kan akımı tarafından belirlenir. PAB=

ortalama sol atriyum basıncı + (pulmoner kan akımı x pulmoner vasküler rezistans (PVR)) olarak formüle edilebilir (95–97). PVR başlıca pulmoner kan damarların çapı, uzunluğu ve sayısının bir fonksiyonudur (97).

2.4.1. Pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi

Primer pulmoner hipertansiyonun genel nüfustaki tahmin edilen insidansı 1 milyonda 1–2 vakadır. Çocukluk çağında hastalık her iki cinsi eşit olarak etkiler. Puberteden sonra kadınlarda daha yaygındır (1,7/1) (98). PHT sıklığı ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersiz olmakla birlikte, Fransa ve İsviçre’de en sık PHT nedeni olarak idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu, İskoçya’da ise bağ doku hastalıkları bildirilmiştir (99-100). Sekonder pulmoner hipertansiyon relatif olarak daha yaygındır. Bu hastalığın prevalansı ile ilgili güvenilir tahminler elde etmek, birçok hastalığın bu hastalığa neden olmasından dolayı güçtür (101).

2.4.2. Pulmoner hipertansiyonun sınıflandırılması

Geleneksel olarak pulmoner hipertansiyon “primer” ya da “sekonder” olarak sınıflandırılmaktadır. Primer pulmoner hipertansiyon nadir görülmesine karşın, sekonder pulmoner hipertansiyon belirgin biçimde daha sık görülmektedir ve amfizem, skleroderma, konjenital kalp hastalığı ya da mitral kapak hastalığı gibi heterojen bir hastalık grubuna bağlı olarak gelişmektedir (102).

2.4.2.1. Primer pulmoner hipertansiyon

Primer pulmoner hipertansiyon (PPHT), pulmoner arter basıncında ve rezistansında anormal yükselme ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisi bilinmemektedir (103). PPHT şu esaslara dayanılarak teşhis edilir.

1-Klinik, radyolojik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak PHT bulgularının olması.

2- Kalp kateterizasyonu ile PAB’ninin yüksek, pulmoner kapiller basıncının normal bulunması.

3- PHT’na neden olabilecek bir kalp, akciğer veya dolaşım faktörünün bulunmaması ile düşünülmelidir (95,96, 104,105).

Pulmoner damar direncinin artması sağ ventrikülün yükünü artırarak hipertrofiye neden olur. Sağ atriyum ventrikülün diyastolik doluşunu arttırmak için güçlü kontraksiyonlar yapar, ancak tüm bu kompensasyon mekanizmalarına rağmen kalp debisi düşüktür ve eforla daha fazla düşerek serebral kan akımını azaltır ve senkopa neden olur (106).

2.4.2.2. Sekonder pulmoner hipertansiyon

PAB altta yatan bir hastalık nedeniyle yükseldiğinde sekonder pulmoner hipertansiyon ortaya çıkar. Birçok neden PHT'na neden olabilir.

1- Sol ventrikül diyastol yetmezliği

Hipertansiyon, aort stenozu, koroner arter hastalığı, konstriktif perikardit, kardiyomiyopati (hipertrofik, restriktif, dilate)

2- Sol atriyal hipertansiyon

Mitral stenoz, mitral regürjitasyon, kor triatrium, sol atrial miksoma, tromboz

3- Akciğer hastalığı

A-Parankimal

Restriktif akciğer hastalığı, intertisyel akciğer hastalığı, ventilasyon bozuklukları, obezite, hipoverilasyon sendromu, nöromüsküler bozukluklar, göğüs duvarı deformitesi, konjenital anomaliler

B- Pulmoner vasküler obstrüksiyon

Kronik tromboembolik PHT, mediastinal fibrozis, periferel arter stenozu, yabancı cisim embolisi, tümör embolisi

C- Pulmoner vasküler hastalık

Kollajen vasküler hastalık, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı, pulmoner kan akımının artması, atrial septal defekt, anormal pulmoner venöz drenaj, yüksek debili kalp yetmezliği, beriberi, Arteriyo-venöz malformasyon, yenidoğanın persistant fetal dolaşımı

4- Diğer nedenler

Takayasu arteriti, sarkoidozis, hemoglobinopatiler, alveoler proteinozis, yüksek yerlerde yaşayanlar (95, 107–110).

2.4.3. Patogenez

Fizyolojik olarak PHT'na yol açan altı değişik mekanizma vardır(96, 111).

1- Pulmoner damar yatağının 2/3'ünde daralma veya tıkanma meydana gelmesi

2- Basıncı yükseltecek oranda pulmoner kan akımının artması

3- Pulmoner damarlarda aktif bir vazokonstriksiyon meydana gelmesi

4- Sol atrium–pulmoner venöz basıncın yükselmesi

5- Kan viskozitesinde artma olması

6- Bronşial arter-pulmoner arter anastomozu Hipoksi pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açan en önemli etkidir. Hipoksinin pulmoner damar düz kas üzerine direkt etkisi ile veya pulmoner parankimde bazı hücrelerden (örneğin mast hücreleri) histamin, serotonin, tromboksan, lökotrien gibi vazoaktif maddelerin salınımına neden olarak vazokonstriksiyona yol açtığı düşünülmektedir. Hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon oluşmasında vasküler endotel hücresinden salgılanan “*Endothelial derived relaxing factor (EDRF)*” ve potent bir vazokonstriktör peptid olan “*endotelin*” dengesinin de etkisi vardır (95,96,98,109,110). EDRF'nin de nitrik oksit olduğu anlaşılmıştır (112). Akciğer hastalıklarında düşük parsiyel oksijen basıncı (PO₂) ve asidoz, pulmoner arterlerde konstrüksiyona, bu da sürekli olursa PHT'na neden olur (96, 97, 110). Artmış kan volümü, kan akımı ve polisitemi hallerinde PHT daha da kötüleşir veya bu faktörlerin herhangi biri tek başına PHT sebebi olabilir (113). Pulmoner vasküler yatakta meydana gelen yapısal değişiklikler, etiolojiden bağımsız olarak kronik pulmoner venöz hipertansiyonla birlikte ortaya çıkar. Pulmoner kapillerde gerilme, endotel hücrelerinde şişme, bazal membranda kalınlaşma ve rüptür, alveoller içine geçen eritrositler, intersitisyel ödemi gösteren konnektif doku fibril gruplarındaki ayrılmalar gelişen başlıca patolojik bozukluklardır (114).

Kronik PHT'nun bütün formlarında benzer patolojik değişiklikler oluşmaktadır (114).

1- Müsküler ve elastik pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi,

2- Elastik pulmoner arterlerde dilatasyon,

3- Sağ ventriküler hipertrofi ve sonunda dilatasyon Heath ve Edwards pulmoner hipertansiyonu histopatolojik olarak çeşitli evrelerde görülen değişikliklere göre sınıflandırmışlardır .

Grade I: Küçük pulmoner arter ve arteriyollerde mediyal hipertrofi

Grade II: Mediyal hipertrofiye eklenen intimal proliferasyon

Grade III: Küçük arter ve arteriyollerde tıkanmaya yol açan ilerleyici intimal proliferasyon ve konsantrik hiperplaziye uğramış mediya tabakasında incelmeye

Grade IV: Pulmoner arter ve arteriyollerde pleksiform lezyonlar ve dilatasyon

Grade V: Kompleks pleksiform, anjiomatöz ve kavernöz lezyonlar

Grade VI: Nekrotizan arterit

2.4.4. Tanı

2.4.4.1. Elektrokardiografi (EKG)

Sağ atrial genişlemeye bağlı olarak P dalga aksı sağa doğru kayar(II, III aVF'de uzun, pik yapmış 2.5 mm P dalgaları). Sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ ventrikül yüklenme bulguları (V1'de belirgin R dalgası ve V1-3'de ST-T değişiklikleri) tespit edilir (95,109).

2.4.4.2. Telekardiyografi

Ana pulmoner arterlerde ve santral dallarında genişleme, periferik damarlarında konstrüksiyon izlenir. Kronik olgularda; sağ ve sol ana pulmoner arterler, lobar pulmoner arterler ve pulmoner arterin sağ ventrikülden çıkış yolunun genişlediği görülür. İlerlemiş hastalıkta sağ ventrikül yanında sağ atriumunda genişlediği görülebilir (95,111).

2.4.4.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi PHT'nun tanısı, tedavisi, izlemi ve prognozunun belirlenmesinde merkezi öneme sahip bir yöntemdir. Ekokardiyografi, pulmoner basınçların invaziv olmayan bir yöntemle ölçülebilmesinin yanında pulmoner hipertansiyona neden olabilecek sol taraflı kalp hastalıklarının saptanmasına ve pulmoner hipertansiyonun neden olduğu sağ ventrikül ardyük artışının yol açtığı sağ ventriküler ve ardından sağ atriyal yapısal ve fonksiyonel

değişikliklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ekokardiyografik olarak sağ boşlukların değerlendirilmesi 2 boyutlu ekokardiyografi, geleneksel doppler ekokardiyografi, M mod ekokardiyografi, 3 boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile yapılabilir (115).

2.4.4.4. Kalp kateterizasyonu

Doppler ekokardiyografi sağ ventriküler basınç ölçümü ile pulmoner hemodinamikler hakkında yaklaşık değerler vermesine rağmen PHT tanısı için sağ kalp kateterizasyonu ile daha doğru değerlerin elde edilmesi önerilmektedir (116).

2.4.4.5. Pulmoner fonksiyon testleri

PHT için diyagnostik bir bulgu vermez. Pulmoner kapiller yatağın azalması diffüzyon kapasitesinin azalmasına sebep olabilir. Akut pulmoner embolide, genellikle arteriyel PO₂ < 90 mmHg altında ve respiratuvar alkalozla birlikte (109) Ventilasyon–perfüzyon sintigrafisi PHT nedenini açıklamada önemlidir. Pulmoner embolide perfüzyon defektleri saptanır (109).

Tanı Kriterleri: (95,96,109,111).

1. Dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve bazen egzersiz senkopu
2. Şiddetli P2 ile birlikte S2’de dar çiftleşme, ağır olgularda sağ ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği bulguları,
3. Hipoksemi: Çoğu olgularda pulmoner fonksiyon testlerinde ventilasyon bozukluğu
4. EKG’de sağ ventrikül yüklenmesi ve hipertrofisi ile birlikte sağ atrial genişleme bulguları,
5. Teleradyografide santral pulmoner arterlerde genişleme,
6. Doppler Ekokardigrafide pulmoner arter sistolik basıncının yüksek bulunması,
7. Kateter anjiyografi ile pulmoner arter pulmoner kapiller wedge basıncı, ayrıca pulmoner arter dalları ve damar yatağının gösterilmesi

2.4.5. Pulmoner hipertansiyonun tedavisi

Son 10 yıldır, PHT tedavisinde kaydedilen büyük ilerlemelere karşın, hastalığın prognozu halen kötüdür. Bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalarda önemli oranda hastada klinik kötüleşmekte ve ek tedavilere gereksinim duyulmaktadır (117–118).

PHT'nun tedavisi şu şekilde düzenlenir (95,96,102,113,119).

A - Sebep olan durumun uzaklaştırılması

B – Pulmoner kan akımının rezistansının azatılması

-Pulmoner vazodilatatörler

1 – Oksijen

2 – Hidralazin

3 – Fentolamin

4 – İsooproteranol

5 – Diazoksit

6 – Nifedipine

7 – Prostoglandinler (PGI₂)

8 – Talozolin

9 – Verapamil

10 – Nitrogliserin

11 – Kaptopril

12 – Nitrik oksit

C – Antikoagulan tedavi

Pulmoner embolizmde

Pulmoner vazooklusif hastalıklarda

Primer pulmoner hipertansiyonda

D – Ekstracorporeal membrane oksijenasyonu (ECMO)

E – Kalp–akciğer transplantasyonu

2.4.6. Prognoz

PPHT kötü prognozlu ve tedaviye dirençli bir hastalıktır. Mortalite oranı özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda yüksektir (119). Semptomatik PPHT'lu hastada klinik seyir hızla kötüleşir. Kimi hastada ani ölüm görülürken, bazıları da şiddetli sağ ventrikül yetmezliği ve kalp debisindeki azalmaya dayanamaz ve ölür. Semptomlar belirdiğinde hastaların çoğu 1–3 yıl içinde ölür, fakat 10 yıldan fazla yaşayanlar da bildirilmiştir (104).

3. MATERYAL VE METOD

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yenidoğan ünitesinde prematür doğum nedeniyle izlenen olgular retrospektif ve prospektif olarak değerlendirildi. Bu olgulardan RDS gelişen ve sürfaktan verilerek ventilatör tedavisi uygulanmış olanlar geç dönem kardiyak fonksiyonlar yönünden RDS geliştirmeyen prematür bebekler ve normal miadında doğmuş olanlarla kıyaslandı. Çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.03.2009 tarihinde izin alınarak çalışma iki aşamalı olarak planlandı. Bu amaçla öncelikle 2000 yılından itibaren merkezimizde izlenmiş olan olgular dosya ve arşiv taraması ile saptandı. Olguların dosyalarında bulunan telefon numaraları ile hastalar merkezimize davet edildi. Olgular 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya sürfaktan tedavisi alan prematür hastalar (G1) olarak alındı. Bu olgulardan BPD ve serebral palsi gibi hastalıkları olan, genetik ve metabolik hastalık nedeniyle izlenen, ailelerinde genetik geçişli hastalık bulunanlar, bilinen kollajen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar, eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar, yenidoğanda yattığı dönemde sepsis gelişenler dahil edilmedi. Ayrıca herhangi bir ilaç kullanan, gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar bu gruba alınmadı.

Prematür doğan hastanede yattığı sürece ek bir problem gelişmeyen ve sürfaktan tedavisi almamış hastalar kontrol prematür grup (G2) olarak alındı.

Miadında normal spontan vaginal yol ile veya C/S ile doğmuş, herhangi bilinen bir hastalığı olmayan benzer yaş grubundaki olgular ayrıca kontrol grubu (G3) olarak çalışmaya dahil edildi.

G2 ve G3 için G1 olgularındaki çalışmaya dahil edilmeme kriterleri bu grup hastalara da uygulandı.

Çalışmaya alınan olguların öncelikle öyküleri alındı. Öykülerinden ve dosyalarından prenatal risk faktörleri sorgulanarak karta işlendi. Natal (doğum haftası, doğum boyu, doğum tartısı, baş çevresi, APGAR skoru, vs) ve postnatal özgeçmişleri (hastanede kalma süreleri, uygulanan tedaviler, aşılama, geçirdikleri enfeksiyonlar vs) ile soygeçmişleri, sistemlere göre şikâyetlerin olup olmadığı sorgulanarak fizik muayeneleri yapıldı.

Fizik muayenede, genel durumları, kooperasyonları ve sendromik görüntüleri değerlendirilmeye çalışıldı. Hastaların boyları, vücut ağırlıkları, dakikadaki solunum ve nabız

sayıları, tansiyon değerleri ölçüldü. Hastaların boy ve ağırlıkları için “baster” marka mekanik tartı aleti kullanıldı. Kan basıncı (Tansiyon arteriyel) ölçümleri için “Nihon Kohden Life Scope N OPV 1500” non invaziv monitör sistemi kullanıldı. Sessiz sakin bir ortamda ölçümler yapılmaya çalışıldı. Sonrasında, çocukların sakin olduğu bir ortamda detaylı fizik muayeneleri yapıp, iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemi patolojileri ekarte edilmeye çalışıldı.

Muayeneden sonra hastaların “Nihon Kohden-cardiofax GEM ECG-6551” tek kanallı elektrokardiografi cihazı kullanılarak 12 lead EKG kayıtları çekildi. Çekim sırasında 1 V ve 25 mm/sn hızda çekim yapıldı. Kalp hız, RR, PR, QRS, QT mesafeleri ölçüldü P dalgasının başlangıcı P dalgasının başlangıç defleksiyonu ile izoelektrik hattın kesişim noktası, bitişi ise P dalgasının bitiş defleksiyonu ile izoelektrik hattın kesişim noktası olarak belirlendi. P dalga dispersiyonu, maksimum P dalga süresinden minimum P dalga süresinin çıkarılmasıyla hesaplandı (120).

QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitişine kadar olan mesafe olarak kabul edildi. T dalgasının seçilemediği derivasyonlarda ölçüm yapılmadı. T dalgası iki çentikli olduğu zaman ikinci çentik ilk dalganın %50’sinden küçükse, ilk dalganın uzantısının izoelektrik hatta ulaştığı nokta; %50’sinden büyükse, ikinci dalganın izoelektrik hatta ulaştığı nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Her derivasyon için üç adet QT mesafesi ölçüldü ve ortalamaları alındı (122). QT mesafelerinden kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) değerleri Bazett formülü ile hesaplandı (121). QT dispersiyonu (QTd) tüm derivasyonlardaki en küçük ortalama QT mesafesi ile en büyük ortalama QT mesafesi arasındaki fark alınarak hesaplandı (122).

Hastaların telekardiyografik değerlendirmeleri yapılmadı.

Çalışma kriterlerine uyan olgulara ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Tüm ekokardiyografik incelemeler iki boyutlu, M-mode, pulsed wave doku Doppler (PWDD) donanımı olan “GE Vivid 7 Pro” ekokardiyografi cihazı (Advanced Technology Laboratories Bothel, Wash, USA) ile 10 MHz, 7 MHz ve 3 MHz fazlı transduserler kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik incelemeleri süresince eş zamanlı 3 leadli elektrokardiyografi kaydı alınarak sol lateral dekubitus pozisyonunda yapıldı. M-mod ekokardiyografik inceleme iki boyutlu ekokardiyografi kılavuzluğunda yapıldı ve Sol ventrikül papiller kas hizasında M-mod kesitinden interventriküler septum (İVS), arka duvar (PW), sol ventrikül diyastolik çapı (LVd), sol ventrikül sistolik çapı (LVs), sol ventrikül

kütlesi (LV mass) ve Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) hesaplandı, sol atriyum ve çıkan aortanın sistol sonu ve diyastol sonu çapları ile, sol ventrikül sistol sonu çapları, aort kökü çapı, sol atriyum sistolik çapı (LVESV) ölçüldü. Ayrıca kısa eksen büyük arter görünümünden PA annülüsü, sağ ve sol PA çapları (mm), subkostal görüntüde ise VCI'ün inspiryum ve ekspiryum çapları ölçülerek kaydedildi. Sistolik pulmoner arter basıncı Bernoulli denklemi ile, triküspid akım hızı kullanılarak hesaplanan değerlerin üzerine sağ atriyal basıncın (10 mmHg) eklenmesiyle hesaplandı (123).

Pulsed wave Doppler ile apikal dört boşluk görüntülerde sample volümü kan akımına paralel olacak şekilde mitral ve triküspit kapak uçları hizasına yerleştirilerek elde edildi. Erken zirve diyastolik akım hızı (E), geç zirve diyastolik akım hızı (A) ölçüldü ve E/A oranı hesaplandı. EKG monitörizasyonu ile senkronize olarak PW Doppler ile mitral ve triküspit akımlarından elde edilen Doppler trasesinden ilgili ventriküllere ait E dalgası zirve hızı, A dalgası zirve hızı ve mitral akım trasesinde, E dalgasının tepe noktasından bazal seviyeye iniş süresi olan deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. Aort ileri akımının bitişinden erken diyastolik akımın (E dalgası) başlangıcına kadar olan süre ölçülerek sol ventrikül izovolümetrik releksasyon zamanı (İVRT) belirlendi.

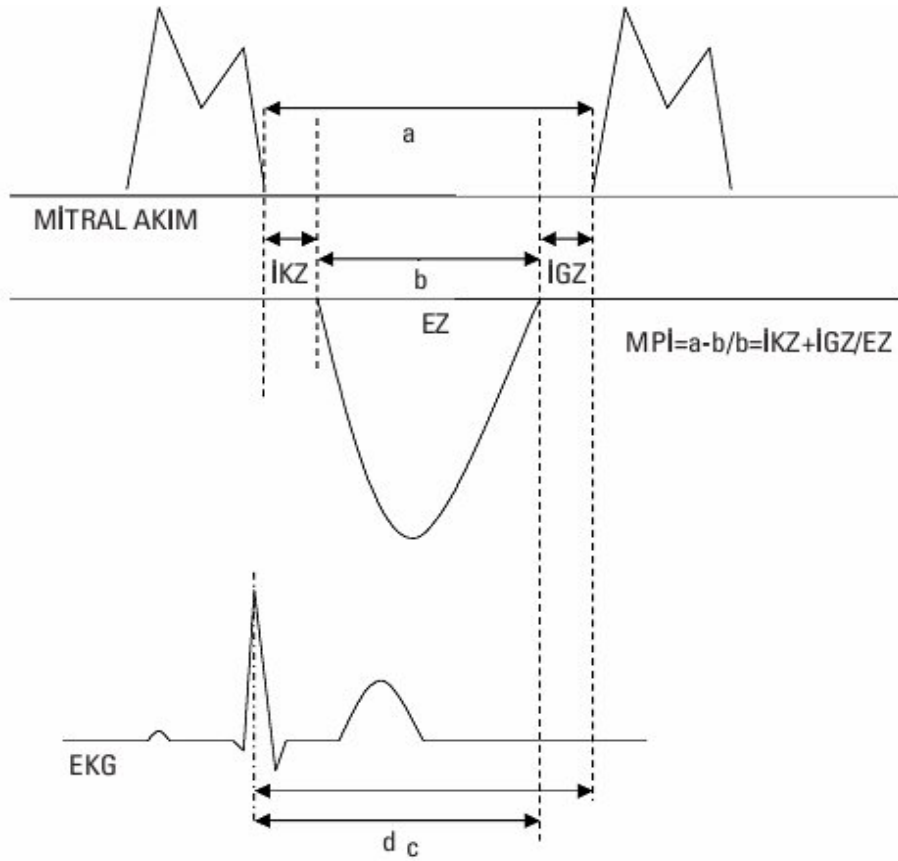
Sol atriyal volümler biplan "area-length" metodu kullanılarak apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerinden ölçüldü ve ortalamaları alındı. Sol atriyal maksimal volüm (LAm_{ax}) mitral kapağın tam açıldığı anda, sol atriyal minimal volüm (LAm_{in}) mitral kapağın tam kapandığı anda ve sol atriyal sistol öncesi volüm elektrokardiyografide p dalgası başında (LAp) ölçüldü. LA pasif boşalma volümü LAPEV=LAV_{max}-LAV_p, LA pasif boşalma fraksiyonu LAPEF=LAPEV/LA_{max} LA aktif boşalma volümü LAAEV= LAp-LAm_{in}, LA aktif boşalma fraksiyonu LAAEF=LAAEV/LAV_p (124).

Sağ atriyum boyutu apikal 4 boşluk görüntüde minör eksenin ölçülmesi ile elde edildi. Sağ ventrikül boyutu da aynı görüntüde sağ ventrikül diyastol sonundayken ventrikülün orta segmentinden yapıldı.

Doku Doppler ölçümleri için örnek volüm, interventriküler septumun bazali ile mitral ve triküspit kapak annuluslarının ventrikül serbest duvarı ile birleşim noktalarına yerleştirilerek kayıt yapıldı. Sistolik dalga (S_m) amplitüdü, erken diyastolik dalga (E_m) amplitüdü, geç diyastolik dalga (A) amplitüdü ve S dalgasının bitişinden E dalgasının başlangıcına kadar olan süre ölçülerek her iki ventrikül için IRT belirlendi. S dalgasının süresi ölçülerek ET (doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon zamanı) ve A dalgasının

sonundan S dalgasının başlangıcına kadar olan süre ölçülerek ICT (doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen izovolümetrik kontraksiyon zamanı) belirlendikten sonra, her iki ventrikül için MPI ve E/A oranları hesaplandı. Ayrıca PW Doppler ile bulunan E dalgası zirve hızları ile doku Doppler ile bulunan E dalgası hızları sol ve sağ ventrikül için birbirine oranlandı (125).

MPI “ $ICT+IRT/ET=(a-b)/b$ ” formülü kullanılarak sol ventrikül ve sağ ventrikül için hesaplandı (Şekil 3.1) (126).



Şekil 3.1 MPI Hesaplaması

Tablo 3.1 Çalışma grupları ve gruplandırma kriterleri

Öznelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

G1:

Sürfaktan tedavisi alan prematür hastalar

G2:

Sürfaktan tedavisi almamış 38 haftadan önce doğan prematür hastalar

G3:

Herhangi bir sağlık sorunu olmayan miadında doğan hastalar

Öznelerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

G1:

BPD, serebral palsy gibi hastalıklar gelişen hastalar

Genetik ve metabolik hastalığı olan hastalar

Ailelerinde genetik geçişi olan hastalıklar bulunanlar

Bilinen kollajen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar

Eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar-

Yenidoğanda yattığı dönemde sepsis gelişen hastalar

Herhangi bir ilaç kullanımı olan hastalar

Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar

Hastanede yattığı sürece ek bir problem gelişmeyen hastalar ;

G2:

BPD, serebral palsy gibi hastalıklar gelişen hastalar

Genetik ve metabolik hastalığı olan hastalar

Ailelerinde genetik geçişi olan hastalıklar bulunanlar

Bilinen kollajen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar

Eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar-

Yenidoğanda yattığı dönemde sepsis gelişen hastalar

Herhangi bir ilaç kullanımı olan hastalar

Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar

Hastanede yattığı sürece ek bir problem gelişmeyen hastalar ;

G3:

Genetik ve metabolik hastalığı olan hastalar

Ailelerinde genetik geçişi olan hastalıklar bulunanlar

Bilinen kollajen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar

Eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar

Herhangi bir ilaç kullanımını olan hastalar

Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar

Hastanede yattığı sürece ek bir problem gelişmeyen hastalar

Öznelerin çalışmadan çıkarılma kriterleri

Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 16,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Gruplara ait değerler Ortalama± Standard Deviasyon (SD), Median (Range), oranlar ve yüzdeler şeklinde verildi. Varyans analizi (ANOVA) ile $p<0,05$ ise gruplar arası fark anlamlı kabul edildi. Post hoc Tukey HSD ile gruplar arası farklılıklar ortaya konuldu ($p<0,05$). Bağımsız örneklerin değerlendirilmesi T-testi ile yapıldı, $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Gruplar için PAB, gestasyon haftası, MPI kendi aralarında ve diğer değişkenlerle ilişkiler için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Test sonucu $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 53'ü erkek ve 50'si kız toplam 103 çocuk incelendi ($p>0.05$). Bu çocuklardan 36'sını prematür doğup sürfaktan verilen olgular (G1) oluştururken, 30'unu ise prematür doğmuş ancak sürfaktan verilmemiş ve ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmamış olgular (G2) oluşturmaktaydı. Geriye kalan 37 vaka ise miadında doğmuş ve bilinen hiçbir hastalığı olmamış sağlıklı olgulardan (G3) oluşmaktaydı. Her üç grup arasında olgu sayıları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
Kız (n)	12	17	21
Erkek (n)	24	13	16
Kronolojik Yaş (ay)*	23,3±15,15	24,67±22,3	22,25±11,19
Doğum Ağırlığı (kg)*	1536±441 ^{1,2}	2108±381 ³	3012±450 ^{2,3}
Doğum haftası*	31,03±2,01 ^{4,5}	33,27±2,07 ^{4,6}	38,16±0,44 ^{5,6}
Anne yaşı*	27,11±5,23	27,4±6,6	26,78±4,33
Anneye steroid uygulaması	36	29	0
Şimdiki Ağırlığı(kg) *	11.94±10,6	11,34±5,91	9,66±2,87
Şimdiki Boy(cm) *	80,31±12,65	79,03±25,25	75,53±10,19

*: Ortalama±SD

¹(G1 ile G2 arasında) P= 0,001

²(G1 ile G3 arasında) P= 0,001

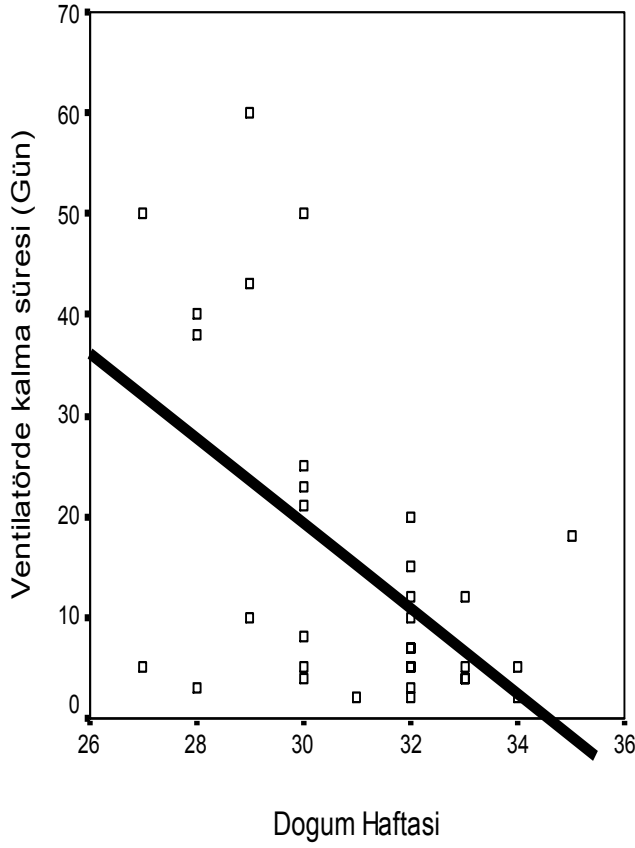
³(G2 ile G3 arasında) P= 0,001

⁴(G1 ile G2 arasında) P= 0,001

⁵(G1 ile G3 arasında) P= 0,001

⁶(G2 ile G3 arasında) P= 0,001

G1 olgularının ventilatörde kalma süreleri ortalama 15 ± 15 gündü. Ventilatörde kalma süresiyle gestasyon haftası arasında negatif bir ilişki tespit edildi. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 G1 Olguların ventilatörde kalma süresi ile gestasyon haftası ilişkisi

Çalışma gruplarının anne yaşları benzerdi ($p > 0.05$), ancak G₁ olgularının doğum ağırlığı ($p = 0.001$) ve haftasının ($p = 0.001$) G₂ ve G₃ olgularından daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca G₂ olgularının doğum ağırlıkları ($p = 0.001$) ve haftalarının da ($p = 0.001$) G₃ olgularından daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Bütün prematür doğan bebeklerin annelerine doğumdan önce aynı oranda steroid uygulandığı saptandı.

Olguların şimdiki düzeltilmiş yaş, ağırlık ve boyları arasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Olgular kardiyak bulgular yönünden değerlendirildiğinde ise gruplar arasında nabız sayısında farklılık saptanmadı ($P > 0.05$). Sistolik kan basıncı yönünden G₁ ile G₂ olguları değerlendirildiğinde farklılık görülmezken G₁ olgularının sistolik kan basıncının (SKB) G₃

olgularından daha yüksek ($p=0.001$) olduğu tespit edildi. Ayrıca diğer prematür doğmuş G2 olgularının sistolik kan basıncının da G3 olgularından daha yüksek ($p= 0.005$) olduğu gözlemlendi. Olgular diyastolik kan basıncı yönünden değerlendirildiğinde ise yine G1 ile G2 arasında farklılık saptanmazken G1 ($p= 0.002$) ve G2'nin ($p= 0.017$) G3'ten yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.2).

EKG bulguları değerlendirildiğinde ise hız, PR mesafesi, QT mesafesi, QTc mesafesi, QRS aksı, aritmi ve P dispersiyonu ile QT dispersiyonu yönünden gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.05$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Grupların kan basıncı ve EKG bulguları

	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)*	109,7±15,77 ¹	106,1±16,29 ²	94,78±10,04 ^{1,2}
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)*	72.2±16,14 ³	70,54 ± 18.21 ^{3,4}	60,51±7,26 ^{3,4}
Kalp atım hızı (atım/dk)*	128,2±18,81	129,8±21,29	131,2±19,17
PR *	0,125±0,015	0,120±0,012	0,124±0,013
QRS Aks*	65,00±19,96	65,33±16,18	60,40±10,88
P DISP*	30,27±15,03	30,67±14,25	32±14,93
QT DISP*	0,41±0,13	0,33±0,14	0,35±0,16

* Ortalama±SD

¹(G1 ile G3 arasında) $p= 0,001$

²(G2 ile G3 arasında) $p= 0,005$

³(G1 ile G3 arasında) $p= 0,002$

⁴(G2 ile G3 arasında) $p= 0,017$

Olgular ekokardiyografik olarak değerlendirildiğinde hiçbir olguda konjenital kalp hastalığının varlığına ait bulguya rastlanmadı. Ayrıca aktif miyokardit gibi edinsel kalp hastalığına ait bulgu saptanmadı. Fakat olgularda 1 ile 2 derece arasında değişen ciddiyyette triküspit kapak yetersizliği ve hafif ile 1. derece arası pulmoner kapak yetersizlikleri tespit edildi.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlar yönünden değerlendirildiğinde bütün grupların LVd ($p>0.05$) ile EF'larının ($p>0.05$) ağırlıkları ile uyumlu olduğu ve gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı. LVEF, LVEDV, LVs, LVFS, LV Mass, Strok Volüm, LVESV yönündende gruplar arasında farklılık yoktu. ($p>0.05$) Ayrıca IVSd ($p>0.05$) ile PW ($p>0.05$) kalınlıkları arasında da farklılık gözlemlenmedi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Parasternal uzun eksen sol ventrikül ölçümleri

Değer	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
LVd (mm)	28,11±5,14	28,63±5,21	27,13±4,22
LVEF (%)	69,17±5,86	66,53±14,09	66,64±14,99
LVEDV (ml/cm ³)	31,38±14,85	32,40±15,39	28,67±13,15
LVs (mm)	17,64±3,74	17,80±3,59	16,86±4,21
IVS d(mm)	4,70±0,90	4,86±1,30	4,54±1,21
PW (mm)	6,58±4,67	5,96±1,40	5,89± 1,69
LVFS (%)	36,58±7,38	38,16±3,43	36,81±7,39
LV mass (gr)	19,63±11,67	29,26±21,93	19,53±12,39
LVESV (ml/cm ³)	9,97±5,74	10,0±5,30	8,37±4,17
Strok Volüm (ml)	21,64±9,45	22,60±10,34	19,40±9,60

*: Ortalama±SD

Hiçbir olguda mitral kapak yetersizliği ve mitral kapak prolapsusu tespit edilmedi ve diyastolik disfonksiyon yönünden incelendiğinde de MV E/A oranında ve MV DT'de farklılık saptanmadı ($p>0.05$). IVRT değerleri incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Apikal 4 boşluk konvansiyonel Doppler bulguları

	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
Mitral E velosite (cm/s) *	90,25±12,66	93,00±11,96	95,48±24,69
Mitral A velosite (cm/s) *	61,60±11,46	61,73±11,86	63,83±17,41
Mitral E/A*	1,48±0,18	1,53±0,25	1,50±0,15
DT (ms) *	116±25	109±18	107±23
IVRT (ms) *	48±12	44±10	48±15
Triküspit velosite E(cm/s) *	76,32±13,89	78,56±15,22	79,72±15,32
Triküspit velosite A(cm/s) *	50,94±11,58	55,50±15,31	51,43±11,76
Triküspit E/A*	1,50±0,20	1,45±0,21 ¹	1,56±0,14 ¹

*: Ortalama±SD

¹G2 ile G3 arasında P= 0,039

Sol atriyum (LA) sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksen den ölçüldü ve LA maksimum çap ile minimum çapları arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). Ayrıca LAEF ve LAFS yüzdesinde de gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 4.4)

Apikal dört boşluk görüntüde de LA volümleri değerlendirildiğinde ise maksimum volüm ile EKG'deki "p" dalgasının orta noktasında alınan volümler incelendiğinde farklılık saptanmadığı halde (p>0.05), sol atriyum minimum volümün sürfaktan verilmeyen G2 olgularında G1 (p=0.018) ve G3'ten (p=0.038) yüksek olduğu tespit edildi. LA pasif volüm, LA aktif volüm, LA pasif fraksiyon, LA aktif fraksiyon ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5 Parasternal uzun eksen sol atriyum ölçümleri

	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
LA max (mm)	20,25±4,00	14,80± 5,19	20,86±7,87
LA min (mm)	13,80± 3,12	14,33± 3,55	14,29± 5,16
LAEF (%)	58,51± 10,95	59,13±8,74	60,21±12,29
LAFS (%)	29,37± 7,15	30,20± 6,45	30,16± 7,51

Tablo 4.6 Apikal 4 boşluk atriyal değerlendirme bulguları

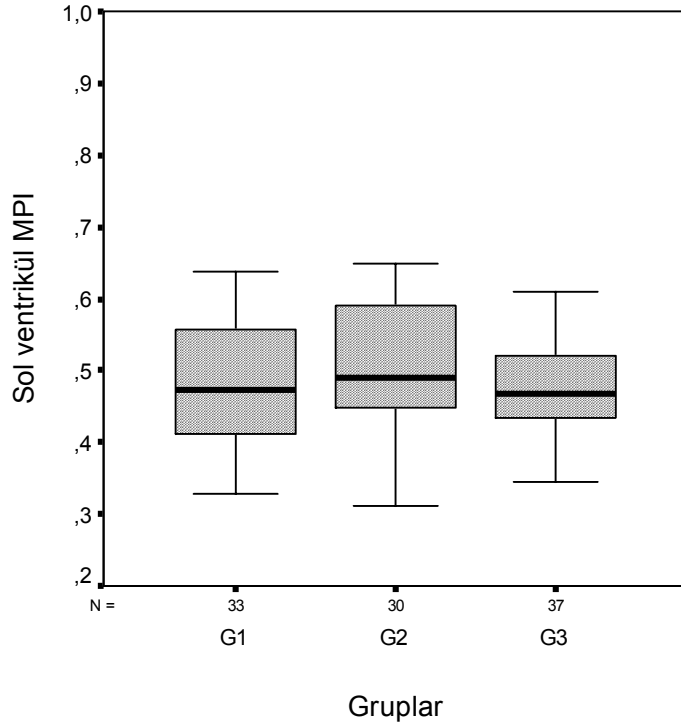
Değer	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
LA volüm maks (ml/cm ³)	10,08±5,04	11,65±8,84	8,79±3,45
LA volum (min) (ml/cm ³)	2,57±1,10 ¹	3,90±2,97 ^{1,2}	2,72±1,34 ²
LA volum (p) (ml/cm ³)	5,36±3,22	6,32±3,83	5,08±1,88
LA pasif volum(LAPEV)	4,72±2,90	5,33±5,50	3,71±2,70
LA aktif volum(LAAEV)	2,79±2,63	2,41±1,81	2,35±1,64
LA pasif fraks(LAPEF)	0,45±0,14	0,42±0,14	0,39±0,16
LA aktif fraks(LAAEF)	0,48±0,14	0,38±0,17	0,44±0,19
RA volüm maks(ml/cm ³)	14,48±10,59	14,03±11,51	14,05±10,47
RA volüm min(mm)	10,28±3,88	10,72±5,35	10,97±5,65
RV (mm)	25,09± 4,55	23,48± 6,62	23,97± 5,50

¹(G1 ile G2 arasında) p= 0,018 ²(G2 ile G3 arasında) p= 0,03

Tablo 4.7. Doku Dopler Parametreleri

	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
Mitral kapak lateral annulus			
Sm	6,96 ±1,91	7,03±1,82	8,48±8,04
Am	7,39±2,13	6,46 2,15	7,35±2,60
Em	12,60±2,91	11,38±3,94	12,61±3,80
Em/Am	1,78±0,37	1,73±0,35	1,81±0,34
Em/Em	7,51±1,97	9,10±2,66	8,54±4,59
MPI	0,50± 0,11	0,48±0,08	0,47±0,07
ICT	51,76±12,62	53,7311,38	52,62±13,16
IRT	51,17±11,07	47,13±11,31	47,59±0,07
PA	41,29±11,84	39,26±6,86	40,67±7,73
Tricuspit annulus			
Sm	12,71± 3,06	13,13± 2,19	13,0±2,19
Am	12,45± 3,47	12,36 ±2,70	12,54±2,92
Em	20,51± 4,56	13,13± 2,19	21,10±5,22
Em/Am	1,52 ± 0,25	1,45± 0,21	1,56±0,14
Em/Em	3,87±0,17	3,62±1.18	3,98±1,17
MPI	0,45±0,07	0,45±0,08	0,72±1,04
ICT	47,11±10,76	50.00±9,43	50,66±14,15
IRT	47,91±8,56	46,90±8,61	44,27±7,26
PA	37,34±7,2	40,56±9,63	37,86±8,42
Septum			
Sm	8,17±2,05	7,85±1,18	7,97±1,62
Am	9,0±1,89	8,21±2,61	16,24±24,67
Em	13,6±2,76	14,0±3,87	13,35±3,27
Em/Am	1,55±0,33	1,54±0,49	1,52±0,48
Em/Em	0,44±0,07	0,43±0,08	0,44±0,07
MPI	46,91±11,81	45,57±9,87	47,10±11,07
ICT	47,85±11,15	46,78±8,58	45,89±7,06
IRT	38,45±10,34	37,57±6,60	35,67±5,89

Grupların sol ventrikül MPI'leri Şekil 4.2' de görülmektedir.

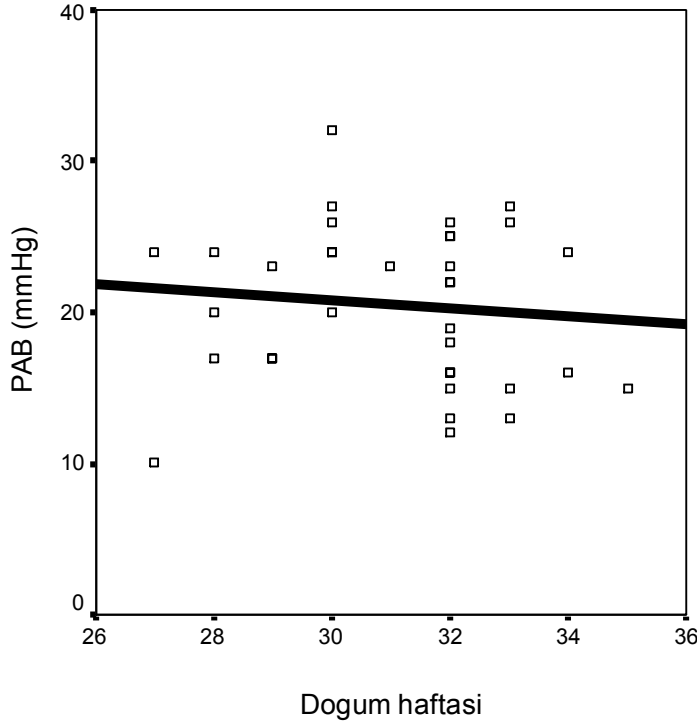


Şekil 4.2 Grupların sol ventrikül MPI'leri

Sağ ventrikül değerlendirmesinde ise apikal dört boşluk pozisyonunda RV diyastol sonu çaplarında gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak PAB basıncı PV veya TV'ten yetersizliklerden değerlendirildiğinde ise sürfaktan verilen ve verilmeyen yenidoğan grubunda kontrol grubuna göre yüksek ($p=0.001$) olmasına rağmen ikisi arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7.). PAB ile gestasyon haftası arasında negatif yönde korelasyon tespit edildi (Şekil 4.3).

PAB ile PV anülüsü, RPA ve LPA çapları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Prematür grup (G1 ve G2) değerlendirildiğinde PAB ile Triküspit MPI arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($p=0.019$) (Şekil 4.4).



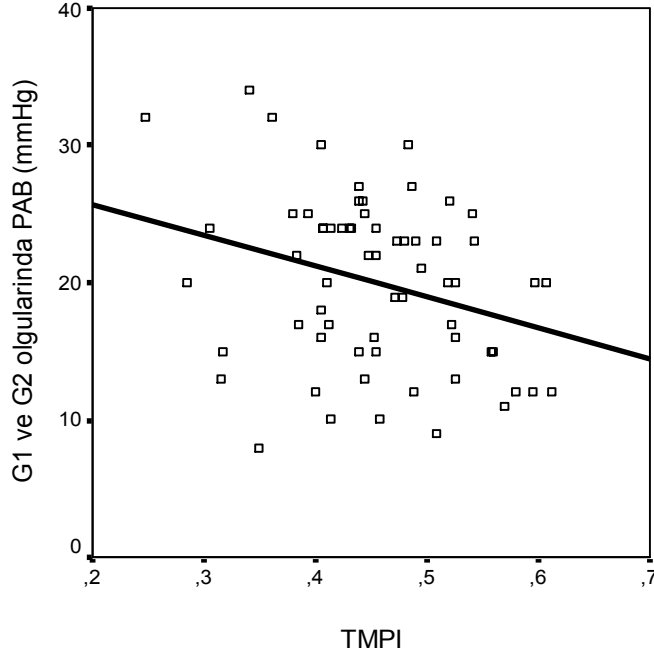
Şekil 4.3 Sürfaktan verilmiş grupta doğum haftası ile PAB ilişkisi

Tablo 4.8 PV anülüsü, RPA ve LPA çapları, PAB, VCI(İNSP) VCI(EXP) Basınçları

	G1 (n=36)	G2 (n=30)	G3 (n=37)
PA annülüs (mm)	12,51 ± 2,44	12,92±2,29	12,81±3,49
RPA (mm)	6,27± 1,38	6,67±1,78	6,62±2,56
LPA (mm)	7,86±1,78	7,92±1,94	8,10±2,68
VCI (İns.) (mm)	4,83±1,48	4,30±1,38	4,91±1,46
VCI (exp.) (mm)	8,64±2,12	8,14±2,53	8,40±2,40
PAB (mmHg)	20,55±5,17 ¹	19,66±7,15 ²	15,01±4,81 ^{1,2}

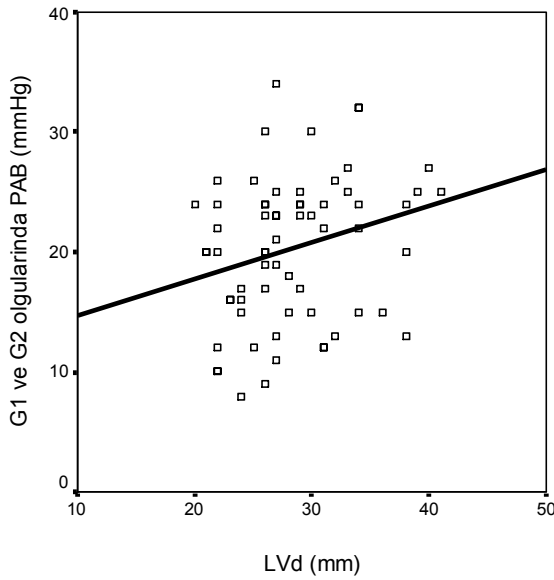
¹(G1 ile G3 arasında) p=<0,01

²(G2 ile G3 arasında) p=0,04



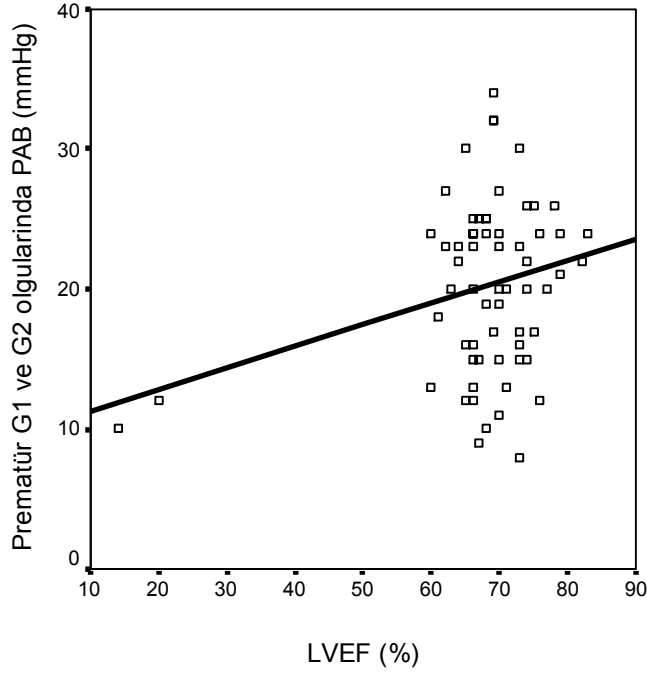
Şekil 4.4 G1 ve G2 olgularında PAB ile TMPI ilişkisi

Ayrıca aynı grupta PAB ile LVd arasında ise pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0.038$) (Şekil 4.5).

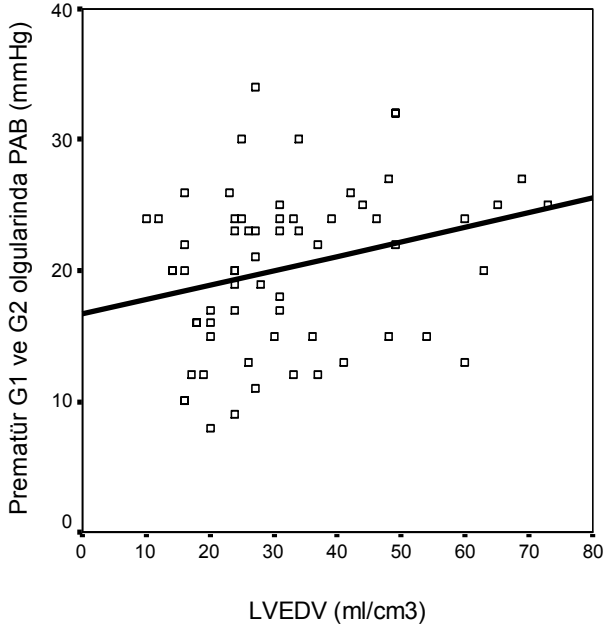


Şekil 4.5. Prematür grupta (G1 ve G2) PAB ile LVd arasındaki ilişki grafiği

PAB ile LVEF ($p:0.034$) (Şekil 4.4.) ve LVEDV ($p=0.029$) (Şekil 4.5.) arasında pozitif yönde anlamlı istatistiksel ilişki görüldü.

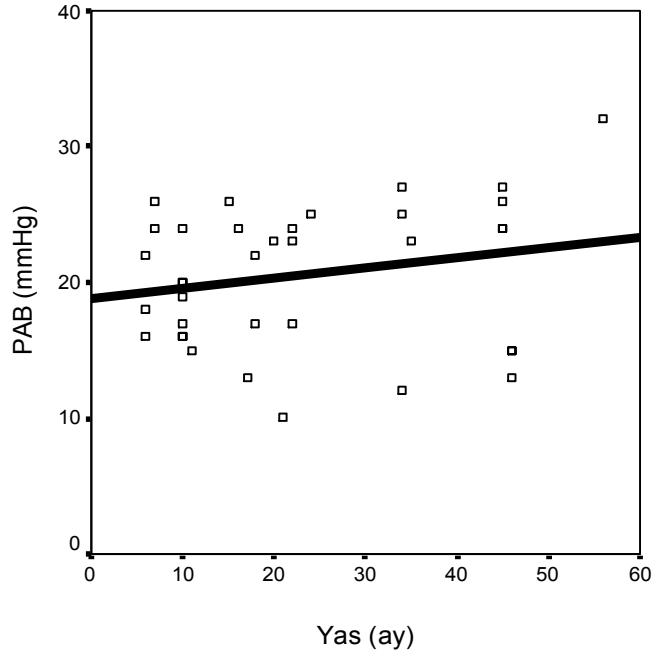


Şekil 4.6. Prematür G1 ve G2 olgularında PAB ile LVEF arasındaki ilişki grafiği

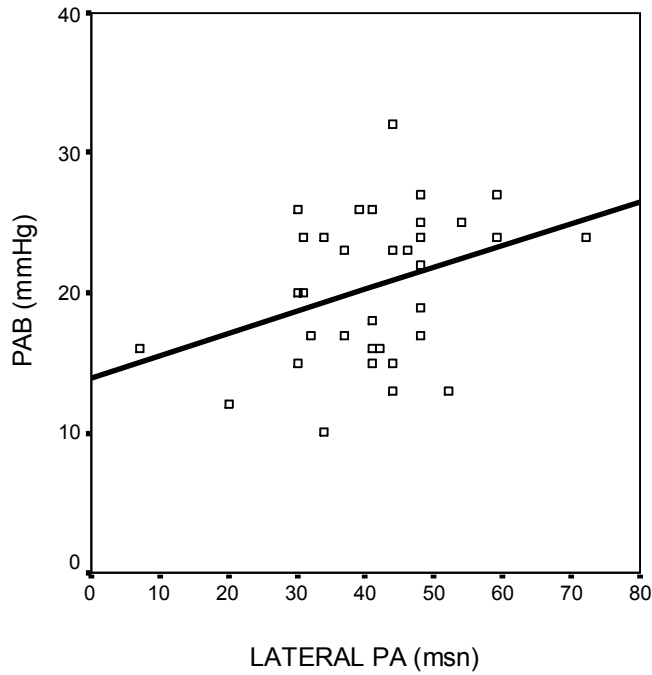


Şekil 4.7. Prematür G1 ve G2 olgularında PAB ile LVEDV arasındaki ilişki grafiği

Ayrıca G1 olgularında yaşla birlikte PAB basıncının arttığı tespit edildi. Şekil 4.7 . PAB ile lateral PA arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki değerlendirildi. Şekil 4.8



Şekil 4.8. Sürfaktan verilmiş grupta şimdiki yaş ile PAB ilişkisi



Şekil 4.9. Sürfaktan verilmiş grupta PAB ile Lateral PA arasındaki ilişki

Trikuspit kapaktan E/A oranı incelendiğinde ise sürfaktan alan ile almayan prematür doğmuş bebekler arasında farklılık saptanmazken, G₂ olgulara ait E/A oranlarının G₃

olgularından daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0.001$). (Tablo 4.4) Fakat trikuspit kapaktan doku doppler incelemesi ile Trikuspit Em/Am oranları bunu desteklemedi ($p>0.05$). Bunlarla birlikte trikuspit kapaktan incelenen sağ ventrikül MPI'de de farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.6) Apikal dört boşluk görüntüde gruplar arasında sağ atriyum maksimum ve en düşük volümleri arasında farklılık yoktu. Ayrıca RA aktif ve pasif fraksiyonları arasında da farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.6.)

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranı tüm doğumların yaklaşık %7-%12'sini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (1-4). Son yıllarda bu oranların arttığı hatta ABD'de 1981'li yıllarda % 9,5 civarında prematüre doğum görülürken 2004 yılında ise bu oranın %12-13'e çıktığı tespit edilmiştir (127). Bu sıklıktaki artışta; bilinen risk faktörleri (anneye, doğuma ve fetusa ait) ile birlikte son yıllarda IVF yöntemlerindeki gelişme neticesinde tek batındaki bebek sayılarındaki artışın da rolü olduğu gösterilmiştir (128). Bizim çalışmamızda IVF ile hamilelik sonucu preterm doğmuş olgu saptanmadı. Sıklığı gittikçe artan bebek topluluğunun en önemli problemlerinden birisi solunumsal organların yeterince gelişmemesi olarak bilinmektedir. Olgunlaşmama nedeniyle özellikle 1970'ten önce doğan bebeklerin tamamına yakınının hiyalen membran hastalığı nedeniyle kaybedildiği bilinmektedir (129). Erken dönemde anneye steroid uygulanması, destekleyici ventilasyon tedavisi, sürfaktanın kullanımı ve yoğun bakım şartlarının düzeltilmesi ile bu bebeklerin yaşam oranlarının arttığı tespit edilmiştir (130). Teknolojideki gelişmeler ve sosyal güvenlik imkanlarının iyileştirilmesi de bu iyileşmeye katkıda bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde bu bebeklerin yaşam oranlarının arttığı ve bu ülkelerdeki prematür olguların izlendiği merkezlerin donanımının özellikle mortalitede etkili olduğu gösterilmiştir (131). İsveç'te 1990-92 yılları arasında 3. basamak merkezde takip edilen ÇÇDA doğumların %30'unun, 2. basamak tam donanımlı perinatal servisteki bebeklerin %46'sının, 2. basamak temel neonatal servisteki bebeklerin ise %55'inin öldüğü gösterilmiştir (131). Bu gelişmiş ülkelerde prematür bebeklerin 3. basamak merkezlerde izlenmesi, prematür doğumlarda doğum öncesi annenin 3. basamak merkeze transferinin sağlanmış olmasının da yaşam oranlarının artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (132). Ancak bütün önlemlere ve bakımdaki iyileşmelere rağmen bu prematüre doğan bebekler miad bebeklerle kıyaslandıklarında YDGT, RDS, PPH, solunum yetmezliği gibi ciddi solunum problemlerine maruz kaldıkları bilinmektedir (12). Bizim hastalarımız da bölge için 3. basamak bir merkez olarak kabul edilen hastanemizden alınmıştır.

RDS veya hiyalen membran hastalığı özellikle yenidoğan prematüre bebeklerde görülen insidansı ve ciddiyeti gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artan bir hastalıktır (133). Bu bebeklerde sürfaktan sentezinin ve salınımının bozulması atelaktazilere ve ventilasyon/perfüzyon yetersizliğine bağlı olarak hipoksemi, hiperkarbi gelişimine yol açmaktadır (134). Bu durum kan gazlarına respiratuvar ve metabolik asidoz gelişimi şeklinde

yansımaktadır. Gelişen asidoz ise pulmoner vazokonstriksiyona yol açıp endotelial ve epitelial bütünlüğü bozarak, proteinöz eksudaların bu bozulmuş yüzeylerden kaçmasına neden olmaktadır. Hipoksi, asidoz, hipotermi ve hipotansiyon neticesinde sürfaktan üretim ve sekresyonunu bozularak bir kısır döngü oluşmaktadır. RDS tedavisinde kullanılan oksijenin neden olduğu toksisite, ventilatördeki hastaların maruz kaldığı barotravma ve volütravma gibi nedenler neticesinde inflamatuvar hücreler akciğere göç ederek BPD'ye yol açtığı da ileri sürülmektedir. Antioksidan eksikliği ve serbest radikal artışı akciğer hasarını kötüleştirmektedir (134). RDS, ABD'de yaklaşık hamileliklerin %1'inde görülmektedir. Ayrıca 26-28'inci haftalarda doğan bebeklerin %50'sinde, 30-31 haftada doğan bebeklerin ise %30'unda geliştiği gösterilmiştir. Başka bir raporda ise 12 üniversite hastanesini kapsayan çalışmada 501-1500 gram arası doğan bebeklerin %42'sinde, 501-750 gram arası doğan bebeklerin %71'inde, 751-1000 gram arası doğan bebeklerin %54'ünde, 1001-1250 gram arasındaki bebeklerin %36'sında, 1251-1500 gram arasındaki bebeklerin %22'sinde RDS saptanmıştır (133). RDS tedavisinde mekanik ventilatör desteğinin etkinliği bilinmemektedir (33). Ancak etkin olduğu bilinmesine rağmen RDS tedavisinde tek başına mekanik ventilasyonun etkin olmadığı da bilinmektedir. Amerika ve Kanada'dan ortalama ağırlığı 1250 gram olan 1237 RDS gelişmiş infant ventilatör tedavisinde izlenirken hava ile yapılan plesebo kontrollü, çift-kör çalışmada sürfaktan verilen olgularda BPD oranı %7 buna karşılık sürfaktan verilmeyen olgularda %12 olarak saptanması sonrası RDS tedavisinde sürfaktanın da etkin olduğu gösterilmiştir (135). Aynı çalışmada RDS'ye bağlı ölüm oranı sürfaktan verilen grupta %1 bulunurken kontrol grubunda %3 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca sürfaktan verilen grupta pulmoner hava kaçağı, intraventriküler kanama, PDA, konvülzyon, hipotansiyon gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir. Yine sürfaktan alanlarda erkenden oksijen ve mekanik ventilatörden ayrılmanın mümkün olduğu ancak bu grupta pulmoner kanamanın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (135).

Antenatal steroid tedavisinin neonatal PHT gelişimi için bir risk faktörü olduğu da ifade edilmesine karşın (136) otopsi çalışmasında anneye antenatal steroid uygulanmasını takiben sürfaktan verilen olguların sadece sürfaktan ile tedavi edilmiş olgularla kıyaslandığında daha az hyalen membran gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (137). Sürfaktan verilen gruba risk faktörleri araştırıldığında bütün preterm eylemlerden önce annelere doğumdan önce steroid tedavisi uygulanmış olmalarına karşın sürfaktan verilmiş olan bebeklerin doğum haftası ile doğum ağırlıklarının G2 olgularından daha düşük olduğu saptandı.

Prematüre bebeklerin; RDS, YDGT, enfeksiyon gibi nedenlerle hastanede ve ventilatörde uzun süre kaldıkları gözlemlenmiştir (12). Bizim olgularımızın da ventilatörde kalma süreleri ortalama 15 ± 15 gündü. Ventilatörde kalma süreleriyle doğum haftası arasında negatif yönde bir ilişki tespit edildi (Şekil 4.1). Akciğer kompliyansı ve hava yolu direnci akciğer boyutu ile yakından ilişkilidir. Akciğer küçüldükçe kompliyansı azalır ve direnci artar. Akciğer kompliyansı akciğer hacmine göre düzeltilirse “*spesifik kompliyans*” elde edilir. Spesifik kompliyans miadlarda doğumdan hemen sonra düşüktür ancak akciğerdeki sıvı temizlenince normale döner. Prematürelere ise spesifik kompliyans düşük olduğundan FRK sağlanamaz ve atelektaziler oluşur (138). Bebek ne kadar prematüre ise FRK nin sağlanamaması ve atelektazilerin oluşması o kadar fazla olacaktır. Sonuçta bu hastaların ventilatörde kalma süreleride uzamaktadır. Bu dönem içinde rutin hastane enfeksiyonlarına yönelik antibiyoterapi uygulanmış ancak exchange transfüzyon gerektiren sepsis ve göbek kateterizasyonu gibi işlemler uygulanmış olan bebekler çalışma dışı bırakılmışlardır. Sonuç olarak son yıllarda antenatal steroid kullanımı, antenatal plasental transfüzyonlar, erken dönemde sürfaktan uygulanması, daha uyumlu ventilasyon modlarının kullanımı ile akciğer travmalarının azaltılması, PDA tedavisi, sıvı ve elektrolit tedavileri, profilaktik flukanazol kullanımı gibi destek tedavileri ile RDS’li bebeklerin yaşam oranlarında artış görülmüştür (135).

Yenidoğanın PPH özellikle nöromotor gelişme geriliğine neden olan önemli bir hastalık olarak bilinmekte ve risk faktörleri olarak sezeryanla doğum, geç preterm veya postterm doğum, LGA bebek, Asyalı veya zenci bebek, kilolu ve asthmalı öyküsü olan annelerden doğan bebekler gösterilmiştir (139). PHT özellikle yenidoğan prematür bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir ve prematür yenidoğanlar da yapılan çalışmalarda erken dönemde PHT oluşan olguların mortalite oranlarının (%26,2) kontrol grubundan (%4,1) oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (14). Tedavide %100 oksijen tedavisi önerilmekte ve son yıllarda inhale NO ile de tedavi edilebileceği bildirilmektedir. Hatta inhale NO ile tedavi edilenlerin %12,5’ unda PPH gözlemlenirken, %100 O₂ alanların ise %46,7’inde PPH’nun devam ettiği gözlemlenmiştir (140).

Sürfaktan ve mekanik ventilasyon tedavilerinin RDS önlenmesinde bu kadar etkin olduğu gösterilmesine karşın bu hastalarda akciğer bronşiyal ve vasküler yapıları ile destek dokusunun immatür olmasından dolayı geç dönemde de klinik önemi olmasa bile displastik değişikliklerin ve buna bağlı olarak kardiyak etkilenmenin devam edebileceği tezi ile bu çalışma planlanmıştır. Erken dönemde PHT araştırılmasına karşın prematür doğan ve

sümfaktan ile tedavi edilmiş bebeklerin geç dönemdeki respiratuvar, kardiyak bulguları ile ilgili literatürde ve elektronik ortamda yapılmış çalışmaya rastlanılmadı. Bu amaçla sekonder pulmoner hipertansiyona neden olan durumlara maruz kalmış prematüre bebekler çalışma dışı bırakılarak prematür doğmuş, sümfaktan tedavisi alarak hastanede kalmış ve herhangi bir klinik bulgusu olmayan, sağlıklı olarak takip edilen hastalar ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon yönünden değerlendirilmiştir. PHT non-invazif olarak ekokardiyografi ile güvenli bir şekilde değerlendirilebilmektedir (141). PHT'nun ekokardiyografik bulguları; ana pulmoner arter ve dallarının genişlemesi ile beraber pulmoner kapak yetersizliği, sağ ventrikül duvar kalınlaşması ve sağ ventrikül dilatasyonu, trikuspit kapaktan yetersizlik akımlarıdır (142). Pulmoner ve triküspit kapak yetersizliği doppler ekokardiyografik değerlendirmeye kolaylıkla tespit edilebilir. PHT olgularında ekokardiyografik olarak sol ventrikül internal çapı ve PVR arasında ters ilişki gösterilmiştir. Ayrıca doppler çalışmaları sol ventrikülün erken ve geç diyastolde azalmış kompliyansını gösterebilir. Bunlarla birlikte Doppler ekokardiyografi ile noninvaziv olarak pulmoner arter sistolik basıncı tespit edilebilmektedir. Pulmoner kapak yetersizliği sıklıkla görülür ve pulmoner arter diyastolik basıncının iyi bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (143). Çalışmamızda PAB ile bebeğin doğum haftası arasında ters bir ilişki saptandı (Şekil4.3). Daha önce benzer çalışma olmamasına rağmen bu beklenen bir bulguydu. Çünkü doğum haftasının küçülmesi ile akciğer maturasyonu, ventilatör desteği, nutrisyonel yetersizlik gibi durumların etkisi ile PAB basıncında artış oluşabilmektedir (14). Ayrıca postnatal yaş arttıkça PAB basıncının da buna korele olarak arttığı tespit edildi (Şekil 4.8). Yaş ile birlikte PAB basıncının artışı geçirilen üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına ilave olarak kullanılan ajanlara, alerjik reaksiyonlara bağlanabilir (143,144). Bizim çalışmamızda da prematür doğmuş bebeklerin (G_1 ve G_2) triküspit kapağındaki yetersizlik akımından elde edilen PAB basıncının G_3 olgularından daha yüksek olduğu tespit edildi. G_1 olgularının PAB basıncının G_2 olgularından yüksek olduğu ancak anlamlılık ifade etmediği saptandı. Prematür doğan bebeklerde PAB basıncının kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede pulmoner arter ve dalları ile sağ ventrikül diyastol sonu çaplarında farklılık saptanmadı. Benzer yaşta olmalarına karşın PAB'ındaki bu artış prematür doğanların klinik olarak önemli olmasa da PHT riski taşıdıklarının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bizim olgularımızda PAB'ının hala yüksek seyretmiş olması doğumdan sonraki hipoksik periyoda bağlanabilir. Çünkü; PHT'nun akut hipoksi sonucu geliştiği ve bunun genellikle orta derecede olduğu gösterilmiştir (143). PAB'ının bu farklılığı bölgemizdeki olguların yaşadığı rakımın orta derecede yüksekliğine bağlanabilir. Çünkü; bir kişinin aniden deniz seviyesinden 7800 feet

gibi yüksekliğe çıkarılmasıyla pulmoner arter basıncının %18 yükseldiği saptanmıştır (145). Bununla birlikte hipoksiye bireysel cevap farklılıklarının da olduğu, bazılarında hiperventilasyon ve hafif alkalitik durum gözlemlenirken bazılarında ise pulmoner arter basıncının oldukça yükselebildiği ileri sürülmektedir (145). Bazılarında ise pulmoner ödeme yol açan ciddi hipertansiyon gelişebildiği gösterilmiştir. Bu cevap oluşumunda küçük arterlerin endotel hücrelerinin şişmesi ve pulmoner damarların bazı alanlarında yüksek rezistans oluşması sorumlu tutulmaktadır (145). Ayrıca endotel hasarına bağlı defektif fibrinolizis ve mikroemboli varlığı da PHT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Küçük arter ve venlerden mikrosistem yoluyla örnekleme yapılarak yapılan incelemelerde akut hipoksinin vazokonstriksiyon cevabına yol açtığı gösterilmiştir (146). Bu cevap oluşumunda prostoglandinler sorumlu tutulurken, son yıllarda bunun endotel kaynaklı “*relaxing faktör*” ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Son raporlarda ise kalsiyumun inhibisyonunu ile “*k*” kanallarının aktivasyonunun vazokonstriksiyona yol açtığı saptanmıştır. Kronik hipoksi varlığında ise “*relaxing*” mekanizmayla bu kanalların aktive olduğu ileri sürülmüştür (143). Pulmoner arteri tek taraflı bantlanarak hipoksi oluşturulmuş hayvan çalışmalarında hipoksi ile akciğer dokusunda PHT’na ait değişiklikler tespit edilmiştir. Bunlarla birlikte hipoksinin “*ornitin dekarboksilaz*” enzim aktivitesini artırarak pulmoner arterlerde “*remodelling*” (yeniden yapılanma) gelişimini sağladığı da ileri sürülmüştür (143).

Birçok faktör pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bunlar; parankimal akciğer hastalıklarına ilave olarak hipoksi seviyesi ve polisitemi, endotelyal hasarın derecesi, vazoaktif medyatörlere ardışık maruziyet, vasküler reaktivite, hipoksik sol ventrikül disfonksiyonuna sekonder pulmoner venöz basınç yüksekliği ve pulmoner arterlerin yapısal hasarlanmaları gibi nedenlerdir. Obstriktif hava yollarının PHT gelişimine neden oldukları da bilinmektedir (143,144). Bizim çalışmamızdaki sürfaktan almış bebeklerin de 15 ± 15 gün süre ile ventilatörde entübe halde kalmış olmaları klinik önemi olmayan subglottik stenoz gelişimine ve böylelikle PAB basıncının yüksek seyretmesine neden olmuş olabilir.

Prematür bebeklerde sepsis varlığının PHT gelişimi için belirleyici olduğu gösterilmiştir (14). Her ne kadar bu çalışmada sepsise maruz kalmış bebekler çalışma dışı tutulmuş olsa da hastanede kaldıkları dönem boyunca bu bebeklerin çeşitli enfeksiyon ajanları ile enfekte oldukları bilinmektedir. Yapılan değerlendirmelerde ventilatör ile ilişkili pönömonilerin özellikle YYBÜ’ de yatan hastalarda önemli bir nazokomiyal enfeksiyon olduğu ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (147). İlk 4 haftalık ekokardiyografik değerlendirme ile PHT tanısı konulan olgular retrospektif olarak

değerlendirildiğinde düşük apgar skoru, erken membran rüptürü, oligohidroamniyos ve pulmoner hipoplazi varlığının da PHT için belirleyici oldukları gösterilmiştir (14). Ayrıca başka bir çalışmada bunlara ilaveten annenin sigara kullanımı risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (136). Sürfaktan tedavisinin PHT gelişimini önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (135).

PVR yüksek seyretmesine bağlı olarak sağ ventrikül “afterloadın” artması neticesinde sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu başlangıçta uyarılsa da sağ ventrikülün kompanzatuvar yanıtının yeterliliği bireyler arasında farklılık göstermektedir (148). Yenidoğanın sağ ventrikülünün artmış PVR’a daha fazla tolerans gösterdiği ve bu nedenle semptomların daha geç belirginleştiği ve surveyin daha iyi seyrettiğine inanılmaktadır (148).

Bizim çalışmamızda sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait bulgular incelendiğinde EKG’de sağ ventrikül hipertrofisine ait aks değişkenliği olan “*p pulmonale*”, sağ dal bloğu ve sağ ventrikül hipertrofisine sekonder T dalga değişiklikleri gibi parametrelerde gruplar arasında farklılık saptanmadı (149). Ancak bu bulgular genellikle PHT derecesi ile paralellik göstermez. Kardiyak aritmiler PHT’nun semptomu olabilir ve atrial aritmiler PHT’lu vakalarda diğer hastalıklarla kıyaslandığında çok iyi tolere edilememektedir (149). PAB’ının yüksek olmasına karşın bu bulgularda farklılık saptanmaması aradaki basınç farklılığının ciddi olmamasına bağlanabilir. Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede de gruplar arasında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında farklılık tespit edilemedi.

PHT’da diyastolik disfonksiyonun gelişme mekanizması ile ilgili iki adet görüş mevcuttur; bunlardan birincisi, artan ardyüke bağlı olarak miyokardiyal gevşeme ve doluş özelliklerinin bozulması (ekstramiyokardiyal diyastolik disfonksiyon) ve ikincisi ise sağ ventrikül hipertrofisi nedeni ile sağ ventriküler kompliyansın azalmasıdır (intramiyokardiyal diyastolik disfonksiyon) (150). Kronik sağ ventriküler basınç yükü durumunda, uzamış diyastolik relaksasyon süreleri ve artan sağ ventrikül sertliği (stiffness) meydana geldiği saptanmıştır (151). PHT’da, sistolik performansı ve duvar gerilimini azaltmaya yönelik olarak artan sağ ventriküler duvar kalınlığı, aynı zamanda miyokardiyal kompliyansı da eş zamanlı olarak azaltmaktadır. Bu nedenle, sol ventriküler diyastolik disfonksiyona neden olduğu öne sürülen duvar hipertrofisinin (152) sağ ventrikül için de geçerli olduğu öne sürülmüştür (150). Önceki çalışmalarda ileri yaşlılardaki pulmoner hipertansiyonda sağ ventriküler diyastolik fonksiyonların bozulduğu bildirilmiştir (150,153). Çalışmamızda sağ ventriküler diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla iki adet diyastolik inceleme

teknikini kullandık. Bunlar, konvansiyonel pulsed wave Doppler ekokardiyografi ile triküspit kapak seviyesinden ölçülen doluş parametreleri olan erken dolus dalgası (E), geç doluş dalgası (A) DT ve E/A oranıydı. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde E/A oranının G₂ olgularında normal sınırlarda olmasına rağmen G₃ olgularından anlamlı derecede ($p<0.05$) G₁ olgularından ise anlamlı olmayan ($p>0.05$) bir düşüklük saptandı (Tablo 4.4). Bu bulgu prematür doğmuş ve ventilatör desteğine ihtiyaç göstermemiş olgularda normal miadında doğmuş olgularla kıyaslandığında sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunun geliştiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu düşüklük prematür doğmuş fakat sürfaktan ve ventilatör desteğine ihtiyaç duymamış olmasına rağmen bu bebeklerdeki sınırlı bölgesel akciğer patolojilerinin varlığına, kas kuvvetlerinin yeterli olmamasına bağlı havalanmanın her tarafta eşit olmamasına, küçük atelektazik sahaların varlığına, hastanede yatış süresinin miadında doğanlardan daha uzun olmasına, immatürite nedeniyle reflü gibi patolojilerin akciğerleri etkilemesine bağlanabilir.

Çalışmamızda diyastolik fonksiyonları değerlendirdiğimiz ikinci yöntem olan doku Doppler ile miyokardiyal velositelerin analizinde ise gruplar arasında farklılık saptanmadı.

PHT’ da klasik eko bulgusu sağ ventrikül ve sağ atrial genişleme ile normal veya azalmış sol ventrikül büyüklüğüdür (143). Sağ atriyal maksimum ve minumum volüm incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tei ve arkadaşları (154) tarafından tanımlanan miyokardiyal performans indeksi (MPI-Tei indeksi), doku Doppler görüntüleme sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik zaman intervallerini birleştiren bir Doppler indeksidir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte ele alınmaları nedeniyle global ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi sağlamaktadır. Kalp hızı ve kan basıncından bağımsız, basit, tekrarlanabilir, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar için geçerli olduğu kanıtlanmış bir yöntemdir (154). Bu parametrenin kullanım temelinde, miyokardiyal fonksiyon kötüleştikçe ejeksiyon zamanının kısaldığı ve pre-ejeksiyon ve IVRT periyodlarının uzadığı bilgisi yatmaktadır (155). Çalışmamızda, triküspit lateral anülüs ve interventriküler septum MPI değerlendirmesinin gruplar arasında farklı olmadığı tespit edildi. Bunlardan başka TAPSE (Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi indeksi) ile doku doppler incelemesinde elde edilen sağ ventrikül serbest duvarın peak sistolik velositelerinin (Sm) sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonlarında kullanılabilecek önemli ölçüm teknikleri olduğu da ifade edilmektedir (156). Fakat bizim çalışmamızda TAPSE değerlendirmesi yapılamadı. Buna karşın prematür doğan bebekler ile matür doğan bebekler arasında sağ ventrikül serbest

duvar Sm'leri değerlendirildiğinde ise bu bebeklerde sistolik disfonksiyonun gelişmediği, sağ ventrikül Sm'in geç dönemde PAB basıncını yansıtmadığı tespit edildi. Ayrıca lateral triküspit annulus Em/Am oranının sağ atriyal basınç ile korelasyon gösterdiği saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda bu ilişki gösterilemedi (157). Bizim çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememesi, hastaların yaşlarının küçük olmasına, zaman içinde maruz kalınan enfeksiyon gibi sağ ventrikül basıncını arttıran risk faktörlerinin az olmasına, akciğer enfeksiyonlarının ve RDS kliniklerinin etkin tedavi edilmiş olmasına bağlanabilir. Ayrıca grupların sol ventrikül fonksiyonlarının iyi olması sağ ventrikül elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulgularının normal sınırlar içinde bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir. Pek çok çalışmanın sağladığı delillerle iyi biliniyor olan "ventriküller arası diyastolik etkileşim" göz önünde bulundurulduğunda sol ventrikül işlev bozukluklarının sağ kalbi etkileyebileceği fikrine ulaşmak güç değildir (158-166).

Bunların dışında doku doppler incelemesinde sağ ventrikül serbest duvar izovolümetrik akselerasyon velositesinin (izovolümetrik kontraksiyondaki peak miyokardiyal velositenin akselerasyon zamanına bölünmesi ile elde edilen) de bir önemli gösterge olduğu kabul edilmiş (156). Ancak çalışmamızda değerlendirilmeye alınmamıştır. Bu bulgularla ortalama 23 ayda olmalarına ve PAB'lerinin miadında doğan bebeklerden yüksek olmasına karşın sağ ventrikül sistolik disfonksiyonuna neden olmadığını göstermektedir.

Gruplar sol ventrikül fonksiyonları yönünden değerlendirildiğinde ise KTA, SKB, DKB ve EKG değerlendirmesinde farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca "p" ve "QTc" dispersiyonunda da farklılık tespit edilmedi. Fakat 201 hastanın değerlendirildiği bir erişkin çalışmasında QTc'nin özellikle bayanlarda pulmoner hipertansiyon ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (168). Ayrıca sağ ventrikül hipertrosifi olan olgularda kontrol grubundan önemli oranda uzun olduğu saptanmıştır (169). Fakat parasternal uzun eksen değerlendirme ile elde edilen LVIDd, LVEF, LVEDV, LVs, IVS, PW, LVFS, LV mass, LVESV, Strok Volüm değerlerinde farklılık saptanmadı. Bu olgularda kronik kalp hastalığının olmadığını bir bulgusu olarak alınabilir (170). Ayrıca bu olgularda kardiyak etkilenmeye neden olan beslenme, metabolik, hematolojik, toksik, nöroendokrinolojik ve BPD gibi kronik akciğer hastalığının olmadığını bir delili olarak alınabilir. Literatürde de prematür doğmuş ve yenidoğan döneminde hidrokortizon ve dexametazon almış olan hastalar değerlendirildiğinde sol ventrikül duvar kalınlıkları ve strok volümlerinde farklılık saptanmamıştır (170). Bu hastalarda mitral ve aort kapak yetersizlikleri ile darlıkları saptanmadı. Sol atriyum da parasternal uzun eksen değerlendirme ile incelendiğinde LA max,

LA min, LAEF ve LAFS değerlerinde gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı. Ayrıca diyastolik disfonksiyon yönünden incelendiğinde de MVE/A oranında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte mitral kapak deselasyon zamanının da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun önemli bir prognostik belirteci olduğu bilinmektedir (171). Bizim çalışmamızda da MVE/A oranı gibi deselasyon zamanında farklılık tespit edilemedi. Diyastolik disfonksiyonunun saptanmamış olması bu olgulardaki kronik hastalıkların olmadığı ve RDS gelişen vakaların risk teşkil etmediği anlamına gelebilir.

IVRT sol ventrikül dolma basıncı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (172). Sol ventrikül dolma basıncı arttığında mitral kapak erkenden açılır ve IVRT kısalması meydana gelmektedir. Bu kısalmanın doku doppler incelemesi ile görülmeyeceği, bunun yerine normal pulse wave doppler incelemesinin yeterli olduğu belirtilmektedir (172). Bizim çalışmamızda da IVRT değerleri incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$) ve RDS nedeniyle tedavi almış prematür bebeklerin risk grubunu oluşturmadığı saptandı.

Prematür doğmuş ve antenatal veya postnatal steroid tedavisi uygulanmış 193 okul çağı çocuğu incelendiğinde tansiyonlarında ve kardiyovasküler fonksiyonlarında farklılık saptanmamış olsa da bu olguların hayatların geç dönemlerinde belirginleşecek kardiyovasküler hastalıklar yönünden uzun süreli izlenmeleri önerilmiştir (173). Bizim çalışmamızda da prematüre grupların sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri miad gruptan yüksek tespit edildi ama bu yükseklik normal sınırlar içerisindeydi. Sürfaktan verilen ve verilmeyen prematüre grupların kendi aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak yapılan başka bir çalışmada prematür doğmuş ve steroid tedavisi almış olguların strese dayanıklılığı incelendiğinde deksametazon ile tedavi edilmiş olguların hidrokortizon almış olgulara göre stres ile tansiyonlarının biraz daha fazla yükseldikleri tespit edilmiştir (174). Bizim bu yönden bir stres yanıtını değerlendirme testimiz olmadı ve bu konuda daha detaylı çalışmanın yapılması gerekmektedir. Gruplar arasında normal ekokardiyografik değerlendirme ile diyastolik disfonksiyon saptanmamış olmasına karşılık doku doppler değerlendirmesi yapılmış ve mitral annulus lateral ve septal duvar değerlendirmesinde de Sm, Em/Am ve E/Em oranlarında farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Prematür doğmuş bebeklerle ilgili bir çalışma saptanmamış ancak mitral yetersizlik varlığında Sm, Em/Am ve E/Em oranlarında değişiklik bildirilmiştir (175). Bizim olgularımızın hiçbirinde mitral kapak patolojisi tespit edilmemiştir. Ayrıca asfiktik doğan yenidoğanlarda yapılan incelemede ise mitral Sm değerlerinin normal doğumlardan oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (176).

MPI hastaların non-invazif takibinde kullanılan ve sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren bir yöntemdir. Çalışmada sol ventrikül MPI incelendiğinde gruplar arasında farklılık saptanmadı. Sol ventrikül MPI'nin antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda ve asfiktik doğan bebeklerde bozulduğu saptanmıştır, ancak prematür doğan bebeklerle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır (176). MPI, primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik miyokard performansını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak kullanılmaktadır (177). Kalp yetersizliği olan hastalarda MPI artmaktadır. Kronik obstruktif akciğer hastalığında, özellikle pulmoner hipertansiyon geliştiğinde LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile birlikte MPI'de etkilendiği saptanmıştır (177). Ayrıca yaşın artması ile MPI'deki değişikliklerin değerlendirildiği bir çalışmada çocuklarda LV MPI'de 3 yaşa kadar azalma olduğu, ardından değerlerin değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Yaşla MPI'deki değişikliklerin infantlarda LV özelliklerindeki yapısal ve gelişimsel değişiklikleri yansıtabileceği bildirilmiştir (178).

Grupların dört boşluk incelemesinde sol atriyum maksimum, minimum, p dalgasına uyan dönemdeki presistolik volümleri, pasif volüm, aktif volüm ile birlikte aktif ve pasif boşalma fraksiyonları değerlendirildi. Bu değerlendirmede sadece sol atriyum minimum volümlerinin değerlendirilmesinde G2 olgularının G1(p= 0,018) ve G3 (p= 0,038) olgularından daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu G2 olgularında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu geliştiğine işaret etsede (179) MVE/A oranı ile diğer aktif ve pasif boşalma fraksiyonlarının normal gelmesi nedeni ile anlam teşkil etmemektedir. Ayrıca hipertansiyon varlığında LA dilatasyonunun olabileceği de bilinmektedir (180). Fakat hastalarımızın hem tansiyon değerlendirmelerinde, hem de elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmelerinde hipertansiyonu destekleyen diğer bulguları gözlemlenmedi.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya dahil edilen olgulardan

- a) Sürfaktan verilen prematüre olgu sayısı 36, gestasyon yaşları 31 ± 2 hafta, doğum ağırlıkları 1536 ± 441 gram, anne yaşları $27,1\pm 5,3$ yıl, ventilatörde kalma süreleri 15 ± 15 gün idi. Çalışma esnasında ağırlıkları $11,9\pm 10,6$ kg yaşı ise 23 ± 15 ay olarak tespit edildi.
- b) Sürfaktan verilmeyen prematüre grubun olgu sayısı 30 gestasyon yaşları 33 ± 2 hafta, doğum ağırlıkları 2108 ± 381 gram, anne yaşları $27,4\pm 6,6$ yıl idi. Çalışma esnasında ağırlıkları $11,3\pm 5,9$ kg yaşı ise 24 ± 22 ay olarak tespit edildi.
- c) Miad kontrol grubunun olgu sayısı 37 gestasyon yaşları $38,1\pm 0,4$ hafta, doğum ağırlıkları 3012 ± 450 gram, anne yaşları $26,7\pm 4,3$ yıl çalışma esnasındaki ağırlığı $9,6\pm 2,8$ kg. yaşı ise $22,2\pm 11,1$ ay idi.

-Gruplar arasında önemli istatistiksel farklılık saptanmadı

-Tüm prematüre olguların annelerine doğumdan önce steroid uygulandığı tespit edildi.

2- Olgular kardiyak bulgular yönünden değerlendirildiğinde

- Gruplar arasında nabız sayısında farklılık saptanmadı

-Ciddi kardiyak hastalığın olmayışına

-Benzer yaş grubunda olmalarına

-Kronik hastalıklarının olmayışına

-Kompanzatuvar mekanizmaların etkili olmasına bağlanabilir

- EKG bulguları değerlendirildiğinde ise hız, PR mesafesi, QT mesafesi, QTc mesafesi, QRS aksı, aritmi ve P dispersiyonu ile QT dispersiyonu yönünden gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı

o Ciddi kardiyak hastalığın olmayışına

o Benzer yaş grubunda olmalarına

- Kronik hastalıklarının olmayışına
- Kompanzatuvar mekanizmaların etkili olmasına bağlanabilir
- PAB basıncı PV veya TV yetersizlik akımlarından değerlendirildiğinde G1 ve G2 olgularında G3 olgularına göre yüksek saptandı.
 - G1 bebeklerin nisbeten daha düşük gestasyonel haftalarının olmasına
 - G1 ve G2 olgularında prematüriteye neden olan fakat gösterilemeyen TORCH enfeksiyonların etkisinin devam etmesine
 - G1 olgularında sürfaktan ve mekanik ventilasyona rağmen açılmamış ve havalanması yeterli olmayan akciğer segmentlerinin varlığına
 - G1 olgularının mekanik ventilasyonda barotravmaya bağlı kalmış olabilmelerine
 - İmmatür doğmuş olmaları nedeniyle hastanede uzun süre kalmış olmalarına
 - İmmün sistemlerinin yeterince gelişmemiş olmasına bağlı akciğer enfeksiyonları geçirmiş olmalarına
 - Beslenmelerinin yeterli olmayışına sekonder sık solunum yolu patolojileri ve vücut direnç değişiklikleri
 - Bu bebeklerin yeterince anne sütü almayışına bağlı immün sistemlerinin yetersiz gelişmesine bağlanabilir
 - Bu bebeklerin uzun süreli PAB yönünden izlenmesi gerektiğini göstermektedir
- G1 ve G2 arasında PAB' ları kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen kendi aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

3- Apikal dört boşluk görüntüde LA volümleri değerlendirildiğinde ise maksimum volüm ile EKG'deki "p" dalgasının orta noktasından alınan volümler incelendiğinde farklılık saptanmadığı halde sol atriyum minimum volümün sürfaktan verilmeyen G2 olgularında G1 ve G3'ten yüksek olduğu tespit edildi.

- Kaslarının güçlü olmamasına bağlı olarak ekspanse edilemeyen akciğer sahalarının varlığına

4- Doku doppler incelemesi ile apikal dört boşluk pozisyonunda iken yapılan değerlendirmede ise sol ventrikül lateral, IVS ve sağ ventrikül serbest duvarlarından Sm, Em/Am ve E/Em oranları ile MPI arasında gruplar arasında farklılık tespit edilemedi.

5- Ayrıca sürfaktan verilen olguların yaşla birlikte PAB' larının arttığı tespit edildi.

Ağırlık artışına bağlı akciğer kompliyansının artmasına

Tekrarlayıcı Akciğer enfeksiyonlara bağlanabilir

6- PAB ile PV anülüsü, RPA ve LPA çapları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

7- Prematüre grupta PAB ile LVD arasında ise pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.

8- G1 olgularında PAB ile Lateral PA arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki değerlendirildi.

9- Prematüre olgularda PAB ile LVEDV arasında pozitif yönde anlamlı istatistiksel ilişki görüldü.

10- Prematüre olgularda PAB ile LVEF ve LVEDV arasında pozitif yönde anlamlı istatistiksel ilişki görüldü.

11- Sol atriyum (LA) sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksenden ölçüldü ve LA maksimum çap ile minimum çapları arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca LAEF ve LAFS yüzdesinde de gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi

12- Trikuspit kapaktan E/A oranı incelendiğinde ise sürfaktan alan ile almayan prematür doğmuş bebekler arasında farklılık saptanmazken, sürfaktan verilmeyen prematüre olgulara ait E/A oranlarının miad olgularından daha düşük olduğu tespit edildi. Fakat trikuspit kapaktan doku doppler incelemesi ile Trikuspit Em/Am oranları bunu desteklemedi.

Sonuç olarak bu çalışmada prematür bebeklerin PAB'larının miadında doğmuş olanlarla kıyaslandıklarında hala yüksek devam ettiği ve bu bebeklerin maruz kaldıkları prenatal, natal ve postnatal streslerden dolayı kardiyak etkilenme nedeniyle takip edilmesi gerektiği, daha detaylı çalışmaların planlanmasının gerektiği gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Amon E. Preterm labor. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven.1999; 1529–79
- 2- Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, PLeveno KJ, Gilstrap LC. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: *Williams obstetrics*. 20th ed. New Jersey: Prentice-Hall International; 1997: 797–826
- 3- Lockwood CJ, Senyei AE, Dischie MR, Casal D, Shah KD, Thung SN. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669–74
- 4- Bittar ER, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectina in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 178–81
- 5- Hock M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birtweight and gestational age in the 1990's. *Seminars in neonatology*, 2000; 5: 89–106
- 6- Walker M, Hull A. Preterm labor and birth. In: *Avery's Diseases of the Newborn*. 7th Ed. Avery GB, Toesch HW, Ballard RA (Eds). WB. Saunders Company, Philadelphia 1998; 144 153
- 7- Thebaud B, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: The good, the bad and the ugly? *Pediatrics* 2001; 413–415
- 8- Donn SM, Sinha SK. Newer techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 401–407
- 9- Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2003; 48: 279–286
- 10- Whitsett JA. Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 485–515
- 11- Arsan Saadet. Premature bebeğin uzun süreli izlemi, 38. Turk pediatri kongresi, Kapadokya, 2003

- 12- Ramachandrappa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 565–77
- 13- Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Naçar N, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde respiratuvar distress sendromunun tedavisinde iki farklı doğal sürfaktan preparatının klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 161–166
- 14- Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC, Wynn FJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol.* 2007;27: 214–219
- 15- Arsan S. Prematürite. In: Yurdakök M, Erdem G (eds) *Neonatoloji* 2. baskı, Alp Ofset, Ankara, 2004: 119–143
- 16- Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9: 429–435
- 17- Küçüködük Ş. Yenidoğan ve Hastalıkları, Seryal matbaası, Ankara, 1994
- 18- Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. *Neonatoloji*, Nobel tıp kitabevi, 2000; 15: 119- 132
- 19- Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 1020–37
- 20- Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Liu S, Allen AC, Kramer MS. Change in stillbirth and infant mortality associated with increase in preterm birth among twins. *Fetal and infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System Pediatrics*, 2001; 108: 1055–61
- 21- Stoll BJ, Kliegman RM. The High Risk Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2004: 547–554
- 22- Şener T. Preterm Eylem ve Doğum İn: Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. edt. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi: Guneş Kitabevi*, Ankara: 1996: 1465–1480
- 23- Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriligi, Makrozomi, Çoğul Gebelik İn: Neyzi O. Ertugrul T. *Pediatrici*; 4.baskı Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2009; 367-385

- 24- Palta M, Sadek M, Barnet JH, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1998;132: 57- 63
- 25- Blackman JA. Neonatal Intensive Care: is it worth it? *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 1497–1511
- 26- McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensive care units. *JAMA* 1989; 261: 1767–1772
- 27- Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* 2004; 31: 613–628
- 28- Atıcı A, Satar M, Narlı M. Yenidoğanda mekanik ventilasyon. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1996; 21: 128–132
- 29- Köksal N, Bayram M, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 28: 1–4
- 30- Vural M, Ilıkkan B, Kanburoğlu A. Yenidoğanda mekanik ventilasyon: Cerrahpaşa Deneyimi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34: 120–141
- 31- Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Harris MC, Polin RA. Trakeal lavage and plasma fibrinogen: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*, 1986;108: 601–606
- 32- Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant* (7th ed). St Louis: Mosby, 2002: 1001–1011
- 33- Yurdakök M. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N. (Editör), *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı*, 1991; 299–370
- 34- Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda solunum sorunları İn: Neyzi O. Ertugrul T. *Pediatri* 4.baskı nobel tıp kitabevi 2009; 423–452

- 35- Yiğit Ş. Respiratuvar Distres Sendromu. In: Yurdakök M, Erdem G (eds) Neonatoloji, 2. baskı, Alp Ofset, Ankara, 2004: 439–43
- 36- Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distres Syndrome. In: Neonatal Respiratory Disorders. 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996; 238–279
- 37- Gomella T L. Neonatology. 5.th Ed. USA. Appleton & Lange, 2004; 524–553
- 38- Little S, Dean T, Bevin S, Hall M, Ashton M, Church M. Role of elevated plasma soluble ICAM–1 and bronchial lavage fluid IL–8 levels as markers of chronic lung disease in premature infants. Thorax, 1995; 50: 1073–1079
- 39- Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Xian-Tan D, Barberi I. Respiratory distress syndrome in the newborn role of oxidative stress. Intensive Care Med, 2001; 25: 1116–1123
- 40- Ikegami M, Kallpur S, Michna J, Jobe AH. Lung injury and surfactant metabolism after hyperventilation of premature lambs. Pediatr Res, 2000; 47: 398–404
- 41- Kim K, Whitin JC, Sukhova NM, Cohen HJ. Increases in extracellular glutathione peroxidase in plasma and lungs of mice exposed to hyperoxia. Pediatr Res, 1999; 46: 715–721
- 42- Clark RH, Slutsky AS, Gerstmann DR. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? Pediatrics, 1999; 103: 112–114
- 43- Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, Solda G, Salvadori A, Trevisanuto D. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. Acta Paediatrica 2004; 93: 643–647
- 44- Hallman M, Glumoff V, Ramet M. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. Comparative Biochemistry and Physiology 2001; 129: 287–294
- 45- Hallman M, Haataja R, Martilla R. Surfactant Proteins and Genetic Predisposition to Respiratory Distress Syndrome. Seminars in Perinatology 2002; 26: 450–460
- 46- Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuvar distres sendromu. In: Dağoğlu T. (ed) Neonatoloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000: 331–346

- 47- Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu Yoğun Bakım Dergisi 2004; 4: 77–83
- 48- Hansen T, Corbet A. Disorders of the Transition; hyaline membrane disease (RDS). In: Avery's Diseases of the Newborn. 7th Ed. Avery GB, Toesch HW, Ballard RA (Eds). WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998; 602–613
- 49- Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Neonatology 2003; 8: 9–17
- 50- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB Papile LA, Stoll BJ. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Reserch Network, January 1995 Through December 1996. Pediatrics 2001; 107 (1): E1
- 51- Kattwinkel J. Surfactant: Evolving issues. Pediatr Clin North Am 1998; 25: 17–32
- 52- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of membrane disease. N Engl J Med. 1967; 276: 357–68
- 53- Bancalari F, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr. 1979; 95: 819–23
- 54- Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edward DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. Am J Dis Child 1984; 138: 581–5
- 55- Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: Selection criteria for clinical trials. Pediatrics 1990; 86: 728–36
- 56- Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics 1999; 104: 1345–50
- 57- Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schimidt B, Doyle LW, Kirpalani H. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2002; 140: 555–60

- 58- Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004; 144: 799–803
- 59- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–9
- 60- McColley SA. Bronchopulmonary dysplasia: Impact of surfactant replacement therapy. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 573–86
- 61- Korhonen P, Tammela O, Koivista AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54: 245–58
- 62- Smith J, Kling S, Gie RP, Van Zyl J, Kirsten GF, Nel ED. Bronchopulmonary dysplasia in infants with respiratory distress syndrome in a developing country: A prospective single centre-based study. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 672–7
- 63- Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976; 82: 241–64
- 64- Aksin F. Respiratory tract disorders in the fetus and neonate. In: Wigglesworth JS, Singer DB, eds. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1991: 666–71
- 65- Maitra A, Kumar V. Diseases of infancy and childhood. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, eds. *Pathologic Basis Of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 137
- 66- Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease *Pediatrics*. 2000;106:1452-9.
- 67- Ovalı F. Bronkopulmoner displazi. In: Dagoglu T (ed) *Neonatoloji*, Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 377–388
- 68- Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60–70

- 69- Toti P, Buonocore G, Tanganelli P, Catella AM, Palmeri ML, Vatti R. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: An immunohistochemical study. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 22–8
- 70- Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In: *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn*. 5th Ed. Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; 509–531
- 71- Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. *Neonatal –Perinatal Medicine*. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St. Louis, 2002. 1057–1070
- 72- Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 29–38
- 73- Mayes L, Perrett E, Stahlman MT. Severe bronchopulmonary dysplasia: A retrospective review. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 225–9
- 74- Clark DA, Pincus LG, Oliphant M. HLA-A2 and CLD in neonates. *J. American Medical Association* 1982; 248: 1850–1869
- 75- De Lemos R, Wolfdorf J, Nachman R. Lung injury from oxygen toxicity in lambs. *Anesthesiology*, 1969; 30: 609–618
- 76- Oei J, Lui K, Wang H, Henry R. Decreased Interleukin–10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Paediatr*, 2002; 91: 1194–1199
- 77- Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Paediatr*, 1996; 155: 14–17
- 78- Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 24: 331–6
- 79- Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella LJ, Sardesai S. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1995; 354: 1061–5

- 80- Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999. 25; 354: 1066–7
- 81- Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 77: 185–90
- 82- Greenough A. Chronic Lung Disease. In: *Neonatal Respiratory Disorders*. 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996; 393–425
- 83- Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short and long term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986; 109: 1034–9
- 84- Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr*. 1992; 120: 599–604
- 85- Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with BPD in VLBW infants. *Pediatrics* 1997; 100: 987–993
- 86- Armstrong DL, Penrice J, Bloomfield FH, Knight DB, Dezoete JA, Harding JE. Follow up of a randomised trial of two different courses of dexamethasone for preterm babies at risk of CLD. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86: 101–107
- 87- Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 83–91
- 88- Ramognoli C, Zecca E, Luciano R, Tortorolla G. A three year follow up of preterm infants after moderately early treatment with dexamethasone. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87: 55–58
- 89- Quinlivan JA, Archer MA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Fetal sciatic nerve growth is delayed following repeated maternal injections of corticosteroid in sheep. *J Perinat Med*. 2000; 28: 26–33
- 90- Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1992; 19: 541–62

- 91- Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distress Syndrome. In: Neonatal Respiratory Disorders. 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996; 238–279
- 92- Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 2243–78
- 93- Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 5–12
- 94- British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001; 86: 1–13
- 95- Grossman W, Braunwald E. Pulmonary hypertension. In: Braunwald E ed. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 3rd ed. W: B: Saunders company, 1997: 780–806
- 96- Erdoğan Y. Pulmoner Hipertansiyon ve Korpulmonale. In: “Solunum Sistemi Hastalıkları” Ed. Kocabaş A. 1995; 531–537
- 97- Kulik TJ. Pulmonary Hypertension. In. “Pediatric Cardiac Intensive Care” Ed. Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessel DL; 1998; 497–506
- 98- Higenbotam T. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension; Chest 1994; 105: 7- 12
- 99- Tueller C, Stricker H, Soccia P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. Swiss Med Wkly 2008; 138: 379–84
- 100- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Cabellero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 104–9
- 101- Rubin L J. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336: 111–7
- 102- Rubin L. Primary pulmonary hypertension: ACCP consensus statement. Chest 1993; 104: 236–50
- 103- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719–25

- 104- Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page RL. Kardiyolojide Klinik Problemler El Kitabı. Çeviri ed: Hisar D, 5. Basım. 1996: 475–480
- 105- Sancı A. Pulmoner Kalp Hastalığı. İn: Kardiyoloji Kitabı; 3. Baskı, Türk Tarih Kurumu Basım Evi; Ankara; 1987: 511–526
- 106- Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 374–7
- 107- Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension; Chest 1993; 104: 236–250
- 108- Rabinovitch M. Pulmonary hypertension. In “Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent” Ed. A.J. Moss, F.H. Adams, The Williams & Wilkins, Baltimore, 1989: 856–886
- 109- Gök H. Klinik Kardiyoloji. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1996: 472–482
- 110- Çolar H. Pulmoner hipertansiyon, In “Nonspesifik Gogus Hastalıkları” Ed. N. Özyardımcı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1995: 231–243
- 111- Kulik TJ. Pulmonary Hypertension. In: ”Nadas Pediatric Cardiology” Ed. Fyler DC. Hanley Belfeu 1992: 83–100
- 112- Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Gürakın B, Yiğit S, Özbağ E. Neonatolojide yenilikler. İn: Pediatri Yeni Bilgiler ve Gelişmeler Eds: Yurdakök M, Coşkun T. Günes Kitabevi 1995; 611–644
- 113- Salvaterra CG, Rubin LJ. Investigarion and Management of Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, American Review of Respiratory Disease, 1993; 148: 1414–1417
- 114- Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958; 18: 533–547
- 115-Çiftçi O. Değişik nedenlere bağlı gelişen değişen ciddiyetteki pulmoner hipertansiyon hastalarında sağ ventrikül ve sağ atriyum fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2007.

- 116- Sertoğullarından B. Biomass maruziyetine bağlı pulmoner hipertansiyon olgularında pulmoner arter basıncı ile çapı arasındaki ilişkinin araştırılması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D Uzmanlık tezi Van 2008
- 117- Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895–902
- 118- Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermayer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–63
- 119- Tokigiku K, Shibata T, Yasul K, Iwamoto M, Sagawa K, Yamaoka K. Treatment of infantile primary pulmonary hypertension by intravenous infusion of lipo-prostaglandin I2 Analog; *The Journal of Pediatrics* 1997; 130: 835–838
- 120- Gündüz H, Binak E, Akdemir R, Tamer A, Ayarca Y, Özkekeli M. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile p dalga dispersiyonu arasındaki ilişki *Türk Kardiyol Dern. Arş* 2003; 31: 679–86
- 121- Garson A Jr. How to measure the QT interval What is normal? *Am J Cardiol* 1993; 72: 14–16
- 122- Akalın F, Ayabakan C, Güran Ö, Ersu R, Karakoç F. Kistik fibrozisli hastalarda QT dispersiyonu *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 244–248
- 123-Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358–67
- 124-Erol MK, Yılmaz M, Açikel M, Bozkurt E, Şenocak H, Erol M. Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastalarda Sol Atriyal Mekanik Fonksiyonlar *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 172–176
- 125-Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task

Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84

126- Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135–6

127- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84

128- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63

129- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454

130- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood *Lancet* 2008; 371: 261–69

131- Finnstrom O, Olausson P.O, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997; 86: 503–11

132-Doyle LW. for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing availability of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades. *Med J Aust* 2004;181: 136–39

133-Hintz SR, Van Meurs KP, Perritt R, Poole WK, Das A, Stevenson DK. Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants with Severe Respiratory Failure Enrolled in a Randomized Controlled Trial of Inhaled Nitric Oxide. *Journal of Pediatrics*. 2007;151: 1–3

134-Pramanik AK. Respiratory distress syndrom. *Emedicine* 2009 Sep. 23. Available from: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/976034-overview>

- 135- Long W, Corbet A, Cotton R, Courtney S, McGuinness G, Walter D. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1696–703
- 136- Muraskas JK, Juretschke LJ, Weiss MG, Bhola M, Besinger RE. Neonatal-perinatal risk factors for the development of persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm newborns. *Am J Perinatol.* 2001; 18: 87–91
- 137- Teksam Ö, Kale G. The effects of surfactant and antenatal corticosteroid treatment on the pulmonary pathology of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pathol Res Pract.* 2009; 205: 35–41
- 138- Çınar A, Yiğit Ş. Fizyolojik İlkeler İn; Yenidoğanda Solunum desteği Eds: Yurdakök M, Yiğit Ş Tekinalp G. Günes Kitabevi 2005; 14
- 139- Hernandez-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Loick C, Mitchel AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2007; 120: 272–82
- 140- Tanaka Y, Hayashi T, Kitajima H, Sumi K, Fujimura . Inhaled nitric oxide therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2007; 119: 1159–64
- 141- Su BH, Peng CT, Tsai CH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: echocardiographic assessment. *Acta Paediatr Taiwan.* 2001; 42: 218–23
- 142- McGoon M, Gutterman D, Steen V. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126: 14–34
- 143- Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Hugh DA, David JD. editors. *Moss and Adams Heart Disease 7th ed.* philadelphia: Lippincott Williams Pres,2008; 1322–1351
- 144- Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale *Pediatr. Cardiol.* 1982; 3: 249-56
- 145- Hultgren HN, Kelly J, Miller H. Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. *J.Appl Physiol* 1965; 20: 233–238

- 146- Hales CA, Rouse ET, Slate JL. Influence of aspirin and indomethacin on variability of alveolar hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Appl Physiol* 1978;45: 33–39
- 147- Zhu XL, Zhao L, Yang JC, et al. Etiology and high risk factors of neonatal ventilator-associated pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007; 9: 549–552
- 148- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc. and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–619149- Erika B.R, Robyn J.B. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. In: Hugh D.A, David J.D. editors. *Moss and Adams Heart Disease 7th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams Pres, 2008; 1355-1361
- 150- Gan CT, Holverda S, Marcus JT, Paulus WJ, Marques KM, Bronzwaer JG. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest* 2007;132: 11–17
- 151- Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation* 2005; 112: 1212–1218
- 152- Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 49–55
- 153- Chen EP, Craig DM, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 97: 1606–1612
- 154- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26: 357–366
- 155- Burwash IG, Otto CM, Pearlman AS. Use of Doppler-derived left ventricular time intervals for non-invasive assessment of systolic function. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1331–1333

- 156- Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010; 8: 3
- 157- Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Scheneiter S, Seeberg MD. Accuracy of tissue Doppler estimation of the right atrial pressure in anesthetized, paralyzed, and mechanically ventilated patients. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1654–1656
- 158- Henderson Y, Prince AL. The relative systolic discharge of right and left ventricles and their bearing on pulmonary congestion and depletion. *Heart* 1914; 5: 217–26
- 159- Taylor PR, Cowell JW, Sonnenblick EH, Ross JJ. Dependence of ventricular distensibility on filling of opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967; 213: 711–718
- 160- Dexter L. Atrial septal defect. *Br Heart J* 1965; 15: 209–225
- 161- Weyman AE, Wann S, Feigenbaum H, Dillon JC. Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1976; 54: 179–86
- 162- Janicki JS, Weber KT. The pericardium and ventricular interaction, distensibility, and function. *Am J Physiol* 1980; 238: 494–503
- 163- Ludbrook PA, Byrne JD, Kurnik PB, McKnight RC. Influence of reduction of preload and afterload by nitroglycerin on left ventricular diastolic pressure-volume relations and relaxation in man. *Circulation* 1977; 56: 937–43
- 164- Hoffman D, Sisto D, Frater RW, Nicolio SD. Left- to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1496–502
- 165- Woodard JC, Chow E, Farar DJ. Isolated ventricular systolic interaction during transient reductions in left ventricular pressure. *Circ Res* 1992;70: 944–51
- 166- Damiano RJ, La Follette P Jr, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* 1991;261: 1514–24

- 168- Hong-liang Z, Qin L, Zhi-hong L, Zhi-hui Z, Chang-ming X, Xin-hai N. Heart rate-corrected QT interval and QT dispersion in patients with pulmonary hypertension *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121: 330–3.
- 169- Tuncer M, Güneş Y, Güntekin U, Aslan S, Gümrükçüoğlu HA, Eryonucu B. Association of increased QTc dispersion and right ventricular hypertrophy. *Med Sci Monit.* 2008;14: 102–105
- 170- Lange L, Fabecic-Sabadi V, Bein G. Comparative review of normal echocardiographic values from the premature infant to the adolescent. *Herz.* 1983; 8: 105–21
- 171- Chinali M, Aurigemma GP, De Simone G, Mishra RK, Gerds E, Wachtell K. Mitral E wave deceleration time to peak E velocity ratio and cardiovascular outcome in hypertensive patients during antihypertensive treatment (from the LIFE echo-substudy). *Am J Cardiol.* 2009; 15: 1098–104
- 172- Rudko R, Przewlocki T, Pasowicz M, Biernacka B, Kablak-Ziembicka A, Tracz W. IVRT'/IVRT index is a useful tool for detection of elevated left ventricular filling pressure in patients with preserved ejection fraction. *Echocardiography.* 2008; 25: 473–81
- 173- De Vries WB, Karemaker R, Mooy NF, Strengers JL, Kemperman H, Baerts W. Cardiovascular follow-up at school age after perinatal glucocorticoid exposure in prematurely born children: perinatal glucocorticoid therapy and cardiovascular follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 738–44
- 174- Karemaker R, Karemaker JM, Kavelaars A. Effects of neonatal dexamethasone treatment on the cardiovascular stress response of children at school age. *Pediatrics* 2008; 122: 978–87
- 175- Borg AN, Harrison JJ, Argyle RA, Pearce KA, Beynon R, Ray SG. Left ventricular filling and diastolic myocardial deformation in chronic primary mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]
- 176- Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. Myocardial Performance in Asphyxiated Full-Term Infants Assessed by Doppler Tissue Imaging. *Pediatr Cardiol.* 2010 Feb 9. [Epub ahead of print]
- 177- Uluçay A, Tatlı E. Miyokard performans indeksi *Kardiyol Derg.* 2008; 8: 143–181

178- Yılmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbağ R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: p 873–81

179-Acar G, Sayarliolu M, Akçay A, Sökmen A, Sökmen G, Yalçintaş S. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009; 37: 447–453

180- Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2: 93–99

8. EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRME FORMU

SAVIN VELİ

Son yıllarda infertilite (kısırlık) konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Ancak eş zamanlı prematür (doğumun 37 haftadan önce olması) doğum oranları da artmıştır. Prematür doğan yenidoğanlarda gebelik haftası azaldıkça (özellikle 32.haftadan önce) daha ölümcül, yaşayanlarda ise ciddi sekeller (özürler) kalabilmektedir. Prematür doğan çocuklarda akciğerlerin yeterince gelişmemesine bağlı olarak kalbin çalışması da bozulabilmektedir. Bu da ileriki yıllarda ciddi problemlere neden olmaktadır. Bu nedenle, rahatsızlığın önceden tespit edilip tedavi edilmesi ortaya çıkabilecek kalp yetmezliğinin önlenmesi açısından çok önemlidir.

Ancak erken teşhis edilmesi ve gerekli önlemlerin alınmasıyla gelecek nesillerimiz daha sağlıklı ve daha mutlu olacaklardır. Bu nedenle prematür doğan çocuklarımızın kalp fonksiyonlarını incelemeyi planladık. Çocuklarımızın kilo, boy, tansiyonlarını ölçüp, EKG ve EKO incelemelerini yapacağız. Çocuğunuza herhangi bir cerrahi müdahale de bulunmayacağız. Bu alınan bilgiler bilimsel çalışmalarda bizlere ışık tutacaktır. Yardımlarınızdan dolayı teşekkür eder, sağlıklı günler dileriz.

Çalışma ile ilgili bilgilendirildim. Çocuğumda gerekli ölçümlerin yapılmasına izin veriyorum.

VELİSİNİN

ADI-SOYADI: TARİH:

İMZASI:

SİZE ULAŞABİLECEĞİMİZ TELEFON NUMARANIZ:

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

ADI SOYADI: Halil GÜRSOY

TEL.(EV): 03442158844

TEL.(CEP): 05056257660

EV ADRESİ: Necip fazıl Mah. Dr. Sait Cad. Gülistan Apt. B blok No:10

KAHRAMANMARAŞ

E-MAIL ADRESİ: dr.halilgursoy@gmail.com

Adana'da 02.12.1979 tarihinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Kadirli'de tamaladım. Yükseköğretimi 1996–2002 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. 2002 yılında Kars Sarıkamış Kazıkkaya Köyü S.O. da mecburi hizmete pratisyen hekim olarak başladım. 2003 yılında Osmaniye ili Sumbas ilçesi Küçükçınar köyü sağlık ocağına sözleşmeli tabip olarak atandım.2005 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında eğitim hakkı kazandım. Halen aynı bilim dalında eğitimimi araştırma görevlisi (doktor) olarak devam ettirmekteyim.