



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

ÜÇ FARKLI DOĞAL SURFAKTAN PREPARATI PORAKTANT ALFA,  
KALFAKTANT VE BERAKTANT'IN RESPIRATUVAR DİSTRES  
SENDROMU TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ÜNSAL ALTUNDAL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Oğuz TUNCER

VAN -2020

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim, eğitimimde büyük katkıları olan, tezimin hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e;

Asistanlık eğitimim boyunca, klinik tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan ve bu meslekte şekillenmemizde çok büyük emeği olan hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Doç. Dr. Kamuran KARAMAN, Doç. Dr. Mecnun ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi Murat BAŞARANOĞLU'na;

Tez yazım ve hazırlanma aşamasında her türlü destek ve fedakârlığı gösteren Dr. Bülent SÖNMEZ ve Dr. Serap KARAMAN'a;

Eğitimim boyunca aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, benim için çok zorlu olan asistanlık dönemimde her türlü fedakârlığa katlanan eşim ve kızlarıma teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ .....	V
ŞEKİL LİSTESİ .....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VIII
ÖZET .....	X
SUMMARY .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Akciğerlerin Gelişimi .....	4
2.1.1. Akciğer Gelişiminin Evreleri .....	4
2.1.1.1. Embriyonik Faz .....	4
2.1.1.2. Ps ödogland üler Evre .....	4
2.1.1.3. Kanalik üler Evre .....	5
2.1.1.4. Sakk üler Evre .....	5
2.1.1.5. Alveoler Evre .....	5
2.2 Surfaktan yapısı ve sentezi .....	7
2.2.1. Surfaktanın yapısı .....	7
2.2.2. Surfaktan sentez ve sekresyonu .....	12
2.3. Respiratuar distres sendromu .....	13
2.3.1. Respiratuar distres sendromu'nun tanımı .....	13
2.3.2. Respiratuar distres sendromu'nun insidansı .....	14
2.3.3. Respiratuar distres sendromu'nun patofizyolojisi .....	15
2.3.4. Respiratuar distres sendromu gelişimini etkileyen faktörler .....	18
2.3.4.1. Premat ürite .....	18
2.3.4.2. Doğum ağırlığı .....	19
2.3.4.3. Cinsiyet .....	20
2.3.4.4. Sectio/Sezaryen (C/S) ile doğum .....	20
2.3.4.5. Perinatal asfiksi .....	20
2.3.4.6. İnfeksiyon .....	21

2.3.4.7. Maternal diabet .....	21
2.3.4.8. Genetik yatkınlık.....	21
2.3.4.9. Çoğul gebelik .....	22
2.3.4.10. Hipotermi .....	22
2.3.4.11. Maternal hipertansiyon .....	22
2.3.4.12. Göbek kordonunun klemlenme zamanı.....	23
2.3.4.13. Yenidoğanın hemolitik hastalığı .....	23
2.3.4.14. Antenatal kortikosteroid kullanımı .....	23
2.3.4.15. Erken membran rüptürü (EMR).....	24
2.3.4.16. İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK).....	24
2.3.4.17. Maternal ilaç, sigara ve alkol kullanımı .....	24
2.3.5. Respiratuar distres sendromu'nun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları.....	25
2.3.5.1. Klinik bulgular .....	25
2.3.5.2. Respiratuar distres sendromu'nun laboratuvar bulguları .....	26
2.3.5.3. Respiratuar distres sendromu'nun radyolojik bulguları .....	26
2.3.6. Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısı .....	28
2.3.7. Respiratuar distres sendromunun komplikasyonları.....	29
2.3.7.1. Bronkopulmoner displazi .....	29
2.3.7.2. Prematürite retinopatisi (ROP) .....	31
2.3.7.3. İntraventricüler kanama (iVK) .....	34
2.3.7.4. Pulmoner kanama .....	35
2.3.7.5. Pnömotoraks ve pulmoner hava kaçakları .....	36
2.3.7.6. Patent duktus arteriyozus.....	36
2.3.8. Respiratuar distres sendromu'nun tedavisi .....	39
2.3.8.1. Doğum öncesi bakım .....	40
2.3.8.1.1. Doğum yeri kararı .....	40
2.3.8.1.2. Antenatal Steroid Kullanımı .....	40
2.3.8.2. Doğum odası stabilizasyonu .....	41
2.3.8.2.1. Risklerin tanımlanması ve uygun hazırlığın sağlanması .....	41
2.3.8.2.2. Kordun geklemlenmesi .....	41
2.3.8.2.3. Hipotermi ve hiperterminin önlenmesi .....	41

2.3.8.2.4. Oksijenizasyonun takibi.....	42
2.3.8.2.5. Doğum salonunda non-invaziv solunum desteği.....	42
2.3.8.3.Surfaktan tedavisi .....	43
2.3.8.3.1.Surfaktan preparatları.....	43
2.3.8.3.2.Surfaktan dozu ve uygulanması .....	44
2.3.8.3.3.Surfaktan uygulama zamanlaması .....	45
2.3.8.3.4.Surfaktan uygulama yöntemi .....	47
2.3.8.4. Oksijen desteği.....	49
2.3.8.5.Non-invaziv solunum desteği.....	49
2.3.8.5.1. Devamlı pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP) .....	49
2.3.8.5.2. Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (nasal intermittent positive airway pressure, NIPPV) .....	50
2.3.8.5.3. Isıtılmış nemlendirilmiş yüksek akış nazal kanül (heated humidified high flow nasal cannulae, HHHFNC) .....	51
2.3.8.5.4. Nazal yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (nasal high frequency oscillatory ventilation, nazal HFOV) .....	51
2.3.8.6. İnvaziv solunum desteği.....	51
2.3.8.7. Diğer medikal destekleyici tedaviler.....	53
2.3.8.7.1. Kafein tedavisi .....	53
2.3.8.7.2. Antibiyotikler .....	54
2.3.8.7.3. Destek tedavisi .....	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. Çalışma Gruplarındaki Bireylerin Seçimi .....	56
3.2. Çalışma Gereçleri ve Uygulamalar .....	56
3.3. İstatistiksel analiz .....	60
4.BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA .....	80
6.SONUÇLAR .....	87
7.KAYNAKLAR .....	89

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Sürfaktan yapısında bulunan ana proteinler ve özellikleri (25). .....	12
<b>Tablo 2.2.</b> RDS riskini etkileyen faktörler .....	24
<b>Tablo 2.3.</b> Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (140, 141):.....	30
<b>Tablo 2.4.</b> Prematüre retinopatisi gelişiminde başlıca risk faktörleri.....	32
<b>Tablo 2.5.</b> Duktus Arteriozus'un kendiliğinden kapanma oranları .....	37
<b>Tablo 2.6.</b> Patent duktus arteriozus tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve sık görülen yan etkileri (172).....	39
<b>Tablo 2.7.</b> Tüm dünyada kullanılan surfaktan preparatları ve basit içerik özellikleri(198).....	43
<b>Tablo 2.8.</b> Alfabetik sıra ile yenidoğan döneminde kullanılan ticari surfaktan preparatlarının yapısal özellikleri ve içerik oranları (198).....	44
<b>Tablo 2.9.</b> Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri(11). .....	44
<b>Tablo 4.1.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırması .....	62
<b>Tablo 4.2.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı ve APGAR skoru karşılaştırması .....	63
<b>Tablo 4.3.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre surfaktan uygulama, ekstübasyon, ventilasyon, hastanede kalış ve oral beslenme özelliklerinin karşılaştırması .....	65
<b>Tablo 4.4.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre ilk surfaktan uygulama yöntemi sıklığının karşılaştırması .....	66
<b>Tablo 4.5.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre morbidite ve mortalite özelliklerinin karşılaştırması.....	67
<b>Tablo 4.6.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Fraksiyoneİnspiratuar Oksijen değerinin karşılaştırması.....	68
<b>Tablo 4.7.</b> RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Ortalama Havayolu Basıncı değerinin karşılaştırması.....	69

<b>Tablo 4.8.</b> LISA uygulanan RDS hastalarında verilen surfaktan preparatına göre cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatalsteroid kullanımı ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırması .....	70
<b>Tablo 4.9.</b> LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı ve APGAR skoru karşılaştırması.....	71
<b>Tablo 4.10.</b> LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre ilk 3 gün içinde entübe olan hasta sayısı sıklığının karşılaştırması .....	71
<b>Tablo 4.11.</b> LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre surfaktan uygulama, ekstübasyon, ventilasyon, hastanede kalış ve oral beslenme özelliklerinin karşılaştırması .....	72
<b>Tablo 4.12.</b> LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre morbidite ve mortalite özelliklerinin karşılaştırması .....	73
<b>Tablo 4.13.</b> LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Fraksiyone İnspiratuar Oksijen değerinin karşılaştırması.....	74
<b>Tablo 4.14.</b> LISA uygulanmayan RDS hastalarında verilen surfaktan preparatına göre cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırması .....	75
<b>Tablo 4.15.</b> LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı ve APGAR skoru karşılaştırması .	76
<b>Tablo 4.16.</b> LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre ilk 3 gün içinde ekstübe olan hasta sayısı sıklığının karşılaştırması.....	76
<b>Tablo 4.17.</b> LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre surfaktan uygulama, ekstübasyon, reentübasyon, ventilasyon, hastanede kalış ve oral beslenme özelliklerinin karşılaştırması.....	77
<b>Tablo 4.18.</b> LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre morbidite ve mortalite özelliklerinin karşılaştırması .....	78
<b>Tablo 4.19.</b> LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Fraksiyone İnspiratuar Oksijen değerinin karşılaştırması.....	79

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> Alveolusun yapısı (Hawgood ve Clements 1990) .....	6
<b>Şekil 2.2</b> Akciğelerin gelişim evreleri . .....	7
<b>Şekil 2.3.</b> Sürfaktanın bileşenleri .....	8
<b>Şekil 2.4.</b> Sürfaktan Proteinlerinin Alt Tipleri .....	11
<b>Şekil 2.5.</b> Sürfaktan Eksikliğinde Alveol Yapısı .....	16
<b>Şekil 2.6.</b> RDS Gelişiminde Patofizyolojik Mekanizma. ....	17
<b>Şekil 2.7.</b> Prematüre retinopatisi; hastalığın zonlarının şematik gösterimi. ....	33
<b>Şekil 2.8.</b> Respiratuvar distres sendromunda solunum desteği ve sürfaktan tedavisi algoritmi. ....	53
<b>Şekil 4.1.</b> Uygulanan sürfaktan preparatına göre zaman (günler) içerisinde Fraksiyone İspiratuvar Oksijen değerinin seyri .....	67



## KISALTMALAR LİSTESİ

- RDS** : Respiratuar distres sendromu
- İVK** : İnvavtriküler kanama
- ROP** : Premat üre retinopatisi
- MV** : Mekanik ventilasyon
- CPAP** : Sürekli pozitif hava yolu basıncı
- nCPAP** : Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı
- NIPPV** : Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
- INSURE** : Intubation-surfaktant-reekstübasyon (entübasyon-surfaktan-reekstübasyon)
- SIMV** : Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon
- HFOV** : Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon
- O<sub>2</sub>** : Oksijen
- PaO<sub>2</sub>** : Parsiyel oksijen basıncı
- PCO<sub>2</sub>** : Parsiyel karbondioksit basıncı
- DPFC** : Dipalmitol fosfatidil kolin
- DA** : Doğum ağırlığı
- DDA** : Düşük doğum ağırlıklı
- ÇDDA** : Çok düşük doğum ağırlıklı
- PDA** : Patent duktus arteriyozus
- BPD** : Bronkopulmoner displazi
- NEK** : Nekrotizan enterokolit
- EGF** : Epidermal büyüme faktörü
- DAB** : Diabetik anne bebeği
- IUBK** : İntrauterin büyüme kısıtlılığı
- EMR** : Erken membran rüptürü

- PG** : Fosfatidilgliserol
- MİST** : Minimal invaziv surfaktan tedavisi
- PIP** : İnspiryum tepe basıncı
- PEEP** : Ekspirasyon sonu pozitif basınç
- CO<sub>2</sub>** : Karbondioksit
- FİO<sub>2</sub>** : Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi
- TPN** : Total parenteral beslenme
- SaO<sub>2</sub>** : Oksijen saturasyonu
- SS** : Standart sapma
- NSVY** : Normal spontan vajinal yol
- AGA** : Gestasyonel yaşla uyumlu
- SGA** : Gestasyonel yaşa göre küçük
- LGA** : Gestasyonel yaşa göre büyük
- C/S** : Sezaryenle doğum
- L/S** : Lesitin Sfingomiyeline oranı
- SP** : Surfaktan proteini
- VEGF** : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
- GY** : Gestasyonel yaş

## ÖZET

### ÜÇ FARKLI DOĞAL SURFAKTAN PREPARATI PORAKTANT ALFA, KALFAKTANT VE BERAKTANT'IN RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan hayvan kaynaklı üç farklı doğal surfaktan preparatı Poraktant Alfa, Kalfaktant ve Beraktant'ın Respiratuvar Distres Sendromu tedavisindeki etkinliğinin ve güvenliğinin karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Haziran 2019 ile Ocak 2020 arasında, hastanemiz yenidoğan yoğunbakım servisinde yatan; doğum haftası 35. gebelik haftası ve altında preterm yenidoğan yaş grubunda RDS tanısı almış ve surfaktan verilmesi gereken; 5. dakika APGAR skoru 3'ün altında, majör konjenital malformasyonu, kromozom anomalisi, konjenital kalp hastalığı, erken neonatal sepsisi, pulmoner hipoplazisi, diafragma hernisi olmayan bebekler çalışma grubuna alındı. RDS tanısı almış 66 hasta poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant grubu olarak üç adet 22'li gruplara randomize bir şekilde dağıtılarak ayrıldı. Her üç gruba ilk surfaktan dozu 200 mg/kg, sonraki dozlar 100 mg/kg olarak eşit dozlarda uygulandı.

**Bulgular:** Üç grubun ilk 28 gün belirli zaman noktalarındaki FiO<sub>2</sub> (fractioned of inspired oxygen) ve ilk 48 saat belirli zaman noktalarındaki MAP (Mean airway pressure) gereksinimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grupların, nekrotizan enterokolit, prematürite retinopatisi, pnömotoraks, intraventriküler hemoraji, patent ductus arteriosus, bronkopulmoner displazi ve pulmoner hemoraji insidansları arasında anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** RDS'de, poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant tedavisinin, FiO<sub>2</sub> ve MAP gereksinimini azaltmak ve ciddi pulmoner ve pulmoner olmayan komplikasyonların önlenmesi açısından birbirine üstünlüğü yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Respiratuvar distres sendromu, poraktant alfa, beraktant, kalfaktant, fraksiyone oksijen, ortalama hava yolu basıncı

## SUMMARY

### COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE THREE DIFFERENT NATURAL SURFACTAN PREPARATOR PORACTANT ALPHA, KALFAKTANT AND BERAKTANT IN THE RESPIRATORY DISTRES SYNDROME TREATMENT

**Aim:** In this study, we aimed to compare the efficacy and safety of three different animal-derived natural surfactant preparations poractant alfa, calfactant and beractant in the treatment of Respiratory Distress Syndrome (RDS).

**Material and method:** Between June 2019 and January 2020, our hospital admitted to in the neonatal intensive care unit; babies who are born  $\leq 35$  weeks gestation and diagnosed with RDS and surfactant should be given babies without 5th minute APGAR score under 3, major congenital malformation, chromosomal anomaly, congenital heart disease, early neonatal sepsis, pulmonary hypoplasia and diaphragmatic hernia were included in the study group. Sixty-six (66) patients diagnosed with RDS were randomly assigned to three groups of 22 as poractant alpha, beractant and calfactant groups. The first surfactant dose was 200 mg / kg, and the next dose was 100 mg / kg in equal doses for all three groups.

**Findings:** There was no statistically significant difference between the three groups  $FiO_2$  at certain time points in the first 28 days and MAP requirements at the first 48 hours at certain time points. There were no significant differences in the incidence of necrotising enterocolitis, retinopathy of prematurity, pneumothorax, intraventricular haemorrhage, patent ductus arteriosus, bronchopulmoner dysplasia and pulmoner haemorrhage among the groups.

**Results:** In RDS, there is no superiority in the treatment of poractant alpha, beractant and calfactant in reducing the need for  $FiO_2$  and MAP and in preventing serious pulmonary and non-pulmonary complications.

**Keywords:** Respiratory distress syndrome, poractant alpha, beractant, calfactant, fractionated oxygen, mean airway pressure.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar distres sendromu (RDS), perinatolojik bakımdaki büyük ilerlemelere ve akciğer maturasyonunu hızlandırmak için antenatal steroid kullanımının artmasına rağmen, preterm bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Respiratuar distres sendromu, otuzuncu gebelik haftasından önce doğan preterm bebeklerin yaklaşık % 50'sinde görülür (1, 2). Respiratuar distres sendromunda, yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve solunum yetmezliği oluşur. Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde gözlenen başlıca komplikasyonlar bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), prematürel retinopatisi (ROP) ve ölümdür (3). Surfaktan tedavisi 1980'lerden beri mevcuttur. RDS'li yenidoğanlarda akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği, morbidite ve mortaliteyi azalttığı iyi bilinmektedir (4). Surfaktan esas olarak dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) ve surfaktan proteinleri (SP), SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D'den oluşur. Surfaktan proteinler arasında, lipitte çözünür SP'ler, yani SP-B ve SP-C, DPPC'nin hava-sıvı interfazında hızlı adsorpsiyonu ve yayılmasında önemli bir rol oynar, bu da daha düşük yüzey gerilimi ile sonuçlanır (5).

Hayvan dokularından elde edilen ya da sentetik olarak üretilen birçok surfaktan geliştirilmiş ve test edilmiştir. Sentetik surfaktanlar ek dispersiyon ajanları ve polimer bulunduran ya da bulundurmeyen fosfolipid preparatlarıdır (6). Hem protein içermeyen sentetik surfaktanların, hem de hayvanlardan elde edilen surfaktanların yararlı etkileri olduğu gösterilmiş olmasına karşın, hayvan kaynaklı surfaktan tedavisi uygulanan bebeklerin pnömotoraks ve mortalite risklerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (7). Ayrıca hayvan kaynaklı doğal surfaktanların, oksijenasyonu ve akciğer fonksiyonlarını, sentetik surfaktanlardan daha belirgin olarak düzelttikleri de bilinmektedir (2, 8, 9).

Poraktant alfa, kalfaktant ve beraktant, özenli klinik çalışmalardan sonra ABD ve ülkemizde ruhsatlı olarak kullanılan üç doğal surfaktan preparatıdır (10-12). Speer ve arkadaşları tarafından yapılan poraktant alfa (200 mg/kg ilk doz, sonraki dozlar 100 mg/kg) ve beraktantın (100 mg / kg ilk doz, sonraki dozlar 100 mg/kg) karşılaştırıldığı bir çalışmada, poraktant alfa tedavisinin beraktant tedavisine göre

oksijen desteğinin daha hızlı bir şekilde azalmasına olanak sağladığı ve beraktant tedavisinde intraventriküler hemorajinin daha sık gözleendiği bildirilmiştir. Ancak, büyük olasılıkla örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle yukarıda söz edilen farkların hiçbiri istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (13). Poraktant alfa (200 mg / kg ilk doz, sonraki dozlar 100 mg/kg) ve beraktantın (100 mg / kg ilk doz, sonraki dozlar 100 mg/kg) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada; poraktant uygulanan RDS' li bebeklerin FiO<sub>2</sub> gereksinimlerinin ve PDA prevalansının beraktant uygulananlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (14). Baroutis ve arkadaşları, poraktant alfa (başlangıç ve sonraki dozlar 100 mg / kg) tedavisi verilen infantların oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimlerinin ve hastanede kalış sürelerinin beraktant (başlangıç ve sonraki dozlar 100 mg / kg) tedavisi verilenlerden daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (15). Ramanathan ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli, randomize bir çalışmanın sonuçları, 200 mg/kg poraktant tedavisinin, 100 mg/ kg beraktant tedavisine göre oksijen desteğinin daha hızlı bir şekilde kesilebilmesine olanak sağladığı ve ek doz gereksiniminin daha az olduğunu göstermiştir (4). Ramanathan ve Speer tarafından yapılan çalışmaların meta analizinde, 200 mg/kg poractant tedavisinin 100 mg/kg beraktanta göre mortaliteyi anlamlı düzeyde düşürdüğü saptanmıştır (16). Dizdar ve arkadaşları, poraktant alfa (başlangıç 200 mg/kg, sonraki dozlar 100 mg / kg) tedavisi verilen infantların beraktant (başlangıç ve sonraki dozlar 100 mg / kg) tedavisi verilenlere göre daha hızlı etki başlangıcı, daha az tekrarlayan doz, daha hızlı ekstubasyon ve daha fazla BPD' siz sağ kalım oranı sağladığını bildirmişlerdir (17). Kalfaktant (105 mg / kg ilk doz ve sonraki dozlar ) ve beraktantın (100 mg / kg ilk doz ve sonraki dozlar) karşılaştırıldığı bir çalışmada; hasta başına etkinlik, güvenilirlik ve toplam doz sayısı bakımından benzer olduğu bildirilmiştir (18). Kalfaktant (105 mg / kg ilk doz ve sonraki dozlar ) ve poraktant alfanın (200mg / kg ilk doz ve 100 mg/kg sonraki dozlar) karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada; poraktant alfa grubunda pulmoner hemoraji ve orta-ağır BPD vakalarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (19). Ramanathan ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli, retrospektif bir çalışmada, 200 mg/kg poraktant tedavisinin, 105 mg /kg kalfaktant tedavisine göre önemli ölçüde azalmış mortalite olasılığı ve 100 mg/kg beractant ile karşılaştırıldığında azalmış mortalite eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (20).

Yine çok merkezli, retrospektif başka bir çalışmada, 200 mg/kg poraktant, 105 mg/kg kalfaktant ve 100 mg/kg beraktant ile karşılaştırılmış; her üç molekülde hava kaçağı sendromları, ölüm ve BPD'nin önlenmesinde benzer etkinlik göstermiştir (21).

RDS tedavisinde farklı surfaktan replasman tedavi seçeneklerinin etkileri ile ilgili klinik veriler henüz yeterli değildir. Doğal surfaktanları birbirleri ile karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, eşit dozlarda uygulanan poraktant alfa, kalfaktant ve beraktantın yenidoğan RDS tedavisindeki klinik etkinliklerini, morbidite ve mortalite üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğerlerin Gelişimi

Akciğer gelişimi embriyonel dönemde başlayıp postnatal dönemde de devam eder (22). Akciğerlerin gelişiminin anlaşılması preterm bebek bakımında önemlidir, çünkü akciğer maturasyonu ve fonksiyonları prematür bebeğin sağ kalımı için kritik bir öneme sahiptir. Avery ve Mead 1959 yılında RDS'si olan bebeklerin akciğer örneklerinde surfaktan düzeyinin azaldığını ve bunun solunum yetmezliğiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (23). Bunun sonrasında uluslararası alanda surfaktan ile ilgili araştırmalar başlamıştır. Surfaktanın insanlarda kullanımı ilk defa 1980'de Fujiwara ve arkadaşları tarafından başarı ile gerçekleştirilmiştir (24).

#### 2.1.1. Akciğer Gelişiminin Evreleri

##### 2.1.1.1. Embriyonik Faz

Akciğerler ilk kez gebeliğin 26. gününde laringotrakeal sulkusun distalinde özefagustan ayrılan ventral tomurcuk olarak görünmeye başlar. Zamanla belirginleşen bu çıkıntı gebeliğin 33. gününde çevresindeki mezenkimal doku içerisinde dallanarak ana solunum yollarını oluşturur. Daha sonra sırasıyla 37. günde lobar hava yolları, 42. günde segmental hava yolları ve 48. günde subsegmental bronşlar meydana gelir (25).

##### 2.1.1.2. Psödoglandüler Evre

Psödoglandüler evre 7. ve 18. haftalar arasında olup bu evrede hava yollarında 15-20 jenerasyonluk dallanma oluşur (25). Bronşial dallanmanın ilerlediği bu fazın sonunda terminal bronşiollerin oluşumu tamamlanır. Alveoler duktuslara kadar olan tüm hava yolu dallanması tamamlanmıştır. Hava yolları basit küboidal epitel ile kaplıdır. Bu dönemde epitelde goblet hücreleri, bazal hücreler ve silier hücrelerden oluşan farklılaşma izlenir. Hava yolları ile birlikte pulmoner ven ve arterler de gelişir. Her pulmoner arter ve ana bronş sıkı bir biçimde ilişkilidir. Her bronş dallanması bir arter dallanması ile birlikte seyredir. Psödoglandüler evre sonunda erişkindekine benzer şekilde hava yolları, arterler ve venler gelişmiştir (22, 26, 27).



### **2.1.1.3. Kanaliküler Evre**

Kanaliküler evre gestasyonun 16. ve 25. haftaları arasında görülüp akciğerin gaz değişiminin yapabilen ve potansiyel olarak yaşama katkı sağlayabilir hale dönüştüğü evredir (28). Bronş ağacı tamamen dallanmış ve respiratuar bronşiolle oluşmaktadır. Bu safhadaki üç ana olay sırasıyla; distal alveolar asinusun gelişimi, hava-kan bariyerinin gelişimine eşlik eden epitelyal farklılaşma ve tip-2 hücrelerden surfaktan sentezinin başlamasıdır (29). Bu fazda havayolu duvarları incelmeye, vaskülarite artmaya başlar ve sonunda solunum mümkün hale gelir. Yirminci haftadan sonra küboidal hücrelerin sitoplazmalarında lameller cisimler belirlemeye başlar. Tip-2 hücrelerdeki artan glikojen lameller cisimcik içeriği surfaktan sentezi için substrat oluşturmaktadır (25). Erişkin akciğerinde ince tip 1 hücreler alveoler yüzeyin %93'ünü oluştururken, tip-2 hücreler %7'sini oluşturmaktadır (30).

### **2.1.1.4. Sakküler Evre**

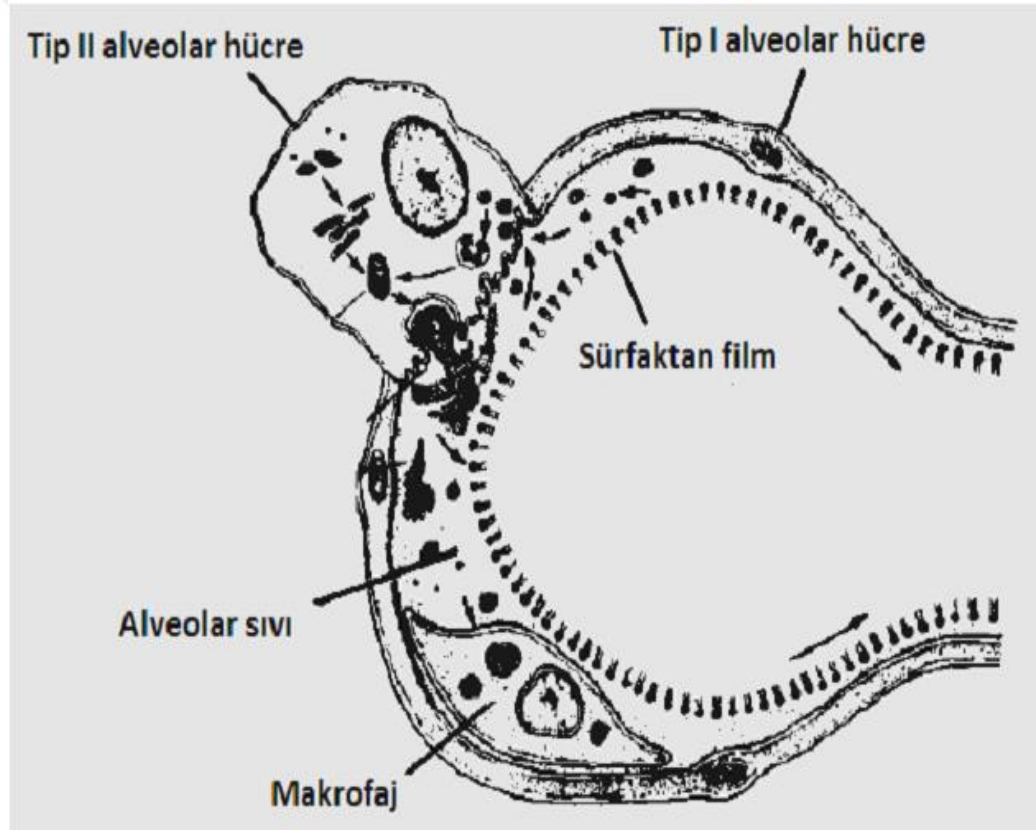
Sakküler evre akciğerlerin potansiyel olarak yaşayabilir olduğu 25. haftadan terme kadar olan dönemi kapsamaktadır (25). Sakküler dönemde distal hava yollarının alveol kesesi şeklinde gelişimi tamamlanır, interstisyel doku kalınlığı azalır, alveoller arası septa oluşumunun ilk basamağı olan elastin birikimi başlar. Yine bu dönemde tübüler miyelin miktarı artar ve hava yollarında sekretuar formda surfaktan görülür. Prematüre doğumdan sonra periferik sakküller solunumu sağlayabilirler. Bu dönemde surfaktan eksikliğinden kaynaklanan RDS prematüre doğumun sık görülen bir komplikasyonudur (31).

### **2.1.1.5. Alveoler Evre**

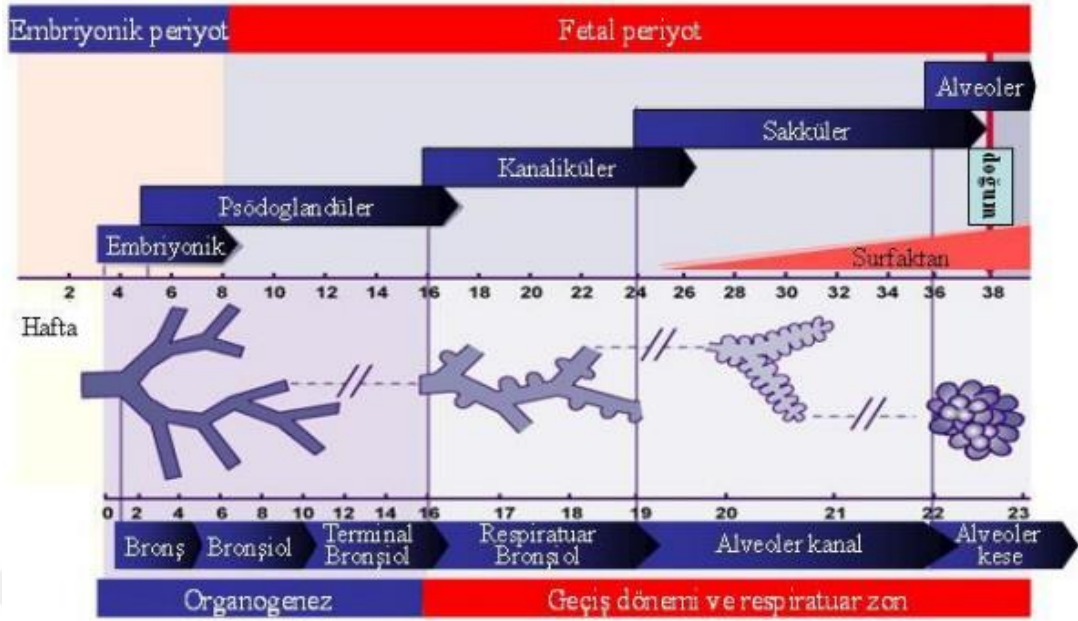
Alveoler sayı gestasyonun 28. haftasından itibaren artmaya başlar ve termde bir insan akciğeri 50 ile 150 milyon arasında değişen düzeylerde alveol içermektedir (32, 33). Alveollerin en hızlı çoğaldığı dönem gestasyonun 32. haftası ile term doğum sonrası ilk ay arasındadır (34). Bu dönemde tipik alveoler bölünme gerçekleşir, terminal alveollerde "sekonder crest" görünür hale gelir. Sakküler yapının duvarındaki kapiller ağ hızla gelişir. Hava yolundaki düz kaslar kasılma ve gevşeme yeteneğini kazanırlar (35). Term bebeklerde erişkin alveol sayısının yaklaşık % 30'u kadar alveol oluşmuştur. Akciğer gelişiminin bu fazı sırasında, gaz değişim yüzeyi 10 kat artar (36). Bu faz 3-8 yaşa kadar sürer. Bu süreçte erişkindeki akciğer yapısı

oluşur. Doğumda 50 milyon kadar olan alveol sayısı 2-8 yaşta 300-400 milyonu bulur. Fetal solunum hareketleri ve diğer bazı olaylar ile indüklenen çok sayıda hormon ve büyüme faktörü, normal akciğer gelişimi ve olgunlaşmasını regüle eder. Bu süreçlerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (37, 38).

Alveolarizasyona proinflammatuar mediatörler, mekanik ventilasyon, hiperoksi veya hipoksi ve yetersiz beslenme negatif yönde etki ederken, A vitamini ve tiroksin ise pozitif yönde etki etmektedir (34).



Şekil 2.1. Alveolusun yapısı (Hawgood ve Clements 1990)



Şekil 2.2 Akciğerlerin gelişim evreleri (39).

## 2.2 Surfaktan yapısı ve sentezi

### 2.2.1. Surfaktanın yapısı

RDS'nin temel nedeni, surfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatürütesidir. Fetal akciğer sıvıyla dolu olup doğuma kadar solunum fonksiyonu sağlamaz. Surfaktan, gebeliğin 20. haftası civarında akciğerde solunuma hazırlık olarak sentezlenmeye başlar (40).

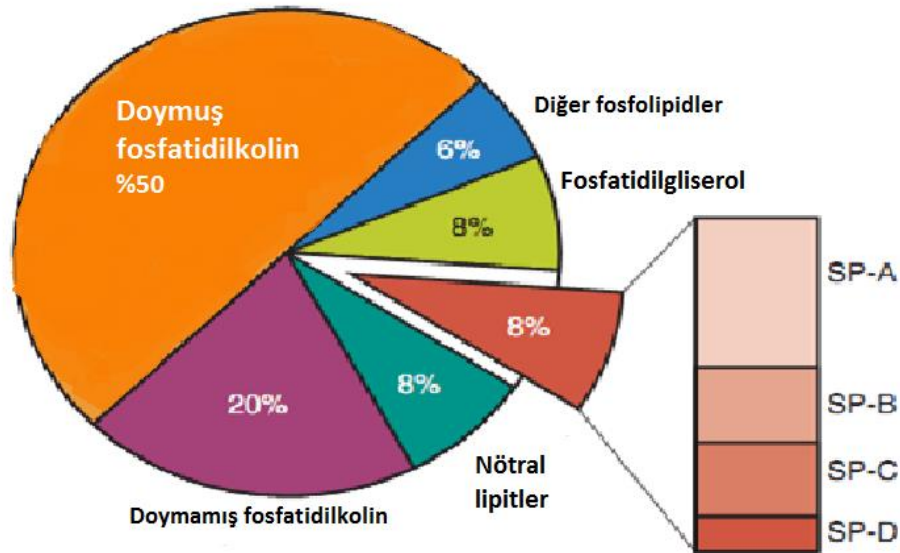
Tüm sıvıların yüzeyinde moleküller arası çekim gücü nedeniyle belli bir düzeyde yüzey gerilimi vardır. Sıvıların iç kısımlarındaki moleküller her yönden birbirlerine doğru çekildiklerinden denge halindedirler. Sıvı yüzeyindeki gerilimin ölçü birimi “dyne” (din)’dir. Saf suyun yüzey gerilimi 1 cm<sup>2</sup> için 70 din, doku sıvısının ise 50 din kadardır. Alveollerin iç yüzeyi sıvı bir film tabakasıyla örtülü olup, bu sıvı alveollerin kollabe olmasına neden olacak bir yüzey gerilimine sahiptir. Laplace yasasına göre de alveoller küçüldükçe intraalveoler basınç artar ( $P = 2T/r$ ;  $P =$  içi boş gerilebilen bir cismin içindeki germe basıncı,  $T =$  sıvının yüzey gerilimi,  $r =$  alveol yarıçapı). Surfaktan molekülleri ekspirasyonda alveoller küçüldükçe

birbirine yaklaşmakta, inspirasyonda uzaklaşmakta ve böylece solunum sırasında alveoler yüzey gerilimini düzenleyerek kollapsı önlemektedir (41, 42).

Bir lipoprotein kompleksi olan surfaktan %70-80 oranında fosfolipit, yaklaşık %10 protein ve yine başlıca kolesterol olmak üzere yaklaşık %10 oranında nötral lipit içermektedir (Şekil 4) (25). Önemli yapıtaşları dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerdir (surfaktan proteinleri SP-A, -B, -C, -D).

Fosfolipidlerin en büyük komponenti dipalmitol fosfatidilkolin (DPPC) olup ayrıca asit fosfolipidler (PG; fosfatidilgliserol, PS; fosfatidilserin, PI; fosfatidilinositol) ve nötral fosfolipidler de (PE; fosfatidiletanolamin, S; sfingomiyelin, LL; lizolesitin) mevcuttur (43, 44).

Surfaktan fosfolipidleri tip 2 pnömositlerin endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra golgi cisimciklerine transport edilir. Buradan küçük veziküllerin oluşturduğu lameller cisimcikler halinde sekrete edilir. Tübüler myelin fosfolipid kompleksi olarak adlandırılan bu form, alveol yüzeyinde, tek katlı bir tabaka oluşturur ve yüzey gerilimini düzenler (25, 45).



Şekil 2.3. Surfaktanın bileşenleri

Yenidoğanlarda veya prenatal dönemin sonunda akciğer gelişim derecesinin belirlenebilmesi için alınan amnion sıvısı ya da akciğer sıvısında DPPC/S oranı tayin edilmektedir. Bu oranın 2'den büyük olması akciğer gelişiminin normal olduğunun bir göstergesi kabul edilmektedir (46, 47).

Surfaktan yapısında fonksiyonel açıdan önemli olan başlıca dört protein bildirilmektedir. Bunlar SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılmaktadırlar (48).

### **1-Surfaktan protein A (SP-A)**

Dört surfaktan proteininden biri olan surfaktan protein A (SP-A), 10. kromozomda kodlanır ve suda çözünür. SP-A kollektin yapısında olup 248 aminoasitten oluşur (49).

Alveol içerisinde SP-A 6 heliksten oluşan multimerler halinde bulunur. Heliksin yanında ise lipidlerin bağlandığı bölge yer alır. SP-A bu özellikleri ile suda eriyen hidrofilik kollektinler sınıfında yer alır (50).

SP-A lameller cisimciğın yapısında, fonksiyonunda ve kollektin olarak konak cevabında önemlidir. SP-A için 10q22-q23 olmak üzere iki gen bulunmaktadır (SP-A1 ve SP-A2); birbirleriyle yakın ilişkili olan bu genler yüksek polimorfizm gösterirler. SP-A üçüncü trimesterin erken dönemlerinde eksprese edilir (25).

SP-A surfaktan fosfolipidlerine sıkı bir şekilde bağlanır. En önemli özelliklerinden biri de kollajen-karbonhidrat bağlayan uçlarıdır ve bu özelliği nedeniyle lokal pulmoner immünolojik fonksiyonlardan sorumludur. SP-B ve kalsiyum varlığında etkisini göstererek lameller cisimciklerin tubuler miyeline dönüşümünü sağlar. Ayrıca SP-C ve SP-B ile birlikte yüzeyel fosfolipid filmlerinin oluşumunu sağlar ve surfaktanı inaktivasyondan korur (25, 45).

Alveoler makrofajlara da bağlanma özelliği gösteren SP-A bakterisidal aktiviteyi kolaylaştırır. SP-A, Stafilokokkus aureus, Grup B Streptokok ve Herpes simpleks tip1 gibi patojenlere bağlanır. Bu protein patojenlerin havayollarından uzaklaştırılmasını ve makrofajlarca fagositozunu kolaylaştırır. SP-A influenza virüsü ve adenovirüsler tarafından oluşturulan inflamasyonu azaltır. SP-A eksikliği olan bir hasta henüz bildirilmemiştir. SP-A eksikliği olan farelerde tipik RDS tablosu ortaya

çıkılmamakla birlikte, eksikliğinin kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kord kanında yüksek SP-A düzeyleri akciğer matürasyonunun bir göstergesidir. SP-A RDS tedavisinde kullanılan surfaktanların içinde bulunmamaktadır (25, 45, 51).

## **2-Surfaktan protein B (SP-B)**

İkinci kromozomda kodlanmış, 8000 dalton ağırlığında, 79 aminoasitten oluşan prekürsör polipeptid olarak salgılanan hidrofobik bir surfaktan proteindir. Klinikte sık kullanılan doğal surfaktanların içerisinde en fazla bulunan proteindir. Birbirine benzeyen iki polipeptit zincirinden oluşan SP-B bu özelliği ile lipid tabakalarının birbirlerine iyice tutunmasını sağlar (45, 50, 52).

Fosfolipidlerin alveoler yüzeylere adsorpsiyonunun artmasını ve surfaktan stabilitesini sağlayan önemli bir proteindir. SP-A ile birlikte tubuler myelin yapısına girer ve yüzey gerilimi azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. Bu nedenle tubuler miyelinin oluşmasında esas göreve sahiptir. Eksikliği ölümcül olduğundan surfaktan işlevi için mutlaka bulunması gereklidir (53-55).

## **3-Surfaktan protein C (SP-C)**

8. kromozomda kodlanan, 35 aminoasitten oluşan, kısa polipeptid zincirli hidrofobik bir proteindir. SP-C yapımında önce 191 aminoasit büyüklüğünde bir prekürsör molekül oluşur, daha sonra bu prekürsör molekül matür moleküle dönüşür. Bu dönüşüm için SP-B'nin varlığı gereklidir. SP-C hava-su yüzeyine yayılarak lipid konfigürasyonunu düzenler ve doymamış fosfolipidlerin yüzey dışına çıkarılmasını sağlar. Böylece akciğerin stabilizasyonuna katkıda bulunur. Alveoler yüzey gerilimini SP-B'ye göre daha az düşürür. SP-C eksikliğinde SP-B eksikliğinin aksine RDS tablosu gelişmez (45, 56-58).

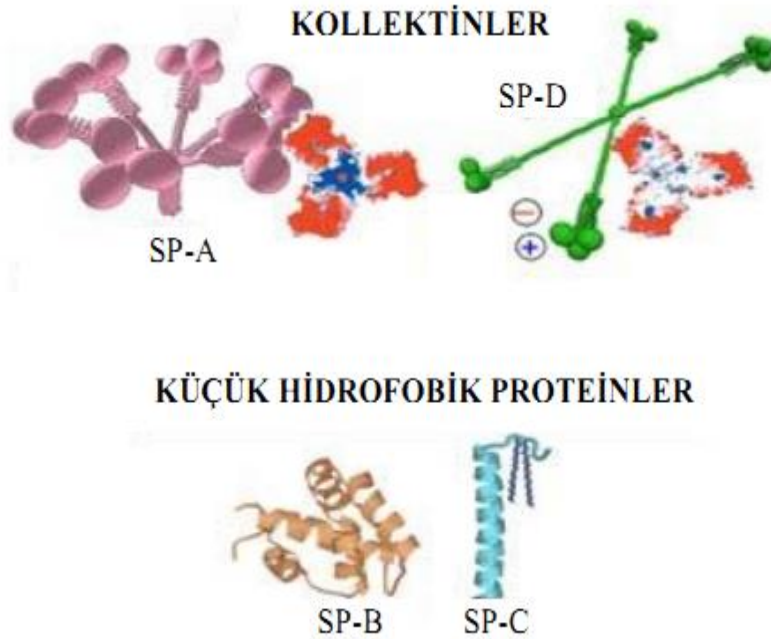
## **4-Surfaktan protein D (SP-D)**

Surfaktan protein D (SP-D) 10. kromozomda yer alan 355 aminoasitten oluşan, aminoasit dizilimi SP-A'ya çok benzeyen hidrofilik kollektin yapısında bir glikoproteindir. SP-D temel olarak tip 2 pnömositlerden salgılanmaktadır. Diğer surfaktan proteinlerinin aksine fosfolipidlere zayıf bağlanır ve yüzey gerilimini

azaltıcı etkisi zayıftır. Opsonizasyon ve fagositozu kolaylaştıran etkisi vardır (45, 50, 59).

SP-D eksikliği olan farelerde intraalveolar surfaktan klirensi önemli derecede azalmıştır. Bu durum alveollerin içinde surfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B' nin zamanla birikerek alveolar makrofajların aktive olmasına, peribronşioler ve perivasküler enflamasyon ve amfizem gelişmesine yol açmıştır. Bu hayvanlarda enfeksiyonlara eğilim de artmıştır (60, 61).

SP-D'nin üç tek nükleosid polimorfizmi bugüne kadar bildirilmiş olup yaşamın ilk günlerinde SP-D düzeyi düşük olanlarda daha sonra kronik akciğer hastalığı sıklığı artmaktadır (62).



**Şekil 2.4.** Surfaktan Proteinlerinin Alt Tipleri (50).

Protein	Ticari preparatlarda bulunma	Çözünürlük	Özellikleri
Sürfaktan Protein-A (SP-A)	Yok	Hidrofilik	Tübüler miyelin oluşumunda, sürfaktanın tekrar sentezinde, konak savunma mekanizmasında rol oynama, makrofaj fagositozunu artırma
Sürfaktan Protein-B (SP-B)	Var	Hidrofobik	Sürfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüzeye penetrasyonunu sağlama, lipit tabakasının ideal oluşumunda rol alma
Sürfaktan Protein-C (SP-C)	Var	Hidrofobik	Fosfolipitlerin yüzeye yapışmasını ve yayılmasını sağlama
Sürfaktan Protein-D (SP-D)	Yok	Hidrofilik	Mikroorganizma adezyonu ile konak savunma mekanizmasında rol oynama

**Tablo 2.1.** Sürfaktan yapısında bulunan ana proteinler ve özellikleri (25).

### 2.2.2. Sürfaktan sentez ve sekresyonu

Normal akciğer işlevi için gerekli olan sürfaktan, yüzey gerilimini azaltıcı etkisi ile alveollerin kollapsını önleyerek gaz alışverişini sağlar. Akciğerlerde alveol yüzeyinin yaklaşık % 93' ünü kaplayan tip 1 hücreler birincil olarak gaz alışverişinden sorumludurlar. Tip 2 hücreler ise sürfaktan metabolizmasından sorumludur. Etkili gaz alışverişi 24. gebelik haftasında başlar. Bu haftada tip 1 hücreler ve mezenşimin incelik daha fazla sayıda alveolün oluşması ve kapillerlerin damar lümenine yaklaşması ile gaz alışverişi için gerekli olan yapılar gelişir. Tip 2 pnömositlerin endoplazmik retikulumunda sentezlenen sürfaktan, SP-B ve SP-C ile birlikte lameller cisimciklere taşınıp burada depolandıktan sonra ekzositoz ile alveol içine salgılanır. Alveol içinde fosfolipidler SP-A ve SP-B ile birlikte tübüler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır ve alveoller kollaps önlenir. Aynı zamanda bir sonraki alveoller hava girişi için gereken basınç azalır ve normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanır (25).

Sürfaktan sentez ve sekresyonunun organizmada alveol hücrelerinde (tip 2 hücreler, makrofajlar ve klara hücreleri) nükleer olayları aktive eden sitoplazmik reseptör proteinler aracılığıyla gerçekleştirildiği belirtilmektedir. Sentez için gerekli tiroksin, glukokortikoid ve prostaglandin gibi uyarıcılar prenatal dönemin sonlarına doğru kandan sitoplazmik reseptörlere bağlanmakta, oluşan kompleks çekirdekte



nükleer aktivasyona neden olmaktadır. Nükleer aktivasyonla DNA'dan sentez için gerekli şifre alınıp m-RNA'lar aracılığıyla endoplazmik retikuluma götürülmekte, bununla birlikte siklik adenosin monofosfat (cAMP) enzim sisteminin de devreye girmesiyle mevcut preküsörlerden (glikoz, kolin, yağ asitleri vb.) fosfolipid sentezi gerçekleştirilmektedir. Sentezlenen fosfolipidler golgi aygıtına geçerek olgunlaştırılmakta ve aktif formlarını kazandıktan sonra ihtiyaç halinde alveol yüzeyine salgılanmaktadır. Sürfaktanlar alveoler boşluğa salgılanırken ilk önce çit benzeri tubuler miyelin (TM) adı verilen bir ara formda görülmekte, daha sonra bunların açılması ve yüzeye yayılmasıyla yüzey filmi şekillenmektedir (63, 64).

Tip-2 pnömositin glukokortikoid, prolaktin, somatotropin, östrojen, tiroksin ve katekolaminler tarafından  $\beta$ -adrenerjik reseptörler ve cAMP aracılığıyla artmış surfaktan sentezi ile yanıt verdiği bilinmektedir. Doğumu takiben ventilasyonun başlamasıyla birlikte oluşan artmış katekolamin ve akciğer geriliminin surfaktan sekresyonunu uyarıcı etkisinin olduğu bilinmektedir (65-67).

Sürfaktan lipit ve proteinlerinin katabolizması tip 2 pnömositler, diğer epitelyal hücreler ve alveoler makrofajlar tarafından pinositozla, silialar ve intraalveoler basıncın yardımıyla üst solunum yollarına doğru itilerek ya da alveoler epitel ve kapiller endoteli geçerek kana karışmasıyla düzenlenir. Alveoler makrofajlar, granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktörün (GM-CSF) kontrolünde katabolizma işlemini düzenlerler. Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) gen delesyonu surfaktan birikimine yol açıp pulmoner alveoler proteinozis oluşumuna neden olur (66-68).

## **2.3. Respiratuar distres sendromu**

### **2.3.1. Respiratuar distres sendromu'nun tanımı**

Respiratuar distres sendromu, daha çok preterm bebeklerde görülen, akciğerlerin yapısal immatüritesi ile beraber surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Yaşamın ilk 48-96 saatinde veya daha uzun süre devam eden, takipne, oda havasında siyanoz, retraksiyonlar, akciğer grafisinde hava bronkogramları ve retikülogranüler görünümün olduğu solunum sıkıntısı sendromudur. Daha önceleri "hyalen membran

hastalığı” olarak da bilinen respiratuar distres sendromunda yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir.

Respiratuar distres sendromu ilk defa, 1903 yılında prematürite nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki görünümüne dayanılarak patolojik bir terim olan “hyalen membran hastalığı” olarak adlandırılmıştır. RDS’ de surfaktan eksikliğine bağlı oluşan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar hyalen membran gelişimine neden olmaktadır. Hyalen membranlar belli bir süre geçtikten sonra oluştuğundan erken dönemde kaybedilen bebeklerde görülmeyebilir. Bu yüzden hastalığın klinik bulgularını tanımlayan asıl terim “Respiratuar Distres Sendromu”dur (69).

Preterm bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini RDS ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar oluşturmaktadır (45, 70).

Günümüzde yenidoğan yoğun bakımında yaşanan gelişmeler ile preterm bebek bakımındaki iyileşmeler, surfaktan ve antenatal steroid kullanımının artması RDS’ye bağlı mortaliteyi azaltmıştır. Surfaktan tedavisi sonrası sağ kalım oranları %90’ların üzerine çıkmıştır (45, 50, 58, 71).

### **2.3.2. Respiratuar distres sendromu’nun insidansı**

Respiratuar distres sendromu ile ilgili morbidite ve mortalite sıklığı verilirken tanımlamanın doğru yapılması çok önemlidir. RDS’de kesin tanı surfaktan eksikliğinin biyokimyasal ve patolojik olarak gösterilmesi ile konur. Ancak çoğu kez hastalar klinik ve radyolojik olarak tanı almaktadır (39, 51, 71).

RDS tüm dünyada erkeklerde daha sık gözlenir. En büyük risk faktörleri düşükgestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır. Diğer risk faktörleri arasında maternal diyabet, çoklu gebelikler, sezaryen doğum, hızlı doğum eylemi, soğuk stresi, önceki gebeliklerde RDS görülmesi ve perinatal hipoksi-iskemi yer alır(39, 72).

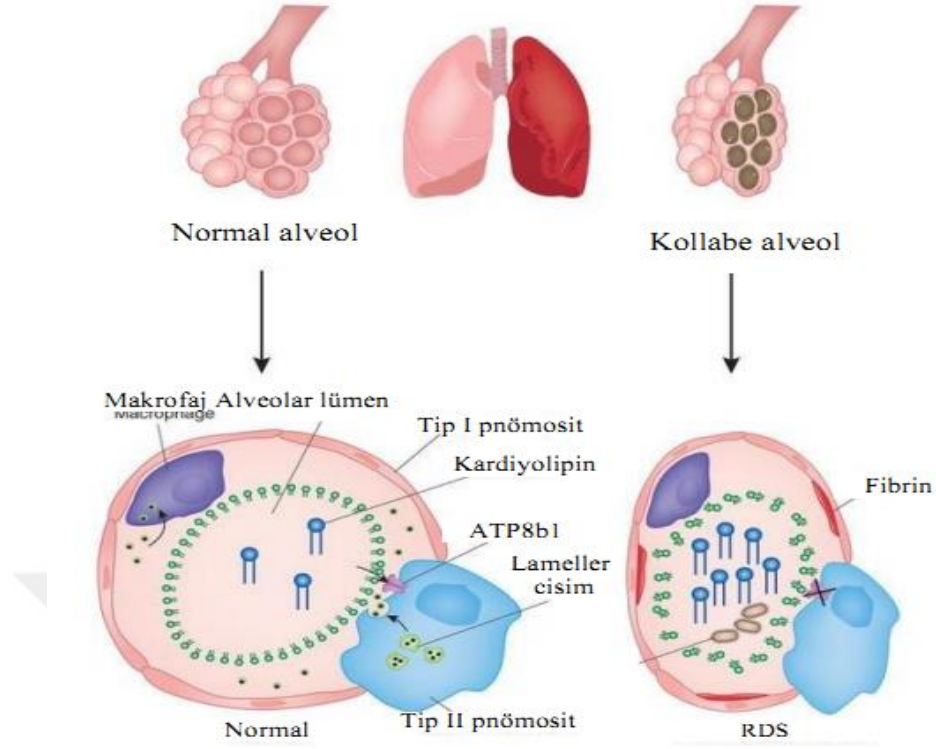
Opiat bağımlısı, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımı olan anne bebeklerinde RDS görülme riski azalır. Intrauterin büyüme geriliklerinde normal popülasyona göre RDS insidansı azalmıştır. RDS insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. 23-25 haftalık bebeklerde %91, 26-27 haftalık

bebeklerde %88, 28-29 haftalık bebeklerde %74 ve 30-31 haftalık bebeklerde %52 oranında görülmektedir (73). 500-1500 gram arasında doğan bebeklerin %44'ünde RDS geliştiği bildirilmiştir; bunlar içinde risk 500-750 gram arasında %71, 750-1000 gram arasında %55, 1000-1250 gram arasında %37 ve 1250-1500 gram arasında %23'tür (74). Gestasyonel yaşı 34 hafta ve üzeri olan özellikle Avrupa kökenli erkek bebeklerde, RDS riski 34. haftada % 5 iken 37.haftada % 1'in altına düşmüştür (72).

### **2.3.3. Respiratuar distres sendromu'nun patofizyolojisi**

Respiratuar distres sendromunda makroskopik olarak akciğer kırmızı renkte, havalanmamış ve karaciğer ile benzer görünümde (75). Mikroskopik incelemede RDS'li bebeklerin akciğerinde difüz atelektazi ve az sayıda genişlemiş alveol vardır. Terminal bronşoller ve alveoler duktuslarda eozinofilik bir membran bulunur. Hasarlanmış epitelden ortaya çıkan fibrinöz matriks karakteristik hyalen membranı oluşturmaktadır. Hyalen membranlar büyük oranda fibrinojen, fibrin ve bunlara karışmış halde nekrotik tip-2 pnömositlerden kaynaklanan hücresel debrisden oluşmaktadır. Bu membranlara çok az nötrofilik inflamatuvar cevap eşlik etmektedir (76).

Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde doğumdan sonra alveolar epitelde nekroz gelişir ve hyalen membranlar oluşmaya başlar. Mikroskopik olarak yaygın atelektaziler ve diffüz interstisyel ödem vardır. Devam eden 10 saat içinde bu bulgular ağırlaşır. Alveollerin içindeki bu plazma eksüdası ve membranlar, az miktarda var olan surfaktanın da inaktivasyonuna neden olur (75).

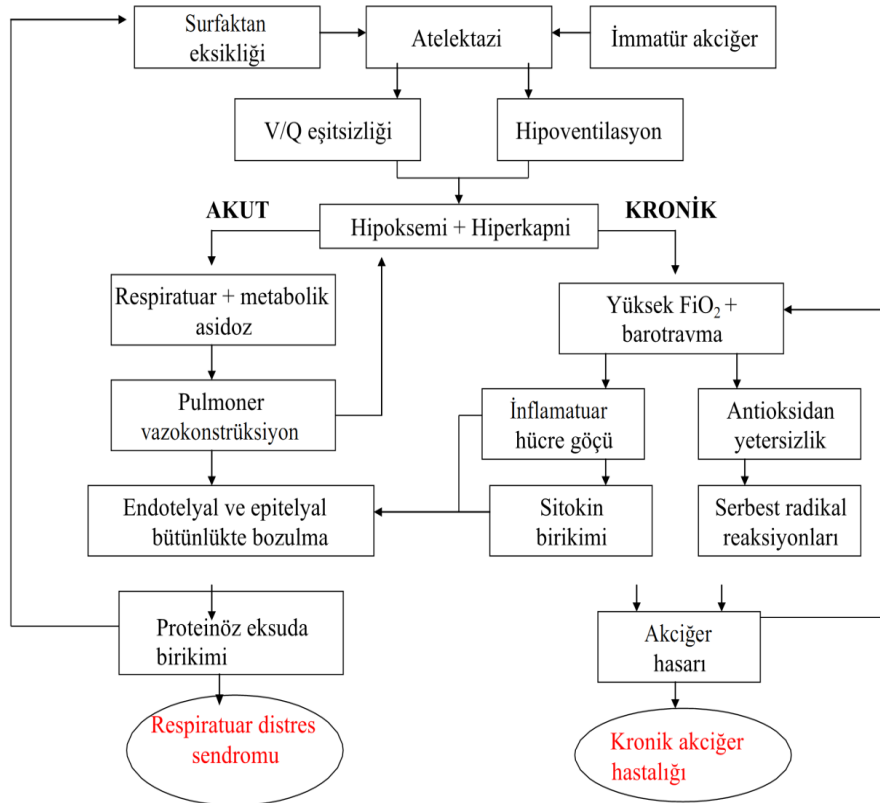


**Şekil 2.5.** Surfaktan Eksikliğinde Alveol Yapısı (58).

Akciğerlerdeki yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle respiratuar distres sendromu'nda ilerleyici solunum sıkıntısı gelişir. Alveollerde, ekspirasyon sonunda kollaps eğilimi olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerlerde alveolleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar. Özellikle mekanik ventilasyon yapılan bebeklerde akciğerlerde atelettazi ile birlikte aşırı havalandırılan alanlar bulunabilir ve bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına, intrapulmoner sağdan-sola şantlara neden olabilir. Bu durum oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olur. Devam eden hipoksemi; metabolik asidoza, kardiyak debinin azalması ve hipotansiyona yol açar. Bu nedenle ağır RDS'de mikst asidoz görülür. Asidoz var olan surfaktan üretimini daha da azaltır, pulmoner hipertansiyona yol açar. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur ve bu bulgular artmış solunum işinin en belirgin göstergeleridir (45).

Alveollerin aşırı gerilmesi ve tekrarlayan açılıp kapanmaları, pulmoner kan akımının azalmasına neden olur. Bunun sonucunda surfaktan üreten hücrelerin iskemik zedelenmeye maruz kalmasıyla akciğerin daha fazla hasara uğramasına ve damar yataklarından alveoler boşluğa proteinöz debris birikmesine neden olur. Yüksek miktarlarda oksijenin oluşturduğu barotravma ve volutravma, proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar; bu da epitel zedelenmesi ve surfaktan yapımının azalmasına neden olur (37, 75, 77).

Eğer destekleyici tedavi başarılı olursa hayatın ikinci gününde tamir fazı başlar. Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler belirir, debris fagosite edilir ve hasarlı epitel rejenere olur. İnteristisyumdaki sıvı lenfatiklere hareket ederek yüksek idrar çıkışı ile karakterize, RDS'nin "diüretik" fazı oluşur. Komplike olmamış RDS'de birinci haftanın sonunda hasta iyileşir, ancak yüksek oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren ağır RDS'li bebeklerde oluşabilecek ağır inflamasyon ve yetersiz tamir nedeniyle amfizem ve fibrozis gelişebilir (3).



Şekil 2.6. RDS Gelişiminde Patofizyolojik Mekanizma (57).

## 2.3.4. Respiratuar distres sendromu gelişimini etkileyen faktörler

### 2.3.4.1. Prematürite

Annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır (78).

(37 0/7)–(38 6/7). gebelik haftası arası doğanlar erken term bebek, (39 0/7) – (40 6/7). gebelik haftası arası doğanlar tam term bebek, (41 0/7) –(41 6/7). gebelik haftası arası doğanlar geç term bebek, 42. gebelik haftası sonrası doğanlar ise post term olarak adlandırılmaktadır (79).

Pretermier gestasyon yaşlarına göre gruplara ayrılmaktadır (80):

**İleri derecede preterm:** 24. gebelik haftası ile 31. gebelik haftası arasında doğan bebekler.

**Orta derecede preterm:** 32. gebelik haftası ile 36. gebelik haftası arasında doğan bebekler.

**Sınırdaki preterm:** 37. gebelik haftasında doğan bebekler.

Prematürite RDS için en önemli risk faktördür. Prematüre bebeklerde akciğer immatürasyonu nedeniyle RDS daha sık görülür. RDS gelişme riski gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. RDS kliniği çoğunlukla 32. gebelik haftasının altındaki bebeklerde olup 28. gebelik haftasının altında olanların büyük çoğunluğunda görülür. 32. gebelik haftasının altında doğan pretermierde %30-50 arasında RDS görülürken term bebeklerde bu oran yaklaşık %1 civarındadır (81). Prematüre bebeklerin dispne ve hipoksisine ana neden olarak surfaktanın sentez ve maturasyonundaki eksiklik sayılabilir. Bununla birlikte akciğerlerin immatür yapısı, artmış bağ dokusu ve az gelişmiş alveol dokusu kısmen sorumlu tutulmaktadır (82).

2012’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan ve 184 ülkenin yer aldığı erken doğum hakkında küresel eylem raporunda dünyada prematüre oranlarının %5-18 arasında değişmekte olduğu ifade edilmiştir. Ülkemizin 2010 yılında canlı doğum sayısı 1.298.000 olup prematür doğum oranı ise %11.97 olarak belirtilmiştir (83).

Prematür doğumların bir kısmında etiyolojik neden bilinmemektedir. Bilinen nedenler arasında fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler etkin rol oynamaktadır (84). Bunlardan bazıları çoğul gebelik, polihidroamnios, erken membran rüptürü, koryoamnionit, ablasyo plasenta veya plasenta previa, uterus anomalileri, gebelikte beslenme bozukluğu, düşük sosyo ekonomik ve sosyo kültürel düzey, 18 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelik, sigara, uyuşturucu, alkol, ilaç kullanımı, konjenital fetal anomaliler, annenin ciddi hastalığı (hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, böbrek hastalığı, karaciğer, kalp hastalığı), annenin daha önce prematüre bebek doğum öyküsü olmasıdır (80).

#### **2.3.4.2. Doğum ağırlığı**

Prematüre bebekler doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadır (80, 85):

**Düşük doğum ağırlığı:** Doğum ağırlığının 2500-1501 gr arası olması

**Çok düşük doğum ağırlığı:** Doğum ağırlığının 1500-1001 gr arasında olması

**Aşırı düşük doğum ağırlığı:** Doğum ağırlığının 1000 gr ve altında olması

Gestasyonel yaş ile doğum ağırlıklarına göre üç gruba ayrılmaktadır.

**1- Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı küçük bebekler (SGA, Small for gestational age):** Doğum ağırlığı gestasyon haftasına uygun ağırlığın (-2) standart deviasyon veya Lubchenco eğrisine göre 10. persantilin altında olması.

**2- Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı bebekler (AGA, Appropriate for gestational age):** Doğum ağırlığının gestasyon haftasına göre olması gereken ortalama ağırlığın  $\pm 2$  standart deviasyon aralığında veya Lubchenco eğrisine göre 10.-90. persantiller arasında olması.

**3- Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı büyük bebekler (LGA, Large for gestational age):** Doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 90. persantilin üzerinde olması veya 4000 gr'ın üzerinde olmasıdır.

Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) yenidoğanların yaklaşık %70'ini preterm yenidoğanlar oluşturmaktadır (80).1000 gram altındaki bebeklerin hastaneye yatış oranları tüm yatışların % 0,9-4'ü arasında olup bu

bebeklerin hemen hemen hepsi RDS tanısı almaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebekler RDS' de % 3 oranında artışa neden olur (86).

#### **2.3.4.3. Cinsiyet**

Erkeklerin kızlara oranla RDS gelişimi daha fazla olup erkek-kadın oranı yaklaşık olarak 1,3:1 olduğu belirtilmektedir (87). Bu farklılıkların nedeninin, tip 2 pnömositlerde androjenik etkilere bağlı olarak olgun surfaktan üretiminin gecikmesi olduğu düşünülmektedir (88). Östrojenin fosfotidilkolin üretimini ve salgılanmasını arttırması, testosteronun fibroblastların kortizole olan yanıtını azaltması nedeniyle erkeklerde RDS daha sık görülür ve daha ağır seyreder (75). Epidermal büyüme faktörü (EGF) pulmoner epitel gelişiminde önemli bir role sahip olup koyunlardaki EGF infüzyonu RDS gelişimini engellemiştir. Müllerian inhibe edici faktör, EGF reseptörlerinin fosforilasyonunu engelleyerek akciğer matürasyonunu önler (89).

#### **2.3.4.4. Sezaryen (C/S) ile doğum**

RDS sıklığı C/S ile doğumlarda vaginal doğumlara göre fazladır. Elektif sezaryen ile preterm doğum birlikteliği RDS gelişimini önemli derecede arttırır. Bu artışın nedenleri olarak akciğer sıvısının gecikmiş emilimi ve spontan doğum ile ilişkili kortizol yanıtının yokluğu gösterilebilir (90). Doğum eyleminin başlaması ile oluşan fetal adrenerejik sitimülasyon fetal akciğer sıvısının emilimini, surfaktan sentez ve salınımı arttırır. Vajinal doğum esnasında doğum kanalından geçen bebeğin göğüs kompresyonuna bağlı olarak fetal akciğer sıvısının üçte biri dışarı atılır. Sezaryen ile doğumda bunlar olmayacağı için RDS gelişme riski artar (91).

#### **2.3.4.5. Perinatal asfiksi**

Perinatal asfiksi respiratuvar distres sendromu patofizyolojisinde sık görülen risk faktörleri arasında sayılabilir (92, 93). Preterm bebekler asfiksiye daha yatkındırlar. Fetal asfiksi sırasında, akciğer perfüzyonu azalır ve pulmoner kapillerlerde iskemik hasar oluşur. Daha sonra iyileşme sürecinde, pulmoner hiperperfüzyon olur ve hasarlı kapillerlerin dışına proteinden zengin sıvı sızar (69). Alveollerin içinde biriken çeşitli proteinler ve lipidler ile doku hücrelerinde bulunan fosfolipaz ve proteinazlar surfaktanın inaktivasyonunu hızlandırır. Perinatal asfiksili bebeklerde Lesitin/Sfingomiyelin (L/S) oranı 2 den yüksek olsa bile RDS gelişebilir. 25.-37. gestasyonel haftalar arasında doğan ve L/S oranı ikiden küçük olan asfiktik



bebeklerin % 75' inde RDS gelişirken, asfiksisi olmayanların % 40'ında RDS gelişir (94). Asfiksidede RDS gelişme nedenleri arasında; sağdan sola şant ile birlikte pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyon gelişmesi, surfaktan sentezleyen enzimlerin inhibisyonu, kaslarda hipotoni ve solunum eforunun azalması, alveolar sıvının atılımının bozulması ve azalan surfaktan sekresyonu sayılabilir (69).

#### **2.3.4.6. İnfeksiyon**

Intrauterin İnfeksiyon, sitokin ve diğer inflamatuvar araçları aktive eder. Tetiklenen kaskadla preterm doğum gerçekleşir (95, 96). Membranların intakt olduğu preterm doğumlarda, İnfeksiyon bulguları ve artmış sitokin üretiminin RDS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (97). Annedeki alt üriner sistemin veya genital sistemin ureoplasma urealyticum ile kolonizasyonunun bebekte pulmoner surfaktanı inhibe ederek RDS gelişimine neden olabildiği belirtilmektedir (98).

#### **2.3.4.7. Maternal diabet**

Diabetik Anne Bebeklerinde (DAB) RDS' nin sık ortaya çıktığı bilinmektedir (99). İnsülin alveoler tip-2 hücrelerin matürasyonunu geciktirdiğinden surfaktandaki doymuş fosfatidilkolin oranını azaltmaktadır (100). Kontrollü diabeti olan annelerin bebeklerinde normal surfaktan paterni olduğu bildirilmiştir (101). Diabetik anne bebeklerinde, RDS riskini artıran diğer bir faktör, bu gebelerde doğumun 36 ve 37'inci haftalarda doğum eylemi başlamadan elektif olarak C/S ile gerçekleştirilmesidir. Gebelikte diabetin kontrolünün iyi yapılması ve doğumun 39-40'ıncı haftalarda gerçekleştirilmesi ile normal surfaktan üretimi ve aktivitesi görülmektedir (69).

#### **2.3.4.8. Genetik yatkınlık**

Bebeğinde prematürite ve RDS gelişmiş olan annenin sonraki gebeliklerinden doğan prematür bebeğinde % 9 gibi yüksek bir oranda RDS gelişme olasılığı vardır (69). Monozigotik ikizlerdeki RDS konkordans hızının (% 85), dizgotiklerin konkordans hızından (% 44) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular RDS gelişiminde altta yatan genetik ve ailesel faktörlerin olduğunu gösterir (102, 103).

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte yenidoğanın solunum problemlerinde genetik polimorfizm ve mutasyonların katkısı araştırılmaya

başlanmıştır. İlk kez 1993 yılında, SP-B eksikliği nedeniyle doğumdan hemen sonra RDS tablosu gözlenen ve kaybedilen 3 kardeş tanımlanmış, bu olguların akciğer dokusunda SP-B proteininin olmadığı gösterilmiştir (104). Konjenital SP-B eksikliği veya alveoler proteinozis olarak isimlendirilen bu genetik hastalık, en sık 121ins2 mutasyonu olmak üzere 6 farklı allelin neden olduğu bir mutasyon sonucu oluşur. Heterozigot bireylerde akciğer işlevleri etkilenmezken, homozigot hastalarda surfaktan sentez ve döngüsünde bozukluk olduğu için akciğer taransplantasyonu yapılmadan standart tedaviye yanıt olmaz (105, 106). 121ins2 mutasyonu en sık görülen mutasyon olup çerçeve kaymasına yol açar. Bu mutasyon tüm vakaların %66'sını oluşturur. SP-B eksikliği nadir bir mutasyon olup tahmini gen frekansı 1000 bireyde 1 iken hastalık insidansı 1,5 milyonda 1'dir (107). SP-A1, SP-A2, SP-B ve SP-C genleri RDS ile ilişkili genlerdir (108-110).

#### **2.3.4.9. Çoğul gebelik**

Çoğul gebeliklerde prematüre doğum sıklığı daha yüksek oranda görülür. Bu da RDS riskini artırır. İkiz gebeliklerde genellikle ikizlerin ikisinde birden RDS görülür. İkizlerden birinde RDS gelişmesi durumunda bunlardan ikinci sırada doğan, ağırlığı yüksek ve 1. dakika APGAR değeri daha düşük olanlarda ihtimal daha yüksektir. İkinci ikizin RDS riskinin daha yüksek olması doğum asfiksisi ile ilişkili olabilir. Monozigotik ikizler dizigotik ikizlere göre daha prematüre doğup, RDS'ye daha yatkındırlar (111, 112).

#### **2.3.4.10. Hipotermi**

Vücut ısısı düşük bebeklerde eşlik eden hipoksi ve asidoz, surfaktan sentezini ve fonksiyonunu bozmaktadır. Buna ek olarak, 34°C'nin altında, yeterli miktarda fosfatidilgliserol, dipalmitoil fosfatidilkolin varlığında bile surfaktan yeterince işlev göremez (113).

#### **2.3.4.11. Maternal hipertansiyon**

Preeklampside fetüsten salgılanan stres hormonlarının, fetal akciğer matürasyonuna olumlu etkisi olabilir; ancak diğer taraftan utero-plasental iskeminin yol açtığı intrauterin hipoksiye bağlı tip 2 pnömositlerin zedelenmesinin de RDS riskini arttırabileceği düşünülmektedir (114).

Chang ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 32 haftadan küçük olan preeklampatik anne bebeklerinde preeklampatik olmayan annelerin bebeklerine göre RDS oranı daha yüksek bulunmuştur. 32 haftadan büyük bebeklerde ise RDS sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da preeklampside fetal akciğer maturasyonunun hızlanmadığını desteklemektedir (115).

RDS riski HELLP sendromu olan annelerin bebeklerinde de HELLP sendromu olmayan anne bebeklerine göre daha yüksek bulunmuştur (116).

#### **2.3.4.12. Göbek kordonunun klemplenme zamanı**

Plasental transfüzyon RDS riski olan prematür bebeklerde resusitasyonun ilk basamağıdır. Göbek kordonunun geç klemplenmesi daha yüksek eritrosit hacmine, daha az eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacına, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda nekrotizan enterokolit ve intrakraniyal kanama gelişmesine imkân sağlar. Bunun için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 saniye anne seviyesinde veya altında tutularak plasento-fetal transfüzyon sağlanmalıdır (11, 117, 118).

#### **2.3.4.13. Yenidoğanın hemolitik hastalığı**

Ciddi hemolitik hastalığı olan olgularda, kalp yetmezliği ile birlikte pulmoner proteinöz eksüdasyon gelişimi respiratuvar distress sendromu riskini artırır (69).

#### **2.3.4.14. Antenatal kortikosteroid kullanımı**

Prenatal dönemde steroid uygulanan prematür hayvanlarda RDS riskinin azaldığı ve sağkalımın arttığı fark edilmiştir(119). Fizyolojik stres düzeyindeki kortikosteroidler spesifik proteinlerin reseptör aracılı indüksiyonu ile akciğer matürasyonunu hızlandırır (39).

Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite, RDS, intraventriküler kanama ile nekrotizan enterokolit, mekanik ventilasyon (MV) gereksiniminde ve ilk 48 saatte sepsis gelişim oranında azalma olur (11, 120). Antenatal steroid tedavisinin etkili olduğu dönem steroid uygulandıktan sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Ancak kür tamamlanamayacaksa bile gebede kontrendikasyon yok ve doğum hemen gerçekleşmeyecekse steroid tedavisine başlanmalıdır. On dördüncü günden itibaren tedavinin etkinliği azalır (11, 121). Bebeğin nörolojik gelişiminde

olumsuz etkileri olabileceği düşünülse de antenatal steroidlerin yararları potansiyel risklerinden daha fazladır (122).

#### **2.3.4.15. Erken membran rüptürü (EMR)**

Erken membran rüptürü, gestasyonun 37. haftası tamamlanmadan önce fetal membranların prematür rüptürü olarak tanımlanır. EMR glukokortikoid ve katekolamin salgısını artırarak RDS insidansını azaltır (35).

#### **2.3.4.16. İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK)**

İntrauterin strese bağlı olarak artan glukokortikoid ve katekolaminler surfaktan maturasyonunu ve sentezini indükler. Buna bağlı olarak RDS insidansı azalmaktadır (123).

#### **2.3.4.17. Maternal ilaç, sigara ve alkol kullanımı**

Narkotik bağımlılığı ve sigara içme gibi maternal etkenler RDS riskini azaltır (124). Gebelik sırasında annenin sigara içimi fetal akciğer gelişimini arttırsa da, birçok çalışma prenatal maternal sigara içiminin bebek akciğer fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisini göstermiştir. Ancak, bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (125).

**Tablo 2.2.** RDS riskini etkileyen faktörler

<b>RDS riskini arttıran faktörler</b>	<b>RDS riskini azaltan faktörler</b>
Prematürite	Kortikosteroidler
Erkek cinsiyet	Uzamış erken membran rüptürü
Ailesel ve genetik yatkınlık	Kronik intrauterin stres
Perinatal asfiksi	İUBK- SGA
Doğum eylemi başlamadan sezaryen yapılması	Tiroid hormonu
Hidrops fetalis	Tokolitik ajanlar
Maternal diyabet	Maternal narkotik kullanımı
Enfeksiyon (koryoamniyonit)	
Çoğul gebelik	
Hipotermi	

**RDS:** respiratuvar distres sendromu, **İUBK:** İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **SGA:** Small for Gestasyonel Age

### **2.3.5. Respiratuar distres sendromu'nun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları**

#### **2.3.5.1. Klinik bulgular**

Respiratuar distres sendromunda etkili yönetim ve tedavi için erken tanı çok önemlidir. Klinik bebeğin gestasyonel yaşı ve uygulanan prenatal tedaviye göre değişiklik gösterir. Respiratuar distres sendromu gelişen bir bebekte doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları görülür. Prematüre doğan bebeklerin doğumdan hemen sonra akciğerleri dinlenerek yeterli havalanma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Özellikle akciğerde bilateral yeterli havalanma olmaması RDS'nin ilk ve en önemli bulgusudur. RDS'li infantlarda doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde klinik bulgular, 4-12 saat içinde de radyolojik bulgular ortaya çıkar (22, 126, 127). RDS tanısında dikkati çeken ana klinik belirtiler takipne, inlemeli solunum, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar, solunum seslerinde azalma, periferik ödem, santral siyanoz, solukluk, sistemik hipotansiyon ve oligüri olarak sayılabilir. İnleme, bebeğin fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağlama çabasıyla kapalı glottise karşı ekspirasyon yapması sonucu oluşur. Yetersiz tedavi edilen prematüre bebeklerde kan basıncı düşer, solunum yüzeyleşir, siyanoz artar, inlemeli solunum azalır. Bebeğin yorulmasıyla birlikte düzensiz solunum ve apne ortaya çıkar ve bu bulgular acil yaklaşım gerektirir (128-130). Ağır RDS'si olan bebeklerde apne atakları, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulan ağır solunum yetersizliği ve duktus arteriyozustan soldan sağa şant nedeni ile kalp yetmezliği gelişir (131).

Ağır RDS olan vakalarda ölüm en sık 2-7. günler arasında sıklıkla intersitisyel amfizem, pnömotoraks, pulmoner hemoroji veya intraventriküler hemoroji sonucu gerçekleşir (128, 132).

RDS'nin klinik belirtilerinin erken başlangıçlı olması hastalığın en belirgin özelliklerinden biridir. Bebeklerin çoğu doğum odasında veya doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde belirtiler ve semptomlar gösterir. Komplike olmayan RDS'nin klinik seyirinde, 2 ile 3gün arasında pik yapan semptomların aşamalı olarak kötüleşmesi ve 72 saatten itibaren başlayan iyileşme süreci görülür. Spontan diürez, periferik ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelme işaretleridir. Surfaktan tedavisi

genellikle bu süreci büyük ölçüde kısaltır. Hastalık ventilasyon desteği gerektirecek kadar şiddetli olduğunda, hava kaçağı gelişiminde, PDA yoluyla önemli şant olduğunda ve erken BPD belirtileri gibi komplikasyonlar varlığında, iyileşme süreci uzayabilir (3, 39).

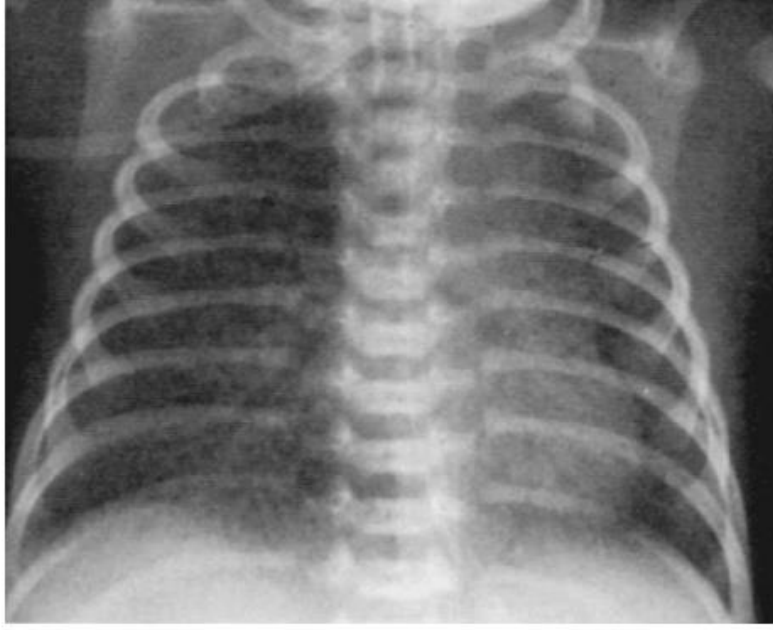
### **2.3.5.2. Respiratuar distres sendromu'nun laboratuvar bulguları**

Başlangıçta arteriyel kan gazlarında hipoksemi ve oksijen saturasyonu düşük izlenebilir. PaCO<sub>2</sub> takipne nedeniyle normal olabilir ancak çoğunlukla yüksektir. Daha sonraları bebek yorulur ve PaCO<sub>2</sub> daha da yükselir, respiratuar asidoz oluşur. Dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik ve kö ü periferel perf üzyon nedeniyle daha sonra metabolik asidoz gelişir (3). Genellikle arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg ve arteryal karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında tutulması kabul gören yaklaşım olup arteriyel oksijen saturasyonu %90-95 arasında tutulmalıdır. Bu hastalarda transkutanöz oksijen ve karbondioksit monitörleri ya da oksijen saturasyonu monitörleri uygulanmalıdır (129, 133, 134).

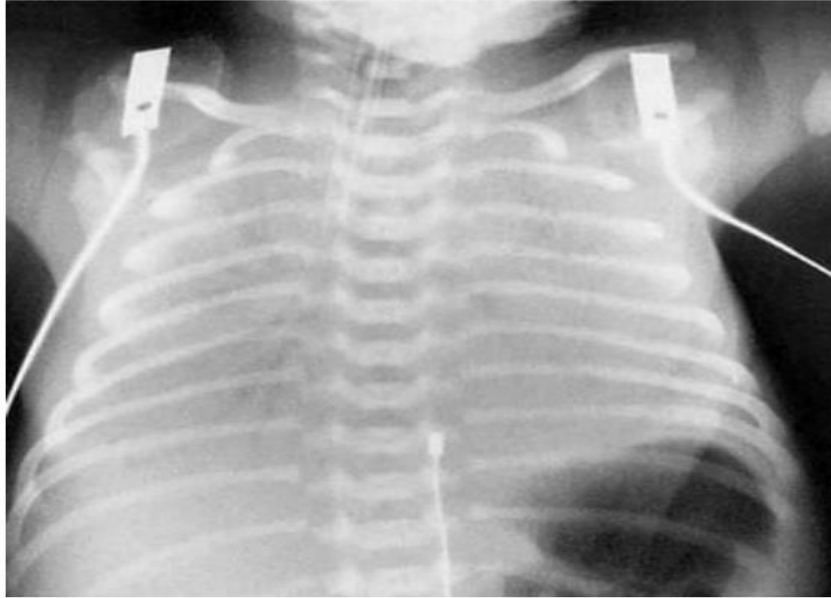
### **2.3.5.3. Respiratuar distres sendromu'nun radyolojik bulguları**

RDS tanısı, klinik bulguların, prematürite kanıtının, diğer solunum sıkıntısı nedenlerinin dışlanması ve karakteristik radyografik görünümün kombinasyonuna dayanır. Karakteristik radyografik bulgular her iki akciğerde yaygın hava bronkogramları ile birlikte buzlu cam görünümü veren retikülogranüler paternden oluşur (57).

Respiratuar distres sendromunun şiddetine göre değişen bulgular vardır. Hafif vakalarda minimal ince retikülogranüler görünüm varken, daha ağır vakalarda yaygın atelettaziler nedeniyle diffüz retikülogranüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşiollelerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları görülür (75, 82). Çok ağır vakalarda yaygın akciğer kollapsı nedeniyle hava bronkogramları görülmez hale gelebilir. RDS' de akciğer havalanmasında azalma ve yaygın atelettaziler geliştiğinden inspirasyonda sağlıklı bebeklerde havalanma 8-9. torasik vertebralar düzeyine kadar olurken, RDS'li bebeklerde 5-7. torasik vertebralar düzeyinde kalır. Uniform retikülogranülarite ve diffüz opasifikasyon şiddetli RDS için karakteristik bulgulardır. Diffüz opasite akciğer dokusunun havalanmamasına bağlıdır. Kalp-akciğer sınırı seçilemez (135).



**Resim 2. 1:** Retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları ile tipik RDS görünümü (57).



**Resim 2. 2:** Ağır RDS. Akciğerler buzlu cam görünümünde ve yaygın atelektazilere bağlı olarak kalp sınırları ile akciğer arasında ayırımın yapılamadığı diffuz opasite ve sağ akciğerde hava bronkogramı görülmekte (113).

### 2.3.6. Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısı

RDS yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı yapan aşağıda sıralanmış hastalık grupları ile karışabilir (69, 136).

**Üst solunum yollarında obstürüksiyon:** Koanal atrezi, kitle, mikrognati, laringomalazi, laringeal-trakeal obstürüksiyon.

**Göğüs duvarı lezyonları:** Göğüs duvarında kitleler, göğüs duvarı deformiteleri.

**Pulmoner nedenler:** Yenidoğanın geçici taşipnesi, mekonyum aspirasyonu, pnömoni, pnömotoraks primer pulmoner hipertansiyon, trakeo-özefagial fistül, pulmoner hipoplazi, pulmoner agenezi, pulmoner efüzyonlar.

**Abdominal nedenler:** Diafragma hernisi ve frenik sinir paralizisi.

**Kardiyak nedenler:** Siyanotik, asiyanotik konjenital kalp hastalıkları

**Enfeksiyonlar:** Sepsis

**Metabolik nedenler:** Perinatal asfiksi, hipoglisemi, metabolik asidoz, hipo-hipertermi, kongenital metabolik hastalıklar.

**Nöromusküler hastalıklar:** Santral sinir sistemi zedelenmesi, ilaçlar, konjenital anomaliler, miyopati.

**Hematolojik:** Hiperviskozite, derin anemi.

RDS' nin radyolojik görünümü B grubu streptokokların neden olduğu neonatal pnömoniden ayırt edilemez. Bu sorun, RDS'li bebeklerin ilk tedavisinde antibiyotiklerin yaygın kullanımının ana nedeni olmuştur (57). Koryoamniyonit veya uzamış membran rüptürü hikâyesi varsa pnömoni ihtimali üzerinde durulmalıdır. Yenidoğanın geçici takipnesi, klinik bulguları ile RDS'ye benzeyebilir. Ancak klinik gidişi hem daha hafif, hem de daha kısadır. Ayrıca geç preterm veya matür bebeklerde gözlenir ve doğumdan itibaren 12. saatten sonra düzelme eğilimi vardır (137).

Siyanotik konjenital kalp hastalığı hem klinik hem de radyolojik olarak da RDS'ye benzeyebilir. Sürfaktan tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde duktus



akımı devamlılığını değerlendirmenin yanı sıra konjenital kalp hastalığını dışlamak ve pulmoner vasküler direnci değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır (138).

### **2.3.7. Respiratuar distres sendromunun komplikasyonları**

RDS'de görülen komplikasyonlar hastalığın kendisine bağlı olduğu gibi prematürite ve tedavi uygulamalarına da bağlı olarak gelişebilmektedir. Respiratuar distres sendromu olan bebeğin doğum haftası ve doğum kilosu ne kadar küçükse beklenen komplikasyonların görülme sıklığında paralel olarak artar. RDS ve RDS tedavisinde beklenen başlıca komplikasyonlar bronkopulmoner displazi, pulmoner kanama, patent duktus arteriozus, intraventriküler kanama ve prematür retinopatisidir. Hava kaçakları (pulmoner interstisiyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem), havayolu zedelenmesi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, periventriküler kanama, periventriküler hemorajik infarkt, nörogelişimsel gerilik, sepsis, pnömoni ve ölüm görülebilecek diğer komplikasyonlardır (45, 137).

#### **2.3.7.1. Bronkopulmoner displazi**

Bronkopulmoner displazi (BPD) prematüre bebeklerde görülen akciğer dokusunda inflamasyon, fibrozis ve alveollerde gelişimin bozulması ve/veya duraklaması sonucu gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır (139).

BPD tanısı, tedavi ve izleminin daha etkili yapılabilmesi için klinik tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur. Daha duyarlı ve geçerli bir klinik tanımlama kabul görene dek, Jobe AH. ve Bancalari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştayında önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının ülkemizde de kullanılması önerilir (140).

Bu tanıma göre BPD, çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı küçük prematüre bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı 32 haftadan küçük olan prematüreler için post menstürel 36. haftada ve gebelik yaşı 32 haftadan büyük olan prematüreler için postnatal 56. günde veya

bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır (141).

**Tablo 2.3.** Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (140, 141):

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün - <56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
<b>Hafif BPD</b>	En az 28 gün ≥%21 O <sub>2</sub> gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  Ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O <sub>2</sub> gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  Ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olmaması
<b>Orta BPD</b>	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  <%30 ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  <%30 ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olması
<b>Ağır BPD</b>	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  ≥%30 O <sub>2</sub> gereksinimi ve/veya <b>pozitif basınç</b> (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  ≥%30 O <sub>2</sub> gereksinimi ve/veya <b>pozitif basınç</b> (PBV veya nCPAP) gereksinimi

Günümüzde gelişen tedavi yöntemleriyle RDS'den kurtulup yaşayan bebeklerin sayısı ve bununla ilişkili olarak BPD sıklığında artış olmuştur. Aşırı preterm bebeklerde (gestasyonel yaşı < 28 hafta), BPD insidansı yaklaşık yüzde 40'tır ve risk gestasyonel yaşın azalmasıyla artmaktadır (142).

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli çalışmasında doğum ağırlığı 500-1500 gram arası değişen preterm doğan bebeklerde postmenstrüel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık % 3 ile % 43 arasında değişmektedir (143). National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)'nin 1997-2002 yılları arasında 18000 çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekte yaptığı çalışmanın sonucuna göre doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığı artmaktadır (74).

Özellikle küçük prematüre bebeklerde akciğerlerin mekanik ventilasyon ile uzun süre yüksek basınçta gerilmesi ve oksijene maruz kalmış olmaları BPD gelişmesi için zemin hazırlamaktadır. Araya giren infeksiyonlar ve bebeğin yeterli

beslenememesi nedeniyle klinik ağırlaşmaktadır. BPD gelişen bebeklerde takipne, retraksiyonlar, raller, hipoksi, kompensatuar hiperkapni, yeterli kilo alamama gibi bulgular görülür. Hastalık ilerledikçe muköz tıkaçlar veya fibrozis ile solunum yollarının tıkanması hava hapsine yol açabilir. Akciğerde fibrozisin ilerlemesi ile akciğer kompliyansı azalır. Solunum yetmezliğinin artması, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale sonucu ölüm gelişebilir. Genel olarak, yaşamın ilk haftasında düzelmeyen RDS'li bebeklerde BPD gelişeme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (144).

Bronkopulmoner displazi gelişimi doğum öncesi dönemden başlayarak, doğum sırası ve sonrasında ortaya çıkan birden fazla faktörle ilişkili olup korunma için bunların klinisyenler tarafından iyi yönetilmesi gerekmektedir. BPD tanısı alacak olan prematüre bebekleri öngörebilecek başlıca risk faktörlerinin ve belirteçlerin belirlenebilmesi günümüzde en yoğun çalışma alanlardan biridir. Bu çalışmaların amacı, postnatal erken dönemde tedavi endikasyonu konulacak hedef hasta grubunun saptanabilmesidir (141).

### **2.3.7.2. Prematürite retinopatisi (ROP)**

Prematüre retinopatisi, özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. İlk olarak 1942 yılında prematüre bebeklerde lens arkasında fibroblastik doku ve kan damarlarının anormal gelişerek körlüğe neden olduğu, “immatür retinada gelişen, proliferatif vitreoretinopati” olarak tanımlanmış; ilerleyen yıllarda bu tablonun neovaskülarizasyon ve buna ikincil komplikasyonlarla kendini gösteren bir vasküler retinopati olduğu ortaya konulmuştur (145, 146).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %13,3, ileri evre ROP binde 4 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı (GY) 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, doğum ağırlığı (DA) >1500 g olan 41 bebekte ve DA>2000 g olan üç bebekte ileri evre ROP bulunmuştur.

Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir (147).

Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etiyolojik faktör düşünülmüşse de en iyi bilinen risk faktörleri doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın düşük olmasıdır. Özellikle 1000 g altında ve 28 haftadan erken doğan bebeklerde belirgin olarak arttığı bilinmekte olup risk faktörleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (147-150).

**Tablo 2.4.** Prematüre retinopatisi gelişiminde başlıca risk faktörleri

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması	Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu	Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
Kardiyorespiratuvar problemler	Bronkopulmoner displazi
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni	Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
İntrakraniyal kanama	Prematüre anemisininde erken eritropoetin kullanımı
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi	Çoğul gebelik
Hiperglisemi/insülin kullanımı	

Hastalığın sınıflandırılması “International Classification of Retinopathy of Prematurity” (ICROP) göre aşağıda sunulmaktadır (151-153).

**Yerleşim durumu (Zon):** Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu üç bölgeye ayrılmaktadır.

**Zon 1:** Göz arka kutbunun santral zonu. Yarıçapı optik sinir-maküla mesafesinin iki katı olan dairesel alan

**Zon 2:** Yarıçapı optik sinir-nazal ora serrata mesafesi kadar olan dairesel alan

**Zon 3:** Temporal alandaki hilal şeklindeki bölge

**Evre (vasküler proliferasyon derecesi):** Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır.

**Evre 1:** Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

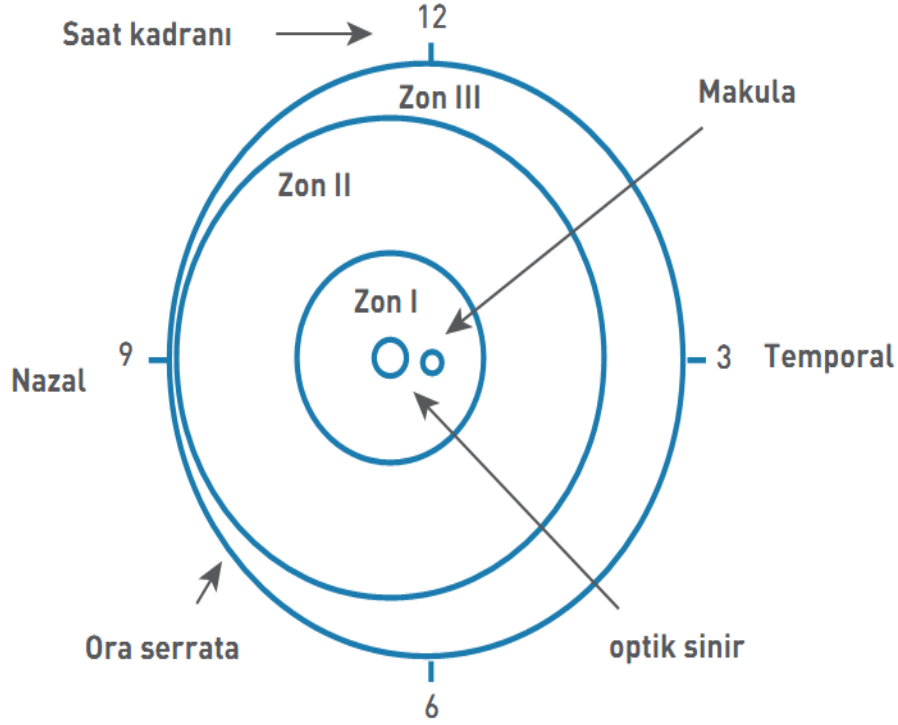
**Evre 2:** Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

**Evre 3:** Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

**Evre 4A:** Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)

**Evre 4B:** Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)

**Evre 5:** Total retina dekolmanı



**Şekil 2.7.** Prematüre retinopatisi; hastalığın zonlarının şematik gösterimi (Sol göz) (154).

Evre I ve II olguların %90'ında, evre III olguların %50'sinde kendiliğinden gerileme ve iyileşme görülmektedir. Plus hastalık gelişmişse tedavi edilse dahi %50 oranında ağır görme kusurunun gelişme riski vardır. Bu nedenle erken tarama, tanı ve tedavi açısından çok önemlidir(155, 156).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşlı rehberi önerisine göre; gestasyonel yaşı 32 hafta veya daha küçük ya da doğum ağırlığı 1500 gram altında olarak doğan tüm bebekler ile gestasyonel yaş 32 haftadan büyük ya da doğum ağırlığı 1500 gramın üstünde olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ya da bebeği izleyen klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması uygundur(157).

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstürel 30-31. haftada, 27. hafta veya sonrasında doğan bebeklerde ise postnatal dördüncü haftada yapılmalıdır (158). Prematüre retinopatisi muayene takviminde postmenstürel yaş (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) kullanılır (159).

Lazer fotokoagülasyon tedavisi; zon I'de evre 1 ya da evre 2 ROP ve "artı" hastalık, zon I'de evre 3 ROP, Zon II'de evre 2 ya da evre 3 ROP ve "artı" hastalık varsa uygulanır. Anti-VEGF ajanlar bazı durumlarda ROP tedavisinde alternatif bir yöntemdir. Prematüre retinopatisi subtotal ya da total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır (157).

### **2.3.7.3. İntraventricüler kanama (İVK)**

İntraventricüler kanama çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok sık görülür. Bebeğin kan basıncındaki değişiklikler, hiperkarbi, hipoksi, asfiksi, patent duktus arteriozus ve mekanik ventilasyon İVK'ya eğilim yaratır. RDS'li bebeklerde bu klinik durumlarla sık karşılaşıldığından bu hastalar İVK açısından yüksek risk taşımaktadır. RDS'li preterm bebekte, hipoksiye duyarlı fragil kapiller yatak, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik aktivite ve serebral kan akımı, kan basıncı ve kan volümü değişikliklerinin etkisiyle kolaylıkla İVK gelişebilir. İVK, kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az; koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür. İVK'ların % 90'ı ilk 4 günde, geri kalan % 10 ise ilk haftada gerçekleşir(160).

Prematürelde özellikle aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır ve gestasyon yaşı <34 hafta olan prematüre bebeklerde İVK insidansı ortalama %10-20'dir (161).

Tanı kranial ultrasonografi ile konur. Ultrasonografiye göre Volpe evrelemesi ile kanamanın şiddeti belirlenir (162).

- **Evre 1:** Germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama < % 10)

- **Evre 2:** Parasagittal kesitte ventrikülün % 10-50'sini dolduran İVK
- **Evre 3:** Ventrikül genişlemesi yapan İVK (kanama ventrikülün >% 50'sini doldurur)
- **Evre 4:** İVK+İntraparankimal hemoraji

Klinik; asemptomatik, yavaş ilerleyen veya hızlı ilerleyen tablo şeklinde izlenebilir. İVK geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir, tek bulgu hematokrit düşüşü olabilir. Yavaş ilerleyen tabloda hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma ve anormal göz hareketleri görülebilir. Hızlı ilerleyen tabloda saatler içinde koma tablosu gelişebilir. Fontanelde gerginlik, deserebre postür, solunum düzensizliği, konvülsiyon, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit imbalansı gibi bulgular da görülebilir (162).

İVK; periventriküler hemorajik enfarkt, posthemorajik ventriküler dilatasyon, periventriküler lökomalazi, serebellum kanaması, serebral palsi, nörogelişimsel gerilik ve ölüm gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Şiddetli İVK'lar ve periventriküler kistik lezyonlar kötü prognozu gösterir (161).

Tedavide temel amaç korunma olmakla beraber İVK gelişmesi halinde tedavi yaklaşımı genelde semptomatiktir. Öncelikle prematür doğumların önlenmesi, bu amaçla yüksek riskli gebelerin yakın takibi ve gerektiğinde gelişmiş merkezlere anne karnında transportu yapılmalıdır. Erken doğum riski olan gebelere antenatal glukokortikoid uygulaması RDS'nin şiddetinde azalmaya neden olur. İVK gelişen hastalarda posthemorajik hidrosefalide boşaltıcı lomber ponksiyon, rezervuar veya ventriküloperitoneal şant gerekebilir(161, 163).

#### **2.3.7.4. Pulmoner kanama**

Prematürite ve RDS pulmoner kanamaya eğilim yaratır. Pulmoner kanama genellikle 1 ve 3. günler arasında görülür. Bebeğe solunum fonksiyonlarının bozulması, üst solunum yolları sekresyonlarının kanlı olması, akciğer grafisinde nonspesifik yaygın radyolojik opasite izlenmesi ve hematokritin düşmesi ile tanı konur. Pulmoner kanama % 5'in altında görülen nadir bir komplikasyondur. Gestasyonel yaşın düşmesi ile görülme ihtimali artar. Surfaktan verilen bebeklerde

daha fazla pulmoner kanama geliştiği gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Eksojen surfaktan tedavisi sonrasında akciğer kompliyansı artışını takiben ventilatör parametrelerinin yeterince düşülmemesi ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Etiyolojide surfaktan tedavisinin rolü olabilmesine rağmen tedavisinde surfaktan kullanılabilir (164-166).

#### **2.3.7.5. Pnömotoraks ve pulmoner hava kaçakları**

Akciğerlerde ileri derecede gerilmiş alveollerin yırtılması sonucu alveol içindeki havanın perivasküler adventisyaya içinde birikmesi ve interstisyumda toplanması pulmoner interstisyel amfizeme, hilusa doğru ilerliyerek mediastinal boşluğa yayılması pnömomediastinuma (özellikle boyun bölgesinde ciltaltı amfizemin varlığı pnömomediastinum için tanı koydurucudur) veya plevra boşluğuna komşu alveollerin rüptürü sonucu plevral boşluğa geçmesi pnömotoraksa yol açar (167, 168).

Pnömotoraks çoğunlukla yüksek inspiratuar basınca ve dengesiz ventilasyona sekonder gelişir. Pnömotorakstan sorumlu tutulan parametreler; I/E (inspirasyon-ekspirasyon) oranının ters dönmesi, yüksek PIP (peak inspiratory pressure), artmış akım hızı, hasta-ventilatör uyumsuzluğudur (169).

#### **2.3.7.6. Patent duktus arteriyozus**

Tüm memeli fetuslarında bulunan, muskuler bir arter olan duktus arteriyozus (DA), pulmoner arteri (PA), proksimal inen aortaya sol PA ile kesişim bölgesinden bağlar. Term bebekteki çapı yaklaşık 10 mm'dir (inen aorta kadar). Duktus arteriyozus fetal dönemde fizyolojik bir gereklilik olduğundan, plasenta ve DA'dan salınan prostaglandinler (özellikle PGE1), nitrik oksit (NO) ve göreceli hipoksik ortamın etkisiyle açık tutulur (170).

Term bebekte DA'nın kapanması iki basamaklıdır (171):

**1. İşlevsel kapanma:** Yaşamın 12- 29. saatlerinde (ortalama 15 saat) gerçekleşir. Bebeklerin %90'ında 48, kalanında 72 saat içinde tamamlanır.



**2. Anatomik (yapısal) kapanma:** Önceden programlanmış bir yeniden şekillenme olayıdır. DA üç hafta içinde ligamentum arteriyozusa dönüşür. Kapanma tipik olarak pulmoner uçtan aortik uca doğrudur.

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı PDA'nın kendiliğinden kapanma oranlarını etkiler (**Tablo 2. 5**) (172).

Gebelik haftası	4. günde kapanma (%)	7. günde kapanma (%)	Taburculukta kapanma (%)
Term	100	100	100
≥30 hafta	90	98	98
27-28 hafta	22	36	-
25-26 hafta	20	32	-
24 hafta	8	13	-
<b>Doğum ağırlığı</b>			
1000-1500 g	35	67	94
<1000 g	21	34	-

**Tablo 2.5.** Duktus Arteriozus'un kendiliğinden kapanma oranları

Duktusun 72 saat sonunda kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. Sıklık gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Termlerde PDA sıklığı 57/100 000 canlı doğum iken, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde oran üçte birdir (173, 174). Term bebeklerde DA'daki histolojik değişiklikler yeniden açılmayı engeller. Prematürelere ise DA kendiliğinden ya da farmakolojik tedaviyle kapansa bile tekrar açılabilir. Klinikle tanımlanan yeniden açılma riski gebelik haftasıyla ters orantılıdır: <27 hafta bebeklerde %37, 27-33 haftalıklarda %11' dir (175).

Kanın sistemik dolaşım yerine PDA'dan akciğerlere gitmesi böbrekler, barsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona (duktal çalma) ve sistemik sorunlara yol açabilir (18). Pulmoner ödem, pulmoner kanama, bronkopulmoner displazi, beyin perfuzyonunda azalma, karaciğer ve böbrek yetmezliği, nekrotizan enterokolit, mortalite geliştirebilecek sorunlardır (176).

Belirtiler genellikle RDS'nin iyileşmesi ve pulmoner damar direncinin düşmesiyle ortaya çıkar. Özgül olmamakla birlikte bebeğin ağırlığı, gebelik haftası ve diğer hastalıklarına göre klinik bulgular değişir. En erken belirtiler solunum desteğinde artış ve alveolar ödeme bağlı PaCO<sub>2</sub>'de yükselmedir (177). Üfürüm ilk olarak 24-72. saatte duyulur. Soldan-sağa şant arttıkça şiddetlenir ve süresi uzar. Sistolik ve yüksek frekanslıdır, diyastole uzayabilir. İkinci kalp sesinin sonunda, sol

sternal kenarda, 2-3. interkostal aralıkta duyulur. Devamlı üfürüm nadirdir. Diğer bulgular apikal vuruda sola kayma, hiperaktif prekordiyum, nabız basıncında genişleme, periferik nabızlarda güçlenme, sol ventrikül yetmezliği bulguları (taşikardi, takipne, akciğerde raller, ciddi olgularda apne ve ağır bradikardi), hepatomegali, sistolik/diyastolik hipotansiyon ve metabolik asidozdur. Prematürelde PDA'ya bağlı sol kalp yetmezliği bulguları termlerden daha erken gelişir (173).

Göğüs radyografisinde sol ventrikül ve sol atriyumda genişleme, interstisyel ve alveolar ödem izlenir. Ancak tanının kesinleştirilmesi için ekokardiyografi gereklidir (178).

Türk Neonatoloji Derneğinin ekokardiyografi ile PDA taraması için önerileri şu şekildedir (172):

- <28 hafta ve/veya <1000 g bebeklerde: İlk 72 saatte
- <28 hafta ve/veya <1000 g, RDS nedeniyle MV'de izlenen yüksek riskli bebeklerde: PDA'nın erken tanı ve tedavisinin PK ve mortaliteye olumlu etkisi nedeniyle ilk 24-72 saatte,
- >28 hafta ve/veya >1000 g, ventilatördeki bebekler: Klinik ve respiratuvar bulgular duktal şanti düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir.

Konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavi olmak üzere üç temel güncel tedavi yaklaşımı vardır. Konservatif tedavide; nötral termal çevre ve yeterli oksijenizasyon, hematokrit düzeyinin %35-40 arasında tutulması, artmış pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP>5), kısa inspirasyon zamanı (0,35 sn), diüretikler, sıvı kısıtlaması ve yeterli beslenme yer alır (172).

Farmakolojik tevdide verilen ilaçlar, dozları ve yan etkileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (172).

ilaç	Doz (mg/kg)	Veriliş yolu	PDA kapatma oranı (%)	Yan etkiler	Yeniden açılma (%)
<b>İndometazin</b>	<b>&lt;48 saat</b> (1.doz:0.2 mg/kg) (2.doz:0.1 mg/kg) (3.doz:0.1 mg/kg) 0-12-24. saat  <b>&gt;48 saat</b> 0.2 mg/kg 12-24 saat ara ile	<b>IV</b> (En az 30 dk)	<b>70-80</b>	Oligüri, Kreatin klirensinde düşme  GİS kanaması, perforasyonu NEK	20-35
<b>İbuprofen</b>	Yükleme:10 mg/kg  24 saat arayla <b>5 mg/kg</b> 2 ardışık doz	<b>IV</b> <b>Oral</b>	<b>70-80</b>	Oligüri, Kreatin klirensinde düşme Hiperbilirubinemi Kanama	30
<b>Parasetamol</b>	<b>15 mg/kg</b> 6 saatte bir (2-7 gün)	<b>IV</b> <b>Oral</b>	<b>90-100</b>	KC enzimlerinde yükselme	30

GİS: gastrointestinal sistem, PDA: patent duktus arteriyozus, NEK: nekrotizan enterokolit

**Tablo 2.6.** Patent duktus arteriyozus tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve sık görülen yan etkileri (172).

Prematüre PDA'sı cerrahi ligasyon ile %98-100 kapanır. Postoperatif ciddi hipotansiyon (%25), tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyoz izlenebilir (174, 179, 180).

### 2.3.8. Respiratuvar distres sendromu'nun tedavisi

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), tedavisinde ciddi gelişmeler olmasına rağmen prematüre bebekler açısından ciddi morbiditeler ve mortalite ile sonuçlanabilen bir hastalıktır (181). RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar (1). Respiratuvar distres sendromundan korunmak için öncelikle iyi bir prenatal takip ile preterm doğumlar önlenmelidir. İçinde pediatrist ve kadın doğum uzmanlarının bulunduğu perinatoloji ekibi oluşturulmalıdır. Preterm doğum tehlikesi olduğu durumlarda antenatal steroid uygulanmalı, endikasyonlar dâhilinde tokolitik ajanlar ve antibiyotikler verilerek annenin uygun merkeze transferi için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır. Doğumun uygun şartlarda gerçekleşmesi sağlanıp, antenal ve perinatal asfiksi engellenmelidir. Doğum eylemi surfaktan sekresyonunu arttığı için düşük riskli fetüslere 39 haftadan önce elektif sezaryen uygulanmamalıdır (182).

### **2.3.8.1. Doğum öncesi bakım**

#### **2.3.8.1.1. Doğum yeri kararı**

RDS riski olan prematüre bebeklerin doğumu, uygun stabilizasyonu sağlayabilen, gerekebilecek solunum desteği ve surfaktan tedavisi uygulanabilen merkezlerde gerçekleştirilmelidir (183). Gebenin ve fetusun şartları uygun ise anne karnında nakil yapılmalıdır. Antenatal steroid kullanımı ve nakil için zaman kazanmak amacıyla preterm eylemi durdurmak için gebeye endikasyonlar dâhilinde tokolitik ajanlar ve uzamış erken membran rüptüründe antibiyotik başlanabilir (184-186). Doğum acil şartlarda gerçekleşecekse; bebeğin stabilize edilerek, transport küvüz içinde solunum destek tedavisi devam ettirilerek ve monitorize edilerek bakımının uygun şekilde devam edebileceği bir üst merkeze nakli sağlanmalıdır (187).

#### **2.3.8.1.2. Antenatal Steroid Kullanımı**

Kortikosteroidler akciğer fibroblastlarından tip 2 pnömositlerde surfaktan fosfolipidlerinin sentezini uyararak “Fibroblast Pnömosit Faktör” salınımını artırır. Steroidler aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak surfaktan proteinlerini artırır (188).

Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23<sup>1/7</sup> hafta ile 34<sup>6/7</sup> hafta arasındaki tüm gebelere önerilir. Önerilen tedavi; öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon İM (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon İM (toplam 4 doz) uygulamasıdır. Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Ancak kür tamamlanamayacaksa bile gebede bir kontrendikasyon yok ve doğum kaçınılmaz değilse steroid tedavisine başlanmalıdır. On dördüncü günden itibaren tedavinin etkinliği azalır (11, 121).

Doğum eylemi tehdidi 1-2 hafta sonra tekrarlayan gebelerde kürün tekrarlanması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), erken doğum tehdidi kürün uygulamasından 1-2 hafta sonra ancak gebeliğin 34. haftasından önce tekrarlar ise, ikinci bir kür ya da tek doz kurtarıcı steroid

uygulamasını önermektedir. Tekrarlanan tek kür ile RDS ve ilişkili kısa dönem sağlık sorunlarının azalması sağlanabilir ancak bunun doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceği bilinmelidir (11, 189).

### **2.3.8.2. Doğum odası stabilizasyonu**

#### **2.3.8.2.1. Risklerin tanımlanması ve uygun hazırlığın sağlanması**

Yüksek riskli bir prematüre bebeğin canlandırması birden fazla takım elemanının aktif olmasını gerektiren zor ve riskli bir durumdur. Doğum öncesi gebelik ile ilgili bilgi sahibi olunmalı ve riskler önceden tanımlanmalıdır. Belirlenen bir takım lideri tarafından doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde yapılması sağlanmalıdır. Her ünitenin prematüre bebek canlandırmasında gerekli olabilecek malzemelerin yazılı olduğu ve kontrol edildiği bir listesi olmalıdır (11, 190, 191).

#### **2.3.8.2.2. Kordonun geçiklemlenmesi**

ILCOR-2015, canlandırma gerektirmeyen tüm term ve preterm bebeklerde göbeğin geçiklemlenmesini önermektedir. Canlandırma işlemi gerektirenlerde kordonun geçiklemlenme zamanı henüz netleşmemiştir. Plasental transfüzyon RDS riski olan bir prematüre bebekte resusitasyonun ilk basamağıdır. Kordonun geçiklemlenmesi daha yüksek hematokrit değerine, daha az transfüzyon ihtiyacına, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda NEK ve İKK gelişmesine imkân sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 saniye (120 saniyeye kadar uzatılabilir) anne seviyesinde veya altında tutularak plasenta-fetal transfüzyona izin verilmelidir (11, 190).

#### **2.3.8.2.3. Hipotermi ve hiperterminin önlenmesi**

Prematüre bebeklerde hipotermi artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipotermik bebekte oksijen tüketimi artar, canlandırma zorlaşır, koagülasyon parametreleri olumsuz etkilenerek kanama riski artar, asidoz gelişir ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş gecikir. Prematüre bebeğe yapılacak tüm müdahaleler, doğum salonu sıcaklığı mümkünse en az 26<sup>0</sup>C oda ısısında ve radyant ısıtıcı altında yapılmalıdır. Doğum salonundaki radyant ısıtıcı ve küvöz 15-20 dak önceden ısıtılmalıdır. Günümüzde 30. gebelik haftasından önce doğan prematüre

bebekleri hipotermiden korumak için kurulanmadan plastik bir poşet içine konulması ve başlarına başlık giydirilerek radiant ısıtıcı altına ya da küvöz içine alınması önerilmektedir. Kullanılacak gazların ısıtılması ve nemlendirilmesi ısı kaybını engellemeye yardımcı olur. Radyant ısıtıcı altında işlemi devam edecek bebekler 10 dakika içerisinde servo-kontrole geçilerek aşırı ısınma önlenmelidir. Yenidoğan yoğun bakım birimine nakiller transport küvöz ile ısı kontrolü uygulanarak yapılmalıdır (11, 190, 191).

#### **2.3.8.2.4. Oksijenizasyonun takibi**

Bebeğin preduktal takılacak nabız oksimetresi ile saturasyon ve kalp tepe atımı takip edilerek kullanılan oksijen miktarı ayarlanmalıdır. Çoğu çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte %21-30 oksijen kullanıldığında geçiş hedef saturasyonları sağlanır. Canlandırmada kullanılacak oksijen, karıştırıcı ile kontrol edilerek verilmelidir (192). Geçiş döneminde preterm bebeklerde normal oksijen saturasyonları % 60-80 arasında olabilir, değerler 5. dakikada % 80-85 ve 10. dakikada % 85'in üzerinde olmalıdır. Stabilizasyon sonrası oksijen saturasyonları % 90-94 arasında tutulmalıdır (193). Spontan solunumu olan ileri pretermilerin önemli bir kısmında nazal prong veya maske ile doğum salonunda uygulanacak en az 5 cm H<sub>2</sub>O sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), oksijen ihtiyacı olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlayabilir (194).

#### **2.3.8.2.5. Doğum salonunda non-invaziv solunum desteği**

Aşırı prematüre bebekler akciğer immatüritesi nedeniyle doğumdan sonra solunum desteğine gereksinim duyarlar. Bu yüzden gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta ve spontan solunumu olan prematüre bebeklerde doğum salonunda erken dönemde kontrollü CPAP uygulanması; mekanik ventilatör ve surfaktan gereksinimini azaltır. Doğum salonunda ara yüz olarak maske veya nazal pronglar kullanılarak erken CPAP uygulamasının en az 5 cm-H<sub>2</sub>O ile başlanması uygun bir yaklaşımdır. T-parçalı cihaz kullanılması güvenli ve kontrollü solunum destek tedavisi uygulanmasına yardımcı olur. Pozitif hava yolu basıncı uygulaması sırasında pozitif basınçlı ventilasyondan uzak durulmalı, apne ve bradikardi durumunda tercih edilmelidir (11, 190, 194).

### 2.3.8.3.Surfaktan tedavisi

Ülkemizde surfaktan 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve mekonyum aspirasyon sendromu tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır (195). Ekzojen surfaktan tedavisi RDS'li prematüre bebeklerde en önemli tedavi basamağı arasındadır. Ayrıca bu bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında, mortaliteyi, RDS' nin şiddetini, bronkopulmoner displazi (BPD) ve hava-kaçığı riskini anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (196).

#### 2.3.8.3.1.Surfaktan preparatları

Doğal ve sentetik surfaktanlar RDS tedavisi için kullanılmakla beraber yapılan çalışmalarda doğal surfaktanlar daha etkili olduğundan klinik kullanımda daha çok tercih edilmektedir (197).

**Tablo 2.7.** Tüm dünyada kullanılan surfaktan preparatları ve basit içerik özellikleri(198).

Ticari isimleri	Jenerik ismi	İçerik
Doğal sürfaktanlar		
HL-10	?	Domuz-akciğer dokusu
Curosurf	Poractant alfa	Domuz-akciğer dokusu
Alveofact	SF-R1 I	Sığır-akciğer yıkaması
BLES	Bovine Lipid Extract Surfactant	Sığır-akciğer yıkaması
Infasurf	Calfactant CLSE	Sığır-akciğer yıkaması
Newfacten	?	Sığır-akciğer
Surfacten	Surfactant-TA	Sığır-akciğer homogenate
Survanta	Beractant	Sığır-akciğer dokusu
Protein içermeyen sentetik sürfaktanlar		
Adsurf	Pumactant (ALEC)	Sentetik (DPPC, PTG)
Exosurf	Colfosceril palmitate	Sentetik (DPPC)
Peptit içeren sentetik sürfaktanlar		
Venticute*	rSP-C surfactant (Lusupultite)	Sentetik (DPPC, POPG, PA , rSPC)
Surfaxin	Lucinactant	Sentetik (DPPC, POPG, PA, KL4)

\*Yenidoğan döneminde klinik olarak kullanılmamaktadır. Sadece çalışma amaçlı kullanılmıştır. DPPC, Dipalmitoylfosfatidilkolin; PTG, fosfotidilgliserol; POPG, palmitoyl-olcoyl fosfotidilgliscrol; PA, palmitik asit; rSPC, rekombinant SurfaktanProtein-C; KL4, peptit yapısının kısaltması

**Tablo 2.8.** Alfabetik sıra ile yenidoğan döneminde kullanılan ticari surfaktan preparatlarının yapısal özellikleri ve içerik oranları (198).

	Alveofact	Curosurf	Eksosurf	Infasurf	Survanta	Surfaksin
Miktar (mL)	1,2	1,5-3	8	6	4-8	10
Konsantrasyon (mg PL/mL)	40	76	13,5	35	25	30
DPPC(%)	84	40-50	100	40-60	45-75	45
Toplam doz (mL/kg)	1,2	1,25-2,50	5	3	4	5,8
Toplam doz (mg PL/kg)	50	İlk kullanım dozu olarak 200, tekrar kullanım dozu olarak 100	67,5	105	100	175
Doz aralığı	12 saat	12 saat	12 saat	12 saat	6 saat	6 saat
SP-B (mcprot/mmol L)	2-5,8	2-3,7	-	5,4	0-1,3	19,8
SP-C (mcprot/mmol L)	1-12	5-11,6	-	8,1	1-20	Palmitik asit

Ülkemizde, sadece doğal surfaktan preparatları olan beraktant (Survanta®), poraktant alfa (Curosurf®) ve calfactant (Infasurf®) bulunmaktadır.

### 2.3.8.3.2.Surfaktan dozu ve uygulanması

Ülkemizde bulunan ticari preparatların önerilen başlangıç dozları Tablo 15’te özetlenmiştir. Surfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal yolla verilmesidir. Uygulama steril şartlarda yapılmalıdır.

**Tablo 2.9.** Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri(11).

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
<b>Poraktant alfa</b>	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)	<b>1,25-2,5 ml/kg</b>	1.25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz  Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
<b>Beraktant</b>	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması, DPPC, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)	<b>4 ml/kg</b>	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar.  İlk 48 saatte toplam 4 doz
<b>Kalfaktant</b>	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0.7 mg/ml (0.26 mg/ml surfaktan protein B ve 0.44 mg/ml surfaktan protein C)	<b>3 ml/kg</b>	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar  Toplam 3 doz

DPPC:dipalmitoilfosfatidilkolin



Surfaktanın sırtüstü yatay pozisyonda verilmesinin yeterli dağılımı sağladığı düşünüldüğünden eskiden yaygın olarak kullanılan bebeğe pozisyon verilmesi yöntemleri artık kullanılmamaktadır (199, 200).

Surfaktan trakeaya bolus ya da yavaş infüzyon şeklinde verilebilir. Fakat özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bolus yöntemi, bir miktar surfaktanın tüp içine dolmasına neden olabilir ve saturasyon düşmesi daha fazla olabilir. Yavaş uygulamanın da en az bolus kadar etkili olduğu gösterilmiştir ancak bu yöntemle reflüün daha fazla olduğu görülmüştür (201).

İşlem sırasında ve sonrasında hasta yakın monitörize edilmelidir. Endotrakeal tüpte tıkaç, apne, desaturasyon, bradikardi, taşikardi, surfaktan reflüsü, volüt travma, hiperventilasyon riski, pulmoner hemoraji, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve patent duktus arteriozus (PDA) tedavi gereksiniminde artış açısından hasta izlenmelidir.

Surfaktan uygulaması sonrası hastanın kliniği izin veriyorsa 1-6 saat trakeal aspirasyon uygulanmamalıdır.

Hastanın tedaviye yanıtı; FiO<sub>2</sub> gereksiniminde azalma, solunum iş yükünde azalma, pulmoner mekaniklerde düzelmeye, solunum destek tedavisinde [PIP (Peak inspiratory pressure), PEEP (positive end-expiratory pressure), MAP (mean airway pressure)] azalma, kan gazında ve radyolojik (akciğer direk grafisi, ultrasonografi) düzelmeye ile değerlendirilir (11).

Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna veya 100 mg/kg beraktanta göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin doza mı yoksa farklı surfaktan preparatlarının uygulanmasına mı bağlı olduğu henüz net değildir (202).

#### **2.3.8.3.3.Surfaktan uygulama zamanlaması**

Respiratuar distres sendromu tedavisinde surfaktan profilaktik veya kurtarma tedavisi şeklinde uygulanabilir.

#### **2.3.8.3.3.1.Profilaktik surfaktan tedavisi:**

Doğum odasında neonatal resüsitasyonun ilk aşamalarından sonra (pozisyon, havayolunun açılması, kurulama) hayatın ilk 15 dakikası içinde surfaktan verilmesidir (43).

Profilaktik surfaktan antenatal steroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelere ya da stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürlerde önerilir (203).

Profilaktik surfaktan uygulaması gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir. Günümüzde antenatal steroid uygulamaları, doğum salonunda profilaktik CPAP ile stabilizasyon ve erken kurtarma tedavilerinin başarısı ile birlikte profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliği neredeyse ortadan kalkmış gibi görünmektedir (196).

#### **2.3.8.3.3.2.Kurtarma tedavisi:**

Respiratuvar distres sendromu tanısı konulan hastaya ilk 6 saat içinde surfaktan tedavisi verilmesidir. İlk 2 saatte verildiğinde “erken kurtarma”, 2 saatten sonra verildiğinde ise “geç kurtarma” tedavisi olarak isimlendirilir (44).

Erken kurtarıcı surfaktan tedavisi mekanik ventilasyona olan gereksinimi ve hava kaçağı riskini azaltır. Respiratuvar distres sendromu bulguları gelişen ve surfaktan gereksinimi ortaya çıkan bebeklerde tedavinin mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) uygulanması akciğeri koruma yönünden önerilen öncelikli stratejidir (204).

Respiratuvar distres sendromu bulguları olan bebeklerde  $FiO_2$  gereksiniminin  $>30\%$  olması RDS şiddeti ve non-invaziv ventilasyon (NİV) başarısızlığını öngörmeye önemli bir belirteç olduğu düşünülse de ülkemiz koşulları göz önünde bulundurularak ülkemizde  $FiO_2$  gereksiniminin  $\geq 40\%$  olduğu durumda surfaktan uygulanması önerilmektedir (11, 205).

Erken kurtarma tedavisinin geç kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda erken kurtarma tedavisinde pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken nekrotizan

enterokolit, intraventriküler kanama, PDA, ROP, pulmoner kanama üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak erken surfaktan tedavisinin geç kurtarma tedavisinden daha faydalı olduğu kanaatine varılmıştır (206).

RDS klinik bulguları gerilemeyen ve FiO<sub>2</sub> ihtiyacı  $\geq$ %40 seyreden bebekler tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyaç duyabilirler. Mevcut ticari surfaktan preparatlarının tekrarlama aralıkları ve önerilen maksimum tekrar doz sayısı birbirinden farklıdır (Tablo 2. 9). Kullanılan ilk surfaktan tipine göre tekrarlayan surfaktan tedavisi zamanına ve maksimum tekrar sayısına karar verilmesi önerilmektedir (Tablo 2. 9) (11).

#### **2.3.8.3.4.Surfaktan uygulama yöntemi**

Surfaktan tedavisi yapıldığında entübasyon ve mekanik ventilasyon konusunda deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalıdır. Surfaktan preparatları aşağıda belirtilen yöntemlerle uygulanmaktadır:

##### **2.3.8.3.4.1. Entübasyon–Surfaktan-Ekstübasyon yöntemi (INSURE)**

Surfaktan ihtiyacı olan bebeklere ilacın endotrakeal entübasyon ile verilmesi gerekliliği non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması düşünülen bebeklerde çelişki oluşturmuştur. Bu nedenle, INSURE yönteminin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu yöntemde, hasta entübe edilerek surfaktan verilmekte ve işlem sonrası hemen ekstübe edilmektedir (207).

Gebelik haftaları 25-35 arasında değişen, orta-ağır RDS'li 68 bebek, sadece nazal CPAP veya nazal CPAP ile beraber surfaktan almak üzere (INSURE gurubu) randomize edilmiş ve çalışma sonucunda INSURE gurubunda mekanik ventilasyon ihtiyacının yaklaşık yarıya indiği görülmüştür (208).

Birçok prematüre bebek surfaktan uygulaması sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğinden ve daha sonrasında CPAP veya nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile solunum desteği verilebileceğinden surfaktan uygulama yöntemi olarak INSURE yöntemi kullanılabilir (196).

##### **2.3.8.3.4.2.Daha az invaziv surfaktan uygulamaları**

Hasta entübe edilmeden trakeaya ince kateter ile surfaktan verilmesidir.

INSURE yöntemi ile surfaktan tedavisi alan aşırı prematüre bebeklerin kısa süreli olsa da pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalmaları ve CPAP başarısızlığı oranlarında düşüş olmaması gibi nedenlerden dolayı farklı surfaktan uygulama yöntemleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur(209). Entübasyon uygulanmadan daha ince bir kateter ile spontan solunum sırasında surfaktan uygulanması alternatif olarak düşünülmüştür. Kribs ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve LISA (Less Invasive Surfactant Administration) diye adlandırılan yöntemde endotrakeal tüp yerine esnek bir kateter (beslenme sondası) magill forsepsi ile trakeaya yerleştirilip surfaktan uygulanmış ve çalışma sonucunda, ince kateter ile surfaktan uygulama yöntemin spontan solunumu olan preterm bebeklere uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır. Entübasyon ve mekanik ventilatör ile tedavi edilen hastaların kontrol gurubunu oluşturduğu bu çalışmada, mortalite, pulmoner intersitisyel amfizem ve ciddi intraventriküler kanama oranları, kateter gurubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (11, 210).

Dargaville ve ark. tarafından geliştirilen, surfaktan uygulama aracı olarak rijid bir 16G vasküler kateterin kullanıldığı MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy) olarak adlandırılan yöntemde işlemin uygulanabilir ve etkin olduğu sonucuna varılmış, yöntemin 25-28. gebelik haftasındaki bebeklerde entübasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (211).

Her iki yöntemde de surfaktan uygulaması sırasında non-invaziv ventilasyon uygulamasına ara verilmemektedir. Daha az invaziv surfaktan uygulamaları ile ilgili meta-analizlerin tümünde ortak olarak çıkan sonuç bu yöntemin ilk 72 saatte mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığıdır. Ancak BPD/ölüm oranları ile ilgili olarak; çalışmalardaki hastalar ve yöntemler homojen olmadığı için farklı sonuçlar elde edilmiştir (11, 212, 213).

#### **2.3.8.3.4.3. Surfaktanın diğer uygulama şekilleri**

İnvaziv olmayan surfaktan uygulama yöntemleri olarak faringeal damlatma, laringeal maske, nebulizatör ile surfaktan uygulamaları ile ilgili çalışmalar devam

etmektedir. Ancak bu çalışmalar söz konusu yöntemlerin rutin olarak uygulamasını önerecek düzeye ulaşamamıştır (11, 214).

#### **2.3.8.4. Oksijen desteği**

Prematüre bebeklerde hedef oksijen saturasyonunun %90-94 arasında olması önerilmektedir. “Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis” (NeOProM) meta-analizinde, oksijen saturasyonunun %85-89 arasında izlenen bebeklerde mortalite riskinin arttığını ancak 18-24. ay arasında nörogelişimsel sonuçlarda oksijen saturasyonu %91-95 arasında izlenen gruba göre engellilik açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak oksijen saturasyonu %85-89 aralığında izlenenlerde oksidatif hasar ile ilişkili olabilecek BPD ve ROP sıklığında bir azalma olmadığı aksine cerrahi gerektiren NEK ve ölüm sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (215).

Postnatal dönemde oksijen saturasyonunda belirgin iniş çıkışlar önlenmeli ve özellikle surfaktan sonrası oluşabilecek hiperoksi  $FiO_2$  azaltılarak önlenmelidir. Saturasyonu hedef aralıkta tutmak prematüre bebeklerin hiperoksi ve hipoksinin zararlı etkilerinden korumak açısından çok önemlidir (11).

#### **2.3.8.5. Non-invaziv solunum desteği**

Solunum sıkıntısı olan bebeğe non-invaziv yöntemler ile destek uygulanabilir. Non-invaziv solunum desteği yöntemleri olarak CPAP (Continuous positive airway pressure), NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation), HHHFNC (heated humidified high flow nasal cannulae) ve nazal HFOV (nasal high frequency oscillatory ventilation) kullanılabilir (11).

##### **2.3.8.5.1. Devamlı pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP)**

Nazal CPAP, spontan solunumu olan bir bebeğin solunum yollarına binazal prong veya maske ile hem inspiriyum hem de ekspiriyum sırasında devamlı pozitif basınç uygulamasıdır. Uygulanan pozitif basınç bebek nefes alırken solunum iş yükünü azaltmakta, nefes verirken ise fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak hava yolları ve alveollerin kapanmasını, dolayısıyla atelektaziyi önlemektedir. Nazal CPAP uygulanan bebeklerde alveoler yüzey alanı genişler, alveoller açık kaldığı için

yüzeydeki surfaktan korunur, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği azalır ve oksijenizasyon düzelir.

Nazal CPAP RDS’de giderek artan oranlarda entübasyonun yerini almaktadır. Hatta bazı bebekler surfaktan almadan sadece nazal CPAP ile tedavi edilebilmektedirler (216). Ekstübasyon sonrasında kullanıldığında ise nazal CPAP tekrar entübasyon riskini azaltmaktadır (217).

RDS riski olan prematüre bebeklere doğumdan itibaren nazal CPAP başlanmalıdır. Bu yaklaşımla hem mekanik ventilasyon ihtiyacı hem de surfaktan tedavisi gereksinimi azalır. CPAP tedavisinde başlangıç basıncı en az 5 cm H<sub>2</sub>O olmalıdır. Klinik durum, kan gazları ve hedef saturasyon aralığı dikkate alınarak takipte basınç değerleri ayarlanmalıdır. Yüksek başlangıç basınçlarının surfaktan tedavisine olan ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir. Non-invaziv bir yöntem olmasına rağmen CPAP tedavisinin de gereksiz yere ve uzun süreli kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir. CPAP’den ayrılırken basınç düşülerek kademeli şekilde solunum desteğinin sonlandırılması, ani ayrılmaya göre daha etkili olabilir (11).

#### **2.3.8.5.2. Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (nasal intermittent positive airway pressure, NIPPV)**

NIPPV, nazal pronglar aracılığı ile invaziv ventilasyonda uygulanan tepe basınçların konvansiyonel mekanik ventilatörler kullanılarak uygulanmasıdır.

NIPPV preterm bebeklerin entübasyon ihtiyacını ve solunum yetmezliğini azaltacak bir diğer ümit verici tedavi yöntemidir. NIPPV primer solunum desteği veya ekstübasyon modu olarak kullanılabilir. Primer solunum desteği olarak kullanıldığında solunumsal parametreleri iyileştirdiği yönünde genel kanı söz konusudur. Ekstübasyon sonrası NIPPV ve CPAP’in karşılaştırıldığı çalışmalarda, NIPPV’nin ekstübasyon başarısızlığı oranlarını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (218). Ancak bu bulguların desteklenmesi ve NIPPV’nin güvenilirliği ile ilgili olarak halen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (11).

#### **2.3.8.5.3. Isıtılmış nemlendirilmiş yüksek akış nazal kanül (heated humidified high flow nasal cannulae, HHHFNC)**

HHHFNC giderek artan oranda invazif olmayan ventilatör yöntemi olarak prematüre bebeklerde kullanılmaktadır. HHHFNC diğer NİV metotları ile karşılaştırıldığında etkinlik, BPD ve ölüm oranları açısından benzer olarak bulunmuştur. Ekstübasyon sonrası kullanıldığında HHHFNC, CPAP'a göre daha az nazal travma ve düşük pnömotoraks oranları ile ilişkilendirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada ise aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde HHHFNC kullanımının artmış BPD veya ölüm riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (11, 219, 220).

HHHFNC'nin 28 hafta ve daha büyük RDS'li bebeklerde primer tedavide kullanıldığı bir çalışmada tedavi başarısı CPAP'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (221). Bugüne kadar yayınlanmış çalışmaların çoğunluğu ekstübasyon sonrası ve görece büyük prematüre bebeklerde yapıldığı için HHHFNC'nin aşırı prematüre bebeklerde uygulanması ile ilgili olarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (11).

#### **2.3.8.5.4. Nazal yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (nasal high frequency oscillatory ventilation, nazal HFOV)**

İnvaziv ventilasyon sırasında HFOV yöntemi ile CO<sub>2</sub> atılımının başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi nedeniyle bu yöntemin NİV metodu olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Gözlemsel vaka serilerinde ve in vitro çalışmalarda NİV yöntemi olarak başarılı olduğu gösterilmiş olsa da, etki mekanizması, klinik yararlılığı konusunda henüz kesin veriler yoktur (11, 222).

#### **2.3.8.6. İnvaziv solunum desteği**

RDS'li prematüre bebekleri NİV ile tedavi etme çabalarına rağmen, aşırı prematüre bebeklerin yaklaşık yarısında izlemde entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmaktadır. Non-invaziv ventilasyon tedavisine rağmen; respiratuvar asidoz (arteryel pH <7.2 ve PaCO<sub>2</sub>>60-65 mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi (PaO<sub>2</sub><50 mmHg) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir. İdeal olan akciğer hasarı yapmadan optimal gaz değişimini sağlayan ventilasyon yöntemini uygulayabilmektir. MV,

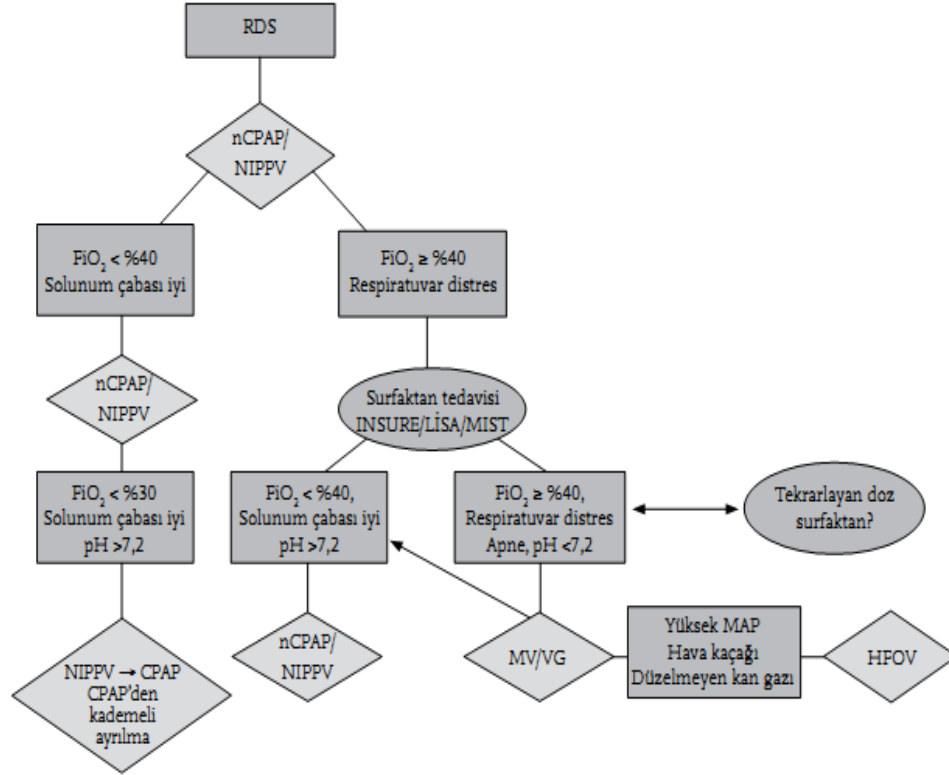
akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Başarılı bir ventilatör tedavisi için PEEP/CPAP ile tüm solunum döngüsü boyunca alveollerin açık tutulması gereklidir. Konvansiyonel ventilasyonda, optimal PEEP değerine karar verebilmek için PEEP değerinde yapılan her bir değişiklik için FiO<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> düzeyleri yakından takip edilmelidir. RDS klinik seyri boyunca akciğerde komplians değişiklikleri çok dinamiktir, özellikle surfaktan tedavisi sonrasında ventilatör ayarlarında hızlı değişiklikler yapmak gerekebilir. Mekanik ventilasyon tedavisi boyunca hem hiperkarbi hem de hipokarbiden kaçınılmalıdır çünkü her iki durum da artmış BPD riski, periventriküler lökomalazi (PVL) ve intrakranial kanama (İKK) ile ilişkilidir. Bu nedenle PaCO<sub>2</sub> düzeyinin devamlı ve non-invaziv şekilde izlenmesine olanak kılan sistemlerin kullanılması önerilmektedir (11).

Basınç kontrollü, hacim kontrollü veya hibrid modlar kullanılabilir. Kronik akciğer hastalığı gelişiminde esas risk faktörünün basınçtan çok volüm travması olduğu görüşünün ağırlık kazanması nedeniyle, volüm kontrollü modların kullanımı önerilmektedir. Tidal volüm hedefli ventilasyon kullanılmasının aşırı gerilmeyi engellediği ve hipokapniyi azalttığı, ayrıca bu ventilasyonla ventilasyon süresinin daha kısa olduğu, ağır intrakraniyal kanama, pnömotoraks, mortalite ve BPD sıklığı gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir (223, 224).

Parankimal doku hasarını engellemek için mümkün olan en düşük basınç, en düşük tidal volüm ve FiO<sub>2</sub> kullanılmalıdır. Yeterli gaz değişimi sağlanıyor ve spontan solunumu varsa, öncelikle PIP/tidal volüm azaltarak mümkün olan en kısa sürede ekstübasyon düşünülmelidir. Preterm bebekleri uzun süre düşük hız ve basınçlarda MV'de tutmak ekstübasyon başarısını artırmaz. Geleneksel ventilasyon modlarında ortalama havayolu basıncı 6-7 cmH<sub>2</sub>O olduğunda, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile ekstübasyonun başarılı olacağı öngörülebilir. Ekstübasyon sonrası nCPAP veya NIPPV'ye geçilmesi ekstübasyon başarısını artırır (225).

Akciğerlerin ventilasyonu için gereken basınç çok yüksek olduğunda solunum desteği olarak HFOV seçilebilir. Prematüre bebeklerde pulmoner disfonksiyonda elektif HFOV ve konvansiyonel MV tedavilerinin karşılaştırıldığı meta-analizde; HFOV uygulanan hastalarda BPD sıklığında düşüş olduğu ancak hava kaçağı riskinin artmış olduğu rapor edilmiştir (11, 226).





CPAP: sürekli pozitif hava yolu basıncı; HFOV: yüksek frekanslı osilatör ventilasyon; MV: mekanik ventilasyon; nCPAP: nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı; NIPPV: nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon; RDS: respiratuvar distres sendromu

**Şekil 2.8.** Respiratuvar distres sendromunda solunum desteği ve surfaktan tedavisi algoritmi (11).

### 2.3.8.7. Diğer medikal vedestekleyici tedaviler

#### 2.3.8.7.1. Kafein tedavisi

Santral sinir sistemi stimulanı olan metilksantinler (aminofilin, kafein) uzun zamandır prematürite apnesinin tedavisinde ve MV'dan başarılı ekstübasyonu hızlandırmak için kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar sadece kısa dönem faydaları bilinene kafeinin son dönemlerde uzun dönem faydalarına dikkat çekilmektedir. Bir çalışmada <1250 gr, 2006 bebek hayatın ilk 10 gününde kafein veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Kafein gurubundaki bebeklerin bir hafta daha erken ekstübe edildiği ve kronik akciğer hastalığı insidansının daha düşük olduğu bulunmuştur. Kafein gurubunda tedavi sırasında geçici bir kilo kaybı izlense de 18 aylık takiplerinde ölüm, nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsiye daha az

rastlanmıştır. Alt grup analizlerinde mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerden daha erken kafein başlananların daha fazla fayda gördükleri kanaatine varılmıştır (227).

Kafein RDS'li küçük preterm bebeklerde ekstübasyonu hızlandırmak için rutin bakımın bir parçası olmalıdır ve ventilasyon ihtiyacı riski yüksek olan, nCPAP veya NIPPV'de takip edilen <1250 gram tüm bebeklere başlanmalıdır (228).

#### **2.3.8.7.2. Antibiyotikler**

RDS'de sepsis ekarte edilememişse profilaktik antibiyotik tedavisi başlanabilir. Profilaktik antibiyotik tedavisinde ilk seçenek penisilin grubu antibiyotikler ya da ampisilinin aminoglikozid ile kombine edildiği rejimler olmalıdır. Sepsis riski düşük olan bebeklere mümkün olduğunca antibiyotik başlanmamalıdır. Başlanmış olan bebeklerde de sepsis dışlanır dışlanmaz antibiyotikler kesilmelidir (229).

#### **2.3.8.7.3. Destek tedavisi**

Prematüre bebeklerin vücut ısısı 36,5-37,5°C arasında tutulmalıdır. Deri ısısını 36,5°C tutacak şekilde servo-kontrollü küvözler neonatal mortaliteyi azaltır. Küvöz içi nem başlangıçta %60-90'lara çıkılabilir (230).

Nemlendirilmiş küvöz içindeki prematüre bebeklerin çoğunun intravenöz sıvı tedavisine 70-80 mL/kg/gün sıvıyla başlamak yeterlidir. Çok immatür bazı bebeklerde başlangıçta bu miktardan daha fazla sıvı ile başlamak gerekebilir. Sıvı gereksinimi serum elektrolit düzeyleri ve vücut ağırlığına göre her bebek için bireysel olarak ayarlanmalıdır. Yaşamın ilk günlerinde sodyum alımı kısıtlanmalı, diürez başladıktan sonra sıvı dengesi ve elektrolit düzeyleri kontrol edilerek sodyum verilmelidir. Büyüme geriliğinden korunmak amacıyla yaşamın ilk gününden itibaren parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Aminoasitler 3 g/kg/gün olarak başlanıp tolere edildiği takdirde hızlı bir şekilde 4 g/kg/gün, lipidler 1 g/kg/gün olarak başlanıp 3 g/kg/gün düzeylerine arttırılabilir. Bütün prematürelere doğumdan itibaren minimal enteral beslenme başlanmalıdır (11).

Doku perfüzyonunun azaldığı durumlarda (oligüri, asidoz veya uzamış kapiller dolum zamanı gibi) arteriyel hipotansiyonun inotroparla tedavi edilmesi

gerekir. Sistemik vasküler direncin düşük olduğu hipotansiyonda dopamin, kardiyak debinin düşük olduğu olgularda da dobutamin ilk seçilen inotrop olabilir. Tedaviye dirençli vakalarda da epinefrin ve hidrokortizon kullanılabilir (11).

Solunum destek tedavisi alan prematürlerin hemoglobin düzeyleri normal limitler içinde tutulmalıdır. Bu limitler ilk haftada 12 g/dl, ikinci haftada 11 g/dl, üçüncü haftada 10 g/dl ve sonrasında da 9 g/dl üzerinde olmalıdır. Solunum desteği minimal olan veya solunum desteğine ihtiyaç olmayan vakalarda bu değerlerin 1,5-2 g/dl altı hemoglobin değerleri transfüzyon sınırı olarak düşünülebilir (11).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Gruplarındaki Bireylerin Seçimi

Bu çalışma Haziran 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapıldı. Çalışmaya, RDS gelişen gestasyonel yaşları 35 hafta ve altında olan ve surfaktan gereksinimi olan altmışaltı (66) preterm bebek alındı. 5. dakika APGAR skoru 3'ün altında, majör konjenital malformasyonu, kromozom anomalisi, konjenital kalp hastalığı, erken neonatal sepsisi, pulmoner hipoplazisi, diafragma hernisi ve hidrops olanlar çalışma dışında tutuldu.

Surfaktan verilmesi gereken bebekler randomize olarak üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (poraktant alfa grubu=Grup 1) ilk doz 200 mg/kg daha sonraki dozları 100 mg/kg poraktant alfa (Curosurf, Chiesi, İtalya), ikinci gruba (beraktant grubu=Grup 2) ilk doz 200 mg/kg daha sonraki dozları 100 mg/kg beraktant (Survanta, Abbott, ABD), üçüncü gruba (kalfaktant grubu=Grup 3) ilk doz 200 mg/kg daha sonraki dozları 100 mg/kg kalfaktant (İnfasurf, ONY Biotech, ABD) verildi. Çalışma grubuna her grupta 22 hasta olacak şekilde toplam 66 hasta alındı.

Doğum odasında resüsitasyon gereken bebeklere resüsitasyon basamakları uygulandıktan ve tüm bebekler yenidoğan ünitesine nakledilip termal olarak stabilize edildikten sonra (invaziv/non-invaziv) mekanik ventilasyon desteği, umbilikal (arter/ven) kateterizasyon, paranteral sıvı ve beslenme, radyolojik (akciğer grafisi) ve laboratuvar incelemeleri (kan gazları, kan şekeri, hematokrit) açısından gerekli girişimler yapıldı.

#### 3.2. Çalışma Gereçleri ve Uygulamalar

Hastalar doğum odasında ilk müdahaleden sonra yenidoğan servisine pulse oksimetre ile monitorize edilmiş ve önceden ısıtılmış transport kuvöz içinde taşınmıştır. Gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta ve spontan solunumu olan prematüre bebekler T parçalı canlandırıcı (Neopuff, Fisher & Paykel, Amerika Birleşik Devletleri) 6 cm H<sub>2</sub>O PEEP basıncı ile nCPAP'e alınarak servise getirilmiştir. Doğum odasında entübe edilenler yenidoğan servisinde konvansiyonel mekanik ventilasyon

uygulanmasına alınmıştır. Entübe edilmeyen hastalar ise mekanik ventilatör ile binazal kısa pronglarla (Hudson-RCI, Amerika Birleşik Devletleri) non-invaziv solunum desteği tedavisine alınmıştır. Doğum odasında stabilizasyon için entübasyon gereken prematüre hastalara surfaktan uygulanmıştır. Entübe edilmemiş tüm prematürelerde; akciğer grafisi bulgusu (azalmış akciğer hacmi, buzlu cam, yaygın atelektazi, retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları), klinik değerlendirme (takipne, siyanoz, inlemeli solunum, interkostal retraksiyon), laboratuvar belirtiler (kan gazı;  $pH < 7.20$  ve  $PaCO_2 > 60-65$  mmHg), oksijen saturasyonunu %90-95 arasında tutmak için gerekli olan  $FiO_2$ 'nin %40'ın üzerinde olması ve ortalama havayolu basıncı (MAP, PEEP)  $> 7$  cm  $H_2O$  olması ile RDS tanısı konulduktan sonra surfaktan uygulaması yapılmıştır.

Hastanın nazal-CPAP takibinde;  $FiO_2$  'nin %40 ve üzerinde olmasına rağmen oksijen saturasyonunun %90'nın altında seyretmesi, kan gazında respiratuvar asidoz ( $pH < 7.20$  ve  $PaCO_2 > 60-65$  mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi ( $PaO_2 < 50$  mmHg), tekrarlayan apne (saatte üç' ten fazla apne) ve respiratuvar distres bulgularının olması durumunda; hasta ya entübe edilmiş ya da tekrarlayan surfaktan dozu uygulanmıştır.

Surfaktan preparatı olarak doğal surfaktan preparatları poractant alfa(Curosurf), calfactant (Infasurf) veya beractant (Survanta) 200mg/kg ilk doz olarak uygulanmıştır. Gerektiği takdirde ikinci veya daha sonraki dozlar aynı surfaktan preparatı ile 100 mg/kg doz olarak uygulanmıştır.

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncından ayrılma kriteri olarak;  $SaO_2 > \%90$  üzerinde tutacak  $FiO_2 < \%30$  altında olması, ortalama havayolu basıncının  $< 6$  cm $H_2O$ , hastanın solunum çabasının iyi olması ve kan gazında  $pH > 7.20$  olarak standardize edilmiştir.

Entübe olan hastalara surfaktan uygulaması, tüp sabitlendikten sonra sırtüstü tek pozisyonda ve tek seferde yavaş puşe şeklinde endotrakeal tüp uzunluğunda kısaltılmış bir beslenme sondası ile endotrakeal yoldan verilerek gerçekleştirilmiştir. Uygulanan surfaktan preparatı endotrakeal tüp içinden tek seferde uygulanmış ve ardından geri kaçıışı engellemek için kısa bir süre balon maske ile pozitif basınçlı

ventilasyon uygulanmıştır. Endotrakeal tüp içinde surfaktan kalmadığı izlendiğinde ve hasta stabilize olduğunda hasta ekstre edilerek non-invaziv ventilasyona devam edilmiştir. Gerektiği durumlarda oksijen saturasyonu 90-95 olacak şekilde FiO<sub>2</sub> değerinde değişiklikler yapılmıştır.

LISA yöntemi ile surfaktan verme işlemine en az iki kişi beraber uygulamıştır. Birinci kişi kateter yerleştirme işlemine yapmış ve işlemi yönetmiş, ikinci kişi ise surfaktanı verme ve g zlemelemlerini yapmıştır. Surfaktan oda ısısında ısıtılmış ve hesaplanan miktar steril şartlarda enjektöre çekilmiştir. Enjektörün ucuna 6 numaralı beslenme sondası takılmış ve yardımcı tarafından hazırda bekletilmiştir. Nazal CPAP'te izlenmekte olan hastalar nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı altında iken işleme başlanmıştır. Sırtüstü pozisyonda laringoskop ve blade yardımıyla vokal kordlar görüldükten sonra surfaktan içeren beslenme sondası trakeaya yerleştirilmiştir. Beslenme sondasının yerleşim derinliği endotrakeal ent basyondaki gibi ayarlanmış ve sonda elle tutularak sabitlenmiştir. İşlem sırasında geriye kaçış veya sondada yer değişikliği olup olmadığını izlemek amacıyla laringoskop ve blade geri çekilmemiştir. Surfaktan dolu enjektörü tutan yardımcıdan surfaktanı yavaş puşe şeklinde, 1-2 dakikada göndermesi istendikten sonra surfaktan supin pozisyonda ve tek seferde verilmiştir. Surfaktan verildikten sonra önce kateter, sonra laringoskop ve blade geri çekilmiştir. Gerekli durumlarda oksijen saturasyonlarına göre FiO<sub>2</sub> değerinde değişiklikler yapılmıştır. Mideye yerleştirilmiş olan orogastrik sondadan aspirasyon yapılarak midede surfaktan olup olmadığı ve varsa miktarı kontrol edilmiştir. Kateter yerleştirilmesi esnasında yaşanan desaturasyon ve bradikardi (KTA <100/dk) durumunda işleme ara verilmiş ve hastanın değerleri eski değerlerine ulaşana kadar beklenmiştir. Bu esnada ise NCPAP'ta ventilasyona devam edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalara; kafein (<1250 g olanlara), mikostatin(<1500 g olanlara), TPN (gestasyonel yaşi 32 hafta ve 1500 gram altında olanlara) ve genel destek tedavisi başlandı.

Kan gazı değerlendirmelerinde arteriyel, venöz veya kapiller kan örnekleri kullanıldı. Mekanik ventilatör olarak Engstrom Carestation ve Nellcor Puritan Bennett 840 kullanıldı.

Tedavi edilen tüm yenidoğanlara ait verilerden; doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, çoğul doğum, doğum şekli, antenatal steroid uygulaması, birinci ve beşinci dakika APGAR skorları kayıt altına alındı. Ayrıca annenin yaşı, sigara kullanımı, diabetes mellitus, preeklampsi, EMR, koryoamniyonit varlığında kaydedildi. Klinik takipte ilk surfaktan uygulama yöntemi ve saati, 72. saatteki toplam surfaktan (doz) sayısı, toplam mekanik ventilasyon süresi, nazal CPAP uygulanma süresi, O<sub>2</sub> bağımlılık süresi, oral beslenmenin başlandığı gün, tam oral beslenmeye geğilen gün, ilk 48 saatteki MAP, ilk 28 gündeki FiO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi. Prognostik faktörlerden; pnömotoraks, hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit, ilk 28 gün içinde klinik veya kanıtlanmış sepsis, bronkopulmoner displazi, evre III/IV periventriküler kanama ve sağ kalım oranları kaydedildi.

Hastaların ROP muayeneleri gestasyonel yaşı 27 hafta altı olanlarda 31. haftada ve 27. haftanın üzeri olanlar postnatal 4. haftasında göz doktorları tarafından yapılmıştır. Kontrol aralıkları ve tedavi kararları yine göz doktorları tarafından verildi. ROP evrelemesi Uluslararası ROP Sınıflandırmasına göre yapıldı.

Postnatal 28 günden sonra halen oksijen ihtiyacının olması halinde bronkopulmoner displazi tanısı düşünöldü ve evrelendirildi..

İntraventriküler kanama varlığı ve derecesi ultrasonografi ile değerlendirildi. 1, 3, 7. günlerde ve daha sonra ilk ay haftada bir yapıldı. İntraventriküler kanama ve hidrosefali varlığında değerlendirme aralıkları sıklaştırıldı.

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.05.2019-02 tarih ve sayılı olur kararı ve Helsinki Deklerasyonu kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

### 3.3. İstatistiksel analiz

Araştırmada verilerin analizinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, s¼rekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, en b¼y¼k ve en k¼¼k değerler şeklinde ¼zetlenmiřtir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. S¼rekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve histogram grafiği ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin 2'den fazla sayıda grupta (poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant grupları) karşılaştırmasında Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.





## 4.BULGULAR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Kliniği'nde RDS nedeniyle çeşitli surfaktan preparatları uygulanan 66 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada, kişilerin %33'üne (n=22) poraktant alfa, %33'üne (n=22) beraktant, %33'üne (n=22) kalfaktant preparatı uygulanmıştır.

Poraktan alfa grubunda bulunan 22 hastanın 12'si (% 54,5) erkek, 10'u (% 45,5) kızdı. Erkek kız oranı 6:5 idi. Hastaların 17'si (%77) sezaryen, 5'i (%22) NSVY ile doğdu. 4'ünde (%18) çoğul gebelik mevcut olup, 12'sinde (%54) antenatal steroid tam uygulanmıştı. Hastaların 1'inde (%4,5) gestasyonel diabetes mellitus, 6'sında (%27) preeklampsi, 7'sinde (%31) EMR, 5'inde (%22) koryoamniyonit olup maternal sigara kullanımı yoktu.

Beraktant grubunda bulunan 22 hastanın 9'u (% 40,9) erkek, 13'u (% 59,1) kızdı. Erkek kız oranı 9:13 idi. Hastaların 17'si (%77) sezaryen, 5'i (%22) NSVY ile doğdu. 7'sinde (%31) çoğul gebelik mevcut olup, 14'ünde (%63) antenatal steroid tam uygulanmıştı. Hastaların 1'inde (%4,5) maternal sigara kullanımı, 9'unda (%40) preeklampsi, 5'inde (%22) EMR, 1'inde (%4,5) koryoamniyonit olup gestasyonel diabetes mellitus yoktu.

Kalfaktant grubunda bulunan 22 hastanın 16'sı (% 72) erkek, 6'sı (% 27) kızdı. Erkek kız oranı 8:3 idi. Hastaların 13'ü (%59) sezaryen, 9'u (%40) NSVY ile doğdu. 9'unda (%40) çoğul gebelik mevcut olup, 14'ünde (%63) antenatal steroid tam uygulanmıştı. Hastaların 1'inde (%4,5) maternal sigara kullanımı, 2'sinde (%9) gestasyonel diabetes mellitus, 5'inde (%22) preeklampsi, 9'unda (%40) EMR, 3'ünde (%13) koryoamniyonit vardı.

Poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant kullanılan RDS hastalarının cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, antenatalsteroid kullanımı, gestasyonel DM, preeklampsi, EMR, koryoamniyonit ve maternal sigara öyküsü arasında anlamlı fark olmayıp ( $p>0,05$ ), bulgular **tablo 4. 1'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler		Poraktant alfa grubu Sayı(%) (n:22)	Beraktant grubu Sayı(%) (n:22)	Kalfaktant grubu Sayı(%) (n:22)	p
Erkek cinsiyet	Evet	12 (54,5)	9 (40,9)	16 (72,7)	0,103
	Hayır	10 (45,5)	13 (59,1)	6 (27,3)	
Sezaryen doğum	Evet	17 (77,3)	17 (77,3)	13 (59,1)	0,307
	Hayır	5 (22,7)	5 (22,7)	9 (40,9)	
Çoğul gebelik	Evet	4 (18,2)	7 (31,8)	9 (40,9)	0,256
	Hayır	18 (81,8)	15 (68,2)	13 (59,1)	
Antenatalsteroid					
Kullanılmayan Tek doz Tam doz		3 (13,6)	4 (18,2)	2 (9,1)	0,792
		7 (31,8)	4 (18,2)	6 (27,3)	
		12 (54,5)	14 (63,6)	14 (63,6)	
Gestasyonel DM	Var	1 (4,5)	0 (0)	2 (9,1)	0,351
	Yok	21 (95,5)	22 (100)	20 (80,9)	
Preeklampsi	Var	6 (27,3)	9 (40,9)	5 (22,7)	0,394
	Yok	16 (72,7)	13 (59,1)	17 (77,3)	
EMR	Var	7 (31,8)	5 (22,7)	9 (40,9)	0,433
	Yok	15 (68,2)	17 (77,3)	13 (59,1)	
Koryoamniyonit	Var	5 (22,7)	1 (4,5)	3 (13,6)	0,214
	Yok	17 (77,3)	21 (95,5)	19 (86,4)	
Maternal sigara	Var	0 (0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0,928
	Yok	22 (100)	21 (95,5)	21 (95,5)	

DM: Diabetes Mellitus, EMR: Erken Membran Rıptürü

Poraktan alfa grubunda bulunan 22 hastanın ortalama gestasyonel yaşı 27,9 hafta (23-33) idi. Doğum ağırlığı en düşük olan bebek 500 gr, en yüksek olan 2070 gr olup ortalama ağırlıkları 1150 gr idi. Anne yaşı en düşük 18 iken en yüksek 38 yaşında ve ortalama anne yaşı 28,4 yıldır.

Beraktant grubunda bulunan 22 hastanın ortalama gestasyonel yaşı 28,3 hafta (23-34) idi. Doğum ağırlığı en düşük olan bebek 550 gr, en yüksek olan 2400 gr olup ortalama ağırlıkları 1144 gr idi. Anne yaşı en düşük 18 iken en yüksek 42 yaşında ve ortalama anne yaşı 29 yıldır.

Kalfaktant grubunda bulunan 22 hastanın ortalama gestasyonel yaşı 28,2 hafta (23-33) idi. Doğum ağırlığı en düşük olan bebek 500 gr, en yüksek olan 2300 gr olup ortalama ağırlıkları 1170 gr idi. Anne yaşı en düşük 18 iken en yüksek 42 yaşında ve ortalama anne yaşı 30,1 yıldır.

Poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant uygulanan hastaların gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları arasında anlamlı fark olmayıp ( $p>0,05$ ), bulgular **tablo 4. 2'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı ve APGAR skoru karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:22)	Beraktant grubu (n:22)	Kalfaktant grubu (n:22)	P
Gestasyonel yaş (hafta)	27,9 ±3,3 (23,0-33,0)	28,3 ±3,8 (23,0-34,0)	28,2 ±3,3 (23,0-33,0)	0,911
Doğum ağırlığı (gram)	1150,0 ±461 (500,0-2070,0)	1144,0 ±550 (550,0-2400,0)	1170,0 ±487 (500,0-2300,0)	0,967
Anne yaşı (yıl)	28,4 ±6,4 (18,0-38,0)	29,0 ±7,7 (18,0-42,0)	30,1 ±7,2 (18,0-42,0)	0,717
1.dk APGAR skoru	4,0 ±1,1 (3,0-7,0)	4,3 ±1,4 (3,0-7,0)	4,4 ±1,3 (3,0-7,0)	0,640
5.dk APGAR skoru	6,0 ±0,9 (5,0-8,0)	6,3 ±0,9 (5,0-8,0)	6,1 ±1,1 (5,0-8,0)	0,532

\*Değişkenler ortalama±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

Poraktan alfa grubunda bulunan hastaların ilk surfaktan uygulama saati ortalama 3,9 (±6,5) saat, toplam surfaktan dozu 1,8 (±0,9) doz, invaziv ventilasyon desteği ortalama 4 (±5,1) gün, nazal CPAP' ta takip süresi ortalama 8,2 (±10,4) gün, O<sub>2</sub> bağımlılık süresi ortalama 26 (±27,9) gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 34,8 (±28,8) gündür. Hastaların ortalama ilk ekstubasyon günü 1 (±2) gün olup ilk üç gün içinde entubasyon sayısı ortalama 1'dir (±1,3). Hastaların oral beslenmeye başladığı gün ortalama 1,2 (±1) gün olup, tam oral beslenmeye başladıkları gün ortalama 8,7 (±5,2) gündür.

Beraktant grubunda bulunan hastaların ilk surfaktan uygulama saati ortalama 7,9 (±11) saat, toplam surfaktan dozu 1,9 (±0,9) doz, invaziv ventilasyon desteği ortalama 5 (±13,9) gün, nazal CPAP' ta takip süresi ortalama 11 (±12,3) gün, O<sub>2</sub> bağımlılık süresi ortalama 23,1 (±26,2) gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 29,1 (±25,9) gündür. Hastaların ortalama ilk ekstubasyon günü 1,5 (±2,9) gün olup ilk üç gün içinde entubasyon sayısı ortalama 1'dir (±1,4). Hastaların oral beslenmeye başladığı gün ortalama 1 (±0,7) gün olup, tam oral beslenmeye başladıkları gün ortalama 7,1 (±3,6) gündür.

Kalfaktant grubunda bulunan hastaların ilk surfaktan uygulama saati ortalama 6,5 ( $\pm 9,2$ ) saat, toplam surfaktan dozu 1,5 ( $\pm 0,7$ ) doz, invaziv ventilasyon desteği ortalama 2,9 ( $\pm 4,5$ ) gün, nazal CPAP' ta takip süresi ortalama 8,7 ( $\pm 9,8$ ) gün, O<sub>2</sub> bağımlılık süresi ortalama 23,1 ( $\pm 23,0$ ) gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 28,7 ( $\pm 25,3$ ) gündür. Hastaların ortalama ilk ekstubasyon günü 1,4 ( $\pm 3,4$ ) gün olup ilk üç gün içinde entubasyon sayısı ortalama 1'dir ( $\pm 1,4$ ). Hastaların oral beslenmeye başladığı gün ortalama 1 ( $\pm 0,7$ ) gün olup, tam oral beslenmeye başladıkları gün ortalama 8,9 ( $\pm 6,4$ ) gündür.

 tedavi grubu arasında uygulanan surfaktan dozu, ilk surfaktan uygulama süresi, ilk ekstübasyon günü, ilk üç gün entübasyon sayısı, invaziv ventilasyon, nazal CPAP, O<sub>2</sub> bağımlılık, hastanede kalış süresi, oral beslenmenin ve tam oral beslenmenin başlandığı gün açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Bulgular **tablo 4. 3'** te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre surfaktan uygulama, ekstübasyon, ventilasyon, hastanede kalış ve oral beslenme özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:22)	Beraktant grubu (n:22)	Kalfaktant grubu (n:22)	p
İlk Surfaktan Uygulama Saati	3,9 ±6,5 (1,0-26,0)	7,9 ±11 (1,0-42,0)	6,5 ±9,2 (1,0-36,0)	0,489
Toplam surfaktan dozu	1,8 ±0,9 (1,0-3,0)	1,9 ±0,9 (1,0-4,0)	1,5 ±0,7 (1,0-3,0)	0,483
İlk Ekstübasyon Günü	1,0 ±2,0 (0-8,0)	1,5 ±2,9 (0-12,0)	1,4 ±3,4 (0-16,0)	0,926
İlk 3 Gün Entübasyon Sayısı	1,0 ±1,3 (0-3,0)	1,0 ±1,4 (0-4,0)	1,0 ±1,4 (0-4,0)	0,969
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)	4,0 ±5,1 (0-17,0)	5,0 ±13,9 (0-66,0)	2,9 ±4,5 (0-16,0)	0,665
Nazal CPAP Süresi (gün)	8,2 ±10,4 (0-52,0)	11,0 ±12,3 (0-47,0)	8,7 ±9,8 (0-33,0)	0,821
O <sub>2</sub> Bağımlılık Süresi (gün)	26,0 ±27,9 (4,0-111,0)	23,1 ±26,2 (3,0-114,0)	23,1 ±23,0 (4,0-80,0)	0,883
Hastanede Kalış Süresi (gün)	34,8 ±28,8 (4,0-111,0)	29,1 ±25,9 (4,0-114,0)	28,7 ±25,3 (4,0-84,0)	0,716
Oral beslenmenin başladığı gün	1,2 ±1,0 (0-4,0)	1,0 ±0,7 (0-3,0)	1,0 ±0,7 (0-3,0)	0,693
Tam oral beslenmenin başladığı gün	8,7 ±5,2 (3,0-21,0)	7,1 ±3,6 (3,0-14,0)	8,9 ±6,4 (3,0-26,0)	0,717

\*Değişkenler ortalama±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

Poraktant alfa grubunda bulunan 22 hastanın 14'üne (%63,6), beraktant grubunda bulunan 22 hastanın 15'ine (%68,1), kalfaktant grubunda bulunan 22 hastanın 14'üne (%63,6) ilk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmıştır.

RDS hastalarına uygulanan surfaktan preparatına göre ilk surfaktan uygulama yöntemi sıklığı arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 4'** te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre ilk surfaktan uygulama yöntemi sıklığının karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu Sayı (%) (n:22)	Beraktant grubu Sayı (%) (n:22)	Kalfaktant grubu Sayı (%) (n:22)	P
LISA uygulanan (ilk surfaktan)	14 (63,6)	15(68,2)	14 (63,6)	0,935

RDS: RespiratuarDistres Sendromu  
Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır.

Poraktant alfa grubunda 8 hastada (%36,4) BPD' siz sağkalım, 12 hastada (%54,5) ROP'suz sağkalım gerçekleşmiştir. Hastaların; 1'inde (%4,5) pulmoner hemoraji, 11'inde (%50) PDA, 2'sinde (%9,1) İVK,13' ünde (%59,1) sepsis,2'sinde (%9,1) NEK, 9'unda (%40,9) mortalite gelişmiştir.

Beraktant grubunda 10 hastada (%45,5) BPD' siz sağkalım, 12 hastada (%54,5) ROP'suz sağkalım gerçekleşmiştir. Hastaların; 1'inde (%4,5) pulmoner hemoraji, 10'unda (%45,5) PDA, 2'sinde (%9,1) İVK, 11' inde (%50) sepsis, 1'inde (%4,5) NEK, 9'unda (40,9) mortalite gelişmiştir.

Kalfaktant grubunda 8 hastada (%36,4) BPD' siz sağkalım, 10 hastada (%45,5) ROP'suz sağkalım gerçekleşmiştir. Hastaların; 8'inde (%36,4) PDA,3'ünde (%13,6) İVK, 12' sinde (%54,5) sepsis,3'ünde (%13,6) NEK,10'unda (%45,5) mortalite gelişmiştir. Pulmoner hemoraji bu hasta grubunda gözlenmemiştir.

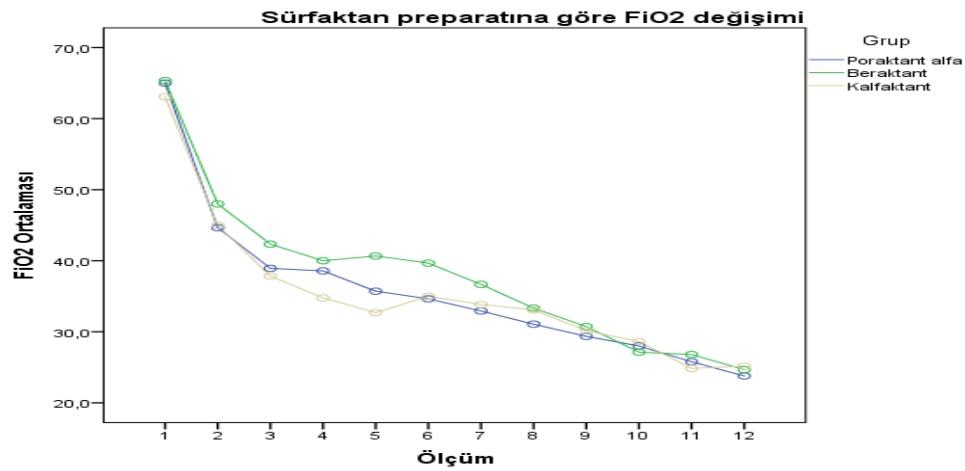
RDS hastalarına uygulanan surfaktan preparatına göre BPD' siz sağkalım, ROP'suz sağkalım, pulmoner hemoraji, PDA, İVK, sepsis, NEK ve mortalite sıklığı arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ) ve bulgular **tablo 4. 5'** te verilmiştir.

**Tablo 4.5.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre morbidite ve mortalite özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler		Poraktant alfa grubu Sayı (%) (n:22)	Beraktant grubu Sayı (%) (n:22)	Kalfaktant grubu Sayı (%) (n:22)	p
Pulmoner hemoraji	Var	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0)	0,928
	Yok	21 (95,5)	21 (95,5)	22 (100)	
PDA	Var	11 (50)	10 (45,5)	8 (36,4)	0,650
	Yok	11 (50)	12 (54,5)	14 (63,6)	
İVK	Var	2 (9,1)	2 (9,1)	3 (13,6)	0,852
	Yok	20 (90,9)	20 (90,9)	19 (86,4)	
Sepsis	Var	13 (59,1)	11 (50)	12 (54,5)	0,832
	Yok	9 (40,9)	11 (50)	10 (45,5)	
NEK	Var	2 (9,1)	1 (4,5)	3 (13,6)	0,577
	Yok	20 (90,9)	21 (95,5)	19 (86,4)	
Pnömotoraks	Var	0	0	0	-
	Yok	22 (100)	22 (100)	22 (100)	
Mortalite	Var	9 (40,9)	9 (40,9)	10 (45,5)	0,940
	Yok	13 (59,1)	13 (59,1)	12 (54,5)	
BPD'siz sağkalım	Var	8 (36,4)	10 (45,5)	8 (36,4)	0,776
	Yok	14 (63,6)	12 (54,5)	14 (63,6)	
ROP'suz sağkalım	Var	12 (54,5)	12 (54,5)	10 (45,5)	0,785
	Yok	10 (45,5)	10 (45,5)	12 (54,5)	

BPD: Bronkopulmoner Displazi, İVK: İntraventricüler Kanama, NEK: Nekrotizan Enterokolit, ROP: Prematüre Retinopatisi, PDA: Patent Duktus Arteriozus  
Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır.

Poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant uygulanan hastaların surfaktan uygulama öncesi, uygulama sonrası 2, 6, 12, 24, 36, 48 ve 72.saat ile 5, 7, 14 ve 28. günlerde kaydedilen FiO<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 6'** da verilmiştir. Uygulanan preparata göre belirli zamanlarda saptanan FiO<sub>2</sub> değerlerinin seyri **Şekil 4. 1'**de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** Uygulanan surfaktan preparatına göre zaman (günler) içerisinde Fraksiyone İnspiratuar Oksijen değerinin seyri

**Tablo 4.6.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Fraksiyone İnspiratuar Oksijen değerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:22)	Beraktant grubu (n:22)	Kalfaktant grubu (n:22)	P
<b>Surfaktan öncesi FiO<sub>2</sub></b>	65,0 ±8,3 (50-80)	66,1 ±7,5 (55-80)	65,2 ±8,8 (50-80)	0,897
<b>2. saat FiO<sub>2</sub></b>	44,8 ±5 (35-55)	47,7 ±5,7 (40-55)	45,7 ±6,2 (35-55)	0,234
<b>6. saat FiO<sub>2</sub></b>	38,6 ±6,9 (30-55)	40,9 ±9,3 (25-65)	39,2 ±7,2 (25-65)	0,702
<b>12. saat FiO<sub>2</sub></b>	37 ±7,8 (25-55)	39,5 ±5,8 (30-50)	36,2 ±8,2 (25-60)	0,164
<b>24. saat FiO<sub>2</sub></b>	35,9 ±6,5 (25-50)	38,6 ±10,1 (25-60)	36,1 ±6,7 (25-55)	0,671
<b>36. saat FiO<sub>2</sub></b>	34,6 ±6 (25-45)	38,4 ±7,1 (25-50)	35,7 ±6,6 (25-45)	0,196
<b>48. saat FiO<sub>2</sub></b>	34,4 ±7 (21-45)	38,0 ±8,1 (25-55)	35,7 ±8,5 (25-55)	0,414
<b>72. saat FiO<sub>2</sub></b>	33,0 ±6,8 (25-50)	35,7 ±9,7 (25-70)	35,5 ±6,2 (25-45)	0,347
<b>5. gün FiO<sub>2</sub></b>	32,4 ±8,5 (21-50)	31,9 ±8,2 (21-45)	33,6 ±8,7 (25-55)	0,854
<b>7. gün FiO<sub>2</sub></b>	31,0 ±8,5 (21-50)	28,7 ±6,9 (21-45)	31,2 ±8,6 (21-45)	0,697
<b>14. gün FiO<sub>2</sub></b>	26,5 ±6,9 (21-40)	27,9 ±8,4 (21-45)	25,9 ±8,7 (21-50)	0,635
<b>28. gün FiO<sub>2</sub></b>	23,8 ±4,2 (21-35)	24,7 ±7,5 (21-45)	25,2 ±4,2 (21-40)	0,845

Değişkenler ortalama ±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir



Her üç grupta da uygulama öncesi ve uygulama sonrası 2, 6, 12, 24 ve 48.saat MAP değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Bulgular **tablo 4. 7'** de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Ortalama Havayolu Basıncı değerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:22)	Beraktant grubu (n:22)	Kalfaktant grubu (n:22)	p
Surfaktan öncesi MAP	9,9 ±0,4 (9-10)	9,9 ±0,4 (9-10)	9,5 ±0,8 (8-10)	0,338
2. saat MAP	8,4 ±0,8 (7-9)	8,0 ±0,8 (7-9)	8,2 ±0,4 (8-9)	0,478
6. saat MAP	7,8 ±1,0 (7-9)	8,4 ±0,8 (7-9)	8,2 ±0,4 (8-9)	0,729
12. saat MAP	7,8 ±1,3 (6-10)	7,4 ±1,0 (6-9)	7,5 ±0,5 (7-8)	0,793
24. saat MAP	7,2 ±0,8 (6-8)	7,3 ±0,8 (6-8)	7,5 ±0,6 (7-8)	0,868
36. saat MAP	6,8 ±1,0 (6-8)	7,7 ±1,0 (6-9)	7,7 ±0,5 (7-8)	0,195
48. saat MAP	7,0 ±1,0 (6-8)	7,8 ±1,5 (6-10)	7,6 ±0,5 (7-8)	0,619

MAP: Ortalama Havayolu Basıncı, ORT: Ortalama, SS: Standart Sapma  
Kruskall Wallis testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 66 hastanın 43' üne ilk surfaktan LISA yöntemiyle uygulandı. 23 hastaya ise LISA yöntemi uygulanamadı. Hastalarımız ilk surfaktan uygulama yöntemi LISA uygulananlar verilen surfaktan preparatına göre poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) ve LISA uygulanmayanlar verilen surfaktan preparatına göre poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) olarak üçerli gruplara ayrılıp kendi aralarında değerlendirildi.

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanan poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) gruplarının; cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, antenatalsteroid kullanımı, gestasyonel DM, preeklampsi, EMR ve maternal sigara öyküsü arasında anlamlı fark olmayıp ( $p>0,05$ ), koryoamniyonit poraktant alfa grubunda anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Bulgular **tablo 4. 8'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** LISA uygulanan RDS hastalarında verilen surfaktan preparatına göre cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatalsteroid kullanımı ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler		Poraktant alfa grubu Sayı(%) (n:14)	Beraktant grubu Sayı(%) (n:15)	Kalfaktant grubu Sayı(%) (n:14)	p
Erkek cinsiyet	Evet	8 (57,1)	6 (40,0)	8 (57,1)	0,563
	Hayır	6 (42,9)	9 (60,0)	6 (42,9)	
Sezaryen doğum	Evet	11 (78,6)	12 (80,0)	11 (78,6)	0,994
	Hayır	3 (21,4)	3 (20,0)	3 (21,4)	
Çoğul gebelik	Evet	3 (21,4)	6 (40,0)	4 (28,6)	0,546
	Hayır	11 (78,6)	9 (60,0)	10 (71,4)	
Antenatalsteroid	Kullanılmayan	2 (14,3)	3 (20,0)	1 (7,1)	0,868
	Tek doz	3 (21,4)	2 (13,3)	3 (21,4)	
	Tam doz	9 (64,3)	10 (66,7)	10 (71,4)	
Gestasyonel DM	Var	1 (7,1)	0 (0)	2 (14,3)	0,320
	Yok	13 (92,9)	15 (100)	12 (85,7)	
Preeklampsi	Var	3 (21,4)	5 (33,3)	5 (35,7)	0,676
	Yok	11 (78,6)	10 (66,7)	9 (64,3)	
EMR	Var	5 (35,7)	3 (20,0)	5 (35,7)	0,565
	Yok	9 (64,3)	12 (80,0)	9 (64,3)	
Koryoamniyonit	Var	4 (28,6)	0 (0)	1 (7,1)	<b>0,046</b>
	Yok	10 (71,4)	15 (100)	13 (92,9)	
Maternal sigara	Var	0 (0)	1 (6,7)	1 (7,1)	0,602
	Yok	14 (100)	14 (93,3)	13 (92,9)	

DM: DiabetesMellitus, EMR: Erken MembranRıpt ür ü, NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulan poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) gruplarının gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 9'** da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı ve APGAR skoru karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:14)	Beraktant grubu (n:15)	Kalfaktant grubu (n:14)	P
Gestasyonel yaş (hafta)	29,4 ±2,7 (25,0-33,0)	28,9 ±4 (23,0-34,0)	29,9 ±2,6 (24,0-33,0)	0,858
Doğum ağırlığı (gram)	1331 ±426 (760-2070)	1267 ±572 (550-2400)	1345 ±485 (530-2300)	0,860
Anne yaşı (yıl)	28,2 ±5,8 (20,0-38,0)	26,6 ±7,2 (18,0-40,0)	29,6 ±6,9 (18,0-39,0)	0,572
1.dk APGAR skoru	4,5 ±1,1 (3,0-7,0)	4,8 ±1,5 (3,0-7,0)	4,9 ±1,3 (3,0-7,0)	0,655
5.dk APGAR skoru	6,5 ±0,7 (6,0-8,0)	6,5 ±1,0 (5,0-8,0)	6,6 ±1,0 (5,0-8,0)	0,947

Değişkenler ortalama ±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulan poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) grupları arasında ilk üç gün içinde entübe edilen hasta sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı. Yine üç grup uygulanan surfaktan doz sayısı, ilk surfaktan uygulama süresi, ilk üç gün entübasyon sayısı, invaziv ventilasyon, nazal CPAP, O<sub>2</sub> bağımlılık, hastanede kalış süresi, oral beslenmenin ve tam oral beslenmenin başladığı gün açısından karşılaştırıldı. Üç tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 10** ve **tablo 4.11'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre ilk 3 gün içinde entübe olan hasta sayısı sıklığının karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu Sayı (%) (n:14)	Beraktant grubu Sayı (%) (n:15)	Kalfaktant grubu Sayı (%) (n:14)	P
İlk 3 gün içinde entübasyon	3 (21,4)	3 (20,0)	2 (14,3)	0,876

RDS: RespiratuarDistres Sendromu

Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır

**Tablo 4.11.** LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre surfaktan uygulama, entübasyon, ventilasyon, hastanede kalış ve oral beslenme özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:14)	Beraktant grubu (n:15)	Kalfaktant grubu (n:14)	P
İlk Surfaktan Uygulama Saati	5,4 ±7,8 (1,0-26,0)	11,1 ±12,1 (1,0-42,0)	7,1 ±6,9 (1,0-22,0)	0,267
Toplam surfaktan dozu	1,5 ±0,8 (1,0-3,0)	1,6 ±0,7 (1,0-4,0)	1,4 ±0,5 (1,0-2,0)	0,851
İlk 3 gün entübasyon Sayısı	0,4 ±0,9 (0-3,0)	0,3 ±0,6 (0-2,0)	0,4 ±0,9 (0-3,0)	0,915
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)	3,4 ±5,0 (0-15,0)	5,3 ±16,9 (0-66,0)	0,9 ±2,1 (0-7,0)	0,497
Nazal CPAP Süresi (gün)	6,9 ±3,7 (2,0-15,0)	11,0 ±12,3 (1,0-47,0)	6,1 ±5,2 (1,0-21,0)	0,492
O <sub>2</sub> Bağımlılık Süresi (gün)	23,6 ±22,2 (5,0-85,0)	23,1 ±28,7 (3,0-114,0)	20,5 ±20,6 (4,0-72,0)	0,797
Hastanede Kalış Süresi (gün)	36,1 ±23,1 (8,0-85,0)	30,4 ±27,3 (4,0-114,0)	27,6 ±22,0 (4,0-81,0)	0,471
Oral beslenmenin başlandığı gün	0,9 ±0,4 (0-1,0)	0,9 ±0,8 (0-3,0)	0,8 ±0,6 (0-2,0)	0,888
Tam oral beslenmenin başlandığı gün	8,0 ±4,0 (3,0-16,0)	7,0 ±4,0 (3,0-14,0)	7,0 ±3,0 (3,0-14,0)	0,727

Değişkenler ortalama ±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanan poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) grupları arasında uygulanan surfaktan preparatına göre BPD' siz sağkalım, ROP'suz sağkalım, pulmoner hemoraji, PDA, İVK, sepsis, NEK ve mortalite sıklığı arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05). Bulgular tablo 4. 12' de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre morbidite ve mortalite özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler		Poraktant alfa grubu Sayı (%) (n:14)	Beraktant grubu Sayı (%) (n:15)	Kalfaktant grubu Sayı (%) (n:14)	p
Pulmoner hemoraji	Var	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	13 (92,9)	15 (100)	14 (100)	
PDA	Var	6 (42,9)	7 (46,7)	3 (21,4)	0,323
	Yok	8 (57,1)	8 (53,3)	11 (78,6)	
İVK	Var	0 (0)	1 (6,7)	1 (7,1)	0,602
	Yok	14 (100)	14 (93,3)	13 (92,9)	
Sepsis	Var	6 (42,9)	7 (46,7)	5 (35,7)	0,833
	Yok	8 (57,1)	8 (53,3)	9 (64,3)	
NEK	Var	2 (14,3)	1 (6,7)	0 (0)	0,332
	Yok	12 (85,7)	14 (93,3)	14 (100)	
Pnömotoraks	Var	0	0	0	-
	Yok	14 (100)	15 (100)	14 (100)	
Mortalite	Var	4 (28,6)	5 (33,3)	4 (28,6)	0,949
	Yok	10 (71,4)	10 (66,7)	10 (71,4)	
BPD'siz sağkalım	Var	8 (57,1)	9 (60,0)	8 (57,1)	0,984
	Yok	6 (42,9)	6 (40,0)	6 (42,9)	
ROP'suz sağkalım	Var	9 (64,3)	9 (60,0)	9 (64,3)	0,962
	Yok	5 (35,7)	6 (40,0)	5 (35,7)	

BPD: Bronkopulmoner Displazi, İVK: İntraventricüler Kanama, NEK: Nekrotizan Enterokolit, ROP: Prematüre Retinopatisi, PDA: Patent Duktus Arteriozus  
Pearson'ski-kare testi kullanılmıştır.

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanan poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) grupları arasında surfaktan uygulama öncesi, uygulama sonrası 2, 6, 12, 24, 36, 48 ve 72. saat ile 5, 7, 14 ve 28. günlerde kaydedilen FiO<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 13'** te verilmiştir.

**Tablo 4.13.** LISA uygulanan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Fraksiyone İnspiratuar Oksijen değerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:14)	Beraktant grubu (n:15)	Kalfaktant grubu (n:14)	P
Surfaktan öncesi FiO <sub>2</sub>	64,3 ±8,1 (50-80)	65,3 ±7,7 (55-80)	65,4 ±7,7 (55-80)	0,953
2. saat FiO <sub>2</sub>	43,9 ±4,9 (35-55)	48,3 ±5,9 (40-55)	45,4 ±6,3 (40-55)	0,152
6. saat FiO <sub>2</sub>	37,5 ±4,7 (30-45)	42,3 ±7,5 (35-65)	37,9 ±4,3 (25-40)	0,105
12. saat FiO <sub>2</sub>	37,9 ±8,3 (25-55)	38,7 ±4,8 (35-50)	35,7 ±8,5 (25-60)	0,268
24. saat FiO <sub>2</sub>	35,7 ±6,8 (25-50)	40,7 ±10,7 (25-60)	35,0 ±7,3 (25-55)	0,212
36. saat FiO <sub>2</sub>	34,3 ±5,8 (25-45)	38,3 ±8,2 (25-50)	33,6 ±6,6 (25-45)	0,210
48. saat FiO <sub>2</sub>	33,3 ±7,4 (21-45)	36,0 ±7,6 (25-55)	32,5 ±7,0 (25-50)	0,384
72. saat FiO <sub>2</sub>	31,1 ±5,9 (25-40)	34,0 ±6,6 (25-45)	33,6 ±6,5 (25-45)	0,401
5. gün FiO <sub>2</sub>	29,4 ±6,7 (21-45)	30,1 ±6,7 (21-45)	30,0 ±6,4 (25-45)	0,920
7. gün FiO <sub>2</sub>	27,3 ±5,8 (21-40)	27,5 ±5,8 (21-40)	27,1 ±6,0 (21-45)	0,973
14. gün FiO <sub>2</sub>	25,8 ±7,1 (21-40)	26,7 ±7,6 (21-45)	22,2 ±2,1 (21-25)	0,314
28. gün FiO <sub>2</sub>	22,6 ±3,4 (21-30)	24,9 ±7,6 (21-45)	23,7 ±6,9 (21-40)	0,985

Değişkenler ortalama±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmayan poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) gruplarının; doğum şekli, çoğul gebelik durumu, antenatalsteroid kullanımı, gestasyonel DM, EMR, koryoamniyonit ve maternal sigara öyküsü arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Kalfaktant grubunda erkek cinsiyet anlamlı düzeyde daha fazla olup, preeklampsi daha azdır. Bulgular tablo 4. 14' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.14.** LISA uygulanmayan RDS hastalarında verilen surfaktan preparatına göre cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler		Poraktant alfa grubu Sayı(%) (n:8)	Beraktant grubu Sayı(%) (n:7)	Kalfaktant grubu Sayı(%) (n:8)	p
Erkek cinsiyet	Evet	4 (50,0)	3 (42,9)	8 (100)	<b>0,036</b>
	Hayır	4 (50,0)	4 (57,1)	0 (0)	
Sezaryen doğum	Evet	6 (75,0)	5 (71,4)	2 (25,0)	0,083
	Hayır	2 (25,0)	2 (28,6)	6 (75,0)	
Çoğul gebelik	Evet	1 (12,5)	1 (14,3)	5 (62,5)	0,051
	Hayır	7 (87,5)	6 (85,7)	3 (37,5)	
Antenatalsteroid	Kullanılmayan	1 (12,5)	1 (14,3)	1 (12,5)	0,942
	Tek doz	4 (50,0)	2 (28,6)	3 (37,5)	
	Tam doz	3 (37,5)	4 (57,1)	4 (50,0)	
Gestasyonel DM	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	8 (100)	7 (100)	8 (100)	
Preeklampsi	Var	3 (37,5)	4 (57,1)	0 (0)	<b>0,049</b>
	Yok	5 (62,5)	3 (42,9)	8 (100)	
EMR	Var	2 (25,0)	2 (28,6)	4 (50,0)	0,529
	Yok	6 (75,0)	5 (71,4)	4 (50,0)	
Koryoamniyonit	Var	1 (12,5)	1 (14,3)	2 (25,0)	0,778
	Yok	7 (87,5)	6 (85,7)	6 (75,0)	
Maternal sigara	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	8 (100)	7 (100)	8 (100)	

DM: DiabetesMellitus, EMR: Erken MembranR ipt ür ü, NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmayan poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) gruplarının gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Bulgular tablo 4. 15' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.15.** LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı ve APGAR skoru karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:8)	Beraktant grubu (n:7)	Kalfaktant grubu (n:8)	P
Gestasyonel yaş (hafta)	25,4 ±2,6 (23,0-30,0)	27,0 ±3,2 (23,0-31,0)	25,5 ±2,4 (23,0-30,0)	0,489
Doğum ağırlığı (gram)	823 ±345 (500-1510)	880 ±312 (560-1300)	862 ±326 (500-1450)	0,873
Anne yaşı (yıl)	28,9 ±7,8 (18,0-38,0)	34,3 ±6,1 (25,0-42,0)	31,1 ±8,1 (21,0-42,0)	0,358
1.dk APGAR skoru	3,3 ±0,5 (3,0-4,0)	3,4 ±0,5 (3,0-4,0)	3,6 ±1,1 (3,0-6,0)	0,741
5.dk APGAR skoru	5,1 ±0,4 (5,0-6,0)	5,9 ±0,7 (5,0-7,0)	5,4 ±0,7 (5,0-7,0)	0,063

\*Değişkenler ortalama ±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmayan poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) grupları arasında ilk üç gün içinde ekstübe edilen hasta sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı. Yine üç grup uygulanan surfaktan doz sayısı, ilk surfaktan uygulama süresi, ilk üç gün reentübasyon sayısı, ilk ekstübasyon günü, invaziv ventilasyon, nazal CPAP, O<sub>2</sub> bağımlılık, hastanede kalış süresi, oral beslenmenin ve tam oral beslenmenin başladığı gün açısından karşılaştırıldı. Üç tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 16** ve **tablo 4.17'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.16.** LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre ilk 3 gün içinde ekstübe olan hasta sayısı sıklığının karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu Sayı (%) (n:8)	Beraktant grubu Sayı (%) (n:7)	Kalfaktant grubu Sayı (%) (n:8)	P
İlk 3 gün içinde ekstübasyon	5 (62,5)	3 (42,9)	7 (87,5)	0,190

RDS: RespiratuarDistres Sendromu

Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır.



**Tablo 4.17.** LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre surfaktan uygulama, ekstübasyon, reentübasyon, ventilasyon, hastanede kalış ve oral beslenme özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:8)	Beraktant grubu (n:7)	Kalfaktant grubu (n:8)	p
İlk Surfaktan Uygulama Saati	1,1 ±0,4 (1,0-2,0)	1,0 ±0 (1,0-1,0)	5,5 ±12,7 (1,0-37,0)	0,631
Toplam surfaktan dozu	2,4 ±0,9 (1,0-3,0)	2,4 ±1,1 (1,0-4,0)	1,8 ±1,0 (1,0-3,0)	0,365
İlk 3 Gün Reentübasyon Sayısı	2,1 ±1,1 (0-3,0)	2,4 ±1,4 (1,0-4,0)	2,1 ±1,4 (0-4,0)	0,889
İlk ekstübasyon günü	2,6 ±2,6 (1,0-8,0)	4,3 ±3,9 (1,0-12,0)	3,4 ±5,2 (1,0-16,0)	0,440
İnvaziv Ventilasyon Süresi (gün)	5,1 ±5,4 (1,0-17,0)	4,1 ±3,9 (1,0-12,0)	6,3 ±5,6 (1,0-16,0)	0,798
Nazal CPAP Süresi (gün)	10,4 ±17,1 (0-52,0)	10,3 ±13,5 (0-35,0)	13,3 ±14,2 (0-33,0)	0,883
O <sub>2</sub> Bağımlılık Süresi (gün)	30,4 ±37,3 (4,0-111,0)	23,0 ±22,0 (4,0-66,0)	27,6 ±27,7 (4,0-80,0)	0,655
Hastanede Kalış Süresi (gün)	32,5 ±38,5 (4,0-111,0)	26,3 ±24,5 (4,0-70,0)	30,5 ±31,8 (4,0-84,0)	0,935
Oral beslenmenin başladığı gün	1,9 ±1,5 (0-4,0)	1,1 ±0,4 (1,0-2,0)	1,3 ±0,9 (0-3,0)	0,498
Tam oral beslenmenin başladığı gün	12,0 ±9,0 (4,0-21,0)	8,0 ±4,0 (4,0-11,0)	17,0 ±9,0 (8,0-26,0)	0,397

\*Değişkenler ortalama ±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmayan poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) grupları arasında uygulanan surfaktan preparatına göre BPD' siz sağkalım, ROP'suz sağkalım, pulmoner hemoraji, PDA, İVK, sepsis, NEK ve mortalite sıklığı arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05). Bulgular tablo 4. 18' de verilmiştir.

**Tablo 4.18.** LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre morbidite ve mortalite özelliklerinin karşılaştırması

Değişkenler		Poraktant alfa grubu Sayı (%) (n:8)	Beraktant grubu Sayı (%) (n:7)	Kalfaktant grubu Sayı (%) (n:8)	p
Pulmoner hemoraji	Var	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	-
	Yok	8 (100)	6 (85,7)	8 (100)	
PDA	Var	5 (62,5)	3 (42,9)	5 (62,5)	0,323
	Yok	3 (37,5)	4 (57,1)	3 (37,5)	
İVK	Var	2 (25,0)	1 (14,3)	2 (25,0)	0,848
	Yok	6 (75,0)	6 (85,7)	6 (75,0)	
Sepsis	Var	7 (87,5)	4 (57,1)	7 (87,5)	0,833
	Yok	1 (12,5)	3 (42,9)	1 (12,5)	
NEK	Var	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)	-
	Yok	8 (100)	7 (100)	5 (62,5)	
Pn ömotoraks	Var	0	0	0	-
	Yok	8 (100)	7 (100)	8 (100)	
Mortalite	Var	5 (62,5)	4 (57,1)	6 (75,0)	0,754
	Yok	3 (37,5)	3 (42,9)	2 (25,0)	
BPD'siz sağkalım	Var	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	-
	Yok	8 (100)	6 (85,7)	8 (100)	
ROP'suz sağkalım	Var	3 (37,5)	3 (42,9)	1 (12,5)	0,384
	Yok	5 (62,5)	4 (57,1)	7 (87,5)	

BPD: Bronkopulmoner Displazi, İVK: İntraventricüler Kanama, NEK: Nekrotizan Enterokolit, ROP: Prematüre Retinopatisi, PDA: Patent Duktus Arteriozus  
Pearson'ski-kare testi kullanılmıştır

İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmayan poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) grupları arasında surfaktan uygulama öncesi, uygulama sonrası 2, 6, 12, 24, 36, 48 ve 72. saat ile 5, 7, 14 ve 28. günlerde kaydedilen FiO<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p>0,05). Bulgular **tablo 4. 19'** da verilmiştir.

**Tablo 4.19.** LISA uygulanmayan RDS hastalarında uygulanan surfaktan preparatına göre zaman içerisinde Fraksiyone İspiratuar Oksijen değerinin karşılaştırması

Değişkenler	Poraktant alfa grubu (n:8)	Beraktant grubu (n:7)	Kalfaktant grubu (n:8)	P
<b>Surfaktan öncesi FiO<sub>2</sub></b>	67,5 ± 8,9 (55-80)	67,9 ± 7,6 (60-80)	65,0 ± 11,0 (50-80)	0,798
<b>2. saat FiO<sub>2</sub></b>	46,3 ± 5,2 (40-50)	46,4 ± 5,6 (40-55)	46,3 ± 6,4 (35-55)	0,999
<b>6. saat FiO<sub>2</sub></b>	40,6 ± 9,8 (30-55)	37,9 ± 12,5 (25-60)	41,5 ± 10,5 (27-65)	0,472
<b>12. saat FiO<sub>2</sub></b>	35,6 ± 7,3 (25-45)	41,4 ± 7,5 (30-50)	37,1 ± 8,0 (27-50)	0,342
<b>24. saat FiO<sub>2</sub></b>	36,3 ± 6,4 (25-45)	34,3 ± 7,9 (25-45)	38,1 ± 5,3 (30-45)	0,555
<b>36. saat FiO<sub>2</sub></b>	35,3 ± 6,7 (27-45)	38,6 ± 4,8 (30-45)	33,6 ± 6,6 (25-45)	0,383
<b>48. saat FiO<sub>2</sub></b>	36,3 ± 6,4 (25-45)	42,1 ± 8,1 (30-55)	41,3 ± 8,3 (30-55)	0,339
<b>72. saat FiO<sub>2</sub></b>	36,3 ± 7,4 (25-50)	39,3 ± 14,3 (25-70)	38,8 ± 4,4 (30-45)	0,421
<b>5. gün FiO<sub>2</sub></b>	38,6 ± 8,7 (25-50)	36,0 ± 8,6 (21-45)	40,3 ± 9,0 (27-55)	0,825
<b>7. gün FiO<sub>2</sub></b>	38,6 ± 8,4 (25-50)	32,0 ± 7,8 (25-45)	40,0 ± 5,4 (30-45)	0,214
<b>14. gün FiO<sub>2</sub></b>	30,0 ± 8,6 (25-40)	33,3 ± 8,3 (25-40)	35,2 ± 13,0 (21-50)	0,834
<b>28. gün FiO<sub>2</sub></b>	28,3 ± 6,4 (25-35)	23,7 ± 2,0 (21-25)	30,0 ± 8,6 (25-40)	0,304

\*Değişkenler ortalama±ss (min-max) olarak ifade edilmiştir.  
Kruskall Wallis testi kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

RDS, surfaktan eksikliği ve akciğer immatüritesinin bir sonucu olarak atelektaziye yol açan terminal solunum ünitelerinin hava-sıvı interfazında artan yüzey gerilimi, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve belirgin pulmoner inflamatuvar yanıt nedeniyle potansiyel akciğer hasarına yol açan klinik bir tablodur. Akciğer immatüritesi yetersiz pulmoner surfaktan üretimi ile ilişkili olduğundan, RDS preterm bebeklerde en sık görülen solunum sıkıntısı nedenidir. RDS insidansı gestasyonel yaşın azalmasıyla artar ve gestasyonun 30. haftasından önce doğan bebekler RDS için büyük risk altındadır (231). RDS' nin tedavisinde uygun prenatal ve postnatal bakım ve yeterli solunum desteğinin sağlanması gerekmektedir. Prenatal dönemde RDS önlenememişse tedavinin en önemli kısmını surfaktan replasmanı oluşturur. Bu nedenle RDS hastalarına uygulanacak surfaktan preparatı, verilme zamanı, verilme tekniği ve dozu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (232).

Hayvan dokularından elde edilen ya da sentetik olarak üretilen birçok surfaktan geliştirilmiş ve test edilmiştir (6). Her iki yüzey surfaktan preparatı türü de etkili olmasına rağmen, doğal surfaktanların klinik çalışmalarda sentetik preparatlara göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (197, 233, 234). Doğal surfaktanların sentetik preparatlara göre, preterm bebeklerde daha düşük fraksiyone inspirasyon oksijen konsantrasyonu ve ventilatör basınç ihtiyacı, azalmış mortalite ve düşük RDS komplikasyon oranlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (231). Poraktant alfa, kalfaktant ve beraktant, yapılan klinik çalışmalardan sonra ABD ve ülkemizde lisanslı olarak kullanılan üç doğal surfaktan preparatıdır (10-12).

2012 yılında Dizdar ve arkadaşları tarafından yapılan gestasyonel yaşları 37 hafta altındaki pretermeleri içeren bir çalışmada, poraktant alfa tedavisi verilen infantlarda beraktant tedavisi verilenlere göre FiO<sub>2</sub> ihtiyacının 1, 3 ve 5. günlerde belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (17).

Malloy ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan gestasyonel yaşları 23-36 hafta preterm bebekleri içeren poraktant alfa ve beraktantın karşılaştırıldığı çalışmada; poraktant alfa uygulanan RDS' li bebeklerin FiO<sub>2</sub> gereksinimlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (14).

Speer ve arkadaşları tarafından yapılan doğum ağırlığı 700-1500 gr arasında olan bebeklerin dâhil edildiği, poraktant alfa ve beraktantın karşılaştırıldığı çok merkezli bir

çalışmada; poraktant alfa ile beraktanta göre hastaların oksijen desteğinden daha hızlı bir şekilde ayrıldığı ve daha düşük  $FiO_2$  gereksinimi olduğu bildirilmiştir (13).

Ramanathan ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada katılan bebeklerin doğum ağırlıklarının 750-1750 gr arasında ve gestasyonel yaşlarının 35 haftanın altında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, beraktant 100 mg/kg, poraktant alfa 100 mg/kg veya 200 mg/kg başlangıç dozu uygulanan üç ayrı grup karşılaştırılmış; 100 mg/kg veya 200 mg/kg başlangıç dozu uygulanan poraktant alfa gruplarının  $FiO_2$  gereksiniminin, beraktant uygulanan gruptan daha düşük olduğu saptanmıştır (4).

Yukarıda geçen dört çalışmanın üçünde poraktant alfa başlangıç dozu 200 mg/kg' dır. Ramanathan ve arkadaşlarının çalışmasında ise 200 mg/kg veya 100 mg/kg verilen iki ayrı poraktant alfa grubu oluşturulmuştur. Bu dört çalışmanın hepsinde beraktant başlangıç dozu 100 mg/kg olarak uygulanmıştır. Her dört çalışmada da poraktant alfa uygulanan RDS' li bebeklerin  $FiO_2$  gereksinimlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Baroutis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, poraktant alfa ve beraktant tedavisinin başlangıç dozları 100 mg/kg olarak belirlenmiş olup, grupların  $FiO_2$  değerleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (15).

Hasting ve arkadaşları tarafından yapılan kalfaktant ve beraktantın karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada; ilk 72 saatte ortalama  $FiO_2$  gereksinimleri, bakımından her iki ajanın benzer olduğu bildirilmiştir (18). Bu çalışmada kullanılan başlangıç ve tekrar dozları beraktant için 100 mg/kg, kalfaktant için 105 mg/kg olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda gestasyonel yaşları 35 hafta ve altındaki pretermler çalışmaya dâhil edilmiş olup poraktant alfa, kalfaktant ve beraktant başlangıç dozları 200 mg /kg, tekrar dozları 100mg/kg olarak belirlendi. Çalışmamızda, farklı üç doğal surfaktan tedavisini eşit dozlarda alan prematür bebeklerin 28 gün boyunca belirlenmiş zaman noktalarındaki (2, 6, 12, 24, 36, 48, 72. saatler, 5, 7, 14, 28. günler)  $FiO_2$  gereksinimleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Bizim bu çalışmamızın sonucu daha önceki çalışmalarda  $FiO_2$  ihtiyacı ile ilgili poraktant alfa lehine olan bu farklılığın poraktant alfa grubuna uygulanan başlangıç dozunun daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Speer ve arkadaşları tarafından yapılan 10 günlük izlem çalışmasında, poraktant alfa tedavisinin ilk 24 saatteki MAP gereksiniminde beraktant tedavisine göre anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (13). Baroutis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, poraktant alfa

ve beraktant tedavisi verilen iki grubun MAP gereksinimleri arasında fark saptanmamıştır (15). Bizim çalışmamızda, üç surfaktan molekülünün MAP gereksinimi üzerine etkilerinde anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu FiO<sub>2</sub> gereksiniminde olduğu gibi, MAP gereksiniminin de bu üç ilacın kullanımı sırasındaki doz farklılığına bağlı değişebileceğini bizlere düşündürmüştür.

Trembath ve arkadaşları tarafından yapılan poraktant alfa, kalfaktant ve beraktantın karşılaştırıldığı bir çalışmada, üç grubun pnömotoraks açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da, söz edilen çalışmanın bulguları ile uyumlu olarak pnömotoraks gelişimi açısından üç grup arasında fark saptanmadı.

Poraktant alfa başlangıç dozu 200 mg/kg, beraktant başlangıç dozu 100 mg/kg olan üç çalışmada (13, 14, 17), poraktant alfa ve beraktantın eşit dozlarda verildiği iki çalışmada (4, 15), IVK görülme sıklığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca poraktant alfa ve kalfaktantın karşılaştırıldığı bir çalışmada yine IVK görülme sıklığı arasında anlamlı fark görülmemiştir (19). Bizim çalışmamızın sonuçları da, bu üç tedavi seçeneğinin intraventriküler kanama gelişimi açısından farklılık göstermediği bulgusunu desteklemektedir.

Malloy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PDA görülme sıklığı beraktanta göre poraktant alfa grubunda anlamlı düzeyde daha azdı (14). Aynı şekilde yapılan farklı iki çalışmada ise PDA görülme sıklığı arasında anlamlı fark yoktu (13, 17). Poraktant alfa ve beraktantın eşit dozlarda verildiği iki çalışmada PDA görülme sıklığı arasında yine anlamlı fark yoktu (4, 15). Jeon ve arkadaşlarının poraktant alfa ve kalfaktantı karşılaştıran çalışmasında da PDA görülme sıklığı arasında anlamlı fark yoktu (19). Bizim çalışmamızın sonuçları, bu üç tedavi seçeneğinin PDA gelişimi açısından anlamlı bir farklılık göstermediği bulgusunu desteklemektedir. Çalışmaların çoğunda PDA görülme sıklığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirtilse de konuyla ilgili geniş çaplı ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Malloy ark, Speer ark ve Ramanathan ark. tarafından yapılan üç farklı çalışmada poraktant alfa ve beraktant arasında pulmoner hemoraji görülme sıklığında anlamlı fark bulunmamıştır (4, 13, 14). Jeon ve arkadaşlarının poraktant alfa ve kalfaktantı karşılaştıran çalışmasında pulmoner hemoraji görülme sıklığı poraktant alfa grubunda anlamlı düzeyde artmıştır (19). Bizim çalışmamızda, bu üç tedavi seçeneğinde pulmoner hemoraji gelişiminde farklılık görülmedi. Dizdar ve ark, Speer ve ark. , Malloy ve ark. tarafından poraktant alfa ve beraktantı karşılaştıran üç farklı çalışmada sepsis görülme sıklığında anlamlı fark bulunmamıştır (13, 14, 17). Jeon ve arkadaşlarının çalışmasında ise sepsis poraktant alfa

grubunda daha fazla gözlenmiştir (19). Bizim çalışmamızda her üç grupta sepsis sıklığında farklılık yoktu. Çalışmamızın bulguları Jeon ve ark. tarafından belirtilen pulmoner hemoraji ve sepsis sıklığındaki kalfaktant lehine olan farklılığın çalışmadaki kısıtlı hasta sayısına bağlı olabileceğini ve bunun için yeterli örneklem sayısını sağlayacak ek randomize kontrolü araştırmalara ihtiyaç olduğunu bizlere düşündürmüştür.

Poraktant alfa başlangıç dozu 200 mg/kg, beraktant başlangıç dozu 100 mg/kg olan bir çalışmada, poraktant alfa ve beraktantın eşit dozlarda verildiği bir çalışmada ve poraktant alfanın, kalfaktanttan daha yüksek dozda verildiği başka bir çalışmada ROP görülme sıklığı arasında anlamlı fark yoktu (14, 15, 19). Bizim çalışmamızın sonuçlarında da bu üç tedavi seçeneğinde ROP' suz sağkalımda farklılık görülmemiştir.

Malloy ve ark, Speer ve ark, Baroutis ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda poraktant alfa ve beraktantın BPD görülme sıklığı arasında anlamlı fark yoktu (13-15). Dizdar ve arkadaşlarının 2012 yılındaki yayınında BPD' siz sağ kalım poraktant alfa grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (17). Jeon ve arkadaşlarının çalışmasında BPD görülme sıklığı poraktant alfa grubunda kalfaktanta göre daha fazla gözlenmişti (19). Üç surfaktan molekülünün karşılaştırıldığı bir çalışmada ise bu üç preparat arasında BPD gelişme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (21). Bizim çalışmamızın sonuçları, bu üç tedavi seçeneğinin BPD' siz sağ kalım açısından farklılık göstermediği yönündedir. Farklılığın görüldüğü çalışmalarda örneklem sayısının azlığı, surfaktanın uygulama yöntemi veya kullanılan farklı dozlar buna yol açmış olabilir. Bununla beraber bu konuda daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

RDS tedavisi sırasında NEK gelişimini değerlendiren Dizdar ve ark, Jeon ve ark. , Baroutis ark. tarafından yapılan çalışmalarda tedavi seçenekleri arasında fark bulunmamıştır (15, 17, 19). Bizim çalışmamızda da her üç grupta NEK sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Yapılan çok merkezli çalışmalarda 500-1500 gram arasında doğan bebeklerde ortalama NEK sıklığı %7 civarındadır (235). Bu yüzden biz bu konuda vaka sayısını mümkün olduğunca büyük tutan daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Poraktant alfa başlangıç dozunun beraktanttan daha yüksek olduğu Dizdar ve ark, Speer ve ark. , Malloy ve arkadaşlarının çalışmalarında; ayrıca poraktant alfa ve beraktantın eşit dozlarda verildiği iki çalışmada mortalite sıklığı arasında anlamlı fark yoktur (4, 13-15, 17). Ramanathan ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada poraktant alfa

başlangıç dozu 200 mg/kg olan grupta beraktant ve poraktant alfa başlangıç dozu 100 mg/kg olan gruplara göre mortalitenin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (4). Ramanathan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı poraktant alfa başlangıç dozu 200 mg/kg, kalfaktant başlangıç dozu 105 mg/kg ve beraktant başlangıç dozu 100 mg/kg olan başka bir çalışmada yine poraktant alfa grubunda mortalite oranları kalfaktant ve beraktanta göre daha düşüktür. Üç preparatın aynı dozlarda verildiği Trembath ve arkadaşlarının çalışmasında ise mortalite sıklığı her üç grupta benzerlik göstermiştir (20, 21). Poraktant alfa ve kalfaktantın karşılaştırıldığı Jeon ve arkadaşlarının çalışmasında yine mortalite sıklığı benzerdir (19). Bizim çalışmamızın sonuçları, bu üç tedavi seçeneğinin mortalite sıklığında farklılık göstermediği yönündedir. Bazı çalışmalarda poraktant alfa grubunda mortalite daha az görülmüştür. Bu durum bu çalışmalardaki poraktant alfa başlangıç dozunun farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Baroutis ve arkadaşları 2003 yılındaki çalışmalarında, poraktant alfa tedavisi verilen infantların oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimlerinin ve entübe gün sayısının beraktant tedavisi verilenlerden daha kısa olduğunu bildirmiştir (15). Malloy ve arkadaşlarının çalışmasında, poraktant alfa ve beraktant tedavisi verilen hastalarda, entübe gün sayısı, yeniden entübasyon gerekliliği açısından fark olmadığı bulunmuştur (14). Ramanathan ve arkadaşları, 200 mg/kg poraktant alfa tedavisinin oksijen desteğinin beraktant tedavisindekinden daha hızlı bir şekilde kesilebilmesine olanak sağladığını belirtmiştir (4). Dizdar ve arkadaşları çalışmalarında, ilk üç gün içinde ekstübasyonun poraktant alfa grubunda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda, üç tedavi grubu arasında, hastaların invaziv ventilasyon süresi, ilk üç gün entübasyon sayısı, ilk üç gün içinde ekstübe edilen hasta sayısı, ilk ekstübasyon süresi, nazal CPAP süresi, O<sub>2</sub> bağımlılık süreleri açısından farklılık görülmemiştir. Diğer çalışmalarda akciğer fonksiyonlarındaki iyileşmenin poraktant alfa lehine olması uygulanan ilk dozun yüksekliğine bağlanabilir. Önceki çalışmalarla birlikte bizim çalışmamızın sonuçları surfaktant preparatlarını eşit dozlarda karşılaştıran daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu bizlere göstermiştir.

Baroutis ve arkadaşları 2003 yılındaki çalışmasında, poraktant alfa tedavisi verilen infantların hastanede kalış sürelerinin beraktant tedavisi verilenlerden daha kısa olduğunu bildirmiştir (15). Dizdar ve arkadaşlarının çalışmalarında, oral beslenmeye başlama, tam oral beslenmeye geçiş ve hastanede kalış sürelerinin poraktant alfa ve beraktant için benzer olduğu



saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda, üç tedavi grubunda, hastanede kalış süresi, oral beslenmeye başlama ve tam oral beslenmeye geçiş süreleri açısından farklılık görülmedi.

Malloy ve arkadaşları beraktant ile tedavi edilen grupta poraktant alfa' ya göre ek doz gereksiniminin daha fazla olduğunu saptamıştır (14). Ramanathan ve arkadaşları, 200 mg/kg poraktant alfa tedavisinin ek doz gereksiniminin beraktant tedavisindeki ek doz gereksiniminden daha az olduğunu göstermiştir (4). Dizdar ve arkadaşları çalışmalarında, beraktant ile tedavide kullanılan ortalama surfaktan doz sayısının poraktant alfa grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. (17). Jeon ve arkadaşların çalışmasında poraktant alfa ve kalfaktant tedavisi verilen hastalarda, surfaktan doz tekrarının benzer olduğu gözlenmiştir (19). Zayek ve arkadaşları, poraktant alfa ve kalfaktant tedavisi verilen hastalarda ortalama surfaktan doz sayısının gestasyonel yaşı 24 haftanın altında olanlarda kalfaktant grubunda anlamlı oranda daha yüksek, gestasyonel yaşı 29 ile 32 hafta arasında olanlarda ise poraktant alfa grubunda anlamlı oranda daha yüksek saptamış. Diğer gestasyonel yaş gruplarında anlamlı farklılık saptamamıştır (10). Bizim çalışmamızda, üç tedavi grubu arasında, uygulanan preparatın toplam dozunda anlamlı farklılık görülmemiştir. Bazı çalışmalarda beraktant toplam doz sayısının yüksek olmasının ana nedeni daha düşük başlangıç dozunda verilmesi olabilir.

Önceki çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, üç surfaktan molekülünün bir arada karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların çok az sayıda olduğu ve yapılan çalışmalarda poraktant alfanın daha etkin bir ilaç olduğu izlenimi edinilmektedir. Ancak, yapılan az sayıda çalışmanın çoğunda poraktant alfa ilk dozu yüksek (200 mg/kg) tutulmuştur. Poraktant alfanın avantajlı bir ilaç olarak görünmesinin nedeni bu yüksek doz uygulaması olabilir (236).

Poraktant alfa, beraktant ve kalfaktantın klinik düzelleme ve komplikasyon sıklığı üzerine etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları, bu üç preparatın daha fazla kontrollü randomize çalışmalarla karşılaştırılması gerektiğini bize göstermektedir. Bu üç preparatı bir arada karşılaştıran az sayıda çalışma vardır ve olan çalışmaların örneklemeleri oldukça küçüktür. Yenidoğan döneminde özellikle prematürite, yenidoğanın fizyolojik sınırlarının çok dar olduğu bir dönemdir. Bu hastalarda prenatal, natal ve postnatal dönemde küçük çevresel ve/veya fizyolojik değişikliklerin beklenenden çok daha çarpıcı sonuçlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, çalışmaya dâhil edilecek grupların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin eşleştirilmesi sırasında daha hassas davranmak çok önemli bir

gereklilik gibi görünmektedir. Çok sayıda faktörün klinik süreçte belirleyici olduğu RDS gibi bir hastalık tablosunun tedavisinde kullanılan ajanların karşılaştırılabilmesi için, hasta seçiminde ve süreç yönetiminde azami düzeyde hassasiyet gösteren ve örneklem sayısını mümkün olduğunca büyük tutan randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6.SONUÇLAR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Kliniği'nde RDS nedeniyle çeşitli surfaktan preparatları uygulanan 66 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Hastaların %33'üne (n=22) poraktant alfa, %33'üne (n=22) beraktant, %33'üne (n=22) kalfaktant preparatı uygulanmıştır.
- Poraktant alfa (n=22), beraktant(n=22) ve kalfaktant(n=22) kullanılan RDS hastalarının cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, antenatalsteroid kullanımı, gestasyonel DM, preeklampsi, EMR, koryoamniyonit ve maternal sigara öyküsü arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).
- İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulan poraktant alfa (n=14), beraktant (n=15), kalfaktant (n=14) gruplarının; cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, antenatalsteroid kullanımı, gestasyonel DM, preeklampsi, EMR ve maternal sigara öyküsü arasında anlamlı fark olmayıp ( $p>0,05$ ), koryoamniyonit poraktant alfa grubunda anlamlı düzeyde daha fazlaydı.
- İlk surfaktan LISA yöntemiyle uygulanmayan poraktant alfa (n=8), beraktant (n=7), kalfaktant (n=8) gruplarının; doğum şekli, çoğul gebelik durumu, antenatalsteroid kullanımı, gestasyonel DM, EMR, koryoamniyonit ve maternal sigara öyküsü arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Kalfaktant grubunda erkek cinsiyet anlamlı düzeyde daha fazla olup, preeklampsi daha azdı.
- Poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant uygulanan hastaların gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, anne yaşı, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).
- Üç tedavi grubu arasında aynı dozlar uygulandığında RDS tedavisinde etkinlik ve güvenilirlik benzerdi ( $p>0,05$ ).
- RDS hastalarına uygulanan surfaktan preparatına göre ilk surfaktan uygulama yönteminin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ).
- Proaktant alfa, beraktant ve kalfaktant uygulanan hastaların ilk 3 gün içinde entübe ve ekstübe edilen hasta sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. ( $p>0,05$ ).

- Poraktant alfa, beraktant ya da kalfaktant uygulanan hastaların surfaktan uygulama öncesi, surfaktan uygulandıktan sonra 2, 6, 12, 24, 48 ve 72. saat, 5, 7, 14 ve 28. günlerde kaydedilen  $FiO_2$  değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).
- Her üç grupta da uygulama öncesi, uygulama sonrası 2, 6, 12, 24, 48 ve 72.saat MAP değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).
- RDS hastalarına uygulanan surfaktan preparatına göre BPD' siz sağkalım, ROP'suz sağkalım, pulmoner hemoraji, PDA, İVK, sepsis, NEK ve mortalite sıklığı arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).
- Bu üç preparatın karşılaştırılmasında daha destekli verilerin sağlanabilmesi için hasta seçiminde ve süreç yönetiminde azami düzeyde hassasiyet gösteren ve örneklem sayısını mümkün olduğunca büyük tutan ek randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):95-100.
2. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;123:757–766.
3. Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, Eds. *Avery's diseases of newborn.* 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:633-57.
4. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004;21:109–119.
5. Ramanathan R. Animal-derived surfactants: where are we? The evidence from randomized, controlled clinical trials. *J Perinatol* 2009;29( Suppl 02):S38–S43.
6. Soll RF ve McQueen MC: *Effective Care of the Newborn Infant.* Oxford University Press; Oxford, 325-358, 1992. .
7. Soll RF ve Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD000144, 2001. .
8. Jobe AH. Which surfactant for treatment of respiratory-distress syndrome. *Lancet,* 355(9213):1380-1381, 2000. .
9. Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs,* 51:226-237, 1996. .
10. Zayek MM, Eyal FG, Smith RCJTJoPP, Therapeutics. Comparison of the Pharmacoeconomics of Calfactant and Poractant Alfa in Surfactant Replacement Therapy. 2018;23(2):146-51.
11. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGKJTPA. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. 2018;53(Supp: 1):45-54.
12. Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, Corbet AJ, Adams JM, James LS. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory

Beractant and poractant in respiratory distress syndrome. Ross Collaborative Surfactant Prevention Study Group. *Pediatrics*, 85:1092-1102, 1990. .

13. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkotter E, Roll C, Hanssler L ve ark. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 72(1):F8-13, 1995.
14. Malloy CA, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*, 94(6):779-784, 2005. .
15. Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papatoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*, 162(7-8):476-480, 2003.
16. Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate*, 87:317-322, 2005. .
17. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdevi O, Uras N, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. 2012;29(02):95-100.
18. Hastings LK, Renfro WH, Sharma RJAjoh-sp. Comparison of beractant and calfactant in a neonatal intensive care unit. 2004;61(3):257-60.
19. Jeon GW, Oh M, Sin JBJYmj. Efficacy of surfactant-TA, calfactant and poractant alfa for preterm infants with respiratory distress syndrome: a retrospective study. 2015;56(2):433-9.
20. Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FJJoP. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. 2013;33(2):119-25.
21. Trembath A, Hornik CP, Clark R, Smith PB, Daniels J, Laughon MJTJop. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. 2013;163(4):955-60. e1.
22. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company; .pp. 429-452. 1994.
23. Avery Mary Ellen, Mead Jere. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. ; 97:517. 1959.
24. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe TJTL. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. 1980;315(8159):55-9.

25. RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant-Expert Consult, 9th edn, Elsevier Health Sciences, 2011:1075-1092.2011.
26. Jobe AH. Lung development. In: Fanaroff AA MRe, Neonatal-perinatal Medicine (6th ed). Mosby Year Book, St. Louis 1997, pp 991-1009.]. 1997.
27. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. *Acta pathol Jpn* 1993 43:347-359.1993.
28. TB Zeltner, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology. *Respiration physiology*. 1987; 67(3):269-282.1987.
29. Burri PH: Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In McDonald JA, editor: Lung growth and development, New York, 1997, Marcel Dekker 1997.
30. JD Crapo, BE Barry, P Gehr, M Bachofen, ER Weibel. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *The American review of respiratory disease*. 1982; 126(2):332-337. 1982.
31. Whitsett JA, Wert SE, Trapnell BC. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth. *Hum Mol Genet*.2004;13:207-215. 2004.
32. AA Hislop, JS Wigglesworths, R Desai. Alveolar development in the human fetus and infant. Early human development. 1986; 13(1):1-11. 1986.
33. C Langston, K Kida, M Reed, WM Thurlbeck. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *The American review of respiratory disease*. 1984; 129(4):607-613.1984.
34. BW Kramer, S Kallapur, J Newnham, AH Jobe: Prenatal inflammation and lung development. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009; 2-7.
35. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1980 Apr;65(4):735-9.
36. DiMaio M, Gil J, Ciurea D, Kattan M. Structural maturation of the human fetal lung: a morphometric study of the development of air-blood barriers. *Pediatr Res*. 1989 Aug;26(2):88-93.
37. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Jan;82(1):F69-74.
38. Grover TR, Parker TA, Zenge JP, Markham NE, Kinsella JP, Abman SH. Intrauterine hypertension decreases lung VEGF expression and VEGF inhibition causes pulmonary hypertension in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003 Mar;(3):L508-517.

39. Jobe Aaron H. Lung Development and Maturation In: Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin's (eds) Neonatal-Perinatal Medicine. 9th ed. Vol.1 St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier (Mosby); 2011:1106-1115.
40. Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(1):9-14.
41. Kishore U, Reid KB. Structures and functions of mammalian collectins. *Mammalian Carbohydrate Recognition Systems*: Springer; 2001. p. 225-48.
42. Enhorning GJC. Surfactant in airway disease. 2008;133(4):975-80.
43. Soll R, Özek EJCDoSR. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. 2010(1).
44. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll RJCdosr. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. 2007(4).
45. F. O. Solunum Sıkıntısı ve Respiratuar Distres Sendromu: Dağoğlu T, Ovalı F. . 2007 331-46. .
46. Korfhagen TR, Bruno MD, Ross GF, Huelsman KM, Ikegami M, Jobe AH, et al. Altered surfactant function and structure in SP-A gene targeted mice. 1996;93(18):9594-9.
47. Ikegami M, Korfhagen T, Bruno M, Whitsett J, Jobe AJAJoP-LC, Physiology M. Surfactant metabolism in surfactant protein A-deficient mice. 1997;272(3):L479-L85.
48. Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, et al. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. 1999;180(6):2009-13.
49. Mallory Jr GJPr. Surfactant proteins: role in lung physiology and disease in early life. 2001;2(2):151-8.
50. Fraga MV, Guttentag S. Lung development: embryology, growth, maturation, and developmental biology. *Avery's Diseases of the Newborn*: Elsevier; 2012. p. 571-83.
51. Ramanathan RJJop. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. 2006;26(S1):S51.
52. Schwartz RM LA, Scanlon JW, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 1994; 33(21): 1476-80.
53. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol*. 1993. 20: 683-96 p.



54. Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. *Clin Perinatol* 1993; 20: 791-811. 1993.
55. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860-3.1994.
56. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *2005;146(3):370-5.*
57. Hamvas A. Pathophysiology and Management of Respiratory Distress Syndrome. In: Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin's (eds) *Neonatal-Perinatal Medicine*. 9th ed. Vol.1 St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier (Mosby); 2011:1106-1115. .
58. Jackson JC. Respiratory Distress In The Preterm Infant. In: Avery's *Diseases of the Newborn*. 9th Ed. Avery GB, Toeusch HW, Ballard RA (Eds).WB. Saunders Company, Philadelphia, 2012; 633-646.
59. MW Beresford, NJ Shaw. Bronchoalveolar lavage surfactant protein A, B, and D concentrations in preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome receiving natural and synthetic surfactants. *Pediatric research*. 2003; 53(4):663-670. .
60. Noguee LM, Wert SE, Proffit SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:973-81.
61. Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 271-282. .
62. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 2005; 87: 283-287. .
63. Kirkland, J.B, Bray. T.M. The Effect of 3-methyl indole on the Quantity and Functional Quality of Lung Surfactant. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1988; 66 (7): 895-900.
64. Mendelsohn, C.R. Boggaram, V. Hormonal Control of the Surfactant System in Fetal Lung. *Annu. Rev. Physiol.* 1991; 53: 415-40.
65. Haddad, I.Y. Holm, B.A. Hlavaty, L. Matalon, S. Dependence of Surfactant Function on Extracellular pH: Mechanisms and Modifications. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76 (2): 657-62.
66. JA Whitsett, TE Weaver. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(26):2141-2148. .
67. G Dranoff, AD Crawford, M Sadelain, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264(5159):713-716. .

68. Barry. D. Neonatology In the 1990's: Surfactant Replacement Therapy Becomes a Reality. *Clinical Pediatrics*. 1991; 30 (3), 167-72.
69. Yurdakök, M.: RDS ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Çevik N (ed). *Katkı pediatri dergisi Neonatan Respiratuvar Distres Özel Sayısı* 1991;12:299-370.
70. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA et al. VLBW outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. January 1993-December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(6): 1632-9.
71. Aaron Hamvas, MD. Inherited Surfactant Protein-B Deficiency and Surfactant Protein-C Associated Disease: Clinical Features and Evaluation. *Semin Perinatol* 2006; 30(6); 316-26.
72. Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2012;32(10):780-5.
73. Valls i Soler A, Pijoán JI, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J; Comité Directivo de EuroNeoStat. EuroNeoStat. A European information system on the outcomes of care for extremely low birthweight infants. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 1-4.
74. AA Fanaroff, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007; 196(2):147. e141-147. e148.
75. Rodrigues RJ MR, 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. .
76. Kumar V, Abbas A, Fausto NJGTK. Hastalığın Patolojik Temeli. 7. baskı. 2009:90-303.
77. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 1978 12:249-55. .
78. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Prematurity and Intrauterine Growth Restriction. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edition W.B. Saunders Company. 2011; 555-564.
79. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H, Waldemar A. Carlo Prematurity and Intrauterine Growth Restriction. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th edition 2015; 821-830.
80. Can G., Coban A., İnce Z.. Yenidoğan ve Hastalıkları . İn 'O. Neyzi, T. Ertuğrul (eds). 'Pediatriden cilt I ' Nobel Tıp Kitabevleri, İST., 2002: 296-431

81. McElrath TF, Colon I, Hecht J, Tanasijevic MJ, Norwitz ER. Neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and an assay for surfactant-toalbumin ratio. *Obstet Gynecol.* 2004;103:463-468. .
82. Stoll BJ, Kliegman RM, The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 498-504. .
83. Prematüre ve sorunlarına genel bakış, Hayata prematüre başlayanlar, ed. Nurullah Okumuş, Aysun Yayıncılık, Okumuş, N. (2012) Ankara, 13-20.
84. Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25(1): 71-115
85. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal care at the threshold of viability. *ACOG Practice Bulletin #38.* American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington DC 2002.
86. Ersch J, Roth-Kleiner M, Baeckert P, Bucher HU. Increasing incidence of respiratory distress in neonates. *Acta Paediatr.* 2007;96:1577-1581. .
87. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Eur Respir J* 1999; 14:155-9. .
88. Rodriguez A, Viscardi RM, Torday JS. Fetal androgen exposure inhibits fetal rat lung fibroblast lipid uptake and release. *Exp Lung Res* 2001; 27:13-24. .
89. Greenough A, Milner AD. Pulmonary disease of the newborn In: Robertson's *Textbook of Neonatology*, (4th Ed.) Rennie JM (Eds). Philadelphia, Elsevier, 2005;445-467.
90. Ramachandrapa A, Jain M. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol* 2008; 35(2):373-93. .
91. Fedrick J ve Butler NR. Hyaline-membrane disease. *Lancet*, 2(7780):768- 769, 1972. .
92. Gerten KA, Coonrod DV, Bay RC, Chambliss LR. Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1061-1064.
93. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care.* 2003;48:279-286. .
94. James LS. Editorial: Perinatal events and respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 292(24):1291-1292, 1975. .
95. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol*, 22(2):281-342, 1995. .

96. Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 179(1):172-178, 1998. .
97. Gardella C, Hitti J, Martin TR, Ruzinski JT, Eschenbach D. Amniotic fluid lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 as mediators of the inflammatory response in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 184(6):1241-1248, 2001.
98. Cultrera R, Seraceni S, Germani R, Contini C. Molecular evidence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* colonization in preterm infants during respiratory distress syndrome. *BMC Infect Dis*. 2006;6:166. .
99. Usher RH, Allen AC, Mc Lean F. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111: 826-832. .
100. DD McIntire, SL Bloom, BM Casey, KJ Leveno. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340(16):1234-1238. .
101. Piazzze JJ, Anceschi MM, Maranghi L, Brancato V, Marchiani E, Cosmi EV. Fetal lung maturity in pregnancies complicated by insulin-dependent and gestational diabetes: a matched cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 83(2):145-150, 1999. .
102. Myrianthopoulos NC, Churchill JA, Baszynski AJ. Respiratory distress syndrome in twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 20(2):199-204, 1971. .
103. Yurdakök M. Inherited disorders of neonatal lung diseases. *Turk J Pediatr*. 2004;46:105-14. .
104. Nogee LM, deMello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993;328:406-410. .
105. Cole FS, Hamvas A, Nogee LM. Genetic Disorders of Neonatal Respiratory Function. *Pediatr Res* 2001;50(2):157-162. .
106. Pryhuber GS. Regulation and Function of Pulmonary Surfactant Protein B. *Molecular Genetics and Metabolism*, 1998;64:217-228. .
107. LM Nogee. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66:601-623. .
108. M Rännet, R Haataja, R Marttila, J Floros, M Hallman. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *The American Journal of Human Genetics*. 2000; 66(5):1569-1579. .

109. M Lahti, R Marttila, M Hallman. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population—association with perinatal respiratory disease. *European journal of human genetics*. 2004; 12(4):312-320.
110. R Marttila, R Haataja, M Ränet, J Löfgren, M Hallman. Surfactant protein B polymorphism and respiratory distress syndrome in premature twins. *Human genetics*. 2003; 112(1):18-23. .
111. Ballabh P., Kumari J., AlKouatly H.B., et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2003; 107:28-36. .
112. Revenis ME, Johnson-Robbins LA. Multiple gestations. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999:473-482. .
113. Anne G. Pulmonary disease of the newborn. In: Rennie JM (ed). *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology* (5th ed). Churchill Livingstone Elsevier, 2012:468-485. .
114. Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298:575-583. .
115. Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1414-1417. .
116. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J*. 2006;47:393-398. .
117. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003248.
118. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017 Oct 29. doi:10.1056/NEJMoa1711281. [Epub ahead of print].
119. GC Liggins, RN Howie. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50(4):515-525. .
120. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:54. .

121. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.
122. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ, JotSfGI. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *2000;7(5):269-78.*
123. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM. The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr*, 113(6):1066-1073, 1988. .
124. HW Taeusch, RA Ballard, CA Gleason, ME Avery: *Avery's Diseases of the Newborn seventh edition*, Elsevier Health Sciences, 2005:687-697. .
125. Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, vanVunakis H, Weiss ST. Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* 1992; 79:564-570.
126. Cooper PA, Simchowitz ID, Sandler DL, Rothberg AD, Davies VA, Wainer S. Prevalence of hyaline membrane disease in black and white low-birth-weight infants. *S Air Med J* 1994; 8.
127. Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds), *Neonatal- Perinatal Medicine (6th ed)*. Mosby Year, Book St. Louis 1997, pp 1018-1028. .
128. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Respiratory Distress Syndrome. *Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition* W.B. Saunders Company, 2011; 578-580. .
129. Yigit S. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. *Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji*. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004; 439-443.
130. Bland R. The respiratory system. In: Rudolph A. *Rudolph's Pediatrics*. 20th Ed. Connecticut. A Simon & Schuster, 1996; 1597-1617. .
131. Kliegman RM. Respiratory distress syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds), *Nelson Essentials of Pediatrics (2nd ed)*: WB Saunders, Philadelphia 1994, pp 181- 188. .
132. Gross I. Respiratory system. In: Mc Millan J. *Oski's Pediatrics*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 249-269. .
133. Gomella T L. *Neonatology*. 5Th Ed, USA : Appleton& Lange, 2004; 524-553. .
134. Fanaroff AA, Martin RJ. *The Respiratory Distress Syndrome and its Management in Neonatal-Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant* . 6th Ed, New York: Mosby, 1998. .

135. Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, D'Angio CT. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005; 25: 703-8. .
136. Yurdakök M. RDS: Tam ve tedavi ilkeleri. In:Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (eds), Yenidoğan Akciğer Hastalıkları. Güneş Yayınlan, Ankara 1992, ss 80-113.
137. Korkmaz A. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. Sağlık Bakanlığı Kurs Kitabı 2010. 73-86.
138. Waldemar A. Carlo, Namasivayam A. Respiratory Tract Disorders, Chapter 101: Respiratory tract diseases: 20th ed, Nelson Textbook of Pediatrics, 2016. .
139. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.
140. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Care Med* 2001;163:1723-1729.
141. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz SJTPA. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. 2018;53(Supp: 1):138-50.
142. Eichenwald EC, Stark AR, Martin R. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features.
143. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:502-506. .
144. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:77-83. .
145. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25:203-4. .
146. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants: 2. Studies on the prophylaxis of the disease. The use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol* 1949; 32:1631-7. .
147. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1311-4.
148. Sun Y, Hellström A, Smith Lois EH. Retinopathy of pre-maturity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine- diseases of the fetus and newborn. Philadelphia: Elsevier; 2015.p.1767-74.

149. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of pre-maturity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol* 2008; 28: 61-6.
150. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1711-8.
151. Hussein MA, Coats DK, Khan H, et al. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2014; 18: 332-7.
152. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-9.
153. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The early treatment for retinopathy of prematurity study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1378-82.
154. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H, Komisyonu T, et al. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. 2016.
155. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1997;104 (5):888-889. .
156. Stuart W, Teplin M, Burchinal M. Neurodevelopmental, health and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. *Pediatrics* 1991; 118(5):768-776. .
157. Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S151-S160.
158. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131: 189-95.
159. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-6.



160. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009;36:737-62. .
161. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. *Derleme. İst Tıp Fak Derg* 2011; 74:43-46. .
162. Volpe J. Intracranial hemorrhage. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Philadelphia W.B Saunders Co 2008; 481-588
163. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002; 29:745-763. .
164. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: Ametaanalysis. *J Pediatr* 1993;123:603-610. .
165. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1973 ;51:175-87.
166. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995 ;95:32-6. .
167. Kliegman RM. Respiratory distress syndrome. In:Behrman RE, Kliegman RM (eds), *Nelson Essentials of Pediatrics* (2nd ed): WB Saunders, Philadelphia 1994, pp 181- 188.
168. Yurdakök M. RDS: Tam ve tedavi ilkeleri. In:Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (eds), *Yenidoğan Akciğer Hastalıkları*. Güneş Yayınlan, Ankara 1992, ss 80-113. .
169. Morley CJ. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants, *N Engl J Med* 2008; 58: 700.
170. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125: 1020-30. .
171. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol* 2012; 36: 92-7.
172. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S76-S87.
173. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, (eds). *Moss and Adams' Heart Disease*. 8. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer- Lipincott Williams& Wilkins, 2013. p.722- 45.
174. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young* 2015; 23: 1-8. .

175. Weiss H, Cooper B, Brook M, et al. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127: 466- 71.
176. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 863-72.
177. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/>. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants.
178. Artman M, Mahony L, Teitel DF. Approach to the infant with excessive pulmonary blood flow. *Neonatal Cardiology*. 2nd edition, USA: McGraw-Hill, 2012:117-146. .
179. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD00618160.
180. Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR, et al. Early clinical experience with a modified amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 534-40.
181. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective proactant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(4):411-415.
182. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008; 336: 85–87. .
183. Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology*. 2015;107(4):365-371.
184. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD0089688.
185. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, et al. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD004733.
186. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):11-16.
187. Narlı N, Kırımı E, Uslu HS. YENİDOĞAN BEBEĞİN GÜVENLİ NAKLİ REHBERİ.
188. Sitler CG, Turnage CS, McFadden BE, et al :Pump administration of exogenous surfactant: Effects on oxygenation, heart rate and chest wall movement of premature infants. *Journal of Perinatology*. 1993; 13(3):187-200. .

189. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD003935. .
190. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132(16 Suppl 1):s204-s241.
191. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016, p:1-41.
192. Oei JL, Vento M, Rabi Y, et al. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):F24-F30.
193. SENDROMU, TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ RESPİRATUVAR DİSTRES REHBERİ, SURFAKTAN TEDAVİSİ Prof. Dr. Hasan ÖZKAN Doç Dr. Ömer ERDEVE Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ 2014.
194. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD001243.
195. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O. Yenidoğanda surfaktan uygulaması: Güncel derleme. *Van Tıp Dergisi* 2010; 17:62-68. .
196. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD000510. .
197. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000144.
198. Kültürsay N, Uygur Ö, Yalaz MJTPA. Yenidoğan döneminde surfaktan kullanımı-bilinenler, halen araştırılanlar, araştırılması gerekenler. 2014;49:1-12.
199. Greenough A, Miller AD. Pulmonary diseases of newborn: acute respiratory disease. In: Rennie JM, Ed. *Robertson's textbook of neonatology.* Elsevier Churchill Livingstone, 2005:468-553. .
200. Karadag A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, et al. comparison of three different administration positions for intratracheal beractant in preterm newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 105-12.

201. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, Denson SE, Stonestreet BS, Mitchell BR, Wyza MM. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122:453-9. .
202. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD010249.
203. Özkan H, Erdeve Ö, Karadağ A. Respiratuvar distress sendromu ve surfaktan replasman tedavisi rehberi, 2014, p: 1-24.
204. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD001456. .
205. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. incidence and outcome of cpap failure in preterm infants. *Pediatrics* 2016; 138: e20153985. .
206. Soll K. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 4: CD001456.
207. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease—a pilot study. *Biol Neonate* 1990; 58: 121–6.
208. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123: 137–42. .
209. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:611.
210. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq$ 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007;17:364–9.
211. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F2438.
212. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory

distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F17.

213. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;131:e502.

214. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017 Jan;81(1-2):240-248. .

215. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014; 105: 55-63.

216. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:1402–9.

217. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD000143. .

218. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal in-termittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003212. .

219. Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. high flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2016; 173: 50-55.

220. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory sup-port in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD006405.

221. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med* 2016; 375: 1142-51.

222. Mukerji A, Dunn M. High-Frequency Ventilation as a Mode of Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol.* 2016 Dec;43(4):725-740.

223. McCallion N, Davis PG, Morley CJ: Volume- targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD003666.

224. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, et al. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012 Aug;38(8):1358-64. .

225. Danan C, Durrmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 117–124. .
226. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 19: CD000104.
227. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112– 2121. .
228. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 2008; 93: 284–287. .
229. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;14390(10104): 1770-1780.
230. Li S, Guo P, ZouQ, et al. Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during NICU in preterm infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(6): e0156960.
231. Martin RJ, Garcia-Prats JA, Kim MS et al. UpToDate. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. 2017.
232. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology* 2013;103:353-368. .
233. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133:156.
234. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *European Association of Perinatal Medicine. Neonatology.* 2010; 97:402-17.
235. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
236. Logan JW ve Moya FR. Animal-derived surfactants for the treatment and prevention of neonatal respiratory distress syndrome: summary of clinical trials. *Ther Clin Risk Manag*, 5(1):251-260, 2009.

