

59558

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Necla ÇEVİK

RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMLU  
ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERDE  
SENKRONİZE VENTİLASYON

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Nuray DUMAN

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç.Dr. Hasan ÖZKAN

T. 59558

İZMİR - 1997

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM  
BİLİMİ

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerini aktararak yetiŐmemde büyük emeği olan, hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Necla ÇEVİK ve tüm öğretim üyelerine, tez konumun seçimi ve çalışmalarımın yürütülmesinde değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Doç.Dr. Hasan ÖZKAN'a, tezin yazımındaki büyük katkılarından dolayı Dr. Murat DUMAN'a ve verilerin toplanmasında yardımcı olan Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi hemŐirelerine sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Nuray Coşkun DUMAN

## KISALTMALAR

<b>A/C</b>	: Asist / kontrol
<b>AaDCO<sub>2</sub></b>	: Alveoler-arteriyel karbondioksit basınç farkı (Alveolar-arterial carbondioxide gradient)
<b>AaDN<sub>2</sub></b>	: Alveoler-arteriyel azot basınç farkı (Alveolar-arterial azot gradient)
<b>AaDO<sub>2</sub></b>	: Alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı (Alveolar-arterial oxygen gradient)
<b>AV</b>	: Alveoler ventilasyon
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner displazi
<b>C</b>	: Komplians (Compliance)
<b>CBFV</b>	: Serebral kan akım hızı (Cerebral blood flow velocity)
<b>CDP</b>	: Sürekli genişletici basınç (Continuous distending pressure)
<b>CPAP</b>	: Devamlı pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure)
<b>ΔP</b>	: Basınç değişimi
<b>ΔV</b>	: Hacim değişimi
<b>DV</b>	: Ölü boşluk (Dead volüme)
<b>ECMO</b>	: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (Extracorporeal membrane oxygenation)
<b>ELBW</b>	: Aşırı düşük doğum ağırlığı (Extremley low birth weight, < 1000 g)
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikulum
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: İnspire edilen oksijen fraksiyonu (Fraction of inspired oxygen)
<b>FRC</b>	: Fonksiyonel rezidüel kapasite (Functional residual capacity)
<b>HFFIV</b>	: Yüksek frekanslı akım kesici ventilasyon (High frequency flow interrupter ventilation)
<b>HFJV</b>	: Yüksek frekanslı jet ventilasyon (High frequency jet ventilation)
<b>HFOV</b>	: Yüksek frekanslı osilator ventilasyon (High frequency oscillatory ventilation )
<b>HFPPV</b>	: Yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon (High frequency positive pressure ventilation)
<b>HFV</b>	: Yüksek frekanslı ventilasyon (High frequency ventilation)
<b>ICH</b>	: İntrakraniyal kanama (Intracranial hemorrhage)
<b>IMV</b>	: Aralıklı zorunlu ventilasyon (Intermittent mandatory ventilation)
<b>IPPV</b>	: Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (Intermittent positive pressure ventilation)
<b>IT</b>	: İnspiriyum zamanı (Inspiratory time )
<b>L/S</b>	: Lesitin/sfingomiyelin oranı
<b>LBW</b>	: Düşük doğum ağırlıklı (Low birth weight, <2500g )
<b>LV</b>	: Sıvı ventilasyon (Liquid ventilation)
<b>MAP</b>	: Ortalama hava yolu basıncı (Mean airway pressure)
<b>MV</b>	: Dakika volümü (Minute volüme)
<b>NEC</b>	: Nekrotizan enterokolit
<b>P</b>	: Basınç (Pressure)
<b>P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub></b>	: Alveoler CO <sub>2</sub> basıncı

<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel CO <sub>2</sub> basıncı
<b>Palv</b>	: Alveoler basınç
<b>P<sub>A</sub>O<sub>2</sub></b>	: Alveoler O <sub>2</sub> basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel Oksijen basıncı
<b>Patm</b>	: Atmosferik basınç
<b>Paw</b>	: Hava yolu basıncı
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriosus
<b>PEEP</b>	: Ekspiriyum sonu basıncı (Post expiratory end pressure)
<b>PFO</b>	: Patent foramen ovale
<b>PH</b>	: Pulmoner hemoraji
<b>Pip</b>	: İntraplevral basınç
<b>PIP</b>	: Pik inspiratuvar basınç (Peak inspiratory pressure)
<b>PPH</b>	: Persistan pulmoner hipertansiyon
<b>PPV</b>	: Pozitif basınçlı ventilasyon (Positive pressure ventilation)
<b>PSV</b>	: Basınç destekli ventilasyon (Pressure support ventilation)
<b>PTC</b>	: Fosfatidilkolin
<b>PTE</b>	: Fosfatidiletanolamin
<b>PTG</b>	: Fosfatidilgliserol
<b>PTI</b>	: Fosfatidilinositol
<b>PTV</b>	: Hastanın tetiklediği ventilasyon (Patient triggered ventilation)
<b>R</b>	: Direnç (Resistance)
<b>r</b>	: Yarıçap
<b>RDS</b>	: Respiratuvar distres sendromu
<b>ROP</b>	: Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity)
<b>RR</b>	: Solunum hızı (Respiratory rate)
<b>RV</b>	: Rezidüel volüm
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Oksijen satürasyonu
<b>SIMV</b>	: Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (Synchronized intermittent mandatory ventilation)
<b>SIPPV</b>	: Senkronize aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (Synchronized intermittent positive pressure ventilation)
<b>SP-A</b>	: Sürfaktan protein A
<b>SP-B</b>	: Sürfaktan protein B
<b>SP-C</b>	: Sürfaktan protein C
<b>SP-D</b>	: Sürfaktan protein D
<b>ST</b>	: Yüzey gerilimi (Surface tension)
<b>TLC</b>	: Total Akciğer Kapasitesi (Total lung capacity)
<b>TPN</b>	: Total parenteral beslenme
<b>T<sub>RS</sub></b>	: Solunum zaman sabiti (Respiratory time constant)
<b>TV</b>	: Tidal volüm
<b>V/Q</b>	: Ventilasyon/perfüzyon oranı
<b>VLBW</b>	: Çok düşük doğum ağırlığı (Very low birth weight, <1500g)

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>YENİDOĞAN SOLUNUMU ve FİZYOLOJİSİ</b> .....	3
Yenidoğanda Ventilasyon Mekaniklerini Oluşturan Yapılar .....	3
Yenidoğan Spontan Solunumunda Ventilasyonu Kontrol Eden Faktörler .....	8
Yenidoğanda Solunumu Kısıtlayan Özellikler .....	9
Yenidoğanda Alveoler Ventilasyon .....	11
Yenidoğanda Ventilasyon - Perfüzyon Dengesi .....	12
<b>RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU</b> .....	13
Tanım, Epidemiyoloji .....	13
Patofizyoloji, Patoloji .....	14
Sürfaktan Sistemi .....	14
RDS' de Alveoler Gaz Değişimi .....	18
RDS' de Akciğer Mekanikleri .....	18
RDS Riskini Arttıran ve Azaltan Etkenler .....	19
RDS Riskinin Prenatal Tanımlanması .....	20
RDS' de Klinik Görünüm .....	21
RDS' de Radyolojik Görünüm .....	22
RDS' de Laboratuvar Bulguları ve İzlem .....	22
<b>RDS TEDAVİSİ</b> .....	24
Prenatal Dönem .....	24
Perinatal Dönem .....	25
Postnatal Dönem .....	25
RDS' de Görülen Komplikasyonlar .....	27
RDS' de Ayırıcı Tanı .....	28
RDS' de Solunum Desteği .....	29
<b>MEKANİK VENTİLASYON</b> .....	30
Yenidoğanda Mekanik Ventilasyonun Tarihçesi .....	30
Sürekli Genişletici Basınç (CDP) .....	35
Pozitif Basıncılı Ventilasyon (PPV) .....	37
Pozitif Basıncılı Ventilatörlerin Denetimleri .....	42
Yüksek Frekanslı Ventilasyon (HFV) .....	50
Senkronize Ventilasyon .....	52
<b>PATİENT TRIGGERED VENTİLATION (PTV)</b> .....	54
Asist - Kontrol Ventilasyon (A/C) .....	59
Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (SIMV) .....	61
Basınç Destekli Ventilasyon (PSV) .....	61
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	63
Hasta Seçimi .....	63
Sürfaktan Tedavisi .....	63
Ventilatör Tedavisi .....	64
Hastaların İzlemi .....	65
Komplikasyonların İzlemi .....	65
İstatistiksel Değerlendirme .....	66
<b>BULGULAR</b> .....	70
<b>TARTIŞMA</b> .....	77
<b>SONUÇLAR</b> .....	84
<b>ÖZET</b> .....	85
<b>KAYNAKLAR</b> .....	87

## GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakımında sağlanan gelişmeler ve bu alanda artan bilgi ve deneyim, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (VLBW,  $\leq 1500$  g) sağkalım oranları ve yaşam kalitelerini belirgin olarak arttırmıştır (1-4). Ancak respiratuvar distres sendromu (RDS) ve onun komplikasyonları, yenidoğanın en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (5). RDS tüm yenidoğanların en yaygın solunum yetmezliği nedenidir (6). Yaşam için gerekli gestasyonel yaş alt sınırının giderek azalması RDS görülme sıklığını artırmıştır. Bugün gelişmiş ülkelerde bile tüm yenidoğan ölümlerinin beşte birinden sorumlu tutulan RDS ve tedavisinin iyi bilinmesi gerekmektedir (7).

Hastalık çok eskiden beri bilinmekle birlikte, ilk kez 1959'da Avery ve Mead, sürfaktan adını verdikleri, alveollerde yüzey gerilimini azaltan bir maddenin eksikliğine bağlı olarak geliştiğini göstermişlerdir (8). Bugün sürfaktan eksikliği dışında solunum sisteminin immatüresine bağlı diğer faktörlerin de patofizyolojiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (7). Sürfaktan eksikliğinin RDS oluşumundaki rolünün anlaşılmasından yaklaşık 20 yıl sonra yerine koyma tedavisi başarılabilmıştır. Fujiwara ve arkadaşlarının uyguladığı ekzojen sürfaktan replasmanı ile RDS tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır (9). Takip eden çalışmalarla erken neonatal dönemde yapılan sürfaktan tedavisinin mortaliteyi, pulmoner hava kaçağı sendromlarını, mekanik ventilasyon gereksinimini ve hastanede kalış süresini azalttığı, bronkopulmoner displazisiz (BPD) sağkalım oranını ise arttırdığı gösterilmiştir (10-13).

RDS tedavisinin ana başlıklarından biri de mekanik ventilasyon desteğidir. Yenidoğanda mekanik ventilasyon tedavisinin gelişimi, RDS patofizyolojisinin anlaşılması ile başlamış ve erişkin ventilatörlerinin kullanıldığı 1960'lı yıllardan günümüze dek büyük gelişmeler sağlanmıştır (14). Günümüzde ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO), yüksek frekanslı ventilasyon (HFV) ve nitrik oksit gibi alternatif yöntemler geliştirilmesine karşın konvansiyonel mekanik ventilasyon, yenidoğan solunum yetmezliği tedavisindeki yerini korumaktadır (15). Ancak konvansiyonel yöntemlerde düşünce ve uygulama açısından pek çok yenilik yapılmıştır. Geliştirilen mikrobilgisayar sistemli ventilatörler, gaz dağılımını ve ventilasyon desteğini hızlı ve doğru bir şekilde monitörize edebilmektedirler. Böylece hasta başında akım volüm ilişkilerinin değerlendirilmesi ve akciğer mekaniklerinin ölçümü yapılabilmektedir (14,15).

Bu gelişmiş ventilatörlere, bebeğin spontan solunumunu algılayarak mekanik

ventilasyonu tetikleyen yeni sistemlerin eklenmesiyle konvansiyonel mekanik ventilasyonda büyük bir aşama kaydedilmiştir. Hastanın tetiklediği ventilasyon (Patient Triggered Ventilation- PTV) olarak tanımlanan bu yöntem, yenidoğanda ilk kez 1986'da Mehta ve arkadaşları tarafından denenmiştir (16). Solunum hızını hastanın belirlediği bu sistemde, değişik yöntemlerle spontan solunum çabası algılanmakta ve mekanik olarak desteklenmektedir. Karın ekspansiyonlarını algılayan bir solunum monitörünün, konvansiyonel bir mekanik ventilatöre adapte edildiği ilk uygulamadan sonra, VLBW bebeklerin minimal solunum çabalarını dahi algılayabilen ve bebeğin solunumuyla faz uyumu sağlayacak kadar kısa sürede tetiklenebilen özel ventilatörler geliştirilmiştir (17).

Günümüzde kullanılan trigger ventilatörlerin başlıca iki ventilasyon modu bulunmaktadır. *Senkronize aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SIPPV)* ya da *asist kontrol (A/C)* olarak tanımlanan ilk modda, bebeğin algılanan tüm solunum çabaları ventilatörü tetiklemekte ve bu nedenle solunum hızını hasta belirlemektedir. Bebeğin spontan solunumu yoksa ya da yetersizse, önceden belirlenen kontrol hız (back-up rate) ile yeterli mekanik ventilasyon sağlanmaktadır. *Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV)* modunda SIPPV'den farklı olarak, bebeğin yalnızca belirlenen solunum çabaları, düzenli aralıklarla tetiklenmektedir. Mekanik destek düzeyinin ayarlayabilmesini sağlayan bu özellik, SIMV'nin mekanik ventilasyondan ayırma döneminde daha uygun olacağını düşündürmektedir (18).

PTV'nin, yenidoğan mekanik ventilasyon tedavisine girmesinden sonra geçen on yıllık dönem içinde, değişik gestasyonel ve postnatal yaştaki bebeklerde, RDS'nin değişik evrelerinde, değişik sürelerde ve farklı duyarlılıktaki ventilatörlerle PTV uygulanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak PTV'nin, solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda oksijenizasyonu arttırdığı ve mekanik ventilasyon süresini kısalttığı kabul edilmektedir (14-19).

PTV modlarının, RDS'nin hangi döneminde ve hangi gestasyonel yaş grubunda daha etkin olduğu ve komplikasyonları nasıl değiştirdiğine ilişkin bugünkü veriler yetersizdir ve bu alanda geniş klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır (15). Yürüttüğümüz bu prospektif çalışmada, RDS nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren 39 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğe, sürfaktan replasman tedavisini takiben, önce SIPPV ardından SIMV modunda PTV uygulanarak, oksijenizasyon, ventilasyon ve komplikasyonlar üzerine olan etkileri araştırılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

Yenidoğanlar ve özellikle prematüre bebekler hastalıkları, anatomileri ve fizyolojilerindeki temel farklılıklar nedeniyle küçük birer erişkin olmaktan çok uzaktırlar. Bu nedenle yenidoğanın önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan respiratuvar distress sendromunun iyi anlaşılabilmesi ve başta mekanik ventilasyon olmak üzere tedavi ilkelerinin doğru belirlenebilmesi, pulmoner fizyolojilerinin iyi bilinmesini gerektirir.

### *YENİDOĞAN SOLUNUMU ve FİZYOLOJİSİ*

Solunum; havanın atmosferle akciğer alveolleri arasında giriş çıkışından oluşan ventilasyon, oksijen ve karbondioksitin alveollerle kan arasındaki değişiminden oluşan difüzyon, kan ve vücut sıvıları ile oksijenin hücrelere ulaşması ve hücrelerde oluşan karbondioksitin uzaklaştırılması ve solunumla ilgili diğer işlevlerin düzenlenmesini içeren bir süreçtir (20).

Solunum sürecinin ilk basamağı olan ventilasyonun gerçekleşmesi için solunum sistemi bir dizi pompa ve iletici tüplerden oluşmuştur. Akciğerin ventilasyon mekanikleri olarak adlandırılan bu yapılar temiz havayı en etkili şekilde akciğere ulaştırırken, karbondioksitin de uzaklaştırılmasını sağlarlar (21,22).

#### **Yenidoğanda Ventilasyon Mekaniklerini Oluşturan Yapılar :**

1. *Diyafragma*: Solunum sisteminin esas pompası ve güç kaynağıdır. İspirasyon sırasında kasıldığında intraplevral basıncı azaltarak akciğerin, abdominal basıncı artırarak da göğüs kafesinin genişlemesi için hareket ettirici gücü sağlar.
2. *İnterkostal ve aksesuar solunum kasları*: Yenidoğanda normal solunum sırasında göğüs kafesinin genişlemesinde çok az rol oynarlar. Asıl işlevleri kostaların stabilizasyonunu sağlamaktır. Diyafragmanın oluşturduğu negatif intraplevral basınç nedeniyle kostaların içe çökmesini engellerler.
3. *Kemik göğüs kafesi* : Solunum kaslarının kasılmasına temel yapısal destek sağlar ve ekspiryum sonunda akciğerin daha fazla sönmesini sınırlayan güçleri destekler.
4. *İletici havayolları* : Dışarıdaki taze hava ile gaz değişim ünitelerini birbirine bağlarlar. Aynı zamanda inspiryum ve daha fazla da ekspiryum sırasında gaz akımına karşı önemli bir direnç oluştururlar.
5. *Elastik elementler* : Akciğer, diyafragma, göğüs ve karın duvarı bağ dokusundaki elastik



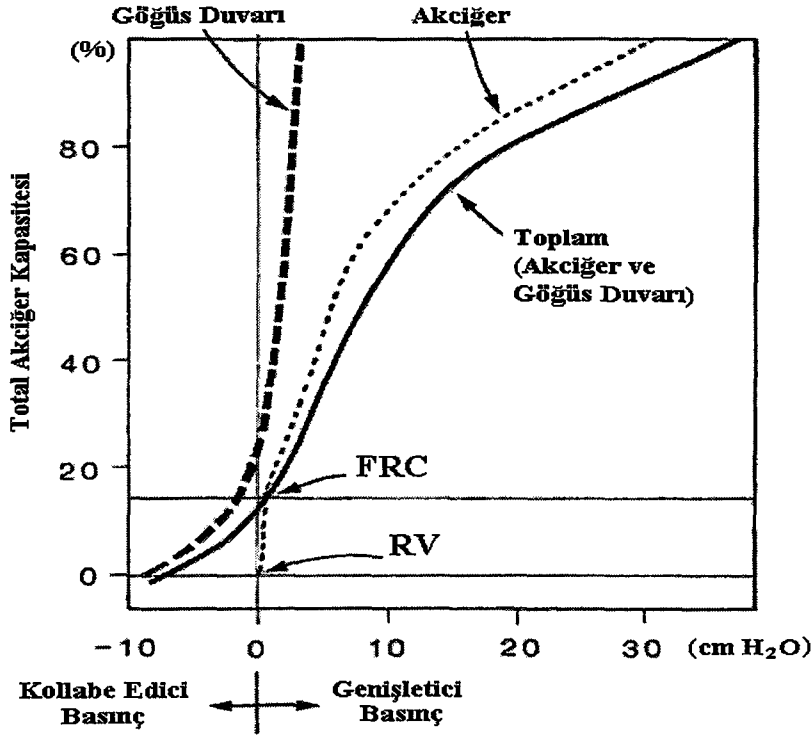
elementler ekspiryum sırasında büzüşerek, gazın dışarı atılmasında önemli bir güç sağlarlar. İnciryum sırasında gerildiklerinde ise hafif direnç oluştururlar.

6. *Hava-sıvı birleşim yüzeyleri* : Distal bronşioler ve alveollerdeki hava sıvı birleşim yüzeyleri ekspiryum sırasında akciğerin boşalmasını desteklerken, inciryumda yüzey gerilimini arttırarak akciğerin genişlemesine engel olurlar.

7. *Karın kasları* : Gerektiğinde aktif olarak kasılarak soluk vermeye yardım eden destekleyici pompalardır (21,22).

Ventilasyonun sağlanması için gerekli olan bu akciğer mekanikleri, akciğerin genişlemesine karşı elastik recoil, komplians, rezistans, inertans, solunum işi gibi bazı fiziksel özelliklere sahiptir. Bunlar arasındaki dinamik etkileşim, spontan solunum ve dinlenme süresince harcanması gerekli olan eforu ve akciğerdeki gaz hacmini belirleyerek solunum fizyolojisinde önemli rol oynar (22,23).

***Elastik Recoil*** : Gerilen objelerin, gergin olmadıkları önceki dinlenme durumu ya da hacimlerine geri dönme, büzülme eğilimleri olarak tanımlanabilir. Göğüs duvarı, diyafragma, karın duvarı ve akciğerlerde inspirasyon sırasında gerilmiş olan elastik elementler, inspiratuvar kasların gevşediği soluk verme sırasında büzüşerek önceki durumlarına dönerler. Aynı şekilde distal bronşiol ve alveollerde hava-sıvı yüzeylerinde bulunan gerilim güçleri burada yüzey alanını azaltıcı bir rol oynarlar. Kollapsa eğilim oluşturan bu iki güç, göğüs duvarının karşı yöndeki elastik recoili ve distal bronşiol ve alveollerini kaplayan sürfaktanın yüzey gerilimini azaltıcı özelliği ile dengelenmeye çalışılır. Ekspiryum sonunda karşı güçlerin dengelediği bu nokta, sistemin dinlenme durumudur ve bu durumdaki akciğer hacmi, *fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)* veya *dinlenme hacmi* olarak tanımlanır. *Rezidüel volüm (RV)* ise zorlu bir soluk verme ile dahi akciğerden atılmayan hava hacmidir. Spontan solunum sırasında ölçülen FRC oranı yenidoğan ve erişkinde aynı iken, RV oranı yenidoğanda biraz daha yüksektir. Akciğerin FRC'nin üzerinde genişleyebilmesi, elastik recoili aşacak pozitif bir basınç gerektirir. Tidal ventilasyon süresince, uygulanan basınç ile akciğer hacmi arasındaki lineer bir ilişki vardır. Daha yüksek akciğer hacimlerinde elastik sınıra (Total Akciğer Kapasitesi-TLC) ulaşıldığında ise bu ilişki plato şekline döner (Şekil 1)(22).

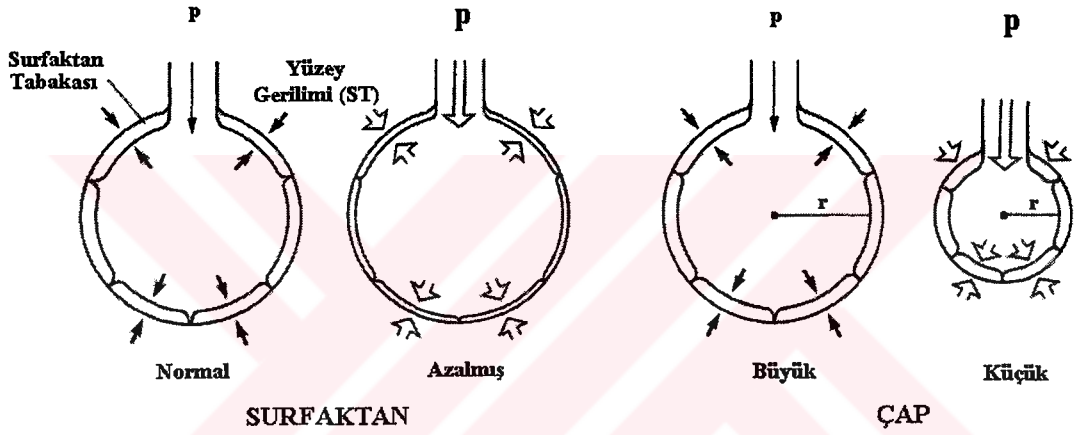


Şekil 1: Normal bir yenidoğanın akciğer, göğüs duvarı ve toplam statik basınç-volüm eğrileri ile FRC ve RV arasındaki ilişki (22).

Distal bronşioler ve alveollerin, yüzeylerindeki gerilim güçleri nedeniyle kapanmamaları için gerekli basınç (P), La Place kanununa göre yüzey geriliminin (ST) iki katı ile doğru, yarıçap (r) ile ters orantılıdır ( $P=2 \times ST / r$ ). Bu eşitliğe göre alveollerin kollapsında esas etken olan yüzey gerilimi, alveollerdeki tip II epitel hücrelerinden salınan sürfaktanın varlığı ile yakından ilişkilidir (8). Alveollerin yarıçapı küçüldükçe, açık kalmaları ya da daha fazla genişleyebilmeleri için gereken basınç miktarı da artar (Şekil 2). Bu nedenle yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde yüzey alanı başına gerekli olan basınç miktarı erişkinden daha yüksektir (22,23).

**Komplians (C)** : Akciğerlerdeki hacim değişimi ( $\Delta V$ ) ile bu hacmi sağlamak için gerekli basınç değişimi ( $\Delta P$ ) arasındaki ilişkiyi tanımlayan genel bir terimdir ( $C= \Delta V / \Delta P$ ). Komplians, akciğerlerin bilinen bir gaz hacmi ile şişirilmesinden önce ve sonra transpulmoner basıncın ölçülmesi ile elde edildiğinde *statik komplians*, spontan solunum sırasında ölçüldüğünde ise *dinamik komplians* adını alır. Dinamik komplians akciğerin elastik recoilini daha iyi yansıtır. Komplians ölçümleri akciğerin farklı hacimlerinde aşamalı

olarak tekrarlandığında basınç-volüm grafiği yada akciğerin komplians grafiği elde edilir. Aynı şekilde plevral boşluk ve atmosfer arasındaki basınç farkları ölçüldüğünde ise göğüs duvarı komplians grafiği oluşturulur (Şekil 1). Yenidoğanın göreceli akciğer kompliansı erişkinle benzerken, göğüs duvarı kompliansı neredeyse sınırsızdır. Göğüs duvarının bu özelliği dinlenme durumunda iken daha az negatif intraplevral basınçla dışarı itilerek akciğerin kollabe olmamasını sağlar. Erişkin ve yenidoğanda aynı tidal ventilasyonu sağlayan akciğer komplians ölçümleri birbirinden çok farklıdır. Bu nedenle farklı yaş gruplarında komplians karşılaştırması yapabilmek için bulunan değerin, akciğerin başlangıç hacmine bölünmesi gerekir. *Spesifik komplians* olarak tanımlanan bu değer, normal bir akciğerde her yaşta aynıdır (22,23).

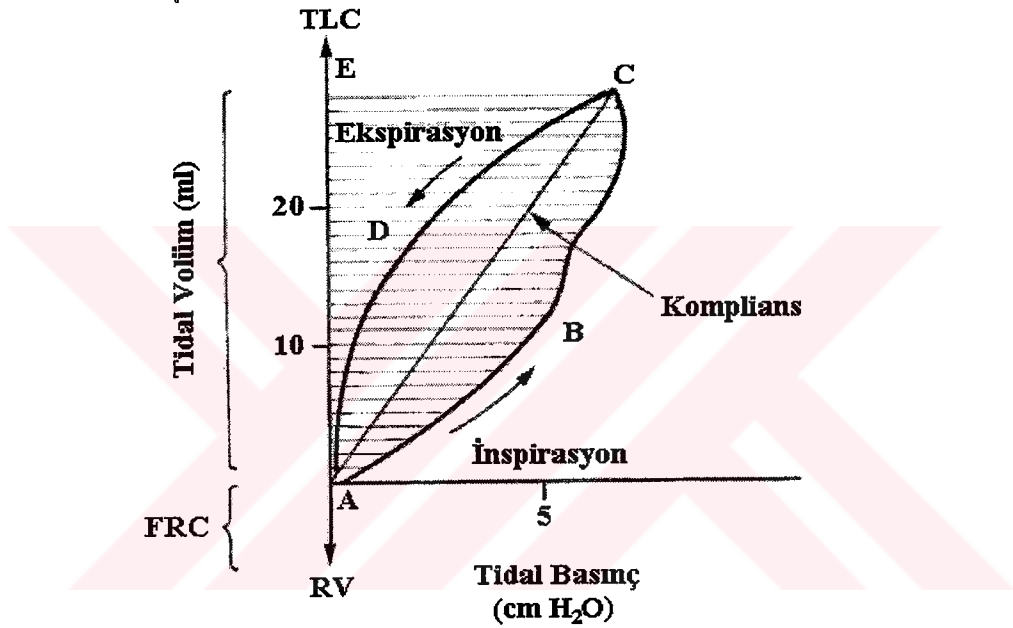


Şekil 2 : La Place kanununa göre sürfaktan miktarı, alveol yarıçapı, yüzey gerilimi ve basınç arasındaki ilişki (22).

**Rezistans (R) :** Gaz molekülleri ve havayolu duvarları arasındaki sürtünmeye bağlı oluşan *havayolu rezistansı* ile akciğer ve göğüs duvarı dokuları arasındaki sürtünmeye bağlı oluşan *visköz rezistans*, gaz akımına karşı oluşan toplam sürtünme direncini yansıtır. Havayolu direnci toplam sürtünme direncinin %80' ini oluştururken bunun %50'si burundan kaynaklanır. Havayolu direnci esas olarak havayolu çapındaki değişimlerden etkilendiği için, akciğer hacmi ile ters orantılıdır. İnspiryum sırasında havayollarının çapı arttığı için havayolu direnci azalırken, ekspiryum sırasında havayollarının çapı azaldıkça direnç de artar. Pasif ekspirasyon sırasında havayollarının kollapsı, kartilaginöz destek ve lümendeki gaz hacmi ile önlenir. Ancak aktif ekspirasyonda intraplevral basınç çok arttığında bu güçler havayollarının kollapsını önlemeye yetmeyebilir ve bu durumda akciğerde *gaz hapsi (gas trapping)* oluşur (22,23).

**İnertans:** Solunum sistemindeki gaz ve dokuların akımdaki hızlanmalara karşı gösterdiği dirençtir. Sakin soluk alıp verme esnasında önemsizken, yüksek solunum ve akım hızlarında anlamlı olabilir.

**Solunum işi :** Soluk alıp verme sırasında akciğerin hacim artışına ve gaz akımına karşı çıkan elastik ve rezistif güçlerin üstesinden gelmek için oluşturulan güç veya basınçtır. Yenidoğanda spontan solunum işinin yaklaşık üçte ikisi akciğer ve göğüsteki doğal doku elastisitesi ve kompliansını, üçte biri de havayolu ve visköz rezistansı yenmek için kullanılır (Şekil 3).



**Şekil 3 :** AC; kompliansı gösteren basınç-volüm eğrisini, ACDA; ekspirasyon sırasında sürtünme direncine, ACEA; elastik dirence, ABCA; inspirasyon sırasındaki sürtünme direncine karşı yapılan solunum işini ABCEA; solunum döngüsü boyunca yapılan toplam solunum işini gösterir (22).

Yenidoğanda ventilasyonu düzenleyen bu fiziksel ve mekanik özellikler dışında spontan solunumu kontrol eden bazı nörolojik ve kimyasal faktörler de vardır (22,24).

## **Yenidoğan Spontan Solunumunda Ventilasyonu Kontrol Eden Faktörler : Nörolojik faktörler;**

### **1. Santral sinir sisteminin matüritesi;**

- ◆ *Myelinizasyonun derecesi:* Ventilasyonu etkileyen uyarıların geçiş ve yanıt zamanını belirler.
- ◆ *Nöronlar arası dendritik sinaps oluşum derecesi:* Santral sinir sisteminin diğer bölümlerinden gelen uyarıcı potansiyellerin bir araya getirilmesini sağlar, nöronal depolarizasyon eşiği ile solunum merkezinin yanıt düzeyini ayarlar.

### **2. Uyku durumu;**

- ◆ *REM uykusu (rapid eye movement) :* Bu dönemde solunumun hem sıklığı hem de derinliği düzensizdir, inspirasyon sırasında göğüs kafesinde distorsiyon ve paradoksal hareketler izlenir, Hering-Breuer ve glottik kapanma refleksi inhibe olur, CO<sub>2</sub> değişimlerine yeterli yanıt verilemez.
- ◆ *Non - REM uykusu :* Sakin uyku dönemidir, solunum düzenli, göğüs kafesi daha stabil ve CO<sub>2</sub> değişimlerine yanıt yeterlidir.

### **3. Refleks yanıtları;**

- ◆ *Hering-Breuer refleksi :* İspiratuvar süreç, büyük havayollarındaki gerilme reseptörlerince hissedilen akciğer inflasyonuna yanıt olarak sınırlandırılır. Erişkinde bulunmayan bu refleks, yenidoğanlarda REM uykusu sırasında yok yada çok zayıf olmasına karşın sakin uykuda oldukça aktiftir.
- ◆ *Head'in paradoksal refleksi :* İspiratuvar çaba, hızlı akciğer inflasyonuna yanıt olarak daha da arttırılır. Yenidoğanda sıklıkla gözlenen bifazik iç çekmelere yol açsa da doğumdan sonra akciğer inflasyonunun oluşması ve devamı için çok önemlidir, solunumu düzenler.
- ◆ *İnterkostal - frenik refleksi:* İspirasyon, REM uykusu sırasında alt göğüs kafesinde oluşan distorsiyona yanıt olarak, interkostal kaslardaki pozisyona duyarlı (proprioception) reseptörler tarafından inhibe edilir.
- ◆ *Trigeminal - kutanöz refleksi :* Fasiyal uyarıya yanıt olarak tidal volüm artar ve solunum hızı azalır.
- ◆ *Glottik kapanma refleksi :* Respirasyon sırasında laringeal adduktor kasların kasılma refleksi nedeniyle glottis daraltılır. Böylece soluk verme süreci kesilir, subglottik basınç artar, expiryumda inleme oluşur.

### **Kimyasal faktörler (kemorefleksler):**

**1.Hipoksemiye yanıt:** Karotid ve aortik cisimciklerdeki kemoreseptörlerce düzenlenir. Başlangıçta solunumun derinliğinde (tidal volümde) bir artış olur. Hipoksi devam ederse veya daha da artarsa solunum çabası baskılanır, derinliği ve hızı azalır ve sonuçta apne oluşur. Bu yanıtlar yaşamın ilk haftasında çevresel ısıyla yakından ilgilidir. Hipoksi periyodik solunum ve artmış apne ile birlikte dir.

**2.Hiperoksiye yanıt:** Yüksek konsantrasyonda oksijen solutulması yenidoğanda geçici bir solunum depresyonuna yol açar. Bu özellik pretermelerde termelerden daha güçlüdür.

**3.Hiperkapniye yanıt:** Medulladaki santral kemoreseptörler aracılığıyla düzenlenir. Ventilasyondaki artış erişkindeki gibi arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı (PaCO<sub>2</sub>) ile orantılıdır. CO<sub>2</sub>' e yanıt, uyku durumu ile büyük oranda ilişkilidir. PaCO<sub>2</sub>' deki artış sakin uykuda solunumun derinliği ve hızını artırır. REM uykusunda ise yanıt düzensizdir, solunumun derinliği ve hızı oluşan göğüs kafesi deformitesiyle orantılı olarak azalır. Yenidoğanda hiperkapniye solunumsal yanıt, beslenme gibi aktiviteler sırasında belirgin olarak baskılanır, sedatifler ve anesteziyle kolayca deprese olur.

Solunumun gerçekleşmesi için düzenlenen bu karmaşık sistem, yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde erişkinden farklı olarak ventilasyonu sınırlayan bir takım yapısal ve işlevsel özelliklere sahiptir.

#### **Yenidoğanda Solunumu Kısıtlayan Özellikler:**

Yenidoğanda; erişkinde elipsoid yapıda olan göğüs kafesi daha yuvarlak, erişkinde oblik yerleşen kostalar ise daha horizontaldir. Bu durum interkostal ve aksesuar kas liflerinin daha kısa olması ve dolayısıyla daha zayıf kasılması anlamına gelmektedir. Aynı zamanda zorlu inspirasyon sırasında kostaların kaldırılması ile intratorasik hacmin artırılması açısından da daha az mekanik avantaj sağlamaktadır (21).

Yenidoğanda diyafragma erişkine göre göğüs kafesine daha horizontal tutunmaktadır. Bu nedenle inspiryumda kasıldığında, alt kostaların dıştan ziyade içe doğru hareketine yol açar. Kostalardaki kıkırdaklaşma da yetersiz olduğundan bu içe çökmeye karşı konulamaz. İnterkostal kasların normal tonüs değişiklikleri uykunun REM döneminde inhibe olduğundan içe çökme daha da belirginleşir ve kostalar inspirasyon sırasında kasılıp göğüs kafesini stabilize edeceklerine, paradoksik olarak içe çökerler. Böylece karnın şişmesi ile senkronize olan interkostal ve substernal retraksiyonlar ortaya çıkar ve yeterli intratorasik hacim artışı sağlanamaz. Yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerin günlük uyku



saatinin erişkinden daha fazla olması ve REM dönemi erişkinde uykunun yaklaşık %20'si iken, prematüre bir bebekte bu oranın %80'e yükselbilmesi bu inhibisyonun önemini daha da arttırmaktadır. Bu durumu kompanse etmek için diyafragmanın kontraksiyonları artar. Ancak diyafragmanın iş yükü de artacağından paradoksik hareketler belirginleşir ve giderek artan yorgunluk apneye yol açabilir. REM uykusu sırasında solunum işini artıran diğer bir neden de interkostal kasların ve diyafragmanın tonik aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak, FRC'nin yaklaşık %30 oranında azalmasıdır (21,22).

Yenidoğan ve prematüre bebeklerde solunum kaslarının hem total kitlesi hem de oksidatif kapasitesi yüksek olan tip I lifleri erişkinden daha az orandadır. Tip I liflerinin oranı prematür bir bebekte %10 ve term yenidoğanda %25 iken erişkinde %50-55'e ulaşmaktadır. Solunum kaslarının çabuk yorulmasına neden olan bu özellik, yüksek solunum sayısı nedeniyle daha çok enerji gereksinimi olan yenidoğanı oldukça zorlamaktadır. Bu nedenle yenidoğan ve özellikle prematürelere hipoksiye yol açan nedenlerin önlenmesi ve yeterli beslenme çok önemlidir (21,22).

Yenidoğanda göğüs duvarı kompliansının çok yüksek olması, inspiryum sırasında az direnç oluşturması nedeniyle bir avantaj sağlarken, ekspiryum sonunda akciğer kollapsının önlenmesi için çok az destek sağlayabilmektedir. Ayrıca erişkinlerin aksine akciğer elastik recoiline katkıda bulunan asıl güç, distal bronşiol ve alveollerdeki hava sıvı birleşim yüzeyinde oluşan yüzey gerilimidir. İmmatüritenin derecesi ile orantılı olarak, prematürelere sık gözlenen sürfaktan eksikliğinde yüzey gerilimi artmakta ve alveoller kollapsa eğilimli olmaktadır (8).

Yenidoğan, göğüs duvarı kompliansının yüksek olması nedeniyle primer sürfaktan eksikliği olmasada daha düşük bir FRC oranına sahiptir. Bu durum iletili havayollarının az gelişmiş yapısal desteği ile birleştirildiğinde, yenidoğanın erken havayolu kapanmasına ve gaz hapsine eğilimi açıklanabilmektedir (25).

Yenidoğanda sorun oluşturan diğer bir durum, hem akciğer kompliansının hem de havayolu direncinin akciğer boyutları ile ters orantılı olmasıdır. Genel olarak akciğer boyutları ne kadar küçükse kompliansı o kadar az ve hava yolu direnci o kadar yüksek olmaktadır. Normal koşullarda spesifik komplians erişkinle eşit olsa da, fetal akciğer sıvısının reabsorbe edildiği yaşamın ilk saatlerinde ve prematüre bebeklerde atelettaziye eğilimden dolayı daha düşüktür. Visköz rezistans yenidoğanda daha yüksektir. Bunun nedeni göreceli olarak düşük alveol sayısı ile yüksek hücre ve interstisyel sıvı içeriğinden



dolayı, akciğer volümünün akciğer ağırlığına oranının düşük olmasıdır. Hava yolu direnci ise özellikle çapların iyice daraldığı alt havayollarında yüksek olsa bile akciğer volümüne oranlandığında daha düşüktür. Ancak havayollarındaki hafif bir daralma, direnci çok fazla arttırmaktadır. Yenidoğanda bronşiyal ağacın kısa boyutları ve türbülant akımın daha az olması da bu direnci azaltmaktadır (22).

Yenidoğanda ventilasyonun kontrolünü etkileyen nörolojik ve kimyasal faktörlerin işlevleri de erişkinden oldukça farklıdır. Öncelikle santral solunum merkezi daha immatürdür ve çeşitli ilaçlar, uyku durumu, ısı, hipoksi, asidoz ve diğer faktörlerden kolayca etkilenir. İkinci olarak santral ve periferik kemoreseptörlerin arteriyel O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> basınçlarındaki değişimlere yanıtı iyi gelişmemiştir. Ayrıca gerilme, propriosepsiyon ve duyu reseptörlerinin iyi gelişmemesi nedeniyle ventilasyonu düzenleyen ve bazıları yalnızca doğumdan sonraki kısa bir dönemde gözlenen refleks yanıtlar yetersiz kalır. Solunumun düzensiz olduğu uykunun REM döneminin, yenidoğan ve özellikle prematürelde daha uzun olması bu yanıtları daha da baskılar (24).

#### **Yenidoğanda Alveoler Ventilasyon :**

Vücut dokuları sürekli olarak O<sub>2</sub> tüketir ve CO<sub>2</sub> üretir. Dolaşımın primer işlevi, oluşan bu CO<sub>2</sub>'i dokulardan akciğere taşımak ve akciğerden O<sub>2</sub>'i alıp dokulara dağıtmaktır. Akciğerlerin alveoler volümünde gerçekleşen O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> değişimi *alveoler ventilasyon (AV)* olarak tanımlanmaktadır. Akciğerin alveoler volümünü; respiratuvar bronşiyoller, alveoler kanallar ve alveoller oluşturmaktadır. Gaz değişimine katılmayan diğer iletili havayolları *anatomik ölü boşluk (DV)* olarak adlandırılır. Soluk verme sonunda alveoler volüm ve anatomik ölü boşluktaki gaz FRC'yi oluşturmaktadır.

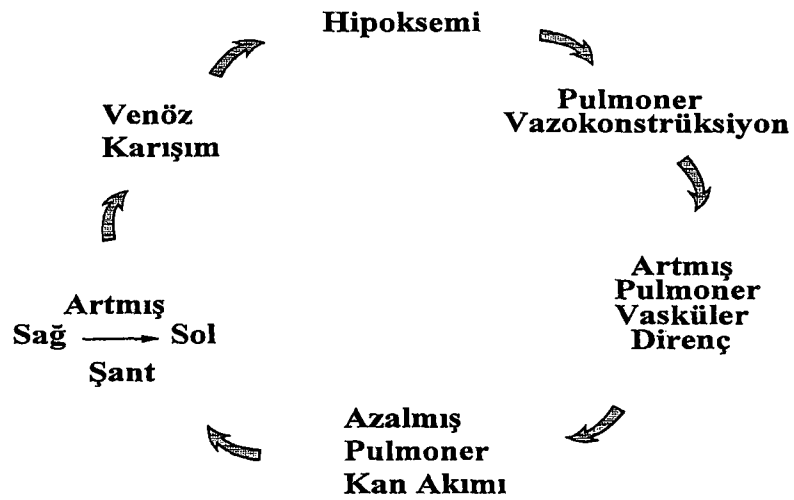
Normal solunum sırasında her bir soluk ile akciğer giren ve çıkan gaz miktarı tidal volümü (TV) oluşturmaktadır. Tidal volümün solunum hızı (RR) ile çarpımı dakika ventilasyonunu (MV) verir ( $MV=TV \times RR$ ). Tidal volümün ölü boşluğu oluşturan kısmı çıkarıldığında ise alveoler ventilasyona ulaşılır [ $AV = (TV - DV) \times RR$ ]. AV aralıklı oluşsa bile, alveoler boşluk ve kapillerler arasındaki gaz değişimi sürekli. Bunu TV'den 4-5 kat daha fazla olan FRC sağlamaktadır. Bu büyük tampon, soluk verme sırasında da kana O<sub>2</sub> sağlamaya ve kandan CO<sub>2</sub>'in atılmasına olanak verir. Böylece solunum döngüsü boyunca arteriyel O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> basınçları (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) ile alveoler O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> basınçları (P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>, P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>) çok az değişmektedir. AV vücut metabolizması ile sıkı ilişkilidir. Metabolizma hızının malden sapması hipoverilasyon ya da hiperverilasyonla sonuçlanır.

Hipoventilasyonda hipoksi ve hiperkarbi, hiperventilasyonda ise hiperoksi ve hipokarbi ortaya çıkmaktadır (22,23).

### **Yenidoğanda Ventilasyon - Perfüzyon Dengesi :**

Doğumdan sonra yaşam, yeterli alveoler ventilasyon ve pulmoner kan akımının sağlanması ve sürdürülmesine bağlıdır. Doğumdan önce kalpten çıkan toplam kanın ancak %8-10' u akciğerlere ulaşırken, doğumdan sonra alveoler ventilasyonunun başlaması ile sağ kalpten atılan kanın tamamı gaz değişimi için akciğerlere gitmektedir. İdeal koşullarda her bir hava boşluğunda ve akciğerin tamamında akciğerin ventilasyon ve perfüzyonu birbirine denktir ( $V/Q = 1$ ). Bu durumda arteryel gaz bileşimi ile alveoler gaz bileşimi birbirine çok benzer ve gazların toplam parsiyel basıncı atmosferik basınca (760 mmHg) eşittir. İdeal alveoler gaz bileşiminde;  $PO_2 = 100\text{mmHg}$ ,  $PCO_2 = 40\text{mmHg}$ ,  $PN_2 = 573\text{mmHg}$ ,  $PH_2O = 47\text{mmHg}$  değerlerindedir.

Yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde ventilasyon perfüzyon dengesini bozan esas olay sağdan sola şantlardır. Bu durum hipoventilasyon nedeniyle oluşan hipokseminin pulmoner vazokonstriksiyonla pulmoner vasküler rezistansı arttırması ve pulmoner kan akımını azaltmasına bağlıdır. Böylece venöz dönüşün önemli bir bölümü foramen ovale, duktus arteriosus, pulmoner arteriovenöz damarlar veya henüz havayolu gelişimi olmayan akciğer mezankiminde, sağdan sola şant edilmektedir. Sağ kalpten gelen venöz kanın önemli bir kısmının oksijenize olmadan sistemik dolaşıma katılmasıyla fetal dolaşım devam etmiş olur. Oluşan hipoksemi kısır döngü ile şantı daha da arttırmaktadır (Şekil4)(22).



**Şekil 4:** Hipoksemi ile başlayan sağ-sol şant ve fetal tipe dönen dolaşımın kısır döngüsü

## **RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU**

### **Tanım :**

Özellikle prematüre bebekler olmak üzere tüm yenidoğanlardaki solunum yetmezliğinin en sık nedeni olan *respiratuvar distres sendromu* ilk olarak 1903'de, bu nedenle ölen bebeklerin akciğerlerinde hyalen membranların patolojiler tarafından gösterilmesiyle, *hyalen membran hastalığı (HMD)* olarak tanımlanmıştır. Hastalığın nedeni olarak ise uzun süre amnion sıvısının veya verniksin aspirasyonu düşünülmüştür. İlk kez 1950'de esas nedenin atelaktazi olduğu ve hyalen boyanmayı sağlayan proteinlerin doku hasarı ile alveollere geçtiği belirtilmiş ve hastalığın klinik tanımlaması yapılarak RDS olarak adlandırılmıştır (26). Daha sonra atelektazinin nedeni araştırılmaya başlanmış ve 1959'da Avery ve Mead, belki de neonatolojide en çok sözü edilen çalışmalarını yayınlamışlardır (8). Bu çalışmada, prematüre doğan bebeklerdeki solunum güçlüğüne, akciğerdeki yüksek yüzey gerilimini azaltan ve sürfaktan olarak adlandırılan bir yüzey aktif maddenin yokluğuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Hastalığın nedeninin belirlenmesinden sonra eksik olan sürfaktanın dışardan verilmesi düşünülmüş ve hastalığın tanımlanmasından uzun yıllar sonra 1980'de Fujiwara ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (9). Bu tarihten sonra hastalık *sürfaktan eksikliği hastalığı* olarak tanımlanmak istendiyse de, sonraki gelişmeler patofizyolojinin yalnızca sürfaktan eksikliğine bağlı olmadığını gösterdiği için bu tanım yaygın kabul görmemiştir (26).

### **Epidemiyoloji :**

Doğum kilosu ve gestasyonel yaşa göre viabilite sınırlarının azaltılması ve prematüre doğum sayısının artması nedeniyle yıllık hasta sayısı artarken, RDS' ye bağlı mortalite giderek azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960 yılından önce RDS nedeniyle yılda 25.000 bebek ölürken, bu sayı günümüzde 5000'e gerilemiştir (7).

RDS, tüm canlı doğumların yaklaşık %2'sinde görülürken, düşük doğum ağırlıklı (<2500g, LBW) bebeklerde bu oran %14'e ulaşmaktadır. RDS sıklığı gestasyonel yaşa göre değerlendirildiğinde ise; 28 hafta ve küçük prematürelere %80, 28 haftadan büyüklerde %60, term bebeklerde ise %1'den daha az oranda görülmektedir. Ayrıca toplam yenidoğan ölümlerinin beşte birinden RDS sorumlu tutulmaktadır (27-29). Gelişmiş ülkelerde belirlenen bu oranlar ülkemiz koşullarına göre değerlendirildiğinde hastalığın önemi daha iyi anlaşılabilir.

### **Patofizyoloji :**

RDS'deki patofizyolojik süreç solunum sisteminin immatüritesi ile ilişkilidir. RDS oluşumuna katkıda bulunan etkenler başlıca iki başlık altında incelenebilir (7).

#### **1- Akciğere ait etkenler ;**

- ◆ Sürfaktan eksikliği
- ◆ Alveol epitelinin yetersiz gelişimi
- ◆ Pulmoner ödem gelişimine yatkınlık
- ◆ Alveolar zedelenmeye bağlı olarak sızan plazma proteinlerinin oluşturduğu sekonder sürfaktan eksikliği
- ◆ Alveolar epitel hücrelerinin metabolik ve immünolojik işlevlerinde yetersizlik

#### **2- Akciğer dışı etkenler ;**

- ◆ Göğüs duvarının yüksek kompliansı
- ◆ Solunumun merkezi kontrolündeki yetersizlik

### **Patoloji :**

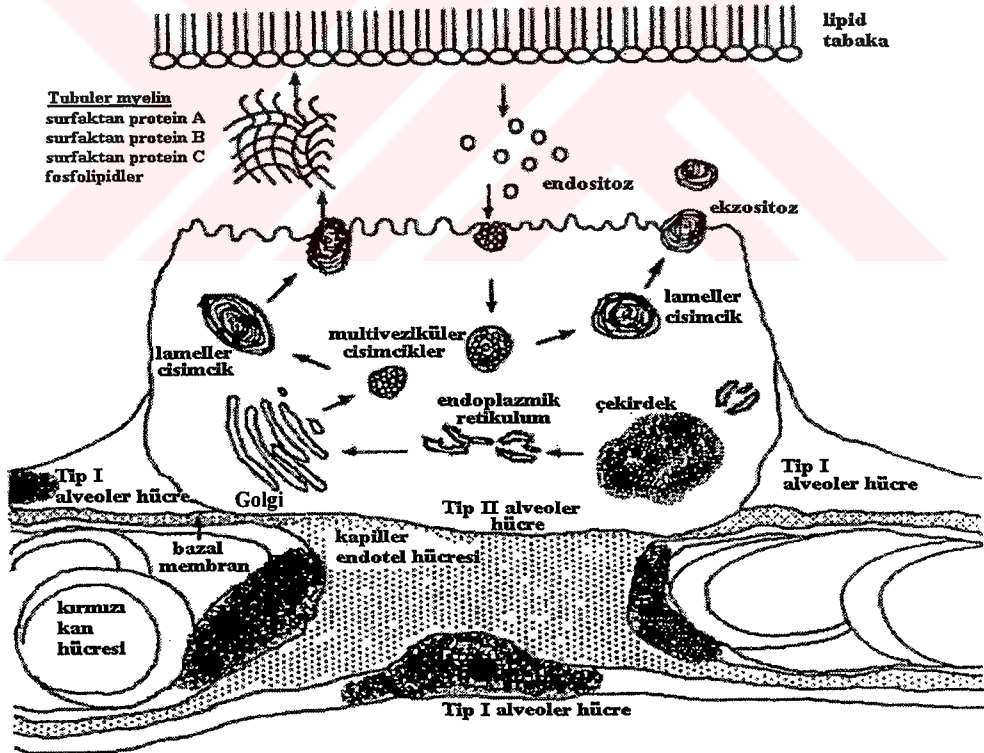
RDS'de doğumdan sonraki yarım saat içinde alveoler epitelde zedelenme başlamaktadır. Alveollere geçen fibrin eksüstasyonu, eritrosit, lökosit ve bunların yıkım ürünleriyle 3 saat içinde hyalen membranlar oluşmaktadır. Bu maddeler sekonder sürfaktan eksikliğine de yol açmaktadır. Akciğerler makroskopik olarak konjesyone, atelektatik ve serttir. Mikroskopik olarak ise alveoler atelektazi ve pulmoner ödem görülmektedir. Lenfatikler ve interstisyel aralık ödem sıvısı ile dolmuştur. İlk 10 saatte bulgular iyice ağırlaşırken, tedavi ile 36 saate kadar yaşatılanlarda alveoler epitelde iyileşme ve sürfaktan salınımı başlamaktadır. Hyalen membranlar ise makrofajlar ve fibrinolizis ile temizlenmektedir (30).

### **Sürfaktan Sistemi :**

Akciğerin gelişimi: Neonatal ve postnatal süre içinde akciğer gelişimi beş evrede incelenebilmektedir. Akciğer gelişiminin başladığı ve büyük havayollarının olduğu erken *embriyonik dönem* 3-7. gestasyonel haftaları kapsamaktadır. 17. gestasyonel haftaya dek süren *psödoglandüler dönemde* bronşiyal ağaç ve asiner tübüller gelişmektedir. Sonraki *kanaliküler dönem* sürfaktan gaz değişiminin gerçekleşeceği alveoler epitel hücrelerinin farklılaşmaya başladığı dönemdir. 26. haftaya dek uzayan bu dönemde, hava-kan bariyeri ve çevre mezenkim dokusunda vaskülarizasyon da başlamaktadır. 24-38. haftalar arasındaki dönem, primitif kese benzeri alveollerin gelişmesi ile hava boşluklarının akciğer periferine doğru genişlediği ve alveoller arasında kalın septaların olduğu *sakküler dönemdir*.

36. haftadan itibaren ise matür alveoler yapı gelişmeye başlamaktadır. Bu *alveoler dönem* büyük ölçüde ilk 3 yaşta tamamlanmakla birlikte 6-8 yaşına dek devam etmektedir (31).

Sümfaktan sentezi ve salgılanması : Kanaliküler dönemde, sümfaktan fosfolipidlerinin depolandığı veziküller ve lameller cisimciklerin gelişmesi ile, tip II epitel hücreleri farklılaşmaya başlamaktadır. Sümfaktan 20-24. haftadan itibaren depolanmaya başlansa da salgılanması ve amniotik sıvıda saptanması 28-30. haftadan sonradır. Sümfaktan fosfolipidleri tip II alveol hücrelerin endoplazmik retikulumunda (ER) sentez edilmekte, golgi cisimciği aracılığı ile multiveziküler cisimciklere taşınmakta ve salgılanmadan önce lameller cisimciklerde paketlenmektedir. Sümfaktan proteinleri ise poliribozomlar, modifiye ER, golgi ve multiveziküler cisimciklerde sentezlenmektedir. Sümfaktan fosfolipidleri ve proteinleri lameller cisimciklerin ekzositozundan sonra *tubuler myelin* olarak adlandırılan ve sümfaktanın esas formunu oluşturan karmaşık bir yapı içinde yerleşmektedirler. Buradan alveol yüzeyine ince bir tabaka halinde yayılırlar. Bu sümfaktanın önemli bir kısmı tip II hücrelerce veziküler formda geri alınıp yeniden kullanılmaktadır (31) (Şekil 5).



Şekil 5 : Sümfaktan fosfolipidleri ve proteinlerinin sentez ve salgılanmasının şematik görünümü (31)



Sümfaktanın bileşimi : Sümfaktan esas olarak fosfatidilkolin (PTC) ve fosfatidilgliserol (PTG) fosfolipidlerinden oluşmuştur. Sfingomyelin, fosfatidik asit, fosfatidiletanolamin (PTE) ve fosfatidilinositol (PTI) diğer fosfolipidlerdir. Sümfaktanın yaklaşık %10 kadarını sümfaktan proteinleri oluşturmaktadır. Çok az bir yüzdeyle kolesterol ve diaçilgliserolden oluşan nötral lipidler de sümfaktanın yapısına katılır (31)(Şekil 6).

Sümfaktan proteinlerinin işlevleri son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Sümfaktan proteinleri iki başlık altında toplanmaktadır (32) :

1. Hidrofobik ve düşük moleküler ağırlıklı olan sümfaktan protein B ve C (SP-B, SP-C):

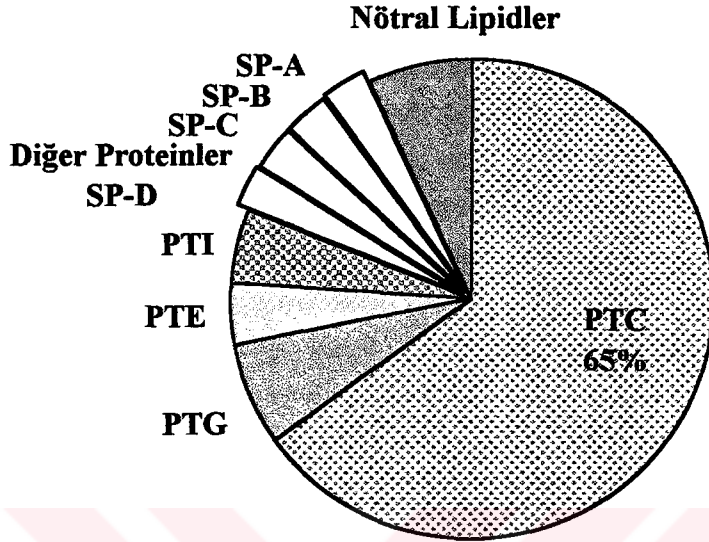
Modifiye doğal sümfaktanlar içinde yalnızca bu proteinler bulunmaktadır.

2. Glukoprotein yapısında büyük moleküler ağırlıklı sümfaktan protein A ve D (SP-A,SP-D):  
Kollagen ve lektin benzeri yapıları içeren bu proteinler amniotik sıvıdan elde edilenler hariç doğal sümfaktanlarda bulunmamaktadır.

SP-B ve SP-C esas olarak sümfaktan fosfolipidlerinin alveoler yüzeye yayılmasını arttırarak yüzey gerilimini azaltmaktadır. SP-B daha aktiftir ve tubuler miyelin oluşumuna katkıda bulunur (33). SP-A bunların dışında, sümfaktanın yeniden kullanımının düzenlenmesinde ve serum proteinlerinin alveoler boşluğa geçerek buradaki sümfaktanı inhibe etmesini önlemekte de görev almaktadır (34). Ayrıca alveoler makrofaj fonksiyonlarını arttırarak opsonize edilen bakterilerin fagositozunu kolaylaştırır (35). SP-D'nin etki mekanizması ise tam olarak anlaşılammıştır, ancak sümfaktan metabolizmasında ve olasılıkla akciğerin immun yanıtında etkili olduğu düşünölmektedir (36). SP-B ve SP-C gebeliğin 20. haftasından önce az miktarda yapılırken, daha sonra SP-A'dan farklı olarak hızlı bir artış göstermektedir.

SP-A,C,D ile ilgili genetik bozukluklar henüz tanımlanmamıştır. Ölümcül respiratuvar yetmezliği olan matur yenidoğanların kardeşlerinded e aynı bulguların gözlenmesi üzerine yapılan çalışmalarla İngiltere'de üç ailede SP-B protein eksikliği gösterilmiş ve SP-B gen mutasyonu tanımlanmıştır. SP-B 2. kromozom üzerinde lokalize 11 ekson içeren 9.5 Kb'lık bir gen tarafından kodlanmaktadır. SP-B gen mutasyonu 4. ekson bölgesinde lokalize 121 ins2 olarak tanımlanmıştır ve otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Etkilenmiş bebeklerde yaşamın ilk günlerinde ağır respiratuvar yetmezlik gözlenmektedir. Ekzojen surfaktan tedavisi ile geçici bir düzelme sağlanmasına karşın, bu hastalar ilk bir kaç ay içinde kaybedilmektedir. Bu nedenle matur yenidoğanlarda gözlenen ve nedeni açıklanamayan ağır respiratuvar yetmezliklerde kalıtsal surfaktan protein B

eksikliği göz önünde bulundurulmalı ve ailelere genetik danışma verilmelidir (37). Ayrıca SP-B eksikliği, matür doğan diabetik anne bebeklerinde gözlenen RDS'den de sorumlu tutulmuştur (38).



Şekil 6: Sürfaktan bileşenleri

Yenidoğanda doğumdan sonraki ilk yüksek basınçlı soluk alıp vermelerle, fetal alveoler sıvının yerine geçen hava FRC'yi oluşturur ve alveollerde meydana gelen hava-sıvı yüzeyleri sürfaktan ile kaplanır. Sürfaktanın asıl işlevi alveol içi yüzey gerilimini azaltmaktır. La Place kanununa göre bir hava boşluğunda kollapsı önlemek için gerekli olan basınç yüzey geriminin iki katıyla doğru, yarıçap ile ters orantılı olduğundan, sürfaktan yüzey gerilimini azaltmasıyla solunum döngüsü boyunca ve ekspiriyum sonunda alveoller stabilize olur. FRC oluşumu ile akciğerin yüzey alanı, gaz değişim kapasitesi ve kompliansı artar, solunum işi azalır. Sürfaktanın bir diğ er özelliğ i, küçük çaptaki alveollerde yüzey gerilimini daha çok azaltarak farklı boyutlardaki alveollerde intraalveoler yüzey gerilimini eşitlemesidir. Sürfaktan yokluğunda küçük çaptaki alveollerin açık tutulması için daha yüksek intraalveoler basınç gerektiğ inden, alveoller arasında oluşan basınç farkı, küçük alveollerdeki gazın büyük alveollere doğru akmasına yol açar. Bu ise küçük alveollerde atelettaziye, büyüklerde ise aşırı gerilmeye neden olur. Sürfaktan ayrıca intraalveoller



basıncı azaltarak alveoler zedelenmeyi, plazma protein sızıntısını ve pulmoner ödem oluşumunu da önler. Sürfaktanın tüm işlevleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (7,22,23).

### **RDS' de Alveoler Gaz Değişimi :**

RDS'nin klinik görünümünü hipoksemi ve hiperkarbi belirlemektedir.

*Hipokseminin şiddeti FRC'nin azalması ile orantılıdır.* Hipoksemi, ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozukluğu ve sağdan sola şantlara bağlı olarak gelişmektedir. Sağdan sola şantlar patent duktus arteriyosus (PDA), patent foramen ovale (PFO) ve atalektatik akciğer alanlarında kardiyak debinin %50-90'ını oluşturabilir. Bu nedenle alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı (AaDO<sub>2</sub>) yüksektir. Hipokseminin şiddeti arttıkça pulmoner hipertansiyona yol açan pulmoner vazokonstriksiyon gelişmektedir. Artan pulmoner vasküler direnç, sağ-sol şantları ve V/Q bozukluğunu artırarak bir kısır döngü oluşturmaktadır (7,22) (Şekil 4)

*Hiperkarbi*, tidal volümün azalması ve ölü boşluğun artmasına bağlı olarak gelişen alveoler hipoventilasyon nedeniyledir. Böylece alveoler-arteriyel CO<sub>2</sub> basınç farkı (AaDCO<sub>2</sub>) artar (39). Düşük akciğer kompliansı nedeniyle tidal volüm azaldığından başlangıçta solunum sayısı artırılarak dakika ventilasyonu korunmaya çalışılır [ AV = (TV - DV) x RR ]. Ancak solunum işi de arttığından hasta giderek yorulur ve sonuçta alveoler ventilasyonun azalmasıyla hiperkarbi daha da belirginleşir. Alveoler-arteriyel N<sub>2</sub> basınç farkı (AaDN<sub>2</sub>) ise değişmez (40).

### **RDS' de Akciğer Mekanikleri :**

*Statik ve dinamik akciğer kompliansı*, RDS' de belirgin şekilde azalmıştır. Normalde 3-6 ml /kg/cmH<sub>2</sub>O olan yenidoğan akciğer kompliansı 0.5 ml/kg/cmH<sub>2</sub>O değerlerine kadar düşebilir. Genişleyebilirliği belirgin olarak azalan akciğerler soluk verme ile kolayca kollabe olmaktadır (41).

*Havayolu direnci*, hastalığın başlangıç döneminde hem inspiryum hem de ekspiryumda normalken, endotrakeal tüp yerleştirilmesi, pozitif basınç uygulaması ve oksijen tedavisi ile artmaya eğilim göstermektedir (7).

*Solunum işi*, RDS'de normalin 5-6 katına çıkabilmektedir. Bu ise solunumun O<sub>2</sub> tüketimini artırır.

*Solunum zaman sabiti (T<sub>RS</sub> )*, akciğerin bazı alanlarında uzamış olsada

akciğerdeki düşük komplians ve normal direnç nedeniyle toplam zaman sabiti azalır ( $<0.05sn$ )(7).

### **RDS Riskini Arttıran Etkenler :**

Prematürite : Patofizyolojinin temelini oluşturan akciğer immatüritesiyle doğrudan ilişkili olan prematürite, RDS' nin en önemli risk faktörüdür (42).

Cins : RDS'nin sıklığı, morbidite ve mortalitesi erkeklerde daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni, erkeklerdeki dihidrotestesteronun insan fetal akciğerinde fosfotidilkolin sentezini azaltmasıdır. Ayrıca östrojenin fosfolipid sentezini ve kolin fosfotidil transferaz enzim miktarını arttırdığı hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (42,43).

İrk : Beyaz bebeklerde RDS'nin sıklığı, şiddeti ve mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu bebeklerin daha az kronik intrauterin strese maruz kalma olasılığı dışında bir neden gösterilememiştir.

Doğum şekli : Doğum eylemi, sürfaktanın yapım ve salınımını arttırmaktadır. Ayrıca fetal alveoler sıvının (FAS) yapımını baskılar ve emilmesini kolaylaştırır. Vaginal doğum sırasında ise kalan FAS'ın bir bölümü akciğere olan bası nedeniyle dışarı atılmaktadır. Sezeryan doğumlarda bunlar olmadığı için RDS daha sık gözlenmektedir (44).

Annede diabetes mellitus : Gebeliklerinde kan glukoz düzeyi yüksek seyreden annelerin bebekleri, RDS için yüksek risk taşımaktadır (45). İnsülin intrauterin yaşamda esas büyüme faktörü olmasına ve hücrel çoğalma ile hiperplaziyi arttırmasına karşın, alveoler hücrelerin tip II hücrelere farklılaşmasını engellemektedir. Ayrıca fetal kortizol üretimi ve sürfaktan ile ilgili proteinlerin sentezini durdurur. Hiperglisemi ise intrasellüler sürfaktan sentezini engellemektedir (46,47). Diabetik anne bebeklerinde sürfaktanın fonksiyonel eksikliği olabileceği de belirtilmektedir. Rh izoimmunizasyonunda, kronik hemolizin glukoz salınmasına yol açarak hiperinsülinizme neden olduğu ve böylece RDS riskini arttırdığı düşünülmektedir(48).

Coğul gebelik : Az bilinen bir risk faktörüdür. Sonradan doğan bebekler akut perinatal strese daha uzun süre maruz kaldıkları için yüksek risktedirler.

Perinatal Asfiksi : Hipoksemi, asidoz ve hiperkarbi, RDS patofizyolojisine benzer mekanizmalarla term bebeklerde bile RDS' ye yol açabilmektedir.

### **RDS Riskini Azaltan Etkenler :**

Gebelik toksemisi, hipertansiyon, kronik nefrit, kronik ve subakut plasenta previa, eroin başta olmak üzere madde bağımlılığı ve narkotik alımı ile erken

membran rüptürü, kronik intrauterin strese yol açıp endojen steroid üretimini arttırarak RDS riskini azaltmaktadır (42,44). Çelişkili yayınlar olsa da, intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin daha düşük RDS riskine sahip olduğu kabul edilmektedir (49).

#### **RDS Riskinin Prenatal Tanımlanması :**

RDS riskinin prenatal tanımlanması; gebeliğin sonlandırılma zamanının belirlemesi, yüksek riskli gebelerin uygun merkezlere gönderilmesi, prenatal steroid tedavisi ve diğer matürasyon hızlandırıcı önlemlerin alınması ve doğum odasında canlandırma ve sürfaktan tedavisi için gerekli uzman ekibin hazırlanması gibi konulara olanak tanınması nedeniyle son derece önemlidir. Ayrıca amniotik sıvı ile akciğer matürasyonunun prenatal değerlendirilmesiyle sürfaktan gerektirmeyen bebeklerin %40-80 oranında belirlenmesi sağlanarak bu pahalı ve invaziv girişimin gereksiz uygulanması önlenmiştir (50).

RDS, amnion veya trakeal aspirat sıvısı içindeki değişik sürfaktan komponentlerinin ölçümü ile yüksek riskli bebeklerde prenatal olarak tanımlanabilmektedir. Gestasyonel yaş boyunca sürekli olarak artan lesitin ile göreceli olarak sabit kalan sfingomiyelin oranının (L/S) kromatografik olarak ölçümü, sensitivitesi %90-100 ve spesifitesi %50-85 olan, yararlı bir prediktif testtir (46,51). L/S oranının 2 ve üzerinde olması akciğerin matüritesini, 1.5 ve altında olması ise immatüritesini belirlemektedir. Aradaki değerler geçiş dönemi olarak değerlendirilir (Tablo I). Ancak diabetik anne bebekleri ve Rh izoimmunizasyonunda L/S oranı 2'nin üzerinde olması akciğerin matür olduğunu göstermeyebilir. Diabetik anne bebeklerinde L/S > 3.5 ise RDS riski %5'in altına inmektedir (51). Vücut sıvıları da lesitin ve sfingomiyelin içerdiğinden amniotik sıvının kan, mekonyum veya verniksle kontaminasyonu yalancı pozitif sonuçlar oluşturabilir. Bu durumda fosfatidilgliserol veya kantitatif satüre fosfatidilkolin ölçümü gereklidir. Fosfatidilgliserolün varlığı, satüre fosfatidilkolinin ise 500 mg/dl' nin üzerindeki değerleri akciğerin matüritesini göstermektedir. Diabetik anne bebeklerinde bu değer daha yüksek olmalıdır. (51).

Sürfaktanın matüritesini daha pratik olarak gösteren diğer bir yöntem ise köpük stabilite testidir. Santrüfüj edilen amnion sıvısı içindeki protein ve yağ asitlerinin köpük yapıcı etkilerini yok etmek için aynı miktarda etanol ile karıştırılıp sallandığında, tüpün kenarlarında kalıcı köpükler oluşması sürfaktanın hem varlığını hemde işlevini gösterdiğinden kantitatif ölçümlerden daha değerli olabilmektedir (52).

<u>Gestasyon (hafta)</u>	<u>L/S oranı</u>
<28	<0,5
28-32	0,5-1
32-36	1-1,5
>36	>2

<u>L/S oranı</u>	<u>RDS riski (%)</u>
<1,5	40
1,5-2	33
>2	10
>2,5	1

**Tablo I : L/S oranının gestasyonel yaş ve RDS riski ile ilişkisi (51).**

### **RDS' de Klinik Görünüm :**

RDS' li hasta tipik olarak doğumdan sonraki ilk saatlarda solunum güçlüğü gelişen bir bebektir. Yenidoğanda solunum güçlüğünün klinik bulguları ;

- Santral siyanoz
- Taşipne (> 60 / dk)
- Taşikardi (> 160 / dk)
- Çekilmeler
- İnleme
- Burun kanadı solunumudur (53).

*Santral siyanoz, PaO<sub>2</sub>' deki düşüklüğe bağlıdır.*

*Takipne, artan fizyolojik ölü boşluk ve azalan tidal volüm nedeniyle düşen dakika ventilasyonunu artırmak içindir.*

*İnterkostal ve subkostal çekilmeler, akciğeri yeterli şişirilebilmek için negatif intraplevral basıncı artırma çabasını yansıtmaktadır. İyi gelişmemiş göğüs kafesi ve solunum kasları nedeniyle kompliansı çok yüksek olan göğüs duvarı, inspiryum sırasında stabilize edilemez. Artan intraplevral basınç ile göğüs kafesinde distorsiyon, interkostal ve subkostal kaslarda içe çekilme oluşur.*

*Ekspiryumdaki inleme ise, glottik kapanma refleksine bağlıdır. Bu refleks ekspiryum sonunda FRC oluşumu ve gaz değişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca akciğerde gelişen pulmoner ödem ve atelektazilere bağlı olarak solunum seslerinde azalma ve ince raller duyulabilir (53).*

RDS li bir hastaya uygun oksijenizasyon ve ventilasyon ile genel destek sağlandıktan sonra, hastalık 3 farklı klinik seyir gösterebilmektedir;

1. Hipotermi ve diğer metabolik sorunları düzeltilen bebek sonraki 48 saat boyunca %100 e

kadar çıkabilen bir oksijen ve pozitif basınç gereksinimi gösterir. Bu dönemde idrar çıkışı azdır ve eğer bu dönemde komplikasyon gelişmemişse takip eden diürezle birlikte RDS' de düzelme başlar. Oksijen ve basınç desteği hızla azaltılır ancak tam olarak kesilmesi bir kaç haftayı bulabilir.

2. Daha ağır olan RDS' li bebeklerde maksimum desteğe karşın O<sub>2</sub> gereksinimi hızla artar. Bu bebekler ağır solunum yetmezliği ile hastalığın erken döneminde kaybedilir.

3. Doğumda ağır akciğer hastalığı olan bu grup bebeklerde başlangıç dönemi çok tehlikelidir. RDS'ye ait pek çok komplikasyonun geliştiği bu bebekler yoğun bakım tedavisi gerektirir ve yaşayanlarda kronik akciğer hastalığı gelişir (7).

### **RDS'de Radyolojik Görünüm :**

RDS' de akciğerin radyografik görünümü karakteristiktir. Havalanma azlığı, yaygın retikülogranüler paternden buzlu cam görünümüne kadar ilerleyebilen opasite ve hava bronkogramları izlenir. Akciğerdeki radyolojik görünüm, klinik bulgularla birlikte ortaya çıkar ve klinik bulguların şiddetiyle korelasyon gösterir. Radyolojik bulgulara göre yapılan sınıflamalardan en çok Bomsel kriterleri kullanılmaktadır (54). Bu kriterlere göre dört radyolojik görünüm belirlenmiştir.

- *Grade I*; yalnızca kardiyotimik sınırda görünen hava bronkogramları ve çok ince granüler patern izlenir, kalp sınırları belirgin şekilde seçilebilir.
- *Grade II* ; tipik generalize retikülogranüler patern ile birlikte havalanma kaybına bağlı olarak akciğerlerin tamamında hafif dansite artışı izlenir. Hava brankogramları kardiyotimik kenarlardan periferde doğru yayılmıştır.
- *Grade III* ; çok sayıda retikülogranüler opasitenin biraraya gelmesiyle tüm akciğerde yoğun bir dansite artışı oluşur, hava bronkogramları çok fazladır.
- *Grade IV* ; hava bronkogramlarının olmaması ve akciğerin tam opasifikasyonu ile karakterizedir, kalp sınırları izlenemez (buzlu cam görünümü).

### **RDS' de Laboratuvar Bulguları ve İzlem:**

RDS klinik ve radyolojik bir tanıdır. Laboratuvar bulguları klinik tanıyı desteklemekte ve hastalığın izleminde kullanılmaktadır (7). Kan gazlarının ölçümü ile oluşan hipoksemi ve hiperkarbinin izlemi çok önemlidir ve bu amaçla değişik yöntemler uygulanabilir (55).

*invaziv yontemler:*

1. Aralıklı olarak arteriyel kan örneklerinin alınması, bebeği rahatsız ederek oksijen basıncında düşmeye, daha nadir olarak da enfeksiyon ve lokal iskemiye bağlı spazm veya trombozise yol açtığından tercih edilmemektedir.

2. Santral, periferik ya da umbilikal artere kateter yerleştirilerek sık aralıklarla kan örneklerinin alınması tromboz, emboli ya da enfeksiyon gibi komplikasyonlara karşın en güvenilir yoldur.

*non-invaziv yontemler:*

1. Elektrodlar yardımı ile deri yüzeyinin  $O_2$  ve  $CO_2$  basınçlarının ölçümü, ilk uygulanan non-invaziv izlem yöntemidir. Ancak deri kalınlığı, deri kan akımı, oksijen tüketimi gibi faktörler sonucu etkileyebilir. Ayrıca elektrod ısıtılarak yapıştırıldığından, deride yanık ve enfeksiyona neden olabilmektedir.

2. Pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonunun ( $SaO_2$ ) devamlı izlemi daha yeni bir yöntemdir. Isıtılmaması, daha hızlı yanıt vermesi ve deri kalınlığından etkilenmemesi avantajlarıdır. Ancak bebeğin hareketleriyle oluşan oksijenizasyondaki değişimleri yansıttığı ve dolaşımdaki karboksihemoglobin ve methemoglobin konsantrasyonlarından etkilendiği için dikkat edilmelidir.  $SaO_2$ 'den  $PaO_2$  kabaca hesaplanabilir. Ancak  $PaO_2$  doğru tahmin edilemeyeceğinden  $SaO_2$ 'nin % 100 olması istenmez.

Tüm RDS'li hastalarda sürekli kan basıncı izlemi yapılmalı, kalp ve solunum sistemi moniterize edilmelidir. RDS'de metabolik asidoz, hipoglisemi, hafif hiponatremi ve hiperkalemi gibi metabolik sorunlar sık karşılaşıldığı için sürekli olarak izlenmelidir. Metabolik asidoz anaerobik metabolizma ve laktat birikimine bağlıdır. Hiperkalemi, VLBW bebeklerde potasyumun renal atılımının yeterli olmaması nedeniyle prematürrenin nonoligürik hiperkalemisini ve doku katabolizmasını gösterir. Hipernatremi ise prematürelde deriden aşırı su kaybı ve sıvı kısıtlamasına bağlı olarak sıkça gözlenir. Ayrıca hastalığın ilk günlerinde gelişen hiponatremi, iatrojenik sıvı yüklenmesine, uygunsuz ADH sekresyonuna veya böbreklerden su atılamaması ve sıvı retansiyonuna bağlı olabilmektedir. Anemi, lökopeni ve hiperbilirubinemi RDS'de görülen diğer laboratuvar bulgularındandır (7).



## ***RDS TEDAVİSİ***

RDS tedavi prensipleri prenatal, perinatal ve postnatal döneme göre belirlenmektedir(7).

### **Prenatal dönem:**

Prenatal tanı, gebelik süresinin uzatılması ve akciğer matürasyonunu hızlandırıcı girişimleri içermektedir. Bu dönemde esas olarak hastalığın önlenmesi ve profilaksisi amaçlanır. Bugün için RDS'yi önlemenin en etkili ve ekonomik yolu, gebelik süresinin uzatılarak prematüre doğumun engellenmesidir. Bunu prenatal testlerle riskin önceden belirlenerek akciğer matürasyonunun hızlandırılması izler.

### **Akciğer Matürasyonunun Hızlandırılması:**

Akciğer matürasyonunun hızlandırılması için sürfaktan sentezini ve salınımını artıran hormonal faktörlerden yararlanılmaktadır. Glukokortikoidler bunlardan en iyi bilinenidir. İlk kez 1972'de yapılan bir klinik çalışma ile maternal steroid verilmesinin, prematüre bebeklerde RDS sıklığını azalttığı gösterilmiştir (56). Daha sonra yapılan pek çok çalışmada, özellikle betametazon ve deksametazon kullanıldığında, solunum fonksiyonlarının erken düzeldiği, RDS sıklığı ve şiddetinin, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler hemoraji (IVH) gibi komplikasyonların ve hastane harcamalarının azaldığı gösterilmiştir (57-60). Son yayınlarda ise sürfaktanla birlikte kullanımının sinerjik etki sağladığı belirtilmektedir (61,62). Aynı çalışmalarda steroidlerin bu etkileri; PTC başta olmak üzere diğer fosfolipidlerin ve sürfaktan proteinlerinin yapımından sorumlu enzimlerin sentezini sağlayarak, alveolizasyonu geliştirip intertisyel alanı azaltmakla fetal akciğerin olgunlaşmasına yardımcı olarak ve beta adrenerjiklerin etkisini arttırarak sağladığı belirtilmektedir. Steroidlerin verilemediği durumlarda bir benzilamin türevi olan ambroksol kullanımı ile de iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Son yıllarda aynı amaçla kullanılan ancak etki mekanizması tam olarak anlaşılamayan bir başka hormon da tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) dur. Özellikle steroidlerle güçlü bir sinerjizm göstererek BPD sıklığını, buna bağlı mortaliteyi ve RDS riskini azalttığı gösterilmiştir (63,64). Ancak daha sonra yapılan kontrollü bir çalışma TRH kullanımının steroidin etkisine herhangi bir katkı sağlamadığını, ayrıca bulantı kusma, baş ağrısı ve hipertansiyon gibi yan etkilere neden olduğunu göstermiştir (65).



Beta adrenerjikler ve onun gibi hücre içi c-AMP düzeyini arttıran aminofilin ve teofilin gibi ajanlar da, sürfaktan proteinlerinin sentezini ve PTC'nin salınımını artırarak akciğer matürasyonunu hızlandırırlar. Doğum eylemi sırasında salgılanan  $\beta$ - adrenerjikler sürfaktanın salınımında ve fetal alveoler sıvının absorpsiyonunda önemli rol oynarlar. Tiroid hormonlarının transplental yoldan  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerini arttırarak fosfolipidlerin sentezini sağladıkları bildirilmiştir (7,66).

#### **Perinatal dönem:**

Perinatal stres ve asfiksini önlenmesi ile uygun bir canlandırma sürecini içermektedir. Bu amaçla doğum odasında yapılacak tedavi yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonu sağlayacak  $O_2$  ve basınç desteğinin sağlanması yanında hipotermi, hipotansiyon ve asidozun önlenmesini de içermektedir. Proflaktik sürfaktan tedavisi bu dönemde doğumdan sonraki ilk 15 dakikada yapılabilir. Ancak tüm bu işlemlerin uygun merkezlerde ve yetkin kişilerce yapılması gerekmektedir (7).

#### **Postnatal dönem:**

Solunum desteği, sürfaktan replasmanı ve genel destek tedavisi olarak özetlenebilmektedir.

Genel destek tedavisi : Tedavinin en önemli bölümlerindendir. Asidoz, hipotermi ve hipotansiyon önlenmeli, nötral çevre ısı, yeterli hemoglobin konsantrasyonu ve uygun beslenme sağlanmalıdır. Kalp hızı ve kan basıncının sürekli izlemi, uygun damar içi volümün belirlenmesi için önemlidir. Bu amaçla santral venöz basınç (CVP) izlemi yapılabilmektedir. Sıvı tedavisi bebeğin doğum ağırlığı, elektrolitlerin düzeyi ve kronolojik yaşına göre belirlenmektedir. Sık kan gazı, serum elektrolitleri, glukoz ve hematokrit izlemi yapılmalıdır. Enteral beslenme, barsak stimülasyonunu sağlamak için uygun olan en kısa sürede, küçük volümlerle başlanmalıdır. Bu süre uzarsa 3. günde total parenteral beslenmeye (TPN) geçilmelidir. RDS'li olguya tüm bu yoğun izlem yapılırken, mümkün olan en az uyarı verilmelidir. Ayrıca artan enfeksiyon eğilimi, invaziv girişimler ve pnömoni ile ayırımının güç olabilmesi nedeniyle geniş spektrumlu antibiotik kombinasyonları başlanmalıdır.

Sürfaktan Replasmanı : İlk kez 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sürfaktan replasman tedavisi ile mortalite oranı %22'den %15'e gerilemiş, BPD ve/veya ICH olmadan yaşayan bebeklerin oranı ise %26 dan %63'e yükseltilmiştir (9). Bu tarihten günümüze dek yapılan pek çok kontrollü klinik çalışma ile sürfaktan tedavisinin RDS'de mortaliteyi, pulmoner hava kaçağı sendromlarını, hastalığın şiddetini, mekanik

ventilasyon gereksinimini, hastanede kalış süresini ve genel hastane harcamalarını azalttığı, BPD'siz sağ kalım oranını ise arttırdığı gösterilmiştir (3-6,10,67-69).

Sürfaktan replasman tedavisinin RDS'nin diğer komplikasyonları üzerine etkisine ilişkin farklı çalışmalar olsa da genel olarak; BPD'nin sıklığından çok şiddetini azalttığı, serebral kan akımını arttırmasına karşın, ICH sıklığını değiştirmediği ve ventilasyonu düzenleyerek pulmoner vasküler direnci azalttığı için, PDA sıklığını arttırdığı kabul edilmektedir (68,70-72).

Sürfaktan tedavisinin etkinliği kabul edildikten sonra hangi sürfaktan preparatının, ne zaman ve hangi dozda verilmesi gerektiği tartışılmaya başlanmıştır. Sürfaktan preparatları, doğal, yapay veya doğal olanların geliştirilmesi ile elde edilmektedir. Ayrı ayrı etkinlikleri gösterilmiş bu preparatların karşılaştırmalı çalışmalarında, mortalite, hastanede kalış süresi, BPD, prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEC), pulmoner hemoraji (PH), PDA, sepsis, IVH ve pnömotoraks sıklığında değişiklik olmadığı, ancak ilk 72 saat süresince doğal preparat kullanılanlarda, inspire edilen fraksiyone O<sub>2</sub> konsantrasyonu (FiO<sub>2</sub>) ve ortalama hava yolu basıncının (MAP) daha düşük seyrettiği gösterilmiştir (73,74). Ayrıca doz volümü daha fazla olan yapay preparatlar hızlı verildiğinde, serebral kan akımını %30-40 oranında arttırdıkları gösterilmiştir (72). Hayvan akciğerlerinden elde edilen doğal preparatların içerdikleri yabancı proteinler nedeniyle immun yanıt oluşturabilmeleri konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (75,76).

Sürfaktan uygulaması. önleme veya kurtarma amaçlı olarak iki yöntemle yapılabilir. Doğumdan hemen sonra, özellikle 30 haftadan daha küçükler olmak üzere tüm riskli bebeklere verildiğinde *önleme tedavisi*, RDS tanısı konduktan sonra verildiğinde ise *kurtarma tedavisi* olarak adlandırılmaktadır. Önleme tedavisinin oksijen, mekanik ventilasyon ve ek doz sürfaktan gereksinimi ile pulmoner hava kaçaklarını azalttığı gösterilmişse de, RDS gelişmeyecek bebeklere gereksiz sürfaktan uygulamasına da neden olabilmektedir. Doğumdan ne kadar süre sonra yapılan kurtarma tedavisinin en etkili olduğu konusu tartışmalıdır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda FiO<sub>2</sub> ≥ 0,8 ve MAP > 7 cmH<sub>2</sub>O olan olgularda, 4. saatten önce tedavi edilenlerin daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle kurtarma tedavisinin, RDS bulgularının görülmeye başlandığı erken dönemde (2-4.saatler arası), önleme tedavisinin ise RDS gelişme riski çok yüksek (<26 hf, L/S oranı düşük ) ve solunum desteği için entübe edilmiş bebeklere, uygun merkezlerde, bebek stabilize olduktan sonra uygulanması önerilmektedir (12,13,68,77,7).

Sümfaktanın kaç dozda uygulanması gerektiği de önemli bir konudur. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda mortalite, oksijen bağımlılığı ve diğer major morbiditeler açısından anlamlı bir fark bulunmamış, özellikle 3. ve 4. dozların ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (68,78-82).

Sümfaktan replasmanı bazı yan etkilere yol açabilmektedir. *Pulmoner hemoraji (PH)* en önemli komplikasyonlardandır. Akciğerlerin ani havalanması ile oluşan barotravma, artmış kapiller frajilite, pulmoner vasküler direncin azalmasıyla duktus arteriozusta artan soldan sağa şantlar, PH'nin oluşum nedenleri arasında düşünölmektedir. Değişik ağırlık gruplarında ve farklı dozlarda yapılan çalışmalarda % 4-7 arasında PH bildirilmiştir (70,71). Sümfaktan replasman tedavisinin PH riskini arttırmadığını gösteren yayınlar da vardır (10). Ancak yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde az oranda da olsa PH riski doğrulanmıştır (83). RDS nedeniyle ölen bebeklerde yapılan bir otopsi çalışmasında, sümfaktan verilen ve verilmeyen grupta toplam PH sıklığı %80 dolayında saptanırken, sümfaktan verilen grupta yoğun intraalveoler kanama daha sık olarak izlenmiştir (84). Ayrıca PH riskini arttıran sümfaktan tedavisi, PH gelişen RDS'li olguların tedavisinde kullanılmış ve yararlı olduğu gösterilmiştir (85).

Sümfaktan tedavisinin diğer yan etkileri arasında, uygulama sırasında kalp hızı ve O<sub>2</sub> satürasyonunda düşmeler yer almaktadır. Bu yan etkilerin doğal sümfaktanlarda daha az olduğu ileri sürölmektedir (86,87).

#### **RDS'de Görölen Komplikasyonlar :**

RDS sırasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlarla karşılaşılabilmektedir. Bunların çoğu prematüreliliğin komplikasyonları ile iç içedir (7)(TabloII).

#### **Tablo II : RDS' de akut ve geç dönemde görölen komplikasyonlar.**

##### Akut komplikasyonlar:

- ◆ Hava kaçağı sendromları
- ◆ Kardiovasköler yetmezlik
- ◆ Renal yetmezlik
- ◆ IVH-PVH
- ◆ Elektrolit ve diğer metabolik bozukluklar
- ◆ Sepsis
- ◆ PDA

##### Geç Komplikasyonlar :

- ◆ BPD
- ◆ ROP

- ◆ Nörodevelopmental bozukluk
  - ◆ Reaktif havayolu hastalığı
  - ◆ Büyüme geriliği
  - ◆ TPN bağımlılığı
  - ◆ Beslenme güçlükleri
  - ◆ Ailede psikopatoloji
  - ◆ Çocuk istismarı
- 

### **RDS' de Ayırıcı Tanı:**

Yenidoğanlar herhangi bir zararlı uyarana yada patolojik sürece, değişen derecelerde solunum sıkıntısı göstererek yanıt vermektedirler. Bu nedenle RDS, solunum sıkıntısı yapan pek çok durumdan ayırt edilmelidir. Bu ayrımın klinik ve radyolojik olarak en güç yapıldığı durum, B grubu streptokok pnömonisidir. Yeni doğanda solunum sıkıntısı yapan durumlar Tablo III'de özetlenmiştir (53).

### **Tablo III : Yeni doğanda solunum sıkıntısı yapan nedenler.**

#### **1- Üst Solunum Yollarında Obstrüksiyon Yapan Nedenler:**

- ◆ Koanal atrezi
- ◆ Kitleler (ensefalosel, tümör)
- ◆ Mikrognathi
- ◆ Burunda tıkanma
- ◆ Laringeal obstrüksiyon (paralizi, web, tümör, stenoz, atrezi, malasi)
- ◆ Trakeal obstrüksiyon (kitle, web, stenoz, atrezi, malasi, kleft, vasküler ring, guatr)

#### **2- Pulmoner Nedenler:**

- ◆ RDS
- ◆ Yeni doğanın geçici takipnesi
- ◆ Aspirasyon (mekonyum, mide sıvısı, amniotik sıvı )
- ◆ Pnömoni
- ◆ Pnömotoraks, pnömomediastinum
- ◆ Persistan pulmoner hipertansiyon
- ◆ Trakeoözofageal fistül
- ◆ Pulmoner hemoraji
- ◆ Hipoplazi, agenesi
- ◆ Kistik hastalıklar (amfizem, kist)
- ◆ Plevral efüzyon (şilotraks)

#### **3 - Kardiyak Nedenler :**

- ◆ Konjenital kalp hastalıkları (siyanotik -asiyanotik)
- ◆ Aritmiler (paroksizmal supraventriküler taşikardi, blok)
- ◆ Artmış intravasküler volüm (iatrojenik)
- ◆ Hipertiroidi, arteriovenöz malformasyonlarda artmış kardiyak debiye bağlı yetersizlik
- ◆ Pnömoperikardium
- ◆ Kardiyomyopati (enfeksiyon, endokardiyal fibroelastoz, hipertrofik kardiyomyopati)

#### 4- Torasik nedenler:

- ◆ Göğüs duvarı deformiteleri (Kondrodistrofi, kosta deformiteleri)
- ◆ Kitleler (tümör, kist)

#### 5 - Metabolik Nedenler:

- ◆ Hipoplisemi
- ◆ Diabetik anne bebeği
- ◆ Doğumsal metabolik hastalıklar

#### 6 - Diyafragmatik nedenler:

- ◆ Herni (Bochdalek)
- ◆ Paralizi (Frenik sinir)
- ◆ Eventrasyon

#### 7 - Nöromusküler nedenler :

- ◆ SSS hasarı (travma, hemoraji)
- ◆ İlaçlar (maternal sedasyon, narkotiklerin ani kesilmesi )
- ◆ Kas güçsüzlükleri (myasteni)
- ◆ Konjenital bozukluklar

#### 8 - Enfeksiyöz nedenler:

- ◆ Sepsis
- ◆ Pnömoni (viral-bakteriyel )

#### 9 - Diğer Nedenler :

- ◆ Asfiksi
- ◆ Asidoz
- ◆ Hipotermi
- ◆ Hipertermi

---

#### **RDS' de Solunum Desteği :**

RDS'li bir bebeğe solunum desteğinin nasıl sağlanacağı, solunum sıkıntısının derecesine göre belirlenmektedir. Bu amaçla klinik ve radyolojik bulguların şiddeti, PaO<sub>2</sub> , PaCO<sub>2</sub> ve pH ölçümleri, hastanın doğum ağırlığı, gestasyonel ve postnatal yaşı gibi özellikleri değerlendirilir. Bireysel farklılıklar nedeniyle solunumun ne zaman ve nasıl destekleneceğine ait kesin kriterler yoktur. Temel amaç, PaO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg'nın üzerinde, PaCO<sub>2</sub>'nin ise 50 mmHg'nın altında tutulmasıdır. Ancak son yıllarda pH normal sınırlar içindeyse (>7.25) ve apne yoksa PaCO<sub>2</sub> düzeyi 60 mmHg' ya kadar tolere edilebilmektedir (88).

PaO<sub>2</sub> , PaCO<sub>2</sub> ve pH değerleri normal sınırlarda iken hafif klinik ve radyolojik RDS bulguları taşıyan bebeklere oksijen satürasyonu % 90-95 arasında tutulacak şekilde % 40-60 oranında FiO<sub>2</sub>, bir maske ya da başlık kullanılarak verilebilmektedir. % 60-80'i aşan FiO<sub>2</sub> gereksinimi, hipoksemi ve hiperkarbinin ortaya çıkması, mekanik ventilasyon endikasyonunu belirlemektedir (7,14,89,90).

## **MEKANİK VENTİLASYON**

Asiste ventilasyon doğrudan hasta ile bağlantılı bir dış kaynak aracılığıyla akciğere gaz giriş çıkışının sağlanması olarak tanımlanabilir. Bu dış kaynak ambu, sürekli genişletici basınç aleti ya da mekanik ventilatör olabilir ve hasta ile bağlantı yüz maskesi, başlık, burun çatalları, endotrakeal tüp, trakeostomi veya göğüsü saran bir negatif basınç aleti ile sağlanabilmektedir (89).

Yenidoğanda asiste ventilasyon genellikle acil ve kısa süreli bir işlemdir ve amaç hasta yardımsız ve yeterli soluyabilene dek akciğer fonksiyonlarının desteklenmesidir. Ancak bu uygulama akciğerin gerek normal fizyolojisi gerekse hastalıklarının patofizyolojisindeki temel değişiklikler nedeniyle erişkinden oldukça farklıdır. En temel farklılık ise yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde akciğer gelişiminin henüz tamamlanmamış olmasıdır. Bu nedenle mekanik ventilasyon akciğerin gelişme evresine ve hastalığın şiddetine göre düzenlenmelidir (14).

### **Yenidoğanda Mekanik Ventilasyonun Tarihçesi:**

Yenidoğanın yetersiz solunumuna dışardan destek sağlanması düşüncesi çok eski dönemlerde ağızdan ağıza solunumla başlamış ve daha sonra Hipocrates bu amaçla trakeanın entübasyonunu denemiştir. Daha sonraki yıllarda akciğer fizyolojisi anlaşıldıkça, yenidoğanın canlandırması ve mekanik ventilasyonu ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır. 1800'lü yılların başlarında nazotrakeal entübasyon tanımlanmış ve erişkinlerde mekanik ventilasyonun temelleri oluşturulmuştur. Aynı yüzyılın sonlarına doğru, yenidoğanda kısa süreli ventilasyon sağlanabilen ilkel aletler geliştirilmeye başlanmıştır. 1900'lü yıllara gelindiğinde, aralıklı olarak negatif ve pozitif basınç sağlayabilen ventilatörler geliştirilmiş, 1953'de ise hastanın solunumuna yardım eden kontrollü ventilatörlerin kullanılması ile yenidoğan mekanik ventilasyonunun ilk modern çağı başlamıştır (89). Daha sonraki yıllarda RDS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, mekanik ventilasyon ile ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. 1963 yılında Amerika Birleşik Devletleri başkanının (J.F.Kenedy) prematüre doğan oğlunun RDS nedeniyle kaybedilmesi, bu ülkede yenidoğan mekanik ventilasyonuna yönelik yoğun bir çalışma başlatmıştır. Bu amaçla ilk olarak, aralıklı gaz akımı ve pozitif basınç sağlayan (Intermittent Positive Pressure Ventilation-IPPV) erişkin ventilatörleri adapte edilmiş, ancak oldukça başarısız sonuçlar elde edilmiştir (14). Bu yıllarda mortalite %80'ler dolayında iken, barotravma sıklığı proflaktik göğüs tüpü



yerleştirecek kadar yüksek seyretmiştir. Çünkü bu ventilatörlerle yenidoğan eş zamanlı soluyamamış ve oksijenizasyonun sağlanabilmesi için çok yüksek havayolu basınçları kullanılmıştır (91). Sonuçta hastalar, ya kısa dönemde pnömotoraks veya hipoksi nedeniyle, ya da uzun dönemde bronkopulmoner displazi nedeniyle kaybedilmiştir. BPD ilk kez 1967'de Northway tarafından tanımlanmıştır (92). 1976'da ise hastalığın uygulanan yüksek pik inspiratuvar basınçlar (Peak inspiratory pressure-PIP) nedeniyle terminal havayollarının aşırı gerilmesi ve hasarına bağlı olduğu otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir (93).

Alınan bu başarısız sonuçların yenidoğanın erişkinden farklı fizyolojisine bağlı olduğu anlaşıldıktan sonra ilk olarak 1971'de, spontan soluyabilen entübe RDS'li yenidoğanlara devamlı gaz akımı sağlayan ventilasyon (CPAP) denenmiştir. 20 bebekten 16' sının yaşatıldığı bu çalışma, yenidoğanın solunum desteği tedavisinde bir devir açmıştır (94). 1972'de ise bebeğin kendi solunumuna da izin veren, farmakolojik paralizisi gereksinimini azaltan, devamlı akımlı, basınç sınırlı ve zaman döngülü ventilatörler (Intermittent mandatory ventilation-IMV) geliştirilmiştir (95). Her yaş grubunda, hem solunum desteğinde hem de ventilatörden ayırmada kullanıma giren bu ventilasyon modunun IPPV'ye göre venöz dönüşü daha az engellediği gösterilmiştir (96).

CPAP ve IMV uygulamaları ile mortalite önemli ölçüde azaltıldıktan sonra, başta BPD olmak üzere mekanik ventilatör tedavisinin komplikasyonlarının önlenmesi amaçlanmıştır. BPD gelişimine neden olduğu düşünülen yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımını önlenmek için oksijenizasyonun yüksek PIP değerleri ile sağlanmasına çalışılmıştır. Bu amaçla 1973'de Herman ve Reynold inspiriyum sırasında pik havayolu basınçlarının platosunu veren, zaman döngülü, basınç sınırlı, aralıklı akım veren ventilatörler kullanarak uzun inspiriyum zamanı (Inspiratory time- IT ) ve yavaş solunum hızı ile daha yüksek PIP plato değerleri sağlamış ve PaO<sub>2</sub>'nin arttığını göstermişlerdir (97). Ayrıca bu çalışma ile ilk kez, ortalama hava yolu basıncı ile oksijenizasyon ve intrapulmoner şantların ilişkisinden de söz edilmiştir. Aynı araştırmacılar bu yöntemi daha sonraki çalışmalarında da savunmuşlardır (98). Ancak yapılan prospektif kontrollü çalışmalarla, uzun IT süresi boyunca alveollere yüksek PIP uygulanmasının, %50'ye varan oranlarda pnömotoraks gelişmesine neden olduğu gösterilerek ağır şekilde eleştirilmiştir. Aynı çalışmalarda daha yüksek hız ve kısa IT süreleri kullanıldığında, daha düşük PIP kullanılmasına karşın, solunum hızı yüksek olduğu için oksijenizasyonun esas belirleyicisi olan MAP'ın yeterli şekilde oluştuğu ve pnömotoraks sıklığının azaldığı



gösterilmiştir (99-102). BPD gelişiminin de esas olarak alveollerde oluşan barotravmaya bağlı olduğunun anlaşılmasından sonra çalışmalar PIP ve MAP değerleri üzerine yoğunlaşmış ve uygulanan basıncı azaltıcı yeni tekniklere yönelme başlamıştır. Bu konudaki ilk çalışma 1980'de konvansiyonel ventilatörlerin üst hız sınırlarının kullanılması ile sağlanan, yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon (HFPPV) uygulamasıdır ve mortalite ve morbiditede azalma bildirilmiştir (103). Ancak konvansiyonel ventilatörlerle sağlanan yüksek hızların yeterli dakika ventilasyonunu sağlayamayacağı ileri sürülmesinden sonra yüksek frekans sağlayan özel ventilatörler geliştirilmeye başlanmıştır (104).

En az travma ile en iyi mekanik güç sağlanabilmesi için hangi basınç, hız ve IT sürelerinin kullanılması gerektiği sorusu bugün bile netlik kazanmamıştır. Ancak hasta için gerekli tidal volümü sağlayan basıncın, gerekli dakika ventilasyonunu sağlayan hızın ve gerekli gaz akımını sağlayan IT değerlerinin en uygun olduğu kabul edilmektedir (14). Bu nedenle tedavi sırasında akciğer mekanikleri ve volümlerinin sürekli olarak izlenebilmesi ve gerekli ayarlamaların zamanında yapılması çok önemlidir. Son yıllarda bu amaçla mikrobilgisayar sistemleri içeren ventilatörler üretilmiştir. Son olarak 1990'lı yıllardan itibaren senkronize ventilasyon (Patient Triggered Ventilation-PTV) olarak bilinen çok küçük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde bile spontan solunum eforlarını saptayabilen algaçların kullanıldığı ve akciğer mekaniklerinin ölçülebildiği ventilatörlerin uygulamaya girmesi ile yenidoğan mekanik ventilasyonunda büyük ilerlemeler sağlanmıştır (14).

Aşağıda günümüzde kullanılan yenidoğan mekanik ventilasyonunun, uygulama amaçları (Tablo IV), ventilasyon modları (Tablo V) ve ventilatör tipleri (Tablo VI) özetlenmiştir (14,15,55,89,90).

#### **Tablo IV : Yenidoğan mekanik ventilasyonunun amaçları**

- Arteriyel O<sub>2</sub> basıncını ve/veya oksijen satürasyonunu normal düzeylerde tutmak, doku hasarına yol açan hipoksemiden, akciğere O<sub>2</sub> toksisitesinden (BPD), ve prematüre retinopatisinden kaçınmak.
- Alveoler ventilasyonu arttırarak arteriyel CO<sub>2</sub> basıncını normal düzeylerde tutmak, hiperventilasyon, alveoler aşırı gerilme ve pulmoner hava kaçaklarından kaçınmak.
- Solunum işi ve solunum kas yorgunluğunu azaltmak, solunum merkezinin supresyonundan ve üst hava yollarında direncin artmasından kaçınmak .
- Atelektatik veya kollabe akciğer alanlarını yeniden açmak, normal havalanan bölümlerde aşırı genişlemeden, pulmoner hipoperfüzyondan ve venöz dönüşün engellenmesi ile kardiyak debinin azalmasından kaçınmak.

#### **Tablo V: RDS 'de kullanılan asiste ventilasyon yöntemleri.**

1- Maske ya da başlık aracılığı ile yüksek konsantrasyonda O<sub>2</sub> vermek

2- CDP (Continuous Distending Pressure)

- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure Ventilation)
- PEEP (Post Expiratory End Pressure )

3- PPV (Positive Pressure Ventilation)

- Konvansiyonel PPV

- IMV (Intermittent Mandatory Ventilation)
- IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation )

- HFV (High Frequency Ventilation)

- HFPPV (High Frequency Positive Pressure Ventilation )
- HFJV (High Frequency Jet Ventilation)
- HFOV (High Frequency Oscillatory Ventilation )

- PTV (Patient Triggered Ventilation)

- SIPPV (Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation)
- SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation)
- PSV (Pressure Support Ventilation)

- LV (Liquid Ventilation)

4- Diğer Yöntemler

- ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation)

**Tablo VI :Yenidoğan ventilatörlerinin sınıflaması**

**1- Hastaya uygulanan basınca göre ;**

- Pozitif basınçlı ventilatörler
- Negatif basınçlı ventilatörler

**2- İnspirasyonun sonlandığı döngü moduna göre ;**

- Volüm döngülü ventilatörler
- Basınç döngülü ventilatörler
- Zaman döngülü ventilatörler
- Akım döngülü ventilatörler
- Kombine ventilatörler

**3- Güç kaynağına göre ;**

- Elektriksel kaynaklı ventilatörler
- Pnömotik ventilatörler

**4- Hızına göre ;**

- Konvensiyonel ventilatörler
- Yüksek hızlı ventilatörler

**5- İnspiryumu hastanın ya da ventilatörün başlatmasına göre ;**

- Asistör ventilatörler: Hasta tarafından
  - Kontrolör ventilatörler: Makine tarafından
  - Asistör/kontrolör ventilatörler : İkisi bir arada
-

## SÜREKLİ GENİŞLETİCİ BASINÇ (CDP)

CDP (Continuous Distending Pressure), respirasyonun ekspiratuvar dönemi boyunca yüksek transpulmoner basıncın sağlanması olarak tanımlanabilir. Hasta spontan olarak solurken uygulandığında CPAP, mekanik ventilasyon sırasında uygulandığında ise PEEP olarak adlandırılmaktadır. Eskiden bu amaçla başlık veya yüz maskeleri ile pozitif basınç ya da göğüze negatif basınç uygulamaları yapılmıştır. Günümüzde ise tek ya da iki taraflı nasal ya da nasofaringeal çatallar ile veya endotrakeal tüp yoluyla akciğerlere pozitif basınç uygulaması yapılmaktadır. CDP uygulamasının yol açtığı fizyolojik sonuçlar, etki ve yan etkilerini de özetlemektedir (105) (Tablo VII).

**Tablo VII : CDP uygulamasının fizyolojik sonuçları.**

### Akciğerde:

- 1- Total gaz hacmini ve FRC' yi artırır.
- 2- Total havayolu direncini azaltır.
- 3- Akciğerin kompliansını azaltır.
- 4- Solunum hızı, tidal volüm ve dakika volümünü azaltır.
- 5- Solunumu düzenler.
- 6- Alveol yüzeyindeki sürfaktanı korur.

### Kardiyovasküler sistemde:

- 1- İntratorasik basıncı arttırarak kalbe venöz dönüşü engeller.
- 2- Venöz dönüşün azalması ile santral venöz basınç artar ve kalp debisi azalır.

### Böbreklerde:

- 1- GFR azalır.
- 2- Üriner Na ekskresyonu azalır.
- 3- İdrar çıkışı azalır.
- 4- ADH düzeyleri değişkendir.
- 5- Aldosteron düzeyi artar.

### Beyinde:

1- Artmış santral venöz basıncın etkisiyle intrakranial basınçta artış ve kanama ilk CPAP uygulamalarında gösterilmişse de bugünkü nasal ya da endotrakeal CPAP uygulamalarıyla artmış IVH sıklığı belirtilmemektedir.

CDP'nin yenidoğan dönemindeki uygulama alanları Tablo VIII' de özetlenmiştir(105).

## **Tablo VIII : CDP'nin Klinik Uygulama Alanları.**

- 1- RDS ve diğer atelektatik hastalık durumları,
- 2- Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS),
- 3- Prematürite apnesi ,
- 4- Postoperatif torakotomi,
- 5- PDA ve diğer intrakardiyak soldan sağa şantlar,
- 6- Mekanik ventilasyondan ayırma dönemi (CPAP),
- 7- Primer akciğer hastalığını primer kardiyak hastalıklarda ayırma,
- 8- IPPV sırasında (PEEP),
- 9- Uyku apnesi,
- 10- Bronkomalazi.

### **RDS'de CDP Uygulaması :**

RDS tedavisi, 1971 yılında oksijenizasyonda artma ve mortalitede azalma sağlanan ilk CPAP uygulaması ile çağ atlamıştır (94). CDP bu etkisini açık olan alveollerin genişleyebilme kapasitesini arttırarak ya da kollabe olmuş alveolleri açarak gerçekleştirmektedir. Böylece artan FRC alveoler ventilasyonu ve oksijenisazyonu düzeltir. Hipoksinin düzelmesi ve pulmoner ödemin gerilemesi pulmoner vazokonstrüksiyonu azaltır, ventilasyon perfüzyon dengesi düzelir ve sağdan sola şantlar azalır. Ancak uygulanan devamlı pozitif havayolu basıncı alveollerde aşırı genişlemeye (overdistention) yol açarsa, akciğer kompliansı ve alveoler ventilasyonla birlikte kapiller kan akımı ve venöz dönüş azalmaktadır. Sonuçta PaO<sub>2</sub>'de azalma ve PaCO<sub>2</sub>'de artış gözlenir. Daha yüksek basınçlarda hava kaçakları oluşabilir. En uygun havayolu basıncı ise seri kan gazı ölçümlerine bakılarak, PaCO<sub>2</sub> 'de artış olmaksızın en az FiO<sub>2</sub> ile uygun PaO<sub>2</sub> değerlerinin sağlandığı değerlerdir (15,22,55,90).

### ***RDS' de CPAP tedavisine başlama kriterleri ;***

1. FiO<sub>2</sub> %60 iken PaO<sub>2</sub> < 50-60 mmHg,
2. Tekrarlayan apne atakları,
3. Mekanik ventilasyondan ayırma.

Genellikle başlangıç olarak 6 cmH<sub>2</sub>O CPAP basıncı, %60-80 oksijen konsantrasyonu (FiO<sub>2</sub>) ve 5-8 L/dk akım hızı ile nasal olarak tedaviye başlanır. 15 dakika içinde alınan kan gazında PaO<sub>2</sub>'de artış sağlanamamışsa, 15 dakikada bir CPAP 2 cmH<sub>2</sub>O arttırılır. Aşırı distansiyona neden olmamak için genellikle 8-10 cmH<sub>2</sub>O basınçlarının üzerine çıkılmaz. Eğer bu basınçlarda FiO<sub>2</sub> %100 iken PaO<sub>2</sub> ≤ 50mmHg ise endotrakeal CPAP uygulamasına geçilir. Buna rağmen PaO<sub>2</sub> arttırılmaz veya solunumsal asidoz

(pH<7.25) gelişirse mekanik ventilasyon gereklidir. Eğer CPAP başarılı olursa tedavinin kesilmesi için PaO<sub>2</sub>'nin 70 mmHg'nın üzerinde olduğu her değerde FiO<sub>2</sub> %5 azaltılır ve %40 düzeyine inildiğinde her 2-4 saatte bir basınç 2 cmH<sub>2</sub>O düşürülerek 2-3 cmH<sub>2</sub>O düzeylerine ulaşıldığında CPAP sonlandırılır ve küvöz içine ya da maske ile %45-50 konsantrasyonda O<sub>2</sub> verilir. Solunum işini arttıracığından CPAP hiçbir zaman sıfıra kadar düşürülmez (105).

RDS'li bebeklere erken dönemde nasal yoldan CPAP uygulandığında; hastalığın progresyonunun önlenilebileceği, akciğer fonksiyonlarının düzeldiği, mekanik ventilasyon gereksiniminin azaldığı ya da daha düşük basınçların yetebildiği gösterilmiş, özellikle son yıllarda sürfaktan tedavisi ile kombine olarak kullanıldığında sinerjik etki sağlanmıştır (106-110). Yakın geçmişteki çalışmalar ventilatörden ayırma döneminde nasal ya da nasofaringeal CPAP uygulamalarının etkinliği üzerine yoğunlaşmıştır (110-112).

### POZİTİF BASINÇLI VENTİLASYON (PPV)

Ventilasyon, gaz akımının oluşması ile gerçekleşmektedir. Gaz akımını başlatan esas güç ise basınç farkıdır. Bu basınç farkı spontan solunum sırasında solunum kaslarının kasılması ile, PPV'de ise mekanik ventilatörle sağlanmaktadır (Şekil 7a-7b). Uygulanan hava yolu basıncı (Paw), alveoler (Palv), intraplevral (Pip) ve atmosferik (Patm) basınçtan daha yüksek olduğu için gaz akımı başlamakta ve inspirasyon gerçekleşmektedir.

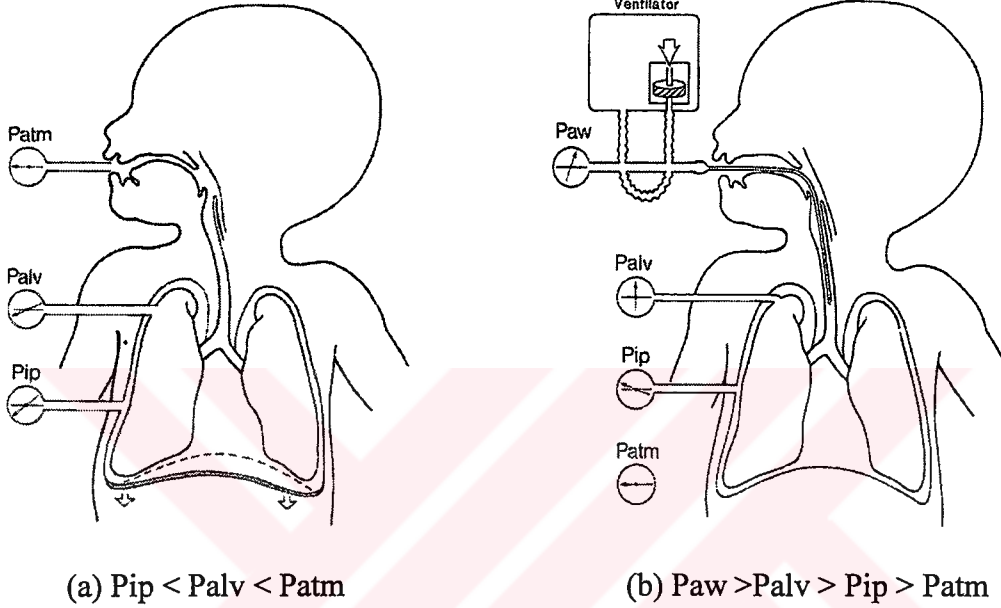
Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında akciğerin ekshalasyonu, spontan solunumda olduğu gibi pasif olarak gerçekleşmektedir. Ventilatörün ekspiratuvar kapağı açıldığında, akciğerin ve göğüs duvarının elastik recoili ile ortaya çıkan Palv ile Paw arasındaki basınç farkıyla gaz, bebeğin akciğerlerinden ventilatör dolaşımını geçer. Akciğerin sönmesi için gereken süre komplians ve havayollarının direncine bağlıdır. Azalmış komplians bu süreyi kısaltırken, artmış havayolu direnci uzatır. Bu nedenle ekspirasyon için gereken süre, direkt olarak komplians ve direnç ile ilişkilidir ve aşağıdaki denklemle gösterilebilir.

$$V_t / V_o = e^{-t/RC}$$

Burada V<sub>t</sub>; ekspirasyonun başlamasından sonra t zamanı süresince akciğerde kalan gaz hacmini, V<sub>o</sub>; ekspirasyon tamamlandığında dışarı atılan toplam gaz hacmini, R; havayolu direncini, C; akciğerler ve göğüs duvarı kompliansını vermektedir, e ise 2.7183 ile



bir sabittir. Rezistansla kompliansın çarpımı (RC) bir birim zamana sahiptir ve *solunum sisteminin zaman sabiti (respiratory time constant - $T_{RS}$ )* olarak tanımlanmaktadır. Komplians ve direncin bir ürünü olan  $T_{RS}$  zaman birimi (saniye) olarak ölçülür ve ekspirasyonun gerçekleşmesi için gerekli sürenin bir indeksini belirlemektedir. Yukarıdaki eşitlikte  $T_{RS}$  yerine konulduğunda ve  $V_o$  tidal volüm olarak kabul edildiğinde, elde edilecek  $V_t / V_o$  oranı tek bir zaman sabiti ( $1 \times T_{RS}$ ) süresince tidal volümün ekspire edilen bölümünü verecektir (98).

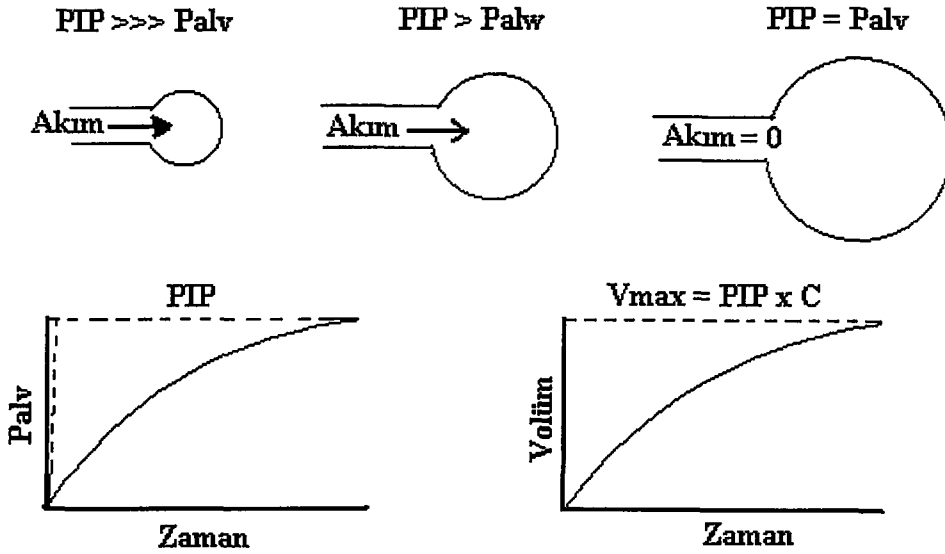


**Şekil 7 :** Spontan inspiriyumda diyafragmanın kasılmasıyla (a), mekanik ventilasyonda pozitif basınç uygulamasıyla (b) hava akımını sağlayacak basınç farkının oluşumu (89)

Zaman sabiti ekspiriyum sırasında akciğerin boşalma hızını belirlediği gibi, akciğerin inflasyon hızını da etkiler ve solunum döngüsüne göre inspiratuvar ya da ekspiratuvar zaman sabiti olarak tanımlanır. Komplians ve rezistansın çeşitli akciğer hastalıklarında farklı olması, akciğerin inflasyonu ve deflesyonu için gereken zaman sabitinin de farklı olmasına neden olmaktadır.

Pozitif basınçla solutma sırasında, belli bir zamanda akciğerlere giren gaz hacmi PIP, IT, C ve R tarafından belirlenmektedir. Uygulanan pozitif basınç ile havayolu basıncı hızlı bir şekilde istenen PIP düzeyine yükselmektedir. Başlangıçta  $Palv, Patm$ 'e eşittir ve  $Paw$ 'den oldukça düşüktür ( $PIP \gg \gg Palv$ ). Gaz bu büyük giriş basıncı ile akciğerlere doğru akar ve akciğerdeki gaz volümü giderek artar. Akciğer hacmi ile doğrudan ilişki olan  $Palv$  değerinin ( $Palv = Volüm/Komplians$ ) zamanla yükselmesiyle, gaz akımını sağlayan giriş

basıncı (PIP-Palv) ve buna bağı olarak gaz akım hızı azalır, sonuçta PIP = Palv olduğunda akım kesilir. Bu nedenle akciğerlere girebilecek maksimum gaz hacmi ( $V_{max}$ ) PIP ve C tarafından belirlenmektedir ( $V_{max} = PIP \times C$ ) (Şekil 8) (55).

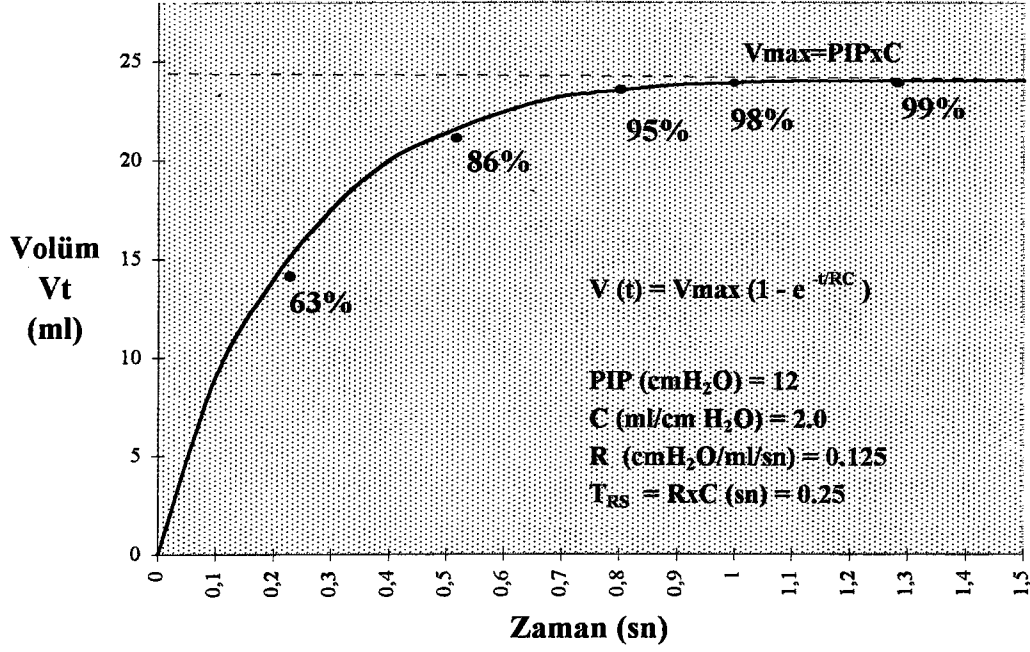


**Şekil 8:** Pozitif basınçlı inflasyon sırasında akciğer hacminin basınç, akım ve zamanla ilişkili olarak değişimi

Pozitif basınçlı inflasyon sırasında, havayolu basıncı hızla pik değerine yükselir ve bu platoda korunur. Bu sırada akciğerdeki gaz volümü ( $V_t$ ) aşağıdaki ilişkiye göre zamanla yükselir.

$$V_t = V_{max} \times (1 - e^{-t/RC})$$

Akciğere akabilecek maksimum gaz volümünü ( $V_{max}$ ) PIP ve C belirlemektedir. ( $V_{max} = PIP \times C$ ) ve ( $T_{RS} = RC$ ) olduğundan, inspiratuvar süre bir zaman sabitine eşit iken ( $IT = 1 \times T_{RS}$ ) akciğer, maksimum volümünün ( $V_{max}$ ) % 63'ü kadar şişecektir. Bu oran  $IT = 2 \times T_{RS}$  olduğunda % 86'ya,  $3 \times T_{RS}$  için % 95'e,  $4 \times T_{RS}$  için % 98'e ve  $5 \times T_{RS}$  için % 99'a ulaşacaktır. Bu örnekte akciğerin yeterli inflasyonu için ( $V_{max}$ 'ın %95'i) en az üç zaman sabitlik bir süre gerektiği görülmektedir (Şekil 9) (55).



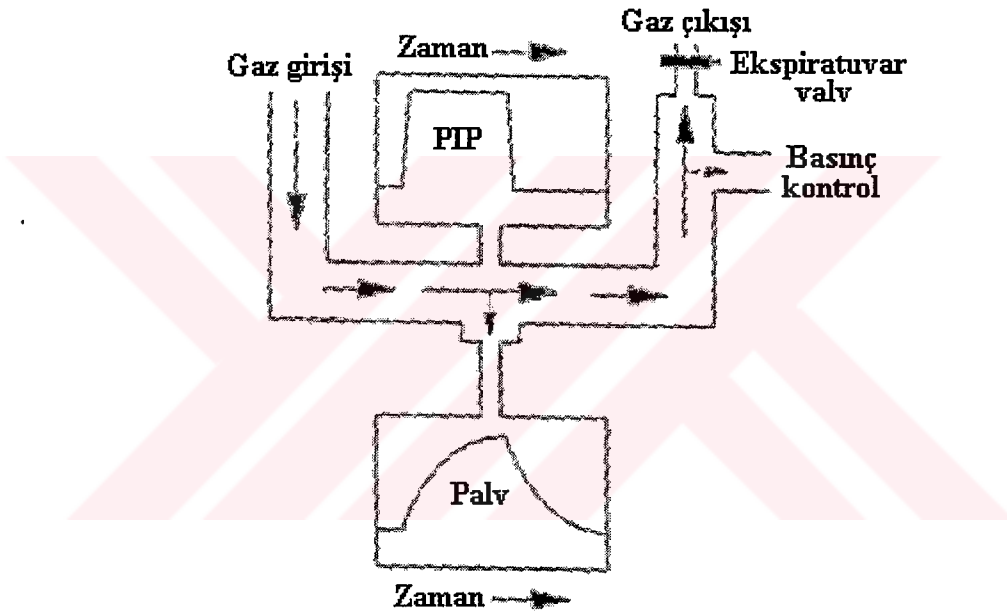
**Şekil 9 = Pozitif basınçlı inflasyon sırasında akciğerdeki hacim artışının (Vt) komplians (C) ve rezistansa (R) bağımlı olarak zamanla değişimi**

Pozitif basınçlı ventilatörler, inspirasyonu sonlandıran moda göre volüm, basınç, zaman ya da akım döngülü olabilir ya da birden fazla bağımsız döngü mekanizmasını bir arada içerebilirler. 1980’li yıllardan sonra bu konvansiyonel ventilatörler dışında yüksek hızda ventilasyon sağlayan (HFV) ve hastanın spontan solunum eforuyla tetiklenen (PTV) pozitif basınçlı ventilatörler geliştirilmiştir (15).

Bugün kullanılan konvansiyonel pozitif basınçlı ventilatörlerin çoğu sürekli akım sağlayan basınç, volüm ya da zaman döngülü ventilatörlerdir. Bu ventilatörlerle, hastanın akciğer kompliansı, uygulanan basınç ve volümün miktarını değiştirebilir. Örneğin volüm döngülü bir ventilatör her inspiryumda aynı tidal volümü sağladığından, akciğerin kompliansı kötü ise bu tidal volüme ulaşmak için daha yüksek basınç gerekecektir. Basınç döngülü ventilatörler ise her inspiryumda aynı pik basıncı uygulamaktadır. Komplians kötü ise bu basınca ulaşana dek sağlanan tidal volüm daha az olacaktır. Zaman döngülü ventilatörlerde de belirlenen inspiryum süresinde uygulanan basınç ve volüm kompliansa göre değişecektir. Komplians değişimleri ile bebeklerin aşırı volüm ya da basınca maruz kalmalarını önlemek için, basınç ve volüm sınırlayan mekanizmalar geliştirilmiştir (15,113).

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan pozitif basınç ventilatörlerinin çoğu sürekli akım veren, zaman döngülü ve basınç sınırlı ventilatörlerdir. İstenen akım hızı, solunum sıklığı, inspiryum zamanının ekspiryum zamanına oranı (I:E), inspiryum süresi ve basınç sınırı önceden belirlenebilmektedir. Tidal volüm ise bu parametrelerle sistemin komplians ve rezistansına karşı sağlanan gaz volümü ile belirlenmektedir. Basınç ventilatörleri daha küçük ve kolay kullanılabilirler, sürekli akım ve basınç ölçümlerinin yapılabilmesi ve sabit PIP değerleri ile hava kaçakları ve BPD kontrolünün sağlanabilmesi nedeniyle volüm ventilatörlerine tercih edilmektedirler (113).

Pozitif basınç ventilatörleri temel olarak aynı prensiple çalışmaktadırlar (Şekil10).



Şekil 10 : Zaman döngülü ve basınç sınırlı pozitif basınçlı ventilatörlerin çalışma prensibi (47).

Bu sistemde basınç kaynağı olarak sıkıştırılmış hava ve oksijen kullanılmaktadır. İncire edilmesi istenen  $O_2$  konsantrasyonu ( $FiO_2$ ) ve sıkıştırılmış hava önceden karışarak ventilatöre girer. Ventilatör döngüsünün ekspiratuvar ucundaki bir akım rezistörü PEEP oluşmasını sağlarken, gaz ventilatör dolaşımında devamlı olarak akmaktadır. İncirasyon sırasında ekspiratuvar kapak kapanır ve önceden ayarlanmış bir zaman (IT) süresince dolaşımında basınç oluşturur. Belirlenen basınca ulaşma hızı sistem akımı tarafından belirlenmektedir. Şekil 10'daki örnekte akım hızı yüksektir ve oluşan basınç

dalga formu bir kare dalgası şeklindedir. Alveoler basınç (Palv) ise gazın ventilatörden akciğere akması ile aşamalı olarak yükselmektedir. Alveollerdeki gaz akım hızı giriş basıncı (PIP-Palv) ve rezistans tarafından belirlenmektedir (47).

Yeterli bir konvansiyonel yenidoğan ventilatörü şu işlevleri içermelidir (89).

1. IPPV, IMV, CPAP ve PEEP modlarını sağlayabilmeli,
2. Basit ve kolay kullanılabilir olmalı,
3. Olabildiğince sessiz, küçük ve ekonomik olmalı,
4. Güvenilir olmalı,
5. Geniş solunum hızı aralığı olmalı (maksimum 150/ dk),
6. FiO<sub>2</sub> konsantrasyonu (% 21-100) ayarlanabilir ve güvenli olmalı,
7. Hızlı yanıt zamanına sahip olmalı,
8. Geniş bir tidal volüm aralığını doğru şekilde sağlayabilmeli,
9. Düşük bir kompliansa sahip olmalı,
10. Mekanik yetmezliklerde güvenli alarm sistemleri olmalı,
11. Akım hızları değişken veya sabit olarak ayarlanabilmeli,
12. İnspire edilen gazı yeterince ısıtılıp nemlendirebilmeli,
13. Basınç ya da volüm sınırlamaları değiştirilebilmeli,
14. Geniş bir basınç veya volüm kapasitesi sağlayabilmeli.

#### **Pozitif Basıncılı Ventilatörlerin Denetimleri :**

Hastalığa ve hastalığın şiddetine göre uygun oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanabilmesi için mekanik ventilatörler üzerindeki denetimlerde ayarlamalar yapılmaktadır. Bunlar; FiO<sub>2</sub>, PIP, akım hızı, PEEP, hız, IT, ET ve I:E oranıdır. Dalga formu ve MAP ise FiO<sub>2</sub> ve hız dışındaki diğer parametrelerin değişimi ile dolaylı olarak belirlenmektedir. Gelişmiş ventilatörlerde tüm bu denetimler ve değişimleri digital olarak gösterilebilmektedir. Bu parametrelerin hastalığa göre başlangıç değerleri ve klinik sürece göre yapılması gereken değişimlerin en uygun nasıl olacağı konusu, mekanik ventilasyonun kullanıma girmesinden bugüne dek tartışılmıştır ve görüş farklılıkları halen sürmektedir (14,113).

**FiO<sub>2</sub> :** Oksijen toksisitesi yenidoğan mekanik ventilasyonunda önemli bir klinik problemdir. Temel komplikasyonları; özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 90

mmHg'dan daha yüksek arteriyel oksijen basınçları ile birlikte gözlenen retinal damar hasarı (prematüre retinopatisi- ROP) ile yine yüksek ve/veya uzun süreli oksijen tedavisi ile birlikte olan kronik akciğer hastalıkları (BPD) dır (114-115). Özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW, < 1000 g) bebeklerin daha çok yaşatılabilmesi nedeniyle her iki komplikasyon da artan teknolojik olanaklara karşın önemini korumaktadır. 1991'de yapılan bir çalışmada ROP sıklığının 750 gramın altındaki bebeklerde %90'ı aştığı ve %2-4 oranında körlüğe yol açtığı gösterilmiştir (116).

FiO<sub>2</sub>'nin oksijenizasyonun sağlandığı en az konsantrasyonda verilmesi önerilmekle birlikte yeterli oksijenizasyonun kesin tanımını yapmak güçtür (117). Genel olarak PaO<sub>2</sub> 'nin 50-70 mmHg düzeylerinde tutulması önerilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada, VLBW bebeklerde 41 mmHg PaO<sub>2</sub> değerinin oksijen dissosiasyon eğrisinin fetal yapısı nedeniyle, hemoglobinin %90'ını satüre edebildiği gösterilmiştir (118). Bir başka çalışmada ise pulse oksimetre ile izlenen RDS'li olgularda oksijen saturasyonu %95'den %90'a indirilerek pulmoner dolaşım hemodinamiğinde ve duktus arteriosusda herhangi bir etkilenme olmadığı doppler ekokardiyografi ile gösterilerek daha düşük O<sub>2</sub> konsantrasyonlarının kullanılabilceği belirtilmiştir (119).

**PIP** : Mekanik ventilasyon sırasında hastanın tidal volümünü dolayısıyla ventilasyonunu belirleyen esas parametredir. Başlangıç değerinin seçiminde bebeğin ağırlığı, gestasyonel ve postnatal yaşı, hastalığın tipi ve şiddeti, akciğerin kompliansı ve hava yolu direnci göz önüne alınmalıdır. Bunların dikkate alınmadığı ilk mekanik ventilasyon uygulamalarında yüksek basınç uygulamaları nedeniyle mortalite, hava kaçakları ve BPD yüksek oranlarda gözlenmiştir (92,93). Daha sonraki yıllarda da hava kaçakları ve kronik akciğer hastalığı ile yüksek PIP uygulamasının ilişkisi gösterilmiştir (100,120). Bu nedenle ortalama hava yolu basıncını sabit tutacak şekilde PIP düzeyi azaltılıp solunum sayısı arttırılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (101-104). Ancak yan etkilerine karşın yeterli ventilasyonun sağlanabilmesi için atelektazi ve kompliansı azaltan hastalıklarda yüksek pik basınçları gerekmektedir. Ayrıca persistan pulmoner hipertansiyonda (PPH) da yüksek basınç ve hız kullanımı pulmoner vasküler direnci azaltmaktadır. Bu nedenle amaç yeterli ventilasyonun sağlandığı en düşük basınçları kullanmaktır. Bunun için solunum sesleri ve göğüs kafesinin hareketleri gibi klinik bulgulardan ve kan gazlarının izleminden yararlanılmaktadır (113).



**PEEP** : Mekanik ventilasyon sırasında sürekli genişletici basınç (CDP) sağlayan PEEP uygulaması CPAP ile oldukça benzerlik göstermektedir. Amaç yine alveolleri ve akciğer hacmini stabilize etmek, kompliansı düzeltmek ve ventilasyon-perfüzyon dengesini sağlamaktır. Ancak yetersiz basınçlarda azalan akciğer kompliansı ve atelektaziler nedeniyle CO<sub>2</sub> birikimine yol açabilmektedir. Özellikle 2 cmH<sub>2</sub>O değerinin altındaki basınçlarda endotrakeal tüpe bağlı oluşan direnç aşılamadığından, bu değer altındaki basınçlar kullanılmamalıdır (121). PEEP basıncı 8-10 cm H<sub>2</sub>O değerlerini aştığında ise hava kaçakları, venöz dönüşte engellenme ve pulmoner arter basıncında artışa yol açmaktadır (113). *Uygunsuz PEEP (inadvertent PEEP)*, ET çok kısa ya da hava yolu direnci çok yüksek olduğunda, akciğerin boşalması için gerekli zaman sabitine ulaşamadığından atılamayan gazın akciğerde birikmesidir. Bu durumda akciğer kompliansı ve alveoler ventilasyon azalmaktadır. Günümüzde kullanılan mekanik ventilatörlerin hemen tümünde PEEP ayarı ve uygulanan basıncın digital izlemi yapılabilmektedir. Uygunsuz PEEP ise yalnızca özel yöntemlerle ölçülebilmektedir (122).

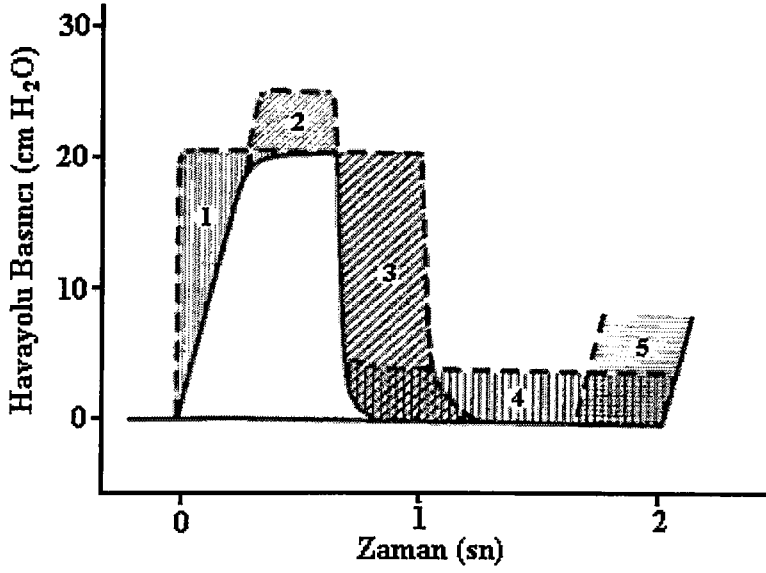
**SOLUNUM HIZI** : Dakika ventilasyonu tidal volüm ile solunum hızının çarpımından oluşmaktadır. Bu nedenle uygun ventilasyonu sağlamak için en çok değiştirilen parametrelerin başında solunum hızı gelir. Erişkin ventilatörlerinin kullanıldığı 1960'lı yıllarda senkronizasyonu sağlamak için 60-80 /dk solunum hızları kullanılmıştır. Ancak uygulanan yüksek basınçların yol açtığı komplikasyonları azaltmak amacıyla, özellikle ağır RDS'li olgularda daha düşük pik hava yolu basınçları kullanılmış ve atelektatik alveollerin açılması için gerekli süreyi sağlayan inspiratuvar süre uzatılmıştır. IT'nin uzaması ile solunum hızı azalmış ve oksijenizasyondaki iyileşme sağlanmıştır (97,98). Daha sonraki karşılaştırmalı çalışmalarda ise, uzun IT ve düşük hızların pnömotoraks sıklığını %50 oranında arttırdığı, IT kısaltılarak solunum hızının arttırılmasıyla dakika ventilasyonunun daha iyi sağlandığı ve pnömotoraks riskinin azaldığı gösterilmiştir (100-102). Özellikle 1980'de Bland ve arkadaşlarının konvansiyonel ventilatörlerin üst hız sınırlarını kullanarak sağladığı yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon (HFPPV) denemesi ile mortalite ve morbiditede azalma gözlenmesi, yüksek hızla ventilasyon uygulamalarına hız kazandırmıştır (103). Ancak konvansiyonel ventilatörlerle yüksek hız uygulandığında ET kısılmasına bağlı olarak uygunsuz PEEP oluşumu, IT kısılmasına bağlı olarak ise tidal volümün azalması söz

konusu olabileceğinden yüksek hızın özel ventilatörlerle uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (98,104).

**AKIM HIZI VE DALGA FORMU :** İstenen PIP, dalga formu ve I:E oranının elde edilmesinde akım hızı önemli bir belirleyicidir. Düşük akım hızlarında (< 3 L/dk), belirlenen inspiriyum süresince pik basınca daha yavaş ulaşılmaktadır. Bu nedenle oluşan basınç dalga formu spontan solunumdakine benzer şekilde daha az eğimlidir (sine dalga formu). Düşük akım hızları özellikle ventilasyon dağılım bozukluğu olanlarda sağlam alveolleri yüksek basınçlardan korumaktadır. Ancak akım hızı dakika ventilasyonundan daha az ise sistemde biriken CO<sub>2</sub>, hiperkapniye neden olabilmektedir. Bu nedenle dakika ventilasyonunun en az iki katı kadar akım hızı önerilmektedir. Yüksek akım hızlarında ise (5 L / dk) inspiratuvar basınca hızla ulaşıldığı için kare dalga formu oluşmaktadır (Şekil 10). Yüksek ventilatör hızlarında IT kısaldığından, yeterli ortalama hava yolu basıncını oluşturabilmek için yüksek akımlar gerekmektedir. Ancak hızlı yükselen basınç nedeniyle sağlam alveollerde rüptür gelişebilmektedir. Dalga formunun altındaki alan MAP'ı belirlediğinden, kare dalga formu daha iyi oksijenizasyon sağlamaktadır (Şekil 11)(123,124).

**MAP :** Bir solunum döngüsü boyunca hava yollarına uygulanan ortalama basıncı gösterir ve oksijenizasyonun asıl belirleyicisidir (97,123-125). MAP ventilatör üzerinde doğrudan ayarlanabilen bir parametre değildir. PIP, PEEP, IT, ET ve dalga formundaki değişimlerle belirlenmektedir. Basınç dalga formu, tam bir ventilatör döngüsü boyunca proksimal hava yollarına uygulanan basıncın zamana karşı grafiklendirilmesi ile elde edilir ve bu alanın tümü MAP'ı oluşturmaktadır. MAP'ı ve dolayısıyla oksijenizasyonu artırmak için basınç dalga formundan da anlaşılacağı gibi PIP, PEEP, IT ya da I:E oranı, solunum hızı ve akım hızını arttırmak gerekmektedir. MAP mikrobilgisayar sistemli ventilatörlerde digital olarak sürekli izlenebileceği gibi aşağıdaki formülle de hesaplanabilmektedir ( Şekil 11).

$$\text{MAP} = [(\text{IT} \times \text{PIP}) + (\text{ET} \times \text{PEEP})] / (\text{IT} + \text{ET})$$



**Şekil 11 : MAP'ı arttırmanın beş farklı yolu.**

- (1) Akım hızını arttırarak kare dalga formu oluşturmak,
- (2) PIP'i arttırmak,
- (3) Ters I:E oranı veya uzun IT süresi uygulamak,
- (4) PEEP'i arttırmak,
- (5) IT'yi değiştirmeden ET'yi azaltarak hızı arttırmak.

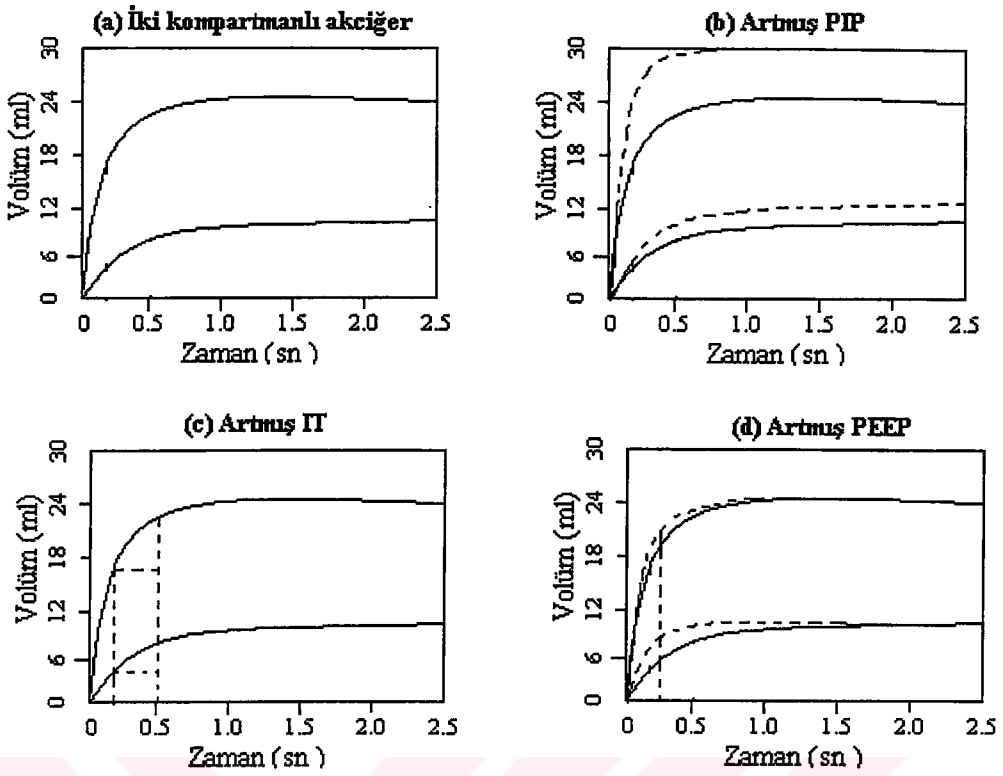
En iyi oksijenizasyon ve CO<sub>2</sub> atılımını sağlayan MAP değerlerinin alt ve üst sınırları hesaplanarak 10-14 cm H<sub>2</sub>O arasındaki basınçların optimum olduğu belirlenmiştir (126). Yüksek PIP değerlerinin BPD ile ilişkisi gösterildikten sonra optimum MAP değerlerini sağlamak için alternatif yol olarak solunum sayısının artırılması denenmiştir. Mekanik ventilasyon uygulanan RDS'li bebeklerin PIP değeri % 30 azaltılıp solunum sayıları arttırıldığında, kan gazlarında bozulma olmaksızın MAP değerinin korunduğu ve olası barotravmanın engellendiği gösterilmiştir (99). Ayrıca iyileşen akciğerde kompliansın düzelmesi ile daha az basınca gerek duyulacağı unutulmamalıdır. Hastalığın seyri boyunca ortalama ve pik hava yolu basınçları azalmazsa hava kaçakları kaçınılmazdır.

Ventilatör denetimlerinin özelliklerinden de anlaşılacağı gibi yenidoğanın mekanik ventilasyonunda ventilatör modunun ve şeklinin seçilmesi sabit rakam ve kurallara göre değil, hastanın durumuna, tedaviye verdiği fizyolojik yanıtı ve en önemlisi kan gazlarına göre yapılması gereken dinamik bir süreçtir.

Bir çok çalışma, akciğer hastalığı olan infantlarda MAP'ı yükseltmenin PaO<sub>2</sub>'yi yükselttiğini göstermiştir(97). MAP aslında PIP, PEEP ve IT'nin bir fonksiyonudur. PIP'i arttırarak MAP'ı arttırmak, kötü ventile olan akciğer ünitelerine gaz akışının giriş basıncını arttırır. IT'yı arttırarak MAP'ı arttırmak gazın bu ünitelere dağılışı için daha uzun zamana olanak tanır. PEEP'i arttırarak MAP'ı arttırmak ise küçük havayollarını açık tutar, havayolu direncini azaltır, inspirasyon zaman sabitini azaltır ve belirlenen herhangi PIP veya IT için akciğer ünitesine daha çok gaz girişine olanak tanır. Her üç teknik de zayıf ventile olan akciğer ünitelerindeki ventilasyonu iyileştirir ve P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>'lerini arttırır. Verilen bir MAP artışı için, PEEP'i veya PIP'i yükseltmek, IT'nin yükseltilmesine göre PaO<sub>2</sub>'de daha büyük bir artış ile sonuçlanır (Şekil 12) Bu farklılığın sebebi, mekanik ventilasyonun akciğerin normal bölümleri üzerindeki etkisinde yatmaktadır (55)

Parankimal akciğer hastalıklarından hiçbiri homojen değildir. Şiddetli şekilde az ventile olan akciğer ünitelerinin yanında, göreceli olarak normal akciğer birimleri de bulunmaktadır. Ancak hepsi birbirlerine bağlı olduklarından, mekanik ventilasyon sırasında tümü aynı havayolu basınçlarına maruz kalmaktadırlar. Göreceli olarak normal akciğer üniteleri daha düşük bir havayolu direncine ve yüksek kompliansa sahip olduklarından, MAP'daki artışlar ile aşırı gerilmeye maruz kalabilirler. Aşırı gerilme riski MAP, IT arttırılarak arttırıldığında en fazla, PIP arttırıldığında daha az ve PEEP arttırıldığında en az olmaktadır (Şekil 12).

Aşırı gerilen akciğerin bu üniteleri intraalveoler damarlara bası yapmakta ve kan akımının yönünü zayıf ventile olan akciğer ünitelerine ve şant yollarına doğru değiştirmektedirler. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu arttıran bu basının inspiratuvar süre boyunca devam etmesi, MAP'ın IT arttırılarak yükseltildiğinde, PEEP veya PIP'in arttırılmasına göre neden PaO<sub>2</sub>'yi daha az yükselttiğini de açıklayabilmektedir (55). Oksijenizasyon üzerindeki etkilerinin yanısıra, alveolar aşırı gerilme, alveolar rüptür ve pulmoner interstisyel amfizem riski de taşımaktadır. IT'deki artışların alveolar aşırı gerilme ile bu riskleri arttırdığı bilinmektedir (100-102).



**Şekil 12:** İki kompartmanlı bir akciğerde, ventilatör denetimlerindeki değişimlerin her bir kompartman üzerindeki etkileri: (a) iki kompartmanlı akciğer, (b) artmış PIP, (c) artmış IT, (d) artmış PEEP.

**A:** Akciğerin pozitif basınçla şişirilmesi sırasında, zamanla akciğer volümünün değişimini vermektedir. Üstteki eğri, normal akciğer ünitelerini temsil etmektedir ( $PIP = 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ , komplians =  $1 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ , rezistans =  $0.150 \text{ cmH}_2\text{O/ml/sn}$  ve zaman sabiti =  $0.15 \text{ sn}$ ). Bu akciğer üniteleri, daha büyük bir maksimum hacme ( $V_{\max} = PIP \times C = 25 \text{ ml}$ ) daha hızlı ( $5 \times T_{RS} = 0.75 \text{ sn}$ ) ulaşırlar. Altteki eğri, zayıf bir şekilde ventile olan akciğer ünitelerini temsil etmektedir (komplians =  $0.5 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ , rezistans =  $1.0 \text{ cmH}_2\text{O/ml/sn}$  ve zaman sabiti =  $0.5 \text{ sn}$ ). Bu üniteler daha düşük bir maksimum hacme ( $V_{\max} = 12.5 \text{ ml}$ ) daha uzun bir sürede ( $5 \times T_{RS} = 2.5 \text{ sn}$ ) ulaşacaktır. Pulmoner kan akımında yetersizlik olmadığı sürece, hastanın  $PaO_2$ 'sini yükseltmek için tek yol, zayıf ventile olan akciğer ünitelerine giren gaz volümünü yükseltmektir.

**B:** Pik şişirme basıncını yükseltmek (kesik çizgili eğriler), her bir grup akciğer ünitesine giren gaz volümünü artırır. Artış normal akciğer ünitelerinde, kötü ventile olan akciğer ünitelerine göre tüm IT değerleri için daha fazladır. Sonuç, kötü ventile olan akciğer ünitelerini ventile etmek için yapılan bir girişimde, akciğerin normal bölümlerinin aşırı gerilmesidir.

**C:** İnspiratuar süreyi (IT)  $0.2$  den  $0.5 \text{ sn}$ 'ye yükseltmek, akciğer ünitelerinin her grubuna giren gazın volümünü artırır. B'de olduğu gibi aşırı gerilme eğilimi nedeniyle artış, akciğerin özellikle normal bölümleri için söz konusudur.

**D:** Pozitif ekspirasyon sonu basıncını (PEEP) arttırmak, akciğer ünitelerinin her grubunda zaman sabitini düşürür. Sonuç, verilen herhangi PIP veya IT için, akciğerin her bölümüne daha fazla gaz girişine olanak tanınmasıdır. Bu etki, kötü ventile olan akciğer üniteleri için daha çok geçerlidir. Normal akciğer ünitelerinin aşırı gerilme olasılığı daha azdır.

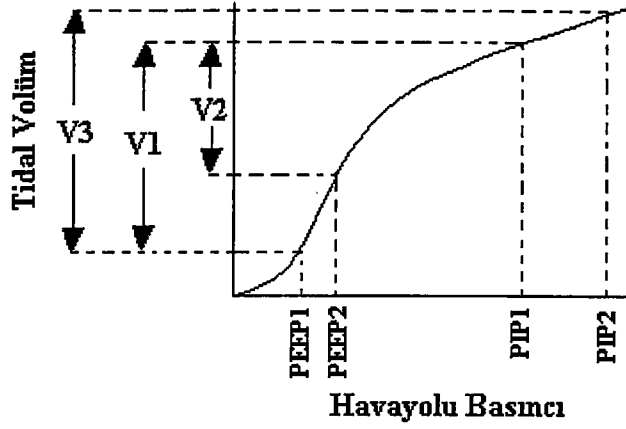
Pozitif basıçlı ventilasyon sırasında ventilasyonun en iyi göstergesi PaCO<sub>2</sub>'dir. PaCO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> oluşum hızının alveoler ventilasyona (AV) bölünmesine eşittir. AV ise anatomik ve fizyolojik ölü boşluğun (DV) çıkarılığı tidal volümün (TV) solunum hızı (RR) ile çarpımıyla belirlenmektedir [AV=(TV-DV)xRR]. Eğer DV ve CO<sub>2</sub> üretimi nispeten sabit olursa PaCO<sub>2</sub> = 1 / (RRxTV) olur. PaCO<sub>2</sub>, RR veya TV yükselirse düşer ve RR veya TV düşerse yükselir. Basınç sınırlı bir ventilatörde, sabit bir inspiratuar sürede TV, akciğer kompliansı PIP ve PEEP ile belirlenir (Şekil 13). Eğer IT 3 zaman sabitinden daha kısa ise, artan IT tidal volümü de arttırır. Fakat buna karşılık normal akciğer üniteleri aşırı gerilir. Özetlemek gerekirse PaCO<sub>2</sub>; RR yükseltilerek PIP yükseltilerek veya PEEP düşürülerek azaltılabilirken, RR düşürülerek, PIP düşürülerek veya PEEP yükseltilerek yükseltilebilir (Tablo VIII).

Solunum hızını arttırarak, PaCO<sub>2</sub>'yi düşürmeye çalışmak ventilatör basınçlarını arttırmaktan daha çekici olmakla beraber, elde edilen son veriler, bunun tümünden risksiz olmayabileceğini göstermektedir. Solunum hızı arttığında, ekspirasyon için ayrılan mutlak süre azalmaktadır. Eğer ekspirasyon süresi, ekspirasyon için 3 zaman sabitinin (3xT<sub>RS</sub>) altına düşerse, gaz hapsi ve alveolar aşırı gerilme gelişebilmektedir (55).

Kan Gazları	HIZ	PIP	PEEP	IT	FiO <sub>2</sub>
PaCO <sub>2</sub> 'yi düşürmek için	arttır	arttır	azalt	etkisiz	etkisiz
PaCO <sub>2</sub> 'yi arttırmak için	azalt	azalt	arttır	etkisiz	etkisiz
PaO <sub>2</sub> 'yi düşürmek için	etkisiz	azalt	azalt	etkisiz	azalt
PaO <sub>2</sub> 'yi arttırmak için	etkisiz	arttır	arttır	arttır	arttır

**Tablo VIII : Ventilatör denetimleriyle kan gazlarının değışimi (55,113)**





**Şekil 13:** Tidal volümün havayolu basınçları ile değişimi

Akciğer volümü, şişirme basıncının bir fonksiyonu olarak grafiklendirilmiştir. Ventilatör, pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP1) ve pik inspiratuvar basıncı (PIP1) arasında döngüsünü yaptıkça akciğer volümü değişir ve tidal volüm (V1) ortaya çıkar. Pozitif ekspirasyon sonu basıncını PEEP2'ye yükseltildiğinde, ventilatör PEEP2 ve PIP1 arasında döngü yapar ve bu durum daha düşük bir tidal volüm ile sonuçlanır (V2). Pozitif ekspirasyonu sonu basıncını PEEP1'de bırakıp, pik inspiratuvar basıncı PIP2'ye yükseltmek ise tidal volümü yükseltir (V3).

### **YÜKSEK FREKANSLI VENTİLASYON (HFV)**

Yüksek hızlarla uygulanan ventilasyonun bebeğin karşı solunumunu azalttığı ve senkronize solunumu sağladığı gösterilmiştir (127). Bu amaçla önceleri konvansiyonel ventilatörlerin üst hız sınırları kullanılmış, ancak karşılaşılan sorunlar nedeniyle yüksek hız sağlayan özel ventilatörler geliştirilmeye başlanmıştır (103,104). Özellikle 1980'den sonra konvansiyonel tedaviye yanıt alınmadığında denenmeye başlanan HFV, giderek RDS'nin erken dönemlerinde ilk seçenek haline gelmeye başlamıştır (14).

HFV'de asıl amaçlardan birisi mümkün olan en düşük basınçla yeterli ventilasyonu sağlayarak barotravmadan kaçınmaktır. Bu amaçla özellikle pulmoner hava kaçakları, pulmoner hipoplazi, mekonyum aspirasyonu ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. İkinci olarak ise optimal akciğer hacminin sağlanması amacıyla RDS gibi yaygın atelettazi durumlarında tercih edilmektedir. Konvansiyonel ventilasyonda olduğu gibi HFV'de de oksijenizasyonu belirleyen en önemli parametreler ortalama ve pik havayolu basınçlarıdır (128). Kısa aralıklarla düşük pik basınçlar

uygulanarak sonuçta konvansiyonel ventilasyondan daha yüksek MAP değerlerine ulaşılmaktadır. HFV'yi konvansiyonel ventilasyondan ayıran asıl özellik ise, CO<sub>2</sub>'in uzaklaştırılma yöntemidir. Akciğerlerde yeterli CO<sub>2</sub> değişimini dakika ventilasyonu belirlemektedir. Dakika ventilasyonu ise solunum sayısı ve özellikle tidal volüm (TV) tarafından belirlenir. HFV sırasında TV, anatomik ölü boşluktan bile daha az olabilmektedir. Bu nedenle gaz değişimini sağlayan asıl olay, artmış türbülans akımıyla birlikte solunum gazlarının diffüzyon ve distribüsyonunun artmasıdır. Konvansiyonel yöntemlerde olduğu gibi solunum amplitüdüleri ile MAP'ın yükseltmesi CO<sub>2</sub> atılımını artırabilmektedir (14,55).

HFV sağlayan ventilatörler 4 grupta incelenebilmektedir ;

1. HFPPV sağlayan, dakikada 60-150 soluk verebilen konvansiyonel ya da geliştirilmiş konvansiyonel ventilatörler,
2. HFJV (High frequency jet ventilation) sağlayan, dakikada 600 soluğa kadar hız verebilen özel ventilatörler,
3. HFFI ( High frequency flow interrupter ventilation) sağlayan, dakikada 1200 soluğa kadar hız verebilen özel ventilatörler,
4. HFOV (High frequency oscillatory ventilation) sağlayan, dakikada 3000 soluğa kadar hız verebilen özel ventilatörler.

HFJV sırasında dakikada 150 ile 600 kez ölü boşluk hacmi kadar tidal volümler jet enjektörler yardımıyla endotrakeal tüpe veya direkt olarak hava yollarına gönderilmektedir. Gazın dışarı çıkışı ise pasif olarak gerçekleşmektedir. Diğer HFV modlarına üstünlüğü daha düşük ortalama ve pik basınçlarla CO<sub>2</sub> atılımını sağlayabilmesidir (129-131). Bu özellik pulmoner hava kaçaklarını azaltacağı gibi, oluşmuş hava kaçaklarının tedavisinde kullanımını da sağlamaktadır. HFJV'nin konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 20 milisaniye (ms) gibi kısa IT süreleri sayesinde, rüptür bölgesine uygulanan pozitif basınç süresini kısaltarak pnömotoraks bölgesindeki gaz akımını azalttığı gösterilmiştir (132).

HFFI, HFOV gibi ossilasyonlar sağlayan bir ventilatördür. Ossilasyonlar, motorla dönen bir top ile dolaşımdaki gaz akımının kesilmesi ile sağlanmaktadır. Konvansiyonel ventilatörlere benzer bir dolaşıma sahiptir. Expiratuvar uçta sabit bir ekspiryum sonu basıncı sağlayan kapak bulunmaktadır. Soluk verme ise pasif olarak gerçekleşmektedir (55).

HFOV sırasında hem inspiryum hem de ekspiryum aktif olarak gerçekleşmektedir. Anatomik ölü boşluktan daha küçük tidal volümler, dakikada 3000 hıza ulaşılabilen ossilasyonlarla akciğere gönderilmektedir. Ossilasyonlar elektronik

olarak kontrol edilir ve pompalanmaları için piston ya da diyafram kullanılır. Ossilasyonların amplitüdleri ventilatörden direkt olarak ayarlanabilir ve böylece MAP belirlenir. HFOV'nun RDS'li bebeklerde uygulandığı çok merkezli bir çalışmada konvansiyonel ventilasyona üstünlüğü gösterilememiş, ayrıca ağır ICH sıklığı daha yüksek saptanmıştır (133). Farklı parametrelerin kullanıldığı başka çalışmada ise HFOV'nun BPD sıklığını azalttığı gösterilmiştir (134). HFOV'nun IMV ile birlikte kullanımının şiddetli RDS'de daha başarılı olabileceği bildirilmiştir (135). Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, ECMO gerektirecek kadar solunum yetmezliği olan hastalarda ise morbidite de artış olmaksızın gaz değişimini düzelttiği gösterilmiştir (136,137).

Genellikle yanıt vermeyen ağır hastalarda denenen ve konvansiyonel ventilasyona fazla bir üstünlük sağlanamayan bu çalışmaların sonucunda, HFV'nin RDS tedavisinde birinci seçenek olarak erken dönemde kullanılmasını savunanlar varsa da yeterli klinik deneyim olmadığından bugün için önerilmemektedir (14).

## SENKRONİZE VENTİLASYON

Konvansiyonel mekanik ventilasyon sırasında, ventilatörün pozitif basınçlı inflasyonu ile bebeğin spontan solunumu arasında, ventilasyonun yeterliliğini doğrudan etkileyen ve bebeğin spontan solunum sayısı ile klinik durumuna göre değişebilen 5 ayrı etkileşim tanımlanmıştır (127). 1) *Apne*; spontan solunum aktivitesi yoktur, inspirasyon yalnızca ventilatör inflasyonu ile gerçekleşir. 2) *Hering Breuer refleksi*; ventilatör inflasyonu, refleks yanıt olarak spontan inspirasyonu baskılar. 3) *Arttırılmış inspirasyon*; ventilatör inflasyonu, inspiriyumu arttıracak şekilde bebeğin spontan solunumunu uyarır. 4) *Sekronizasyon*; ventilatör inflasyonu, bebeğin spontan inspirasyon eforu ile aynı anda gerçekleşir. 5) *Aktif ekspirasyon*; ventilatör inflasyonu sırasında bebek aktif ekspirasyon yapar. *Bebeğin ventilatörle savaşı* ya da *karşı soluma* olarak da tanımlanabilen aktif ekspirasyon, yetersiz gaz değişimi ve ajitasyona yol açtığı gibi pnömotoraks ve intraventriküler hemoraji riskini de arttırmaktadır (120,127,138-140).

Pnömotoraks ve diğer hava kaçağı sendromları yenidoğan mekanik ventilasyonunun önemli komplikasyonlarından. Pnömotoraks oluşumunun uygulanan pik inspiratuvar basınç, inspiriyum süresi ve ekspiriyum sonu basıncı ile ilişkisi bilinmektedir (100). Mekanik ventilasyon ile spontan solunum arasındaki etkileşimlerden yalnızca aktif ekspirasyonun pnömotoraksla birlikteliği gösterilmiştir (127). Daha yüksek PIP ve

FiO<sub>2</sub> kullanılmasını gerektiren bu solunum paterninin önlenmesiyle, barotravma ve oksijen toksisitesinden korunulmuş olur. Pnömotoraksın önlenmesi intraventriküler hemoraji ile sık birlikteliği nedeniyle de önemlidir (141,142).

Mekanik ventilasyon sırasında oluşan IVH, akut ve kronik dönemde yenidoğanın önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sistemik arteryel kan basıncında oluşan oynamalar serebral kan akım hızını (CBFV) değiştirerek, özellikle germinal matriks kapillerlerinde kolayca rüptüre yol açabilmektedir. Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan RDS'li bebeklerde, doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, her inspirasyonda serebral kan akım hızında büyük değişimler olduğu ve bu bebeklerin çoğunda IVH geliştiği gösterilmiştir (143). Bir başka çalışmada ise, ventilatör soluklarına karşı aktif ekspirasyon yapan bebeklerde apne ve senkronize solunum paterninden daha fazla CBFV değişimi gözlenmiştir (144). Bebeğin ventilatörle savaşının yol açtığı sorunların gösterilmesiyle, bu solunum paterninin önlenmesine yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu amaçla ilk olarak sedatif / analjezik ya da kas gevşeticileri kullanılarak spontan solunumun baskılanması denenmiş ve bu yöntemle oksijenizasyonda iyileşme ve mortalitede azalma sağlanmıştır (138,145).

Sedasyon ve analjezi için genellikle diazepam grubu benzodiazepinler ve opioidler ayrı ayrı yada birlikte kullanılmaktadır. Ancak son yayınlarda daha kısa etkili ve suda eriyebilen bir benzodiazepin olan midazolamın, düşük dozda ve sürekli infüzyon şeklinde verildiğinde daha az yan etki ile daha iyi sedasyon sağladığı belirtilmektedir (146). Kas gevşetici olarak ise genellikle pancuronium kullanılmaktadır. Pancuronium ile solunumun paralize edilmesi pnömotoraks ve IVH riskini azaltmıştır (120,143,147). Ancak ilaca ait akut kardiyovasküler yan etkiler, solunumun paralizisine bağlı ventilasyon - perfüzyon dengesinde bozulma, solunum kaslarında atrofi, ekstremitelerde kontraksiyon ve vücutta yaygın ödem gelişebilmektedir. Spontan solunumun ventilasyona katkısını önleyen ve hastanın klinik izlemine güçleştiren solunum paralizisinden olabildiğince kaçınılması gerekmektedir (148,149).

Bebeğin ventilatöre karşı aktif ekspirasyonunu spontan solunumu baskılamadan önleyebilmenin diğer bir yolu ise, ventilatör denetimlerinde bebeğin spontan solunumuna uygun ayarlamalar yaparak senkronizasyonun sağlanmasıdır (150). RDS'li bebeklerin spontan solunum hızları ile inspiryum ve ekspiryum süreleri belirlenip, ventilatör parametleri buna göre düzenlendiğinde kan gazları düzeltilmiş, pnömotoraks sıklığı ve

kan basıncı değişimlerinin azaltılmasıyla olası IVH riski azaltılmıştır (151,152). RDS'nin akut döneminde spontan solunum sayısı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır ve hastalar kısa IT ve ET süreleri ile hızlı solunmaya eğilimlidirler (153). RDS'li entübe bebeklerde, ortalama spontan solunum sayısı 85.5/dakika, IT: 0.31 sn ve ET: 0.41 sn olarak hesaplanmış ve solunum hızının hastalığın şiddetine bağlı olarak ET tarafından belirlendiği gösterilmiştir (154). Senkronizasyonun sağlanması için yüksek hız ve kısa IT uygulaması, daha önce HFPPV ile sağlanan kan gazlarında iyileşme ile pnömotoraks ve IVH sıklığında azalma bildiren çalışmalarını da açıklayabilmektedir (99-103). Ancak solunum hızının ayarlanması ile sağlanan bu senkronizasyon, hastalığın iyileşme döneminde kompliansın düzelmesine bağlı olarak solunum zaman sabitinin artması ile bozulabilmektedir. Bu durumda hızın azaltılması gerekmektedir (98). Daha önceleri ventilatörden ayırma döneminde solunum hızı hem IT hem de ET uzatılarak azaltılmaktaydı. Ancak uzun inspiriyum süresi aktif ekspirasyonu uyarıp pnömotoraks riskini arttırdığı için, IT sabit tutulup yalnızca ET'nin uzatılması ile solunum hızını azaltılmasının ventilatörden ayırmada daha başarılı olduğu karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir (155).

Tüm çabalara karşın spontan solunum eforuna göre yapılan ventilatör ayarlaması hastalığın şiddeti ve kemoreseptör fonksiyonları ile kolayca bozulabilir ve solunumun paralizisinin de pek çok yan etkisi vardır. Bu nedenle senkronizasyonun sağlanması için yeni çareler aranmış ve 1960'lı yıllardan beri erişkin mekanik ventilasyonda kullanılan hastanın tetiklediği ventilasyon şeklinin yenidoğanda uygulanabilirliği araştırılmıştır.

### **PATİENT TRİGGERED VENTİLATION (PTV)**

PTV, erken inspiriyum döneminde hastanın spontan solunum çabasının algılanmasıyla tetiklenen ve bu nedenle solunum hızını hastanın belirlediği mekanik ventilasyon şeklidir. Erişkinlerde uzun yıllar kullanıldıktan sonra ilk kez 1986 yılında Mehta ve arkadaşları tarafından yenidoğan döneminde uygulanmıştır (16).

PTV'nin başarısında esas etken tetikleme sisteminin performansdır. Bu performansı başlıca iki işlev belirler. Bunlardan ilki ventilatörün tetiklenmesi için gereken hasta eforunun boyutudur. Diğeri ise *yanıt zamanı (response time)* olarak tanımlanan, spontan inspiratuvar çabanın başlamasından pozitif basınç tetiklenmesine kadar geçen süredir. Yanıt zamanı iki komponentten oluşur. 1) *Tetikleme gecikmesi (trigger delay)*; inspiratuvar eforun tanınmasından sonra gönderilen tetik sinyalin ventilatör ekshalasyon valvini kapatmasına kadar geçen süre, 2) *Sistem gecikmesi (sistem delay)*; tetik



sinyalin gönderilmesinden endotrakeal tüpte pozitif basıncın oluşmasına kadar geçen süredir. Trigger gecikmesi bebeğin spontan solunum çabası, bu çabayı algılayan sensörün sensitivitesi ve sensör sinyalinin sistem tarafından tanınma oranı ile, sistem gecikmesi ise ventilatör, nemlendirici ve dolaşım mekanikleri tarafından etkilenebilmektedir (17). Yanıt zamanı uzadığında, ventilatör inflasyonu ekspiryum döneminde de devam eder ve böylece senkronizasyon bozulur. Başarılı bir PTV’de ventilatör inflasyonu inspirasyon süresinde tamamlanmalıdır. Bu ise çok küçük prematüre bebeklerin bile solunum çabasını algılayabilecek duyarlılıkta bir sensör ve faz uyumunu sağlayabilecek kadar kısa bir yanıt zamanı ile sağlanabilir (156).

Bugüne dek tetikleyici olarak, spontan solunum çabası sırasında karın ve göğüs duvarında, özefagus basıncında ve havayolu basınç ve akımında oluşan değişimleri algılayan sistemler kullanılmıştır. Bu sistemler başlangıçta konvansiyonel bir ventilatöre adapte edilmişken, günümüzde trigger sağlayan özel ventilatörler geliştirilmiştir. PTV’nin etkinliği ventilatör ve tetikleme sistemlerindeki bu teknolojik gelişmelere paralel olarak artmıştır(15).

İlk yenidoğan PTV uygulamasında, karın duvarına yerleştirilen bir pnömotik kapsül ile karın ekspansiyonundaki değişimleri algılayan solunum monitörü (Graseby MR-10) konvansiyonel bir ventilatöre adapte edilmiştir. Monitörden gelen sinyallerin önceden belirlenen parametrelere göre ventilatörün manuel solunum kontrolünü tetiklemesi ile ventilasyon sağlanmıştır. Konvansiyonel ventilasyondan sonra bu sistemin kısa süre uygulanmasıyla, basınç ve  $FiO_2$  gereksiniminin azaldığı, oksijenizasyonun arttığı gösterilmiştir (16). Aynı ventilasyon sistemini kullanan başka bir merkez, önceki yıllarla karşılaştırma yaparak PTV’nin pnömotoraks sıklığını azalttığını belirtmiştir (157). Ancak Greenough ve arkadaşları, geniş vücut hareketlerinin bu sistemde yanlış algılamalara neden olabileceğini düşünerek, özefagusdaki basınç değişimlerini algılayan yeni bir tetikleme sistemi geliştirmişlerdir. Çok küçük basınç değişimlerinin bile algılanabildiği bu sistemle tidal volüm ve oksijenizasyonda konvansiyonel ventilasyona göre artış sağlanmıştır (158). Ancak uzun süre kullanılmasının sekresyon ve peristaltizmi arttırarak tetikleme duyarlılığını azaltabileceği, ayrıca özefagus ve karın bölgesinden sağlanan tetiklenmenin obstrüktif ve nonobstrüktif solunum çabalarını ayırt ettiremeyeceği de vurgulanmıştır. Endotrakeal tüpte bir tıkanma olduğunda spontan solunum çabasının özefagus ve karında yansımaları gelişmeyeceğinden algılama gerçekleşmez. Bunu önlemek için aynı araştırmacılar havayoluna yerleştirilen bir pnömotograf ile hava akımındaki değişimleri algılayan bir



sistem geliştirmiş ve bunun öncekilere göre daha kesin ve güvenilir bir tetikleme sağladığını göstermişlerdir (159). Ancak bu sistemde kullanılan pnömotografin ölü boşluğu artırması ve her aspirasyon işleminde çıkarılma zorunluluğu vardır. Bu nedenle endotrakeal tüp proksimaline eklenen, ölü boşluğu artırmayacak ve aspirasyonu engellemeyecek kadar küçük yeni bir algaç geliştirilmiştir. Havayolundaki basınç değişimiyle spontan solumunu algılayan bu sistem, karın hareketlerini algılayan tetikleme sistemiyle karşılaştırılmış ve daha fazla tidal volüm sağladığı, daha kısa ortalama trigger gecikmesine (300-550 milisaniyeye karşı 200 ms) ve daha yüksek algılama duyarlılığına (%70-90'a karşı %100) sahip olduğu gösterilmiştir(160).

Değişik tetikleme sistemleriyle modifiye edilen konvansiyonel ventilatörlerin kullanıldığı bu kısa süreli PTV denemelerinin tümünde, oksijenizasyonda artış sağlanmıştır. Ancak uzun süre uygulandığında bazı kısıtlamaları olduğu görülmüştür. Bunlardan en önemlileri gestasyonel yaş ve hastalığın şiddeti ile ilgilidir. Konvansiyonel ventilasyonla stabilize edildikten sonra havayolu akım tetikleyici sistemi eklenmiş PTV uygulanan RDS'li bebeklerden, düzensiz ve sistemi tetiklemek için yetersiz solunum çabası olan 28. gestasyonel haftadan küçükler ve hastalığın akut dönemindeki daha büyük bebeklerde başarılı olunamamıştır. Başarısızlık kriteri olarak birinci saatin sonunda oksijenizasyonda artma olmayışı ve yavaş tetikleme oranının kullanıldığı bu çalışmada, PTV'nin ancak RDS'nin düzelme döneminde ve 28 haftadan büyük gestasyonel yaştaki bebeklerde konvansiyonel ventilasyona alternatif olabileceği gösterilmiştir (161). RDS'nin akut döneminde, HFPPV ile PTV'den daha iyi senkronizasyon sağlanması da bu sonucu desteklemiştir (162). Ayrıca PTV ile kronik akciğer hastalığı olan çok immatür bebeklerde de konvansiyonel ventilasyona üstünlük sağlanamamıştır (163). Uzun süreli PTV uygulamalarıyla elde edilen bu başarısız sonuçların nedenleri araştırıldığında; tetikleme tipi, tetikleme gecikmesi, inspiratuvar süre ve solunum etkileşim paterni gibi mekanik faktörlerden, esas olarak uzun inspiratuvar süre ve trigger gecikmesinin senkronizasyonu bozup aktif ekspirasyona yol açtığı ve başarıyı etkilediği gösterilmiştir (164). Bu sonuçlardan sonra IT değişimlerinin PTV'ye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada en iyi dakika ventilasyonunun 0.3-04 sn arasındaki değerlerde elde edildiği görülmüş ve ventilasyona maksimum 0.4 sn ile başlanıp göğüs hareketlerinin izlemine göre, senkronizasyon sağlanana dek azaltılması önerilmiştir (165). PTV sırasında uygulanacak IT, bebeğin spontan inspirasyon süresine trigger gecikmesinin eklenmesi ile elde edilebilir.

RDS'li entübe bebeklerde spontan inspirasyon süresi ortalama 0.31 sn bulunmuştur (154). Bu nedenle 0.4 sn'yi aşan IT sürelerinde ventilatör inflasyonu bebeğin ekspiryum dönemine uzayabilir. IT süresinin 0.2 sn'den küçük olduğu durumda ise yeterli pozitif basınç platolu dalga formu oluşmadığı için oksijenizasyon sağlanamaz (170,173). Yanıt zamanının ise faz uyumunun sağlanabilmesi için total inflasyon süresinin %10'unu aşmaması önerilmektedir (156).

Tüm bu çalışmalardan sonra PTV yetersizliğinin belirleyicileri olarak; düşük gestasyonel ve postnatal yaş, birinci saatin sonunda oksijenizasyonda düzelme olmayışı, tetiklenme oranının azlığı, uzun yanıt zamanı ve asenkron solunum etkileşimi gösterilmiştir (156). Bunların önlenmesi için yüksek duyarlılık ve daha kısa yanıt zamanı olan özel trigger ventilatörleri geliştirilmiş ve bu ventilatörlerin kullanılmasıyla PTV'nin etkinliği yeniden araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan ilki, yüksek duyarlılık havayolu basınç algacı ve kısa yanıt zamanı olan bir ventilatörle (SLE HV 2000) yapılmış ve RDS'nin iyileşme dönemindeki bebeklerin konvansiyonel ventilasyona göre daha kısa sürede ve daha az basınç ve FiO<sub>2</sub> uygulanarak ventilatörden ayrılabilirdiği ve reentübasyon gerektirmedikleri görülmüştür. Ancak 28 haftadan küçük bebeklerde aynı başarı sağlanamamıştır (166). Aynı ventilatör RDS'nin başlangıcından ekstübasyona dek başka bir çalışmada kullanılmış ve çok immatür bebeklerde bile güvenle kullanılabilirdiği sonucuna varılmıştır (167). Kontrol grubu olmamakla birlikte PTV'nin tüm gestasyonel yaş gruplarında ve uzun süreli kullanıldığı bu ilk çalışmanın başarısı, ventilatörün yüksek duyarlılığı ile ayarlanabilir bir destek hızın (back-up rate) kullanılmasına bağlanmıştır. Ventilatörün bu kontrol hızı, bebeğin spontan solumadığı dönemlerde yeterli ventilasyonu sağlamaktadır. PTV uygulanan ilk ventilatörlerde dakikada yalnızca 8 pozitif basınç sağlayabilen kontrol hızları bulunmaktaydı. Ve bu sayı apneik ya da yetersiz solunum çabası olan bebeklerde yeterli dakika ventilasyonunu sağlayamıyordu. Yeni geliştirilen ventilatörler istenilen hızda destek sağlayabildikleri için solunum yetmezliği olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile güvenle kullanılabilmiştir. PTV'nin yenidoğanda kullanılmaya başlandığı 1986 yılından bugüne dek geçen kısa süre içinde, en ufak ve tüm spontan solunum çabalarını algılayabilen (yüksek tetikleme oranlı, düşük tetikleme eşikli) ve buna en kısa sürede pozitif basınçlı inflasyonla yanıt verebilen (kısa yanıt zamanlı) yüksek duyarlılık ve güvenilir ventilatörlerin geliştirilmesi, yenidoğan PTV uygulanmasına büyük katkılar sağlamıştır (17).

Günümüzde kullanılan trigger ventilatörlerde, spontan solunumu algılamak

için genellikle hava yolu akım ve basınç değişimleri ile karın hareketleri ve torasik direnç sinyalleri kullanılmaktadır (Tablo IX). Genel olarak sensör havayollarından ne kadar uzaksa senkronizasyonun o kadar güç sağlanacağı kabul edilir ve havayolu algaçlarından akım tetikleyiciler basınç tetikleyicilere göre faz uyumunu daha iyi sağlamaktadır (15). Bu nedenle havayolu akım tetikleyici ventilatörler en yaygın kullanılanlardır. Ancak bu ventilatörlerde proksimal hava yolundaki akım ölçüldüğünden, endotrakeal tüpten kaçak olduğunda yanlış tetiklenmeler (autocycling) olabilir. Üç farklı akım tetikleyici ventilatörle yapılan bir çalışmada ventilatörlerin tümünde hava kaçağı oranı arttıkça yanlış tetiklenme oranı da artmıştır. Tekiklenme duyarlılığının ve PEEP düzeyinin azaltılması ile daha büyük çapta endotrakeal tüp takılması yanlış tetiklenme oranını azaltmıştır (168).

Ventilatör	Üretici	Modları	Sinyal
Babylog 8000	Drager (Lübeck, Germany)	PTV, SIMV	Havayolu akımı
Sechrist /SAVI	Sechrist Industries (Anaheim, CA)	PTV	Torasik direnç
SLE HV 2000	Specialised Laboratory Equipmant (Surrey, UK)	PTV, SIMV	Havayolu basıncı
VIP - BIRD	Bird Products Corparate (Palm Springs, CA)	PTV, SIMV, PSV	Havayolu basıncı ve akımı
Bear CEM	Bear Medical Systems (Inc., Riverside, CA)	PTV, SIMV	Havayolu akımı
Star Sync	Infrasonics (Inc., San Diego, CA)	PTV, SIMV	Abdominal ekspansiyon
Servo 300	Siemens - Elema AB (Solna, Sweden)	PTV, SIMV	Havayolu akımı

**Tablo IX :** En çok kullanılan yenidoğan trigger ventilatörlerinin karşılaştırılması

Akım tetikleyici ventilatörlerin duyarlılığı bir bebek akciğer modeli kullanılarak ölçüldüğünde dakikada 0.059 litrelik akımların bile algılanabildiği gösterilmiştir (169) (TabloX).

Ventilatör	Trigger	Duyarlılık	Trigger mekanizması
Servo 3000	Akım	0.6 L / dk	Ekspiratuvar akım algacı
Babylog 8000	Volüm	0.02 ml	Havayolunda akım ölçer
VIP Bird	Akım	0.2 L / dk	Havayolunda pnömotakometre
Bear CEM	Akım	0.059 L / dk	Havayolunda akım ölçer

**Tablo X :** Akım tetikleyici ventilatörlerin bir infant akciğer modelinde belirlenen trigger duyarlılığı

Günümüzde kullanılan trigger ventilatörlerin bir başka önemli özelliği ise farklı ventilasyon modlarını bir arada içerebilmeleridir. Volüm ya da basınç kontrollü olabilen bu ventilatörlerle PTV'nin 3 farklı ventilasyon modu sağlanabilir (15) (Tablo XI).

Parametreler	Zaman Döngüsü		Volüm Döngüsü		
	PTV	SIMV	PTV	SIMV	PSV
Hız	P	C	P	C	P
PIP	C	C	P	P	C
PEEP	C	C	C	C	C
İT	P/C	P/C	P/C	P/C	P/C
Akım	C	C	C	C	P
Spontan solunum	Tümü tetiklenir	Seçilen tetiklenmiş solunumlar arasında	Tümü tetiklenir	Seçilen tetiklenmiş solunumlar arasında	Tümü tetiklenir
Akım	Sürekli	Sürekli	Gerektikçe	Gerektikçe	Değişken
En uygun hasta grubu	Akut hastalık dönemindeki <1300 g doğum ağırlıklı bebeklerde	Ventilatörden ayırma döneminde	Şiddetli solunum yetmezliği olan <1300 g ağırlıklı bebeklerde	Ventilatörden ayırma döneminde	Ventilatörden ayırma, kronik akciğer hastalığı yüksek inspiratuvar direnç

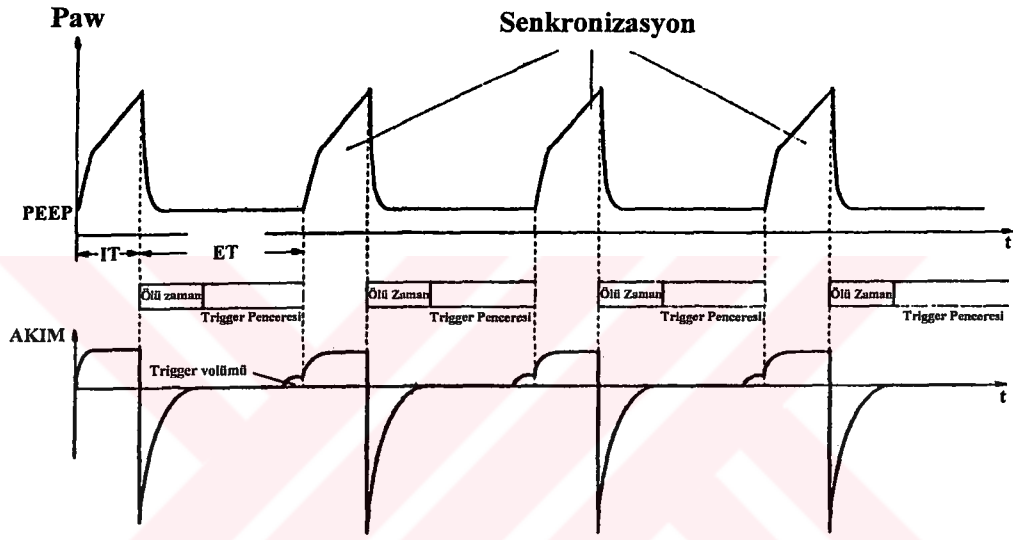
**Tablo XI :** Yeni trigger ventilatörlerin ventilasyon modlarına göre özellikler  
*Parametrelerin kontrolü hasta tarafından yapılıyorsa (P),  
klinisyen tarafından yapılıyorsa (C), ikisi birlikte ise (P/C)*

#### 1- Asist - kontrol ventilasyon (A/C) :

Senkronize aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SIPPV) ve PTV ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Bu modda bebeğin bütün spontan solunum eforları ventilatörü tetikler (asist) ve böylece solunum hızını hastanın belirlediği, parametreleri önceden ventilatör üzerinde ayarlanan pozitif basınçlı inflasyon gerçekleşir. Hastanın ventilatörü tetikleyecek spontan solunum eforu olmadığında ise daha önce belirlenen oranda garantili bir mekanik ventilasyon sağlanmaktadır (kontrol).

SIPPV modunda spontan solunum uyarılarını alan ventilatör bunu belli koşullar içinde değerlendirir. İlk koşul spontan solunum çabasının ekspiratuvar süre içinde yer alan ve *trigger penceresi* olarak tanımlanan zaman dilimi içinde gerçekleşmesi, ikinci koşul ise

bu çabanın belirlenen trigger duyarlılığına ulaşmasıdır. İnspiratuvar sürenin hemen sonunda başlayan ve *ölu zaman* denilen dönem, ekspiryum için gerekli minimal süreyi garanti eder ve bu dönemdeki spontan solunum çabaları değerlendirilmez (Şekil 15). Bebeğin spontan solunum çabası yoksa yada trigger eşiğine ulaşacak kadar yeterli değilse, trigger penceresinin bitiminde önceden belirlenen IT ve ET sürelerine göre pozitif basınçlı inflasyon gerçekleşir. Senkronize solunumda ise, spontan solunum çabasının trigger penceresinde algılandığı döneme bağlı olarak ET, başlangıçta ayarlanan süreden daha kısa olabilmektedir (156).



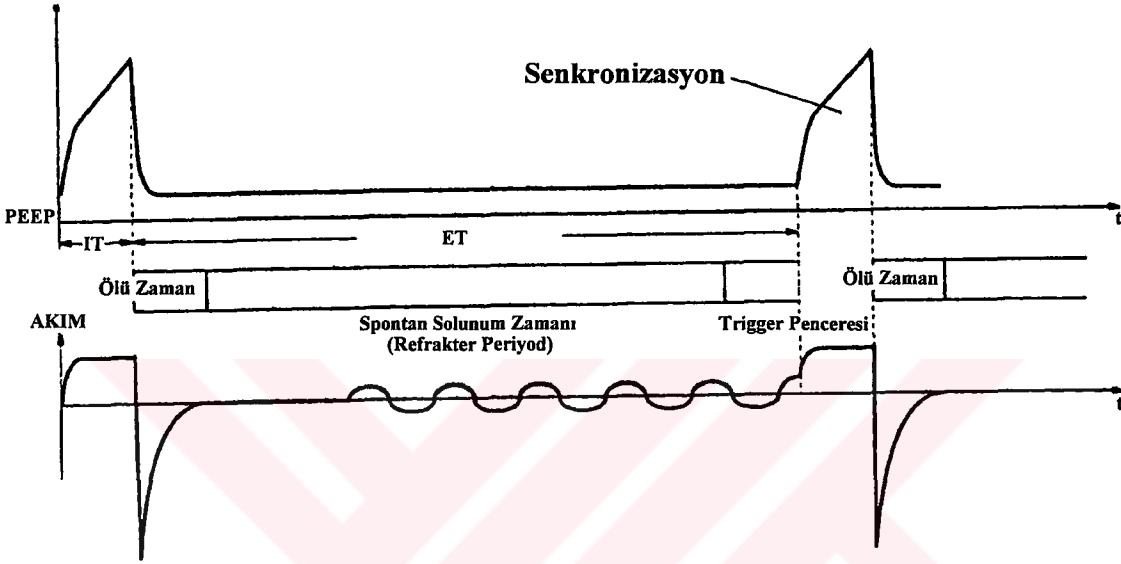
Şekil 14 : SIPPV modunda senkronize ventilasyon örneği

Bu ventilasyon modu yeterli kontrol hızı olmayan ventilatörlerle yapılan ilk PTV uygulamalarından oldukça farklıdır. SIPPV modu daha çok akut dönemde kullanılmakla birlikte mekanik ventilatörden ayırma döneminde de etkilidir. Solunum hızını spontan soluklar belirlediğinden mekanik destek, PIP ve bazan PEEP azaltılarak kesilmektedir (156,170,171).

#### Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV):

Bu ventilasyonun modunda ventilatör seçilmiş spontan solunumlarda sabit aralıklarla tetiklenmekte ve aralarda bebeğin spontan solunumuna izin verilmektedir. SIMV sırasında hastanın spontan solunumuna izin verilen dönem, ekspiratuvar süre içinde ölü boşluk ve trigger penceresi arasında yer alan, *refrakter periyod* denilen dönemdir. Spontan

solunumların ventilatörü tetikleyemediği bu dönem, istenilen mekanik ventilasyon desteği düzeyine göre ayarlanabilmektedir. Bu sürenin bitimindeki trigger penceresinde, spontan soluklar yine desteklenmektedir ( Şekil 16). SIPPV'den farklı olarak ventilatör desteğinin ayarlanabilme özelliği, SIMV'nin hem primer destek tedavisinde hem de ventilatörden ayırma döneminde kullanılabilmesini sağlar ve ventilatörden ayırma hız azaltılarak yapılır (19,171).



Şekil 15 : SIMV'de senkronize ventilasyon örneği

**Basınç destekli ventilasyon (PSV) :** PSV, hasta tarafından başlatılan ve kontrol edilen, belli bir basınç hedefi olan ve genellikle akım döngülü bir ventilasyon olarak tanımlanabilmektedir. Hastanın spontan solunumunu bir inspiratuvar basınç desteğiyle asiste etmek için dizayn edilmiştir. Bu yüzden genellikle bir ventilatörden ayırma modu olarak kullanılmaktadır. Ancak yeterli solunum çabası olan bebeklerde akut ve kronik solunum yetmezliklerinde de kullanılabilir. PSV'nin asıl rolü solunum kaslarını asiste ederek solunum iş yükünü azaltmaktır. Ayrıca ayarlanan basınca ulaşılan dek geçen inspiratuvar süre ve akım oranı hasta tarafından belirlendiğinden daha iyi senkronizasyon sağlanmaktadır. PSV'nin yenidoğan döneminde kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda PSV'nin SIMV ile kombine kullanıldığında oksijen tüketimini ve ventilatörden ayırma sürecini azalttığı, ayrıca hava kaçağı sendromları ve kronik akciğer



hastalığına yol açmadığı gösterilmiştir (15,172).

PTV, yenidoğan mekanik ventilasyon tedavisine girmesinden sonra geçen on yıllık dönem içinde, değişik gestasyonel ve postnatal yaştaki bebeklerde, RDS'nin değişik evrelerinde, değişik sürelerde ve farklı duyarlılıktaki ventilatörlerle uygulanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak PTV'nin, solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda oksijenizasyonu arttırdığı ve mekanik ventilasyon süresini kısalttığı kabul edilmektedir(15-19).

PTV modlarının, RDS'nin hangi döneminde ve hangi gestasyonel yaş grubunda daha etkin olduğu ve komplikasyonları nasıl değiştirdiğine ilişkin bugünkü veriler yetersizdir ve bu alanda geniş klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır (15). PTV'nin farklı ventilasyon modlarını içeren gelişmiş ventilatörlerle yapılan çalışmaların tümünde, SIPPV ve SIMV ayrı ayrı uygulanmıştır. Yürüttüğümüz bu prospektif çalışmada, RDS nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren 39 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğe, sürfaktan replasman tedavisini takiben, önce SIPPV, ardından SIMV modunda PTV uygulayarak oksijenizasyon, ventilasyon ve komplikasyonlar üzerindeki etkilerini araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Temmuz 1994 ile Aralık 1996 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde prospektif olarak yürütülmüştür.

**Hasta Seçimi:** Doğum ağırlığı < 1500 gram, gestasyonel yaşı < 32 hafta olan, klinik ve radyolojik olarak RDS bulguları taşıyan (Tablo XII), pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunu %90'nın üzerinde tutmak için %30'dan fazla konsantrasyonda oksijene gerek duyan,  $a/APO_2 \leq 0.22$  ve  $MAP \geq 7$  cmH<sub>2</sub>O olan ve yaşamın ilk 8 saati içinde ünitemize gelen, 39 çok düşük doğum ağırlıklı bebek çalışmaya alınırken, grade II  $\geq$  ICH, pulmoner hava kaçağı sendromu, PDA dışında konjenital kalp hastalığı, konjenital enfeksiyonu, konjenital major malformasyonu ve spontan solunumu baskılayabilecek nöromuskuler hastalığı olanlar çalışma dışı tutulmuştur.

**Sürfaktan tedavisi:** Çalışmaya alınan tüm yenidoğanlara doğumdan sonraki ilk 8 saat içinde, geliştirilmiş bir doğal sürfaktan preparatı olan Survanta TA, 100 mg/kg (4 ml/kg) dozunda, endotrakeal tüpün içinden geçirilen aynı uzunlukta ve daha ince bir beslenme sondası ile, dört eşit bölümde ve dört değişik pozisyonda (baş ve vücut aşağı ve yukarı doğru iken, baş sağa ve sola döndürülerek) uygulanmıştır. Her dozun verilmesinden sonra FiO<sub>2</sub> %100, solunum hızı 60/dk ve IT 0.5 sn olacak şekilde, 30 sn süreyle IPPV modunda solutulmuş ve son dozu takiben PTV moduna alınmıştır. Sürfaktan tedavisi uygulandıktan sonraki ilk altı saat içinde, klinik zorunluluk olmadıkça, endotrakeal tüpten aspirasyon yapılmamıştır. Tüm olgulara altıncı saatte kontrol akciğer grafisi çektilererek, RDS'nin radyolojik bulgularının sürmesi ve SaO<sub>2</sub>'yi %90'nın üzerinde tutmak için %30'dan fazla oksijen konsantrasyonu gerekmesi halinde ikinci doz sürfaktan uygulanması planlanmıştır.

<b>Klinik Bulgular</b>
- Solunum hızının dakikada 60'nın üzerinde bir saatten fazla sürmesi
- Ekspiryumda inleme
- İnspiryumda sternal, interkostal ve alt kostalarda çekilmelerin olması
- Santral siyanoz varlığı
-Bu bulguların doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde ortaya çıkması ve 24 saatten fazla sürmesi
<b>Radyolojik Bulgular</b>
- Akciğerlerde yaygın ince ya da kaba retikülogranüler opasiteler, hava bronkogramları, hipoaerasyon ya da buzlu cam görünümünün olması (Bomsel sınıflaması) (64).

**Tablo XII:** RDS'de klinik ve radyolojik tanı kriterleri.

### **Ventilatör tedavisi:**

Tüm bebeklerde zaman döngülü ve basınç sınırlı olan, SIPPV, SIMV ve diğer konvansiyonel modları (IPPV, IMV, CPAP) sağlayabilen ve uygulanan parametreler ile akciğer mekaniklerini digital olarak monitorize edebilen Babylog 8000 (Dräger, Lübeck, Germany) mekanik ventilatörü kullanılmıştır. Babylog 8000, sisteme proksimal hava yolunda eklenen ve ölü boşluğu arttırmayan bir akım sensörü ile maksimum sensitivitede iken, 0.02 mililitrelik spontan inspiratuvar volümleri algılayabilmekte ve yüksek akım hızlarında yada spontan solunum sayısı çok yüksek prematürelere kullanıldığında uygunsuz PEEP oluşumuna yol açmamaktadır. Sistemin ortalama trigger gecikmesi, inspiriyum zamanı 0.24-04 sn iken 80-100 ms olarak belirlenmiştir (17,166).

Ventilatörün IPPV modunda sürfaktan replasmanı yapılan tüm bebekler son dozdan hemen sonra, SIPPV moduna alınmışlardır. Bu sırada PEEP 3 cmH<sub>2</sub>O, PIP yeterli göğüs ekspansiyonu ve ventilasyonu sağlanan değerde (15-30 cmH<sub>2</sub>), FiO<sub>2</sub> kan gazları ve pulse oksimetre izlemine göre gerektiği kadar (%21 - 100), akım hızı 4-6 L/dk olacak şekilde konvansiyonel ventilasyon sırasındaki değerler değiştirilmemiştir. Senkronizasyonu sağlamak amacıyla bir dakika süreyle CPAP modunda izlenen hastaların, spontan solunum sayıları ile inspiratuvar ve ekspiratuvar süreleri belirlendikten sonra, IT 0.3-0.4 saniyeye (göğüs hareketleri ve dinleme bulgularına göre senkronizasyon sağlanana dek) azaltılmıştır (174). Aynı zamanda spontan solunum hızından 20/dk daha az olacak şekilde kontrol bir ventilatör hızı (back up rate) belirlenmiş (167) ve ventilatörün trigger duyarlılığı maksimuma ayarlanmıştır. Bu şekilde ventilasyona başlanan hastalardan ekstübasyona dek, 0, 1, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 60, 72, 90. saatlerde alınan arteriyel veya kapiller kan örnekleri ile kan gazları değerlendirilmiştir. Tüm hastalar tedavi süresince kan basıncı, solunum sayısı, kalp hızı, elektrokardiyografi ve oksijen saturasyonu ile sürekli olarak monitörize edilmişlerdir. Tedaviye başladıktan sonra FiO<sub>2</sub>, pulse oksimetrede oksijen saturasyonu %88-95 arasında tutulacak şekilde her defasında %5 olarak hızla azaltılmıştır. Alınan kan gazları normal sınırlar içinde geldiğinde (PaO<sub>2</sub>: 50-80 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 35-50 mmHg, pH: 7.25-7.40), öncelikle her defasında 2 mmHg olmak üzere PIP azaltılmış ve back up rate yeniden düzenlenmiştir. PIP değeri doğum ağırlığı < 1000 g olan bebeklerde 16 cmH<sub>2</sub>O, 1000-1500 g olan bebeklerde 18 cmH<sub>2</sub>O düzeylerine inildiğinde, SIPPV'den SIMV moduna geçilmiştir. SIMV modunda PIP, PEEP, IT, akım hızı ve trigger duyarlılığı değiştirilmezken, ventilatör hızı başlangıçta 40/dk olarak belirlenmiştir. Daha sonraki

izlemlerde kan gazları normal sınırlar içinde geldiğinde, PIP ve IT aynı kalırken, ET uzatılarak (sırayla 2,3,5,7,10,15 sn) hız giderek azaltılmıştır. Tüm hastalara ET 3 sn olduğunda 4 mg/kg/gün aminofilin 3 dozda başlanmıştır (173). ET 15 saniyeye uzatılığında kan gazları normal sınırlar içindeyse CPAP moduna geçilmiş ve 1 saat sonraki kan gazlarında solunumsal asidoz yoksa bebekler ekstübe edilmişlerdir. Mekanik ventilasyon süresince alınan kan gazlarında respiratuvar alkaloz ( $\text{PaCO}_2 < 30$  mmHg,  $\text{pH} > 7.40$ ) saptandığında, parametre değişimi yapıldıktan 40 dakika sonra yeniden kan gazları değerlendirilmiş, alkaloz sürüyorsa parametre değişimi (SIPPV’de PIP, SIMV’de hız azaltılması) tekrarlanmıştır. Respiratuvar asidoz varlığında ise aynı yöntemle, parametreler bir önceki durumuna getirilerek arttırılmıştır. Mekanik ventilasyona başlandıktan sonra;

1- Bir saat içinde oksijenizasyonun sağlanamaması

( $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg,  $\text{Sa O}_2 < \%88$ ),

2- 24 saat boyunca,SIPPV modunda PIP,SMV modunda ise hızın azaltılmaması,

3- Spontan solunum ile senkronizasyonun sağlanamaması,

4- Hastanın respiratuvar asidoz, ya da inatçı apneler nedeniyle 48 saat içinde yeniden entübe edilmek zorunda kalınması, başarısız tedavi olarak kabul edilerek konvansiyonel ventilasyona geçilmesi planlanmıştır (171).

#### **Hastaların İzlemi:**

Çalışmaya alınan tüm hastaların doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı, cinsi, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, hastane içinden yada dışından gelişi ve antenatal steroid uygulaması kaydedilmiştir. Çalışmaya başlandıktan sonra ise sürfaktan verilme zamanı, mekanik ventilasyon süresince 0.1.4.8.12.16.24.48.72 ve 90. saatlerde, oksijenizasyonu ve ventilasyonu belirleyen  $\text{FiO}_2$ , MAP, PIP, MV ve TV değerleri, SIPPV’den SIMV’ye geçiş zamanı, sedasyon yada farmakolojik paralizi gereksinimi, ilk entübasyondan başarılı ekstübasyona kadar geçen süre olarak belirlenen mekanik ventilasyon süresi, ilk 48 saat içinde respiratuvar asidoz yada inatçı apneler nedeniyle reentübasyon gereksinimi ve toplam hastanede kalış süresi kaydedilmiştir.

#### **Komplikasyonların izlemi :**

Tüm hastaların tedaviden önce, sürfaktan verildikten altı saat sonra ve daha sonra seri olarak çekilen akciğer grafileri, uzman pediatrik radyolog tarafından, RDS bulguları, sürfaktan tedavisi, mekanik ventilasyona yanıt ve başta hava kaçağı sendromları olmak üzere pnömoni, pulmoner kanama, BPD gibi komplikasyonlar açısından

değerlendirilmiştir. *Pulmoner kanama*, endotrakeal tüpten kan gelmesi ile klinik ve radyolojik bulgularla tanımlanmıştır. *Sekonder pnömoni*, yaşamın ilk 7 gününden sonra solunumsal kötüleşme gözlenen bebeklerde, radyolojik görünüm ve pozitif trakeal aspirat kültürü ile belirlenmiştir. *Hava kaçakları*, pömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem (PIE) olarak tanımlanmış ve radyolojik olarak gösterilmiştir. *BPD*, postkonsepsiyonel 36. haftada ek oksijen gereksinimi olan olgularda, radyolojik bulguların Toce-Edward skoruna göre değerlendirilmesiyle tanımlanmıştır (Tablo XIII) (174). *PPH tanısı*, ekokardiografik inceleme ile birlikte PaO<sub>2</sub> farkları ve hiperoksi-hiperventilasyon testine göre belirlenmiştir. *Sepsis*, hastanede kalınan süre içinde herhangi bir zamanda gelişen klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik bulgularla Töllner'in skorlamasına göre tanımlanmıştır (Tablo XIV) (175). Tüm hastalara yaşamlarının 4-7 günlerinde ve daha sonra haftada bir, uzman nöroradyolog tarafından, kraniyal ultrasonografi incelemesi yapılarak *PVL* ve *ICH* açısından değerlendirilmiştir. *ICH* için Papile ve arkadaşlarının sınıflaması kullanılmış ve gerektiğinde daha gelişmiş radyolojik görüntüleme teknikleri kullanılmıştır (176) (Tablo XV). *PDA* tanısı, klinik bulguları olan hastalarda doppler ekokardiografi ile konulmuştur. Sıvı kısıtlaması ve 0.2 mg/kg/doz oral indometazin tedavisinin (0,12,36. saatlerde) 2 kürüne yanıt vermeyen olgulara cerrahi ligasyon uygulanmıştır. *NEC* gelişen olgular modifiye Bell sınıflamasına göre evrelendirilmiştir (177) (Tablo XVI). Tüm olgular *ROP* açısından, 4-8. haftalar arasında, pediatrik oftalmolog tarafından görülmüş ve uluslararası *ROP* sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (178). Hastanede kalış süresince solunum kaynaklı olan ve olmayan tüm *ölümler* kaydedilmiştir. Solunum yetmezliği, hava kaçakları ve pulmoner kanamaya bağlı ölümler solunum kaynaklı, minimal solunum desteği alırken akciğer dışı komplikasyonlara bağlı olarak gelişen ölümler ise solunum kaynaklı olmayan ölüm nedenleri olarak belirlenmiştir. Major morbidite nedeni olarak BPD, NEC (stage ≥ 2), ICH (grade >2) ve PVL kabul edilmiş ve buna göre yaşayan olgulardaki major morbidite oranı belirlenmiştir. Tüm veriler, < 1000 g ve 1000-1500 g olarak iki farklı doğum ağırlığı grubuna göre ve total olarak değerlendirilmiştir.

#### **İstatistiksel değerlendirme:**

Çalışma periyodu süresince FiO<sub>2</sub>, MAP, PIP, MV, TV değerlerinin zamanla değişimi istatistiksel olarak önce Friedman iki yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiş, p< 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Takiben çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Wilcoxon signed - ranks test uygulanmış

ve istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olan değerler alınmıştır. Doğum ağırlığı farklı iki grup arasında, klinik özellikler ve komplikasyonlar açısından karşılaştırma yapmak için Mann - Whitney U testi ve kategorik değerlerin karşılaştırılması için Fisher kesin ki-kare testi kullanılmış ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

DEĞİŞKEN	PUAN		
	0	1	2
Kardiovasküler anormallik	Yok	Kardiomegali	Belirgin kardiomegali veya sağ ventrikül hipertrofisi veya geniş pulmoner arter
Hiperekspansiyon*	$\leq 14$	14.5 - 16	$\geq 16,5$
Amfizem	Yok	Yer yer küçük	Bir veya daha fazla büyük bleb / bül
Fibrozis	Yok	Birkaç band**	Çok sayıda band
Subjektif puan***	Hafif	Orta	Ağır

**Tablo XIII :** BPD tanısında röntgen bulgularına göre Toce- Edwards skorlaması (174)

Gebelik yaşı  $\leq 32$  haftalık olanlarda gebelik yaşı 36 hf. olunca,  $\geq 32$  haftalık olanlarda 28. günde bakılan Toce - Edwards skoru  $\geq 4$  olanlar BPD olarak değerlendirilir.

\* Sağ hemidiafragma düzeyinde yukarıdan itibaren sayılabilen ön ve arka kostaların sayısının toplamı. Örnek: Önde 6. kostada, arkada 8. interkostal aralıkta ise toplam 14,5.

\*\* Küçük atelektazilerden ayırımı zordur.

\*\*\* Subjektif değerlendirme:

**Hafif:** Birkaç rezidüel parankimal dansite izlenir, küçük bir alanda havalanma azlığı olabilir, genel intratorasik havalanmada artma yoktur.

**Orta:** Artmış dansitede diffüz dağılım göstermeyen ince bandlar izlenir, yerel alanlarda eşit olmayan havalanma ve genel intratorasik havalanmada hafif artış olabilir.

**Ağır:** Düzensiz- belirgin bandlar, genel intratorasik havalanma artmıştır diffüz opisafikasyon alanları olabilir.



DEĞİŞKEN	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin *
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Metabolik asidoz	Yok	> 7.2	< 7.2	
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	> 4 cm		
GIS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	N	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	

**Tablo XIV :** Neonatal sepsis tanısı için skora sistemi (175)

\* 4 puan verilir.

Toplam puan: 5-10 şüpheli sepsis, > 10 kesin sepsis.

Bakteriyolojik kanıtlanmış sepsis: Klinik skor > 5 olan hastanın kan veya BOS kültüründe üreme olması.

GRADE	KANAMANIN YERİ
I	Subependimal (germinal matriks kanaması)
II	İntraventriküler kanama (ventriküler dilatasyon yok)
III	İntraventriküler kanama (ventriküler dilatasyon var)
IV	İntraventriküler ve intraparakimial kanama

**Tablo XV :** Papil ve arkadaşlarının intrakraniyal kanama evrelemesi(176)

<b>EVRE</b>	<b>SİSTEMİK</b>	<b>İNTESTİNAL</b>	<b>RADYOLOJİK</b>
<b><u>Süpheli NEC</u></b> I-A	Hipotermi, apne bradikardi, letarji	Abdominal distansiyon dışkıda gizli kan	Normal veya hafif ileus
I-B	I-A	I-A + Dışkıda gros kan	
<b><u>Belirgin NEK</u></b> II-A	I-A	Evre I + Abdominal distansiyon	İleus + Pnömotosis intestinalis
II-B	Evre I + Metabolik asidoz trombositopeni	II-A + karın duvarında sellülit, sağ alt kadranda kitle	II-A + portal vende gaz ± asit
<b><u>İlerlemiş NEK</u></b> III-A (perforasyon yok)	II-B + hipotansiyon apne,sepsis, mixed asidoz, DİC	II-B + yaygın peritonit	II-B + belirgin asit
III-B (perforasyon)	III-A	III-A	II-B + Pnömooperiton

**Tablo XVI : Modifiye Bell kriterlerine göre NEC evrelendirmesi (177)**

## BULGULAR

Temmuz 1994 ile Aralık 1996 tarihleri arasında 20 (%51.3) tanesi erkek olmak üzere toplam 39 çok düşük doğum ağırlıklı bebek çalışmaya alınmıştır.

Ortalama gestasyonel yaşı  $28.4 \pm 2.2$  (24-32) hafta ve ortalama doğum ağırlığı  $1176 \pm 257$  (530-1500) gram olan olguların, 17 (%43.6) tanesinin doğumu sezaryan ile gerçekleştirilmiş ve 22 (%56,4) tanesi Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde doğmuştur. Apgar skoru 6 ve daha düşük olan olguların oranı, 1.dakikada %74.4, 5.dakikada %25.6 olarak belirlenmiştir. Antenatal steroid alma öyküsü tüm bebeklerden yalnızca 6 (%15,4) olguda saptanmıştır.

Olguların klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri Tablo XVII'de özetlenmiştir. Doğum ağırlıklığı 1000 gramdan daha düşük olan 10 bebek ile 1000-1500 gram arasındaki 29 bebek arasında cins ( $p=1.0$ ), antenatal steroid uygulanması ( $p=1.0$ ), doğum şekli ( $p=0.13$ ), doğum yeri ( $p=0.13$ ), 1. ve 5. dakika Apgar skorları ( $p=1.0$ ,  $p=0.08$ ), sürfaktan uygulama saati ( $p=0.17$ ), SIPPV'den SIMV'ye geçiş zamanı ( $p=0.52$ ), ventilatör tedavi süresi ( $p=0.94$ ) ve toplam hastanede kalış süresi ( $p=0.39$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmaya alınan tüm bebeklere ortalama  $2.9 \pm 1.4$  (1-8) saatte sürfaktan tedavisi uygulanmıştır. İkinci doz sürfaktan hiçbir bebekte gerekmemiştir. Ortalama  $5.8 \pm 4.9$  saatte SIPPV'den SIMV moduna geçilen bebeklere, ortalama  $73.7 \pm 173.1$  saat mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Mekanik ventilasyon süresi, 1000-1500 g doğum ağırlıklı bebeklerde  $84.9 \pm 199.9$  (8-1080) saat, <1000 g doğum ağırlıklı bebeklerde ise istatistiksel anlamlılık saptanmamakla birlikte  $41.4 \pm 25.6$  (9-93) saat ile daha kısa bulunmuştur. Mekanik ventilasyon tedavisi en uzun BPD gelişen bir olguda 1080 saat sürmüştür. Toplam yaşayan bebeklerdeki hastanede kalış süresi ortalama  $51.2 \pm 30.8$  gün, ölen bebeklerde ise ortalama  $29.5 \pm 35.4$  gün olarak saptanmıştır. Hastanede kalış süresi iki farklı doğum ağırlığı grubunda karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde, yaşayanlarda daha uzun ( $p=0.0056$ ), ölenlerde ise daha kısa ( $p = 0.0245$ ) olarak bulunmuştur.

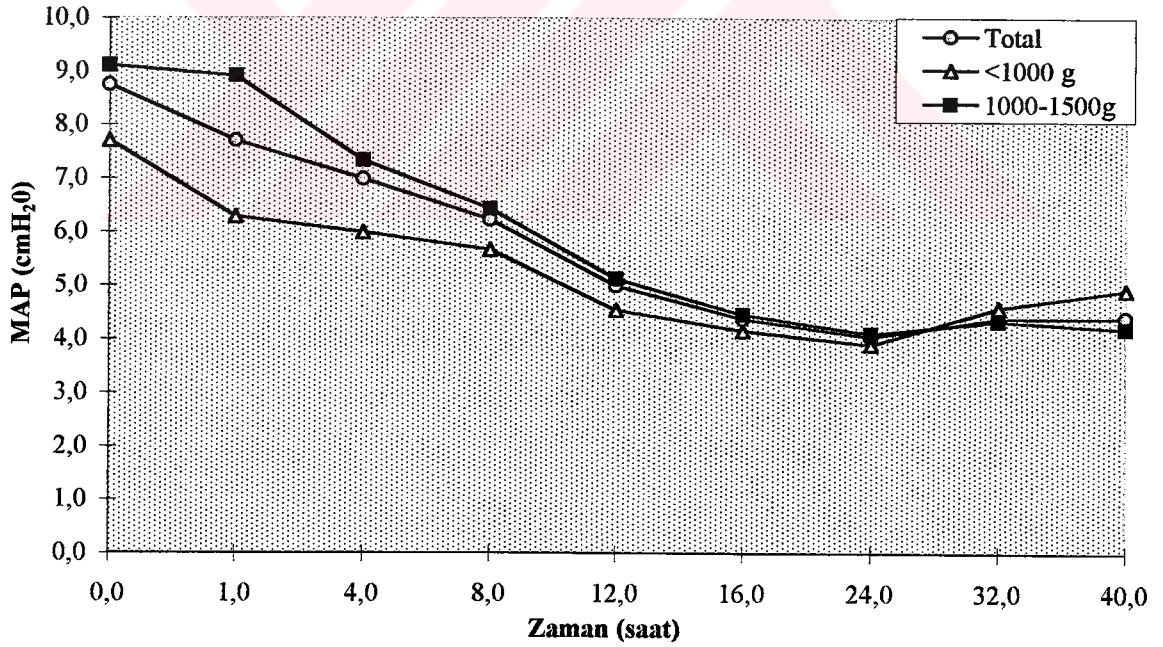
	Doğum Ağırlığı		
	< 1000 g (n = 10)	1000 - 1500 g (n = 29)	Toplam (n = 39)
Doğum ağırlığı (g)*	829 ± 149	1296 ± 158	1176 ± 257
Gebelik yaşı (hafta)*	26.3 ± 1.8	29.1 ± 1.8	28.4 ± 2.2
Cins (erkek / kız)	5 / 5	15 / 14	20 / 19
Antanatal steroid #	1 (%10)	5 (%17.2)	6 (%15.4)
Apgar skoru #			
1. dakikada ≤ 6	8/10 (%80)	21/29 (%72.4)	29/39 (%74.4)
5. dakikada ≤ 6	5/10 (%50)	5/29 (%17.2)	10/39 (%25.6)
Doğum yeri (hastahane içi / dışı)	8 / 2	14 / 15	22 / 17
Surfaktan verilme* zamanı (saat)	2.3 ± 0.8	3.1 ± 1.6	2.9 ± 1.4
SIPP'den SIMV'ye φ geçiş zamanı (saat)	5.6 ± 6.2 (1 -20)	5.9 ± 4.6 (1 -16)	5.8 ± 4.9 (1 - 20)
Ventilatör tedavi φ süresi (saat)	41.5 ± 25.6 (9 -93)	84.9 ± 199.9 (8 - 1080)	73.7 ± 173.1 (8 - 1080)
Hastahanedeki kalış φ süresi (gün) -yaşayanlarda -ölenlerde	71.3 ± 30.4 (54-114) 3.3 ± 0.6 (3-4)	45.3 ± 17.2 (23-77) 45.2 ± 37.1 (6-104)	51.2 ± 20.8 (23-114) 29.5 ± 35.4 (3-104)

**Tablo XVII:** Olguların klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri.  
\*ortalama± standart sapma, # olgu sayısı (%), φ ortalama± standart sapma (max-min)

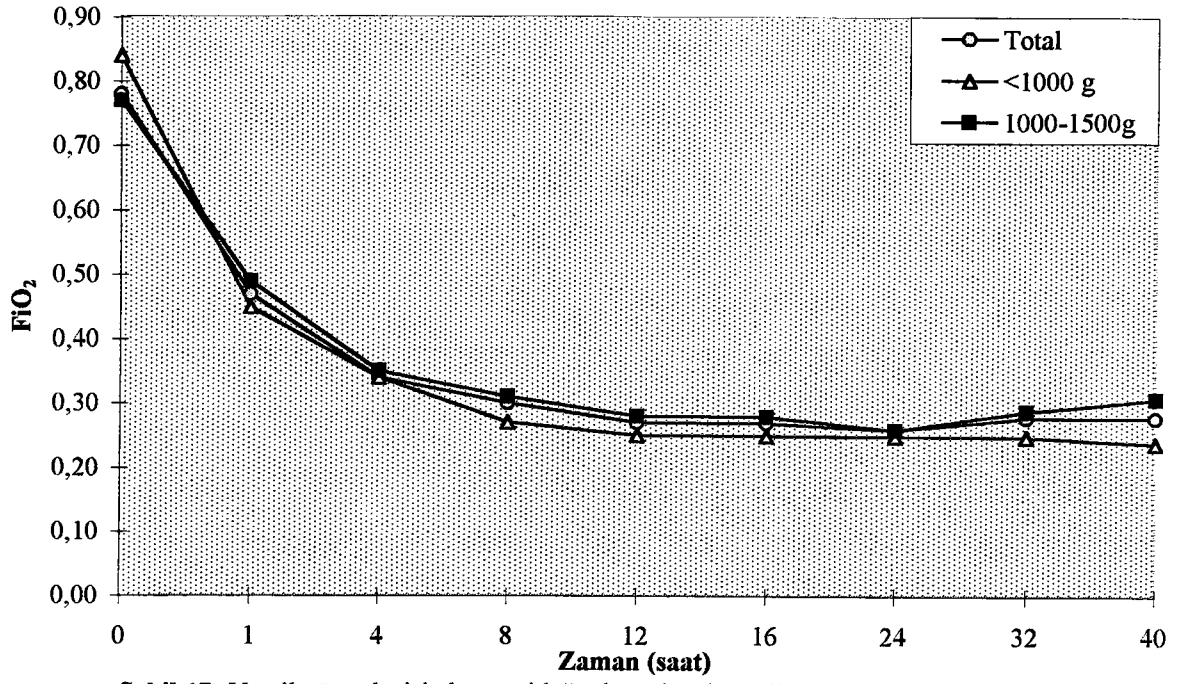
Oksijenizasyon ve ventilasyon parametreleri incelendiğinde, her iki doğum ağırlığı grubundaki tüm olgularda tedavinin birinci saatinde MAP, FiO<sub>2</sub> ve PIP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme (p=0.0000, p=0.0001, p=0.0007) saptanmıştır. Bu anlamlı düşme, her iki doğum ağırlığı grubunda da, doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerin ortalama ventilatör tedavi süresi olan 40. saate kadar devam etmiştir (p<0.05) (Şekil16,17,18). MV ve TV değerlerinde ise çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (p=0.603, p=0.714) (Şekil 19,20). Tüm olguların çalışma süresince gözlenen PIP, FiO<sub>2</sub> ve MAP değişimleri Tablo XVIII gösterilmiştir.

		SAAT	0	1	4	8	12	16	24	32	40
<b>MAP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	<b>Toplam</b>	8.94	7.82	6.93	6.12	5.03	4.44	4.13	4.40	4.23	
	<b>&lt;1000 g</b>	8.40	6.61	5.58	5.16	4.68	4.38	4.21	4.60	4.32	
	<b>1000-1500 g</b>	9.10	8.19	7.33	6.43	5.13	4.46	4.11	4.35	4.19	
<b>FiO<sub>2</sub></b> (%)	<b>Toplam</b>	0.78	0.47	0.34	0.30	0.27	0.27	0.26	0.28	0.28	
	<b>&lt;1000 g</b>	0.84	0.45	0.34	0.27	0.25	0.25	0.25	0.25	0.24	
	<b>1000-1500 g</b>	0.77	0.49	0.35	0.31	0.28	0.28	0.26	0.29	0.31	
<b>PIP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	<b>Toplam</b>	19.5	18.7	18.5	18.4	18.2	18.2	18.0	18.3	17.5	
	<b>&lt;1000 g</b>	18.8	17.5	16.6	16.4	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	
	<b>1000-1500 g</b>	20.4	19.0	19.1	19.1	18.9	19.0	18.9	19.0	18.5	

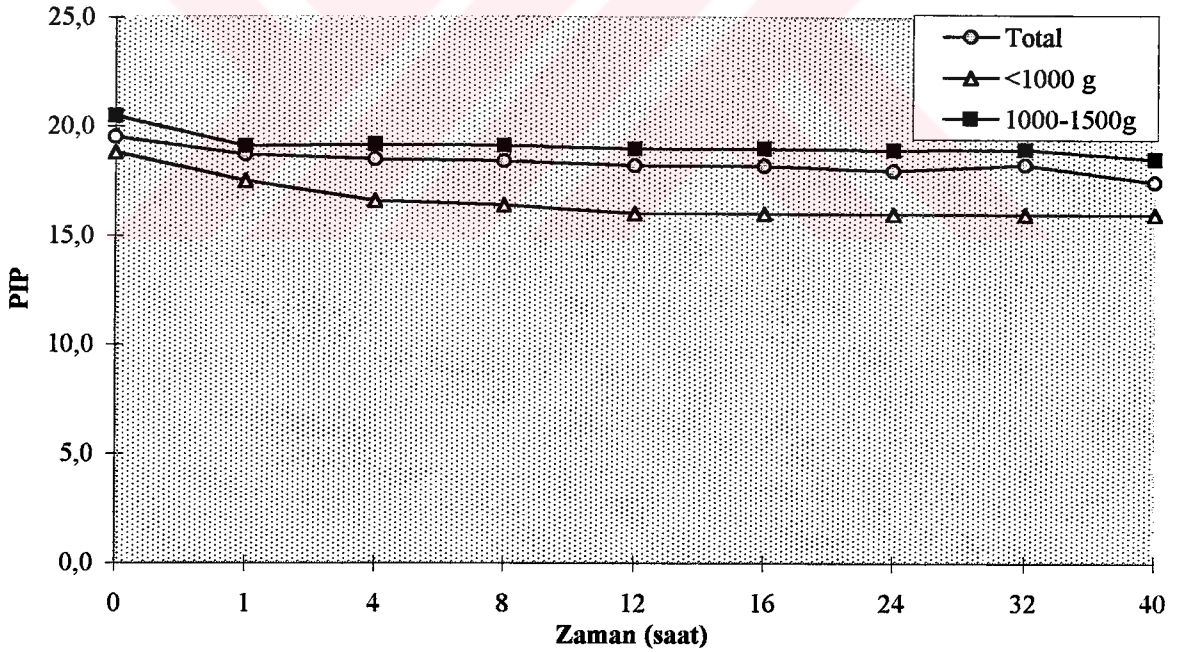
**Tablo XVIII : Olguların MAP, FiO<sub>2</sub>, PIP değişimleri**



**Şekil 16:** Ventilator tedavisi alan yenidoğanların ortalama hava yolu basınç (MAP) değişimleri

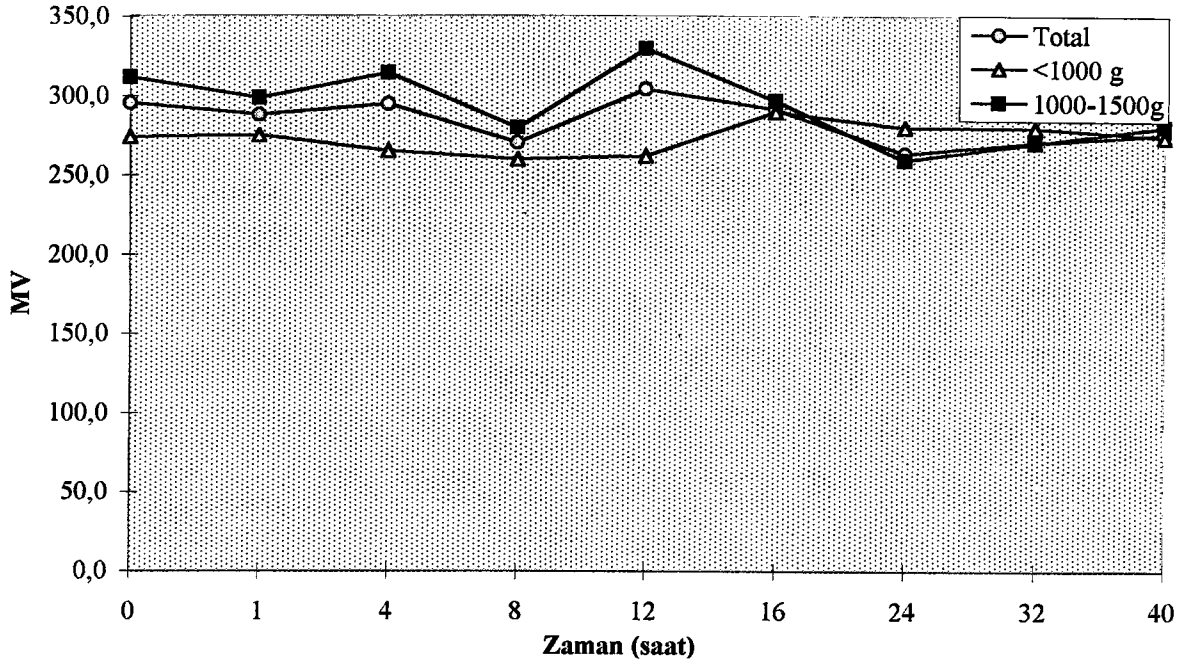


Şekil 17: Ventilator tedavisi alan yenidoğanların inspire edilen oksijen fraksiyon (FiO<sub>2</sub>) değişimleri

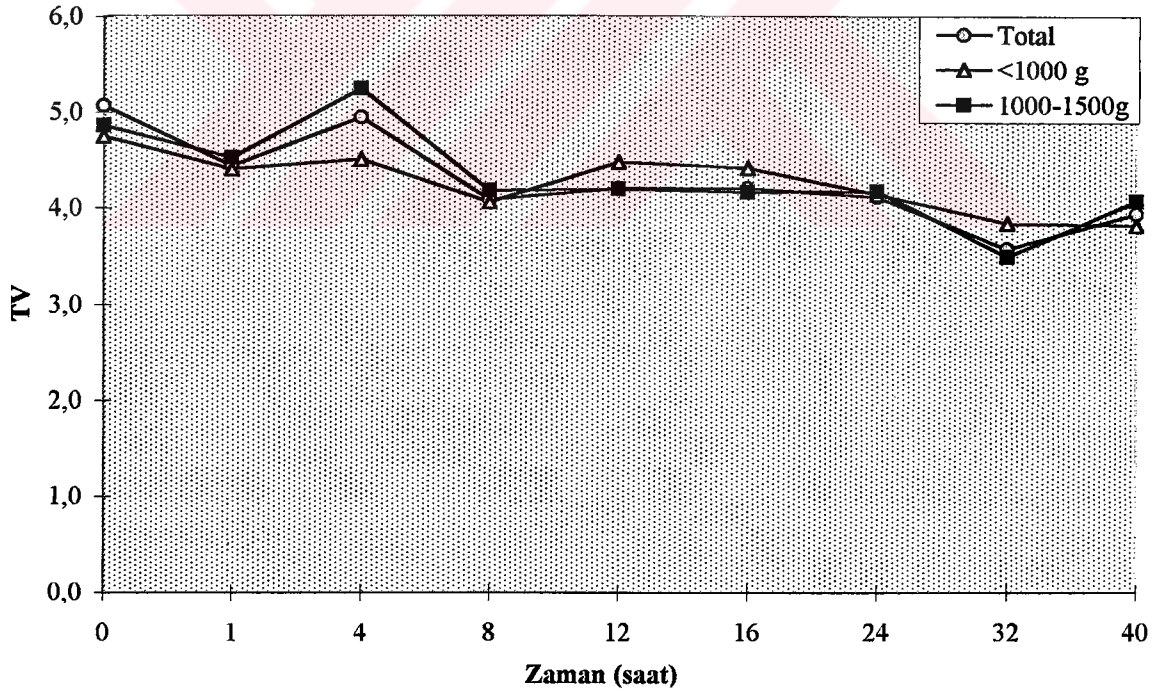


Şekil 18 : Ventilator tedavisi alan yenidoğanların pik inspiratuvar basınç (PIP) değişimleri





Şekil 19 : Ventilatör tedavisi alan yenidoğanların dakika volümü (MV) değişimleri



Şekil 20 : Ventilatör tedavisi alan yenidoğanların tidal volüm (TV) değişimleri

Gelişen komplikasyonlar Tablo XIX’da toplam ve iki farklı doğum ağırlığı grubuna göre özetlenmiştir. İzlenen tüm komplikasyonlar açısından iki doğum ağırlığı grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p<0.05$ ). Hiçbir olguda ventilatör tedavisi sırasında sedasyon ya da paralizi gerekmemiş ve pulmoner hava kaçağı sendromu gözlenmemiştir.

	Doğum Ağırlığı		
	< 1000 g (n = 10)	1000 - 1500 g (n = 29)	Toplam (n = 39)
Intrakraniyal hemoraji (Grade > II)	0 (%0)	5 (%17.2)	5 (%12.8)
Periventriküler lökomalazi	2 (%20)	2 (%6.8)	4 (%10.2)
Patent duktus arteriosus:	3 (%30)	9 (%31)	12 (%30.8)
-Medikal tedavi	2 (%20)	9 (%31)	11 (%28.2)
-Operatif tedavi	1 (%10)	0	1 (%2.6)
Necrotizan enterokolit (Stage $\geq$ II)	0 (%0)	2 (%6.9)	2 (%5.2)
Prematüre retinopatisi (Stage > I)	1 (%10)	0	1 (%2.6)
Pulmoner hava kaçağı sendromu	0	0	0
Pulmoner kanama	0	1 (%3.4)	1 (%2.6)
Sepsis	3 (%30)	5 (%17.2)	8 (%20.5)
BPD	0 (%0)	1 (%3.4)	1 (%2.6)
PPH	0 (%0)	1 (%3.4)	1 (%2.6)
PH	0 (%0)	1 (%3.4)	1 (%2.6)
Sekonder pnömoni	1 (%10)	2 (%6.9)	3 (%7.7)
Mortalite:	3 (%30)	5 (%17.2)	8 (%20.5)
Solunumsal nedeni	0 (%0)	2 (%6.9)	2 (%5.2)
Solunum dışı nedeni	3 (%30)	3 (%10.3)	6 (%15.3)

**Tablo XIX:** Olguların Mortalite ve Morbidite Verileri

*Tüm değerler olgu sayısı (%) olarak verilmiştir.*

ICH (> Grade II), %12.8 oranında ve tümü 1000-1500 gram doğum ağırlığındaki 5 bebekte görülmüştür. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerin ikisinde grade I ICH gelişmiş, 530 ve 810 gram ağırlığındaki iki bebek ise kranial USG yapılamadan 3. ve 4. günlerde kandida septisemisi ve yaygın damar içi pıhtılaşması nedeniyle kaybedilmiştir. PVL her iki doğum ağırlığı grubunda ikişer olguda olmak üzere, toplam %10.2 oranında görülmüştür.

PDA toplam 12 olgu ile %30.8 oranında saptanmış ve sadece bir olguda medikal tedaviye yanıt alınamayarak cerrahi olarak kapatılmıştır.

NEC (Stage  $\geq 2$ ) gelişen 1320 g ve 1380 g ağırlığındaki iki bebekte perforasyon geliştiği için operatif tedavi uygulanmıştır. Opere edilen iki olguda daha sonra kısa barsak sendromu gelişmiştir.

ROP (Stage >I) yalnızca 980 g ağırlığındaki, PDA nedeniyle cerrahi ligasyon uygulanan bir bebekte saptanmıştır.

Pulmoner hemoraji, 1240 g ağırlığında bir bebekte, ventilatör tedavisinin 32. saatinde gelişmiş ve 55. saatte başarılı şekilde ekstübe edilmiştir. Aynı olguda, yaşamın 18. gününde pnömoni saptanmış ve antibiyotik tedavisine yanıt alınmıştır. Sekonder pnömoni ayrıca, biri PDA operasyonu sonrası, diğeri ise BPD nedeniyle ventile edilen iki bebekte daha gözlenmiştir. BPD yalnızca 1360 g doğum ağırlığındaki bir bebekte gelişmiştir.

Sepsis, %20.5 oranında ve toplam 8 bebekte saptanmıştır. Bunlardan 1000 gramın altındaki iki bebek kandida septisemisiyle erken dönemde, 1300 g ağırlığında ve grade IV ICH gelişmiş bir bebek ise yaşamın 104. gününde kaybedilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerde genel mortalite oranı %20.5 olarak saptanmıştır. Kaybedilen 8 olgudan yalnızca ikisinin ölüm nedeni solunumsal kaynaklı olmuştur. 1000-1500 g doğum ağırlığı grubundaki bu iki olgu BPD ve PPH nedeniyle kaybedilmiştir. Solunum dışı nedenlerle kaybedilen diğer bebekler, her iki doğum ağırlığı grubunda eşit sayıda yer almışlardır. Doğum ağırlığı <1000 g olan gruptaki üç bebekten ikisi kandida septisemisi ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı olarak yaşamın 3. ve 4. günlerinde, diğeri ise atrio-ventriküler blok sonrası gelişen kardiyopulmoner arrest nedeniyle yaşamın 3. gününde kaybedilmiştir. Doğum ağırlığı 1000-1500 g arasında olanlardan, biri multiorgan yetmezliği nedeniyle 48. günde kaybedilmiştir. Grade IV ICH'si olan diğer iki bebektenden biri sepsis nedeniyle 104.günde, diğeri ise multiorgan yetmezliği ile 23.günde kaybedilmişlerdir.

Yaşayan olgulardan ikisinde stage  $\geq 2$  NEC, dördünde PVL, ikisinde grade > 2 ICH olmak üzere 8 olguda major morbidite saptanmış ve yaşayan olgulardaki major morbiditesiz sağ kalım oranı %74.2 olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

RDS tedavisinde solunum desteğinin etkinliğini ve sonucunu belirleyen en önemli faktör, mekanik ventilatörle spontan solunum arasındaki etkileşimdir. Senkronize bir solunum, paralizi gereksinimi ile pnömotoraks ve ICH riskini azaltırken, oksijenizasyonu belirgin olarak düzeltmektedir (127,144,150-152). Bebeğin spontan solunumu ile senkronizasyonun sağlanması için konvansiyonel ventilatörlerde yapılan ayarlamalar her zaman başarılı olmamaktadır. Bu nedenle son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, bebeğin ventilatörle savaşını önlemek ve senkronizasyonu sağlamak amacıyla, hastanın tetiklediği ventilasyon (PTV) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.

PTV, yenidoğan döneminde ilk kez 1986 yılında Mehta ve arkadaşları (16) tarafından uygulanmıştır. PTV'nin yenidoğan dönemindeki etkinliğini araştıran çalışmalar, gelişen ventilasyon teknikleri ile günümüzde de sürmektedir. Kısa süreli başlangıç çalışmalarında, konvansiyonel ventilasyondan PTV'ye geçilen bebeklerin büyük çoğunluğunda, oksijenizasyonda akut bir iyileşme gözlenmiştir (16,158,159). PTV uzun süre uygulandığında ise, hastalığın akut döneminde olanlarla, 28 haftadan daha küçük bebeklerde solunum desteği yetersiz kalmıştır (161,164). Bu çalışmaların tümünde tetikleyici sistem olarak, karın ekspansiyonlarını algılayan abdominal pnömotik kapsül (16), özefagustaki basınç değişimlerini algılayan özefageal balon (158) ve havayolundaki akım yada basınç değişimlerini algılayan pnömotakograflar (159,161,164), konvansiyonel bir ventilatöre adapte edilerek kullanılmışlardır. PTV'nin uzun süreli uygulamalardaki yetersizliğini araştıran çalışmalarda, bu sistemlerin spontan solunumları geç algıladıkları ve bu nedenle senkronizasyonun bozulduğu belirlenmiştir (164). Bu önlemek için 1990'lı yıllardan sonra daha duyarlı algaçlar içeren özel ventilatör sistemleri geliştirilmiş ve PTV'nin etkinliği yeniden araştırılmaya başlanmıştır.

Özel tetikleme sistemine sahip ventilatörlerin kullanıldığı kontrollü bir çalışmada, değişik gestasyonel yaşlarda ve hastalığın farklı dönemlerinde olan RDS'li bebeklerde, PTV'nin oksijenizasyon üzerine akut etkisi değerlendirilmiştir. Ancak 28 haftadan daha küçüklerle, ağır solunum distressi olan bebeklerde oksijenizasyonda yeterli iyileşme sağlanamamıştır (166). İyileşme döneminde olan bebeklerde başarılı sonuçlar alınması, PTV'nin ventilatörden ayırma döneminde daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla mekanik ventilatörden ayrılma dönemindeki bebeklerde yapılan

iki kontrollü çalışmada, PTV uygulanan bebeklerin konvansiyonel ventilasyon uygulananlara göre daha kısa sürede ventilatörden ayrılabilirdiği görülmüştür. Komplikasyonlar açısından ise iki grup arasında fark saptanmamıştır (18, 179).

Özel tetikleme sistemine sahip ventilatörlerin RDS'nin başından sonuna dek kullanıldığı ilk çalışma 1993'de yayınlanmıştır (167). Bu çalışmada tedavinin başından sonuna dek SIPPV (A/C) modu kullanılmıştır. Başlangıç çalışmalarında kullanılan ventilatörlerde dakikada yalnızca 8 kontrol hızı (back up rate) bulunurken, bu çalışmada trigger ventilatörün istenen sayıda ayarlanabilen kontrol hızı kullanılmış ve böylece bebeklerin apne yada tetiklenme için yetersiz solunum çabası olduğu dönemlerde de yeterli ventilasyon sağlanabilmiştir. Ventilatörden ayırma döneminde, PIP ve back up rate azaltılarak solunum desteği kesilmiştir. Çalışmamızdaki SIPPV uygulamasına oldukça benzer olan bu yöntemle PTV'nin uzun süreli etkileri incelenmiştir. Kontrol grubu olmayan toplam 67 bebek çalışmaya alınmış ve bunlardan doğum ağırlığı 1500 gramın üzerinde olan 22 bebekte herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Ortalama gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı çalışma grubumuzla benzer olan 1500 gramın altındaki 45 bebeğe, 1 ile 28 gün arasında (ortanca 5gün) değişen sürelerde ventilatör tedavisi uygulanmıştır. Ventilatör tedavisi sırasında, iki bebekte pnömotoraks (%4), beş bebekte PIE (%15) ve dört bebekte pulmoner hemoraji (%9) gelişmiştir. Grade >2 ICH dört bebekte (%9) görülmüş, hiçbir bebekte PVL saptanmamıştır. Olguların yaklaşık yarısı 28.günde ek oksijen desteği gerektirmiş ve 10 bebekte BPD (%22) gelişmiştir. Dört tanesi 28 haftadan daha küçük olmak üzere toplam altı bebek ise kaybedilmiştir (%13). Daha öncekilerin aksine bu çalışmada, trigger ventilatörlerle yapılan PTV uygulamasının, RDS'nin başından sonuna dek, çok immatür bebeklerde bile yeterli solunum desteği sağlayabildiği ve akut komplikasyonların göreceli olarak daha düşük oranda görüldüğü belirtilmiştir. Başarının nedeni olarak ise, kısa gecikme zamanı olan yüksek duyarlıklı ventilatörlerle senkronizasyonun daha iyi sağlanabilmesi, ayarlanabilen kontrol ventilatör hızı ile apne döneminde bile ventilasyonun devamlılığı ve yapay sürfaktan kullanımının etkileri gösterilmiştir. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ortalaması ile sürfaktan uygulaması bu çalışma ile benzer olan çalışma grubumuzda, farklı olarak RDS'nin akut döneminde SIPPV ve ventilatörden ayırma döneminde SIMV uygulanmış ve mortalite (%20.5) ile grade > 2 ICH (%12.8) sıklığı benzer oranda, BPD ve PH ise yalnızca bir bebekte görülmüştür.



Pnömotoraks, PIE ve kronik akciğer hastalığı, çalışma grubumuzdaki hiçbir bebekte saptanmamıştır.

A/C modunun RDS'nin uzun süreli tedavisinde denendiği bir başka kontrollü çalışmada, mekanik ventilasyon gereksiniminin süresi karşılaştırılmıştır. Yalnızca 1100-1500 g ağırlığında ve sürfaktan verilmiş bebeklerin alındığı çalışmada, konvansiyonel ventilasyon uygulananlar ortalama 271 saatte ventilatörden ayrılırken, PTV uygulananlarda ortalama 119 saat ile bu sürenin anlamlı olarak kısaldığı görülmüştür (170). Çalışma grubumuzda 1000-1500 g ağırlığındaki bebeklerde bu süre, ortalama 84.9 saat ile her iki uygulamadan belirgin şekilde daha kısa olarak saptanmıştır.

A/C modu uygulanırken ventilatör hızını bebeğin spontan solunum sayısı belirlemektedir. Bu nedenle ventilatör desteği ancak basınç azaltılarak kesilebilmektedir. Trigger ventilasyon sırasında da solunum hızının kontrol edilebilmesi için, ayarlanabilen sürelerde kendini devre dışı bırakabilen tetikleme sistemleri geliştirilmiştir. Bugünkü modern trigger ventilatörlerinin çoğunda bulunan bu ventilasyon moduyla (SIMV), konvansiyonel IMV modunda olduğu gibi hız ayarlaması yapılabilmektedir. Bu özelliği nedeniyle SIMV'nin mekanik ventilatörden ayırma döneminde A/C modundan daha başarılı olabileceği düşünülmüştür. RDS'li bebeklerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, A/C modunda basınç, SIMV modunda ise yalnızca hız azaltılarak ventilatör desteği azaltılmış ancak iki grup arasında ventilasyon süresi, gelişen komplikasyonlar ve başarısızlık açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. SIMV modunda PIP ve hız birlikte azaltıldığında da A/C moduna bir üstünlük sağlamamıştır (171,180).

Son yıllarda PTV ile konvansiyonel mekanik ventilasyonun karşılaştırmasında kullanılacak en uygun modun SIMV olduğu belirtilmektedir. A/C yada SIPPV modunda solunum hızı ayarlanamamakta ve diğer tüm parametreler aynı seçilse bile yüksek solunum hızı nedeniyle dakika ventilasyonu ve ortalama hava yolu basıncı konvansiyonel ventilasyondan daha fazla olmaktadır. SIMV ile IMV karşılaştırıldığında ise tek değişken, etkisi saptanmak istenen trigger ventilasyon olmaktadır. Bu düşünceyle yapılan kısa süreli kesitsel çalışmalarda, SIMV'nin IMV'ye göre oksijenizasyonu belirgin olarak düzelttiği, artmış ve daha sabit tidal volümler sağladığı ve serebral kan akım hızı (CBFV) değişimleri ile solunum işini azalttığı gösterilmiştir (19,181-183). Yakın geçmişte, SIMV ile IMV'nin çalışmamızdakilere benzer parametrelerle karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif bir çalışma yayınlanmıştır (184). Çoğunluğu RDS'li 327 solunum distresli bebeğin farklı



doğum ağırlığı gruplarına ayrılarak karşılaştırıldığı çalışmada, SIMV'nin en az IMV kadar etkili olduğu, belirli ağırlık gruplarında ise IMV'den daha yararlı olduğu saptanmıştır. SIMV alan grupta IMV alanlara göre, birinci saatteki MAP bebeklerin tümünde, FiO<sub>2</sub> ve oksijenizasyon indeksi (OI), 1000-2000 g arasındaki bebeklerde, sedatif ve analjezik ilaç gereksinimi 1000-2000 g arasındaki bebeklerde, mekanik ventilasyon uygulama süresi doğum ağırlığı >2000 g olan bebeklerde, postkonsepsiyonel 36. haftada ek oksijen gereksinimi ise doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde daha düşük oranda saptanmıştır. Mekanik ventilasyon süresi 14 günü aşan olguların doğum ağırlıklarına yeniden kavuşma süreleri karşılaştırıldığında, SIMV alan grupta >2000 g olanlarda bu sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. Bebeklerin hiçbirinde iki ventilasyon modu arasında mortalite, grade > 2 ICH, hava kaçağı sıklığı ve farmakolojik paralizi ile 28.gündeki ek oksijen gereksinimi açısından bir fark saptanmamıştır (184).

RDS'nin mekanik ventilasyon tedavisindeki konvansiyonel yöntem, akut dönemde IPPV modu ile solunum desteğini sağlamak, iyileşme döneminde ise IMV modunda hızı basamaklı olarak azaltarak ventilatör desteğini kesmektir. Her iki konvansiyonel ventilasyon modunu senkronize olarak sağlayabilen ventilatörler geliştirilmiş olmasına karşın, bugüne dek yayınlanan PTV çalışmalarının tümünde, bu iki mod hastalığın tümünde yada belli dönemlerinde ayrı ayrı kullanılmıştır. Yürüttüğümüz prospektif çalışmada akut dönemde SIPPV ve ventilatörden ayırma döneminde SIMV modu kullanılmış ve bu uygulamanın oksijenizasyon, ventilasyon ve komplikasyonlar üzerine olan kısa ve uzun süreli etkileri araştırılmıştır. Bu yaklaşım önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir. Yakın geçmişte yayınlanan ve yenidoğan mekanik ventilasyonundaki gelişmelerin değerlendirildiği iki çalışmada, yeni geliştirilen trigger ventilatörlerle ventilasyonun daha iyi sağlandığı, ancak SIPPV ve SIMV modlarının göreceli avantaj ve dezavantajlarını değerlendirmek için bugünkü verilerin yetersiz olduğu vurgulanmıştır. Aynı yayınlarda her iki tekniğin hastalık boyunca ayrı ayrı kullanılabilmesine karşın, akut dönemde SIPPV, ventilatörden ayırma döneminde ise SIMV'nin daha faydalı olabileceği belirtilmiştir (14,15). Bu görüşler çalışma amacımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, tümü RDS tanısı alan ve sürfaktan tedavisi uygulanmış çok düşük doğum ağırlıklı 39 bebeğe gelişmiş bir trigger ventilatörle, hastalığın akut döneminde SIPPV (A/C) modunda mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Kan gazı kontrolleriyle basınç basamaklı olarak azaltıldıktan sonra SMV moduna geçilmiş ve hız azaltılarak mekanik

ventilatör desteği kesilmiştir. Bu uygulama ile, yıllardır güvenle uygulanan konvansiyonel ventilasyon yönteminin, senkronize solunumun olanakları ile daha etkin hale getirilmesi amaçlanmıştır. Oksijenizasyon, ventilasyon ve komplikasyonlar üzerine olan kısa ve uzun dönemdeki etkiler, iki farklı doğum ağırlığı grubuna göre ayrıntılı olarak incelenmiştir. Kontrol grubu olmayan çalışmanın sonuçları, benzer gestasyonel yaş ve doğum ağırlığındaki bebeklerde, SIPPV ve SIMV modları ile yapılan sınırlı sayıda literatür verileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerde, 1. saatte ve çalışma süresince, MAP ve onunla ilişkili olarak PIP ve  $FiO_2$  gereksiniminde anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Daha düşük basınçlarla oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanabilmesi, barotravma ve oksijen toksisitesi riskini de azaltmıştır. Bu sonuçlar SIMV ile yapılan iki çalışma ile benzerdir. Kısa süreli ve kesitsel olarak yapılan ilk çalışmada SIMV ile  $PaO_2$ 'de daha fazla artış olduğu gösterilmiştir (19). Uzun süreli ve kontrollü yapılan ikinci çalışmada ise oksijenizasyondaki iyileşme, 1. saatte MAP,  $FiO_2$  ve oksijenizasyon indeksindeki (OI) düşüşle değerlendirilmiştir (184). Daha önce doğal sürfaktan ve ardından aynı yöntemle PTV uyguladığımız, ortalama gestasyon yaşı 27.7 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1119 gram olan 18 RDS'li bebekte, tedaviyi izleyen birinci saatte ve tüm tedavi süresince  $a/APO_2$  değerinde anlamlı bir artış, OI ve  $FiO_2$  değerinde ise anlamlı bir düşme olduğunu göstermiştik. Aynı çalışmada MAP değeri, ilk olarak tedavinin 12. saatinde anlamlı olarak düşmüş ve yine çalışma süresince devam etmiştir (185).

Oksijenizasyonda sağlanan iyileşmede, sürfaktan uygulamasının katkısı yanında, sağlanan senkronize solunum ile, daha sabit tidal ve dakika volümlerinin oluşması ve böylece solunum işi ve oksijen tüketiminin azalmasının etkili olduğu düşünülmüştür. Daha önce yapılan kısa süreli kesitsel bir çalışmada SIMV sırasında IMV'ye göre artmış ve daha sabit tidal volümler sağlanmış, dakika volümünde ise bir değişim olmamıştır (181). Çalışmamız süresince TV ve MV değerlerinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Bu sonuç yeterli senkronizasyonun sağlandığını düşündürmüştür. Ventilatör tedavisi süresince hiçbir bebekte sedasyon ya da paralizisi gereksiniminin olmaması da bu sonucu desteklemektedir. Daha önce A/C modu uygulanan RDS'li olgularda solunum paralizisi gerekmediği, ancak sedatif ve analjeziklerin kullanıldığı belirtilmiştir (167). SIMV ile IMV'yi karşılaştıran çalışmada ise sedatif/analjezik gereksinimi yalnızca 1000-2000 g arasındaki bebeklerde azalmış, paralizisi gereksinimi ise değişmemiştir (184). Çalışmamızda ventilatöre karşı direnç

nedeniyle hiçbir bebekte farmakolojik paralizi yada sedatif/analjezik gereksinimi olmamıştır. Böylece ağır sedasyon ve solunum paralizisinin akciğer volümü ve oksijenizasyon üzerine olan olumsuz etkilerinden korunulmuştur (148,149). Ancak operasyon sonrası yada ağırlı girişimler nedeniyle sedasyon gerektiğinde, son yıllarda önerildiği gibi, solunum deprese edici etkisi minimal olan midazolam, düşük dozlarda uygulanmıştır (146,186).

Senkronizasyonun olmadığı ve bebeğin ventilatörle savaştığı solunum paterninde pnömotoraks ve ICH riskinde artma olduğu bilinmektedir (119,127,139-144). Bebeğin spontan solunumu ile senkronizasyonu sağlayan PTV ile bu risklerde azalma beklenmektedir. Kısa süreli kesitsel bir çalışmada CBFV değişimlerinin SIMV süresince IMV'ye göre daha az olduğu gösterilmiştir (182). Ancak uzun süreli klinik uygulamada ICH sıklığında iki ventilasyon modu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ICH'nin etyolojisinde farklı etkenlerin rol almasının bu sonuçta etkili olduğu düşünülmüştür (184). Aynı çalışmada grade>2 ICH sıklığı, SIMV alan 1000 gramdan küçük bebeklerde %16, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde %10 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 1000-1500 g arasındaki bebeklerde bu oran %17.2 olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı <1000 g olan 10 bebeklerden, ikisinde grade I ICH ve ikisinde PVL saptanmış, iki bebek ise (530, 810 g) kraniyal USG yapılamadan kandida septisemisi ile erken dönemde kaybedilmiştir. Bu grupta grade II > ICH saptanmamış olması sevindirici olmakla birlikte toplam sıklık, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network'ün çoğunluğu RDS'li ve konvansiyonel ventilasyon uygulanmış 1804 VBLW bebekte saptadığı %13 oranı ile benzerdir (2).

Çalışmamız süresince hiçbir bebekte pulmoner hava kaçağı sendromu ve 28. Günde ek oksijen gereksinimi saptanmamıştır. Bu parametrelerin oranları SIMV-IMV karşılaştırmasında değişmemiş ve sırasıyla 500-1000 g arasındaki bebeklerde %15 ve %77, 1000-1500 g arasındaki bebeklerde ise %21 ve %52 olmuştur. Aynı çalışmada SIMV alan grupta mekanik ventilasyon süresi, 500-1000 g arasındaki bebeklerde ortalama 596 saat, 1000-1500 gr arasındaki bebeklerde ise 136 saat olmuştur. Bizim çalışmamızda aynı doğum ağırlığı gruplarında bu süre (sırasıyla ortalama 41.5 ve 84.9 saat), özellikle 1000 gramın altındaki bebeklerde belirgin olarak daha kısa saptanmıştır. Çalışma grubumuzda yalnızca bir bebekte gelişen BPD bu çalışmada SIMV alan <1000 g olan bebeklerde %47, 1000-1500 g oanalarda %25 sıklıkta görülmüştür. Çalışma grubumuzda PDA saptanma oranı, her iki

doğum ağırlığı grubunda da bu çalışmadaki bebeklerin yaklaşık yarısı kadar olmuştur. Bu sonuçlar uyguladığımız PTV şeklinin, oksijenizasyon ve ventilasyonu sağlamada, daha az basınç ve FiO<sub>2</sub> gereksinimi ile daha etkin olduğunu düşündürmüştür. Sekonder pnömoni, sepsis ve NEC oranlarımız, yalnızca SIMV alan grupla benzer olarak saptanmıştır. Çalışma süresince ölen 8 bebekten yalnızca ikisi solunumsal kaynaklı nedenlerle (BPD, PPH) kaybedilmiştir. Toplam mortalite oranı %20.5, Grade II > ICH, PVL, Stage  $\geq$  II NEC ve BPD gelişen olgular çıkarıldığında yaşayan bebeklerdeki major morbiditesiz sağkalım oranı %74.2 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar VLBW bebekler için verilen çok merkezli çalışmaların sonuçları ile benzerdir (2,69). SIMV ile IMV'nin kontrollü çalışmasında ventilasyon modunun mortalite üzerine bir etkisi saptanmamıştır (184).

Gelişen komplikasyonlar ve mortalite açısından çalışmamızdaki iki doğum ağırlığı grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç başlangıç çalışmalarının aksine PTV'nin 1000 gramın altındaki bebeklerde de güvenle kullanılabileceğini gösterdiği gibi bir avantaj olarak da yorumlanabilir. Yalnızca SIPPV yada SIMV kullanılan çalışmalarda (175,190) pekçok komplikasyonun <1000 g olan bebeklerde daha sık görülmesi ise SIPPV ve SIMV birlikte uygulandığında, bu grupta daha başarılı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma ile, RDS'nin akut döneminde SIPPV ile tedaviye başlanıp SMV modu ile mekanik ventilatörden ayırmanın, çok düşük doğum ağırlıklı ve 1000 gramın altındaki bebeklerde oksijenizasyon ve ventilasyonu iyileştirdiği, sabit tidal ve dakika volümleri sağladığı, farmakolojik paralizi gereksinimi, ventilatör tedavi süresi ve komplikasyonları göreceli olarak azalttığı saptanmıştır. Yalnızca SIPPV yada SIMV modunun kullanıldığı çalışmalarla karşılaştırıldığında ek bir komplikasyona yol açmadığı, ayrıca pulmoner hava kaçağı, kronik akciğer hastalığı, BPD, sedasyon ve farmakolojik paralizi gereksinimi, PDA ve ventilatör tedavi süresi üzerine daha yararlı etkilere sahip olduğu görülmüştür. Yaygın kullanımı için daha çok olguyla yapılacak kontrollü klinik çalışmalara gerek olmakla birlikte, bu deneyimimizin bundan sonraki PTV uygulamalarına yeni bir boyut kazandıracağını düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

RDS nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren 39 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğe, sürfaktan replasman tedavisini takiben, akut dönemde SIPPV, ventilatörden ayırma döneminde SIMV modunda PTV uygulanan bu prospektif çalışmadan şu sonuçlar çıkarılmıştır:

1. PTV, tüm bebeklerde başarıyla uygulanmış, hiçbir bebekte konvansiyonel ventilasyona geçme gereği duyulmamıştır.
2. Akut ve geç dönemde MAP, FiO<sub>2</sub> ve PIP değerlerindeki düşmeyle oksijenizasyon ve ventilasyonda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır.
3. Çalışma süresince sabit tidal ve dakika volümleri sağlanmıştır.
4. Ventilatör tedavisi sırasında sedasyon yada paraliziyeye gerek kalmamıştır.
5. Pulmoner hava kaçağı sendromu gelişmemiştir.
6. Yalnızca bir bebekte görülen BPD, PPH ve PH sıklıkları belirgin oranda azalmıştır.
7. Ventilatör tedavi süresi kısalmıştır.
8. Ventilatör tedavi süresinin ve komplikasyonların azalmasına bağlı olarak, hastanede kalış süresi ve olası hastane harcamaları azalmıştır.
9. Bu sonuçlar doğum ağırlığı <1000 g olan bebekler için değişmemiş, bu grupta da PTV başarıyla uygulanmıştır.
10. Benzer gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına sahip, yalnızca SIPPV yada SIMV uygulanarak yapılan uzun süreli çalışmalarla karşılaştırıldığında bu uygulamanın, pulmoner hava kaçağı, kronik akciğer hastalığı, BPD, sedasyon/farmakolojik paralizi gereksinimi, PDA ve ventilatör tedavi süresi üzerine daha yararlı etkilere sahip olduğu görülmüştür.
11. Yalnızca SIPPV yada SIMV uygulanan çalışmalarda görülenlere ek bir komplikasyon gelişmemiştir.



## ÖZET

Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelere karşın RDS ve komplikasyonları yenidoğanın en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. RDS'li bebeklerin mekanik ventilasyonu sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, bebeğin ventilatörle savaşıdır. PTV, hastanın spontan solunumu ile senkronize solunum sağlamaktadır. Yenidoğan döneminde ilk kez 1986 yılında kullanılan ve daha sonra yeni ventilasyon teknikleri geliştirilen PTV, günümüzde başlıca iki ventilasyon modu ile kullanılmaktadır. SIPPV modunda bebeğin tüm spontan solunumları özel algaçlarla ventilatörü tetiklerken, SIMV modunda yalnızca belirli sayıdaki spontan solunumlar desteklenmektedir. Bu ventilasyon modları, özel tetikleme sistemlerine sahip gelişmiş PTV ventilatörlerinde birarada bulunmaktadır. Bugüne dek yapılan çalışmalarda bu modlar tek başına, tüm hastalık boyunca yada hastalığın belirli dönemlerinde kullanılmış ve konvansiyonel ventilasyona göre, ventilatör tedavi süresini kısalttığı ve belirli yaş gruplarında bazı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Ancak halen hangi PTV modunun hangi yaş grubunda ve hastalığın hangi döneminde daha etkili olduğu konusu netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda RDS nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren ve on tanesi 1000 gramdan daha az doğum ağırlığına sahip olan toplam 39 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğe sürfaktan replasman tedavisini takiben, akut dönemde SIPPV ve ventilatörden ayırma döneminde SIMV uygulanmış ve oksijenasyon, ventilasyon ve komplikasyonlar üzerine olan etkileri prospektif olarak araştırılmıştır.

Mekanik ventilasyon tedavisine SIPPV modunda başlanılan hastaların PIP değerleri 16-18 cmH<sub>2</sub>O düzeylerine inildiğinde SIMV moduna geçilmiştir. SIMV modunda iken hız basamaklı olarak azaltılarak ventilatör desteği kesilmiştir. Çalışma süresince düzenli aralıklarla kan gazları, MAP, FiO<sub>2</sub>, PIP, TV ve MV değişimleri ile gelişen komplikasyonlar izlenmiştir. Sonuçlar toplam ve iki farklı doğum ağırlığı grubuna göre (<1000 g, 1000-1500 g) değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm bebeklere ortalama 2.9 ± 1.4 (1-8) saatte sürfaktan tedavisi uygulanmış ve ardından SIPPV modunda mekanik ventilasyona başlanmıştır. Ortalama 5.8 ± 4.9 saatte SIPPV'den SIMV moduna geçilen bebeklere, ortalama 73.7 ± 173.1 (8-1080) saat mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Yaşayan bebekler ortalama 51.2 ± 30.8 gün, ölen bebekler ise ortalama 29.5 ± 35.4 gün hastanede kalmışlardır.

Tüm bebeklerde ventilatör tedavisinin 1. saatinde MAP, PIP ve FiO<sub>2</sub> değerlerinde belirgin bir düşme (p=0.0001, p=0.0007, p=0.0000) gözlenmiş ve bu düşüş



çalışma süresince devam etmiştir. Çalışma süresince TV ve MV değerleri sabit kalmıştır. Gelişen komplikasyonlar açısından iki doğum ağırlığı grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Hiçbir olguda ventilatör tedavisi sırasında sedasyon ya da paralizi gerekmemiş ve hiçbir bebekte pulmoner hava kaçağı sendromu gelişmemiştir. Toplam 4 bebekte PVL gelişmiştir (%10.2). Grade II > ICH ise %12.8 oranında görülmüştür. Toplam 12 olgu ile %30.8 oranında PDA saptanmış ve sadece bir olguda medikal tedaviye yanıt alınamayarak cerrahi tedavi uygulanmıştır. Stage  $\geq$  2 NEC gelişen 1320 g ve 1380 g ağırlığındaki iki bebekte perforasyon geliştiği için operatif tedavi uygulanmıştır. BPD, pulmoner hemoraji ve ROP yalnızca bir bebekte, sekonder pnömoni ise 3 bebekte görülmüştür. Sepsis, %20.5 oranında toplam 8 bebekte gelişmiştir. Üç tanesi <1000g olmak üzere toplam 8 bebek kaybedilmiştir. Bunlardan yalnızca 1000-1500 g doğum ağırlığı grubundaki iki bebeğin ölüm nedeni, BPD ve PPH'ye bağlı olarak solunumsal kaynaklı olmuştur. Solunum dışı nedenlerle kaybedilen diğer bebekler, her iki doğum ağırlığı grubunda eşit sayıda yer almışlardır. Doğum ağırlığı <1000 g olan gruptaki üç bebekten ikisi kandida septisemisi ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı olarak yaşamın 3. ve 4. günlerinde, diğeri ise kardiyopulmoner arrest nedeniyle yaşamın 3. gününde kaybedilmiştir. Doğum ağırlığı 1000-1500 g arasında olan bebeklerden, biri multiorgan yetmezliği nedeniyle 48. günde kaybedilmiştir. Grade IV ICH'si olan diğer iki bebekten biri sepsis nedeniyle 104.günde, diğeri ise multiorgan yetmezliği ile 23.günde kaybedilmiştir. Toplam mortalite oranı %20.5, BPD, stage  $\geq$  2 NEC, grade > 2 ICH ve PVL gelişen bebekler çıkarıldığında yaşayan olgulardaki major morbiditesiz sağ kalım oranı %74.2 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, RDS'nin akut döneminde SIPPV ile tedaviye başlanıp SMV modu ile mekanik ventilatörden ayırmanın, çok düşük doğum ağırlıklı ve 1000 gramın altındaki bebeklerde yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonu sağladığı, farmakolojik paralizi gereksinimi, ventilatör tedavi süresi ve komplikasyonları göreceli olarak azalttığı saptanmıştır. Yalnızca SIPPV yada SIMV modunun kullanıldığı çalışmalarla karşılaştırıldığında ek bir komplikasyona yol açmadığı, ayrıca pulmoner hava kaçağı, kronik akciğer hastalığı, BPD, PDA, sedasyon ve farmakolojik paralizi gereksinimi ve ventilatör tedavi süresi üzerine daha yararlı etkilere sahip olduğu görülmüştür. Yaygın kullanımı için daha çok olguyla yapılacak kontrollü klinik çalışmalara gerek bulunmakla birlikte, bu deneyimizin bundan sonraki PTV uygulamalarına yeni bir boyut kazandıracağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bregman J , Kimberlin LVS. Developmental outcome in extremely premature infants. *Pediatr Clin N Am* 1993; 40: 937-950
2. Hack M, Wright L, Shankaran S, Tyson JE, Horbar JD, Bauer CR, et al. Very-low-birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 457-464.
3. Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993; 91: 540-545.
4. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehenkranz RA, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1423-1431.
5. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-868.
6. Centers for Disease Control. Low birth weight: United States. 1975-1987. *MMWR* 1990; 39:148.
7. Verma RP. Respiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant CME Review Article. *Obstet Gynecol Sur* 1995; 50:542-555.
8. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-523.
9. Fujiwara T, Maeta H, Morita T, Watabe Y, Chida S, Ab T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-59.
10. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics* 1990; 86: 753-764.
11. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 19-28.
12. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM, et al. A

- comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks gestation. *N Engl J Med* 1991; 32: 865-871. (Comment in: *N Engl J Med* 1991; 324: 910-912).
13. Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK, Jaaskelainen J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 1991; 118: 581-594. (Comment in: *J Pediatr* 1991; 118: 555-556).
  14. Mammel MC, Dennis DB. Mechanical ventilation of the newborn, an Overview. *Clin Chest Med* 1996; 17: 603-613.
  15. Sinha SK, Donn SM. Advances in neonatal conventional ventilation. *Arch Dis Child* 1996; 75: 135-140.
  16. Mehta A, Wright BM, Callan K, Stacey TE. Patient-triggered ventilation in the newborn. *Lancet* 1986; 2: 17-19.
  17. Bernstein G, Cleary JP, Heldt GP, Rosas JF, Schellenberg LD, Mannino FL. Response time and reliability of three neonatal patient-triggered ventilators. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 358-364.
  18. Chan V, Greenough A. Randomised controlled trial of weaning by patient-triggered ventilation or conventional ventilation. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 51-54
  19. Cleary JP, Bernstein G, Heldt GP, Mannino FL. Improved oxygenation during synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates with respiratory distress syndrome: a randomized crossover study. *J Pediatr* 1995; 126: 407-411.
  20. Guyton AC. Respiration in : Guyton AC, editor. *Textbook of Medical Physiology*. Sixth edition. Philadelphia: Saunders, 1981:476-538.
  21. Muller NL, Bryan CA. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. *Pediatr Clin N Am* 1979; 26: 503-516.
  22. Harris TR. Physiological principles. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted ventilation of the neonate*, second edition. Philadelphia: Saunders, 1988:22-70.
  23. Hansen T, Corbet A. Pulmonary physiology of the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, editors. *Diseases of the newborn*, sixth edition. Philadelphia: Saunders, 1991:475-487.
  24. Fisher JT, Mortola JP, Smith B. Respiration in newborns. Development of control of breathing. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:650-657.

25. Mansell A, Bryan C, Levison H. Airway closure in children. *J Appl Physiol* 1972; 33: 711-714
26. Frantz ID 3d. The pathophysiology of respiratory distress syndrome (hyaline membrane disease). *Clinical insight in RDS new perspectives'94. Second international paediatric rountable on respiratory distress syndrome, 1994:1-7.*
27. Farrell PM, Avery ME. State of art: Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 657-688.
28. Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:826-832.
29. Wegmen ME. Annual summary of vital statistics-1989. *Pediatrics* 1990;86:835-847.
30. Finlay-Jones JM, Papadimitriou JM, Barter RA. Pulmonary hyaline membrane: Light and electron microscopic study of the early stage. *J Pathol* 1974;112:117-124.
31. 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, fourth edition.* Philadelphia : Lippincott, 1994: 429-452.
32. Lacaze-Masmonteil T. Pulmonary surfactant proteins. *Crit Care Med* 1993; 21 (Suppl):376S-379S.
33. Cochrane CG, Revak SD. Pulmonary surfactant protein B: Structure-function relationships. *Science* 1991; 254: 566-568.
34. Hallman M, Merritt TA, Akino T, Bry K. Surfactant protein A, phosphatidylcholine, and surfactant inhibitors in epithelial lining fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1376-1384.
35. Van Iwardeen F, Welmers B, Verhoef J, Haagsman HP, van Golde LM. Pulmonary surfactant protein A enhances the host defence mechanism of rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 2: 91-98.
36. Kuan SF, Rust K, Crouch E. Interactions of surfactant protein D is an Escherichia coli-binding protein in bronchoalveolar lavage. *J Clin Invest* 1992; 90: 97-106
37. Chetcuti PAJ, Ball RJ. Surfactant apoprotein B deficiency. *Arch Dis Child* 1995;73:F125-F127.
38. Guttentag SH, Phelps DS, Floros J. Surfactant protein regulation and diabetic pregnancy. *Semin Perinatol* 1992; 16: 122-129.
39. Hansen TN, Corbet AJS, Kenny JD, Courtney JD, Rudolph AJ. Effects of

- oxygen and constant positive pressure breathing on AaDCO<sub>2</sub> in hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1979;13:1167-1177.
40. Corbet AJ, Ross JA, Beaudry PH, Stern L. Ventilation perfusion relationships as assessed by AaDN<sub>2</sub> in hyaline membrane disease. *J Appl Physiol* 1974; 36: 74-81.
41. Dreizzen E, Migdal M, Praud JP, Magny JF, Dehan M, Chambille B, et al. Passive compliance of total respiratory system in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1988;112: 778-781.
42. Miller HC, Futrakul P. Birth weight, gestational age and sex as determining factors in the incidence of respiratory distress syndrome of prematurely born infants. *J Pediatr* 1968; 72: 628-635.
43. Torday JS. Androgens delay human fetal lung maturation in vitro. *Endocrinology* 1990; 126: 3240-3244.
44. Fedrick J, Butler NR. Hyaline membrane disease. *Lancet* 1972; 2: 768-769.
45. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Tausch HW, Awery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294: 357-360.
46. Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:539-546.
47. Synder JM, Mendelson CR. Insulin inhibits the accumulation of the major lung surfactant apoprotein in human fetal lung explants maintained in vitro. *Endocrinology* 1987; 120: 1250-1257.
48. Stark AR, Frantz ID 3d. Respiratory distress syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:533-544.
49. Pena IC, Teberg AJ, Finella KM. The premature small for gestational age infant during the first year of life: Comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988; 113:1066-1073.
50. Hallman M. Lung surfactant in respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthsiol Scand* 1991;95 (Suppl):15S-21S.
51. Hallman M, Teramo K. Measurement of the lecithin sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: An accurate method for the assessment of fetal lung maturity. *Br J Obstet Gynecol* 1981;88:806-813.
52. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, et al. Maturity of fetal lungs tested by

- production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:615-622.
53. Schreiner LR, Bradburn CN. Newborns with acute respiratory distress: Diagnosis and management. *Pediatrics in Review* 1988; 9: 279-286.
54. Bomsel F. Contribution of l'étude radiologique de la maladie des membranes hyalines: a propos de 110 cas. *J Radiol Electrol* 1970; 51: 259-268.
55. Hansen T, Corbet A. Principles of respiratory monitoring and therapy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, editors. *Diseases of the newborn*, sixth edition. Philadelphia: Saunders, 1991: 488-497.
56. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515-525.
57. Mugford M, Piercy J, Chalmers I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 757-764.
58. Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal steroid administration on prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:276-87.
59. Avery ME. The argument for prenatal administration of dexamethasone to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984;104: 240.
60. Maniscalco WM, Kendig JW, Shapiro DL. Surfactant replacement therapy: impact on hospital charges for premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1989;83:1-6.
61. Sinclair JC. Meta-analysis of randomised controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention for respiratory distress syndrome: Discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 335-334
62. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:508-513.
63. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, Padbury J, Polk DH, Brocken M, et al. Respiratory distress in very low-birth-weight-infants after prenatal thyrotropin releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992;339:510-515.
64. Knight DB, Liggins GC, Weathall SR. A randomized, controlled trial of antepartum



- thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory distress in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:11-16.
65. ACTOBAT study group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995; 345: 877-882.
66. Hallman M, Gluck L. Respiratory distress syndrome-update 1982. *Pediatr Clin N Am* 1982; 29: 1057-1075.
67. Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa AL, Boynton B, Mannino F, Gluck L, et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 1985; 106: 963-969.
68. Premanik AK, Holtzman RB, Merritt TA. Surfactant replacement therapy for pulmonary diseases. *Pediatr Clin N Am* 1993; 40: 913-936.
69. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JM, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 1994; 330: 1476-1480.
70. Long W, Corbet A, Cotton R, Courtney S, McGuinness G, Walter D, et al. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325:1696-1703.
71. Stevenson D, Walther F, Long W, Sell M, Pauly T, Gong A, et al. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 501 to 699 grams. The American Exosurf Neonatal Study Group I (published erratum appears in *J Pediatr* 1992; 120: 762). *J Pediatr* 1992; 120 (suppl): 3S-12S.
72. Dorrepaal CA, Benders MJ, Steendijk P, Van de Bor M, Van Bel F. Cerebral haemodynamics and oxygenation in preterm infants after low- vs. high-dose surfactant replacement therapy. *Biol Neonate* 1993; 54: 193-200.
73. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, Wright EC, Fanaroff AA, Korores SB, et al. A multicentre randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:757-66.
74. Vermont-Oxford Neonatal Network. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 97 : 1 - 6.

75. Strayer DS, Robertson B. Surfactant as an immunogen: implications for therapy of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 1992; 81: 446-447.
76. Survanta Multidose Study Group. Two-year follow-up of infants treated for neonatal respiratory distress syndrome with bovine surfactant. *J Paediatr* 1994; 124: 962-967.
77. Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991; 87: 377-386.
78. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant - the judgment of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340: 1363-1369.
79. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992; 89: 13-20.
80. Blackwell M, Devaskar V, Noguchi AL. How many doses for optimal multidose surfactant rescue therapy? *Pediatr Res* 1992; 31: 196A.
81. Dunn MS, Shennan AT, Possmayer F. Single-versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 564-571.
82. Millan MD, Ghernick V, Finer N, Schiff D, Bard H, Watts J, Krzeski R, Long W and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. Effect of two rescue doses of synthetic surfactant in 344 infants with respiratory distress syndrome weighing 750-1249 grams: A double-blind, placebo-controlled multicenter Canadian trial. *J Paediatr* 1995; 126(Suppl): 90S-98S.
83. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and surfactant therapy: a metaanalysis of published clinical trials. *Pediatr Res* 1992; 314: 257A.
84. Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Paediatr* 1994; 124: 621-626.
85. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995; 95: 32-36.
86. Ahluwalia JS, Morley CJ. Changes in oxygenation and heart rate after administration of artificial surfactant (ALEC) to preterm infants. *Arch Dis Child* 1995; 72: F121-F122.
87. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, et al. Comparison

- of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 453-459.
88. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1722-1737.
89. Goldsmith JP, Karotkin EH. Introduction to assisted ventilation. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted ventilation of the neonate*, second edition. Philadelphia: Saunders, 1988: 1-22.
90. Hodson WA, Truog WE. Principles of management of Respiratory Problems. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald, editors. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*, fourth edition. Philadelphia: Lippincott, 1994: 478-502.
91. Smith PC, Daily WJ, Fletcher G, Meyer HB, Taylor G. Mechanical ventilation of newborn infants. 1. The effect of rate and pressure on arterial oxygenation of infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1969; 3:244-254.
92. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:257-268.
93. Reynolds EOR. Effect of alterations in mechanical ventilator setting on pulmonary gas exchange in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1973; 48: 612-617.
94. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284:1333-1340.
95. Kirby RR, Robison EJ, Schulz J, Delemos Ra, McLaughlin GW. Continuous flow as an alternative to assisted or controlled ventilation in infants. *Anesth Analg* 1972; 51:871-874.
96. Kirby RR. Intermittent mandatory ventilation in the neonate. *Crit Care Med* 1977; 5:18-22.
97. Herman S, Reynolds EOR: Methods for improving oxygenation in infants mechanically ventilated for severe hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1973;48: 612-617.
98. Ramsden CA, Reynolds EOR. Ventilator settings for newborn infants. *Arch Dis Child* 1987;62:529-538.
99. Ratner I, Hernandez J, Accurso F. Low peak inspiratory pressures for ventilation of infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1982; 100: 802-804.

100. Primhak RA. Factor associated pulmonary air leak in premature infants receiving mechanical ventilation. *J Pediatr* 1983; 102: 764-768.
101. OCTAVE Study Group. Multicenter randomized controlled trial of against low frequency positive pressure ventilation. *Arch Dis Child* 1991;66:770-775.
102. Heicher DA, Kasting DS, Harrod JR. Prospective clinical comparison of two methods for mechanical ventilation of neonates: rapid rate and short inspiratory times versus slow rate and long inspiratory time. *J Pediatr* 1981;98:957-961.
103. Bland RD, Kim MH, Light MJ, Woodson JL. High-frequency mechanical ventilation in severe hyaline membrane disease: An alternative treatment. *Crit Care Med* 1980;8:275-280.
104. Boros SJ, Bing DR, Mammel MC, Haggren E, Gordon MJ. Using conventional infant ventilators at unconventional rates. *Pediatrics* 1984;74:487-492.
105. Ahumada CA. Continuous distending pressure. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted ventilation of the neonate*, second edition. Philadelphia: Saunders, 1988:128-146.
106. Kamper J, Wulff K, Larsen C, Lindequist S. Early treatment with continuous positive airway pressure in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993;82:193-197.
107. Lundstrom KE, Greisen G. Early treatment with nasal-CPAP. *Acta Paediatr* 1993;82:856.
108. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-1055.
109. So BH, Tamura M, Kamoshita S. Nasal continuous positive airway pressure following surfactant replacement for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Sin* 1994;35:280-287.
110. So BH, Sibuya K, Tamura M, Watanabe H, Kamoshita S. Clinical experience in using a new type of nasal prong for administration of N-CPAP. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:328-333.
111. Annibale DJ, Hulsey TC, Engstrom PC. Randomised controlled trial of nasopharyngeal continuous positive airway pressure in the extubation of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994;124:455-460.
112. So BH, Tamura M, Mishina J, Watanabe H, Kamoshita S. Application of

- nasal continuous positive airway pressure to early extubation in of very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1995;72:191-193.
113. Fox WW, Spitzer AR, Shutack JG. Positive pressure ventilation: Pressure- and time - cycled. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted ventilation of the neonate*, second edition. Philadelphia: Saunders, 1988: 146-170.
114. Gerdes J, Gerdes M, Beaumont E. Health and neurodevelopmental outcome at 1-year adjusted age in 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant. *J Pediatr* 1995;126:26-32.
115. Phelps D.L. Retinopathy of prematurity. *Pediatrics in Review* 1995;16:50-56.
116. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Scheaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
117. Dudell G, Cornish JD, Bartlett RH. What constitutes adequate oxygenation? *Pediatrics* 1990;85: 39-41.
118. Emond D, Lachance C, Gagnon J, Bard H. Arterial partial pressure of oxygen required to achieve 90 % saturation of hemoglobin in very low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;91:602-604.
119. Bard H, Belanger S, Fouron JC. Comparison of effects of 95% and 90% oxygen saturations in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1996;75:F94-F96.
120. Greenough A, Wood S, Morley CJ, Davis JA. Pancuronium prevents pneumothoraces in ventilated preterm babies who actively expire against positive pressure inflation. *Lancet* 1984;1:1-3
121. Lesouef PN, Sandra J, Bryan CA. Total resistance of the respiratory system in preterm infants with and without an endotracheal tube. *J Pediatr* 1984;104:108-111.
122. Simbruner G. Inadvertent positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated newborn infant: Detection and effect on lung mechanics and gas exchange. *J Pediatr* 1986;108:589-595.
123. Boros SJ. Variations in inspiratory:expiratory ratio and airway pressure wave form during mechanical ventilation: The significance of mean airway pressure. *J Pediatr* 1979;94:1141-117.
124. Ciszek TA, Modanlou HD, Owings D, Nelson P. Mean airway pressure - significance during mechanical ventilation in neonates. *J Pediatr* 1981;99:121-126.

125. Gallagher TJ, Banner MJ. Mean airway pressure as a determinant of oxygenation. *Crit Care Med* 1980;8:244.
126. Boros SJ, Matalon SV, Ewald R, Leonard AS, Hunt CE. The effect of independent variations in inspiratory-expiratory ratio and end-expiratory pressure during mechanical ventilation in hyaline membrane disease: The significance of mean airway pressure. *J Pediatr* 1977;91:794-798.
127. Greenough A, Morley CJ, Davis J. Interaction of spontaneous respiration with artificial ventilation in preterm babies. *J Pediatr* 1983;103:769-773.
128. Chan V, Greenough A. Determinants of oxygenation during high-frequency oscillation. *Eur J Pediatr* 1993;152:350-353.
129. Carlo WA, Chatburn RL, Martin RJ. Randomized trial of high-frequency jet ventilation versus conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1987;110:275-282.
130. Carlo WA, Beoglos A, Chatburn RL, Walsh MC, Martin RJ. High-frequency jet ventilation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Dis Child* 1989;143:223-228.
131. Carlo WA, Chatburn RL, Martin RJ, Lough MD, Shiupuri CR, Anderson JV, et al. Decrease in airway pressure during high-frequency jet ventilation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984;104:101-107.
132. Gonzalez F, Harris T, Black P, Richardson P. Decreased gas flow through pneumothoraces in neonates receiving high-frequency jet versus conventional ventilation. *J Pediatr* 1987;110:464-466
133. HIFO Study Group: High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989;320:88-93.
134. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM Jr, deLemos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 89: 5-12.
135. Boynton BR, Mannino FL, Davis RF, Kopotic RJ, Friederichsen G. Combined high-frequency oscillatory ventilation and intermittent mandatory ventilation in critically ill neonates. *J Pediatr* 1984;105:297-302.
136. Clark RH, Yoder BA, Sell SM. Prospective, randomized comparison of high-frequency



- oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994;124:447-454.
137. Carter JM, Gerstmann DR, Clark RH, Snyder G, Cornish JD, Null DM, et al. High-frequency oscillation and extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of acute neonatal respiratory failure. *Pediatrics* 1990;85:159-164.
138. Henry GW, Stevens CS, Schreiner RL, Grosfeld JL, Ballantine TVN. Respiratory paralysis to improve oxygenation and mortality in large newborn infants with respiratory distress. *J Pediatr Surg* 1979;14:761-766.
139. Perlman LM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:1353-1357.
140. Rennie JM, South M, Morley CJ. Cerebral blood flow velocity variability in infants receiving assisted ventilation. *Arch Dis Child* 1987;62:1247-1251.
141. Lipscomb AP, Thorburn RJ, Reynolds EOR, Blackwell RJ, Steward AL, Cusick G, et al. Pneumothorax and cerebral hemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1981;1:414-416.
142. Greenough A, Morley CJ, Gandy G. Etiological associations of intraventricular hemorrhage. *Lancet* 1982;1:412-413.
143. Perlman JM, McMennamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:204-209.
144. Rennie JM, South M, Morley CJ. Cerebral blood flow velocity variability in infants receiving assisted ventilation. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1247-1251.
145. Stark AR, Bascom R, Frantz JD. Muscle relaxation in mechanically ventilated infants. *J Pediatr* 1978;94:439-443.
146. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Desplanques L, Beaufils F. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994;344:646-650.
147. Cooke RWI, Rennie JM. Pancuronium and pneumothorax. *Lancet* 1984;1:286.
148. Runkle B, Bancalari E. Acute cardiopulmonary effects of pancuronium bromide in mechanically ventilated newborn infants. *J Pediatr* 1984;104:614-617.
149. Miller J, Law AB, Parker RA, Sundell H, Silberberge AR, Cotton RB. Effects of morphine and pancuronium on lung volume and oxygenation in premature infants with hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1994;125:97-103.

150. Field D, Milner AD, Hopking IE. Manipulation of ventilator settings to prevent active expiration against positive pressure inflation. *Arch Dis Child* 1985;60:1036-1040.
151. South M, Morley CJ. Synchronous mechanical ventilation of the neonate. *Arch Dis Child* 1986;61:1190-1195.
152. Amitay M, Etches PC, Finer NN, Maidens JM. Synchronous mechanical ventilation of the neonatal with respiratory disease. *Crit Care Med* 1993;21:118-124.
153. Greenough A, Greenall FM, Gamsu H. Synchronous respiration: which ventilator rate is best? *Acta Paediatr Scand* 1987;76:713-718.
154. South M, Morley CJ. Respiratory timing in intubated neonates with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:446-448.
155. Greenough A, Greenall FM, Gamsu H. Inspiratory times when weaning from mechanical ventilation. *Arch Dis Child* 1987;62:1269-1270.
156. Greenough A, Milner AD. Respiratory support using patient triggered ventilation in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1992;67:69-71.
157. Clifford RD, Whincup G, Thomas R. Patient-triggered ventilation prevents pneumothoraces in premature babies. *Lancet* 1988;1:529-530.
158. Greenough A, Greenall FM. Patient-triggered ventilation in premature neonates. *Arch Dis Child* 1988;63:77-78
159. Greenough A, Pool J. Neonatal patient-triggered ventilation. *Arch Dis Child* 1988;63:394-397.
160. Hird MF, Greenough A. Comparison of triggering systems for neonatal patient-triggered ventilation. *Arch Dis Child* 1991;66:426-428.
161. Mitchell A, Greenough A, Hird MF. Limitations of patient-triggered ventilation in neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:924-929.
162. Hird MF, Greenough A. Randomised trial of patient-triggered ventilation versus high-frequency positive-pressure ventilation in acute respiratory distress. *J Perinat Med* 1991;19:379-384.
163. Hird MF, Greenough A. Patient-triggered ventilation in chronically ventilator-dependent infants. *Eur J Paediatr* 1991;150:732-734.
164. Hird MF, Greenough A. Causes of failure of neonatal patient triggered ventilation. *Early Hum Dev* 1990;23:101-108.
165. Upton CJ, Milner AD, Stokes GM. The effect of changes in inspiratory time on

- neonatal triggered ventilation. *Eur J Pediatr* 1990;149:648-650.
166. Hird MF, Greenough A. Patient triggered ventilation using a flow triggered system. *Arch Dis Child* 1991;66:1140-1142.
167. De Boer RC, Jones A, Ward PS, Baumer JH. Long-term trigger ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1993;63:308-311.
168. Bernstein G, Heldt GP, Knodel E. Air leak size in neonates and autocycling of three flow-triggered ventilators. *Crit Care Med* 1995;23:1739-1744.
169. Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM. The response of flow-triggered infants ventilators. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1901-1909.
170. Donn SM, Nicks JJ, Becker MA. Flow-synchronized ventilation of preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 1994;14:90-94.
171. Chan V, Greenough A. Comparison of weaning by patient triggered ventilation or synchronous intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994; 83: 335-337.
172. El-Khatib MF, Chartburn RL, Potts DL, Bulmer JI, Smith PG. Mechanical ventilators optimized for pediatric use decrease work of breathing and oxygen consumption during pressure-support ventilation. *Crit Care Med* 1994;22:1942-1948.
173. Greenough A, Elias JA, Pool J, Morley CJ, Dawis J. The therapeutic actions of theophylline in preterm ventilated infants. *Early Hum Dev* 1985;12:15-22.
174. Toce SS, Farrel PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-585.
175. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-337.
176. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
177. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33: 179-201.
178. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
179. Visveshwara N, Freeman B, Peck M, Caliwag W, Shook S, Dajani K. Patent-

- triggered synchronized assisted ventilation of newborns; report of a preliminary study and three years experience. *J Perinatol* 1991;11:347-54.
180. Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A, et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and convantional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr* 1996;128:453-463.
181. Bernstein G, Heldt GP, Mannino FL. Increased and more consistent tidal volumes during synchronized intermittent mandatory ventilation in newborn infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1444-1448.
182. Govindaswami B, Heldt GP, Bernstein G, Bejar R. Reduction in cerebral blood flow velocity (CBFV) variability in infants <1500 g during synchronized ventilation (SIMV). *Pediatr Res* 1993;33:1258A
183. Rosas FR, Cleary JP, Mannino FL, Bernstein G, Heldt GP. Decreased diaphragmatic effort and increased mechanical ventilator efficiency in rabbits on synchronized IMV. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 4:435A.
184. Dimitriou G, Greenough A, Giffin F, Chan V. Synchronous intermittent mandatory ventilation modes compared with patient triggered ventilation during weaning. *Arch Dis Child* 1995; 72: F188-F190.
185. Özkan H, Duman M, Coşkun N. Respiratuvar distres sendromlu prematüre yenidoğanlarda sürfaktan tedavisinin oksijenizasyon ve ventilasyona etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:211-220.
186. Wolf AR. Neonatal sedation: more art than science. *Lancet* 1994;344:628-629.