



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**34. GEBELİK HAFTASI VE ALTINDA DOĞAN BEBEKLERDE
İNVAZİV VE MİNİMAL İNVAZİV YÖNTEMLERLE
SURFAKTAN UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRMASI**

**Dr. NEŞET AYDIN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oğuz TUNCER**

VAN -2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim, eğitimimde büyük katkıları olan tezimin hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e, asistanlık eğitimim boyunca, klinik tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan ve bu meslekte şekillenmemizde çok büyük emeği olan hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ, Doç. Dr. Erdal PEKER, Doç. Dr. Murat DOĞAN, Doç. Dr. Cihangir AKGÜN, Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM, Doç. Dr. İbrahim ECE, Doç. Dr. Nihat DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Sultan KABA, Yrd. Doç. Dr. Lokman ÜSTYOL, Yrd. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN'e

Tez yazım ve hazırlanma aşamasında her türlü destek ve fedakarlığı gösteren Dr. İbrahim DEĞER ve Dr. Murat BAŞARANOĞLU'na;

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e ve Öğr. Gör. Sadi ELASAN'a;

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

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, sevgili aileme;

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

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğerlerin gelişimi	3
2.1.1. Embriyonel faz (3-7. gebelik haftası)	3
2.1.2. Fetal akciğer gelişimi	3
2.2. Fetüsün solunum fizyolojisi	6
2.2.1. İntrauterin solunum hareketleri	6
2.2.2. Solunumun başlaması	6
2.2.3. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) dengesi.....	7
2.2.4. Solunum yolları, göğüs yapısı ve diafragma	8
2.2.5. Solunumun düzenlenmesi.....	8
2.3. Respiratuar distres sendromu.....	9
2.3.1. Respiratuar distres sendromunun tanımı	9
2.3.2. Respiratuar distres sendromunun insidansı	10
2.3.3. Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi	11
2.3.3.1. Sürfaktanın yapısı ve sentezi	11
2.3.3.2. Sentez ve sekresyon.....	16
2.3.4. Respiratuar distres sendromu gelişimini etkileyen faktörler	21
2.3.4.1. Prematürite	21
2.3.4.2. Doğum ağırlığı.....	25
2.3.4.3. Cinsiyet.....	26
2.3.4.4. Sectio/Sezaryen (C/S) ile doğum.....	26
2.3.4.5. Asfiksi.....	27
2.3.4.6. Enfeksiyon	27
2.3.4.7. Maternal diabet	28

2.3.4.8. Ailesel predispozisyon.....	28
2.3.4.9. Çoğul gebelik.....	28
2.3.4.10. Hipotermi.....	28
2.3.4.11. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon	29
2.3.4.12. Yenidoğanın hemolitik hastalığı.....	29
2.3.4.13. Göbek kordonunun bağlanma zamanı	29
2.3.4.14. Genetik faktörler.....	29
2.3.4.15. Antenatal kortikosteroid kullanımı.....	30
2.3.4.16. İntrauterin gelişme geriliği (IUGG).....	32
2.3.4.17. Erken membran rüptürü (EMR)	32
2.3.4.18. Maternal ilaç, sigara ve alkol kullanımı.....	32
2.3.5. Respiratuar distres sendromunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları	33
2.3.5.1. Klinik bulgular.....	33
2.3.5.2. Respiratuar distres sendromunun laboratuvar bulguları.....	34
2.3.5.3. Respiratuar distres sendromunun radyolojik bulguları.....	35
2.3.6. Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısı.....	35
2.3.7. Korunma	37
2.3.8. Respiratuar distres sendromunun komplikasyonları.....	37
2.3.8.1. Kronik akciğer hastalığı (KAH)	38
2.3.8.2. Pulmoner kanama	42
2.3.8.3. Pnömotoraks ve pulmoner hava kaçakları.....	42
2.3.8.4. Prematürite retinopatisi (ROP)	43
2.3.8.5. İntraventriküler kanama.....	45
2.3.8.6. Patent duktus arteriyozus.....	46
2.3.9. Respiratuar distres sendromunun tedavisi	48
2.3.9.1. Respiratuar distres sendromundan korunma.....	48
2.3.9.1.1. Preterm doğumdan korunma	49
2.3.9.1.2. Antenatal kortikosteroid tedavisi.....	49
2.3.9.1.3. Doğum odası stabilizasyonu	51
2.3.9.1.4. Destek tedavisi.....	53
2.3.9.1.5. Mekanik ventilasyon desteği	54
2.3.9.2. İntermittent mandatory ventilation (Aralıklı zorunlu ventilasyon, IMV).....	64

2.3.9.3. Assist/Control (Asist/Kontrol).....	64
2.3.9.4. Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (Synchronous intermittent mandatory ventilation , SIMV).....	65
2.3.9.5. Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV)	65
2.3.9.6. PS (Pressure support-basınç destekli)	65
2.3.9.7. PS (Pressure support-hacim destekli).....	66
2.3.9.8. PC; Pressure Control (Basınç kontrol)	66
2.3.9.9. VC; Volume Control (Hacim kontrol)	66
2.3.9.10. PRVC: Pressure regulated volume control (Basınç ayarlı hacim kontrollü)	66
2.3.9.11. Mekanik ventilasyon komplikasyonları	66
2.3.9.12. Ventilatördeki bir bebeğin kötüleşmesi.....	67
2.3.10. Sürfaktan tedavisi	67
2.3.10.1. Sürfaktan uygulama zamanı	70
2.3.10.2. Sürfaktan uygulama şekilleri.....	72
2.3.10.2.1. Entübasyon–Sürfaktan-Ekstübasyon yöntemi (INSURE).....	72
2.3.10.2.2. Minimal invaziv surfaktan tedavisi (MIST)	73
2.3.10.2.3. Sürfaktanın diğer uygulama şekilleri.....	75
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	78
3.1. Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması	78
3.2. Sürfaktan ve Uygulaması	78
3.3. İstatistik Analiz.....	82
7. BULGULAR	83
8. TARTIŞMA.....	95
9. SONUÇ.....	103
10. KAYNAKLAR.....	105
11. ÖZGEÇMİŞ.....	130

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sürfaktan yapısında bulunan ana proteinler ve özellikleri	16
Tablo 2. Prematüre doğumun belirlenebilir nedenleri	24
Tablo 3. Prematüre bebeklerdeki sorunlar	25
Tablo 4. RDS riskini etkileyen faktörler.....	32
Tablo 5. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri.....	39
Tablo 6. Doğum ağırlığına göre bronkopulmoner displazi sıklığı.....	40
Tablo 7. Eski ve yeni bronkopulmoner displazi patolojisindeki farklar.....	41
Tablo 8. Bronkopulmoner displazide uzun ve kısa dönem sonuçlar	41
Tablo 9. ROP gelişiminde suçlanan risk faktörleri.....	43
Tablo 10. Vasküler proliferasyona göre ROP evreleri.....	44
Tablo 11. Germinal matriks kanaması (GMK) ve intraventriküler kanama ağırlığının ultrasonografi ile sınıflandırılması.....	46
Tablo 12. Doğum sonrası hedeflenen oksijen saturasyon değerleri	53
Tablo 13. Tüm dünyada kullanılan surfaktan preparatları ve basit içerik özellikleri	69
Tablo 14. Yenidoğan döneminde kullanılan surfaktan preparatlarının yapısal özellikleri ve içeriği	69
Tablo 15. Basit akciğer radyografik skorlama sistemi.....	81
Tablo 16. Prenatal Özellikler	83
Tablo 17. Natal özellikler	84
Tablo 18. Sürfaktan endikasyonları ve uygulama özellikleri	85
Tablo 19. Grup 1 surfaktan öncesi ve surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesi karşılaştırması.....	86
Tablo 20. Grup 2 surfaktan öncesi ve surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesi karşılaştırması.....	87
Tablo 21. Birincil sonuçları	87
Tablo 22. Gebelik haftasına göre prognoz	88

Tablo 23. Genel tedavi uygulamaları.....	89
Tablo 24. Sürfaktan öncesi kan gazı ve CPAP ayarları	89
Tablo 25. Sürfaktan sonrası 2. Saat kan gazı ve CPAP ayarları	90
Tablo 26. Sürfaktan sonrası 6. Saat kan gazı ve CPAP ayarları	90
Tablo 27. Sürfaktan tedavisi öncesi ve sürfaktan sonrası 2. ve 6. Saatteki; grup içi ve gruplar arası kangazı değerlerinin karşılaştırması	91
Tablo 28. Komplikasyonlar	94



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Alveolün yapısı	5
Şekil 2. Akciğerlerin gelişim evreleri.....	5
Şekil 3. Fetal ve neonatal dönemde akciğerde gaz değişimi.....	7
Şekil 4. Alveollerde yüzey gerilimi.....	12
Şekil 5. Sürfaktan yapısında yer alan komponentler	13
Şekil 6. SP-A ve SP-D'in işlevi	15
Şekil 7. Sürfaktan proteinlerinin yapısı.....	16
Şekil 8. Sürfaktanın sentez ve salınımı	18
Şekil 9. Respiratuvar distress sendromunun fizyopatolojisi	21
Şekil 10. Prematüre retinopatisi; hastalığın zonlarının şematik gösterilmesi	44
Şekil 11. Ventilatörde iken kötüleşen bebeğin yönetimi.....	67
Şekil 12. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları	68
Şekil 13. MIST yönteminde kullandığımız beslenme kateteri ve uygulama şekli.....	81
Şekil 14. Sürfaktan verilmesi sırasında oluşan komplikasyonlar	86
Şekil 15. Gebelik haftasına göre Prognoz grafiği	88
Şekil 16. Gruplara göre pH değerinin zaman içindeki değişimi	92
Şekil 17. Gruplara göre FİO ₂ değerinin zaman içindeki değişimi	92
Şekil 18. Gruplara göre paCO ₂ değerinin zaman içindeki değişimi	93
Şekil 19. Gruplara göre baz açığı (BE) değerinin zaman içindeki değişimi	93

KISALTMALAR LİSTESİ

RDS	: Respiratuar distres sendromu
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
İVK	: İntraventriküler kanama
ROP	: Prematüre retinopatisi
MV	: Mekanik ventilasyon
PPV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
nCPAP	: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı
NIMV	: Nazal aralıklı zorunlu ventilasyon
NIPPV	: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
INSURE	: Intubation-surfactant-reekstübasyon (entübasyon-surfaktan-reekstübasyon)
SIMV	: Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon
HFOV	: Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon
O₂	: Oksijen
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
HCO₃	: Bikarbonat
FAS	: Featal akciğer sıvısı
FRC	: Fonksiyonel residüel kapasite
TGV	: Torasik gaz volümü
REM	: Rapid eye movement
DPPC	: Dipalmitol fosfatidil kolin
DA	: Doğum ağırlığı

DDA	: Düşük doğum ağırlıklı
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
PDA	: Patent duktus arteriyozus
BPD	: Bronkopulmoner displazi
NEK	: Nekrotizan enterokolit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
DAÇ	: Diabetik anne çocuğu
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
EMR	: Erken membran rüptürü
UMR	: Uzamış membran rüptürü
PG	: Fosfatidilgliserol
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
ETT	: Endotrakeal tüp
MİST	: Minimal invaziv surfaktan tedavisi
PIP	: İnspiryum tepe basıncı
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
BE	: Baz Açığı
CO₂	: Karbondioksit
FİO₂	: Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi
TPN	: Total parenteral beslenme
SPO₂	: Nabız oksimetre oksijen saturasyonu
SD	: Standart sapma
NVY	: Normal vajinal yol
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu

ÖZET

34. GEBELİK HAFTASI VE ALTINDA DOĞAN RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU PRETERM BEBEKLERE MİNİMAL İNVAZİV VEYA İNVAZİV YÖNTEMLER İLE SURFAKTAN UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI.

Amaç: Bu çalışmada respiratuar distres sendromu nedeniyle surfaktan tedavisi alması gereken preterm bebeklerde, invaziv (entübasyon tüpü) ve minimal invaziv (ince kateter) yöntemlerle surfaktan uygulamasını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Mart 2015 ile Haziran 2016 arasında, hastanemiz yenidoğan yoğunbakım servisinde yatan; doğum haftası 34. Gebelik haftası ve/veya altında ve surfaktan verilmesi gereken bebekler çalışmaya alındı. Majör konjenital anomalisi olanlar, solunum sıkıntısı olmayan 28 haftadan büyük bebekler çalışma dışı bırakıldı. Sürfaktan; oksijen saturasyonunu % 90-95 arasında tutmak için gerekli FiO₂'nin % 35'in üstünde olması, akciğer grafisinde respiratuar distres sendromu bulguları veya hastanın belirgin çekilmelerinin olması hallerinde hastanemiz eczanesinde bulunan poractant alfa 200 mg/kg/doz şeklinde invaziv ve minimal invaziv yöntemlerle verildi. Solunum desteği ihtiyacı olan 60 hasta randomize edilerek 30'ar olguluk endotrakeal tüp grubu ve kateter grubu olarak iki grup oluşturuldu.

Bulgular: Surfaktan verilmesi sırasında ETT grubunda hastaların % 90'inde komplikasyon gözlenmezken, kateter grubunda hastaların % 26,7'sinde desatürasyon izlendi (p=0,019). Endotrakeal tüp grubunda, gebelik haftası ve doğum ağırlığı kateter grubuna göre düşüktü. RDS derecesi açısından her iki grupta da düzelme mevcutken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar arasında ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı ve prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (P<0,05). Bu farkın nispeten ETT grubunda gebelik haftası ve doğum ağırlığının düşük olmasına bağlı olabileceği tahmin edildi. Toplam mekanik ventilasyon süresi, ETT grubunda daha uzundu. Gruplar arasında respiratuar distres sendromu komplikasyonları (NEK, İVK, ROP, KAH v.s.) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Sürfaktan replasman tedavisinde her iki yöntem de uygulanabilir olmakla birlikte ince kateter ile sürfaktan tedavisi sırasında desaturasyon daha sık görölmektedir. Kateter yöntemi uygulama zorlukları, desaturasyon riskinin nisbeten yüksek olması ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma olması yöntemin dezavantajlarıdır. Fakat entübasyon, Pozitif basınçlı ventilasyon(PPV) gerektirmemesi, mekanik ventilasyon oranı ve süresini azaltması, RDS derecesinde ETT ile benzer şekilde düzelme sağlanması açısından faydalı görünüyor. Özellikle BPD gelişimi üzerine olan etkisini görmek için çok merkezli, daha çok hasta sayısıyla yapılmış metaanalizlere ihtiyaç var.

Anahtar sözcükler: Minimal invaziv sürfaktan tedavisi, invaziv yöntem, Respiratuar distres sendromu, Sürfaktan tedavisi, prematürite

ABSTRACT

Comprehension of administration surfactant minimal invasive or invasive methods in preterm infants with respiratory distress syndrome who were born 34 weeks of gestation or less

Aim: In this study, we aimed to compare invasive (intubation tube) and minimal invasive (thin catheter) methods in preterm babies who need to be treated with the surfactant for respiratory distress syndrome.

Material and method: Surfactant administered babies who are ≤ 34 weeks gestation and admitted to the newborn intensive care unit in our hospital between March 2015 and June 2016 were included in study. Babies who have congenital anomalies and babies who don't have respiratory distress were excluded from the study. Surfactant administered as proctant alpha 200 mg/kg/dose invasive or noninvasive from our hospital pharmacy in events of FiO_2 higher than %35, which is required to keep the oxygen saturation between 90-95%, respiratory distress syndrome symptoms in the chest x-ray or intercostal retractions. 60 patients who require respiratory support are divided into two 30 patient groups: endotracheal tube group and catheter group.

Findings: During surfactant administration, there were no complications in 90% of ETT group, whereas 26,7% of catheter group had desaturation ($p=0,019$). Gestational age and birth weight were lower in endotracheal tube group compared to catheter group. Both of the groups were recovering from RDS and there was no difference between groups for it. There was a difference among groups about the need for intubation in first 72 hours and prognosis ($p<0.05$). This difference may be caused by gestational age and birth weight is lower on ETT group. Total mechanic ventilation time was longer in ETT group. There were no difference among groups for respiratory distress syndrome complications (NEC, IVK, ROP, CLD etc.).

Results: Although both methods are viable in surfactant replacement treatment, desaturation is more often in surfactant treatment with a thin catheter. Catheter method is disadvantaged by application difficulty, desaturation risk and limited research about this method. Intubation is advantaged by no requirement of positive pressured ventilation (PPV), decrease of rate and time of mechanic ventilation and similarity to

ETT for recovering from RDS. Additional multicentered research with a huge population is required for evaluating development of BDP.

Keywords: Minimal invasive surfactane treatment, invasive method, Respiratory distress syndrome, Surfactane treatment, prematurity.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar distres sendromu (RDS) prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en sık rastlanan sebebidir. Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar; 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde risk oldukça yüksektir. Respiratuar distres sendromunda, yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve solunum yetmezliği oluşur. Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde gözlenen başlıca komplikasyonlar kronik akciğer hastalığı (KAH), intraventriküler kanama (İVK), prematürel retinopatisi (ROP) ve ölümdür (69). Respiratuar distres sendromunun tedavisinde genel prensipler metabolik ve kardiyopulmoner dengenin, yeterli oksijenizasyonun ve ventilasyonunun sağlanması ve surfaktan replasman tedavisinin yapılmasıdır. Mekanik ventilasyon (MV) yaşam kurtarıcı olsa da MV kullanımı ile KAH ve nörogelişimsel sekeller arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (129). Özellikle de küçük prematüre bebeklerde, immatür akciğerlerin mekanik ventilasyon uygulamasında uzun süre yüksek basınç ve oksijen maruziyeti, KAH gelişmesi için zemin hazırlamaktadır. Dolayısıyla; MV süresini kısaltmaya veya mekanik ventilasyonu engellemeye yönelik girişimler gündeme gelmiştir. Bunlar kısaca surfaktan ile beraber veya yalnız başına nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (nCPAP) veya nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), entübasyon-surfaktan-ekstübasyon (INSURE) yöntemi, permisiv hiperkapni, agresif kurtarma, erken ekstübasyon ve kafein uygulaması şeklindedir. Son yıllarda prematüre bebeklere erken nCPAP uygulaması, RDS olasılığı yüksek olan prematüre bebeklerin erken dönemde entübe edilerek surfaktan verilmesi ve hemen ekstübe edilerek nCPAP'e geçilmesi şeklinde uygulanan INSURE yöntemi ile tedavi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (199).

Surfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesi ve ardından pozitif basınçlı ventilasyon uygulanarak akciğerlere dağılımının sağlanması şeklindedir. Ancak pozitif basınçlı ventilasyon nedeniyle surfaktanın potansiyel etkisinin azalıyor olma ihtimali nedeniyle eskiden beri literatürde pozitif basınçlı ventilasyon kullanılmadan alternatif surfaktan verme yolları araştırılmıştır. Bu amaçla surfaktanın nebulizasyonu, laringeal maske kullanarak veya baş doğar doğmaz

orofarenkse surfaktan uygulama (235) gibi yöntemler az sayıda hastada denenmiş ancak teknik kısıtlılıklar nedeniyle geniş kullanım alanı bulamamıştır.

Biz bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, surfaktan tedavisi verilmesi gereken 34. gebelik haftası ve altında doğan bebeklerde, invaziv (endotrakeal entübasyon) ve minimal invaziv (minimal invaziv surfaktan tekniği=MIST) yöntemlerle surfaktan uygulamasının, bebeklerin ventilasyon parametreleri, mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğerlerin gelişimi

Embriyonel dönemde başlayan akciğer gelişimi postnatal dönemde de devam eder (1).

2.1.1. Embriyonel faz (3-7. gebelik haftası)

Akciğerlerin gelişimi embriyoda laringotrakeal sulkusun distalinde özafagustan ayrılan bir ventral tomurcukla başlar. Özafagustan ayrılan ve akciğerleri oluşturacak bu tomurcuk çevre mezenkimi içinde uzar, trakea ve ana bronşları oluşturmak üzere bölünür. Daha sonra sırası ile sağ ve sol primer bronşlar, sekonder (lober) bronşlar, tersiyer (segmental) bronşlar ve subsegmental bronşlar gelişir. Bu dönem sonunda akciğerler lobüle bir görünüm kazanır. Gelişmekte olan solunum yolları endodermal kaynaklı bir epitelle döşenir. Çevre mesodermi ise kan damarları, fibroblastlar, kas hücreleri ve kartilaj gibi konnektif doku komponentlerine farklılaşan mezenkimal hücrelerden oluşur (1,2).

2.1.2. Fetal akciğer gelişimi

1-Psödoglandüler faz (8-16. gebelik haftası); Bu fazda bronşial dallanma ilerler ve fazın sonunda terminal bronşiollerin oluşumu tamamlanır. Bronşioller basit küboidal hücrelerle döşelidir. Bu dönemde epitelyal farklılaşma olur. Proksimal hava yollarında silier hücreler, goblet hücreleri ve bazal hücreler ilk kez görülür. Pulmoner arterler ve venler de hava yolları ile birlikte gelişir. Her pulmoner arter ana bronş ile sıkı sıkıya ilişkilidir ve her bronş dallanması bir arter dallanması ile beraber seyreder (1,2,3).

2- Kanaliküler dönem (16-24. gebelik haftası); Kanaliküler faz 3 aşamadan meydana gelir

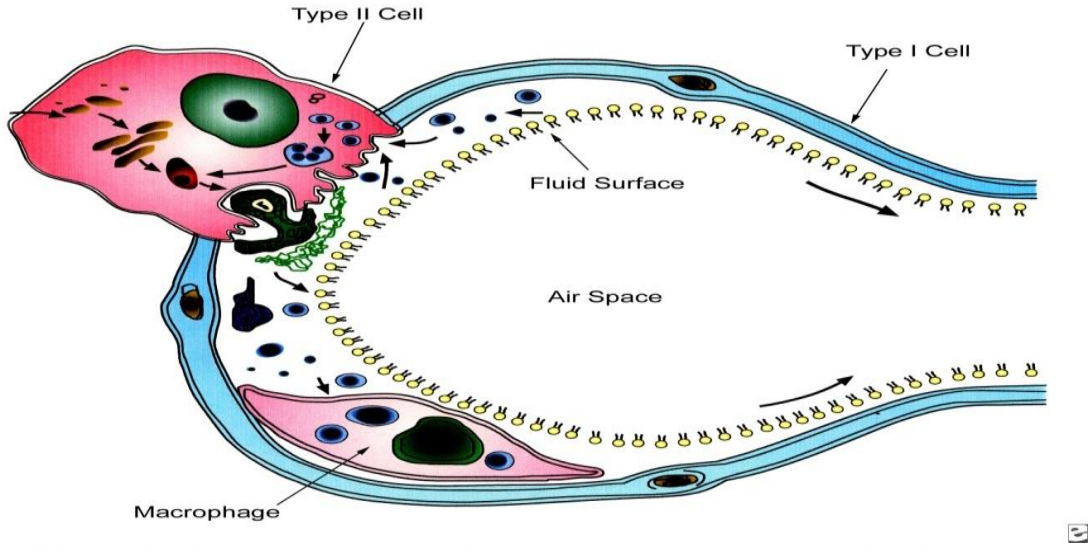
1. Distal alveolar asinusların gelişimi
2. Pulmoner epitelin farklılaşma ve kan-hava bariyerinin oluşması
3. Surfaktan sentezinin başlaması

Bu fazda epitelyal farklılaşma ile birlikte potansiyel hava-kan bariyerinin gelişmesi, asiner tübüllerin gelişmesi ve tip I ve tip II hücrelerin farklılaşması meydana gelir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren tip II pnömositlerde içlerinde surfaktanın depolandığı lameller inklüzyon cisimcikleri ortaya çıkar. Kanaliküler fazda hava boşluğunun duvarları incelmeye, vaskülarite artmaya başlar ve bu fazın sonunda solunum mümkün hale gelir (1,2,3). Bu evrede havayolları ve aksesuarları (kartilaj, bezler ve kaslar) tamamen gelişir.

3- Sakküler dönem; Uç hava yollarının alveol kesesi şeklinde gelişimi tamamlanır, interstisyel doku kalınlığı azalır, alveoller arası septa oluşumunun ilk basamağı olan elastin birikimi başlar. Tübüler myelin miktarı artar ve hava yollarında sekretuar formda surfaktan görülür. 24. gebelik haftasında terminal keselerin büyük bölümü tip I pnömositlerle döşelidir. Tip II hücreler 24. gebelik haftasında surfaktan salgılamaya başlar. 32. gebelik haftasında surfaktan miktarı yeterli düzeye erişir (4).

4- Alveolar dönem (32-36. gebelik haftası-postnatal 2 yaş); Gestasyonun 32. haftasında ilk alveollerin oluşmasıyla başlar (5). Tipik alveolar bölünme gerçekleşir, terminal alveollerde “sekonder crest” görünür hale gelir. Sakküler yapının duvarındaki kapiller ağ hızla gelişir. Hava yolundaki düz kaslar kasılma ve gevşeme yeteneğini kazanırlar (4). Term bebeklerde erişkin alveol sayısının yaklaşık % 30’u kadar alveol oluşmuştur. Ek olarak, akciğer gelişiminin bu fazı sırasında, gaz değişim yüzeyi 10 kat artar (5).

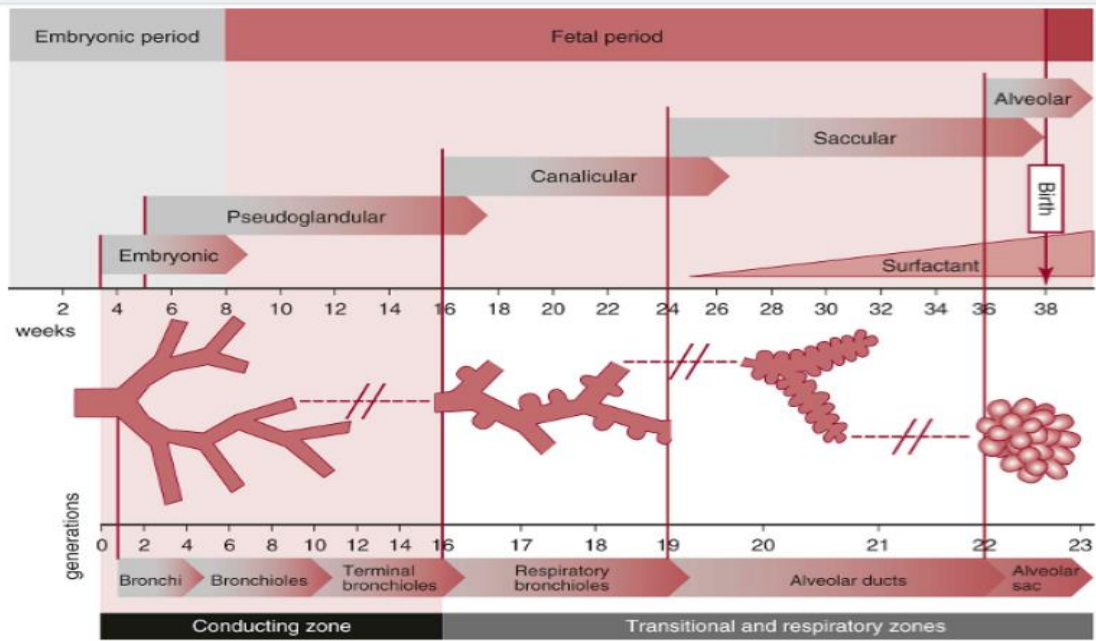
Bu faz 3-8 yaşa kadar sürer. Bu süreçte erişkindeki akciğer yapısı oluşur. Doğumda 50 milyon kadar alveol bulunur. 2-8 yaşta bu sayı 300-400 milyonu bulur. Akciğer hacmi ise doğumda erişkinin 1/22’si kadardır.



Şekil 1. Alveolün yapısı (Hawgood ve Clements 1990)

Fetal solunum hareketleri ve diğer bazı olaylar ile indüklenen çok sayıda hormon ve büyüme faktörü, normal akciğer gelişimi ve olgunlaşmasını etkileşimli olarak regüle eder. Bu süreçlerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (6,7).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi düzenleyici bileşenlerin eksikliği ya da yokluğu, tip II hücre farklılaşmasını, pulmoner vasküler gelişim ve alveolarizasyonu etkiler (8).



Şekil 2. Akciğerlerin gelişim evreleri

2.2. Fetüsün solunum fizyolojisi

Fetüsün oksijen gereksiniminin sağlanmasında plasentanın gaz geçirgenliği çok kritiktir. Fetüsün kilogram başına oksijen tüketimi, erişkindekinin iki katıdır (4). Oksijen depoları yetersiz olan fetüste; parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) 30-35 mm-Hg'dır. Hemoglobin F (Hb F)'nin oksijene ilgisinin fazla olması nedeniyle kanın oksijen taşıma kapasitesi yüksektir. Fetal kanın oksijen taşıma kapasitesinin yüksek olması, HbF'in 2,3 Difosfogliserat (2,3 DPG) ile daha az bağlantı kurmasından dolayıdır (4). Maternal kanın daha alkalik ve hipokarbik, fetal kanın daha asidik ve hiperkarbik olması, vücut ısısının en az 0,5 derece daha yüksek olması ile plasentadan gaz alışverişi sağlanır.

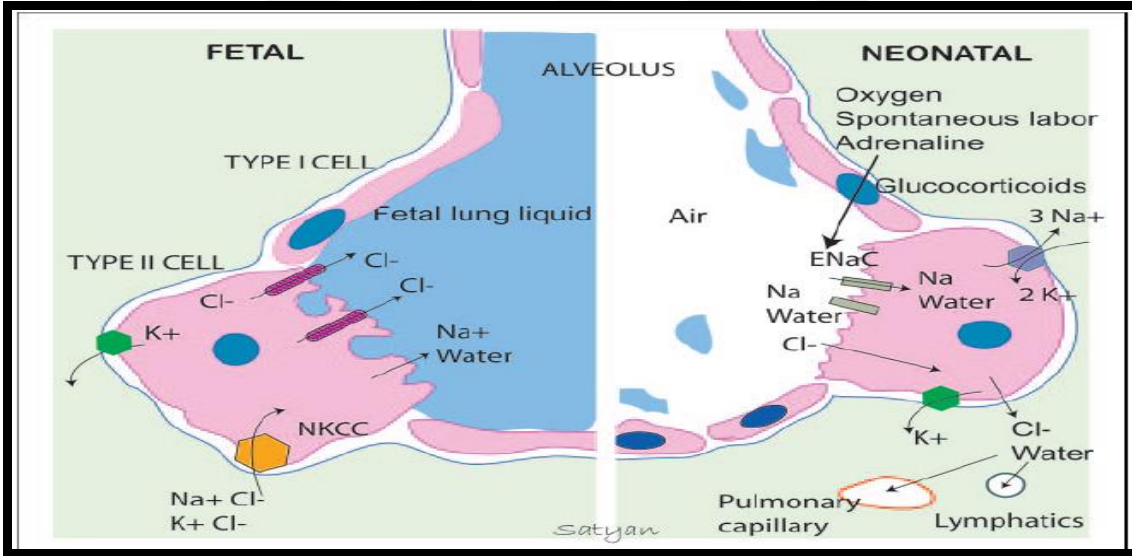
2.2.1. İntrauterin solunum hareketleri

Gestasyonun en erken onuncu haftasında tespit edilen ve diyafragmatik olan solunum hareketleri 20. gebelik haftasından itibaren düzenlilik göstermeye başlar. Fetus intrauterin yaşamın % 55-90'ında dakikada 30-70 defa, geri kalan zamanda da dakikada 1-2 defa solunum hareketi yapar, apne periyodu bir saat kadar sürebilir. Fetal solunum hareketleri 36. gebelik haftasından sonra tamamen düzenli hale gelir (9). Fetal solunum hareketlerinin amacı doğumdan sonraki esas solunum hareketlerine hazırlık yapmak ve akciğerlerde yapılan fetal akciğer sıvısını (FAS) sürekli olarak posterior farenkse boşaltmaktır. Fetal solunum hareketleri santral sinir sistemi stimulanları (kafein, isoproterenol, v.s.), hiperglisemi, annenin yemek yemesi, hiperkarbi ile artarken, anestezikler, barbitüratlar, hipoglisemi, annenin acıkması, hafif ve orta hipoksi ile azalır (10,11).

2.2.2. Solunumun başlaması

İlk solunum hareketlerinin başlaması umbilikal kordun klempe edilmesi, asfiksi, ışık, yer çekimi, ses, soğuk gibi fiziksel etkenlerin solunum merkezini uyarmasına bağlanmaktadır (12). Akciğerlerin ilk kez hava ile doldurulması için gerekli basınç normalin iki katı (40 cmH₂O) kadardır. Zamanında doğan sağlıklı bebekler gerekli olan bu basıncın iki katı kadar basınç oluşturabilirler (4). Ancak daha sonra fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'nin oluşması ile daha düşük basınçla ventilasyon sağlanabilir.

Doğumdan hemen önce ortaya çıkan alfa adrenerjik uyarı ve özellikle adrenalin salınması ile FAS'nın yapımı giderek azalarak durur ve ardından alveollerdeki sıvının absorpsiyonu başlar. Bu FAS'nın üçte bir oranında azalmasına yol açar (13). Vaginal doğum sırasında göğüs kompresyonu nedeniyle FAS'nın kalan üçte biri trakea ve ağız yoluyla dışarıya atılırken (13), geri kalan kısmı ise pulmoner kapillerler ve lenfatik sistem tarafından absorbe edilerek temizlenirler. Alveollerin hava ile distansiyone olması da absorpsiyonu artırır (4,13). Doğumdan hemen sonra alveoler epitelin porlarında geçici olarak 6-7 kat genişlemenin olması absorpsiyonu kolaylaştırır. İki, üç solunum hareketinden sonra akciğerler iyice havalanır ve birinci dakikanın sonunda FRC oluşur (4). FRC'nin birinci dakikanın sonunda oluşması nedeniyle APGAR (Activity, Pulse, Grimace response, Appearance, Respiration) değerlendirmesi de birinci dakikada yapılır. Ancak FAS'nın tamamen temizlenmesi saatler alır. Sezaryen ile doğan bebeklerde göğüs kompresyonu olmadığı için daha fazla sıvının absorbe edilmesi gerekmektedir (14).



Şekil 3. Fetal ve neonatal dönemde akciğerde gaz değişimi

2.2.3. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) dengesi

Akciğerlerin havalanması ile pulmoner perfüzyon da yeterli hale gelir. İdeal gaz alışverişinin sağlanması için ventilasyon ve perfüzyonun dengeli olması gerekir. Ancak, RDS gibi alveollerin yeterince açılmadığı ve hipoksi nedeniyle pulmoner arterde vazokonstrüksiyonun devam ettiği durumlarda, ventilasyonun olmadığı yerde

perfüzyon, perfüzyonun olmadığı yerde ventilasyon olur. Diğer bir ifadeyle V/Q dengesi bozulur. Sağ kalpten gelen kanın önemli bir kısmı oksijenize olmadan intrapulmoner şant ile sistemik dolaşıma katılır. intrapulmoner şantlar yenidoğanda hipoksiye neden olan en önemli fizyopatolojik durumdur (15).

2.2.4. Solunum yolları, göğüs yapısı ve diafragma

Yenidoğanlar anatomik-nörolojik özellikleri nedeniyle burunlarından nefes alırlar. Yani burunları herhangi bir nedenle tıkalı olduğunda ağızdan yeterince nefes alamazlar. Yenidoğanlarda, havayollarındaki direncin yarısı burunda oluşur. Prematüre bebeklerin bronşiolledeki kıkırdaklar yeterince gelişmemiş olduğundan nefes alırken içeri doğru çöküp, nefes verirken dışarı doğru genişler. Bu nedenle hava tamamen alveollere ulaşmaz. Yani bir hava tutulması söz konusudur. Bu durumda FRC az olmasına karşılık total torasik gaz volümü (TGV) fazladır (4).

Yenidoğanların göğüs kafesleri silindriktir, kostaları horizontal pozisyonundadır. Kostaların kıkırdaklaşması yetersiz olduğundan yumuşaktır. Bu durum, ekspiryumda bebeğe yardımcı olurken, inspiryumda içeri çöktüğü için olumsuz bir etkisi olur. Ayrıca uykunun “Rapid Eye Movement” (REM) evresinde interkostal kasların kontraksiyonu inhibe olduğu için inspirasyon sırasında kolaylıkla içeri çöker (16).

2.2.5. Solunumun düzenlenmesi

Solunum merkezleri santral ve periferik kemoreseptörler ile vagal ve interkostal sinirler tarafından taşınan afferent uyarıların kontrolü altındadır. Prematürlerde uykunun REM evresinde göğüs hareketleri göğüs kaslarından çok diafragma hareketleri ile sağlanır. Bu durum düzensiz solunuma hatta apneye neden olabilir (17). Prematürlerde santral sinir sisteminin immatür olması nedeniyle Cheyne-Stokes solunumuna benzeyen periyodik solunum görülür. Periyodik solunum sırasında hastanın solunum derinliği önce giderek artar, en yüksek derinlik düzeyine ulaştıktan sonra giderek yavaşlar ve durur. Solunum hareketlerinin yeniden başlaması bazen 10 saniyeyi bulur. Bu sürenin 20 saniyeyi geçmesi patolojik apne olarak tanımlanır (17). Yenidoğanın solunumunun düzenlenmesinde pH, PaCO₂, PaO₂ değişimlerinin etkisi

çok azdır. Hipoksi, ödem gibi pulmoner irritasyon nedenleri hipoventilasyona neden olur ve hiperkarbiye yanıtı azaltır (18,19,20).

Solunumun düzenlenmesinde başlıca iki pulmoner refleks önemlidir.

Bunlar; “Haed’ in Paradoksik enflasyon yanıtı” ve “Hering-Breuer refleksi”dir.

1- Haed’in paradoksik enflasyon yanıtı: Akciğerlere hızlı bir enflasyon basıncı uygulaması ile bebekte ekshalasyondan önce bir inspirasyonun olmasıdır.

2- Hering-Breuer refleksi: Akciğerlerin hafif distansiyonunun ekspirasyonu başlatması, akciğerlerin boşalmasının ise inspirasyonu uyarmasıdır (21).

2.3. Respiratuar distres sendromu

2.3.1. Respiratuar distres sendromunun tanımı

Respiratuar distres sendromu (RDS), daha çok preterm bebeklerde görülen, yaşamın ilk 48-96 saatinde veya daha uzun süre devam eden, oda ısısında siyanoz, göğüste retraksiyonlar, takipne, akciğer grafisinde hava bronkogramları üzerinde karakteristik üniform retikülogranüler görünümleri olan ve akciğerlerin yapısal olgunlaşmaması ile beraber surfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromudur. Daha önceleri “hyalen membran hastalığı” olarak da bilinen respiratuar distres sendromunda yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir.

Bu nedenle gebelik haftasının azalmasıyla birlikte RDS sıklığı artmaktadır. Sıklığı gebeliğin 23-25 haftasında %91, 26-27 haftasında %88, 28-29 haftasında %74, 30-31 haftasında ise %52 oranında saptanmıştır (22). Ülkemizde bir yılda doğan yaklaşık 1,5 milyon bebeğin 17000’i ilk bir ay içinde ölmekte, ölüm nedenlerinin %25’ini erken doğum ve onunla ilişkili RDS oluşturmaktadır (23).

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinden sorumlu olan RDS ve komplikasyonları prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (24,25). Gelişmekte olan ülkelerde prematüre doğum oranlarının daha da yüksek olduğu göz önüne alındığında RDS tanı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu

anlaşılır. Bu nedenle, prematüre bebeklerin en önemli sorunu olan RDS'nin patofizyolojisi, tanı ve tedavisinin iyi bilinmesi gereklidir.

RDS ilk defa, 1903 yılında prematürite nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünüme dayanılarak “hyalen membran hastalığı” olarak adlandırılmış ve amniyon sıvısının aspirasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Hyalen membran hastalığı terimi patolojik bir terimdir. Sürfaktan eksikliğine bağlı oluşan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar hyalen membranlarla karakterizedir. Hyalen membranların oluşması için belli bir süre geçmesi gerektiğinden erken dönemde kaybedilen bebeklerde görülmeyebilir. Hastalığın klinik bulgularını tanımlayan asıl terim ise “Respiratuar Distres Sendromu”dur (24). 1950'lerin ortalarında Clements, akciğer sıvısı içindeki köpükte bulunan surfaktanın akciğer fonksiyonu için önemini belirtmiştir. Avery ve Mead 1959 yılında prematür doğup ölen bebeklerin akciğerlerinde surfaktanın eksik olduğunu göstermişlerdir (26), 1980'li yıllarda da RDS'li vakalara dışarıdan surfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (218).

Günümüzde; yenidoğan döneminde surfaktan sadece RDS tedavisinde değil aynı zamanda akciğer kanaması, mekonyum aspirasyonu sendromu, yenidoğan pnömonisi, surfaktanın genetik eksikliği, akut akciğer hasarı gibi birçok klinik durumda da başarıyla kullanılmaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin hizmete girmesi, ventilatör tedavisindeki başarılı uygulamalar ve ekzojen surfaktan tedavisinin etkinliği ile RDS mortalitesi % 60-70'lerden % 10-20'lere kadar indirilebilmiştir (25).

2.3.2. Respiratuar distres sendromunun insidansı

Respiratuar distres sendromu çoğunlukla prematürelere görülür, insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. “National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network” verilerine göre 28. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde görülme insidansı %93'tür. 32-36. gebelik haftası arasında % 15-30, 37. gebelik haftasında % 5 oranında, miadında doğan infantlarda ise nadiren görülür (27). Hastalığın görülme sıklığı ile gebelik yaşının 37 haftanın altında olması, çoklu gebelikler, sezaryen doğum, hızlı doğum eylemi, asfiksi, soğuk stresi ve

önceki doğumlarda RDS görülmüş olması arasında bir ilişki vardır. Erkek ve beyaz ırkta daha yüksek ortanda gözlenmektedir . Opiat bağımlısı, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımı olan anne bebeklerinde RDS görülme riski azalır. İntrauterin büyüme geriliklerinde normal popülasyona göre RDS insidansı azalmıştır. Doğum ağırlığına göre RDS insidansı ise 1500 gram'ın üstündeki infantlarda % 8.3 (1500-1999 g arasında % 12.4, 2000-2499 g arasında % 4.1), 1500 gram'ın altındaki infantlarda ise % 50 olarak bulunmuştur (28). 1981 yılında İsveç'te 32281 yenidoğanda yapılan bir çalışmada ise RDS insidansı %2.9 bulunmuştur (29). Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan bebek ölümlerinin beşte birinden RDS sorumludur. Ancak ülkemiz için belirlenmiş sağlıklı bir insidans yoktur. RDS insidansı, yayınlarda geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir.

2.3.3. Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi

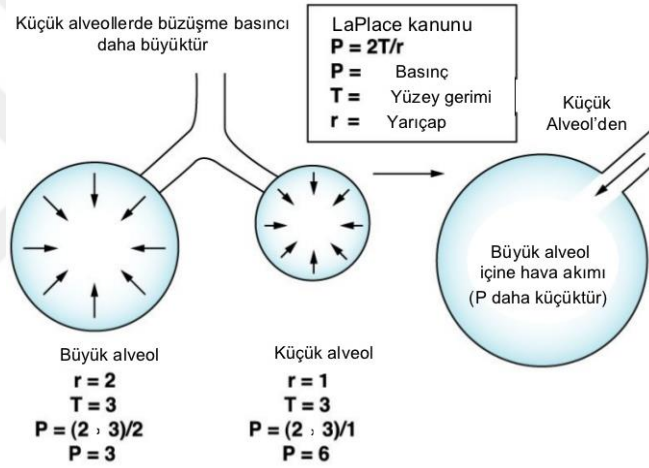
Respiratuar distres sendromunun esas nedeni surfaktan eksikliğidir. Surfaktan eksikliği genel olarak ya surfaktan komponentlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşmamasına veya surfaktanı üreten tip II pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır (30). Akciğerlerin makroskopik olarak görünümü karaciğere benzer; kırmızı renkte olan ve havalanmamış akciğer RDS için karakteristiktir (25).

RDS olan bebeklerde doğumdan sonra yarım saat içinde alveolar epitelde nekroz olur ve hyalen membranlar oluşmaya başlar. Mikroskopik olarak yaygın atelektaziler ve diffüz interstisyel ödem vardır. On saat içinde bu bulgular ağırlaşır. Daha çok damarlardan dışarı sızan sıvının pıhtılaşmasına bağlı olarak oluşan membranlara hyalen membranlar denirse de bunların çoğu transparan veya buzlu cam şeklindedir. Zedelenmiş epitelden kaynaklanan kan ve hücrel artıkların oluşturduğu bu membranların içinde hücrelerin parçalanmasıyla oluşan granüler veya fibriler eozinofilik materyal vardır. Alveollerin içindeki bu plazma eksüdası ve membranlar, var olan az miktardaki surfaktanın da inaktivasyonuna neden olur (25).

2.3.3.1. Surfaktanın yapısı ve sentezi

Surfaktanlar; yüzey aktif maddeleri (surface active agent) anlamına gelmekte olup, akciğer fonksiyonu için gereklidirler (31,32). Tüm sıvıların yüzeyinde moleküller

arası çekici güç nedeniyle belirli bir yüzey gerilimi vardır. Sıvıların iç kısımlarındaki moleküller ise (her yönden birbirlerine doğru çekildiklerinden) denge halindedirler. Sıvı yüzeyindeki gerilimin ölçü birimi “dyne” (din)’dir. Saf suyun yüzey gerilimi 1 cm² için 70 din, doku sıvısınınki ise 50 din kadardır. Alveollerin iç yüzeyi sıvı bir film tabakasıyla örtülü olup, bu sıvı alveollerin kollabe olmasına yetecek bir yüzey gerilimine sahiptir. Laplace yasasına göre de alveoller küçüldükçe intraalveoler basınç artmaktadır ($P = 2T/r$; P = içi boş gerilebilen bir cismin içindeki germe basıncı, T =sıvının yüzey gerilimi, r = alveol yarıçapı). Bununla birlikte surfaktan molekülleri ekspirasyonda alveoller küçüldükçe birbirine yaklaşmakta, inspirasyonda uzaklaşmakta ve böylece respirasyon esnasında alveoler yüzey gerilimini düzenleyerek kollapsı önlemektedir (33,34).

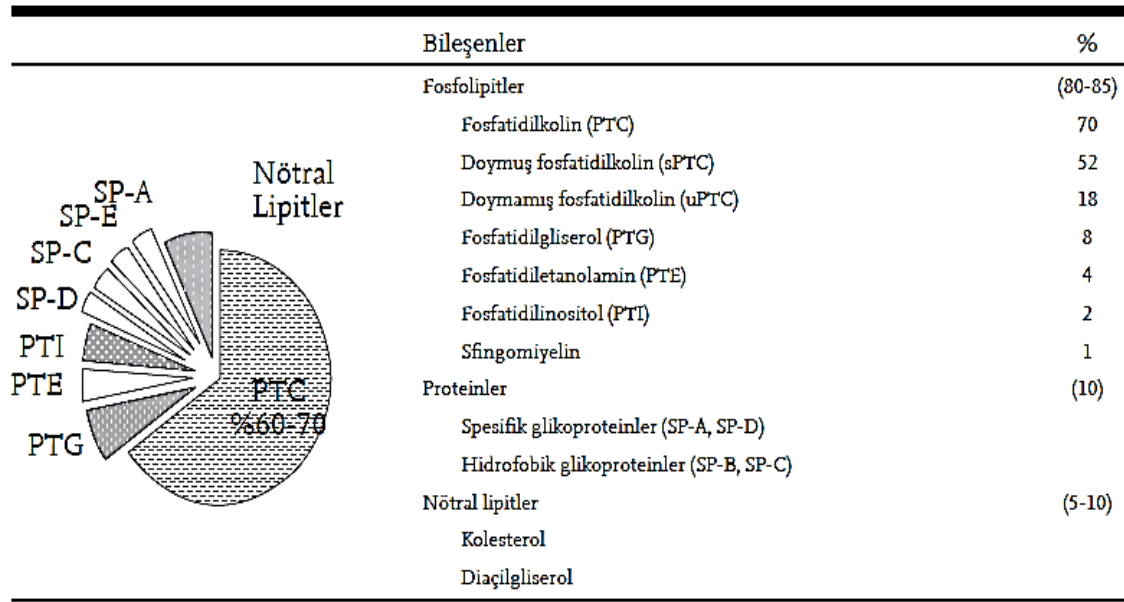


Şekil 4. Alveollerde yüzey gerilimi (LaPlace yasası)

Alveoler ve bronşiyal surfaktanlar 0.1-0.2 mikrometre kalınlığında ince bir film tabakası oluşturmakta ve bu tabaka pnömosit II hücreleri düzeyinde biraz daha kalın bir yapı göstermektedir. Surfaktan; fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Önemli yapıtaşları dipalmitoil fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerdir (surfaktan proteinleri SP-A, -B, -C, -D).

Fosfolipidlerin en büyük komponenti dipalmitol fosfatidilkolin (DPPC) olup ayrıca bazı asit (PG; fosfatidilgliserol, PS; fosfatidilserin, PI; fosfatidilinositol) ve nötral (PE; fosfatidiletanolamin, S; sfingomiyelin, LL; lizolesitin) fosfolipitler de mevcuttur (35,36).

Yenidoğanlarda veya prenatal dönemin sonunda akciğer gelişim derecesinin belirlenebilmesi amacıyla alınan amnion sıvısı ya da akciğer sıvısında DPPC/S oranı tayin edilmektedir. Bu oranın 2'den büyük olması akciğer gelişiminin normal olduğunun bir göstergesi kabul edilmektedir. Yetişkin insanlarda surfaktan sistemindeki DPPC/S oranını yaklaşık 7 olarak tesbit edilmiştir (37,38). Fonksiyonel açıdan önemli olan ve surfaktan bileşimine giren başlıca dört protein bildirilmektedir. Bunlar SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılmaktadırlar (39).



Şekil 5. Surfaktan yapısında yer alan komponentler (58)

1-Surfaktan protein A (SP-A)

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

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

SP-A yalnız surfaktanın oluşmasında değil, akciğerlerin savunmasında da çok önemlidir. SP-D ve SP-A kapsüllü bakterilerin bağlanması, alveolar makrofajların

antibakteriyel etkilerinin kuvvetlendirilmesi, virusların opsonizasyonu, Pneumocystis carini'nin fagositozunun artmasında çok etkilidir. Bunun yanı sıra bazı nötrofil işlevlerini baskılayarak, akciğerlerin enflamatuar cevabının düzenlenmesini sağlar ve aşırı enflamatuar cevabını önler. Zamanla yapı ve işlevi bozulan surfaktanın tip II hücrelere alınarak yeniden surfaktan yapımında (recycling) kullanılmasında ve plasma proteinlerini inaktive ederek surfaktanın inaktivasyondan korunmasında önemlidir (40,41).

Konjenital olarak SP-A yapamayan (knockout) farelerin alveollerinde tubüler miyelin yapılamasa da akciğer mekaniği ve surfaktan hemostazı normaldir. Ancak viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim artmıştır (42,43).

SP-A kromozom 10 üzerinde (10q22-q23) bulunan birbirlerine çok yakın ve oldukça polimorfizm gösteren iki fonksiyonel gen (SP-A1 ve SP-A2) tarafından kodlanır. Her genin dört ekzonu vardır ve her ekzon SP-A molekülün farklı bir kısmını kodlar. SP-A alelleri SPA1 geni için 6An, SP-A2 geni için 1An şeklinde gösterilir. Beş SP-A1 aleli ve altı SP-A2 aleli orta sıklıkta görülürken, tanımlanan 30'dan fazla alel daha az sıklıkta görülür (44). Bu alellerden en sık görülenleri 6A2 ve 1A0 dir. Ancak ilginç olan bu alellerin akciğerlerde SP-A transkripsiyonun düşük düzeyde olmasına yol açarak RDS için yüksek riskli aleller olmasıdır. İkizlerde bunun tersi bir durum söz konusudur; 6A2 ve 1A0 RDS geliştirmeyen ikizlerde daha sıktır (45). Buna karşılık 6A3 RDS için düşük riskli bir alleldir. Bronkopulmoner displazili hastalarda ise 6A6 aleli daha sık gözlenir (44).

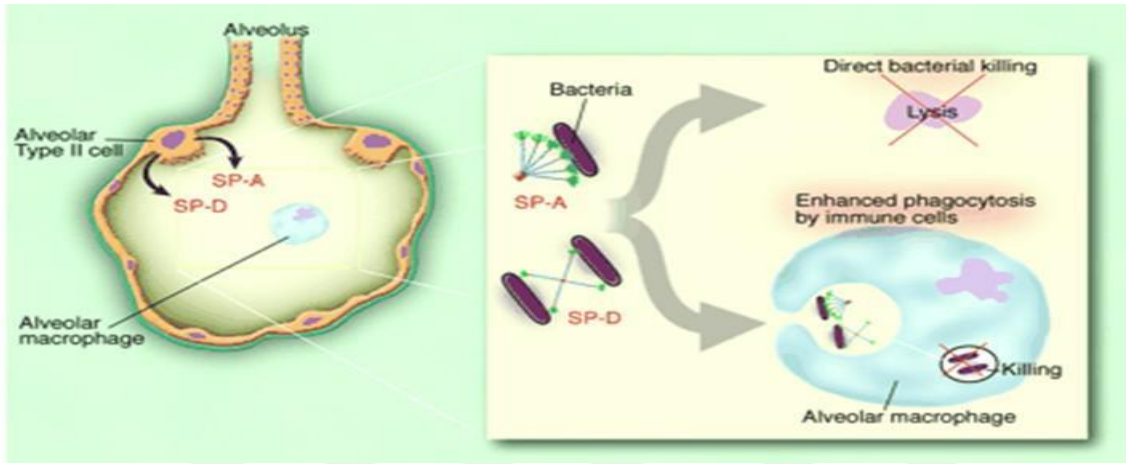
2-Surfaktan protein D (SP-D)

SP-D temel olarak tip II pnömositlerden salgılanmaktadır ve mikroorganizmalara karşı doğuştan var olan savunmada rol oynamaktadır. SP-A gibi kolektinlerden olan SP-D akciğerin enflamatuar cevabında önemlidir. Ancak SP-A'dan farklı olarak surfaktan özelliği yoktur, ancak tip II hücrelerde surfaktan metabolizmasını etkilediği sanılmaktadır (46,47,48).

SP-D'nin geni onuncu kromozom üzerindedir. Konjenital olarak SP-D eksikliği olan (knockout) farelerde intra alveoler surfaktan klirensi önemli derecede azalmıştır. Bu durumda alveollerin içinde surfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B giderek birikerek alveolar makrofajların aktive olmasına, peribronşiyoler-perivasküler enflamasyon ve

amfizem gelişmesine yol açar. Bu hayvanlarda enfeksiyonlara eğilim de artmıştır (49,50). SP-D'nin sadece periferik akciğer dokusundan salınıyor olması akciğer inflamasyonu'nun sistemik dolaşımında inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğine dair önemli bir kanıt sağlamaktadır (51).

SP-D'nin bugüne kadar üç tek nükleosid polimorfizmi bildirilmiştir. Yaşamın ilk günlerinde trakeal aspiratlarında SP-D düzeyi düşük olanlarda daha sonra kronik akciğer hastalığı sıklığı artmaktadır (52).



Şekil 6. SP-A ve SP-D'in işlevi

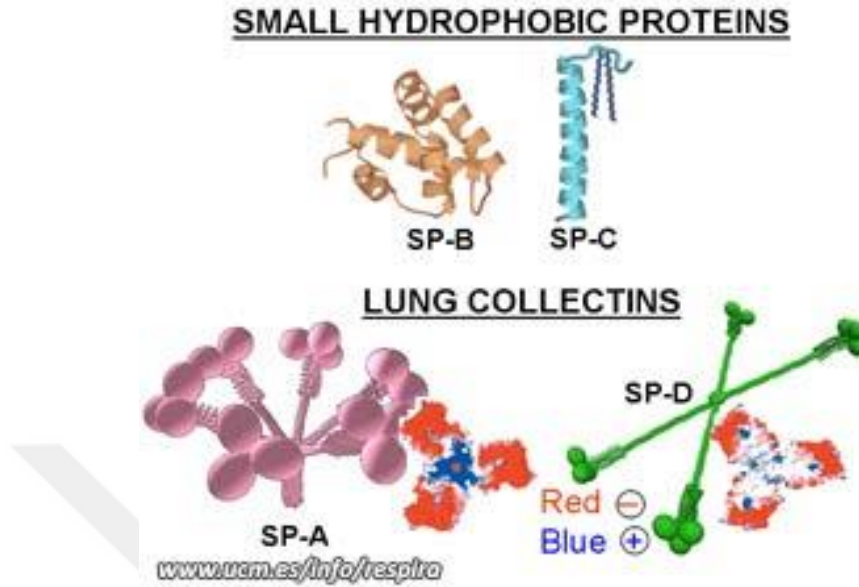
3-Surfaktan protein B (SP-B)

SP-B 78 aminoasit büyüklüğünde hidrofobik bir proteindir. Birbirine benzeyen iki polipeptit zincirinden oluşan SP-B bu özelliği ile lipid tabakalarının birbirlerine iyice tutunmasını sağlar (53,54). Fosfolipidlerin alveoler yüzeylere adsorpsiyonunun artmasında ve surfaktan stabilitesinde önemlidir. SP-A ile birlikte tubuler myelin yapısına girer ve yüzey gerilimi azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. Bu nedenle tubüler miyelinin oluşmasında esansiyeldir. Eksikliği ölümcül olduğundan surfaktan işlevi için mutlaka bulunması gerektiği kabul edilir (32,55,56).

4-Surfaktan protein C (SP-C)

Küçük bir molekül olan SP-C 35 aminoasitten oluşmaktadır. SP-C yapımında önce 191 veya 197 aminoasit büyüklüğünde bir prekürsör molekül oluşur, daha sonra bu molekül matür moleküle dönüşür. Bu olaylar için SP-B'nin varlığı gerekir. İşlevleri SP-B'ye benzerse de tubüler miyelinin oluşması için esansiyel değildir. Hücre içinde

surfaktan kompleksinin işlenmesinde ve surfaktanın stabilizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (57).



Şekil 7. Surfaktan proteinlerinin yapısı (Cristina Casals, Ph.D. Professor of Biochemistry & Molecular Biology/RESPIRA)

Tablo 1. Surfaktan yapısında bulunan ana proteinler ve özellikleri (58).

Protein	Çözünürlük	Ticari preparatlarda bulunma	İşlev-önemi
Surfaktan Protein-A (SP-A)	Hidrofilik	Yok	Tübüler miyelin oluşumunda, surfaktanın tekrar sentezinde, konak savunma mekanizmasında rol oynama, makrofaj gagositozunu artırma
Surfaktan Protein-B (SP-B)	Hidrofilik	Değişik oranlarda var	Surfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüzeye penetrasyonunu sağlama, lipid tabakasının ideal oluşumunda rol alma
Surfaktan Protein-C (SP-C)	Hidrofilik	Değişik oranlarda var	Fosfolipitlerin yüzeye yapışmasını ve yayılmasını sağlama
Surfaktan Protein-D (SP-D)	Hidrofilik	Yok	Mikroorganizma adezyonu ile konak savunma mekanizmasında rol oynama

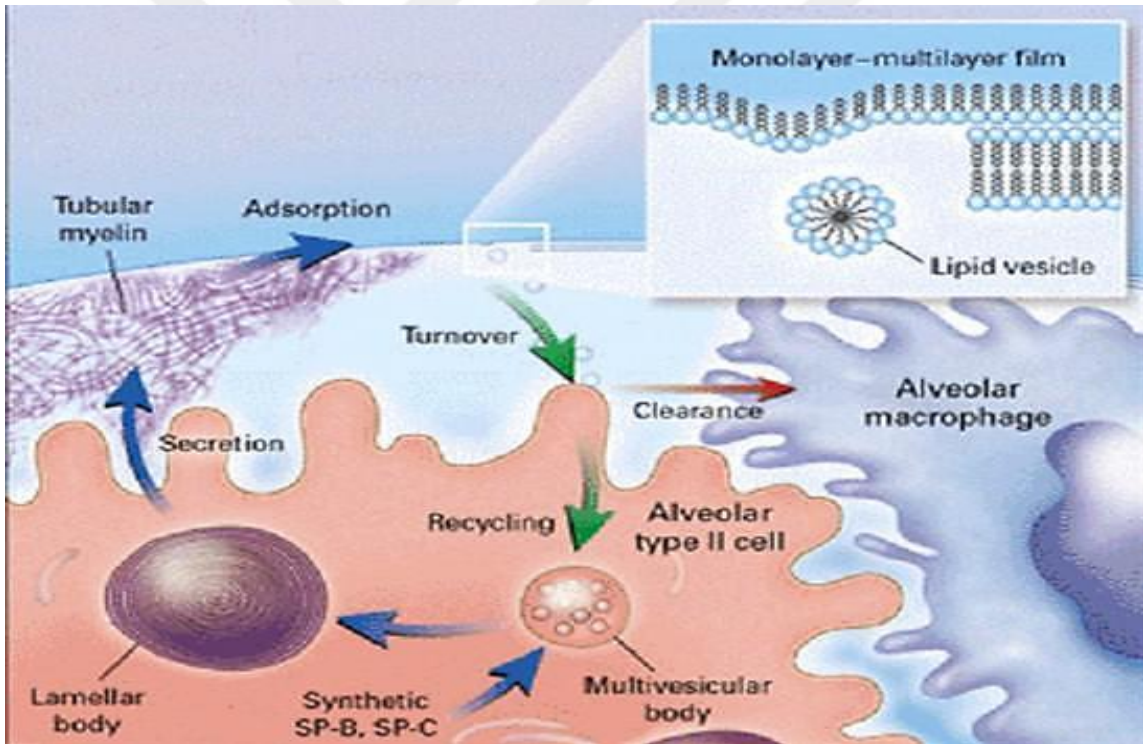
2.3.3.2. Sentez ve sekresyon

Normal akciğer işlevi için gerekli olan surfaktan, yüzey gerilimini azaltıcı etkisi ile alveoler kollapsı önleyerek gaz alışverişini sağlar. Gebeliğin 18. haftasında asinüsler

gelişirken alveol çeperindeki epitelyum hücrelerinin bir kısmı tip I hücre, bir kısmı ise tip II hücrelere dönüşür. Bu iki tip hücreden tip I hücreler alveol yüzeyinin % 96'sını kaplar ve birincil olarak gaz alışverişinden sorumludurlar. Tip II hücreler ise surfaktanın yapımı ve depolanmasından sorumludur. İntrauterin dönemde kan-gaz sınırının gebeliğin 19-20. haftalarında gelişmesine rağmen etkili gaz alışverişi 24. gebelik haftasında başlar. Bu haftada tip I hücreler ve mezenşim inceler, daha fazla sayıda alveolün oluşması ve kapillerlerin damar lümenine yaklaşması ile gaz değişimi için gerekli olan yapı gelişir. Surfaktan gebeliğin 20-24. haftalarında tip II pnömositlerde sentezlenir, 24. gebelik haftasından itibaren lameller cisimciklerde depolanır ve gebeliğin 28-30. haftalarından sonra ise lamellar inklüzyon cisimcikleri içindeki surfaktan ekzositoz ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salgılanır. Alveol içinde fosfolipidler SP-A ve SP-B ile birlikte tübüler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır ve ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimle alveoler kollaps önlenir. Aynı zamanda bir sonraki alveoler inflasyon için gereken basınç azalır ve normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanır (58).

Surfaktan sentez ve sekresyonunun izole tip II hücrelerde bağımsız bir mekanizma ile oluştuğu belirlenmişse, organizmada alveoler hücrelerdeki (pnömosit II, makrofajlar ve klara hücreleri) nükleer olayları aktive eden sitoplazmik reseptör proteinler aracılığıyla gerçekleştirildiği kaydedilmektedir. Sentez için gerekli tiroksin, glukokortikoid ve prostaglandin gibi maddeler prenatal dönemin sonlarına doğru kandan alınarak sitoplazmik reseptörlere bağlanmakta, oluşan kompleks çekirdeğe geçip nükleer aktivasyona neden olmaktadır. Nükleer aktivasyon sonucu DNA'dan sentez için gerekli şifre alınıp m-RNA'lar vasıtasıyla endoplazmik retikuluma götürülmekte, bu arada cAMP enzim sisteminin de devreye girmesiyle mevcut preküsörlerden (glikoz, kolin, yağ asitleri vb.) fosfolipid sentezi gerçekleştirilmektedir. Sentezlenen fosfolipidler golgi aygıtına geçerek olgunlaştırılmakta ve sitolizomlar içerisinde aktif formlarını kazanmaktadır. Bazen sitolizomlar birbirleriyle birleşip hücrenin apikal yüzüne doğru hareket etmekte, mikrovillusların da yardımıyla ihtiyaç halinde alveol yüzeyine salgılanmaktadır. Yüzey surfaktan seviyesi azaldıkça ya da etkisini kaybettiğinde alveoler boşluğa surfaktan salgılanmasına devam edilmektedir.

Surfaktanlar alveoler boşluğa salgılanırken ilk önce parmaklık ya da çit benzeri ve tubuler miyelin (TM) adı verilen bir ara formda görülmekte, daha sonra bunların açılması ve yüzeye yayılmasıyla yüzey filmi şekillenmektedir. Yüzey filmin esasını alveoler epitelyumla temasta olan uniform, partikülsüz bir tabaka ile “hipofaz” adı verilen strüktürsüz olabildiği gibi akciğer surfaktan sistemiyle ilgili komponentleri (tubuler miyelin, elektrolit, fosfolipid, protein) içerebilen aköz bir tabaka oluşturmaktadır. Hipofazdaki yüksek enerjili moleküller yüzey geriliminin azaltılmasından sorumlu olup, burada miseller şeklinde bulunmaktadır. Bu maddelerin hidrofilik grupları hipofaza dönük olup, yağ asitlerinden oluşan hidrofobik grupları ise alveoler boşluğa bakmaktadır. Böylece hipofaz üzerinde monomoleküler bir tabaka oluşturularak hava-sıvı teması önlenmekte ve yüzey geriliminin azaltılması sayesinde alveoler gaz alış verişi kolaylaştırılmaktadır (59,60).



Şekil 8. Surfaktanın sentez ve salınımı

Surfaktan sentez ve ekskresyonu pilokarpin, asetil kolin veya oksijen zehirlenmesi ile artırılabilen, vinblastin, kolşisin veya atropin tarafından azaltılabilmektedir. Bilateral vagotomi surfaktan tabakasını azaltmakta ve sonuçta hiyalin membran oluşumuna neden olmaktadır (59,61,62). Ayrıca lokal bazı kimyasal

mediyatörler, muhtemelen pH ve inspirasyon sırasında oluşan mekaniksel stresin de surfaktan sekresyonu üzerine etkili olabileceği bildirilmektedir (63,64).

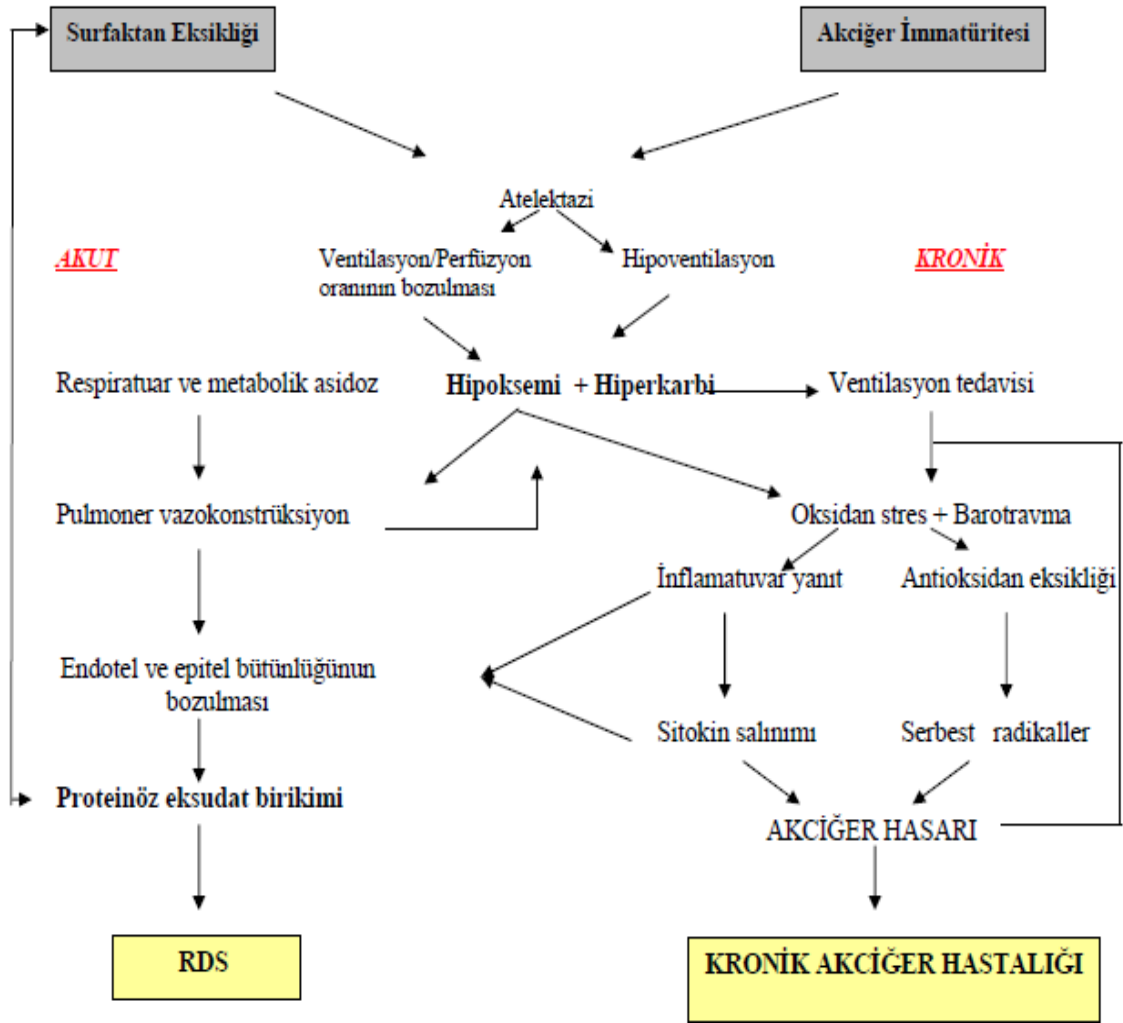
Surfaktan gliserofosfolipid ve proteinlerinin sentezinin glukokortikoid, prolaktin, insülin, somatotropin, östrojen, androjen, tiroksin ve katekolaminler tarafından β -adrenerjik reseptörler ve cAMP aracılığıyla düzenlendiği belirtilmektedir (65). Surfaktan miktarı büyük hayvan türlerinde yaklaşık 4 ml olarak bildirilmekte olup insanlarda 48 saat, küçük laboratuvar hayvanlarında ise 15 saatlik bir yarı ömre sahiptir (57). Fazla veya inaktif surfaktanların alveoler boşluktan uzaklaştırılması; pnömosit II, diğer epitelial hücreler ve makrofajlar tarafından pinositoz ile siliumlar ve intraalveoler basıncın yardımıyla üst solunum yollarına doğru itilmesiyle ya da alveoler epitelium ve kapiller endoteliumu geçerek kana karışmasıyla olabilmektedir (66).

Respiratuar distres sendromunda, akciğerlerdeki yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle ilerleyici solunum sıkıntısı gelişir. Alveoller, ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar. Alveoler ventilasyonu sürdürülebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır. Özellikle mekanik ventilasyon yapılan bebeklerde akciğerlerde atelektazi ile birlikte aşırı havalanan alanlar bulunabilir ve bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine, intrapulmoner sağdan-sola şantlara neden olabilir. Bu durum gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olur. Persistan hipoksemi; metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açar. Bu nedenle ağır RDS'de mikst metabolik ve respiratuar asidoz görülür. Asidoz surfaktan üretimini daha da azaltır, pulmoner hipertansiyona yol açar. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur ve bu bulgular artmış solunum işinin en belirgin göstergesidir (67).

Açık olan alveollerin aşırı gerilmesi ve kapanan alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmaları sonucunda, zaten hassas olan akciğer hasara uğrar ve hava yollarına proteinöz debris salınımı oluşur (68). Mevcut olan az miktarda surfaktan da bu debris ile inaktive olur. Eğer destekleyici tedavi başarılı olursa hayatın ikinci gününde tamir

fazı başlar. Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler belirir, debris fagosite edilir ve hasarlı epitel rejenere olur. İnterstisyumdaki ödem sıvısı lenfatiklere hareket eder ve yüksek idrar çıkışı ile karakterize, RDS'nin “diüretik” fazı oluşur. Komplike olmamış RDS'de birinci haftanın sonunda hasta iyileşir, ancak 1250 gramdan küçük ve yüksek oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren ağır RDS'li daha büyük bebeklerde oluşabilecek inflamasyon ve tamir yetersizliği nedeniyle amfizem ve fibrozis gelişebilir (69).

Alveoler atelektazi, hyalen membran oluşumu ve interstisyel ödem akciğer kompliansını azaltır, küçük alveol ve havayollarının daha çok basınca ihtiyaç duymasına neden olur. Düşük akciğer kompliansı, düşük tidal hacim, artmış fizyolojik ölü boşluk, solunum işleminin artması ve alveoler ventilasyonun azalması hiperkarbi ile sonuçlanır. Hiperkarbi, hipoksi ve asidozun bir arada olması pulmoner arterial vazokonstriksiyon oluşturur ve foramen ovaleden sağdan sola şantın artmasına yol açar. Pulmoner kan akımı azalır, surfaktan üreten hücreler iskemik zedelenmeye maruz kalır ve damar yataklarından alveoler boşluğa proteinöz bir materyal birikir. Yüksek miktarlarda oksijenin oluşturduğu barotravma ve volutravma proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. Bu mekanizma ile de epitel zedelenmesi ve surfaktan yapısının azalması gerçekleşebilmektedir (25,245). Bu mekanizma Şekil 9'da özetlenmeye çalışılmıştır.



Şekil 9. Respiratuvar distress sendromunun fizyopatolojisi (2,25)

2.3.4. Respiratuvar distress sendromu gelişimini etkileyen faktörler

2.3.4.1. Prematürite

Prematürite RDS için en önemli predispozan faktördür. Prematüre bebeklerde akciğer matürasyonu tamamlanmadığı için RDS daha sık görülür. RDS gelişme riski gebelik süresi ile ters orantılıdır. Hastalık çoğunlukla 32. gebelik haftasının altındaki bebeklerde olup 28. gebelik haftasının altında olanların büyük çoğunluğunda görülür. 32. gebelik haftasının altında doğan fetüslerde %30-50 arasında RDS görülür iken term fetüslerde bu oran yaklaşık %1 civarındadır (70). Prematüre bebeklerin dispne ve hipoksik durumundan esas olarak surfaktanın sentez ve maturasyonundaki eksiklik

sorumlu olmakla birlikte akciğerlerin immatür yapısı, artmış bağ dokusu ve az gelişmiş alveol dokusu kısmen sorumlu tutulmaktadır (71).

Prematürite; Dünya sağlık örgütü tarafından, annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır (72). 38-42. (41 hafta 6 gün) gebelik haftası arası doğanlar term bebek, 42. gebelik haftası sonrası doğanlar ise post term olarak adlandırılmaktadır.

Pretermier gestasyon yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadır (73):

İleri derecede preterm: 24. gebelik haftası ile 31. gebelik haftası arasında doğanlar

Orta derecede preterm: 32. gebelik haftası ile 36. gebelik haftası arasında doğanlar

Sınırdaki preterm: 37. gebelik haftasında doğanlar

Düşük doğum ağırlığı: Doğum ağırlığının 2500 gr'ın altında olması

Çok düşük doğum ağırlığı: Doğum ağırlığının 1500 gr ve altında olması

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

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

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

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

A-) Prematürite insidansı

Tüm dünyada yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni düşük doğum ağırlığı ve prematüritedir. Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı

yenidoğanların yaklaşık %7'sini preterm yenidoğanlar oluşturmaktadır (24). Amerika Birleşik Devletleri'nden 2007 yılında prematüre bebek doğum oranı %12.7, düşük doğum ağırlıklı bebek (DDA) doğum oranı %8.2 ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek (ÇDDA) doğum oranı %1.4 olarak bildirilmiştir (74). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2012'de yayınlanan ve 184 ülkenin yer aldığı erken doğum hakkında küresel eylem raporunda dünyada prematüre oranlarının %5-18 arasında değişmekte olduğu ifade edilirken ülkemizin 2010 canlı doğum sayısı 1.298.000. Prematür doğum oranı ise %11.97 olarak belirtilmiştir (75).

Prematüre doğumların yaklaşık %30'unu oluşturan ÇDDA bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir gruba oluşturmaktadır. 2004 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada aynı merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24. gebelik haftasında %82.3, 25-26. gebelik haftasında %58.2, 27-28. gebelik haftasında %22.9, 29-30. gebelik haftasında %12.2, 31-32. gebelik haftasında %5.8, 33-34. gebelik haftasında %3.3, 35-36. gebelik haftasında %1.5, 37-42. gebelik haftasında %1.5, >42. gebelik haftasında %5.6 olarak bildirilmiştir (76,77).

Son 20 yıldaki teknolojik ilerlemeler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere daha iyi yaşam olasılığı sağlamıştır. Ancak azalan mortalite bebeklerin morbiditesindeki artışı da birlikte getirmiştir (78,79). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada sağkalım oranı 23. gebelik haftasından 28. gebelik haftasına kadar her hafta % 6-9 oranında artmaktadır, bu oran 28. gebelik haftasında %90'a, 33. gebelik haftasında ise % 95'lere kadar çıkmaktadır (80). Ülkemizde ÇDDA bebeklerin mortalitesi ile ilgili yapılan çok merkezli araştırmada doğum ağırlıkları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70'dir. Doğum ağırlığının 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışta mortalite sırasıyla %45, %21, %10 olarak azalmaktadır (81).

B-) Preterm doğumla ilgili risk faktörleri:

Prematür doğumların bir kısmında neden belirlenemez. Ancak etyolojide uzun yıllardır bilinen pek çok risk faktörü vardır. Fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler etkin rol oynamaktadır (260). Bu faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Prematüre doğumun belirlenebilir nedenleri (73)

Çoğul gebelik
Polihidroamnios
Erken membran rüptürü, koryoamnionitis
Ablasyo plasenta veya plasenta previa
Uterus anomalileri
Gebelikte beslenme bozukluğu
Düşük sosyo ekonomik ve sosyo kültürel düzey
18 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelik
Sigara, uyuşturucu, alkol, ilaç kullanımı
Konjenital fetal anomaliler
Annenin ciddi hastalığı (Hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, böbrek hastalığı, karaciğer, kalp hastalığı)
Annenin daha önce prematüre bebek doğum öyküsü olması

C-) Pretermilerin fizyolojik özellikleri (251)

1.) Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması prematürelere hipotermi riski ile karşı karşıya bırakan başlıca nedenlerdir. Hipotermiden yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle kaçınılmalıdır.

2.) Pretermelerde akciğerler yapısal ve fizyolojik olarak tam gelişmediğinden desteklemek gerekir.

3.) Santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım sistemi merkezlerinin immatüresine bağlı santral apne ve bradikardi yine sık rastlanan sorunlardandır.

4.) PDA varlığı soldan sağa şanta neden olarak pulmoner gaz değişiminin daha da bozulmasına yol açar.

5.) Serebral damarların immatür olması intraventriküler germinal matriks kanamalarına neden olur.

6.) Enfeksiyonlara eğilim artmıştır.

7.) Sıvı elektrolit bozuklukları böbreklerdeki glomerulo-tübüler dengesizlik nedeniyle sık olur ve özellikle gestasyon haftası 32 hafta altında olan pretermelerde önemlidir. Pretermelerin glomerüler filtrasyon hızları term bebeklerden daha düşüktür (251). İnsensibl sıvı kayıpları term bebeklere göre daha fazla olmaktadır. Fototerapi, çevre ısısının yüksek olması, ventilasyon ihtiyacı da insensibl sıvı kayıplarını

arttırmaktadır. Ayrıca bu kayıplar karşılanamazsa kolaylıkla elektrolit dengesi bozulur ve hipernatremik dehidratasyon, asidoz, hipotansiyon gelişebilir (83). Fazla sıvı verilmesi ise PDA, BPD, İVK ve NEK gelişme riskini arttırmaktadır (83).

8.) Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır.

Tablo 3. Prematüre bebeklerdeki sorunlar (73)

Solunum Sistemi	Kardiovasküler Sistem
Respiratuar distress sendromu	Patent duktus arteriosus
Bronkopulmoner displazi	Hipotansiyon
Pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel amfizem	Hipertansiyon
Konjenital pnömoni	Bradikardi (apne ile birlikte)
Pulmoner hemoraji	Gastrointestinal Sistem
Apne	Zayıf gastrointestinal fonksiyon
Hematolojik Sistem	Nekrotizan enterokolit
Anemi	Direkt ya da indirekt hiperbilirubinemi
İndirekt hiperbilirubinemi	Spontan gastrointestinal izole perforasyon
Subkutan ya da organ (karaciğer, adrenal) kanamaları	Polihidroamniosun yol açtığı konjenital anomaliler
Dissemine intravasküler koagülapati	Zayıf gastrointestinal fonksiyon
Vitamin K yetmezliği	Nekrotizan enterokolit
İmmun ya da nonimmün hidrops	Santral Sinir Sistemi
MetabolikEndokrin Sistem	İntraventriküler hemoraji
Hipokalsemi	Periventriküler lökomalazi
Hipoglisemi	Hipoksik iskemik ensefalopati
Hiperglisemi	Konvülsiyon
Metabolik asidoz	Prematüre retinopatisi
Hipotermi	Kernikterus
Hiponatremi	Diğer
Hipernatremi	İnfeksiyonlar (konjenital, perinatal, nosokomial)

2.3.4.2. Doğum ağırlığı

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğurtulma ve yaşama oranlarındaki artış RDS insidansındaki artışı açıklayabilir. 1000 gram altındaki bebeklerin hastaneye yatış oranları % 0.9-4 arasında olup bu bebeklerin hemen hemen hepsi RDS tanısı alır. Düşük doğum ağırlığı bebeklerde % 3 oranında RDS artışa neden olur (84). Respiratuar distress sendromu, fetal distress, yüksek oranda oksijen ihtiyacı, düşük 5.dakika APGAR skoru, ikiz doğumlarda bebeklerden biri daha iri doğarsa görülebilir (85).

2.3.4.3. Cinsiyet

Erkek bebeklerde hastalığın daha sık görülmesi ve daha ağır seyretmesinin nedeninin kızlara göre daha fazla olan androjenlerin etkisiyle Lesitin/Sfingomiyelin (L/S)'in geç olgunlaşması ve fosfogliserolün geç ortaya çıkışına bağlı surfaktan sentezinde gecikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (6). Erkeklerde androjen surfaktan üretimini inhibe eder, akciğer fibroblastları üzerinden etki ederek akciğer matürasyonunu geciktirir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) pulmoner epitelyum gelişiminde önemli bir role sahiptir (86). Koyunlardaki EGF infüzyonu RDS gelişimini engellemiş akciğer genişlemesini arttırmıştır. Mülleriyan inhibe edici faktör, EGF reseptörlerinin fosforilasyonunu engelleyerek akciğer matürasyonunu önler (86).

Östrojenin akut akciğer hasarında kritik bir rolü olduğu düşünülür. Kadın cinsiyet hormonları şokun indüklediği akciğer hasarını azaltırken erkek cinsiyet hormonları artırır. Östrojen vasküler hücre adhezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokin yapımı üzerinden etkisini gösterir. Östrojenin pulmoner vasküler yapı üzerindeki etkisi genetik veya genetik olmayan faktörlerle ilişkili olabilir. Prostatiklin salınımını ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yapımını pozitif yönde kontrol ederek nitrik oksit yapımını artırır. Fetal pulmoner endotelial hücreler östrojene maruz kaldıklarında mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyesini ve eNOS aktivitesini artırarak cevap verirler. Bu etkiler için östrojen reseptör aktivasyonu önemlidir. Östrojen potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 (ET-1)'in genetik sunumunu etkiler. Antiinflamatuvar mekanizmalar östrojenin vazodilatatör etkilerine katkıda bulunur. Pulmoner arter damar reaktivitesi endotel hücre tabakasının ve vasküler yapının inflamatuvar durumundan etkilenir (87).

2.3.4.4. Sectio/Sezaryen (C/S) ile doğum

C/S ile doğumlarda RDS sıklığı vaginal doğumlara göre fazladır. Bunun nedenlerinden biri doğum eyleminin başlaması ile oluşan fetal adrenerejik sitimülasyonun olmaması ki bu sitimülasyon ile FAS azalır, surfaktan sentez ve salınımı artar, diğeri ise vaginal doğum esnasında doğum kanalından geçen bebeğin göğsünün komprese edilmesiyle FAS'nın üçte biri dışarı atılır. C/S ile doğumda bunlar olmayacağı için RDS gelişme riski artar (14). C/S ve vaginal doğum arasındaki fark 34.

gebelik haftasından büyüklerde belirgin iken 32-34. gebelik haftaları arasında bu fark azalır, 32 gebelik haftasının altında ise fark kaybolur ve fark eylem başladıktan sonra yapılan C/S da daha azdır (14).

2.3.4.5. Asfiksi

Respiratuvar distres sendromu patofizyolojisinde sık görülen risk faktörleri arasında perinatal asfiksi sayılabilir (88,89). Perinatal asfikside alveoler epitel hücrelerinde zedelenme ve surfaktan yapımında azalma olur. Bu hücrelerin zedelenmesi ile proteinöz eksüdasyon olur. Alveollerin içinde biriken çeşitli proteinler ve lipidler ile doku hücrelerinde bulunan fosfolipaz ve proteinazlar surfaktanın inaktivasyonunu hızlandırır. Bu bebeklerde L/S oranı ikiden yüksek olsa bile RDS gelişebilir. 25-37. gebelik haftası arasında doğan ve L/S oranı ikiden küçük olan asfiktiklerin % 75'inde RDS gelişirken, asfiksisi olmayanların % 40'ında RDS gelişir (18). Asfiksi ile RDS ilişkisi hipoksi ve asidoz varlığına bağlıdır.

Şöyleki;

1. Sağdan sola şant ile birlikte pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyon,
2. Surfaktan sentezleyen enzimlerin inhibisyonu ile surfaktan sentezinde azalma,
3. Kaslarda hipotoni ve solunum eforunun azalması, buna bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer sıvısının temizlenmesinin bozulması ve daha az surfaktan sekresyonudur (24).

2.3.4.6. Enfeksiyon

İntrauterin enfeksiyonlar fetal ve maternal inflamatuvar cevabı ortaya çıkarır, bu durumun hem yararlı hem zararlı etkileri vardır. Zararlı etkiler arasında intrauterin ölüm, prematüre doğum, fetal nörolojik hasar ve neonatal sepsis sayılabilir. Fakat aynı zamanda neonatal RDS riskini azaltır (90). Maternal inflamatuvar cevap subkoryonit, koryonit, koryoamniyonit olarak karşımıza çıkabilir. Fetal cevap ise koryonik vaskülit, umbilikal vaskülit, funisitle tanımlanır. Umbilikal vaskülit olsa da olmasa da neonatal RDS ve koryoamniyonit yokluğu arasında anlamlı bir ilişki vardır (90). Annedeki alt üriner sistemin veya genital sistemin ureoplasma urealyticum ile kolonizasyonunun

bebekte pulmoner surfaktanı inhibe ederek RDS gelişimine neden olabildiği belirtilmektedir (91). Fetal akciğerin koryoamniyonite cevabı, akciğer matürasyonunun uyarılması ile olur. Bu durum ise RDS insidansının ve şiddetinin azalması ile sonuçlanır (92).

2.3.4.7. Maternal diabet

Diabetik Anne Çocuklarında (DAÇ) RDS'nin sık olduğu bilinmektedir (93). DAÇ'de fosfogliserolün ortaya çıkışında gecikme olduğu ve bunlarda surfaktan sentezinin normal olmadığı bildirilmiştir. Bunun sebebinin insülinin Tip II (bunu büyük harfle yazmışsın her yerde büyük harfle başlatmak gerekir-Tip II gibi) alveoler hücre matürasyonunu geciktirmesi ve surfaktandaki satüre fosfatidilkolin fraksiyonunun azalması olduğu düşünülmüştür. DAÇ'da RDS'yi artıran diğer bir faktör de, bunların 36 ve 37. gebelik haftasında doğum eylemi başlamadan elektif olarak C/S ile doğurtulmasıdır. Gebelikte diabetik kontrolün iyi yapılması ve doğumun 39-40. gebelik haftalarına kadar bekletilmesi ile normal surfaktan üretimi ve aktivitesi görülmektedir (24).

2.3.4.8. Ailesel predispozisyon

Daha matür olduğu halde RDS gelişen bebeklere sahip aileler vardır. Bunun surfaktan sentezindeki SP-B eksikliği gibi kalıtsal bir anomaliye bağlı olabileceği düşünülmektedir (24). Prematür ve RDS gelişmiş bebeği olan annenin sonraki prematür bebeğinde RDS gelişme oranı % 9 gibi yüksek orandadır (24).

2.3.4.9. Çoğul gebelik

Surfaktan sentezi ikizlerde biraz daha hızlanmakta ve ilk bebekte ikinciyeye oranla daha az RDS gelişmektedir (4).

2.3.4.10. Hipotermi

Postnatal hipotermi prognozu kötüleştirir. Mortalitenin artmasında koagülasyon bozukluklarında içeren farklı nedenler vardır. Hipotermik bebeklerde hipoksi, asidoz

nedeniyle surfaktan sentezi azalmış aynı zamanda surfaktan fonksiyonları bozulmuştur (24).

2.3.4.11. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon

Gebeliğin indüklediği hipertansiyonda RDS riski artmıştır ancak sebep tam olarak bilinmemektedir (90). Preeklampside 32. gebelik haftasının altında doğan bebeklerde RDS riskinin artması fetal akciğer gelişiminin tamamlanmasının hızlanmadığını gösterir (94).

Yine hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombositleri olan (HELLP) sendromlu annelerin bebeklerinde RDS riski yüksek bulunmuştur (95).

2.3.4.12. Yenidoğanın hemolitik hastalığı

Ciddi hemolitik hastalık vakalarında kalp yetmezliği ve pulmoner proteinöz eksüdasyon varlığı RDS riskini artırır (24).

2.3.4.13. Göbek kordonunun bağlanma zamanı

Göbek kordonunun erken veya geç klemplenmesi ve önceki gebeliklerden doğan bebeklerde RDS öyküsü olması ile sıklığı artmaktadır (117).

2.3.4.14. Genetik faktörler

Respiratuvar distres sendromu gelişimi genetik faktörlere bağlı olabilir, ilk kez 1993 yılında, SP-B eksikliği nedeniyle doğumdan hemen sonra RDS klinik tablosu nedeniyle kaybedilen 3 kardeş tanımlanmış ve bu olguların akciğer dokusunda SP-B'nin olmadığı gösterilmiştir (96). Konjenital SP-B eksikliği veya alveoler proteinozis olarak isimlendirilen bu genetik hastalık, en sık 121ins2 mutasyonu olmak üzere 6 farklı allelin neden olduğu bir mutasyon nedeniyle oluşur. Heterozigotlarda akciğer işlevleri etkilenmezken, homozigot bireylerde surfaktan sentez ve döngüsünde sorun olduğu için dışardan verilen surfaktana ve ventilatör tedavisine de yanıt olmaz. Akciğer transplantasyonu yapılmadan hayatla bağdaşmayan bu hastalığın tanımlanmasından itibaren, SP-A ve SP-B geniyle ilgili çalışmalar başlamıştır (97,98). Klinikte sık görülen

Deoksi ribonükleik asit (DNA) değişimleri SP-A, SP-B, SP C, SP-D'de görülür (99). Son on yıllarda hem klinik hem hayvan çalışmalarında meydana gelen değişimler SP-B ve SP-C'yi kodlayan genlerde ve lipid transport proteini olan ABCA3 proteininde meydana gelen mutasyonların surfaktan homeostazında önemli rol oynadığını, akut ve kronik akciğer hastalığına neden olduğunu göstermiştir (100).

Ardı ardına gelen kardeşler arasında ilkinde RDS varsa diğerinde de bu risk artar. İkinci çocukta relatif risk ilk prematüre bebeği RDS olan kadınların ikinci bebeklerinde ilk pretem bebeği RDS olmayanlara göre 3.3 kat artmıştır. Monozigotik ikizlerdeki RDS konkordans hızının (% 85), dizgotiklerin konkordans hızından (% 44) daha yüksek olduğu bulunmuştur (101). Bu bulgular RDS gelişiminde altta genetik ve ailesel faktörlerin yattığını gösterir (102). Epidemiyolojik bilgiler RDS etyolojisinin önemli genetik birleşenle birlikte multifaktöryel olduğunu göstermektedir. Respiratuvar distres sendromu ile ilişkili kişisel değişiklikler, hastanın tedaviye cevabı parsiyel genetik varyasyona bağlı fenotipik çeşitliliği gösterebilir. Bazı genler örneğin SP-A ve SP-B proteinlerini kodlayan genler RDS patogenezinde rol alabilir (103).

2.3.4.15. Antenatal kortikosteroid kullanımı

Anneye glikokortikoidlerin (deksametazon,betametazon) verilmesi özellikle gebeliğin 30-33. gebelik haftalarında fetal akciğerlerin gelişimini hızlandırıp, RDS'nin sıklığını ve/veya şiddetini azaltmaktadır. Steroidlerin optimal yararı 24 saat sonra başlar ve yedi güne kadar sürer. Antenatal steroidlerin gebeliğin 28-34. gebelik haftalarında uygulanması mortaliteyi, RDS'nin şiddetini azaltmaktadır. Aynı zamanda intraventriküler kanama (İVK)'nın görülme riskini azaltır (255).

Antenatal steroid uygulanan; 29-30. gebelik haftasında doğan infantların %40-55'i, 27-28. gebelik haftasında doğan infantların %20-35'i, 26. gebelik haftasından önce doğan infantların %8-10'unda surfaktan uygulamasına ihtiyaç duyulmamıştır (255).

30. gebelik haftasından önce, antenatal steroid uygulaması BPD, PDA ve NEC riski sıklığını azaltmada etkili bulunmamıştır (William ve ark. 2008). Steroid tedavisi yenidoğanın büyümesini, akciğer mekaniğini veya gelişimini ve enfeksiyon sıklığını

etkilemez. Prenatal glukokortikoidler, postnatal ekzojen surfaktan tedavisi ile sinerjistik etki gösterebilir (256).

Bebeğin nörolojik gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gündeme gelmişse de antenatal steroidlerin yararları potansiyel tehlikeden fazladır (256).

Royal kollejinde obstetrik ve jinekoloji bölümü, İngiltere’de “British Assosiation of perinatal Medicine”, Amerika Birleşik Devletleri’nde “National Institute of Health (NIH)” antenatal steroid uygulaması ile ilgili bir rapor sunmuşlardır; bu karara göre prematür eylem riski olan 24-34 haftalık gebelere fetusun cinsiyeti, ırkı, erken membran rüptürü varlığı ve postnatal surfaktan tedavisi olasılığına bakılmaksızın antenatal steroid verilmelidir.

Respiratuvar distres sendromu gelişimi prematürelikle ilişkili olup genetik faktörler ve maternal steroid kullanımı da katkıda bulunur. Bu yönden en sık çalışılan proteinler surfaktan proteinleridir ve sıklıkla klinikle ilişkili olarak bu protein genlerinin DNA’sında değişiklikler tespit edilir (99). Smrcek ve arkadaşlarının (104) yaptığı bir çalışmada antenatal betametazon tedavisinin 28 haftalıktan büyük yenidoğanlarda perinatal mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösterilmiştir. Yine bu çalışmada steroidin tekrarlayan dozlarıyla faydalı yada zararlı bir etki saptanmamıştır.

Son kortikosteroid tedavisi ve doğum arasında geçen sürenin RDS insidansını etkilemediği, prematüre doğumdan önce steroid kullanılmasının mortalitede belirgin bir azalmayla beraber hem RDS insidansını hem de intraventriküler kanama insidansını azalttığı belirtilmektedir (105). Perinatal tıpta iki strateji belirgin olarak RDS’nin insidans ve etkisini azaltmıştır. Prematüre doğum eylemi olan kadınlara steroid verilmesi doğacak bebekte RDS riskini yaklaşık %50 azaltmaktadır ve prematüre yenidoğanlara surfaktan uygulaması RDS şiddetini, ilerleyişini ve mortalite insidansını azaltmaktadır (106). Prematüre doğum öncesi steroid kullanımı akciğer olgunlaşmasını hızlandırır. Kronik stres durumunda fetal kortizol yapımı artar ve akciğer matürasyonu hızlanır, böylece RDS riskinde azalma görülür (94).

Son 20-30 yıllık süre içerisinde perinatal uygulamadaki major gelişmeler örneğin, antenatal kortikosteroid kullanımı ve ekzojen surfaktan verilmesi RDS’li bebeklerdeki klinik iyileşmeyi olumlu yönde etkilemiştir. Deksametazon veya betametazon gibi plasentayı geçen kortikosteroidler prematüre doğum riski olan

gebeliklere uygulanmaktadır. Fetal surfaktan yapımını ve akciğer matürasyonunu arttırmaktadırlar. 1970 ve 1980'lerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kortikosteroid kullanımının mortaliteyi, respiratuvar distres sendromunu ve intraventriküler kanamayı %40 oranında azalttığı bulunmuştur. Antenatal uygulanan kortikosteroidin etkisi bir hafta sürer (107). Glukokortikoidlerin en azından prematüre doğumdan 24-48 saat önce yapılması (7 günden daha uzun bir süre olmaması gerekmektedir) RDS insidans ve şiddetini azaltır (108).

2.3.4.16. İntrauterin gelişme geriliği (IUGG)

İntrauterin ortamdaki strese bağlı artmış glukokortikoid ve katekolaminlerin surfaktan maturasyonunu ve sentezini indüklemesine bağlı olarak RDS insidansı azalmaktadır (109).

2.3.4.17. Erken membran rüptürü (EMR)

Doğum eylemini başlatır, glukokortikoid ve katekolamin salgısını artırır böylece RDS insidansını azaltır (4).

2.3.4.18. Maternal ilaç, sigara ve alkol kullanımı

Prematüre annelerinin narkotik analjezik bağımlısı olması, sigara içmeleri ve alkol kullanmalarının RDS insidansını azalttığı görülmüştür. Eroin glukokortikoidler gibi surfaktan sentezini ve maturasyonunu artırır aynı zamanda bu bebeklerde IUGG'de vardır. Ama bu maddelerin prematür doğumları arttırdığı bilindiğinden bağımlıların hamileliklerinde RDS riski artmaktadır (21).

Tablo 4. RDS riskini etkileyen faktörler

Riski arttıran faktörler	Riski azaltan faktörler
Prematürite	Kronik intrauterin stres
Erkek cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailesel yatkınlık	Maternal hipertansiyon
Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması	Narkotik/kokain kullanımı
Perinatal asfiksi	IUGG veya SGA
Koriyoamniyonit	Kortikosteroidler
Hidrops fetalis	Tiroid hormonu

2.3.5. Respiratuar distres sendromunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları

2.3.5.1. Klinik bulgular

Respiratuar distres sendromunda erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Klinik bulgular bebeğin gebelik yaşına ve uygulanan tedavi girişimlerine göre değişir ancak respiratuar distres sendromu gelişen bir bebek doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları gösterir. Doğumdan hemen sonra prematüre bebeklerin akciğerleri dinlenerek yeterli havalanma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Özellikle iki taraflı yeterli havalanma olmaması RDS'nin ilk ve en önemli bulgusudur. RDS'li infantlarda doğumda veya doğumdan sonra birkaç saat içinde klinik bulgular, 4-12 saat içinde de radyolojik bulgular ortaya çıkar (1,110,111). İnceleme, burun kanatlarının solunuma katılması, takipne, retraksiyonlar, solunum seslerinde azalma, raller, periferik ödem, santral siyanoz, solukluk, sistemik hipotansiyon ve oligüri ana klinik belirtilerdir. İnceleme, bebeğin kapalı glottise karşı ekspirasyon yaparak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağlama çabası sonucunda oluşur. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir. Özellikle derin inspirasyonda akciğer bazalinde raller duyulabilir. Yetersiz tedavi edilen yenidoğanlarda kan basıncı düşer, solunum yüzeyelleşir. Bebek yardımcı solunum kaslarını kullanarak daha etkili bir solunum yapmaya çalışır. Siyanoz artar, inlemeli solunum azalır. Yenidoğan yorulur, düzensiz solunum ve apne ortaya çıkar. Bunlar acil yaklaşım gerektiren bulgulardır (112,113,114). Hipotansiyon, kan hacminin az olmasına, hipoksi ve asidoza bağlı olarak ortaya çıkan miyokard depresyonu sonucu gelişebilir. Kan gazlarında hipoksemi ve hiperkarbi gözlenir. Ağır RDS'li bebeklerde % 100 oksijen alırken arteriyel pH 7.0 civarında, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) 60 mmHg üstünde, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) 40 mmHg altında bulunur. Parsiyel arteriyel oksijen basıncının parsiyel alveolar oksijen basıncına oranı (PaO₂/PAO₂) 0.22'den düşüktür (1,3,28). Ağır RDS'si olan bebeklerde apne epizotları, mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteren solunum yetersizliği ve duktus arteriyozustan soldan sağa şant nedeni ile kalp yetmezliği gelişir (115). İnvasküler sıvının doku arasına geçip ödeme yol açması ve transepidermal su kaybının fazla oluşu da prematürede hipotansiyon gelişmesini kolaylaştırır. Hipotansiyon ve bunun sonucu ortaya çıkan asidoz, akciğer damar

direncinin artmasına neden olup, hipoksinin artmasına yol açan bir kısır döngüye neden olur. Hipoksinin neden olduğu intraventriküler hemoraji, böbrek yetersizliği ve nekrozitan enterokolit gibi durumlar da mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkiler (112,113). Bu bebeklerde PDA sıklığı RDS varlığı ve gebelik haftasının küçüklüğü ile artar. Respiratuar distresin ağırlığını çok arttırmamakla birlikte, PDA'nın ekstübasyonu geciktirdiği ve bronkopulmoner displazi riskini arttırdığı bilinmektedir. Surfaktan akciğer direncini çabuk düşürdüğü için, daha fazla sol-sağ duktal şanta neden olur (116). Hastalarda aynı zamanda respiratuar-metabolik asidoz, ödem, ileus ve oligüri gelişebilir. İyileşmenin göstergesi sıklıkla spontan diürez ve düşük oksijen yoğunluklarında siyanozun gözlenmemesidir.

Ölüm en sık 2-7. günler arasında gerçekleşir ve genellikle intersitisyel amfizem, pnömotoraks, pulmoner hemoroji veya intraventriküler hemoroji ile ilişkilidir (112,116). İntrapartum asfiksiye maruz kalan veya aşırı preterm bebeklerde semptomların zamanla ilerlemesi şart değildir, doğumdan hemen sonra direkt apne izlenebilir (69).

Genelde RDS'ye bağlı solunum sıkıntısı doğumdan sonraki ilk 1-3 gün içinde ağırlaşır, sonraki günlerde düzelme başlar. Komplike olmayan RDS vakalarında üç-beş günde düzelme olur. Spontan diürez, periferik ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelme işaretleridir. Ağır RDS'li vakaların bir kısmı doğumdan sonra 5-7 gün içinde pulmoner kanama, intraventriküler kanama veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) nedeniyle kaybedilebilir (69).

2.3.5.2. Respiratuar distres sendromunun laboratuvar bulguları

Başlangıçta arteriyel kan gazlarında hipoksemi ve oksijen saturasyon monitöründe desaturasyon izlenebilir. PaCO₂ takipne nedeniyle normal olabilir ancak çoğunlukla yüksektir. Daha sonraları bebek yorulur ve PaCO₂ daha da yükselir, respiratuar asidoz oluşur. Dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik ve kötü periferik perfüzyon nedeniyle metabolik asidoz bulunabilir (69). Ortak bir fikir olmasa bile genelde arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg ve arteriyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında tutulması kabul görmektedir. Ayrıca arteriyel oksijen saturasyonu %90-95 arasında tutulmalıdır. Bu hastalarda transkutanöz oksijen ve

karbondioksit monitörleri yada oksijen saturasyonu monitörleri uygulanmalıdır (113,117,118).

2.3.5.3. Respiratuar distres sendromunun radyolojik bulguları

Respiratuar distres sendromunun patognomonik radyolojik bulguları yoktur. Bulgular bebeğin gebelik yaşına, hastalığın şiddetine, uygulanan ventilasyon tipine, ekzojen surfaktan tedavisine ve birlikte olan diğer hastalıklara göre değişir (30).

Respiratuar distres sendromunun klasik radyolojik bulguları retikülogranüler (buzlu cam) görünümü ve hava bronkogramlarıdır. RDS'de radyolojik bulgular çoğunlukla iki taraflıdır. Retiküler (ağsı) görüntü, çevresinde interstisyel ve alveoler sıvı (grafide beyaz görülür) bulunan açık küçük havayollarının (grafide siyah görülür) göstergesidir. Akciğer havalanmasında azalma ve yaygın atelektaziler izlenir. İnspirasyonda sağlıklı bebeklerde 8-9. torasik vertebralar düzeyine kadar havalanma olurken, RDS'li bebeklerde havalanma 5-7. torasik vertebralar düzeyinde kalır. Daha ağır vakalarda hava bronkogramları olur. Bunlar hava ile dolu sekonder ve tersiyer bronşlar etrafındaki akciğer parankiminin kollabe olmasına bağlı olup, en iyi akciğerin sol üst lobunda görülür. Ancak çok ağır vakalarda yaygın akciğer kollapsı nedeniyle hava bronkogramları görülmez hale gelebilir. Uniform retikülogranülarite ve diffüz opasifikasyon şiddetli RDS için karakteristiktir. RDS'de bazı alveoller kollabe durumda iken, inspire edilen hava, direncin daha az olduğu alveollere girer. Bu nedenle yaygın atelektazi zemininde yer yer distandü hava yolları ve alveollere bağlı olarak ince granüler görünüm meydana gelir. Difüz opasifikasyon ise tüm akciğer dokusunun havalanmamasına bağlıdır. Kalp-akciğer sınırı seçilemez (119).

Doğumdan sonra 6-12 saat içinde çekilen akciğer grafisi normal olmasına rağmen daha sonra RDS bulguları gelişebilir. Ekzojen surfaktan verilmesi ile radyolojik bulgularda kısa sürede düzelme olur (30).

2.3.6. Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısı

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı yapan tüm hastalıklar ile karışabilir. Yenidoğanda solunum sıkıntısı yapan nedenler (24,120):

1. Üst solunum yollarında obstürüksiyon: Koanal atrezi, kitle, mikrognati, burun tıkanıklığı, yarık damak, laringomalasi, laringeal-trakeal obstürüksiyon.

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

3. Pulmoner nedenler: RDS, yenidoğanın geçici taşipnesi, mekonyum veya gastrik sıvının aspirasyonu, pnömoni, atelektazi, pnömotoraks, pnömomediastinum, kongenital pulmoner lenfanjektazi, lobar amfizem, primer pulmoner hipertansiyon, trakeo-özefagial fistül, pulmoner kanama, hipoplazi, agenezi, pulmoner sekestrasyon, pulmoner effüzyonlar.

4. Diafragmatik nedenler: Herni, sinir paralizisi.

5. Kardiyak: Siyanotik, asiyanotik kongenital kalp hastalıkları, aritmiler, hipervolemi, yüksek debili kalp hastalıkları, pnömoperikardium, kardiomyopati.

6. Enfeksiyonlar: Sepsis, viremi.

7. Metabolik: Hipoksi, hipoglisemi, asidoz, hipo-hipertermi, kongenital metabolik hastalıklar.

8. Nöromusküler hastalıklar: Santral sinir sistemi zedelenmesi, ilaçlar, kongenital anomaliler, miyopati ve periferik nöropatiler.

9. Hematolojik: Hiperviskozite, anemi, hemoglobinopatiler.

Özellikle Grup B Streptokok pnömonilerinin klinik ve radyolojik olarak RDS den ayırımı çok zor hatta bazen mümkün değildir. Koryoamniyonit veya uzamış membran rüptürü hikâyesi varsa pnömoni ihtimali yükselir. Yenidoğanın geçici taşipnesinin RDS'den ayırımı bazen zor olabilir. Ancak akciğer grafisi bulguları ve klinik seyir ile çoğu zaman ayırd edilebilir (120,121).

Perinatal asfiksi, konjestif kalp yetmezliği, kongenital metabolik hastalıklar gibi ağır metabolik asidoz yapan hastalıklar ve sağdan sola şanlı konjenital kalp hastalıklarında, siyanoz, hipotansiyon, metabolik asidoz varsa hipoksiye ve asidoza neden olabileceklerinden RDS ile ayrılmaları zor olabilir. Ancak bu hastalıklar PACO₂'nin düşük bulunması ile ayırd edilir (24,120,121).

2.3.7. Korunma

RDS'den korunmanın en önemli yolu prematüreliliğin önlenmesidir. Fetal akciğer maturitesi, amnion sıvısındaki L/S oranı ile belirlenir. L/S oranı gebeliğin 32. haftasında "1" olur. 32-35. gebelik haftaları arasında bu oran hızla yükselir. Bu artış lesitin sentezinin artmasına karşılık sfingomiyelin sentezinin sabit kalmasından dolayıdır (122). L/S oranı 2'nin üzerinde iken RDS % 0,5 oranında gelişirken, 1'in altında olduğunda oran % 100'e yakındır. Maternal diabet veya izoimmun hemolitik anemi varlığında L/S 2 ile 3 arasında iken bile RDS gelişme riski % 13 tür (123). Amnion sıvısındaki L/S oranının >2 olması ve fosfatidilgliserol (PG)'ün tespit edilmesi RDS'yi ekarte ettirir. Çünkü PG surfaktan maturasyonu tamamlanınca saptanabilen bir moleküldür (26).

Fetal akciğer maturasyonu streste ve EMR gibi tablolarda hızlanır. Stres durumunda hızlanması endojen steroidlere bağlıdır. Doğumdan 12-36 saat önce anneye verilecek steroidin RDS gelişme riskini % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (26).

Antenatal steroidle birlikte kullanılan Tiroksin serbestleştirici hormon (TRH)'un steroidin etkisini güçlendirdiği bildirilmektedir. DAÇ'inde gliseminin iyi kontrol edilmesi ve preterm doğumun engellenmesi de bebeği RDS'den korur (124).

2.3.8. Respiratuar distres sendromunun komplikasyonları

RDS'de görülen komplikasyonlar primer hastalığa bağlı olduğu kadar prematürite ve tedavi uygulamalarına da bağlıdır. Respiratuar distres sendromu olan bebek ne kadar küçükse beklenen komplikasyonlar o kadar fazladır. RDS ve RDS tedavisinin başlıca komplikasyonları KAH, pulmoner kanama, PDA, İVK ve prematürel retinopatisidir. Hava kaçakları (pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem), havayolu zedelenmesi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, periventriküler kanama, periventriküler hemorajik infarkt, nörogelişimsel gerilik, sepsis, pnömoni ve ölüm görülebilecek diğer komplikasyonlardır (67,125).

2.3.8.1. Kronik akciğer hastalığı (KAH)

A-) Tanım

Bronkopulmoner displazi olarak bilinen KAH ilk kez 1967'de Northway tarafından tanımlanmıştır. Postnatal 28. gün veya postkonsepsiyonel 36. haftada ventilatör veya oksijen bağımlılığı devam eden bebeklere BPD tanısı konur (126). BPD erken doğan bebeklerde görülen akciğer dokusunda yangı, fibrozis ve alveollerde gelişim duraklaması ve/veya bozukluğu sonucu gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır (127). İlk tanımlamalar mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi alan bebeklerin klinik, radyolojik ve patolojik akciğer değişikliklerine göre yapılmıştır. Buna göre BPD klinik ve radyolojik olarak dört evreye ayrılmıştır (128):

Evre 1 (1-3 gün): Klinik olarak RDS bulguları vardır. Akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları izlenir.

Evre 2 (4-10 gün): Klinik olarak oksijen ihtiyacında artma, çekilmeler ve raller vardır. Akciğer grafisinde hava bronkogramları, opak sahalar, genellikle interstisyel hava izlenir. Akciğer hacminde azalma vardır.

Evre 3 (10-20 gün): Klinikte oksijen bağımlılığı devam eder. Grafide aşırı havalanmanın olduğu kistik alanlar ve atelektazik alanlar birlikte izlenir.

Evre 4 (>30 gün): Kronik akciğer hastalığı bulguları; fiçı göğüs, ekspiratuar hışıltı ve raller vardır. Grafide konsolidasyon ve aşırı havalanma, düzensiz fibröz bantlar ve kalpte büyüme vardır.

Bu radyolojik bulgulara ek olarak; en az üç gün yardımcı solunum desteği gereksinimine yol açan solunum yetmezliği bulguları varlığında, gebelik yaşı 32. gebelik haftası ve üzerindeki erken doğanlarda doğumdan sonra 28. günde, gebelik yaşı 32. gebelik haftasından küçük erken doğanlarda döllemeden sonra 36. gebelik haftasında devam eden oksijen bağımlılığı tanıma eklenmiştir (128). Halen birçok yenidoğan sağlığı ve hastalıkları uzmanı bu tanımlamayı kullanmaktadır.

BPD; RDS'li, mekanik ventilatör ve oksijen tedavisi uygulanan preterm bebeklerde, bu tedavilere bağlı gelişen akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır. Fakat başlangıçta hafif akciğer hastalığı olan, çok küçük bebeklerde de görülmesi ile tanımlama yeniden düzenlenmiştir (129,130).

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Nadir Görülen Hastalıklar Bölümü'nün desteklediği çalışmalarla günümüzde geçerli olan BPD tanımı yapılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (129)

En az 28 gün süreyle >% 21 oksijen tedavisi alma ve süregelen solunum sıkıntısına ek olarak; *Hangisi daha önce olursa		
	Gebelik yaşı <32 hafta	Gebelik yaşı ≥32 hafta
Değerlendirme zamanı:	Döllenme sonrası yaş 36. hafta veya taburculuk (hangisi önce gelirse)	Döllenme sonrası yaş >28 gün ve <56 gün veya taburculuk (hangisi önce gelirse)
BPD şiddeti:		
Hafif	Oda havası solumak	Oda havası solumak
Orta	<%30 oksijen gereksinimi	<%30 oksijen gereksinimi
Ağır	≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi	≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi

Günümüzde gelişen teknoloji ile doğru orantılı olarak RDS'den kurtulup yaşayan bebeklerin sayısında ve buna paralel olarak da KAH sıklığında artış olmuştur. RDS geçiren bebeklerin % 40'ında, doğum ağırlıkları 1500 gramın altında olan bebeklerin % 40'ında KAH gelişmektedir (131). Genel olarak, yaşamın ilk haftasından itibaren düzelmeyen RDS'li bebeklerde KAH gelişebileceği'nden şüphe edilir (30).

B-) Epidemiyoloji

BPD sıklığı tanıma göre değişkenlik göstermektedir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli çalışmasında doğum ağırlığı 500-1500 gram arası değişen prematüre bebeklerde döllenme sonrası 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık % 3 ile % 43 arasında değişmektedir (132).

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)'nin 1997-2002 yılları arasında 18000 çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekte yaptığı çalışmaya göre doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığı artmaktadır. BPD 36. gebelik haftasında oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanmış ve buna göre sıklık % 25 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki doğum ağırlığına göre BPD görülme sıklığı Tablo 6'da gösterilmiştir (133).

Tablo 6. Doğum ağırlığına göre bronkopulmoner displazi sıklığı (133)

Doğum ağırlığı (gram)	Sıklık (%)
1251-1500	6
1001-1250	14
751-1000	33
501-750	46

1994-2002 yılları arasında, altı yenidoğan ünitesinde yapılan geçmişe dönük kohort çalışma sonuçlarına göre BPD sıklığı, 33. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde %12 olarak saptanmıştır (252). Ağır BPD oranında, yenidoğan ünitelerindeki bakım ve tedavilerdeki düzelmelere (doğum öncesi dönemde steroid, doğum sonrasında surfaktan, yoğun ventilatör ve oksijen tedavisinden kaçınma gibi) bağlı olarak azalma izlenmiştir. Ancak, Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde, başlangıçta akciğer hastalığı hafif olan çok küçük (28. gebelik haftasından küçük) bebeklerde görülen, daha ılımlı seyreden akciğer hasarı tanımlanmış, bu bebeklerde gelişen bu tablo “yeni BPD” olarak isimlendirilmiştir. (134,135)

C-) Patofizyoloji

Surfaktan tedavisinden önceki dönemlerde BPD'nin baskın patolojik bulgusu hava yolu hasarı, yangı ve fibrozis idi. Son zamanlarda ise BPD'den ölen bebeklerin akciğer patolojilerinde daha az fibrozis ve daha fazla tek tip inflasyon izlenmektedir. Büyük ve küçük hava yollarında belirgin epitelyal metaplazi, düz kas hipertrofisi ve fibrozis olmaksızın az sayıda, septasyonu azalmış ve genişlemiş alveoller vardır. Ayrıca akciğer mikrovaskülarizasyonda da azalma izlenir. Yaşayan bebeklerin akciğer biyopsi örneklerinde de benzer şekilde alveolarizasyonda azalma vardır (136,137).

Tablo 7. Eski ve yeni bronkopulmoner displazi patolojisindeki farklar (129)

Surfaktan öncesi “eski BPD”	Surfaktan sonrası “yeni BPD”
Atelektatik ve aşırı havalanma alanlarının birlikteliği	Daha az heterojen bölgesel değişimler
Hava yolu epiteli hasarı ağır	Hava yolu epiteli hasarı önemsiz düzeyde (hiperplazi, skuamöz metaplazi gibi)
Hava yolu düz kas kalınlaşması artmış	Hava yolu düz kaslarında hafif kalınlaşma
Yaygın fibroproliferasyon	Hafif fibroproliferatif değişiklikler
Pulmoner arterlerde hipertansif yeni şekillenmeler	Azalmış ve şekli bozulmuş arterler
Alveolarizasyonda ve yüzey alanında azalma	Az sayıda, genişlemiş ve basitleşmiş alveoller

D-) Klinik seyir ve prognoz

Birçok bebek 2-4 ayda iyileşir. Solunumsal işlevler düzeldikçe CPAP’ten oda havası ile yeterli oksijenasyon sağlanana kadar yardımcı yapay solunum gerekmeden sadece oksijen desteğine geçilir. Ağır BPD’li bazı bebekler uzun süre ventilatöre bağlı kalır. Genelde bu süre 4-6 haftadan sonra klinikte akut bozulmayı izleyen yeniden ventilasyon ihtiyacı gelişimi şeklinde olur. Bu ağır etkilenen bebeklerde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişir. Artmış akciğer damar direnci, akciğerlerin lenfatik direnancının bozulmasına ve interstisyel ödeme neden olur. Bazı olgularda akciğer damarları ve sistemik damarlar arasında anastomoz gelişir ve pulmoner hipertansiyon daha da artar (138).

Tablo 8. Bronkopulmoner displazide uzun ve kısa dönem sonuçlar

Yenidoğan dönemi	Uzun dönem
Uzamış mekanik ventilasyon ve oksijen gereksinimi	Geç dönemde artmış ölüm oranları
Hava yolu aşırı duyarlılığı	Bozulmuş kalp-akciğer işlevleri
Pulmoner hipertansiyon	Azalmış egzersiz toleransı
Sistemik hipertansiyon	Nörogelişimsel gerilik
Hastanede kalış süresinde uzama	Sık hastaneye yatışlar
Büyüme geriliği	Büyüme geriliği

E-) Tedavi

Tedavide sıvı kısıtlaması, diüretik tedavisi, yeterli oksijen desteğinin sağlanması, kalorinin artırılması, bronkodilatatörler ve steroid tedavileri önerilmektedir. Büyüme takip edilmelidir, çünkü iyileşme akciğer dokusunun büyümesine ve akciğer damar

yataklarının yapılanmasına bağlıdır. Büyüme için ek kalori (24-30 kalori/ml formula) ve protein (3-3,5 gr/kg/gün) sağlayan besin desteği gereklidir.

2.3.8.2. Pulmoner kanama

Prematürite, RDS, asfiktik doğum, pnömoni ve PDA pulmoner kanamaya eğilim yaratır. RDS'de pulmoner kanama genellikle 1 ve 3. günler arasında, % 5'in altında görülen nadir bir komplikasyondur. Sürfaktan uygulanmaya başlandıktan sonra 12 yıllık sonuçlar değerlendirilmiş ve surfaktan verilen bebeklerde yaklaşık % 50 oranında daha fazla pulmoner kanama geliştiği gözlenmiştir (139). Pulmoner kanamanın, duktus arteriyozusun açık kalmasına bağlı pulmoner kan akımının artması ile gelişebileceği tezi tartışmalıdır (139). Eksojen surfaktan tedavisi sonrasında akciğer kompliyansı artışı takiben ventilatör parametrelerinde yeterince azaltma yapılmaması ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Etyolojide surfaktan tedavisi ile ilişkisi olabilmesine rağmen tedavisinde de surfaktan kullanılabilir (140).

2.3.8.3. Pnömotoraks ve pulmoner hava kaçakları

Akciğerlerdeki ileri derecede distandü alveollerin yırtılması sonucu intra alveoler havanın perivasküler adventisya içinde birikmesi ve interstisyumda toplanması pulmoner interstisyel amfizeme, hilusa doğru ilerliyerek mediastinal boşluğa yayılması pnömomediastinuma (Sıklıkla boyundaki yumuşak dokular boyunca ilerleyen cilt altı amfizemi oluşturur. Ciltaltı amfizemin varlığı pnömomediastinum için tanı koydurucudur), buradan veya plevra boşluğuna komşu alveollerin rüptürü sonucu plevral boşluğa geçmesi pnömotoraksa yol açar (115,120).

Akciğerlerde kompliyansın yetersiz olduğu RDS'li bebeklerde pnömotoraks insidansı diğer bebeklere göre daha yüksektir. Ventilatör tedavisi sırasında yüksek inspiryum doruk basıncı (PIP) ve PEEP uygulanması pnömotoraks riskini artırır (1,115).

Sürfaktan uygulamasında belki de en başarılı sonuç pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizemde azalma olmasıdır (141,142). Bu sonucu elde etmek ise ancak bebeğin tedaviye verdiği yanıtın çok iyi ve yakından izlenmesi ile tedavi gereksinimlerinin bebeğe zarar vermeyecek şekilde ayarlanması ile mümkündür.

2.3.8.4. Prematürite retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi vasküler ve avasküler retina bileşiminde olan normal anjiogenezin duraklayıp, retinal iskemiye sekonder olarak kan damarlarının anormal proliferasyonu ile karakterize bir durumdur (143).

İlk defa 1942 yılında Terry, prematüre doğum ile retrolental fibrovasküler doku büyümesinin ilişkisine değindi. 1950'lerde yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi ile prematüre retinopatisi gelişimi sıklığının arttığı görülmüş ve oksijen kullanımı kısıtlanmıştır. Bunun sonucu olarak ciddi ROP sıklığı azalmış; olumsuz nörogelişimsel sonuçlar artmıştır. Son 20 yılda ise devamlı olarak arteriyel oksijen basıncının izlenmesine rağmen, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı arttığından ROP olguları daha sık görülmeye başlanmıştır (144,145).

Tablo 9. ROP gelişiminde suçlanan risk faktörleri (254)

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması	Kan transfüzyonu
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu	İntrakraniyal kanama
Kardiyorespiratuvar problemler	Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni	İntraventricüler kanama
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz	Erken eritropoetin kullanımı
Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi	Bronkopulmoner displazi
Sepsis/menanjit, sistemik mantar enfeksiyonları	

Uluslararası sınıflandırma sistemi aşağıda belirtilen 3 klinik parametreyi temel almaktadır (253):

1-Hastalığın yerleşim durumu (zon)

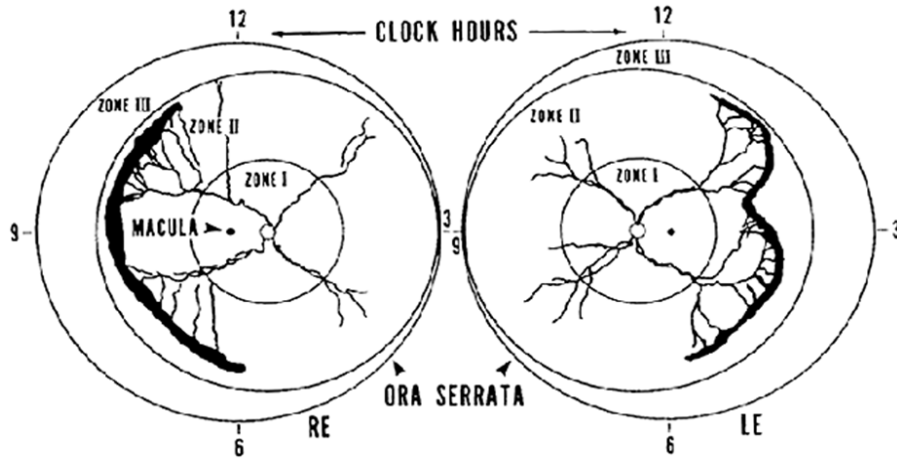
2-Hastalığın vasküler proliferasyon derecesi (evre)

3-Hastalığın yayılım derecesi (saat kadranı)

Zon 1: Merkezi optik disk olan, yarıçapı disk makula mesafesinin 2 katı olan dairesel bir alandır.

Zon 2: Zon 1 sınırından başlayan, nazalde ora serrataya temporalde anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alandır.

Zon 3: Temporal ora serratada sonlanan yarımay şeklinde alandır.



Şekil 10. Prematüre retinopatisi; hastalığın zonlarının şematik gösterilmesi

Sınıflama:

Tablo 10. Vasküler proliferasyona göre ROP evreleri (146)

EVRE	
Evre I	Demarkasyon hattı, vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran hattır.
Evre II	Sırt (ridge), hacmi olan, yüzeyden kabarık bir yapı şeklinde gözlenir.
Evre III	Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması, sırttan vitreusa veya retinanın yüzeyine yayılım gösteren ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon vardır.
Evre IV	Subtotal retina dekolmanı
Evre V	Total retina dekolmanı

Evre I ve II olguların %90'ında, evre III olguların %50'sinde kendiliğinden gerileme ve iyileşme görülmektedir. Plus hastalık gelişmişse tedavi edilse dahi %50 oranında ağır görme kusurunun gelişme riski vardır. Bu nedenle erken tarama, tanı ve tedavi açısından çok önemlidir (147,148).

Tarama kapsamına alınacak bebekler; American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve Strabismus kriterlerine göre 1500 gr ve altında veya 28 hafta ve altında doğan veya 1500 gr ve üzerinde doğup klinik problemleri olanlar (uzun süre oksijen almış veya perinatal hipoksik iskemik zedelenme düşünülen bebekler) retina uzmanı ve pediatrik oftalmolog tarafından fundus muayenesi yapılmalıdır. Muayene zamanı postkonsepsiyonel 32. gebelik haftası veya postnatal 5-6 haftadır. Retina gelişimi bebek 40 haftalık oluncaya kadar takip edilmelidir (149).

Kriyoterapi için uygun görülen zamanlama eşik hastalık tespitinden sonraki 72 saat olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda diod laser fotokoagülasyon da uygulanmaktadır (149).

ROP'un önlenmesi, prematüre doğum ve sonrasında görülen sorunların engellenmesine bağlıdır. ROP'un oluşumunda tek başına oksijen suçlanamaz ve güvenli oksijen seviyeleri de henüz belirlenmemiştir. Bazı araştırmacılar tarafından ROP riski taşıyan bebeklerde antioksidan özelliğinden dolayı vitamin E kullanımı önerilmektedir, fakat etkinliği henüz kanıtlanamamıştır (150).

2.3.8.5. İntraventriküler kanama

İntraventriküler kanama ÇDDA'lı bebeklerde oldukça sıktır. Prematüre bebeklerdeki intrakraniyal kanamalarda temel patoloji subependimal germinal matriks içine kanamadır (151,152). Prematüre bebeklerde serebral kan akımının artması veya azalması (153,154), hiperkarbi, PDA, asfiksi, mekanik ventilasyon, kan basıncında ani oynamalar (151,155), hızlı volüm yüklenmesi, yoğun bikarbonat infuzyonu sonucu gelişen hipernatremi ve ozmolarite yüklenmesi, hipoksik iskemik hasar ve presipite vajinal doğum (151,152) gibi faktörler intraventriküler kanamada risk faktörleri olarak sayılabilir. Bu nedenle RDS'li bebekler İVK açısından yüksek risk taşımaktadır. RDS'li preterm bebekte, hipoksiye duyarlı fragil kapiller yatak, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik aktivite ve serebral kan akımı, kan basıncı ve kan volümü değişikliklerinin etkisiyle kolaylıkla İVK gelişebilir. İVK kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür. İVK'ların % 90'ı ilk 4 günde, geri kalan % 10 ise ilk haftada gerçekleşir (156).

Tanı kranial ultrasonografi ile konur. Ultrasonografiye göre Volpe evrelemesi aşağıdaki şekildedir (157).

Tablo 11. Germinal matriks kanaması (GMK) ve intraventriküler kanama ağırlığının ultrasonografi ile sınıflandırılması (158).

EVRE	
Evre I	GMK (İVK yok veya minimal parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin %10'undan az)
Evre II	İVK (parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin %10-50)
Evre III	İVK (parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin %50'sinden fazla, genellikle lateral ventriküller dilatedir)
Evre IV	İVK + İntraparankimal hemoraji

Klinik; asemptomatik seyir, yavaş ilerleyen tablo veya hızlı ilerleyen tablo şeklinde izlenebilir. İVK geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir, tek bulgu hematokrit düşüşü olabilir. Yavaş ilerleyen (saltatuvar) tabloda hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma ve anormal göz hareketleri görülebilir. Hızlı ilerleyen tabloda hastada saatler içinde koma tablosu gelişebilir. Konvülsiyon, deserebre postür, solunum düzensizliği, fontanelde gerginlik, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit imbalansı gibi bulgular da görülebilir (157).

Başlıca komplikasyonları periventriküler hemorajik enfarkt, posthemorajik ventriküler dilatasyon, serebellum kanaması, periventriküler lökomalazi, serebral palsi, nörogelişimsel gerilik ve ölümdür (159).

Tedavi genelde semptomatiktir. Posthemorajik hidrosefalide boşaltıcı lumbal ponksiyon, rezervuar veya ventriküloperitoneal şant gerekebilir. Şiddetli İVK'lar ve/veya periventriküler kistik lezyonlar kötü prognozu gösterir (159).

Intraventriküler kanama tedavisinde primer amaç korunmadır. Öncelikle prematüre doğumlar önlenmeye çalışılmalı, bu amaçla yüksek riskli gebelerin yakın takibi ve gerektiğinde gelişmiş merkezlere inuterotransportu yapılmalıdır. Erken doğum eylemi olan gebelere antenatal glukokortikoid uygulaması RDS'nin şiddetinde azalmaya neden olur. Bu da postnatal İVK sıklığında azalma ile sonuçlanır. Yapılan bir çalışmada antenatal steroid alan annelerin bebeklerinde İVK sıklığının 2-3 kat düşük olduğu gösterilmiştir (160).

2.3.8.6. Patent duktus arteriyozus

Duktus arteriozus pulmoner arter ile inen aorta arasında sol subklavian arter'in 5-10 mm distalinden başlayan bir kanal olup fetal hayatta sağ ventrikülden gelen kanın

büyük kısmının aortaya geçişini sağlar. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozusa sık rastlanır. Term bebeklerde daha nadirdir. Term bebekte duktus arteriyozusun normal kapanması iki basamakta oluşur. Doğumdan hemen sonra genellikle 12-29 saat içinde fonksiyonel kapanma gerçekleşir. Daha sonra 2-3 hafta içinde duktus kalıcı olarak kapanarak ligamentum arteriyozusa dönüşür. Çok küçük olmayan preterm bebeklerde de RDS yoksa kapanma termdeki gibidir. %90'dan fazla bebekte 60. saatte duktus kapanmıştır. Duktus 2500 ile 5000 canlı doğumda bir vakada açık kalmaktadır. Bu oran prematürelere 8:1000'e çıkmaktadır. Doğum ağırlığı 1750 gr'ın altında doğanların %45'inde, 1200 gr'dan küçük olanların ise %80'inde PDA görülmektedir. Sıklığı etkileyen önemli bir faktör de RDS varlığıdır. Gebelik yaşı 30 haftadan büyük olan prematürelere RDS yoksa ilk 3-4 günde çoğunun duktusları kapanırken, RDS'li olanların %10 kadarında PDA bulunmaktadır (161). Preterm bebekte başlangıçtaki fonksiyonel kapanma genellikle olmaz ve ilk günlerde pulmoner vasküler direncin düşmesi duktus üzerinde soldan sağa şantın artmasına sebep olur.

Duktus arteriyozusun Prematüre bebeklerdeki kapanmama sorunu ve başlangıçtaki kapanma durmu pek çok araştırmacının ilgi konusu olmuştur. İmmatür duktus, prostoglandinlerin vazodilatör etkilerine karşı çok hassas olmasına rağmen oksijenin vazokonstrüktör etkisine daha az hassastır. Duktus olgunlaştıkça, gebeliğin ileri haftalarında oksijene daha duyarlı, prostoglandinlere daha az duyarlı hale gelir. Dolayısıyla oksijen konsantrasyonundaki belirgin artış term bebekte duktus arteriyozusun tam kapanmasını indüklerken, preterm bebekte böyle olmayabilir. Üstelik prostoglandin düzeyleri term bebekte daha hızlı azalır, bu da duktusun kapanmasını kolaylaştırır. Preterm bebeklerde pulmoner vasküler kaslar daha az gelişmiştir, pulmoner vasküler direnç daha düşüktür ve geniş çaplı şantlar çabucak gelişebilir (162).

Ek olarak pulmoner kapiller geçirgenlik daha fazla olabilir, bu da pulmoner kan akımındaki artışlara cevap olarak daha fazla ödem oluşmasına sebep olabilir. Ayrıca immatür alveoler sıvı akışına karşı daha hassas olabilir. Belirtilen sebeplerle duktus arteriyozus üzerindeki orta derecede bir soldan sağa şant preterm bebekte term bebeğe göre akciğer fonksiyonları açısından daha önemlidir (162).

Preterm bebekte geniş duktus arteriyozus respiratuar distres sendromunun iyileşme döneminde, yani birkaç gün sonra ortaya çıkar. En erken belirti genellikle

solunum desteği ihtiyacındaki artıştır. Surfaktan tedavisinin yaygın kullanımı RDS'nin ağırlığını azaltmıştır, ancak patent duktus arteriyozusun semptomları daha erken oluşmaya başlamıştır. Surfaktan alveolleri açık tutar, dolayısıyla oksijenizasyonu d¼zeltir ancak pulmoner vask¼ler direncin daha çabuk d¼řmesine sebep olur. Nabızlar belirginleşir ve nabız basınçları genişler. Diyastolik basınçlar sıklıkla d¼řer. Karaciğer b¼y¼r, prekordiyum hiperaktiftir. Üf¼r¼m daha b¼y¼k bebeklerdeki gibi klasik olarak sol infraklavikuler b¼lgede s¼rekli üf¼r¼m şeklinde değildir. Preterm bebeklerde üf¼r¼m daha çok sol sternal kenarda duyulur ve sistolik özelliği daha belirgindir, bazen S3 gallop duyulabilir. G¼đ¼s radyogramında sol ventrik¼l ve sol atriyumda genişleme ve interstisyel ve alveolar ødem izlenir ancak tanının kesinleştirilmesi ve ağırlığın değerlendirilmesi için ekokardiyografi gereklidir (162). Semptomatik PDA'lı bebeklerde sıvı kısıtlaması ve bazen di¼retikler yararlı olur. PEEP değerinin arttırılması PDA üzerindeki soldan sağa şantı azaltabilir, solunum fonksiyonlarını d¼zeltmek amacıyla yapılan FiO₂ ve basınç arttırmaları ise KAH gelişme riskini artırır. Konservatif tedavi ile ilk 24 saatte d¼zelmeyenlerde indometazin veya ibuprofen tedavisi verilir. Trombositopeni, y¼ksek serum kreatinin d¼zeyi, intraventrik¼ler kanama ve belirgin gastrointestinal kanaması olan bebeklerde indometazin kontrendikedir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı vakalarda cerrahi ligasyon gerekebilir (162).

2.3.9. Respiratuar distres sendromunun tedavisi

2.3.9.1. Respiratuar distres sendromundan korunma

Respiratuar distres sendromunun oluşmasını engellemenin en iyi yolu premat¼r doğumların ønlenmesidir. Bu da iyi bir prenatal takip ile m¼mk¼nd¼r. RDS'ye y¼nelik m¼dahale doğum øncesinde başlar. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile ocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı perinatal takımın birer parçasını oluşturur ve ortak hareket ederek anne ve bebek sağlığına y¼nelik yararlı olabilecek kararları verirler. Preterm doğum tehlikesi fark edildiğinde genellikle antenatal steroid uygulaması veya annenin uygun merkeze transferi için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır. Antenatal kortikosteroid tedavisi m¼mk¼n olduğunca verilmeye çalışılmalı, doğumun uygun şartlarda gerçekleşmesi sağlanırken, hem antenatal hem perinatal de asfiksi engellenmelidir.

Doğum eylemi sırasında surfaktan sekresyonu arttığı için düşük riskli fetüslere 39. gebelik haftasından önce elektif sezeryan uygulanmamalıdır (163).

2.3.9.1.1. Preterm doğumdan korunma

Preterm eylem riski olan gebeliklerde genel olarak kabul edilen görüş uygun tokolitik tedavi verilmesi, gerekirse enfeksiyon tedavisi, fetal monitörizasyon ile yakından izlem yapılması, asfiksini önlenmesi ve uygun zamanda antenatal steroid uygulamasıdır. Tokolitik tedavi ile hem antenatal steroidin etki etmesi için zaman kazanılırken hem de annenin uygun merkeze transferi mümkün olabilir (164,165). 27. gebelik haftasından küçük bebeklerin üçüncü düzey yenidoğan ünitesi olan merkeze transferi sağlandığında ölüm oranlarının yarı yarıya düştüğü bilinmektedir (166,167).

Günümüzde iki önemli yaklaşım vardır;

1. Amniyotik sıvı örneklerinin antenatal incelenmesi ile RDS riskini önceden belirlemek
2. Prematüre doğum yapacak kadına fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için antenatal glukokortikoid tedavisi uygulamaktır (168).

Preterm erken membran rüptüründe anneye antibiyotik verilmesi preterm doğum riskini azaltacaktır. Ancak antibiyotiğin seçimi (amoksisilin klavulanat veya eritromisin) konusunda görüş birliği henüz mevcut değildir (169).

2.3.9.1.2. Antenatal kortikosteroid tedavisi

Kortikosteroidler akciğer fibroblastlarından “Fibroblast Pnömosit Faktör” salınımını artırır. Bu faktör Tip II pnömositlerde surfaktan fosfolipidlerinin sentezini uyarır. Steroidler aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak surfaktan proteinlerini artırır (170). Prenatal steroid tedavisi ayrıca neonatal mortalite, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, enfeksiyöz morbidite, solunum desteği ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimini azaltır. Doğumdan 12-36 saat önce anneye verilecek steroidin RDS gelişme riskini % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (26). Tek doz antenatal steroid tedavisinin anne veya bebekte önemli bir yan etki yaratmadığı bilinmektedir. 2006 yılında yapılan bir metaanalizde 21 çalışma değerlendirilmiş ve

antenatal kortikosteroidlerin annenin ölüm riskini veya puerperal sepsis, koryoamnionit riskini artırmadığı; tedavi verilen grupta ölüm oranının % 31, RDS oranının % 31, serebroventriküler kanama oranının % 46 ve nekrotizan enterokolit oranının % 54 azaldığı görülmüştür (171). Glukokortikoid tedavisi ayrıca ekzojen surfaktan, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimini de azaltmaktadır (172).

Fetal akciğer maturasyonu için günümüzdeki en önemli kanıta dayalı uygulama 23-35. gebelik haftaları arasında preterm eylem riski olan gebelere prenatal steroid tedavisinin uygun dozda ve sayıda (tek kür) verilmesidir. Ayrıca gestasyon yaşı 35-38 hafta arasında, elektif doğum planlanan, fetal akciğer immatüritesinin kanıtlandığı yüksek riskli gebeliklerde de kullanılması düşünülebilir (169,171).

Antenatal steroidlerin kullanımının gerekliliği konusunda görüş birliği oluşmuş olmasına rağmen hangi tip kortikosteroid kullanılacağı, dozu, kullanma zamanı ve uygulama yolu konuları halen tartışmalıdır. Hem betametazon hem deksametazon fetal akciğer matüritesini artırmak için kullanılabilir. 2008 yılında yayınlanan bir metaanalizde (173) antenatal deksametazon uygulamasının betametazon ile karşılaştırıldığında intraventriküler kanamayı azalttığı, ancak hastanede yatış süresini uzattığı izlenmiştir. Başka bir çalışmada ise, oral antenatal deksametazonun intramüsküler deksametazonla karşılaştırıldığında neonatal sepsis riskini artırdığı gösterilmiştir (174). Gözlemsel kohort çalışmalarında deksametazon kullanılan annelerin bebeklerinde kistik periventriküler lökomalazinin daha fazla olduğu bildirilmiştir; ancak 2008 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde bu grupta daha az intraventriküler kanama olduğu görülmüştür (173). Dolayısıyla antenatal steroidin çeşidi konusunda kesin öneri yapılamamaktadır.

Standart antenatal steroid tedavisi 24 saat arayla iki kez 12 mg betametazon intramüsküler olarak veya 12 saat aralarla dört kez 6 mg deksametazon intramüsküler olarak uygulanması şeklindedir. Doğumdan 24 saat önce verildiğinde faydasının en fazla olduğu bilinmektedir, bununla birlikte doğuma daha az süre kaldığında da faydalı olduğu gösterilmiştir. En uygun doğum zamanı antenatal steroid tedavisi başladıktan 24 saat sonra ve yedi gün içinde olmasıdır (169,171).

Antenatal steroidlerin kullanımının üzerinden bir hafta veya daha fazla süre geçmiş ise etkisinin azacağı bilindiğinden haftalık doz tekrarının faydalı olabileceği

düşünülmüştür. Ancak tekrarlayan dozların, RDS şiddeti ve insidansı üzerinde sadece hafif iyileşme sağlarken; daha düşük doğum ağırlığı ve baş çevresi küçülmesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. 2007 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde (175) ek kür antenatal steroid tedavisinin rutinde önerilemeyeceği bildirilmiştir; ancak daha sonra yayınlanan geniş randomize çalışmada ikinci bir kurtarma kürünün faydalı olabileceği bildirilmiş ve RDS'nin yaratacağı risklerin, uzun dönemde gelişmesi muhtemel yan etkilerden daha fazla olduğu düşünülüyorsa ikinci bir kür verilmesinin düşünülebileceği belirtilmiştir (176).

2.3.9.1.3. Doğum odası stabilizasyonu

1) Risklerin tanımlanması ve uygun takımın hazırlanması

a. Yüksek riskli bir prematüre bebeğin canlandırması birden fazla takım elemanının aktif olmasını gerektiren zor bir durumdur. Takım lideri tarafından doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde uygulanması sağlanmalıdır.

b. Canlandırma işleminde bulunacak sağlık personelin Neonatal Resüsitasyon Programı (NRP) sertifikası olmalıdır.

c. Doğum öncesi gebelik ile ilgili bilgi sahibi olunmalı ve riskler önceden tanımlanmalıdır.

d. Her ünitenin canlandırmada gerekli olabilecek malzemelerin yazılı olduğu (NRP ile uyumlu) ve kontrol edildiği bir listesi olmalıdır (177).

Perinatal asfiksünün önlenmesi RDS görülme sıklığını ve ağırlığını azaltır, çünkü asfiksi, hipoksi ve asidoza neden olur; bu da surfaktan sentezini azaltır. Ayrıca kapiller damarlardan alveol içine sıvı geçişi olması surfaktan fonksiyonunu engelleyebilir. Perinatal asfiksi, intrauterin eylem sırasında, doğum esnasında ya da erken postnatal dönemde gelişebilir. Riskli vakaların tanınması ve risk faktörlerinin elimine edilmesi, riskli hastaların perinatal merkezlere refere edilmesi, perinatal asfiksünün önlenmesinde temel yaklaşımlardır. Asfiktik doğan veya asfiksi riski yüksek olan bebekte zamanın iyi kullanılması önemlidir. Deneyimli ellerde derhal başlatılan resüsitasyonla oksijenizasyon sağlanır ve dolaşım düzenlenerek hasarın daha ileri boyuta taşınması engellenir (69).

Çok düşük doğum ağırlıklı, asfiksi ve RDS gelişme riski yüksek olan bir prematüre bebekte RDS tedavisi doğum odasında başlar. Doğum odasında radiant ısıtıcı, oksijen ve hava karıştırıcısı ve pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP, PEEP, IPPV) yapılabilen cihazlar ve nabız oksimetre bulunması gerekir.

Prematüre bebekte yaşamın ilk 15 dakikası, akciğer zedelenmesinin en önemli bölümünün gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde prematüre akciğerin barotravma, volütravma ve oksitravmadan korunması RDS tedavisinin temelini oluşturur.

Günümüzde 28. gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerin hipotermiden korunması için radiant ısıtıcı altında kurulanmadan boyuna kadar plastik bir poşet içine konulması, sarılması ve başlarına başlık giydirilmesi önerilmektedir (178).

Preterm bebeğin doğumunu takiben hızlıca radiant ısıtıcı altına alınıp müdahalelerinin başlatılabilmesi için hemen kordun klemlenmesi kabul görmüş bir uygulamadır, ancak preterm bebeğin kan hacminin yarısının plasentada olduğu düşünüldüğünde bu uygulamanın doğruluğu sorgulanmaya başlanmıştır.

Plasental transfüzyon RDS riski olan bir prematüre bebekte resüsitasyonun ilk basamağıdır. Kordun geç klemlenmesi daha yüksek hematokrit değerine, daha az transfüzyon ihtiyacına, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda nekrotizan enterokolit ve intraventriküler kanama gelişmesine imkan sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 sn (180 saniyeye kadar olabilir) anne seviyesinden düşük tutularak plasentofetal transfüzyona izin verilmelidir. Bebeğin resüsitasyonu gibi acil durumlarda kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması da aynı etkiyi gösterebilir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (177).

Stabilizasyon sırasında bebek hiperoksiden korunmalıdır. Doğum odasında nabız oksimetre bulundurulması hem hiperoksiden korunmayı hem de kalp tepe atımının sürekli monitorizasyonunu sağlar. Prematüre bebeğin resüsitasyonunda % 100 oksijen kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Term ve terme yakın bebeklerde % 100 oksijen kullanılmasının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (179). Preterm bebeklerde saf oksijen kullanımı sonucu iki saat sonra serebral kan akımında % 20'ye yakın azalma olabilmekte ve bu bebeklerin alveolar/arteriel oksijen gradientleri, oda havasında resusite edilenlere göre daha kötü olabilmektedir. Gebelik haftası 32 haftadan küçük bebeklerde resusitasyona % 30 oksijen ile başlanması ve nabız

oksümetredeki kalp hızına göre düzenlemeler yapılması gerekir. Geçiş döneminde preterm bebeklerde normal oksijen saturasyonları % 40-60 arasında olabilir, değerler 5. dakikada % 50-80 ve 10. dakikada % 85'in üzerinde olmalıdır. Stabilizasyon sonrası oksijen saturasyonları % 85-92 arasında tutulmalıdır (169).

Spontan solunumu yeterli olan prematüre bebeklere öncelikle nazal prong ve maske ile uygulanacak 5-6 cm H₂O sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP), oksijen ihtiyacı olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlar. Eğer solunumu yetersiz ise aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon uygulamakansa desteklenmiş inflasyon kullanılması düşünülmelidir. T parçalı canlandırıcı ile CPAP ve PPV uygulanması mümkündür. T parçalı canlandırıcı kullanımı, kendi şişen balon kullanımına tercih edilmelidir, zira kendi şişen balonda PEEP sağlanamamakta ve verilen PIP değerleri ölçülememektedir. Pozitif basınçlı ventilasyona gereksinim gösteren bebeklerde yüksek inspiratuar basınçtan ve tidal hacimden kesinlikle kaçınılmalıdır (180). Entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyona cevap vermeyen ve surfaktan verilmesi gereken bebeklere uygulanmalıdır.

Tablo 12. Doğum sonrası hedeflenen oksijen saturasyon değerleri

Doğum sonrası	Hedeflenen saturasyon
1.dakika	% 60-65
2.dakika	% 65-70
3.dakika	% 70-75
4.dakika	% 75-80
5.dakika	% 80-85
10.dakika	% 85-95

2.3.9.1.4. Destek tedavisi

Respiratuar distres sendromu tedavisinde genel prensipler hastanın metabolik ve kardiyorespiratuar dengenin, yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonunun ve surfaktan replasman tedavisinin sağlanmasıdır.

Hipotermi ve hipotansiyon önlenmeli, uygun sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalı ve hacim yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Hasta nemlendirilmiş kuvöz içinde vücut ısısı 36.5-37.5°C arasında tutulmalı ve 70-80 ml/kg/gün intravenöz sıvı tedavisi ile başlamak yeterlidir. Çok immatür bazı bebeklerde başlangıçta bu miktardan daha fazla sıvı başlamak gerekebilir. Sıvı ihtiyacı serum sodyum düzeyi ve vücut ağırlığına göre her bebek için bireysel olarak ayarlanmalıdır. Hayatın ilk günlerinde sodyum alımı

kısıtlanmalı, diürez başladıktan sonra sıvı dengesi ve elektrolit düzeyleri kontrol edilerek sodyum alımı başlatılmalıdır. Büyüme geriliğinden korunmak amacıyla hayatın ilk gününden itibaren parenteral nutrisyon başlanmalı ve tolere edildiği takdirde hızlı bir şekilde 3.5 gr/kg/gün protein, 3 gr/kg/gün lipid düzeylerine çıkarılmalıdır. Bütün pretermlere doğumdan itibaren yeterli enerji ve beslenme sağlanması için erken total parenteral beslenme ve mümkün olan en kısa sürede minimal enteral beslenme başlanmalıdır (177).

Doku perfüzyonunun azaldığı ile ilgili kanıtlar olması durumunda arteriyal hipotansiyonun tedavi edilmesi gerekir. Hipotansiyon tedavisinde öncelikle vazopresör ilaçlar kullanılmalı, hacim genişletici kullanırken daha dikkatli olunmalıdır. PDA'nın medikal tedavisinde indometazin ve ibuprofen eşit derecede etkilidir, yan etkisi daha az olduğundan ibuprofen ilk tercih.

Solunum destek tedavisi alan prematürelerin hemoglobin düzeyleri normal limitler içinde tutulmalıdır. Bu limitler ilk haftada 12 gr/dl, ikinci haftada 11 gr/dl, sonrasında da 9 gr/dl üzerinde olmalıdır (177).

RDS ve pnömoni/sepsis ayırıcı tanısı kesin olarak yapılamayacağından ampirik antibiyotik (penisilin veya ampisilin ile aminoglikozid kombinasyonu) başlanmalıdır. Çok preterm bebeklerde antifungal profilaksi (flukonazol/nistatin) açısından her ünite kendi insidans ve risk faktörlerini göz önüne alarak kendi protokollerini geliştirmelidir. Gerekli hallerde midazolam ve fentanil infüzyonu ile sedasyon ve analjezi sağlanmalıdır.

Hastanın fizik muayene ve vital bulguları yakından izlenmelidir. Yaşamın ilk günlerinde günde en az iki kere vücut ağırlığı tartılmalı, aldığı-çıkarıldığı sıvı, kan gazı, kan şekeri ve elektrolit düzeylerine göre ventilatör parametreleri ve sıvı-elektrolit desteği ayarlanmalıdır (30,125,169).

2.3.9.1.5. Mekanik ventilasyon desteği

Mekanik ventilasyonun amacı alveolar ventilasyonu sağlayarak karbodioksiti vücuttan uzaklaştırmak, dokulara yeterli oksijen sağlamak ve solunum işini azaltmaktır (181). Eğer bebeğin yeterli solunum çabası ve etkili ventilasyonu varsa, yalnızca oksijen desteği yeterli olabilir. Oksijen desteği hood veya nazal kanül ile sağlanabilir. Bebeğe

kabul edilebilir bir solunum çabası ve yalnızca hafif hiperkarbi varsa nCPAP uygulanabilir. Nazal CPAP'in erken kullanımıyla, endotrakeal entübasyon geciktirilebilir veya önlenir. Endotrakeal entübasyonun oluşturduğu barotravmaya engel olabilmek amacıyla yapılan son çalışmalarda oldukça düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile nazal CPAP kullanımının RDS yönetiminde ilk basamak olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (182). Ancak azalmış solunum çabası, apne, hipoksemi ve hiperkarbi sözkonusu ise endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon yapılmalıdır.

Mekanik ventilasyonda amaç tüm solunum döngüsü boyunca akciğerleri açık tutmak, yeterli akciğer hacmi ve gaz değişimini sağlamaktır. RDS tedavisinde invaziv olmayan mekanik ventilasyon şekilleri, geleneksel ventilasyon modları veya yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV) tercih edilebilir (183).

Yenidoğan bebekte ventilatör kullanımı oldukça karmaşık ve invaziv bir işlemdir. Kullanan kişinin yenidoğanın normal akciğer fizyolojisini ve pulmoner hastalıkların patofizyolojisini, hem de spesifik ventilatörlerin temel mekanik prensiplerini iyi bilmesi gerekmektedir. Ventilatör tedavisinin başarısı iyi bir bilgi birikimi, iyi bir klinisyen ve hemşire grubu, iyi bir monitörizasyon ve laboratuvar imkanlarına bağlıdır (181).

Pozitif basınçlı ventilasyonda ventilatör parametreleri

- 1- PIP (zirve inspiratuar basınç)
- 2- PEEP (expiryum sonu pozitif basınç)
- 3- FİO₂ (inspire edilen havadaki O₂ miktarı)
- 4- Solunum Hızı
- 5- Solunum sabiti
- 6- TI ve TE (inspiryum ve expiryum zamanı)
- 7- İ:E (inspiryum ve expiryum sürelerinin oranları)
- 8- Dalga şekilleri
- 9- Akım hızı

Tüm ventilasyon modları akciğer hasarı yaratabilir. Erken dönemde oluşan akciğer hasarı kendini pnömotoraks veya pulmoner interstisyel amfizem şeklinde; geç dönemde oluşan akciğer hasarı ise kendini KAH şeklinde gösterir. Mekanik ventilasyon ile KAH ve nörogelişimsel sekeller arasındaki bariz ilişkinin farkedilmesinden sonra MV süresini kısaltmayı veya mekanik ventilasyon kullanım minimalizasyonunu hedefleyen girişimler gündeme gelmiştir; bunlar kısaca surfaktan ile beraber veya yalnız başına nCPAP veya NIPPV, INSURE yöntemi, permisiv hiperkapni, agresif kurtarma ve erken ekstübasyon ve kafein uygulaması şeklindedir (169,184).

Kafein tedavisi

Santral sinir sistemi stimulanı olan metilksantinler (aminofilin, kafein) uzun zamandır prematürite apnesinin tedavisinde ve MV'dan başarılı ekstübasyonu hızlandırmak için kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar sadece kısa dönem faydaları bilinirken CAP (Cafein for Apnea of Prematurity) çalışmasında uzun dönem faydalarına dikkat çekilmiştir (185). Bu geniş perinatal çalışmada <1250 gr, 2006 bebek hayatın ilk 10 gününde kafein veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Kafein gurubundaki bebekler bir hafta daha erken ekstübe edilmişler ve KAH insidansı daha düşük bulunmuştur. Kafein gurubunda tedavi sırasında geçici bir kilo kaybı izlense de 18 aylık takiplerinde ölüm, nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsiye daha az rastlanmıştır. Alt grup analizlerinde mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerden daha erken kafein başlananların daha fazla fayda gördükleri kanaatine varılmıştır (185).

Kafein RDS'li küçük preterm bebeklerde ekstübasyonu hızlandırmak için rutin bakımın bir parçası olmalıdır ve ventilasyon ihtiyacı riski yüksek olan, nCPAP veya NIPPV'de takip edilen <1250 gram tüm bebeklere başlanmalıdır (186).

Permisiv hiperkarbi

Erken ekstübasyonu hızlandırmak için mekanik ventilasyondan kurtarma aşamasında yüksek CO₂ değerlerinin tolere edilmesi denenmiştir. Her ne kadar klinik deneylerde elde edilen bilgiler kısıtlı ise de, klinisyenler MV süresini kısaltmak için bu yöntemi kullanma eğilimindedir. Avrupa çalışma gurubunun raporunda da, MV süresini kısaltmak için, pH>7.22 olacak şekilde orta dereceli hiperkarbinin tolere edilebileceği bildirilmiştir (169,187).

Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (nasal intermittent positive airway pressure, NIPPV)

NIPPV preterm bebekleri mekanik ventilasyondan uzak tutabilecek bir diğer ümit verici tedavi yöntemidir. NIPPV primer solunum desteği veya ekstübasyon modu olarak kullanılabilir. Primer solunum desteği olarak kullanıldığında solunumsal gidişleri iyileştirdiği yönünde kanaat söz konusudur. Ekstübasyon modu olarak ise, nCPAP ile karşılaştırıldığında tekrar entübasyon sıklığını azalttığı sonucuna varan bazı çalışmalar bulunmaktadır, ancak NIPPV uygulama şekilleri arasında oldukça fazla farklılıklar vardır ve KAH'ı azalttığına dair yeterince güçlü kanıtlar yoktur (188).

Devamlı pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP)

Yenidoğanda CPAP ilk defa matür ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde kullanılmıştır (201).

Daha sonra prematüre bebeklerde sık kullanılmaya başlamakla birlikte son yıllarda nazal CPAP hem matür hem prematür bebeklerde en sık kullanılan noninvaziv ventilatör tipi olmuştur. Nazal CPAP, kendiliğinden soluyan bir bebeğin solunum yollarına hem inspiryum hem de ekspiryum sırasında pozitif basınç uygulamasıdır. İspiryum sırasında uygulanan pozitif basınç solunum iş yükünü azaltmakta, ekspiryum sırasında uygulanan basınç ise fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak hava yolları ve alveollerin kapanmasını, dolayısıyla atelektaziyi önlemektedir. Nazal CPAP uygulanan bebeklerde akciğer yüzey alanı genişler, alveoller açık kaldığı için yüzeydeki surfaktan korunur, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği ve oksijenizasyon düzelir.

Nazal CPAP ile ilgili çalışmalar genelde Avery ve ark'ın 1987 deki çalışmasını kaynak göstermektedir. Bu çalışmada 8 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde kronik akciğer hastalığı (KAH) insidansı araştırılmış ve nCPAP'in en sık kullanıldığı ünite KAH insidansı en düşük bulunmuştur. Bu çalışma bir çok hekimi etkilemiş ve bubble (baloncuk) CPAP hem prematüre hemde term bebeklerde erken dönemde kullanılmaya başlanılmıştır (189,190).

Nazal CPAP RDS'de giderek artan oranlarda mekanik ventilasyonun yerini almaktadır. Hatta bazı bebekler surfaktan almadan sadece nCPAP ile tedavi edilebilmektedirler (191). Ancak surfaktan kullanılmamasının pnömotoraks riskini

artırabileceği bildirilmektedir (192). Ekstübasyon aşamasında kullanıldığında ise nCPAP tekrar entübasyon riskini azaltmaktadır (193). Ekstübasyon aşamasında en az 5 cmH₂O basınç kullanılmalıdır.

Erken nazal sürekli pozitif havayolu basıncı

Erken nazal CPAP doğum odasında doğumu takiben veya resusitasyon ve stabilizasyonu takiben 5-10 dakika içerisinde yapılan nazal CPAP uygulamasıdır (194,195). Erken CPAP elektif erken nazal CPAP ve profilaktik CPAP şeklinde adlandırmalar birbiri yerine kullanılabilir.

Erken CPAP tüm gebelik haftaları ve kiloları için entübasyon ve mekanik ventilasyona alternatif olarak tasarlanmıştır. Öngörülen faydaları şunlardır (196):

Hızlı stabilizasyon sağlar, ventilasyon ve oksijenizasyonu düzeltir,

Yüksek FiO₂'ye maruziyeti engeller veya azaltır,

Yoğun bakım ünitesinde kalış süresini azaltır,

Entübasyon ihtiyacını azaltır.

Dolayısıyla erken CPAP'in amacı entübasyon ve mekanik ventilasyonu en aza indirerek bunlarla ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Doğumda akciğerlerde henüz hasar oluşmamış iken, CPAP uygulayarak hasar en aza indirileceği için surfaktan ihtiyacının da daha az olacağı varsayılmaktadır (197). Ancak bazı klinisyenler bu yaklaşımı endişe ile karşılamaktadırlar. Çünkü vakitlice verildiğinde surfaktan fayda görebilecek hastaların tedavisinin gecikebileceği düşünülebilir.

CPAP endikasyonları:

1. RDS
2. Prematür apnesi
3. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin azaldığı durumlar (TTN, PDA, pulmoner ödem)
4. Atelektazi
5. Sağdan sola kardiyak /intrapulmoner şantlar
6. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği

7. Alveolar ödem
8. Aspirasyon pnömonisi
9. Artmış hava yolu direnci yapan durumlar
10. Göğüs duvarı ve hava yolu güçsüzlüğü
11. Obstrüktif apne
12. Mekonyum aspirasyon sendromu

Entübasyon ve surfaktan uygulaması bebek erken CPAP’te iken başarısızlık (pH <7.20, PaCO₂ >65, FiO₂ >0.6, sık apne) olduğunda yapılır (198). Bazı üniteler daha düşük başarısızlık eşikleri kullanmaktadırlar. Erken CPAP ile hava kaçakları arasında ilişki bazı çalışmalarda belirtilmiş (192,199), bazı çalışmalarda ise belirtilmemiştir (191,200). Bu sonuçlardaki farklılıklar, CPAP grubunda selektif entübasyon için farklı eşikler seçilmesinden kaynaklanabilir.

CPAP uygulamasının zamanlaması

Son yıllarda çok küçük bebeklerin doğumdan itibaren CPAP ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Surfaktan uygulandıktan sonra nCPAP’e alınan bebeklerde mekanik ventilasyon gereksiniminin belirgin azaldığı gösterilmiş ancak 28 günlük mortalite, grade 3-4 intranetriküler kanama veya periventriküler lökomalazi ve O₂ ihtiyacı arasında farklılık bulunamamıştır (201). Erken nCPAP’e alınan doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde nCPAP’e alınmayanlara göre mekanik ventilasyon gereksiniminin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Entübasyon ve surfaktan uygulaması invazif girişimler olduğu için prematür bebeklerde travmatik olabilir. Değişik merkezlerde bildirilen yayınlarda oldukça küçük prematür bebeklerin bile erken nCPAP ile surfaktan ve mekanik ventilasyon gereksinimi olmadan başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda erken CPAP uygulaması ile KAH’ın en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (201,202).

Fuchs ve arkadaşlarının çalışmasında (203); 29. gebelik haftasından küçük pretem bebeklerde erken nazal CPAP başarısızlığının belirteçleri ve değişik entübasyon kriterlerinin mekanik ventilasyon oranları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Desteklenmiş inflasyon uygulanan gestasyon yaşı 23-28 haftalık bebeklerin ilk 48 saati retrospektif olarak incelenmiş ve incelenen 225 bebeğin % 49’unun ilk 72 saatte nasal CPAP ile

takip edilebildiği gösterilmiştir. Yüzde 51'inde ise ortalama 5,6 saatte CPAP başarısızlığı izlenmiştir. Erken CPAP başarısızlığını tahmin etmek için bir belirteç olmadığı ancak eşik FiO_2 'nin $>0,6$ yerine $>0,35-0,45$ şeklinde kullanılmasının, CPAP başarısızlık grubunda entübasyon zamanını erkene çekeceği ancak entübasyon oranlarını artırmayacağı yorumu yapılmıştır. Bir metaanaliz çalışmasında da erken CPAP uygulanan bebeklerde entübasyon ve surfaktan uygulaması için düşük FiO_2 ($<0,45$) önerilmiştir (36).

Ammari ve arkadaşları (198) retrospektif bir çalışmada, başlangıçta entübasyon ve MV kullanılan bebekler ile erken CPAP uygulanan bebekleri karşılaştırmışlar ve erken CPAP ile başarısızlığa uğrayan bebeklerde surfaktan kullanma oranının başlangıçta entübasyon ve MV uygulanan bebeklerdeki ile benzer olduğunu görmüşlerdir (% 53'e karşı % 51, OR=1.1, % 95 CI 1,8-11,4). Ancak erken CPAP grubunda mortalite daha az bulunmuştur (% 33 e karşı % 66, $p<0.001$). Ancak bu çalışmada, bebekler randomize seçilmedikleri için, daha hasta bebeklere entübasyon ve MV uygulanmış olma ihtimali olduğu ve komplikasyon ve mortalite oranlarının bundan etkilenmiş olabileceği belirtilmiştir.

Başlangıç tedavisinde erken CPAP uygulaması Kolombiya yaklaşımı olarak bilinir çünkü ilk olarak Kolombiya Üniversitesi New York Çocuk Hastanesinde RDS'li preterm bebeklerde başlangıç solunum desteği olarak kullanılmıştır (191,199). En fazla ilgiyi 2000'li yıllarda görmüştür. Uygulamanın takibinde iki ayrı epidemiyolojik çalışma yayınlanmıştır. Avery ve arkadaşlarının (189) çalışmasında, arşiv bilgilerine göre sekiz merkezde 1625 DDA bebekte KAH oranları araştırılmış ve çalışma sonucunda, prematüre bebeklere başlangıç solunum desteği olarak CPAP ve permisif hiperkarbi uygulanan Kolombiya'da KAH oranı yaklaşık % 2 kadar düşük iken, diğer merkezlerde % 15-33 bulunmuştur. Van Marter ve arkadaşlarının (204) çalışmasında ise, 5 merkezde KAH oranları retrospektif olarak incelenmiş, Kolombiya'daki KAH oranı % 4 iken, diğer entübasyon ve MV uygulayan merkezlerde % 22 bulunmuştur (204). Bu bilgiler, başlangıçta CPAP uygulamasının KAH gelişimini azaltmada etkili olduğunu düşündürmüştür.

Kugelman ve arkadaşlarının (191) randomize kontrollü çalışmasında, 35 haftadan küçük 43 prematüre bebekte NIMV ve erken CPAP karşılaştırılmış ve NIMV

ile ventile edilen bebeklerde erken CPAP grubuna göre daha az entübasyon ve MV ihtiyacı olduğu saptandı (% 25 e karşın % 49 $p<0.05$). Ayrıca NIMV grubunda KAH daha düşük oranda gözlenmişti (% 2 ye karşın % 17 $p<0.05$).

Aly ve arkadaşları (205) çalışmalarında, ünitelerinde erken CPAP kullanımından sonraki 3 yıl içinde, mortalitede farklılık izlenmeden KAH oranlarının azaldığını göstermişlerdir. KAH oranı 1. yılda % 46,2 iken, 2. yılda % 11,1 bulunmuştur ($p=0,03$).

Bununla birlikte, iki randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane metaanalizinde, erken CPAP veya kurtarma tedavisinde CPAP kullanımının MV ve KAH'ı azaltıp azaltmadığı araştırılmış; doğumu takiben erken CPAP uygulamasının prematüre bebeklerde MV ihtiyacını ve KAH'ı azaltmadığı görülmüştür (206).

Morley ve arkadaşlarının (192) COIN (Continuous Positive Airway Pressure or Intubation at Birth) çalışmasında, RDS'li küçük preterm bebeklerde, erken nCPAP kullanılarak entübasyon ihtiyacı, ölüm veya KAH azaltılabilir mi sorusuna yanıt aranmıştır. Uluslararası, çok merkezli, randomize kontrollü bu çalışmaya, 25-29. gebelik haftası arasında 610 ÇDDA bebek alınmış ve doğumdan sonraki beş dakika içerisinde erken CPAP veya entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Erken CPAP grubunda önceden belirlenmiş başarısızlık kriterleri oluştuğunda entübasyon ve mekanik ventilasyona geçilmiştir. Küçük preterm bebeklerde CPAP başarısızlık oranının yüksek olduğu izlenmiştir. CPAP grubunda ilk 5 günde entübasyon ihtiyacı % 46, haftalara göre ise; 25-26. gebelik haftasında % 55, 27-28. gebelik haftasında % 40 bulunmuştur. Mekanik ventilasyonda kalma süresi ve 28. günde oksijen ihtiyacı CPAP grubunda daha düşük olmasına karşın, ölüm veya KAH değerlendirildiğinde iki grup arasında belirgin fark izlenmemiştir. Erken CPAP grubunda pnömotoraksın daha fazla olduğu görülmüş (% 9'a karşı % 3, $p<0,001$) ve bu sonuç, kullanılan PEEP'in 8 cm H₂O olması veya bu grupta erken surfaktan tedavisinin daha az verilmesi ile açıklanmıştır.

Yayınlanmış dikkate değer sayıdaki çalışmada; başlangıç solunum desteği olarak erken CPAP'in kullanılmasının, ekzojen surfaktan ihtiyacını (207), entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimini (207,208), İVK sıklığını (209) ve KAH insidansını

(207,210,211) azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu bilgilerin çoğu retrospektif çalışmalardan elde edilmiş olduğundan dikkatle değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; CPAP RDS riski yüksek olan 30 haftadan küçük ve MV ihtiyacı olmayan tüm bebeklere doğumdan hemen sonra klinik durumları değerlendirilinceye kadar uygulanmalıdır. CPAP kullanımı çok küçük prematüre bebeklerde bile güvenli ve etkili görünmektedir. RDS'li bebeklerin MV ihtiyacını azaltmak için erken surfaktan kurtarma tedavisi ile beraber erken CPAP kullanılmalıdır (169).

İdeal PEEP/CPAP değerleri

En uygun CPAP ve PEEP değerleri oksijenizasyonun ve ventilasyonun kabul edilebilir düzeyde olduğu düzeylerdir. Yenidoğan bebeklerde altta yatan nedenler ve akciğer yapılarının farklılık göstermesinden dolayı hangi durumda hangi basıncın kullanılabileceği ile ilgili fikir birliği yoktur. Atelektazi veya artmış sıvı (plevral effüzyon) gibi hastalıklarda daha yüksek basınçlar kullanılır. Genellikle 5-6 cm H₂O ile başlanır ve gerekirse oksijenizasyon durumu göz önünde bulundurularak artırılabilir. Bazı durumlarda ise daha yüksek basınçlar kullanılmaktadır. Bebeğin göğüs hareketlerine, çekilme olup olmadığına, solunum çabasına, akciğer grafisine ve oksijen gereksinimine bakarak 5-12 cm H₂O basıncı kullanılabilir. Akciğerlerde fazla havalanma gelişirse CPAP/PEEP'in azalması gerekir. CO₂ değerleri fazla havalanma geliştiğinde artar (181,201).

nCPAP'ten ayırma

Belirlenen bir gidişi olmamakla birlikte, eğer bebek stabil ise, Apneye girmiyorsa, 5 cm H₂O'dan daha yüksek bir basınca gereksinim duymuyorsa, FİO₂ düzeyi yüksek değilse (FİO₂<% 40) ve kardiyopulmoner sistem açısından stabilise nCPAP'ten ayrılabilir (201).

CPAP komplikasyonları

1. Malpozisyon
2. Burun deliklerinin tıkanması
3. Nazofarengeal kıvrılmalar
4. Pnömotoraks

5. Yüksek basınçta CO₂ retansiyonu
6. Glomeruler filtrasyon hızında azalma
7. İntrakranial basınç artışı
8. Gastrointestinal sistem kanlanmasında zamlama
9. Nazal septada hasar

nCPAP kontrendikasyonları

1. Respiratuar distressi artan bebekler PaCO₂>65, pH<7.25)
2. Konjenital malformasyonlar, diafragma hernisi, trakeo özafageal fistül (TÖF), koanal atrezi, yarı damak
3. Durumu ağır olan hastalar

nCPAP'in yetersizliği

Arteriyel kan pH'sının 7.20 den düşük olması, CPAP 6-12 cm H₂O ve oksijen konsantrasyonu % 70-100 iken arteriyel kan PaO₂'nin 50 mmHg veya daha düşük olması, arteriyel kan PaCO₂'nin 65 mmHg veya üzerinde olması ve persistan apne varlığında nazal CPAP yetersizdir ve mekanik ventilasyon gerekir (181).

Konvansiyonel mekanik ventilasyon

Basınç kontrollü, hacim kontrollü veya hibrid modlar kullanılabilir. Kullanılacak ventilasyon modundan çok, uygulama tekniği ve ünitenin tecrübesi önemlidir. Pek çok klinik basınç kontrollü modları tercih etmektedir, ancak KAH gelişiminde esas risk faktörünün basınçtan çok volüm travması olduğu görüşünün ağırlık kazanması nedeniyle, volüm kontrollü modların kullanımı artmaktadır. Tidal volüm hedefli ventilasyon kullanılmasının aşırı gerilmeyi engellediği ve hipokapniyi azalttığı, ayrıca bu ventilasyon şeklinin ventilasyon süresini, pnömotoraks ve KAH insidansını azalttığı gösterilmiştir (212).

Parankimal doku hasarını engellemek için mümkün olan en düşük basınç, en düşük tidal volüm ve FiO₂ kullanılmalıdır. Yeterli gaz değişimi sağlanıyor ve spontan solunumu varsa, öncelikle PIP/tidal volüm azaltarak kurtarma yapılması gereklidir. Çok preterm bebekleri uzun süre düşük hızlarda MV'de tutmak ekstübasyon başarısını artırmaz. Geleneksel ventilasyon modlarında ortalama havayolu basıncı 6-7 cmH₂O

olduğunda, çok immatür bebeklerde bile ekstübasyonun başarılı olacağı öngörülebilir. Ekstübasyon sonrası nCPAP veya NIPPV'ye geçilmesi ekstübasyon başarısını artırır (213).

2.3.9.2. İntermittent mandatory ventilation (Aralıklı zorunlu ventilasyon, IMV)

Bu yöntemde bebek aletin ayarlandığı frekans ve sabit PIP ile ventile edilir. Ancak hasta ile senkronizasyon yoktur. Yani alet bebek ekspiryumda ilken inspiryum yaptırabilir. Bu nedenle spontan solunumu olan bebeklerde tercih edilmez. Bu yöntem neredeyse hiç kullanılmamaktadır(190).

2.3.9.3. Assist/Control (Asist/Kontrol)

Daha çok ventilatörden yakın zamanda ayrılması düşünülmeyen, aktif ventilatör desteğine ihtiyaç duyan bebeklerde kullanılır. Hasta ile senkronizedir ve en az ayarlanan frekansta olmak üzere bebeğin tüm nefeslerini tetikler. Yenidoğanda bu yöntem kullanılırken dikkat edilmesi gereken iki önemli faktör vardır:

1. Duyarlılık (sensitivite): Bebeğin spontan solunum çabasının başladığını tespit eden bir sistemdir. Bu sistem bebeğin spontan solunumunu doğru ölçmeli ayrıca artefaktları solunum çabası olarak değerlendirmemelidir. Sinyaller karın hareketlerinde , torasik impedanstan, havayolu basıncı ve akım değişikliklerinden elde edilebilir. Bu yöntemde ventilatörün senkronizasyon/tetikleme mekanizmasının çalıştığından emin olmak gerekir. Eğer tetikleme mekanizması çalışmazsa bebek ile ventilatör arasında senkronizasyon olmaz (214).

2. Yanıt zamanı: Bu zaman ventilatörün bebeğin inspiryum çabasını anlayıp hava pompalaması için gerekli süredir ve kabul edilebilen en fazla süre 50 msn'dir.

A/C dakika ventilasyonun arttırılması gerektiği durumlarda yararlıdır ancak ventilatörde ayırma yapılırken hızı azaltmaktan ziyade PIP veya VT'de azaltması dezavantajlarıdır (190,214).

2.3.9.4. Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (Synchronous intermittent mandatory ventilation , SIMV)

Ventilatör bu yöntemde bebeğin spontan solunumunu algılayabilmektedir. Ventilatör ayarlanan solunum hızını ayarlanan PİP ile destekler; bunun dışında bebek kendi solunumunu kendi yapar. Örneğin spontan solunumu 60 olan ve ventilatörde ayarlanan hız 45 ise 45 solunum ventilatör tarafından ayarlanan PİP ile desteklenirken geri kalan 15 solunumu bebek kendisi yapar. Bebeğin solunumu ile senkronize çalıştığı için tercih edilen bir yöntemdir. Ancak ventilatörün tetikleme senkronizasyonu çalışmazsa IMV yöntemi gibi çalışır. Bu nedenler tetiklemenin çalışıp çalışmadığı daima kontrol edilmelidir (190,215).

2.3.9.5. Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV)

Bu teknik ile volutravma ve barotravmanın azaldığı gösterilmiştir. Özellikle ağır RDS'si olup yüksek düzeyde ventilatör desteğine gereksinim duyan prematürelde veya hava kaçağı olan bebeklerde tercih edilmektedir. Çok küçük tidal volümlerin kullanıldığı hızlı bir ventilasyon tekniği olan yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon ile dakikada 400-2400 solunum yaptırılabilir. RDS'li bebekte ilk ventilasyon modu veya kurtarma modu olarak kullanılabilir. HFOV'nin konvansiyonel pozitif basınçlı ventilasyon ile karşılaştırıldığı hayvan modellerinde, akciğer hasarını azalttığı görülmüştür. Fakat surfaktan tedavisi alan preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda HFOV'nin konvansiyonel ventilasyona göre, KAH ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. Şu anki bilgilere göre RDS'li bebekte HFOV'nin konvansiyonel ventilasyondan daha üstün olduğu düşünülmemektedir (183).

2.3.9.6. PS (Pressure support-basınç destekli)

Basınç destekli senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon; ayarlanan PİP/PEEP ile birlikte olan SIMV basınç ventilatörünü tanımlamaktadır. Bir çok modern ventilatörde bu yöntem vardır. Spontan solunumlar genellikle kontrollü nefeslere göre daha düşük basınçlar ile desteklenir (216).

2.3.9.7. PS (Pressure support-hacim destekli)

Hacim destekli senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon; ayarlanan VT ile birlikte olan SIMV hacim ventilatörünü tanımlamaktadır. PC/PS ve VC/PS arasındaki fark PC/PS-D SIMV solunumları basınç destekli iken VC/PS 'de hacim desteklidir (215).

2.3.9.8. PC; Pressure control (Basınç kontrol)

Bu terim bazı ventilatörlerde A/C esasına göre çalışan basınç kontrollü ventilasyon yöntemini tanımlamaktadır.

2.3.9.9. VC; Volume control (Hacim kontrol)

Bu terim bazı ventilatörlerde A/C esasına göre çalışan hacim kontrollü ventilasyon yöntemini tanımlamaktadır.

2.3.9.10. PRVC: Pressure regulated volume control (Basınç ayarlı hacim kontrollü)

Bu yöntemde hacim ayarlanır ve bu hacme erişebilmek için basınç kontrolü nefeslerin basınç düzeyi cihaz tarafından ayarlanır (214).

2.3.9.11. Mekanik ventilasyon komplikasyonları

1. Pulmoner hava kaçağı: Pnömotoraks, pulmoner intertisyel amfizem, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömoperitoneum, hava embolisi sendromu

2. Solunum yolları hasarı: Erozyon, granülom, subglottik stenoz, nekrotizan trakeobronşit, bronkomalazi, trakeobronkomalazi,

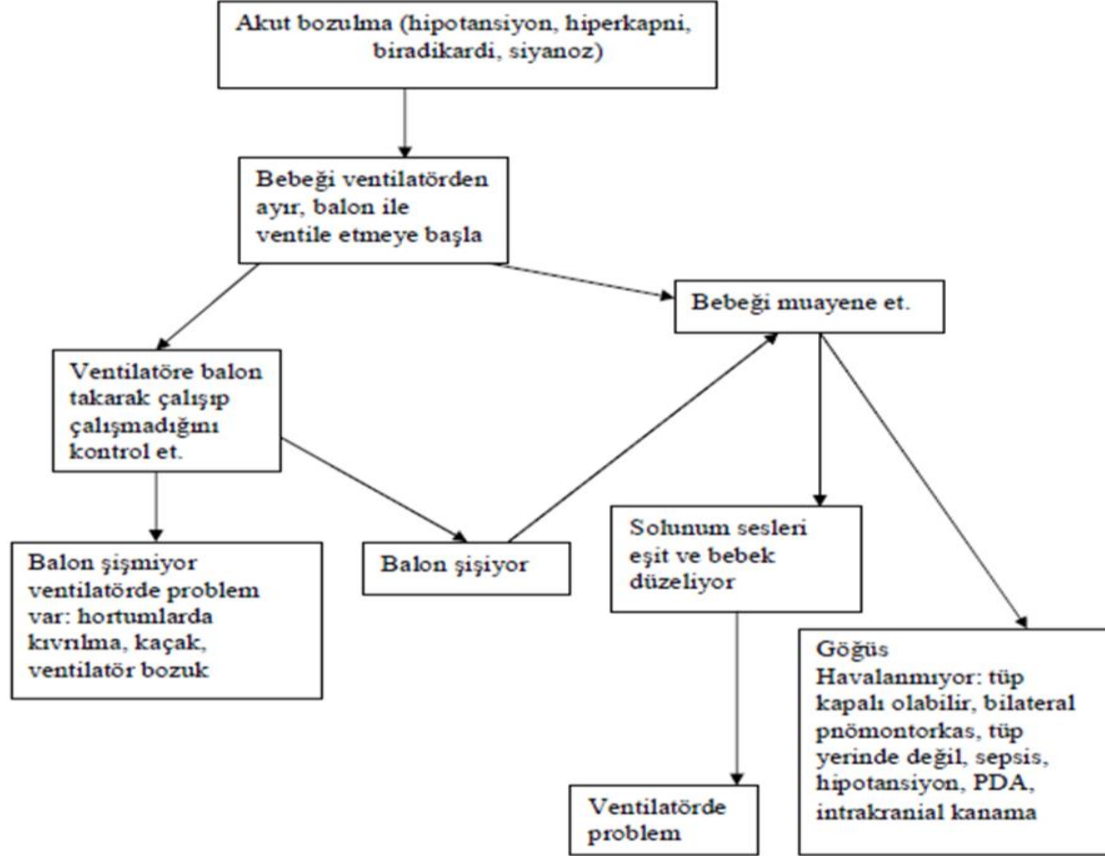
3. Endotrakeal tüp hasarı: Dislokasyon, ekstübasyon, atelektazi, tıkanma, trakeal stenoz, ses telleri paralizisi, hava yolunda perforasyon

4. Enfeksiyon: Pnömoni, septisemi

5. Diğerleri: Bronkopulmoner displazi, intrakranial hemoraji, duktus arteriozus açıklığı, prematür retinopatisi, kalp debisinde düşüş, apne, beslenme intoleransı, gelişme geriliği, fazla havalanma (181).

2.3.9.12. Ventilatördeki bir bebeğin kötüleşmesi

Ventilatör kullanımının olası bir çok komplikasyonu vardır. Bu komplikasyonlar nedeniyle bebeğin durumu aniden kötüleşebilir. Ani bozulma durumunda aşağıdaki şekil göz önünde bulundurulmalıdır (217).



Şekil 11. Ventilatörde iken kötüleşen bebeğin yönetimi

2.3.10. Surfaktan tedavisi

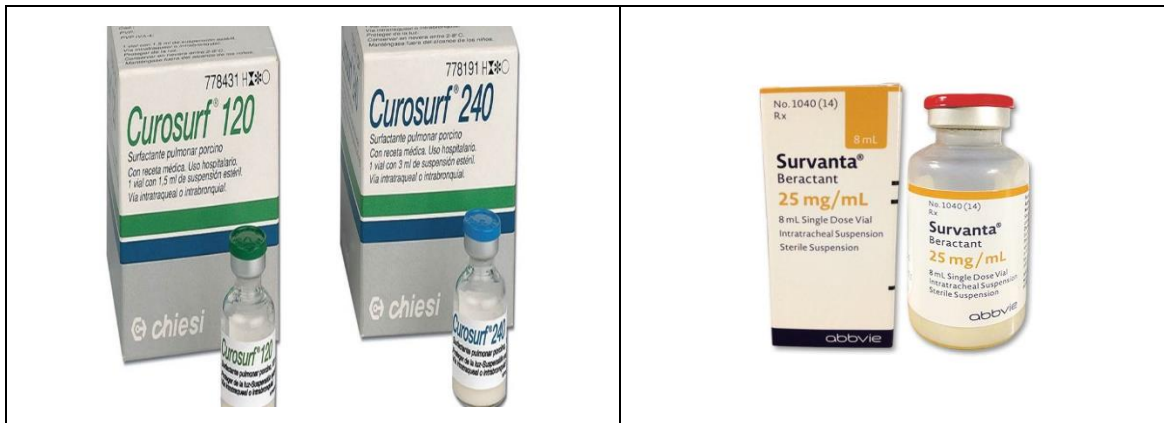
Respiratuar distres sendromlu bebeklere endotrakeal yolla surfaktan uygulaması, RDS tedavisinin önemli bir parçasıdır. Surfaktanla ilgili ilk düşünceler 1959 yılında Avery ve Mead'ın (26) RDS'li prematürelere akciğerlerinde yüzey aktif maddelerinin eksik olduğunu bildirmeleriyle başlamıştır. Enhorning ve arkadaşları (218) tarafından 1972'de RDS'deki esas sorunun surfaktan eksikliği olduğu gösterilmiş ve doğal surfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları (219) tarafından

uygulanmıştır. Ülkemizde surfaktan 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve mekonyum aspirasyon sendromu tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır (220,221).

Surfaktan, solunum yollarındaki yüzey gerilimini düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Surfaktan alveolar yüzey gerilimini azaltır; alveollerin kollabe olmasını engeller ve en uygun gaz alışverişi için alveolar yüzeyi dengede tutar. Verilen ekzojen surfaktan ile akciğer uyumu gelişmekte, oksijen gereksinimi (FiO₂) azalmakta, oksijenizasyon artmakta, pnömotoraks gibi hava kaçakları azalmakta ve yaşam oranı artmaktadır. Surfaktan verilmesi ile tedavi uygulanmayan veya plasebo verilen gruplara göre pnömotoraks %30-65, ölüm oranı %40 azalmaktadır (221). Bu sonuçlar, RDS tedavisinde surfaktan kullanımının yaşam kurtarmada ve hastalığın kalıcı olması olasılığını azaltmada ana unsurlardan biri olduğunu göstermektedir.

Surfaktan preparatları, doğal ve sentetik olmak üzere başlıca iki guruba ayrılırlar. Doğal surfaktanlar, sığır ve domuz akciğer ekstrelerinden elde edilmekte ve sadece SP-B ve SP-C içermektedir. Sentetik preparatların eski üretilenleri protein içermeden sadece fosfolipidleri içerirken, yeni üretilenlerde rekombinan surfaktan proteinleri veya sentetik peptidler de bulunmaktadır. Hem doğal, hem de sentetik surfaktanlar RDS tedavisinde etkilidir ancak doğal surfaktanların etkisinin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle klinikte doğal surfaktan preparatları tercih edilmektedir (67).

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



Şekil 12. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları

Tablo 13. Tüm dünyada kullanılan surfaktan preparatları ve basit içerik özellikleri

Ticari isimleri	Jenerik ismi	İçerik
Doğal sürfaktanlar		
HL-10	?	Domuz-akciğer dokusu
Curosurf	Poractant alfa	Domuz-akciğer dokusu
Alveofact	SF-RI 1	Sığır-akciğer yıkaması
BLES	Bovine Lipid Extract Surfactant	Sığır-akciğer yıkaması
Infasurf	Calfactant CLSE	Sığır-akciğer yıkaması
Newfacten	?	Sığır-akciğer
Surfacten	Surfactant-TA	Sığır-akciğer homogenate
Survanta	Beractant	Sığır-akciğer dokusu
Protein içermeyen sentetik sürfaktanlar		
Adsurf	Pumactant (ALEC)	Sentetik (DPPC, PTG)
Exosurf	Colfosceril palmitate	Sentetik (DPPC)
Peptit içeren sentetik sürfaktanlar		
Venticute*	rSP-C surfactant (Lusupultite)	Sentetik (DPPC, POPG, PA , rSPC)
Surfaxin	Lucinactant	Sentetik (DPPC, POPG, PA, KL4)

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

Tablo 14. Yenidoğan döneminde kullanılan surfaktan preparatlarının yapısal özellikleri ve içeriği

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

* Venticute (Lusupultite): Sentetik surfaktanpreparatıdır, yenidoğan döneminde klinik olarak kullanılmamaktadır, 50 mg/mL fosfolipit (PL) ve sadece rekombinant surfaktanprotein-C (SP-C) içermektedir. DPPC/POPG: 7/3

2.3.10.1. Sürfaktan uygulama zamanı

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

Profilaktik tedavi: Doğum odasında neonatal resüsitasyonun ilk aşamalarından sonra (pozisyon, havayolunun açılması, kurulama) hayatın ilk 15 dakikası içinde surfaktan verilmesidir. Profilaktik uygulama özellikle 28. gebelik haftasından küçük bebekler için düşünülmelidir; bu yaş grubunda RDS olasılığı çok yüksek olduğundan profilaktik uygulamanın tedavi gecikmelerini önleyeceği düşünülmektedir (35,222).

Avrupa çalışma gurubu kılavuzunda, yüksek RDS riski taşıyan 26. gebelik haftasından küçük pretermlere ilk 15 dakika içinde profilaktik surfaktan verilmesi önerilmektedir. Ancak aynı kılavuzda, profilaktik surfaktan stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklerde önerilmektedir (169).

Kurtarma tedavisi: Respiratuar distres sendromu tanısı konulan hastaya ilk 6 saat içinde surfaktan tedavisi verilmesidir. Selektif surfaktan tedavisi olarak da bilinir. İlk 2 saatte verildiğinde “erken kurtarma”, 2 saatten sonra verildiğinde ise “geç kurtarma” tedavisi olarak isimlendirilir (36).

Respiratuar distres sendromunun tedavisinde amaç, RDS gelişme riski yüksek olan tüm bebekleri tedavi etmek olduğundan, genel kabul edilen görüş 28. gebelik haftasının altındaki bebeklere surfaktan uygulamasıdır. Ancak antenatal steroid tedavisi kullanım özelliklerine göre uygulamalar merkezler arasında değişebilmektedir. Profilaktik surfaktan yüksek basınçlara bağlı barotravma ve akciğer hasarını azaltmaktadır. Dezavantajı ise bazen gereksiz ilaç kullanımı ve gereksiz entübasyona sebep olabilmesidir (35,36).

Profilaktik ve kurtarma tedavilerini değerlendiren metaanalizlerde profilaktik uygulama ile RDS, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, mekanik ventilasyon süresi, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken; nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, PDA insidansında farklılık olmadığı saptanmıştır (35). Erken kurtarma tedavisinin geç kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, PDA, ROP,

pulmoner kanama üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuçta profilaktik veya erken surfaktan tedavisinin geç kurtarma tedavisinden daha faydalı olduğu kanaatine varılmıştır (223).

Yaşamın ilk 72 saatinde devam eden veya tekrar oluşan oksijen veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan RDS'li bebeklere ikinci doz surfaktan tedavisi verilmesi düşünülmelidir. İkinci doz, genellikle ilk dozdan 2-6 saat sonra uygulanır. İlk dozun ardından 2 saat geçmesine rağmen % 30'dan daha fazla O₂ ihtiyacı olması veya oksijen ihtiyacının giderek artması halinde, surfaktan tedavisi önceki dozdan en erken 2 saat sonra, ancak genellikle 4-6 saat sonra tekrarlanabilir. Ancak ilk 72 saatte 3 dozdan daha fazlasının klinik yarar sağlamayacağı belirtilmektedir (224).

Avrupa çalışma gurubunun RDS'de surfaktan tedavisi konusundaki 2010 yılı önerileri şu şekildedir (169).

Profilaktik surfaktan tedavisi yüksek RDS riski taşıyan 26 haftadan küçük pretermlere ilk 15 dakika içinde verilmelidir. Ayrıca stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklere de profilaksi verilmelidir.

Respiratuar distres sendromu kanıtı olan tüm preterm bebeklere erken kurtarma tedavisi verilmelidir. Her ünite gebelik haftası ve antenatal steroid uygulaması durumuna göre ne zaman müdahale edileceği konusunda protokoller geliştirmelidir.

Surfaktan tedavisi sonrası bebek stabil ise hemen veya erken ekstübasyon uygulanmalı, nCPAP veya NIPPV gibi non invaziv ventilasyon desteklerine geçilmelidir.

Birinci dozdan sonra oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı halen devam ediyorsa, ikinci hatta bazen üçüncü doz surfaktan tedavisi verilmelidir. Ancak ilk 72 saatte üçten fazla surfaktan dozunun ek klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir.

Surfaktan tedavisi sonrası hiperoksiden korunmak için FiO₂'de hızlı düşüşler uygulanmalıdır ancak saturasyonda anormal sınırlarda artış ve azalmalar engellenmelidir.

Doğal surfaktan preparatları kullanılmalıdır. Orta-ağır RDS'de 200 mg/kg poraktant alfa, başlangıç dozu olarak 100 mg/kg poraktant alfa veya 100 mg/kg beraktanttan daha iyidir.

2.3.10.2. Surfaktan uygulama şekilleri

Surfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesidir. Uygulama steril şartlarda yapılmalıdır. Surfaktan bir sonda yardımıyla endotrakeal tüp ucuna, yani trakea alt kısmına veya karina üst bölümüne bırakılmalıdır. Özel üretilmiş kapalı sistem trakeal sondalar (Trach-care MAC gibi) da kullanılabilir. Uygulama öncesi sıvı haldeki flakonlar avuç içi, oda ısısı gibi doğal yollarla ısıtılmalıdır.

Surfaktan trakeaya bolus ya da yavaş infüzyon şeklinde verilebilir. Fakat özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bolus yöntemi, bir miktar surfaktanın tüp içine dolmasına neden olabilir ve saturasyon düşmesi daha fazla olabilir. Yavaş uygulamanın da en az bolus kadar etkili olduğu gösterilmiştir ancak bu yöntemle de geriye kaçışın daha fazla olduğu görülmüştür (225).

Surfaktan verilmesi sırasında oksijen saturasyon düşüklüğü olabilir. Bu durumda veriliş hızının azaltılması, işleme kısa süreli ara verilmesi, FiO₂ artırılması, kısa süreli PPV uygulanması gibi yöntemler kullanılabilir. Surfaktan mevcut olan merkezlerde çift lümenli endotrakeal tüpten de verilebilir. Bu yöntem ile hipoksi epizodlarında, bradikardi ve desaturasyon sıklığında azalma olduğu bildirilmiş ancak uzun dönem sonuçlarında farklılık saptanmamıştır (226).

Surfaktan uygulaması sırasında eskiden yaygın olarak kullanılan bebeğe pozisyon verilmesi yöntemleri artık kullanılmamaktadır. Sırtüstü yatay pozisyonda verilmesinin yeterli dağılımı sağladığı düşünülmektedir (227).

2.3.10.2.1. Entübasyon–Surfaktan-Ekstübasyon yöntemi (INSURE)

Surfaktan ihtiyacı olan bebeklere ilacın endotrakeal entübasyon ile verilmesi gerekliliği non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması düşünülen bebeklerde çelişki oluşturmuştur. Bu nedenle, yaklaşık 2 dekad önce INSURE yönteminin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu yöntemde, hasta entübe edilerek surfaktan verilmekte ve işlem sonrası hemen ekstübe edilmektedir (228).

İskandinav modelini olarak bilinen bu yöntem ilk olarak İsveç’li bir neonatolog tarafından tanımlanmış olsa da (228), CPAP ile birleştirilerek geliştirilmesi ve ilk randomize kontrollü çalışmanın oluşturulması Danimarka’da gerçekleşmiştir

(229). Bu çalışmada gebelik haftaları 25-35 arasında değişen, orta-ağır RDS'li 68 bebek, sadece nazal CPAP veya nazal CPAP ile beraber surfaktan almak üzere (INSURE gurubu) randomize edilmiş ve çalışma sonucunda INSURE gurubunda mekanik ventilasyon ihtiyacının yaklaşık yarıya indiği görülmüştür. Takip eden çalışmalarda yöntem hem sadece CPAP hem de primer entübasyon ve surfaktan uygulamaları ile karşılaştırılmış ve hepsinde INSURE yönteminin mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (199,118).

2.3.10.2.2. Minimal invaziv surfaktan tedavisi (MİST)

Minimal invaziv surfaktan tedavisi (MİST) hasta entübe edilmeden trakeaya ince kateter ile surfaktan verilmesidir. Literatürde “entübasyon yapılmadan surfaktan tedavisi” (SWI-surfactant without intubation) veya “kateterle surfaktan tedavisi” gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır.

İnce kateterle surfaktan ilk olarak Victorin ve arkadaşları (228) tarafından uygulanmış, ancak bilimsel çalışma şeklinde ilk olarak Kribs ve arkadaşları (230) tarafından 2001-2002 yılları arasında Almanya’da denenmeye başlanmıştır. Sonuçları 2007 yılında yayınlanan bu fizibilite çalışmasında gebelik haftaları 23-27 hafta arasında olan CPAP ile stabilize edilmiş 42 bebek değerlendirmeye alınmış, yöntem bunlardan 29 tanesine uygulanmıştır. Çalışmada kateter (beslenme sondası) direk laringoskopi altında trakeaya yerleştirilmiş ve 100 mg/kg beraktant 1-3 dakika içinde hastaya verilmiştir. Çalışma sonucunda, ince kateter ile surfaktan uygulama yöntemin spontan solunumu olan preterm bebeklere uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır. Entübasyon ve MV ile tedavi edilen hastaların kontrol gurubunu oluşturduğu bu çalışmada, mortalite, pulmoner intersitisyel amfizem ve ciddi İVK oranları, kateter gurubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Daha sonra, Almanya’dan 12 merkezin katıldığı prospektif, çok merkezli çalışmada, 31. gebelik haftası ve 1500 gramdan küçük 1541 hasta değerlendirilmiş, entübasyon ve MV gurubu ile karşılaştırıldığında, MİST yönteminin kullanıldığı grupta, ilk 72 saatte MV prevalansının daha az, pulmoner sonlanımların daha iyi, ölüm veya KAH’ın daha az olduğu görülmüştür (231).

Başka bir çalışmada, 27. gebelik haftası ve altındaki bebeklerde, yöntemin uzun dönem nörogelişimsel etkileri, erken okul yaşı döneminde değerlendirilmiştir. Yöntemin uygulanmaya başladığı tarihten itibaren MİST ile tedavi edilen 32 bebek bir önceki dönemde entübasyon ve MV uygulanan 22 bebek ile karşılaştırılmış ve minör ve majör anormallikler açısından istatistiksel farklılık izlenmemiştir (232).

Dargaville ve arkadaşlarının (233) 2012’de yayınlanan çalışmalarında MİST tekniğini vasküler kateter kullanılarak uyguladılar. Çalışmada MİST yönteminin vasküler kateter kullanarak uygulanabilirliği ve verilen surfaktanın etkinliğinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 25-34. gebelik haftası arasındaki 25 bebeğe surfaktan direk laringoskopi altında, premedikasyon kullanılmadan, trakeaya 16 gauge vasküler kateter yerleştirilerek verilmiştir. İşlem CPAP tedavisi almakta olan bebeği nazal pronglardan kısa süreli ayırarak yapılmış, surfaktan 25-28. gebelik haftasındaki bebeklere tek seferde bolus şeklinde, 29-34. gebelik haftası arasında olan bebeklere 10 sn aralıklı iki bolus şeklinde verilmiştir. İşlem tüm bebeklerde bir veya iki denemede başarılmış ve verilen surfaktanın RDS tedavisinde etkin olduğu gözlenmiştir.

Yine Dargaville ve arkadaşları (233), 25-32. gebelik haftaları arasındaki 61 bebekte, aynı yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmalarında, işlemin uygulanabilir ve etkin olduğu sonucuna varmışlar, yöntemin 25-28. gebelik haftasındaki bebeklerde entübasyon ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca yazarlar Kribs ve arkadaşlarının (230,231) yönteminde kullanılan beslenme sondasına göre, daha rijid bir kateter kullanılması ve Magil forsepsi gerektirmemesi nedeniyle, bu yöntemin daha kolay uygulanabilir olduğunu savunmuşlardır.

Sonuç olarak INSURE ve MİST yöntemlerinin, klasik entübasyon ve MV yöntemine göre daha başarılı olduğu, MV ihtiyacının ve KAH oranlarını azalttığı bildirilmektedir. Ancak uluslararası literatürde MİST yöntemi ile INSURE yönteminin karşılaştırıldığı çalışmalar yoktur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; MİST yöntemi ile INSURE yöntemi, gestasyon yaşı <32hf ve <1500 gr bebeklerde karşılaştırılmış, hayatın ilk 72 saatinde MV ihtiyacı, MV süresi ve KAH oranları MİST gurubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (234).

2.3.10.2.3. Sürfaktanın diğer uygulama Şekilleri

Pozitif basınçlı ventilasyon nedeniyle surfaktanın potansiyel etkisinin gölgeleniyor olması nedeniyle, eskiden beri literatürde pozitif basınçlı ventilasyon kullanılmadan alternatif surfaktan verme yolları araştırılmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de surfaktanın nebülizasyon yoluyla verilmesidir. Bu yöntem Őimdiye kadar ki en az invaziv olan yoldur. Őimdiye kadar bu konuda birkaç çalışma yayınlanmıştır (235,236,237). Endotrakeal tüp yardımıyla verilmesi dişında surfaktanın aerosolizasyon, nebülizasyon ya da inutero verilmesi henüz deneysel aşamdadır. Gastrik tüp, laringeal maske ile verilmesi dişında son zamanlarda üzerinde çalışılan aerosol olarak kullanım entübasyon gerekliliğini ortadan kaldıracaktır. Mazela ve ark. (238) yaptığı ve deneysel fazda olan ve Lucinactant'ın (Surfaxin®) aerosol formuolan Aerosurf®'un klinik kullanımı henüz onaylanmamıştır. Bu pilot uygulamada 29-32. gebelik haftasında doğan 17 hastaya koruyucu tedavi olarak Aerosurf® uygulanmıştır. Tedavi ilk 30 dakikada verilmiş, çalışmaya 48 saate kadar devam edilmiş ve en fazla üç uygulamaya izin verilmiştir. Çalışma sonunda tüm bebekler hayatta kalmış, sadece dördünde RDS gelişmiş ve üç hastada tedavi başarısız olmuştur. Anlamlı bir sorunun saptanmadığı bu çalışma cesaret verici olsa da çalışmanın kontrol grubu bulunmamaktadır. 2007 yılında Mazela ve arkadaşları (236), surfaktan nebülizasyonu ile beraber nazal CPAP'in primer solunum desteği olarak kullanıldığı dört pilot çalışmayı derlemiştir. Bu çalışmaların hepsinde surfaktan nebülizasyonu güvenli bulunmuş ancak sadece birinde etkin bulunmuştur.

Aerosolize surfaktanın en iyi dozunu, partikül büyüklüğünü belirleyen ve aerolize olunca etkinliğini koruyan surfaktan formülü hakkında daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu konuda son yayınlanan derlemede Pillow ve ark. (239) aerosol surfaktan konusunu irdelemiş ve bu uygulamada ultrasonik, jet, titreşimli membran nebülizatörleri karşılaştırılmıştır. Ultrasonik nebülizatörlerin aerosol dağıtımı *in vivo* ve *in vitro* olarak jet nebülizatörlere kıyasla daha iyi olsa da orta-yüksek frekanstaki akustik dalgaların surfaktan proteinlerinin niteliklerini değiştirecek ve fosfolipit kaybına neden olacak kadar yüksek ısı oluşturmaları bir sakınca olarak görülmektedir. Jet nebülizatörlerin kinetik enerji yoluyla ilacı çekerek vermesi tekniğinin düşük maliyetli olması bir üstünlük olsa da uygulanacak dozun büyük bir miktarı cihaz içinde

kalabildiği gibi hava yoluna ekspire de edilebilmektedir. Bu alanda geliştirilen titreşen membran nebülizatörleri ile efektif aerosolizasyon için belirgin gelişmeler sağlanmıştır. Bu cihazla yenidoğana ulaşabilen aerosol ilaç miktarında artış görülmüştür. Kapiler aerosol üretim teknolojisi ise düşük akım, yüksek verim ve uyarlanabilen partikül büyüklüğü ile surfaktan aerosolizasyonunda ümit veren bir teknolojidir (239).

Arzhavitina ve Stekel (237), in vitro modelde surfaktan gibi yüzey aktivitesi olan maddeler için vibrasyonlu membran nebülizerlerinin en iyi olduğu yorumunu yapmışlardır. Bu cihazda rezidüel hacim çok az ve ilaç çıkışı en fazladır. Ancak bu sonuçların in vivo çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Bu alanda daha ileri çalışmalar yapılmamıştır. Teknik problemler henüz tatminkâr şekilde çözülmediğinden surfaktan nebülizasyon tedavisinin yaygın şekilde kullanılması mümkün değildir, ancak araştırma ve tartışmaların devamı gerekli görünmektedir.

Entübasyon gibi girişimsel bir işlemde kaçınmak amacıyla surfaktanın laringeal maske yardımıyla verilmesi de gündeme gelmiş ve bu konuda çalışmalar yayınlanmıştır. Attridge ve ark. (240) tarafından yapılan çalışmada doğum ağırlığı 1200g altında, RDS bulguları olan ve burundan CPAP tedavisi alan 72 saatin altında toplam 26 erken doğan bebek iki gruba ayrılarak bir gruba burundan CPAP tedavisi devam ederken diğer grup laringeal maske ile calfactant (Infasurf®) uygulaması sonrası tekrar burundan CPAP'e alınmıştır. Laringeal maske ile surfaktan alan erken doğmuş bebeklerde oksijen gereksiniminde belirgin azalma gösterilmiştir. Bu olgularda laringeal maske uygulamasına bağlı yan etki saptanmamakla birlikte tekniğin büyük kısıtlayıcılığı, işlem için en uygun aletin bile 30-32. gebelik haftası altı erken doğmuş bebekler için büyük gelmesidir. Laringeal maske ile uygulama açısından daha geniş olgu serilerine gereksinim vardır (240).

Ekzojen surfaktanın girişimsel olmadan verilmesi hakkında yapılan çalışmalardan biri de avoid mekanik ventilasyon (avoid mechanic ventilation "AMV") çalışmasıdır. AMV çalışmasının temeli, kendiliğinden nefes alan erken doğan bebeklerde mekanik ventilasyondan sakınmak üstüne kurulmaktadır. Göpel ve ark. (241) tarafından 2011'de yayınlanan AMV çalışması, Almanya'da 12 yenidoğan yoğun bakım birimi'nde (üçüncü basamak) yürütülen rastgele kontrollü koşut-grup çalışmasıdır. Bu çalışmada gestasyon yaşı 26 hafta ile 28 hafta 6 gün arası, doğum

ağırlığı 1500 g altında olan, yaşamının ilk 12 saatindeki, erken doğmuş bebekler doğum sonrası ≥ 4 cmH₂O CPAP tedavisine alınmıştır. Olgular sadece surfaktan uygulaması için entübe edilmemiştir. Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecek ciddi SSS veya asfiksisi olanlar, FiO₂ gereksinimi $>30\%$, asidozu ve yüksek karbondioksit değerine sahip olanlar entübe edilmiştir. Kendiliğinden solunumu olan ve burundan CPAP'ta FiO₂ gereksinimi $>30\%$ olanlara ince bir kateter (2,5-5 Fr) laringoskop yardımı ile vokal kordlardan geçilerek yerleştirilmiş ve 100 mg/kg'dan surfaktan tedavisi uygulanmıştır. Kontrol grubuna göre bu grupta toplam mekanik ventilasyon gün sayısı ve 28. gününde oksijen desteği gereksinimi daha az bulunmuştur (241).

Son yayınlanan Avrupa Uzlaşısı bildirisinde de standart olarak doğum odasında stabilizasyon için entübasyon gereksinimi gösteren erken doğmuş bebeklere ve doğum öncesi steroid tedavisi almamış annelerden doğan aşırı derecede erken doğmuş bebeklere koruyucu surfaktan tedavisi uygulanması, bunun dışında kalan 30. gebelik haftasının altındaki erken doğmuş bebeklere ise gerektiğinde erken kurtarma tedavisi önerilmektedir. Erken kurtarma tedavisi 26. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde $>30\%$ FiO₂, 26. gebelik haftasından sonra doğanlarda ise $>40\%$ FiO₂ gereksinimi devam ettiğinde düşünülmelidir. Bu raporda INSURE tekniği önerilmiş ve daha olgun bebeklerde nazal CPAP'e veya burundan IPPV'ye geçebileceği belirtilmiştir (182). Özellikle transport edilecek yenidoğanlara surfaktanın transport öncesi uygulanması güvenli bulunmuştur. Hastalık ve ölüm oranında artışa neden olmayan bu uygulama, transport sırasında daha düşük oksijen gereksinimi ve izlemde ventilasyon gününde azalma ile sonuçlanmıştır. Surfaktan tedavisi sonrası pnömotoraks riskinde azalma beklenen bir yararadır (242).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 05.03.2015-15.06.2016 tarihleri arasında yapıldı. Bu tarihler arasında prospektif olarak gestasyonel yaşları 34 hafta ve/veya altında olup surfaktan ihtiyacı olan 60 RDS'li hasta çalışmaya alındı.

Surfaktan verilmesi gereken bebekler randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba endotrakeal tüp ile (ETT grubu= Grup 1), diğer gruba ise beslenme kateteri (Minimal İnvaziv Surfaktan Tedavisi=MIST= Grup 2) ile surfaktan verildi. Çalışma grubu olarak her grup 30 hasta olacak şekilde toplam 60 hasta alındı.

Olgularda RDS tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (73):

1. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olması ve bunun bir saatten uzun süre devam etmesi,
2. Oksijen saturasyonunu % 90-95 arasında tutmak için gerekli FiO₂'nin % 35'in üstünde olması,
3. İnleme olması,
4. Sternal, interkostal, subkostal çekilmelerin görülmesi,
5. Siyanoz olması,
6. Bu bulguların doğumdan sonraki saatler içinde ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesi,
7. Klinik ve kan gazı değerlerinin göğüs grafisi ile desteklenmesi.

3.2. Surfaktan ve Uygulaması

Surfaktan preparatı olarak hastanemiz eczanesinde bulunan poraktant alfa (Curosurf®, Chiesi, Yunanistan) kullanıldı. Surfaktan 200 mg/kg/doz olarak verildi. Tekrarlayan surfaktan dozları uygulanan solunum desteğine göre yapıldı. Hastanın entübe edilmesi gerekmiş ise endotrakeal tüpten verilip, mekanik ventilatöre (Engström Carestation; GE Healthcare, Madison, USA) bağlandı.

İlk 72 saatte entübasyon; saatte 3'ten fazla apne atağı olması veya 6 saat içinde birden fazla pozitif ventilasyon gerektiren apne atağı olması ve kan gazı, PCO₂, ihtiyaç duyulan FiO₂ oranında artış ve klinik durumuna göre yapıldı (73).

Gruplardaki hastaların gebelik haftaları; annelerin son adet tarihine ve prenatal ultrasonografi bulgularına göre belirlendi. Çalışma grubunda anne yaşları, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, doğum şekilleri (sezaryen/spontan vaginal), doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi, cinsiyetleri, doğum sırasında resüstasyon gerekip gerekmediği, gestasyon haftaları, prenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, annede komplikasyon ve hastalık varlığı, surfaktan öncesi ve sonrası posterior-anterior akciğer grafisi değerlendirmesi, 2. defa surfaktan gerekip gerekmediği, ne kadar süre entübe kaldığı, uygulanan solunum destek tipi (NCPAP, SIMV, PS v.s.), vasopressör ihtiyacı, hastanede kalış süresi, herhangi bir komplikasyon (BPD, NEK, ROP veya İVK) gelişip gelişmediği, surfaktan öncesi, 2.saat ve 6.saatte bakılan kan gazı değerleri kaydedildi.

Hastalar doğum odasındaki ilk müdahalelerini takiben yenidoğan servisine pulse oksimetre ile monitorize edilmiş şekilde transport kuvöz içinde taşındı. Doğumdan sonra RDS tanısı konulan çalışma grubundaki hastalara hastanemizde bulunan surfaktan preparatı olan poraktant alfa (200 mg/kg'dan) yapıldı. İlk 24 saatte en fazla dört doz olacak şekilde ve klinik olarak gerektiğinde ek doz surfaktan yapıldı. Endotrakeal entübasyon gereken hastalara surfaktan uygulanması ETT metodu ile uygulandı. Bu metodta hasta entübe edilip surfaktan verildikten hemen sonra ekstübe edilip nazal CPAP ile takibe alındı. Takip sırasında entübasyon ihtiyacı olan hastalar tekrar entübe edildi. Entübasyon ihtiyacı ortadan kalkan hastalar nCPAP'a alınarak takip edildi. Tüm hastaların tedavi ve takipleri yenidoğan uzmanlarının da olduğu bir ekip tarafından yürütüldü. Entübasyona 4-5 cmH₂O PEEP basıncıyla, nCPAPa 6-8 cmH₂O PEEP basıncıyla başlandı.

Endotrakeal tüp gurubunda, entübasyon pediatri asistanları veya neonatoloji yan dal asistanları tarafından yapıldı. İşlemi en az iki kişi beraber uyguladı. Birinci kişi endotrakeal tüpü yerleştirdi, pozitif basınçlı ventilasyon uyguladı ve diğer işlemleri yönetti. İkinci kişi endotrakeal tüpü sabitleme, surfaktanı verme, oksijen desteği sağlama ve gözlemlleme işlerini yaptı. Surfaktan oda ısısında ısıtıldı, hesaplanan miktar steril şartlarda enjektöre çekildi. Hastaya orogastik sonda takıldı ve sabitlendi.

Hastaların surfaktan verilmeden en az 4 saat önce oral alımı stoplandı veya beslenmiş ise orogastrik sonda ile mideleri boşaltıldı. Endotrakeal tüp flasterlerle uygun mesafede sabitlendikten sonra uygun uzunlukta kesilen beslenme kateteri ile tüp içinde uygun mesafeye ilerletilerek surfaktan sırtüstü tek pozisyonda ve tek seferde yavaş puşe şeklinde verildi. Sonda hemen geri çekilirken surfaktanın dağılımını sağlamak ve tüpten geri gelişini engelleme amacıyla balon ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı. Endotrakeal tüp içinde surfaktan kalmadığı izlenince ve hasta stabilize olduğu anda endotrakeal tüp flasterler açılarak geri çekildi. Hasta hemen tekrar nazal CPAP'e alınıp aynı değerlerle ventilasyonuna devam edildi. Gerekirse oksijen saturasyonlarına göre FiO₂ değerinde değişiklikler yapıldı. Mideye yerleştirilmiş olan orogastrik sondadan aspirasyon yapılarak midede surfaktan olup olmadığı ve varsa miktarı kontrol edildi.

0.6 Ch (Charrière) beslenme kateteri (Bıçakçılar A.Ş.- Türkiye) ile surfaktan verme işlemi neonatoloji yan dal asistanları ve neonatoloji uzmanları tarafından yapıldı. İşlemi en az iki kişi beraber uyguladı. Birinci kişi kateter yerleştirme işlemi yaptı ve işlemi yönetti, ikinci kişi ise surfaktanı verme, oksijen desteği sağlama ve gözlemlene işlemlerini yaptı. Surfaktan oda ısısında ısıtıldı ve hesaplanan miktar steril şartlarda enjektöre çekildi. Enjektörün ucuna steril, 6 numaralı beslenme sondası takıldı ve yardımcı tarafından hazırda bekletildi. Hastaya orogastik sonda takıldı ve sabitlendi. Nazal CPAP'te izlenmekte olan hasta kısa süre için pronglardan ayrıldı ve serbest O₂ eşliğinde işleme başlandı. Sırtüstü pozisyonda laringoskop ve blade yardımıyla vokal kordlar görüldü. Surfaktan içeren beslenme sondası trakeaya yerleştirildi. Beslenme sondasının yerleşim derinliği endotrakeal entübasyondaki gibi ayarlandı ve sonda elle tutularak sabitlendi. İşlem sırasında geriye kaçış veya sondada yer değişikliği olup olmadığını izlemek amacıyla laringoskop ve blade geri çekilmedi. Surfaktan yavaş puşe şeklinde, 1-3 dakikada verildi. Surfaktan supin pozisyonda ve tek seferde verildi. Surfaktan verildikten sonra önce kateter, sonra laringoskop ve blade geri çekildi ve hasta hemen tekrar nazal CPAP'e alınıp aynı değerlerle ventilasyona devam edildi. Gerekirse oksijen saturasyonlarına göre FiO₂ değerinde değişiklikler yapıldı. Mideye yerleştirilmiş olan orogastrik sondadan aspirasyon yapılarak midede surfaktan olup olmadığı ve varsa miktarı kontrol edildi.

Hastalar desaturasyon, bradikardi, solunum durması, öksürük, bronkospazm, surfaktanın geri kaçışı, kusma açısından gözlemlendi. Oksijen saturasyonunun önceki

değerinden % 10 daha aşağısına düşmesi desaturasyon olarak tanımlandı. İlk denemede başarılı olunamadığı hallerde işlem 2. veya 3. kez denendi. Üçten daha fazla sayıda deneme başarısızlık olarak kabul edildi. Başarısızlık durumunda endotrakeal tüp ile surfaktan uygulandı..



Şekil 13. MIST yönteminde kullandığımız beslenme kateteri ve uygulama şekli

Surfaktan verilmeden önce ve verildikten sonra 2 ve 4. saatlerde akciğer grafileri, surfaktan öncesi, 2. ve 6. saat kan gazı ve ventilatör değerleri (PEEP, FiO₂) kaydedildi.

16yüksek değilse (FiO₂<% 40) ve kardiyorespiratuar sistem açısından stabil ise hastanın nCPAP ile solunum desteğine devam edildi. Surfaktan öncesi ve surfaktan sonrası çekilen akciğer grafileri tablodaki skorlama sistemine göre puanlandırıldı.

Tablo 15. Basit akciğer radyografik skorlama sistemi (243)

Skor	0	1	2	3	4
Hiperekspansiyon derecesi: (görünen kosta sayısı)	<14	14-16	>16	>16	>16
Fibrozis/intertisyel Değişiklik	0 zonda	1 zonda	2 zonda	3 zonda	4 zonda
Kistik yapıların varlığı	yok	küçük	çok sayıda ve büyük	çok sayıda ve büyük	çok sayıda ve büyük

İzlemde ortaya çıkan komplikasyonlar aşağıdaki kriterlere göre tanımlandı;

1) Solunum sistemi;

a) Pnömotoraks, pulmoner interstisiyel amfizem, pnömomediastinum gibi pulmoner hava kaçakları fizik muayene ve akciğer grafisi bulgularına göre

b) Pulmoner kanama, endotrakeal tüpten kan gelmesi, klinik ve radyolojik bulgular ile

c) Pnömoni, röntgen bulguları ve mikrobiyolojik inceleme ile

d) Bronkopulmoner displazi tanımı; tablo 5'teki kriterlere (244) göre yapıldı.

2) Patent duktus arteriyozus (PDA): Fizik muayene ve fizik muayenesinde bulgusu olanlara ekokardiyografi ile

3) Periventriküler-intraventriküler kanama: Kranial ultrasonografi ve gerekirse kranial tomografi - magnetik rezonans görüntülemesi ile (158)

4) Prematür retinopatisi: Uluslararası sınıflamaya göre (146).

Genel Tedavi ve Takipler

Hastaların diğer tedavileri servis konsültanı önderliğinde ünite protokollerine göre yapıldı. Hasta bilgi ve verileri, prospektif olarak, dosyalarından ve hemşire gözlemlerinden derlenerek daha önceden hazırlanmış olan çalışma kayıt formuna kaydedildi (Ek 1).

Y.Y.Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 05.05.2015 tarihli oturumunda 2015/09 sayı numarasıyla kurul onayı alındı. Bilgilendirilmiş aile onam formu alındı (Ek 1).

3.3. İstatistik Analiz

Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Grupların Medyan değerlerini karşılaştırmada Kruskal Wallis Analizi yapılmıştır. Farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanılmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi, ilişki olan kategorik değişkenlerde ise Cochran's Q testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (Chicago, IL) istatistik paket programının 20. versiyonu kullanılmıştır.

7. BULGULAR

Çalışmaya 05.03.2015 ile 15.06.2016 tarihleri arasında 34. gebelik haftası ve/veya altında doğan, RDS nedeniyle endotrakeal tüp (ETT grubu= Grup 1) yoluyla surfaktan verilen 30 hasta ve kateter (Kateter grubu= Grup 2) ile surfaktan verilen 30 hastanın demografik özellikleri, surfaktan verilmeden önce, verilmesi sırasında ve verildikten sonraki kan gazı parametreleri, PA akciğer grafileri ve gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

ETT grubunda 30 hastanın 18'i (% 60) erkek, 12'si (% 40) kızdı. Erkek kız oranı 3:2 idi. Hastaların ortalama gebelik haftası $26,59 \pm 2,47$ hafta (23-32) idi. Hastaların 15'i 26. gebelik haftası ve altındaydı. Doğum ağırlığı en az olan bebek 610 gr, en çok olan 1520 gr ve ortalama ağırlıkları 930 gr idi. Anne yaşı olarak en genç 20 yaşında iken en yaşlı anne 42 yaşında ve ortalama anne yaşları $28,9 \pm 7,0$ yıl idi. Kateter grubunda 30 hastanın 13'ü (% 43,3) erkek, 17'si (% 56,6) kızdı. Erkek kız oranı 7:9 idi. Hastaların ortalama gebelik haftası $29,4 \pm 2,7$ hafta, 3 hastanın gebelik haftası 26 haftanın altında idi. En düşük kilolu bebek 650 gr, en büyük 1910 gr ve ortalama ağırlıkları 1243 gr idi. Anne yaşı olarak en genç anne 18 yaşında iken en yaşlı anne 49 yaşında ve ortalama anne yaşları $26,9 \pm 6,4$ yıl idi. (Hastaların demografik verilerinin gösterildiği tablo aşağıdadır).

Gruplar arasında antenatal özellikler açısından gebelik takipleri ve gebelikte ilaç kullanımı (multivitamin, demir preparatları dahil) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Anne yaşı, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, cinsiyet, gebelik yaşı ve diğer antenatal özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Prenatal Özellikler

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	p
Anne yaşı, yıl	$28,9 \pm 7,06$	$26,87 \pm 6,41$	0,527
Gebelik sayısı, n	$3,1 \pm 2,83$	$3,1 \pm 2,11$	0,653
Canlı doğum sayısı, n	$3,2 \pm 2,44$	$2,73 \pm 1,53$	0,959
Gebelik takibi olan, n (%)	20 (66,7)	25 (83,3)	0,002

Tablo 16. Devamı

Annede İYE olan, n (%)	2 (6,7)	7 (23,3)	0,071
Düşük tehditi olan, n (%)	15 (50)	15 (50)	1,000
EMR olan, n (%)	11 (36,7)	5 (16,7)	0,080
UMR olan, n (%)	1 (3,3)	3 (10)	0,222
Hipertansiyonu olan, n (%)	5 (16,7)	9 (30)	0,181
Preeklampsi olan, n (%)	3 (10)	9 (30)	0,053
Diyabet olan, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,554
Alkol kullanmayan, n (%)	30 (100)	30 (100)	-
İlaç kullanan, n(%)	13 (43,3)	24 (80)	0,030
Sigara kullanan, n(%)	2 (6,7)	1(3,3)	0,554
Vajinal kanaması olan, n (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	1,000
Koryoamnionit olan, n (%)	3 (10)	0 (0)	0,076
Antenatal steroid kullanan olan, n (%)	23 (76,7)	28 (93,3)	0,071
Eklampsi olan, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0,150

* Özet ölçü; anne yaşı, gebelik sayısı ve canlı doğum sayısı için ortalama \pm SD ; diğer ölçümler için sayı (yüzde) olarak verilmiştir. ETT: Endotrakeal tüp, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, EMR: Erken membran rüptürü, UMR: Uzamış membran rüptürü

Gruplar arasında natal özellikler açısından gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, APGAR skorları ve resusitasyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$). Cinsiyet ve doğum şekli açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 17. Natal özellikler

Değişkenler	Grup 1 n :30	Grup 2 n:30	<i>p</i>
Gebelik haftası, hafta	26,6 \pm 2,47	29,4 \pm 2,65	0,001
Doğum ağırlığı, gr	930,00 \pm 294,33	1243.33 \pm 412,64	0,001
Boy, cm	35,19 \pm 4,34	37,93 \pm 4,52	0,019
Baş çevresi, cm	25,47 \pm 2,74	27,47 \pm 2,40	0,004
APGAR 1. dk	3,11 \pm 1,54	4,13 \pm 1,70	0,016
APGAR 5.dk	2,83 \pm 1,82	5,50 \pm 2,33	0,001
Kız oranı, n (%)	12 (40)	17 (56,7)	0,196
Sezeryan oranı, n (%)	23 (76,7)	25 (83,3)	0,519
Resusitasyon ihtiyacı olan, n (%)	25 (83,3)	15 (50)	0,001
Mekonyumlu doğum oranı, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

* Özet ölçüt; cinsiyet, IUGR, doğum şekli, resusitasyon ihtiyacı, mekonyumlu doğum için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama \pm SD

ETT: Endotrakeal tüp, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, IUGR: İntrauterin büyüme geriliği, NVY:Normal vajinal yol

Surfaktan tedavisi öncesi RDS derecesi ve tekrar surfaktan ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Surfaktan endikasyonu açısından; desatürasyon

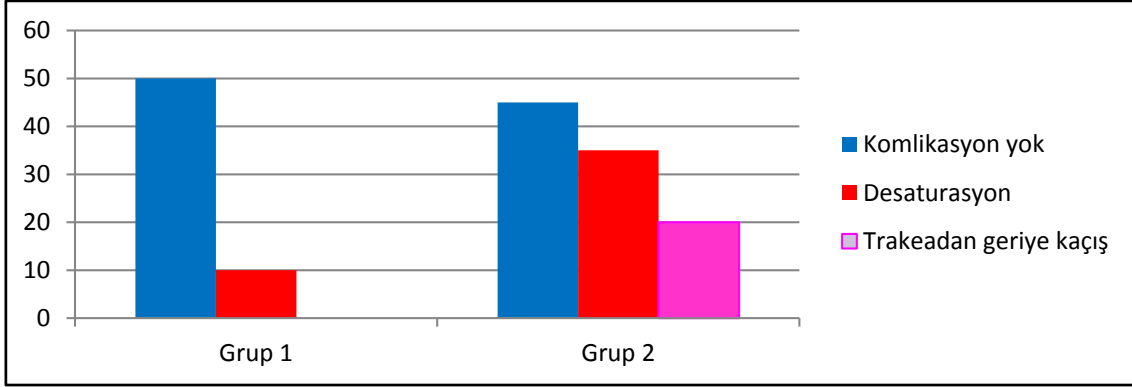
(Oksijen saturasyonunun önceki değerinden % 10 daha aşağısına düşmesi desaturasyon olarak değerlendirildi.) (p=0,008) ve CPAP'te iken oksijen ihtiyacında artışta istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,001) (Tablo 18).

Surfaktan verilmesi sırasında gözlenen komplikasyonlar açısından gruplar arasında farklılıklar saptandı. Buna göre ETT grubunda hastaların % 90'ında komplikasyon gözlenmezken, kateter grubunda hastaların % 63,3'ünde komplikasyon gözlenmedi. Fakat kateter grubunun % 20'sinde trakeadan geri kaçış (p=0,02), %26,7 desaturasyon gözlemlendi (p=0,019). Desaturasyon ve trakeadan geri kaçış açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Her iki grupta da solunum arresti, bradikardi, kardiyak arrest, kusma, öksürük, pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olmadı.

Tablo 18. Surfaktan endikasyonları ve uygulama özellikleri

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	<i>p</i>
Surfaktan öncesi RDS derecesi			
Yok	1 (3,3)	0 (0)	0,314
1, n (%)	4 (13,3)	9 (30)	
2, n (%)	9 (30)	6 (20)	
3, n (%)	16 (53,3)	15 (50)	
Surfaktan endikasyonu			
AC grafisinde RDS görüntüsü, n(%)	29 (% 21)	28 (% 37)	0,705
Dispne-sık desatürasyon, n(%)	22 (% 48)	13 (% 31)	0,008
CPAP'te iken O₂ iht. Artış, n(%)	2 (% 6,7)	21 (% 70)	0,001
Tekrar surfaktan ihtiyacı olan, n(%)	14 (45,2)	12 (40)	0,602
Surfaktan verilmesi sırasında komplikasyon gelişen, n(%)	27 (90)	19 (63,3)	0,584
Desatürasyon, n(%)	3 (10)	8 (26,7)	0,002
Trakeadan geriye kaçış, n(%)	0 (0)	6 (20)	0,019

ETT: Endotrakeal tüp, RDS: Respiratuar distres sendromu, AC: Akciğer, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, O₂: Oksijen.



Şekil 14. Sürfaktan verililişinde oluşan komplikasyonlar

Sürfaktan öncesi ve surfaktan verildikten 2 saat sonra; klinik bulgular, kangazı değerleri, akciğer grafisi bulgularına göre yapılan RDS derecelendirmesinde hem ETT grubunda ($P=0,089$), hem de Kateter grubunda ($p=0,019$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 19. Grup 1 surfaktan öncesi ve surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesi karşılaştırması

Grup 1			Sürfaktan sonrası 2.saat RDS Derecesi				Total
			0	1	2	3	
Sürfaktan öncesi RDS Derecesi	0	Sayı	0	1	0	0	1
		Sürfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	0,0	100	0,0	0,0	100
		Sürfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	0,0	6,7	0,0	0,0	3,3
	1	Sayı	2	2	0	0	4
		Sürfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	50,0	50,0	0,0	0,0	100
		Sürfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	66,7	13,3	0,0	0,0	13,3
	2	Sayı	0	6	3	0	9
		Sürfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	0,0	66,7	33,3	0,0	100
		Sürfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	0,0	40,0	42,9	0,0	30,0
	3	Sayı	1	6	4	5	16
		Sürfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	6,2	37,5	25,0	31,2	100
		Sürfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	33,3	40,0	57,1	100	53,3
Total ($p=0.089$)	Sayı	3	15	7	5	30	
	Sürfaktan öncesi RDS Derecesindeki yüzdesi, %	10,0	50,0	23,3	16,7	100	
	Sürfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	100	100	100	100	100	

Tablo 20. Grup 2 surfaktan öncesi ve surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesi karşılaştırması

Grup 2			S.sonrası 2.saat AC. RDS Derecesi				Total
			0	1	2	3	
Surfaktan öncesi RDS Derecesi	1	Sayı	4	5	0	0	9
		Surfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	44,4	55,6	0,0	0,0	100
		Surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	44,4	45,5	0,0	0,0	30,0
	2	Sayı	3	3	0	0	6
		Surfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	50,0	50,0	0,0	0,0	100
		Surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	33,3	27,3	0,0	0,0	20,0
	3	Sayı	2	3	5	5	15
		Surfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	13,3	20,0	33,3	33,3	100
		Surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	22,2	27,3	100	100	50,0
Total (p=0,019)	Sayı	9	11	5	5	30	
	Surfaktan öncesi RDS derecesindeki yüzdesi, %	30,0	36,7	16,7	16,7	100	
	Surfaktan sonrası 2.saat RDS derecesindeki yüzdesi, %	100	100	100	100	100	

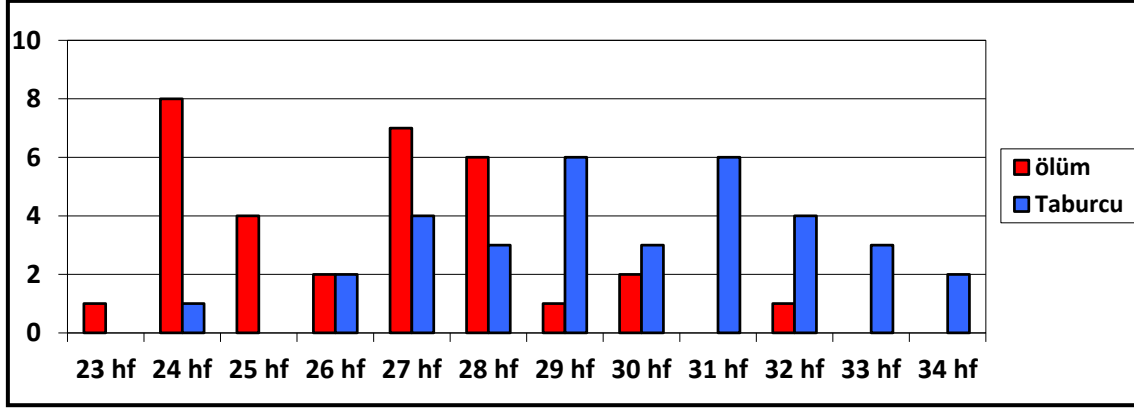
Gruplar arasında ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı ve prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Bu farkın nispeten ETT grubunda gebelik haftası ve doğum ağırlığının düşük olmasına bağlı olabileceği tahmin edildi. Gebelik haftasına göre prognoz değerlendirilmesinde gebelik haftası düştükçe ölüm oranında artma tespit edildi. Ventilatörde entübe kalınan süre açısından istatistiksel olarak farklılık saptandı (p=0,07), ETT grubunda ortalama 5.03 gün, katater grubunda ise 1.63 gün idi. Hastanede yatış süresi kateter grubunda daha uzun olmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 21).

Tablo 21. Birincil sonuçlarımlar

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	P
İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı olan, n (%)	30 (100)	19 (34,5)	0,001
Mortalite, n (%)	18 (60)	8 (26,7)	0,009
Ventilatörde entübe kalınan süre, gün	5,03±6,39	1,63±1,79	0,007
Hastanede yatış süresi, gün	24,27±27,15	28,57±22,76	0,509

* Özet ölçüt; entübasyon ihtiyacı ve prognoz için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama ± SD

ETT: Endotrakeal tüp, CPAP:Sürekli pozitif hava yolu basıncı, SD:Standart sapma



Şekil 15. Gebelik haftasına göre Prognoz grafiği

Tablo 22. Gebelik haftasına göre prognoz

Gebelik haftası		Prognoz		Total
		Ölüm	Taburcu	
23	Sayı	1	0	1
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	100	0,0	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	3,1	0,0	1,5
24	Sayı	8	1	9
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	88,9	11,1	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	25,0	2,9	13,6
25	Sayı	4	0	4
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	100	0,0	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	12,5	0,0	6,1
26	Sayı	2	2	4
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	50,0	50,0	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	6,2	5,9	6,1
27	Sayı	7	4	11
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	63,6	36,4	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	21,9	11,8	16,7
28	Sayı	6	3	9
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	66,7	33,3	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	18,8	8,8	13,6
29	Sayı	1	6	7
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	14,3	85,7	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	3,1	17,6	10,6
30	Sayı	2	3	5
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	40,0	60,0	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	6,2	8,8	7,6
31	Sayı	0	6	6
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	0,0	100	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	0,0	17,6	9,1
32	Sayı	1	4	5
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	20,0	80,0	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	3,1	11,8	7,6
33	Sayı	0	3	3
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	0,0	100	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	0,0	8,8	4,5
34	Sayı	0	2	2
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	0,0	100	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	0,0	5,9	3,0
Total	Sayı	32	34	66
	Gebelik haftasındaki yüzdesi, %	48,5	51,5	100
	Ölüm oranı içindeki yüzdesi, %	100	100	100

Gruplar arasında vazopressör ihtiyacı ve TPN süresi açısından istatistiksel fark tespit edilmedi, umbilikal ven kateteri takılma oranı, beslenmeye başlanan gün ve tam beslenmeye geçilen gün sayısı gibi genel tedavi uygulamaları açısından istatistiksel farklılık izlendi ($p<0,005$) (Tablo 23).

Tablo 23. Genel tedavi uygulamaları

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	P
Umbilikal ven kateteri takılan, n (%)	27 (90)	15 (50)	0,001
Vazopressör ihtiyacı olan, n (%)	28 (93,3)	25 (83,3)	0,925
TPN süresi, gün	6,20±10,74	4,95±4,40	0,558
Beslenmeye başlanan gün, gün	1,33±1,09	1,27±0,64	0,020
Tam beslenmeye geçilen gün, gün	4,9±6,09	6,97±5,37	0,032

*Özet ölçüt; süreler için ortalama ± SD, diğer ölçümler için sayı (Yüzde) olarak verilmiştir.

ETT: Endotrakeal tüp, TPN: Total parenteral beslenme, SD:Standart sapma

Surfaktan öncesi CPAP ayarları ve kan gazındaki FiO_2 , pH, paO_2 , $paCO_2$, BE değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$), ancak PEEP, pH ve HCO_3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. ($p<0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Surfaktan öncesi kan gazı ve CPAP ayarları

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	P
PEEP, cm H ₂ O	4,5±0,57	7,4±0,72	0,001
FiO_2 , %	50,54±15,48	49,50±11,62	0,773
pH	7,19±0,17	7,26±0,08	0,024
paO_2 , mmHg	53,93±26,45	48,17±26,84	0,405
$paCO_2$, mmHg	54,47±25,08	50,60±15,75	0,477
BE, mmol/L	-3,03±10,85	-4,43±4,85	0,827
HCO_3 , mmol/L	18,87±4,97	21,83±4,60	0,020

*Özet ölçüt; ortalama ± SD olarak verilmiştir.

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, ETT: Endotrakeal tüp, PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basınç, FiO_2 : Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi, paO_2 : Parsiyel oksijen basıncı, $paCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı, BE: Baz açığı, HCO_3 :Bikarbonat, SD: Standart sapma

Surfaktan sonrası 2. saat ve 6. saat kan gazı değerleri ve CPAP ayarları açısından ise sadece PEEP değerleri arasında farklılık gözlemlendi. Ventilatör modlarındaki nazal ve endotrakeal tüp uygulamalarındaki ventilatör ayarları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülüp anlamlı kabul edilmedi. Gruplar arasında diğer parametreler

açısından, 6. saat ETT grubunda PCO₂ deki düzelme dışında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı (Tablo 25-26).

Tablo 25. Surfaktan sonrası 2. Saat kan gazı ve CPAP ayarları

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	P
PEEP, cm H ₂ O	4,63±0,85	7,40±0,72	0,001
FiO ₂ , %	40,53±13,81	39,69±10,70	0,794
pH	7,32±0,12	7,31±0,07	0,773
paO ₂ , mmHg	43,73±14,57	43,3±15,89	0,980
paCO ₂ , mmHg	42,30±15,75	37,00±6,08	0,540
BE, mmol/L	-8,20±3,56	-4,5±0,71	0,336
HCO ₃ , mmol/L	19,33±4,44	20,00±2,92	0,204

*Özet ölçüt; ortalama ± SD olarak verilmiştir.

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, ETT: Endotrakeal tüp, PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basınç, FiO₂: Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi, paO₂: Parsiyel oksijen basıncı, paCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, BE: Baz açığı, HCO₃:Bikarbonat, SD: Standart sapma

Tablo 26. Surfaktan sonrası 6. Saat kan gazı ve CPAP ayarları

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	P
PEEP, cm H ₂ O	4,60±0,55	6,5±0,71	0,001
FiO ₂ , %	30,86±8,67	24,25±4,27	0,802
pH	7,35±0,14	7,37±0,10	0,433
paO ₂ , mmHg	35,25±7,46	38,40±9,56	0,597
paCO ₂ , mmHg	28,60±9,61	37,40±7,27	0,108
BE, mmol/L	7,8±5,36	3,00±2,83	0,299
HCO ₃ , mmol/L	20,76±4,59	19,69±2,66	0,414

*Özet ölçüt; ortalama ± SD olarak verilmiştir.

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, ETT: Endotrakeal tüp, PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basınç, FiO₂: Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi, paO₂: Parsiyel oksijen basıncı, paCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, BE: Baz açığı, HCO₃:Bikarbonat, SD: Standart sapma

Surfaktan tedavisi öncesi ve surfaktan tedavisinden sonraki 2. ve 6. Saatler'deki kangazı parametrelerinin gruplara göre karşılaştırmasında her iki grupta FiO₂, pH, paCO₂ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,005). Fakat gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Diğer parametreler arasında fark yoktu (p>0,005).

Tablo 27. Sürfaktan tedavisi öncesi ve surfaktan sonrası 2. Ve 6. Saatteki; grup içi ve gruplar arası kangazı değerklerinin karşılaştırması

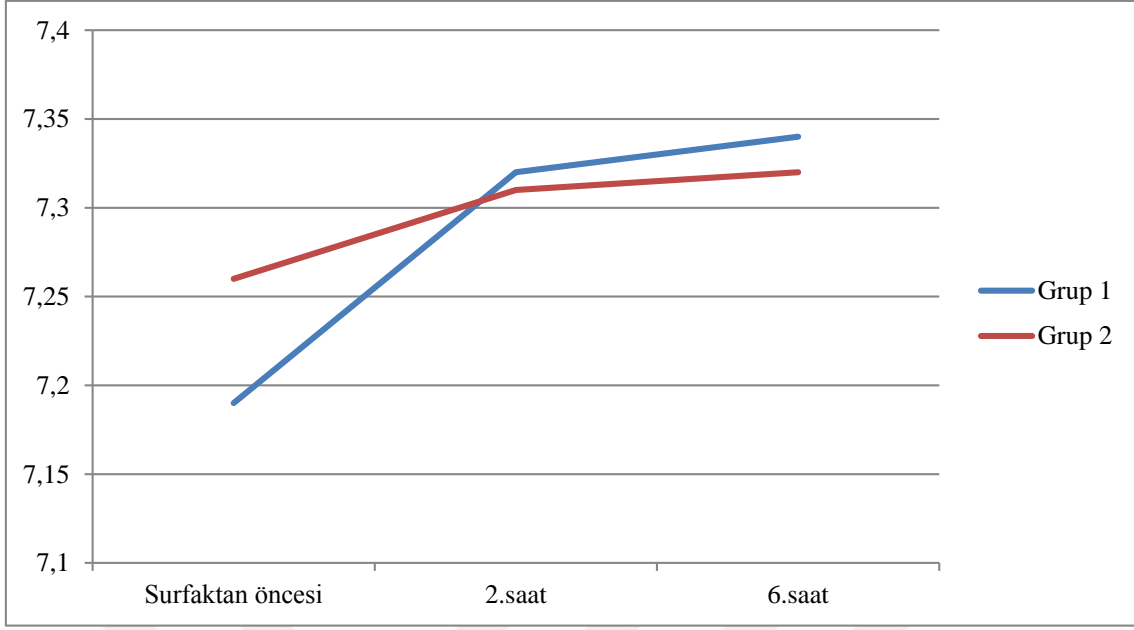
Sürfaktan tedavisi		Grup 1, n:30				Grup 2, n:30				p.*
		Ortanca	Ortalama	p.#	Standar sapma	Ortanca	Ortalama	p.#	Standart sapma	
Öncesi	PEEP, cmH ₂ O	4,00	4,50 B		0,57	7,00	7,40 A		0,72	0,001
2. Saat	PEEP, cmH ₂ O	4,00	4,63 B	0,037	0,85	7,00	7,07 B	0,038	1,09	0,001
6. Saat	PEEP, cmH ₂ O	5,00	5,37 A		1,50	7,00	7,00 B		1,16	0,001
Öncesi	FiO ₂ , %	45,00	50,54 A		15,48	50,00	49,50 A		11,62	0,773
2. Saat	FiO ₂ , %	35,00	40,53 B	0,001	13,81	40,00	39,69 B	0,001	10,70	0,794
6. Saat	FiO ₂ , %	30,00	33,70 C		13,08	30,00	34,63 C		15,45	0,802
Öncesi	pH	7,24	7,19 B		0,17	7,26	7,26 B		0,08	0,024
2. Saat	pH	7,34	7,32 A	0,001	0,12	7,32	7,31 A	0,013	0,07	0,773
6. Saat	pH	7,35	7,34 A		0,09	7,34	7,32 A		0,10	0,433
Öncesi	paO ₂ , mmHg	45,00	53,93 A		26,45	39,00	48,17		26,84	0,405
2. Saat	paO ₂ , mmHg	41,50	43,73 B	0,491	14,57	42,50	43,83	0,851	15,89	0,980
6. Saat	paO ₂ , mmHg	37,00	42,90 B		19,67	39,50	45,90		23,80	0,597
Öncesi	paCO ₂ , mmHg	47,00	54,47 A		25,08	49,50	50,60 A		15,75	0,477
2. Saat	paCO ₂ , mmHg	39,50	42,30 B	0,001	15,75	41,00	44,47 B	0,010	11,04	0,540
6. Saat	paCO ₂ , mmHg	34,00	37,93 C		13,36	41,50	43,33 B		12,20	0,108
Öncesi	BE, mmol/L	-2	-2,62		12,06	-4,00	-4,4		5,29	0,827
2. Saat	BE, mmol/L	-2,3	-2,75	0,913	3,95	-2,30	-2,3	0,867	0,71	0,336
6. Saat	BE, mmol/L	-2,3	-2,76		5,36	-2,8	-3,0		2,83	0,299
Öncesi	HCO ₃ , mmol/L	20,00	18,87		4,97	22,00	21,83		4,60	0,020
2. Saat	HCO ₃ , mmol/L	21,00	20,43	0,832	3,35	21,00	21,47	0,099	2,86	0,204
6. Saat	HCO ₃ , mmol/L	20,00	19,97		4,46	20,00	20,90		4,25	0,414

* Aynı değışkende gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U testi).

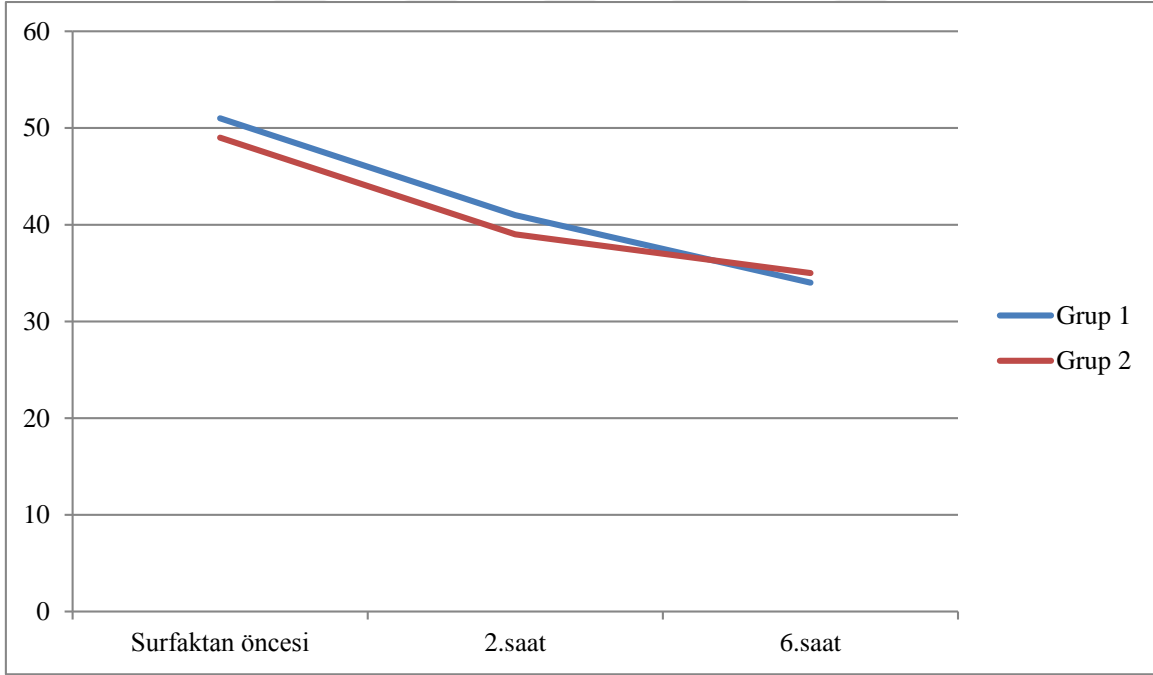
Aynı grup içinde zamanlar arası farkı gösterir (Friedman Testi).

A,B,C: Zamanlar arası farkı gösterir ↓

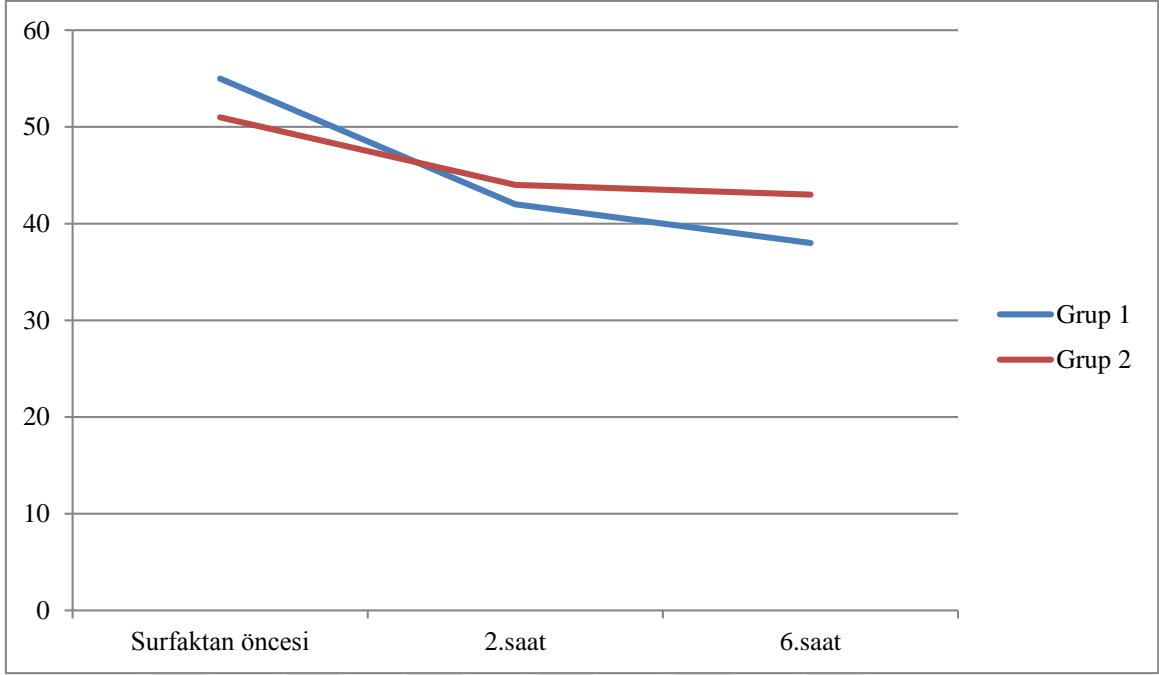
Gruplar arasında kangazı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olanlar grafikte gösterterildi.



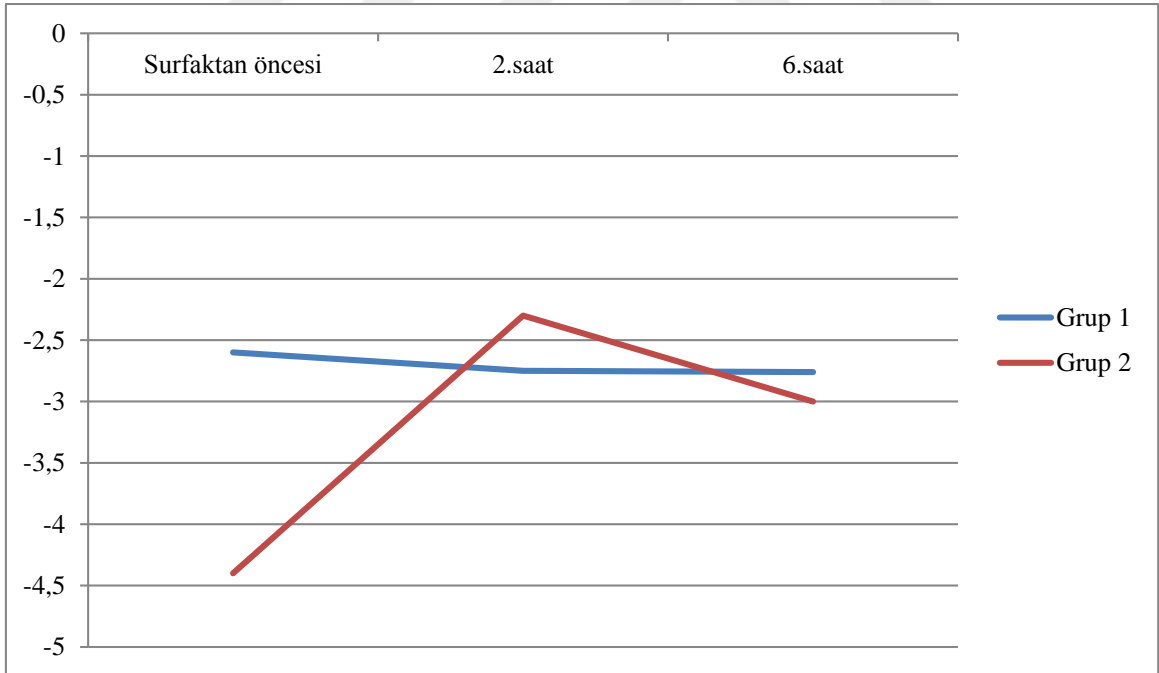
Şekil 16. Gruplara göre pH değerinin zaman içindeki değişimi



Şekil 17. Gruplara göre FIO₂ değerinin zaman içindeki değişimi



Şekil 18. Gruplara göre paCO2 değerinin zaman içindeki değişimi



Şekil 19. Gruplara göre baz açığı (BE) değerinin zaman içindeki değişimi

NEK, KAH, ROP, İVK görülme oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. NEK, KAH, İVK, ROP oranları ETT gurubunda diğer gruplara oranla nispeten daha yüksek tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı

değildi. Pnömotoraks sadece ETT grubunda bir hastada gelişti. Tüm gruplarda İVK diğer komplikasyonlara oranla daha fazla gözlemlendi fakat gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 29).

Tablo 28. Komplikasyonlar

Değişkenler	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30	P
NEK olan, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0,150
Pnömotoraks olan, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	0,313
KAH gelişen, n (%)	5 (16,7)	1 (3,3)	0,085
ROP gelişen, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	1,000
İVK			
USG bakılmayan, n (%)	6 (20)	4 (13,3)	0,136
Kanama yok, n (%)	6 (20)	8 (26,7)	
Grade 1, n (%)	3 (10)	9 (30)	
Grade 2, n (%)	13 (43,3)	9 (30)	
Grade 3, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	
Grade 4, n (%)	0 (0)	0 (0)	

NEK: Nekrotizan enterokolit, KAH: Kronik akciğer hastalığı, ROP: Prematür retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama

8. TARTIŞMA

Respiratuvar distres sendromu surfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatüritesine bağlı gelişen bir akciğer yetmezliği tablosudur. Bu tablonun tedavisinde uygun prenatal ve postnatal bakım ve yeterli solunum desteğinin sağlanması çok önemli ve hayatidir. Ancak tedavinin en önemli kısmı surfaktan replasmanıdır. Bu nedenle yenidoğan döneminde uygulanacak surfaktan preparatı, dozu, verilme zamanı ve verilme tekniğini ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve en uygun doz ve verilme zamanı bulunmaya çalışılmıştır (257).

Respiratuvar distres sendromu ve komplikasyonları halen prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin hizmete girmesi, ventilatör tedavisindeki başarılı uygulamalar ve egzogen surfaktan tedavisinin etkinliği ile RDS mortalitesi % 60-70'lerden % 10-20'lere kadar gerilemiştir (25). Respiratuvar distres sendromunun önlenmesi, tedavisinden daha kolay görünmektedir. Respiratuvar distres sendromunun en önemli predispozan faktörü Prematüritedir. Prematüre bebeklerde akciğerlerin matürasyon bozukluğu ve buna bağlı surfaktan sentezindeki eksiklik nedeniyle RDS daha sık görülür (70). RDS'yi önlemede en önemli etmen prematüritenin önlenmesi ve antenatal steroid uygulamasıdır. Steroid uygulanmasının RDS'in sıklığı ve şiddetini azalttığı, postnatal dönemde bebeğe eksojen surfaktan uygulamasını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (172,255). Smrcek JM ve ark, antenatal steroid uygulamasının RDS'ye ek olarak neonatal mortalite, İVK ve NEK görülme riskini de azalttığını belirtmişlerdir (104).

1980'li yıllarda, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğum odasında entübe edilerek hemen ardından mekanik ventilasyon uygulaması RDS'in tedavi yöntemi iken, 1990'lı yıllarda bu uygulamaya erken dönemde surfaktan uygulaması eklenmiştir (219).

Yenidoğanda RDS'nin standart tedavisi solunum desteği ve surfaktan tedavisini içerir (258). Mekanik ventilasyonun amacı, hastanın solunum işini azaltırken, kabul edilebilir kan gazı değerleri ve hemodinamik stabiliteyi devam ettirmek ve mümkün olduğunca akciğerleri hasardan korumaktır. Eğer bebeğin yeterli solunum çabası ve etkili ventilasyonu varsa, yalnızca oksijen desteği yeterli olabilir. Oksijen desteği, hood veya nazal kanül ile sağlanabilir. Bebeğe kabul edilebilir bir solunum çabası ve yalnızca hafif hiperkarbi varsa nCPAP uygulanabilir. Ancak azalmış solunum çabası,

apne, hipoksemi ve hiperkarbi sözkonusu ise endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Tüm ventilasyon modları akciğer hasarı yaratabilir. Mekanik ventilasyon ile çeşitli komplikasyonlar (KAH, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, nörogelişimsel sekeller) arasında ilişki farkedilmesinden sonra MV süresini kısaltmayı veya mekanik ventilasyonu engellemeyi hedefleyen girişimler gündeme gelmiştir; bunlar kısaca sürfaktan ile beraber veya yalnız başına nCPAP veya NIPPV, INSURE yöntemi, permisiv hiperkapni, agresif kurtarma ve erken ekstübasyon ve kafein uygulaması şeklindedir (184,257).

Yapılan çalışmalarda ekzojen surfaktanın akciğer kompliansı ve doku oksijenizasyonunu artırdığı, oksijen gereksinimi (FIO₂), pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçakları ve mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir (246). Sürfaktan her olguda farklı derecede etkili olmaktadır. Bu etkinliğin farklı olması kullanılan surfaktanın yapısına, dozundaki farklılıklara, verilme şekline, akciğerlerin maturasyon derecesine ve alveol boşluklarında surfaktanı inhibe eden faktörlerin bulunup bulunmamasına bağlıdır (247).

Solunum desteklerinden nCPAP ve MV RDS'ye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkinlikleriyle bilinmektedir. Bununla birlikte MV invaziv olduğundan hava yolları ve akciğer parankimini zedeleme potansiyeline sahiptir. Ventilatörün indüklediği akciğer zedelenmesi, alveolar strüktürel hasar, pulmoner ödem, inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olabilir, bunlar bronkopulmoner displazinin (BPD) histolojik özellikleridir. Bundan dolayı MV ihtiyacını azaltmada etkin olan ve daha az invaziv olan yöntemlerle surfaktan uygulaması RDS'li preterm yenidoğanlarda BPD insidansını azaltmada etkili yöntemler olabilir (248). Biz çalışmamızda minimal invaziv surfaktan tekniği (MIST) ile endotrakeal entübasyon (ETT) yöntemini karşılaştırdık.

Çalışmamızda; endotrakeal entübasyon ile surfaktan verme işleminin, daha pratik olduğunu ve veriliş sırasında daha az sorunla karşılaşıldığını gözlemledik. Kateterle surfaktan veriliş sırasında Kateterin entübasyon tüpüne göre daha yumuşak ve ince olması nedeniyle trakeaya geri kaçış ve ilk denemede başarı şansının daha düşük olduğu görüldü. Kribs ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada başarı birinci denemede % 95, ikinci denemede % 5 olarak bildirilmişti (241). Dargaville ve arkadaşlarının MIST yöntemini kullandıkları çalışmasında, birinci

denemede başarı % 68, ikinci denemede % 32 bulunmuş, ikiden fazla denemeye ihtiyaç duyulmamıştı (229). Aynı gurubun 61 bebek üzerinde yaptığı ikinci çalışmalarında ise, birinci denemede başarı % 80'e yükselirken, ikinci veya üçüncü deneme başarı % 20 bulunmuştu (233). Bizim çalışmamamızdaki başarı oranımız birinci denemede % 65 idi. ikinci ve üçüncü denemelerde başarısız olunan vaka yoktu. Birinci denememizdeki başarı oranı düşüklüğünün nedeni diğer çalışmalarda kullanılan magill forseps'i kullanmayışımızdan ve kullandığımız kateterden kaynaklı olabileceğini düşündük.

Kribs ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan çalışmasında % 80'in altında desaturasyon % 7 hastada izlenmiş, % 17 hastada bradikardi veya desaturasyon nedeniyle PPV ihtiyacı olmuştu. Kribs ve arkadaşlarının (232) 2011 yılında yayınlanan çalışmasında kateterle surfaktan tedavisi sırasında hastaların % 6'sında kalp hızının 78-90/dk ve oksijen saturasyonlarının % 67-85'e düştüğü bildirilmişti. Bizim çalışmamızda kateter grubundaki desaturasyon oranı Kribs ve arkadaşlarınınkinden hafif yüksekti (%8), bu bizim desaturasyon kriterini önceki değerinden % 10 daha aşağısı olarak tanımlamamızdan, surfaktanın hızlı şekilde verilmesinden veya Magill forseps kullanmayışımızdan kaynaklanıyor olabilir. Yüksek desaturasyon oranlarına rağmen hiçbir hastada bradikardi veya PPV ihtiyacı olmadı. Kullandığımız kateterin yumuşak ve ince olması nedeniyle yönlendirilmesinde güçlükler yaşandığını, surfaktan verilmesi sırasında trakeadan geriye kaçış olduğunu ve bununda hastalarda bazen desaturasyona neden olduğunu gözlemledik. Kateterin yerçekimi etkisi ile aşağı düşmeyecek kadar sert, çevre dokuya hasar vermeyecek kadar yumuşak ve trakeadan hava geçişini engellemeyecek kadar ince olması uygulamayı kolaylaştırıp başarı şansını artıracak etmenlerden olduğu görülmektedir. Ancak bu incelik surfaktan enjekte edilirken tıkanıklık yaratmayacak ve enjeksiyonun planlanandan uzun sürmesini engellemeyecek derecede olmalıdır. Önceki çalışmalarda enjeksiyon süresi olarak 1-3 dakika sınırı kullanılmış ve bu sürenin herhangi bir olumsuz duruma neden olmadığı gözlenmiştir (230). Biz çalışmamızda surfaktanı 1-2 dk içinde enjekte ettik. Surfaktanın hızlı verilmesi trakeadan geriye kaçışa veya desaturasyona sebep olabilir. Çalışmamızda trakeadan geriye kaçış olmayan hastalarda da desaturasyon izlendiğinden surfaktanı verme hızı ile veya kateterin özelliği ile ilişkili olması muhtemeldir. Beslenme sondası her yenidoğan ünitesinde bulunan, kolaylıkla temin edilebilen bir malzeme olması

Dargaville ve arkadaşlarının kullandığı nadir elde edilebilen spesifik kateter üstünlüğüdür.

Dargaville ve ark.'nın MIST yönteminde 16G vasküler kateter kullanarak yaptıkları çalışmada; hastaların FiO₂ ve CPAP basıncı gereksinimlerinde azalma olduğunu, ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi oranının daha düşük olduğu ve daha kısa süreli oksijen tedavisi gerektiğini gözlemiştir (229,233). Bizim çalışmamızda vasküler kateter kullanılmamasına rağmen Dargaville ve ark.'nın sonuçlarına benzer şekilde MIST grubunda daha az entübasyon ihtiyacı olduğunu saptadık.

Göpel ve ark. tarafından 2011'de yayınlanan AMV çalışması, Almanya'da 12 Yenidoğan yoğun bakım birimi'nde yürütülen rastgele kontrollü koşut-grup çalışmasıdır. Bu çalışmada gebelik yaşı 26-28 hafta, doğum ağırlığı 1500 g altında erken doğmuş bebekler, doğum sonrası yaşamının ilk 12 saatinde ≥ 4 cm H₂O CPAP tedavisine alınmıştır. Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecek ciddi RDS veya asfiksisi olanlar, FiO₂ gereksinimi $> \%30$, asidozu ve yüksek karbondioksit değerine sahip olanlar entübe edilmiştir. Spontan solunumu olan ve nazal CPAP'ta, FiO₂ gereksinimi $> \%30$ olanlara laringoskop yardımı ile ince bir kateter (2,5-5 Fr) vokal kordlardan geçilerek yerleştirilmiş ve 100 mg/kg'dan sürfaktan tedavisi uygulanmıştır. Kateter grubunda kontrol grubuna göre toplam mekanik ventilasyon gün sayısı ve 28. gününde oksijen desteği gereksinimi daha az bulunmuştur (46). Kanmaz HG. ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları çalışmada; 32. Gebelik haftasının altındaki prematürelere doğumhanede nazal CPAP uygulanmış İzlemde FiO₂ ihtiyacı $> \%40$ olan bebeklere nCPAP altında 5F kateterle sürfaktan verilmiş Kontrol grubundaki bebeklere INSURE uygulanmış. Her grupta 100 bebek incelenmiş Take care (MIST) grubunda İlk 72 saatteki mekanik ventilatör ihtiyacı, toplam ventilatör desteği süresi, BPD oranları anlamlı ölçüde düşük bulunmuş (234). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında ventilatörde entübe kalınan gün sayısı açısından ETT grubunda ventilatörde entübe kalınan süre $5,03 \pm 6,39$ gün, kateter (MIST) grubunda ise ventilatörde kalınan gün sayısı $1,63 \pm 1,79$ gün idi. Bu açıdan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. FiO₂ ihtiyacı ve süresi ve BPD açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak fark yokken, İlk 72 saat içinde MV ihtiyacı, ventilatör desteği süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Hem ilk 72 saat içinde MV ihtiyacı hemde ventilatör desteği süresi kateter grubunda daha kısaydı. İlk 72 saatteki MV ihtiyacı ve ventilasyon süresi

Göpel ve ark. ile Kanmaz ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluydu. Çalışmamızda gruplar arasında BPD açısından fark bulunmamasının sebebi ETT grubunda erken dönemde mortalite oranının yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kateter grubunda hastaların % 34,5'inde ilk 72 saatte entübasyona ihtiyaç duyuldu. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı oranları diğer MIST çalışmalarında % 48 (230), % 28 (233) ve % 12 (229) olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızda İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, ventilatörde entübe kalınan süre ETT grubunda fazlayken, hastanede yatış süresi kateter grubunda daha fazlaydı. Hastanede yatış süresinin kateter grubunda daha uzun olmasının sebebinin bu grupta mortalite oranının düşüklüğünden kaynaklandığı tahmin edildi.

Çalışmamızda klinik semptomlar, akciğer grafisi değerlendirmesi sonucu yapılan; surfaktan öncesi RDS derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Surfaktan tedavisinden 2 saat sonraki RDS derecelendirmesinde ise grup içinde istatistiksel olarak anlam ifade eden düzelme tespit edilirken gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan gazı parametreleri açısından Surfaktan öncesi FiO₂, pH, pO₂, pCO₂, BE değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, ancak pH ve HCO₃ değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi. Surfaktan sonrası 2. saat ve 6. saat kan gazı değerleri ve CPAP ayarları açısından ise sadece PEEP değerleri arasında farklılık gözlemlendi. Ventilatör modlarındaki nazal ve endotrakeal tüp uygulamalarındaki ventilatör ayarları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülüp anlamlı kabul edilmedi. Gruplar arasında 6. Saat ETT grubunda PCO₂ deki düzelme dışında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. Surfaktan tedavisinin her iki yöntemde de Grup içinde hem kangazı parametrelerinde , hemde PA akciğer grafisi değerlendirmesinde, istatistiksel olarak anlamlı olmasada RDS'de düzelme sağladığı görüldü. ETT grubundaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı değilsede dah iyi did.

Yapılan bazı çalışmalarda sürfaktan uygulanmasında iki dozun tek doza göre daha iyi olduğu ispatlanmıştır. Çoklu-tek doz karşılaştırmasında çoklu doz uygulanması ile pnömotoraks ve ölüm oranlarının düşük olduğu görülmüştür (35). Yaşamın ilk 72 saatinde dirençli ya da yineleyen oksijen ve ventilatör gereksinimi duyan tüm RDS'li bebeklere surfaktan dozu tekrarlanmalıdır. Surfaktan dozu tekrarlanan bebeklerde ilk

haftada oksijen ve ventilatör gereksinimi azalmakta, 28. gününde ve bir yaşında ölüm oranları daha düşük olmaktadır (224). Respiratuvar distres sendromu yönetiminde 2013 Avrupa konsensusu bildirisine göre oksijen gereksinimi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi devam eden RDS bulguları durumunda ikinci ve hatta üçüncü doz sürfaktanın uygulanması gerektiği bildirilmiştir (182).

Mohammadizadeh M. ve ark (261). 2013'te gestasyon haftası ETT grubunda ortalama 31 hafta, kateter grubunda 30 hafta olan toplam 38 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tekrar surfaktan ihtiyacı ETT grubunda 11(%58) kateter grubunda ise 9(%47), Kanmaz HG. ve arkadaşlarının çalışmasında ise ETT grubunda 22(%22) ve kateter grubunda 21(%21) şeklindeydi (234). Her iki çalışmada da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemişti. Bizim çalışmamızda da surfaktan uygulaması sonrası tekrar surfaktan ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu . ETT grubunda 14(%45) kateter grubunda ise 12(%40) hastada tekrar surfaktan ihtiyacı oldu.

Hastanede yatış süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Kateter grubunda yatış süresi biraz daha uzundu (28,57±22,76 gün). Kribs ve arkadaşlarının 2009-2012 yılları arasında yaptıkları çalışmada; hastanede yatış süresi ETT grubunda 103 gün , kateter grubunda ise 105 gün mortalite oranını ise ETT grubunda 10 (%9,3), kateter grubunda 12 (%11,5) olarak saptadılar (241). Yingying BAO. ve ark. tarafından 2012'de yapılan bir çalışmada ise gestasyon yaşı 28-32 hafta arasında olan, RDS'li ve surfaktan ihtiyacı olan 90 hasta randomize olarak seçilmiş. 47 hastaya MIST yöntemiyle, 43 hastaya ise endotrakeal entübasyon yöntemiyle surfaktan uygulanmış. ETT grubunda Hastanede yatış süresi 70.1 gün, ilk 28 günde mortalite oranı 1 (%1.2) iken kateter grubunda hastanede kalma süresi 68.5 gün, ilk 28 günde mortalite oranı 0 (%0) olarak bulunmuş (259). Bizim çalışmamızda hastahanede yatış süresi daha kısa, mortalite oranı ise daha yüksekti. Bunun bizim çalışmamızda gestasyon yaşının daha küçük olmasından, mortalite oranları arasındaki farktan veya taburculuk süreleri arasındaki farktan kaynaklanıyor olabileceği tahmin edildi. Çalışmamızda ETT grubu olguların mortalite oranı daha yüksekti (%60). Bu yüksekliğin; ETT grubundaki olguların gebelik haftasının ve doğum ağırlığının daha düşük olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Kribs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada surfaktan tedavisi sonrası gelişen komplikasyonlar (pnömotoraks, BPD, İVK, ROP) kateter grubunda ETT grubuna göre daha az hastada tespit edildi. Yingying BAO. ve ark çalışmasında ETT grubunda daha düşük tespit edildi. Mohammadzadeh M. ve ark.'nın çalışmasında ise İVK, BPD gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmesede özellikle BPD açısından kateter grubunda komplikasyon oranları daha düşüktü ve hem Kribs ve ark. hemde Yingying BAO. ve ark.'nın çalışmalarındaki komplikasyon oranından daha düşüktü. Fakat Mohammadzadeh M. ve ark.'ninkinden daha yüksekti. Yüksekliği sebebi Mohammadzadeh M. ve ark.'nın çalışmalarında gestasyon yaşının ortalama 30-31 hf olmasından kaynaklı olabilir. Çalışmamızda İVK oranları oldukça yüksek tespit edildi. Fakat 3.ve 4. Derece İVK oranları literatürle uyumluydu.

RDS tedavisinde sürfaktan kullanımı Avrupa Uzlaşı ve Kanada Pediatri Cemiyeti bildirimlerine göre RDS'li yenidoğanın ekzojen sürfaktan tedavileri için doğum öncesi ve doğum sonrası tedavi önerileri şu şekildedir (169,182,242).

1. Erken doğum riski yüksek olan anneler RDS konusunda deneyimli doğum öncesi merkezlere yönlendirmeli ve 34. gebelik haftasının altında doğum riski varsa mutlaka doğum öncesi kortikosteroid uygulanmalıdır.

2. Bebekte RDS hastalığı ve/veya riski bulunması halinde sürfaktan tedavisi uygulanmalıdır.

4. 26. gebelik haftasının altındaki tüm bebeklere doğum odasında koruyucu sürfaktan uygulanmalıdır. Koruyucu tedavi ayrıca haftasına bakılmaksızın entübasyon gereksinimi olan, ayrıca doğum öncesi steroid kürü tamamlanmamış annelerden doğan aşırı preterm bebeklere odasında uygulanmalıdır.

5. Doğum öncesi steroid kürü tamamlanmış, doğum odasında RDS nedeniyle entübasyon gerekmeyen olgulara burundan CPAP uygulaması başlatılır ve izleminde entübasyon gerektirirse erken kurtarma tedavisi uygulanabilir. Doğum haftası <26 hafta olup FiO₂ gereksinimi > %30 olan ve doğum haftası >26 hafta olup FiO₂ gereksinimi > %40 olan erken doğan bebeklerde erken kurtarma tedavisi planlanmalıdır.

6. Erken kurtarma tedavisi daha önceden tedavi almamış ancak RDS kanıtı olan bebeklere uygulanmalıdır.

7. Doğal sürfaktan formları tercih edilmelidir.
8. Bebek stabilse sürfaktan uygulaması sonrası erken ekstübasyon ile girişimsel olmayan (nazal CPAP veya nazal IPPV) solunum desteğine geçilmeye çalışılmalıdır.
9. Devam eden oksijen gereksinimi ve mekanik ventilasyon gereksiniminde RDS bulguları sürüyorsa ikinci, hatta üçüncü doz surfaktan uygulanması gerekebilir.
10. Yaşamın ilk 72 saatinde dirençli ya da yineleyen oksijen ve ventilatör gereksinimi duyan yenidoğanlara yineleyen dozlarda sürfaktan uygulanabilir.
11. %30'un üzerinde persistan veya yineleyen oksijen ihtiyacının sürmesi halinde ilk dozdan en az iki saat, sıklıkla 4-6 saat sonra ikinci doz sürfaktan verilebilir.
12. 30. gebelik haftasının altında; mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duymayabilecek ancak RDS riski taşıyan tüm yenidoğanlar doğumda nazal CPAP'a alınmalı ve klinik durumları belirginleşene kadar CPAP'ta izlenmelidir.
13. Koruyucu tedavide hedef; sürfaktan uygulaması sonrası hızlı bir şekilde hastayı ekstübe ederek girişimsel olmayan nazal CPAP veya IPPV tedavisine geçmektir.
14. RDS'li tüm bebeklerde mekanik ventilasyon gereksinimini azaltmak için erken kurtarma tedavisi ile birlikte nazal CPAP kullanımını düşünülmalıdır.
15. RDS tanısı almış ve doğum odasında entübe edilmiş olan bebekler transport öncesi ekzojen sürfaktan tedavisi almalıdır.

9. SONUÇ

1. Bu çalışma onsekiz aylık zaman diliminde 60 hasta ile prospektif olarak (2 grup ;ETT grubu ve kateter grubu) gerçekleştirildi.

2. Gruplar arasında demografik özellikler (gebelik haftası, doğum ağırlığı ve apgar skoru) açısından randomizasyon sırasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu nedenle grupların hem mortalite açısından, komplikasyon gelişmesi açısından karşılaştırmaları çalışmamızın kısıtlamalarındandı.

3. Surfaktan verilmesi sırasında gelişen komplikasyonlar (desaturasyon ve trakeadan geriye kaçış) açısından kateter grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Bu literatür çalışmalarıyla uyumluydu.

4. Surfaktan öncesi ve surfaktan verildikten 2 saat sonra; klinik bulgular, kangazı değerleri, akciğer grafisi bulgularına göre yapılan RDS derecelendirmesine göre RDS deki düzelme grup içinde istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Buda gebelik haftası ve doğum ağırlığından bağımsız MIST yöntemiyle surfaktan uygulamanın RDS'deki düzelme açısından ETT yöntemi kadar etkili olduğunu gösterdi.

5. Gruplar arasında ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı ve mortalite açısından istatistiksel olarak fark izlendi. Bu farkın nispeten ETT grubunda gebelik haftası ve doğum ağırlığının düşük olmasına bağlı prematüritenin diğer sorunlarından kaynaklanabileceği tahmin edildi.

6. Ventilatörde entübe kalınan süre açısından istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p=0,07$), ETT grubunda ortalama 5.03 gün iken kateter grubunda ise 1.63 gün idi.

7. Hastanede yatış süresi kateter grubunda daha uzun olmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Kateter grubunda yatış süresinin uzun olmasının nedeni. ETT grubumuzdaki erken mortalite oranının yüksek olmasından kaynaklı olabilir. Literatürdeki çalışmalarda kateter grubunda hastahane yatış süresi endotrakeal tüple surfaktan uygulananlarda daha uzundu.

8. Surfaktan öncesi CPAP ayarları ve kan gazındaki FiO_2 , pH, paO_2 , $paCO_2$, BE değerleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0,05$), ancak PEEP, pH ve HCO_3

değerleri arasında istatistiksel olarak fark gözlemlendi. PEEP değerindeki farklılık ventilatör mod ayarlarından kaynaklı idi.

8. NEK, KAH, ROP, İVK görülme oranları açısından gruplar arasında farklılık yoktu. NEK, KAH, İVK, ROP oranları ETT grubunda diğer gruplara oranla nispeten daha yüksek tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde MIST yöntemiyle surfaktan uygulamasında KAH gelişmesi riski daha düşüktü.

9. Surfaktan replasman tedavisinde hem ETT hem kateter yöntemi uygulanabilir. Ancak kateter ile surfaktan tedavisi uygun kateterle, deneyimli eller tarafından uygulanmalı ve desaturasyon açısından dikkatli olunmalıdır.

10. MIST yöntemi; Entübasyon, PPV gerektirmemesi mekanik ventilasyon oranı ve süresini azaltması açısından faydalı görünüyor. Ancak uygulamasının tecrübe gerektirmesi bu konuda sınırlı sayıda çalışma olması dezavantajı

11. Kateter ile surfaktan uygulama şekillerinin ETT yöntemi ile karşılaştırıldığı daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

10. KAYNAKLAR

1. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1994.pp. 429-452.
2. Jobe AH. Lung development. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds), Neonatal-perinatal Medicine (6 th ed). Mosby Year Book, St. Louis 1997, pp 991-1009.
3. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. Acta pathol Jpn 1993; 43:347-359.
4. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. Pediatrics. 1980 Apr;65(4):735-9.
5. DiMaio M, Gil J, Ciurea D, Kattan M. Structural maturation of the human fetal lung: a morphometric study of the development of air-blood barriers. Pediatr Res. 1989 Aug;26(2):88-93.
6. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Jan;82(1):F69-74.
7. Grover TR, Parker TA, Zenge JP, Markham NE, Kinsella JP, Abman SH. Intrauterine hypertension decreases lung VEGF expression and VEGF inhibition causes pulmonary hypertension in the ovine fetus. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003 Mar;284(3):L508-517.
8. Jansen AH, Ioffe S, Russell BJ, Chernick V. Effect of carotid chemoreceptor denervation on breathing in utero and after birth. J Appl Physiol . 1981 Sep;51(3):630-633.
9. Landers S, Hansen TN, Corbet AJ, Stevener MJ, Rudolph AJ. Optimal constant positive airway pressure assessed by arterial alveolar difference for CO₂ in hyaline membrane disease. Pediatr Res, 20(9):884-889, 1986.
10. Adams FH, Fujiwara T, Rowshan G. The Nature and Origin of the Fluid in the Fetal Lamb Lung. J Pediatr, 63:881-888, 1963.

11. Adamson SL, Richardson BS, Homan J. Initiation of pulmonary gas exchange by fetal sheep in utero. *J Appl Physiol*, 62(3):989-998, 1987.
12. Adamson SL ve Boyd RD. Composition of alveolar liquid in the fetal lamb. *J Physiol*, 62:989, 1987.
13. Bland RD. Dynamics of pulmonary water before and after birth. *Acta Paediatr*, 305:12, 1983.
14. Fedrick J ve Butler NR. Hyaline-membrane disease. *Lancet*, 2(7780):768- 769, 1972.
15. Kuan SF, Rust K, Crouch E. Interactions of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides. Surfactant protein D is an Escherichia coli binding protein in bronchoalveolar lavage. *J Clin Invest*, 90(1):97-106, 1992.
16. Yurdakok M. Respiratuvar distres sendromu. *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı*. 3-4, 1991.
17. Richardson P, Bose CL, Carlstrom JR. The functional residual capacity of infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand*, 75(2):267- 271, 1986.
18. James LS. Editorial: Perinatal events and respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 292(24):1291-1292, 1975.
19. Logan JW ve Moya FR. Animal-derived surfactants for the treatment and prevention of neonatal respiratory distress syndrome: summary of clinical trials. *Ther Clin Risk Manag*, 5(1):251-260, 2009.
20. Ramanathan R. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. *Neonatology*, 95(1):1-5, 2009.
21. Glass L, Rajegowda BK, Evans HE. Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin-addicted mothers. *Lancet*, 2(7726):685-686, 1971.
22. Valls i Soler A, Pijoán JI, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J; Comité Directivo de EuroNeoStat. EuroNeoStat. A European information system on the outcomes of care for extremely low birthweight infants. *An Paediatr (Barc)* 2006; 65: 1-4.

23. Neonatal resusitasyon programı 2011. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü.
24. Yurdakök, M.: RDS ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Çevik N (ed). Katkı pediatri dergisi Neonatan Respiratuvar Distres Özel Sayısı 1991; 12:299-370.
25. Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA, The respiratuvar distres sendrom and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). NEonatan Perinatal Medicine Disease of the Fetus and İnfant (7th ed). ST Louis: Mosby 2002:1001-1011.
26. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. JAMA 1959; 97(5, Part 1):517-23.
27. Behrman RE, Gotoff SP, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. WB Saunders, PHiladelphia 1992, pp 463-469.
28. Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Sergent MP, Caunes F, Papiernik E. Hyaline membrane disease in black newborns: does fetal lung maturation occur earlier? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;55:157-161.
29. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. A prospective study. Acta Pediatr Scand. 1981;70:773-783.
30. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuvar Distres Sendromu. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4:77-83.
31. Hansen T, Corbet A. Lung Development and Function. In: Avery. s Diseases of The Newborn. Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Seventh Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998: 541-51.
32. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. Clin Perinatol 1993; 20: 683-96.
33. Kishore, U. Reid, K.B.M., 2001. Structures and functions of mammalian collectins. In: Crocker, P. (Ed.), Mammalian Carbohydrate Recognition Proteins. Results and Problems in Cell Differentiation Series, vol. 33, Springer, Berlin, pp. 225-48.
34. Enhorning G. Surfactant in airway disease. Chest 2008;133:975- 80.

35. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1): CD001079.
36. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003063.
37. Korfhagen TR, Bruno MD, Ross GF, et al. Altered surfactant function and structure in SPA gene targeted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9594-9.
38. Ikegami M, Korfhagen TR, Bruno MD, Whitsett JA, Jobe AH. Surfactant metabolism in surfactant protein A deficient mice. *Am J Physiol* 1997; 272: 479-85.
39. Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, et al. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis* 1999; 180: 2009-13.
40. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, Shrive AK, Ghai R, Karman MF, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol* 2006;43: 1293–315.
41. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 2005;5:58–68.
42. Haataja R, Rämetsä M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2751-60.
43. Kala P, Ten Have T, Nielsen H, Dunn M, Floros J. Association of pulmonary surfactant protein A (SP-A) gene and respiratory distress syndrome: interaction with SP-B. *Pediatr Res* 1998; 43: 169-77.
44. Rämetsä M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1569- 79.

45. Karinch AM, deMello DE, Floros J. Effect of genotype on the levels of surfactant protein A mRNA and on the SP-A2 splice variants in adult humans. *Biochem J* 1997; 321: 39-47.
46. Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, et al. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis* 1999; 180: 2009-13.
47. Hansen S, Lo B, Evans K, Neophytou P, Holmskov U, Wright JR. Surfactant protein D augments bacterial association but attenuates major histocompatibility complex class II presentation of bacterial antigens. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36: 94–102.
48. Clark JC, Wert SE, Bachurski CJ, Stahlman MT, Stripp BR, Weaver TE, et al., Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7794-7798.
49. Nogee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:973-81.
50. Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 271-282.
51. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007; 8:7-13.
52. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 2005; 87: 283-287.
53. Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, Whitsett JA, Colten HR, et al. Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. *J Pediatr* 1994; 125: 356-61.
54. Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, King E, Trusgnich M, Nogee LM, et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000; 105: 538-41.

55. Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. *Clin Perinatol* 1993; 20: 791-811.
56. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860-3.
57. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, Deutsch G, Noguee LM. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr* 2005; 146: 370-5.
58. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome. In: Fanaroff AA, Martin RJ, (eds). *Diseases of the fetus and infant*. 9th edition. St Louis: Missouri, Mosby year book, 2011: 1075-92.
59. Kirkland, J.B, Bray. T.M. The Effect of 3-methyl indole on the Quantity and Functional Quality of Lung Surfactant. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1988; 66 (7): 895-900.
60. Mendelson, C.R. Boggaram, V. Hormonal Control of the Surfactant System in Fetal Lung. *Annu. Rev. Physiol.* 1991; 53: 415-40.
61. Wright, J.R . Clearance and Recycling of Pulmonary Surfactant. *Am. J. Physiol.* 1990; 259(1): 1-12.
62. Chen, C.M. Ikegami, M. Ueda. T. Polk. D H. Jobe A.H. Exogenous Surfactant Function in very Preterm Lambs with and without Fetal Corticosteroid Treatment. *J. Appl Physiol.* 1995; 78 (3): 955-60.
63. Mizuno, K. Ikegami, M. Chen, C.M. Ueda, T. Jobe, A.H. Surfactant Protein-B Supplementation Improves In Vivo Function of a Modified Natural Surfactant. *Pediatr. Res.* 1995; 37 (3):271-6.
64. Venkitaraman, AR.. Hall, S.B.. Whilsell, J.A., Notter, R.H. Enhancement of Biophysical Activity of Lung Surfactant Extracts and Phospholipid-Apoprotein Mixtures by Surfactant Protein A. *Chem Phys Lipids.* 1990; 56(2-3): 185-94.

65. Haddad, I.Y. Holm, B.A. Hlavaty, L. Matalon, S. Dependence of Surfactant Function on Extracellular pH: Mechanisms and Modifications. *J. Appl. Physiol.*1994;76 (2): 657-62.
66. Barry. D. Neonatology In the 1990's: Surfactant Replacement Therapy Becomes a Reality. *Clinical Pediatrics.* 1991: 30 (3), 167-72.
67. Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. Dağoğlu T, Ovalı F, Neonatoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007:331-346.
68. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 1978 12:249-55.
69. Jackson JC. Respiratory distres in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, Eds. *Avery's diseases of newborn.* 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:633-57.
70. McElrath TF, Colon I, Hecht J, Tanasijevic MJ, Norwitz ER. Neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and an assay for surfactant-toalbumin ratio. *Obstet Gynecol.* 2004;103:463-468.
71. Stoll BJ, Kliegman RM, The fetus and the neonatal infant. In:Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: WB saunders, 2000: 498-504.
72. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Prematurity and Intrauterine Growth Restriction. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th editon W.B. Saunders Company. 2011; 555-564.
73. Can G., Coban A., İnce Z.. Yenidoğan ve Hastalıkları . İn 'O. Neyzi, T. Ertuğrul (eds). 'Pediatiri cilt I ' Nobel Tıp Kitabevleri, İST., 2002: 296-431
74. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual study of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010; 125:4-15.
75. Prematüre ve Sorunlarına Genel BakıŖ. Hayata Prematüre Başlayanlar.(Ed.OkumuŖ N.). 2012; 1:13-20.

76. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2004. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Yurdakök M.), Türk Neonatoloji Derneği. 2005; 12:10-14.
77. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2010. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Yurdakök M.), Türk Neonatoloji Derneği. 2012; 24:60-61.
78. Ward RM, Beachy JC. Neonatal Complications Following Preterm Birth. BJOG 2003; 110-120.
79. Hathaway, Jessie R. Groothuis Prematüre Baby: CURRENT Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 19th Edition:71-85.
80. Halliday HL. Respiratory Distres Syndrome. In: Neonatal Respiratory Disorders. 2nd Ed. Greenough A, Milner AD,(Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 2003; 247-271.
81. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye’de yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde mortalite 2005. 2006; 4:10-14.
82. Adam A. Rosenberg, MD, Elizabeth H. Thilo, MD. The preterm infant. “CURRENT, Pediatric Diagnosis & Treatment.” (Ed. William W. Hay, Jr., MD, R. Groothuis, MD, Anthony r. Hayward, MD, PhD, Myron J. Levin, MD.) 13th Edition, Prentice Hail İnternational, Inc. 1997; 36-40.
83. Seri, I ve Evans, J. Acid-base, fluid and electrolyte management. “Avery’s Diseases of the Newborn” (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)’da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998:372-393.
84. Ersch J, Roth-Kleiner M, Baeckert P, Bucher HU. Increasing incidence of respiratory distress in neonates. Acta Paediatr. 2007;96:1577-1581.
85. Armson BA, O’Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin. Obstet Gynecol. 2006;108:556-564.
86. Greenough A, Milner AD. Pulmonary disease of the newborn In: Robertson’s Textbook of Neonatology, (4th Ed.) Rennie JM (Eds). Philadelphia, Elsevier, 2005;445-467.

87. Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Weil BR, Novotny NM, et al. The effects of estrogen on pulmonary artery vasoreactivity and hypoxic pulmonary vasoconstriction: potential new clinical implications for an old hormone. *Crit Care Med.* 2008;36:2174-2183.
88. Gerten KA, Coonrod DV, Bay RC, Chambliss LR. Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1061-1064.
89. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care.* 2003;48:279-286.
90. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10 year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:13-16.
91. Cultrera R, Seraceni S, Germani R, Contini C. Molecular evidence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* colonization in preterm infants during respiratory distress syndrome. *BMC Infect Dis.* 2006;6:166.
92. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol.* 2008;28:21-27.
93. Usher RH, Allen AC, Mc Lean F. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111: 826-832.
94. Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1414-1417.
95. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J.* 2006;47:393-398.
96. Nogee LM, deMello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993;328:406-410.

97. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic Disorders of Neonatal Respiratory Function. *Pediatr Res* 2001;50(2):157-162.
98. Pryhuber GS. Regulation and Function of Pulmonary Surfactant Protein B. *Molecular Genetics and Metabolism*, 1998;64:217-228.
99. Harding D. Impact of common genetic variation on neonatal disease and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:408-413.
100. Whitsett JA. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:240-242.
101. Myrianthopoulos NC, Churchill JA, Baszynski AJ. Respiratory distress syndrome in twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 20(2):199-204, 1971.
102. Yurdakök M. Inherited disorders of neonatal lung diseases. *Turk J Pediatr.* 2004;46:105-14.
103. Lyra PP, Diniz EM. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics.* 2007;62:181-90.
104. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271:26-32.
105. Gibson AT. Perinatal corticosteroids and the developing lung. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3:70-6.
106. Moss TJ. The respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:280–284.
107. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth, *BMJ.* 2004;329:962-965.
108. Children Hospital Website [homepage on the Internet]. San Fransisco: Respiratory Distress Syndrome (RDS), 2004. Available from: http://www.ucsfhealth.org/childrens/health_professionals/manuals/25_RDS.pdf
109. Pena, I.C., Teberg, A.J., Finella, K.M.: Comparation by birth weight and gestational age. *J. Pediatr.* 113:1066, 1988.

110. Cooper PA, Simchowitzz ID, Sandler DL, Rothberg AD, Davies VA. Wainer S. Prevalence of hyaline membrane disease in black and white low-birth-weight infants. *S Air Med J* 1994; 84: 23-25.
111. Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds), *Neonatal- Perinatal Medicine* (6th ed). Mosby Year, Book St. Louis 1997, pp 1018-1028.
112. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Respiratory Distress Syndrome. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edition W.B. Saunders Company, 2011; 578-580.
113. Yigit S. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. *Türk Neonatoloji Dernegi. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004; 439-443.*
114. Bland R. The respiratory system. In: Rudolph A. *Rudolph's Pediatrics*. 20th Ed. Connecticut. A Simon & Schuster, 1996; 1597-1617.
115. Kliegman RM. Respiratory distress syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds), *Nelson Essentials of Pediatrics* (2nd ed): WB Saunders, Philadelphia 1994, pp 181- 188.
116. Gross I. Respiratory system. In: Mc Millan J. *Oski's Pediatrics*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 249-269.
117. Gomella T L. *Neonatology*. 5Th Ed, USA : Appleton& Lange, 2004; 524-553.
118. Fanaroff AA, Martin RJ. The Respiratory Distress Syndrome and its Manegement in Neonatal-Perinatal Medicine *Disease of The Fetus and Infant* . 6th Ed, New York: Mosby, 1998.
119. Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, D'Angio CT Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005; 25: 703-8.
120. Yurdakök M. RDS: Tam ve tedavi ilkeleri. In: Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (eds), *Yenidoğan Akciğer Hastalıkları*. Güneş Yayınlan, Ankara 1992, ss 80-113.

121. Tubman TRJ, Rollins MD, Patterson C, Halliday HI. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1991, 66; 52-54.
122. Gluck L ve Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 115(4):539-546, 1973.
123. Hallman M ve 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 Gynaecol*, 88(8):806-813, 1981.
124. Robertson NCR: *Textbook of Neonatology*. 259-339, Churchill Livingstone; London, 1986.
125. Korkmaz A. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. *Sağlık Bakanlığı Kurs Kitabı* 2010. 73-86.
126. Bancalari E.,Claire N.. Definitions and Diagnostic Criteria for Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:164-170.
127. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.
128. Shennan AT, Dunn MS, Ohlson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527-532.
129. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729.
130. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641-643.
131. Tapia JL, Ramírez R, Cifuentes J, Fabres J, Hübner ME, Bancalari A, Mercado ME, Standen J, Escobar M. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1998;132:48-52.

132. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:502-506.
133. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:147.e1-8.
134. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126:605-610.
135. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63-71.
136. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1333-1346.
137. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000; 106:1452-1459.
138. Goodman G, Perkin RM, Anas NG. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988; 112:67.
139. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: A metaanalysis. *J Pediatr* 1993;123:603-610.
140. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995 ;95:32-6.
141. Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;85:1092-1102.

142. McCord FB, Curstedt T, Halliday HL, McClure G, Reid MM, Robertson B. Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:10-16.
143. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50:77-87
144. McNamara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. In: Al E, Freeman WR, editors. *Ophthalmology Clinics of North America- New Developments in Retinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company. 3, 1990; 413-442
145. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity (Major Review). *Survey of Ophthalmology* 1988; 33:1-16
146. Bradford JD. Retinopathy of prematurity. In: Roy FH (ed). *Master Techniques in Ophthalmic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995; 1140-51
147. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1997;104 (5):888-889.
148. Stuart W, Teplin M, Burchinal M. Neurodevelopmental, health and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. *Pediatrics* 1991; 118(5):768-776.
149. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. American academy of pediatrics section on ophthalmology. *Pediatrics* 2013; 131:189- 195.
150. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Disorders of the retina and vitreous. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edition W.B. Saunders Company, 2011; 2174-2181.
151. Allan WC, Volpert JJ. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am* 1986;36:47-63.
152. Ment LR, Oh W, Philip AGS et al. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr* 1992; 121:776-783.

153. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638-645.
154. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA et al. Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: Timing and cerebral blood flow changes. *J Pediatr* 1984;104:419- 425.
155. Perry EH, Bada HS, Ray JD, Korones SB, Arheart K, Magill HL. Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary and intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1990;85:727-32.
156. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009;36:737-62.
157. Volpe J. Intracranial hemorrhage. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Philadelphia W.B Saunders Co 2008; 481-588.
158. Çoban A. Intrakranial kanamalar. In: Yurdakök M, Erdem G (eds) *Neonatoloji*, 2. baskı, Alp Ofset, Ankara, 2004; 738-52.
159. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. Derleme. *İst Tıp Fak Derg* 2011; 74:43-46.
160. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002; 29:745-763.
161. Gürakan B. Patent duktus arteriosus. In: Yurdakök M, Yiğit ğ, Tekinalp G. (eds) *Yenidoğanda solunum desteği*, Güneğ Kitabevi, Ankara, 2005; 513-7.
162. Artman M, Mahony L, Teitel DF. Approach to the infant with excessive pulmonary blood flow. *Neonatal Cardiology*. 2nd edition, USA: McGraw-Hill, 2012:117-146.
163. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008; 336: 85–87.
164. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD004352.

165. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD004452.
166. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, Hallman M, Andersson S, Gissler M, Leipälä J, Tammela O, Häkkinen U. PERFECT Preterm Infant Study Group: The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birthregister study. *Pediatrics* 2007; 119:257– 263.
167. Blennow M, Ewald U, Fritz T, Holmgren PA, Jeppsson A, Lindberg E, Lundqvist A, Lindeberg SN, Olhager E, Ostlund I, Simic M, Sjörs G, Stigson L, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Holmström G, Laurini R, Stjernqvist K, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M, Nilstun T, Olausson PO, Strömberg B. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301: 2225–2233.
168. Yurdakök M (Çeviri editörü). Avery'nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı Türkçe Çevirisi Ankara: Güneş Kitapevi, 2004:248-262.
169. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. European Association of Perinatal Medicine. *Neonatology*. 2010; 97:402-17.
170. Sitler CG, Turnage CS, McFadden BE, et al :Pump administration of exogenous surfactant: Effects on oxygenation, heart rate and chest wall movement of premature infants. *Journal of Perinatology*. 1993; 13(3):187-200.
171. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454.
172. Kari MA, Hannman M, Eronen M et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: A randomised placebo controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-736.

173. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 8;(4):CD006764.
174. Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1120-3.
175. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18;(3):CD003935.
176. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Obstetrix Collaborative Research Network: Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 248.e1–248.e9.
177. Özkan H, Erdeve Ö, Karadağ A. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi, 2014.
178. McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3:CD004210.
179. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21 or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008; 94: 176–18.
180. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics* 2007; 120: 322–329.
181. Lopez J, Muller NL, Bryan MH, et al. Importance of inspiratory muscle tone in the maintenance of FRC in the newborn. *J Appl Physiol* 1981; 51: 830-834.
182. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. *Neonatology* 2013; 103:353–368.

183. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD000104.
184. Philip AG. Chronic lung disease of prematurity: a short history. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 333–338.
185. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112– 2121.
186. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 2008; 93: 284–287.
187. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 21–27.
188. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007; 150: 521–526.
189. Avery ME; Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low-birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79:26-30.
190. Donn SM, Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. *Respir Care* 2003;48:426-439.
191. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:1402–9.
192. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358:700-708.

193. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD000143.
194. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005; 115:1660-1665.
195. Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandefer S, Poole WK. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2004; 114:651-657.
196. Wung JT, Driscoll JM Jr, Epstein RA, Hyman AI. A new device for CPAP by nasal route. *Crit Care Med* 1975; 3:76-78.
197. Mulrooney N, Champion Z, Moss TJ, Nitsos I, Ikegami M, Jobe AH. Surfactant and physiologic responses of preterm lambs to continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:488-493.
198. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, Ruzal-Shapiro C, Wung JT, Polin RA. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147:341-347.
199. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123:137-42.
200. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Luptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1970-9.
201. Morley C, Davis P. Continuous positive airway pressure:current controversies. *Curr Opin pediatr* 2004;16:141-145.

202. Aly HZ. Nasal prongs continuous positive airway pressure: A simple yet powerful tool. *Pediatrics* 2001; 108:759-761.
203. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96:343-7.
204. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000; 105:1194-1201.
205. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; 114:697-702. eCPAP 21.
206. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20:CD001243.
207. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *Paediatr Child Health* 2001; 37:161-167.
208. Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156:384-388.
209. Jacobsen T, Grønvall J, Petersen S, Andersen GE. "Minitouch" treatment of very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82:934-938.
210. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane MA, Starr K, Melick CF, Updegraff L, Arnold C, Tamayo A, Torres V, Gungon N, Liverman S. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009; 123:44-50.

211. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; 103:961-967.
212. McCallion N, Davis PG, Morley CJ: Volume- targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD003666.
213. Danan C, Durmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 117–124.
214. Donn SM, Sinha SK. Never techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatal* 2002;7:401-407.
215. Sinha SK, Donn SM, Gavey J, McCarty M. Randomized trial of volume controlled versus time cycled, pressure limited ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1997;77:F202-F205.
216. Sinha SK, Donn SM, Volume controlled ventilation. In: Godsmith JP, Karotkin EH, (eds). *Assisted Ventilation of the neonate* (4th ed). Philadelphia: Elsevier, Inc. 2003:171-182.
217. Golgsmith JP, Karotkin EH. *Assisted Ventilation of the Neonate*. Golgsmith JP, Karotkin EH (editörler.) 4. baskı. W.B. Saunders compain, Philadelphia, 2003'den uyarlanmıştır.
218. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972; 50: 58-66.
219. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980 12;55-9.
220. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O, Acar MN. Yenidoğanda Surfaktan Uygulaması: Güncel Derleme. *Van Tıp Dergisi* 2010; 17: 62-68.
221. Yalaz M, Uygur Ö, Kültürsay N. Yenidoğan döneminde surfaktan uygulamaları. *Klinik Tıp Pediatri* 2012; 4:5-20.

222. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome. In: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. Ed. Fanaroff AA, Martin RJ. Ninth Edition, Mosby Year Book, St Louis, Missouri, 2011:1075-92.
223. Soll K. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 4: CD001456.
224. Canadian Pediatric Society Fetus And Newborn Committee. Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005; 10:109-116.
225. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, Denson SE, Stonestreet BS, Mitchell BR, Wyza MM. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122:453-9.
226. Valls-i-Soler A, Fernández-Ruanova B, López-Heredia y Goya J, Román Etxebarria L, Rodriguez-Soriano J, Carretero V. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* (Electronic Journal) 1998; 101:E4. Erişim: <http://pediatrics.aappublications.org>.
227. Greenough A, Miller AD. Pulmonary diseases of newborn: acute respiratory disease. In: Rennie JM, Ed. *Robertson's textbook of neonatology*. Elsevier Churchill Livingstone, 2005:468-553.
228. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease—a pilot study. *Biol Neonate* 1990; 58: 121–6.
229. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 4:243–8.
230. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007;17:364–9.

231. Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, Müller D, Segerer H, Wieg C, Gebauer C, Nikischin W, Wense A, Herting E, Roth B, Göpel W. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr* 2010;222:13–17.
232. Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants ≤ 27 weeks. *Acta Paediatr.* 2011;100:352-9.
233. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, Davis PG. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 [Epub ahead of print]
234. Kanmaz G, Erdeve Ö, Canpolat E, Özyurt B, Dilmen U. Spontan solunum sırasında kateterle surfaktan uygulaması ile INSURE uygulamasının karşılaştırılması. 20. *Ulusal Neonatoloji Kongresi Özet Kitabı* 15-18 Nisan 2012; Sayfa 58.
235. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. Inhalation of aerosolized surfactant (Exosurf®) to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure. *Prenat Neonat Med* 1998; 3:346–52.
236. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:155-62.
237. Arzhavitina A, Steckel H. Surface active drugs significantly alter the drug output rate from medical nebulizers. *Int J Pharm* 2010; 384:128–36.
238. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerolized surfactants. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 155-62.
239. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012; 101: 337-44.
240. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: Lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 201-6.

241. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1627-34.
242. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005; 10: 109-16.
243. A Greenough, M.D., V Kavvadia, M.D., A H Johnson, MRCP. A Simple Chest Radiograph Score to Predict Chronic Lung Disease in Prematurely Born Infants. *The British Journal of Radiology* 1999;72:530-33.
244. Richard E. Behrman, MD., Robert M. Kliegman MD., Hal B. Jenson MD. *Nelson textbook pediatrics*, 17 th edition;2008:580.
245. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F69-F74
246. Mercier CE, Soll RF. Clinical trials of natural surfactant in respiratory distress syndrome. *ClinPerinatol* 1993; 20: 711-35.
247. Hansen T, Corbet A. Lung Development and Function. In: *Avery's Diseases of The Newborn*. Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Seventh Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998: 541-51.
248. Carlo Dani, Iuri Corsini, Giovanna Bertini, Giulia Fontanelli. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23(9);1024-1029.
249. Van den Berg E, Lemmers PM, Toet MC, Klaessens JH, van Bel F. Effect of the "InSurE" procedure on cerebral oxygenation and electrical brain activity of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F53-8.
250. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: Lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 201-6.
251. McCormick MC: The outcomes of very low birth weight infants: are we asking the right questions? *Pediatrics* 1997; 99(6): 869-876.

252. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005; 146:469-473.
253. International committee for the classification of retinopathy of prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 991-9.
254. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015. Published Online First 13 Apr 2015. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306286
255. Moya, A., Gil, R., Latorre, A., Peretó, J., Pilar Garcillán-Barcia, M. and De La Cruz, F. (2009), Toward minimal bacterial cells: evolution vs. design. *FEMS Microbiology Reviews*, 33: 225–235
256. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. *J Soc Gynecol Investig.* 2000 Sep-Oct;7(5):269-78.
257. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology* 2013;103:353-368.
258. Carlo Dani, Iuri Corsini, Giovanna Bertini, Giulia Fontanelli. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23(9);1024-1029.
259. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatrics*. 2015;15:21. doi:10.1186/s12887-015-0342-7.
260. Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25(1): 71-115
261. Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. *J Res Pharm Pract.* 2015 Jan-Mar;4(1):31-6.

11. ÖZGEÇMİŞ

Neşet AYDIN; 1975 Kurtalan/SİİRT doğumluyum. İlk ve ortaöğretimi İnpınar köyü İlkokulunda, lise eğitimimi ise Batman Fatih Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum.

2001-2011 yılları arasında Van İpekyolu Devlet Hastahanesi'nde pratisyen hekim ve 2010-2012 yılları arasında 6 No'lu ASM'de aile hekimi olarak görev yaptım.

2012 mart ayından beri Y.Y.Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasıma devam etmekteyim.

Evli ve iki çocuk babasıyım.

EK-1

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ **ARAŞTIRMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Sayın hasta (veya vasi-veli isim).....

Lütfen, elinize verilen bu belgeyi dikkatlice okuyun ve anlattıklarımızı dikkatlice dinleyin. Araştırma ile ilgili detaylı bilgi; haklarınız, araştırmanın yararları ve riskleri konusunda detaylı bilgi bu belgede yer almaktadır. Bu açıklamaların amacı sağlığınız hakkında sizi bilgilendirmektir. Lütfen, anlamadığınız hususları belirtin, sorularınız detaylı olarak açıklanacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra sorularınızın yeterince açıklanmadığını düşündüğünüz durumda veya başka bir nedenle araştırmanın herhangi bir evresinde araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma süresinde araştırmamızdan kaynaklanacak sağlık sorunları anında hastanemizde tedavi edilecektir. Bu araştırmaya katıldığımız için sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır. Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

Araştırmanın adı:

Araştırmanın konusu, amacı, kullanılacak yöntem, süre ve süreç:

Araştırmamız.....konu hakkındadır. Araştırmamızın yöntemi

Araştırmayla ilgili önerilen işlem /süreç: Araştırmamız için önerdiğimiz

işlem/süreç.....(açık-net

yazın).....

.....

Araştırma sırasında oluşabilecek zararlar veya olası riskler: Araştırmamızın riski yoktur / Araştırmamızın riskleri

.....

Araştırma sırasında oluşabilecek araştırmaya özel riskler:

.....

Araştırmanın sağlayacağı olası yararlar: Araştırmamız size/ topluma şu yararları sunacaktır.

Sayın hasta/ katılımcı/....., lütfen, aşağıda yer alan yazıları dikkatle okuyunuz ve ilgili boşluğu doldurun ya da ilgili kutucuğu işaretleyin.

1.Araştırma ile ilgili açık ve sade bir ifade ile anlatılan ön bilgileri aldıktan ve elimdeki olur formunu okuduktan sonra araştırmaya davet edildim. konusu daveti; **Kabul ettim.** **Kabul etmedim.**

2. Araştırmada dikkat edilecek hususları okudum ve dinledim. Araştırma ile ilgili aklıma takılan sorularımı sordum. Gereken aydınlatıcı cevapları **aldım, anladım.** **almadım, anlamadım.**

3.Kimliğimin gizli tutulması ve yalnızca eğitim ve araştırma amaçlı kullanılması koşulu ile bana uygulanacak girişim/televizyon sırasında fotoğraf çekilmesine ya da kayıt yapılmasına;

izin veriyorum **izin vermiyorum.**

4. Tanısal girişimlerin, tıbbi ve cerrahi tedavilerin yararlarını ve olası risklerini öğrendim, yapılacak işlemleri kabul **ediyorum.** kabul **etmiyorum.**
5. Araştırma bilgilendirme sürecine okuma/yazmam olmadığı veya tek başıma karar vermek istemediğim için **katıldı.**
6. Araştırma ile ilgili tarafımdan alınan verilerin gizli tutulacağını, **biliyorum**
 bilmiyorum
7. Araştırmadan istediğim zaman çekilme hakkımın olduğunu, **biliyorum**
 bilmiyorum
8. Araştırma sonucunda herhangi ücret almayacağımı/vermeyeceğimi; **biliyorum**
 bilmiyorum
9. Tıbbi bir risk ortaya çıkarsa ücretsiz tıbbi tedavi yapılacağını **biliyorum**
 bilmiyorum
10. Araştırma sonucunun olası faydaları konusunda detaylı **biliyorum**
 bilmiyorum

11. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.'i (iş) veya 05..... (cep) no'lu telefonlardan ve YYÜTF Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Tarih:

Katılımcının Ad-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Adresi:

Tel. No:

Araştırmadan Sorumlu

Hekimin Adı-Soyadı:

Kurum Sicil No :

İmza :

Acil Durumlarda Olur Alınacak Yasal Temsilcisinin

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel. No:

Kanuni Yeterliliği Olmayan Hastalar İçin Veli / Vasinin Adı-Soyadı:.....

Adresi:

Tel. No: