

**T.C.**  
**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE VEYA DOĞUM SALONUNDA  
RESÜSTASYON ÖNCESİ SÜRFİKTAN VE DEVAMLILIK POZİTİF HAVA YOLU  
BASINCI (CPAP) UYGULAMASININ KLİNİK SONUÇLARI VE TEDAVİ BAŞARISI**

**Dr. Suat GEZER**  
**(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Abdullah CEYLAN**

**VAN - 2011**

**İÇİNDEKİLER**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>V</b>
<b>RESİM, ŞEKİL TABLO ve GRAFİK DİZİNİ</b>	<b>VII</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>IX</b>
<b>ÖZET</b>	<b>X</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU</b>	<b>4</b>
2.1.1. Giriş	4
2.1.2. İnsidans	5
2.1.3. Akciğerlerin intrauterin gelişimi	6
2.1.4. Patofizyoloji ve etiyoloji	7
2.1.5. Risk faktörleri	10
2.1.6. Koruyucu faktörler	12
2.1.7. Klinik	12
2.1.8. Ayırıcı tanı	14
2.1.9. Erken tanı	15
2.1.10. RDS'nin önlenmesi	16
2.1.11. Tedavi	17
2.1.12. Komplikasyonlar	21
<b>2.2. SURFAKTAN SİSTEMİ</b>	<b>24</b>
2.2.1. Sentez ve sekresyon	24
2.2.2. Kompozisyon	28
2.2.3. Fonksiyon	29
2.2.4. Ekzojen surfaktan tedavisi	30

2.2.5. Türkiyede sık kullanılan surfaktan preparatları	32
<b>2.3. YENİDOĞANDA MEKANİK VENTİLASYON</b>	<b>34</b>
2.3.1. Giriş	34
2.3.2. Pozitif basınçlı ventilasyonda ventilatör parametreleri	35
2.3.3. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık kullanılan ventilatör yöntemleri	35
2.3.3.1. Devamlı pozitif havayolu basıncı(CPAP)	35
2.3.3.2. Aralıkli zorunlu ventilasyon (IMV)	42
2.3.3.3. Assist/Control (Asist/Kontrol)	42
2.3.3.4. Senkronize aralıkli zorunlu ventilasyon (SIMV)	43
2.3.3.5. Yüksek frekanslı ventilasyon (HFV)	43
2.3.3.6. PS (Pressure support-basınç destekli)	44
2.3.3.7. PS (Pressure support-hacim destekli)	44
2.3.3.8. PC; Pressure control (Basınç kontrol)	44
2.3.3.9. VC; Volume control (Hacim kontrol)	44
2.3.3.10. PRVC ( Basınç ayarlı hacim kontrollü)	44
2.3.3.11. Mekanik ventilasyon komplikasyonları	45
2.3.3.12. Ventilatördeki bir bebeğin kötüleşmesi	46
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>46</b>
3.1. Çalışma gurupları	47
3.2. Uygulama	48
<b>4. İSTATİSTİK</b>	<b>52</b>
<b>5. BULGULAR</b>	<b>53</b>
4.1. Çalışma grubu	53
4.2. Kontrol grubu	58
4.3. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların karşılaştırılması	62

<b>4.4. Curosurf ve Survanta kullanan hastaların karşılaştırılması</b>	<b>68</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>76</b>
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>94</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>97</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>111</b>

**KISALTMALAR**

- RDS : Respiratuar distres sendromu
- L/S : Lesitin/Sfingomiyelin
- C/S : Caserean section
- FAS : Fosfatidilgliserol
- DAÇ : Diyabetik anne çocuđu
- IUGG : İntrauterin gelişme geriliği
- EMR : Erken membran rüptürü
- PEEP : Expiryum sonu basıncı
- PDA : Patent duktus artiriozus
- NEK : Nekrotizan enterokolit
- TRH : Troksin serbestleştirici hormon
- PaCO<sub>2</sub> : Parsiyel karbondioksit basıncı
- PaO<sub>2</sub> : Parsiyel oksijen basıncı
- BPD : Bronkopulmoner displazi
- nCPAP : Contunious positive airway pressure, nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı
- IVK : İntraventriküler kanama
- PVL : Periventriküler lökomalazi
- PIP : İnspiryum doruk basıncı
- c-AMP : Siklik adenozin monofosfat
- FiO<sub>2</sub> : İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu
- MAP : Ortalama hava yolu basıncı
- EEG : Elektroensefalografi

TI	: İnspiryum zamanı
TE	: Ekspiryum zamanı
CDP	: Devamlı gerilim basıncı
TTN	: Yenidoğanın geçici taşipnesi
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
NIPPV	: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
IMV	: Zorunlu aralıklı ventilasyon
SIMV	: Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon,
A/C	: Asist kontrol
VT	: Tital völüm
HFV	: Yüksek frekanslı ventilasyon
HFJV	: Yüksek frekanslı jet ventilasyon
HFOV	: Yüksek frekanslı ossilator ventilasyon
PRVC	: Basınç ayarlı hacim kontrolü
PS	: Basınç destek
VC	: Volüm kontrol
a/APO <sub>2</sub>	: Arteriyel/Alveoler parsiyel oksijen basıncı
INSURE	: Entübasyon-surfaktan-extübasyon
Ort.	: Ortalama
SD	: Standart deviasyon
Min	: Minimum
Maks	: Maksimum
NSVY	: Normal spontan vaginal yol

## RESİM, ŞEKİL, TABLO ve GRAFİK DİZİNİ

Resim 1: INCA nCPAP seti	49
Şekil 1: RDS'na neden olan akut ve kronik olaylar ve bu bebeklerde eşlik eden tedavi amaçlı girişimlerin yol açtığı akciğer zedelenmesi	9
Şekil 2: Surfaktan sentezinin basamakları	25
Şekil 3: Ventilatörde iken kötüleşen bebeğin yönetimi	46
Tablo 1: Surfaktan lipidlerinin Yapısı	29
Tablo 2: Surfaktan preparatları	31
Tablo 3: Türkiye'deki doğal surfaktanların karşılaştırılması	33
Tablo 4: Surfaktan tedavisinin yan etkileri	34
Tablo 5: Basit akciğer radyografik skorlama sistemi	50
Tablo 6: Bronkopulmoner displazi tanımı	51
Tablo 7: Çalışma gurubundaki hastalarda demografik Veriler	53
Tablo 8: Çalışma gurubu hastalarında bazı klinik veriler	54
Tablo 9: Çalışma grubu hastalarında Apgar skorları	54
Tablo 10: Çalışma grubunda curosurf ve Survanta kullanılan bebeklerin klinik özellikleri	55
Tablo 11: Çalışma gurubu hastalarında gelişen komplikasyonlar	56
Tablo 12: Çalışma grubundaki hastalarda kan gazı analizleri	57
Tablo 13: Kontrol gurubundaki hastalarda demografik Veriler	58
Tablo 14: Kontrol grubu hastalarında bazı klinik özellikler	58
Tablo 15: Kontrol grubundaki hastalarda Apgar skorları	59
Tablo 16: Kontrol grubunda curosurf ve Survanta kullanılan bebeklerin PA akciğer grafileri ve mekanik ventilasyon süreleri	59
Tablo 17: Kontrol gurubu hastalarında gelişen komplikasyonlar	60

Tablo 18: Kontrol grubundaki hastalarında kan gazı analizleri	61
Tablo 19: Çalışma ve kontrol gurubu hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	62
Tablo 20: Çalışma ve kontrol gurubunda bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-1	63
Tablo 21: Çalışma ve kontrol gurubunda bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-2	64
Tablo 22: Çalışma ve kontrol gurubunda kan gazı değerlerinin karşılaştırılması	65
Tablo 23: Çalışma ve kontrol gurubunda komplikasyonlarının karşılaştırılması.	67
Tablo 24: Curosurf ve survanta gurubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması	69
Tablo 25: Curosurf ve survanta guruplarının bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-1	70
Tablo 26: Curosurf ve survanta guruplarının bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-2	71
Tablo 27: Curosurf ve survanta Hastaların kan gazı değerlerinin karşılaştırılması.	72
Tablo 28: Curosurf ve survanta grubu komplikasyonları karşılaştırılması.	74
Grafik-1: Çalışma ve kontrol gurubundaki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	63
Grafik-2: Çalışma ve kontrol gurubunda bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması	64
Grafik-3: Çalışma ve kontrol gurubunda komplikasyonlarının karşılaştırılması.	68
Grafik-4: Curosurf ve survanta guruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması	70
Grafik-5: Curosurf ve survanta guruplarının bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması	72
Grafik-6: Curosurf ve survanta grubu komplikasyonları karşılaştırılması.	75



## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgileri, disiplinli çalışmaları ve insani özellikleri ile bana yol gösteren ve örnek teşkil eden, kendilerinden çok şey öğrendiğim ve her konuda destek aldığım başta çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Abdullah CEYLAN ve tezimin hazırlanmasında ve yazılmasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Ercan KIRIMI'ye,*

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Prof. Dr. Yaşar Cesur, Prof. Dr. Şükrü Arslan, Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, Prof. Dr. Fahrettin Gülmehmet, Prof. Dr. Abdurrahman Üner, Doç. Dr. Oğuz Tuncer, Yrd. Doç. Dr. Cihangir Akgün, Yrd. Doç. Dr. Sinan Akbayram, Yrd. Doç. Dr. Murat Doğan, Yrd. Doç. Dr. Erdal Peker'e en içten saygı ve sevgilerimle teşekkür ederim.*

*Birlikte yoğun bir tempo içinde beraber çalıştığımız tüm asistan, intörn ve hemşire arkadaşlarıma ve diğer personelimize teşekkür ederim.*

*Asistanlık süresi boyunca bana sürekli destek olan ve yaptığı fedakarlıklar için sevgili eşim Aysel'e, annem ve kardeşlerime, bana en güzel duyguları tattıran kızlarım Elif ve Meryem'e teşekkürü bir borç bilirim.*

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Nazal devamlı pozitif havayolu basınç (nCPAP) ve mekanik ventilasyon (MV) Respiratuvar distres sendromuna (RDS) bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkinlikleriyle bilinirler. Bununla birlikte, MV invaziv olup hava yolları ve akciğer parankimini zedeleme potansiyeline sahiptir. Bundan dolayı, MV ihtiyacını azaltmak için erken nCPAP ve surfaktan tedavisi önemlidir. Çalışmamızda 32 hafta ve/veya daha küçük RDS'ü olan prematürelere gerek doğum salonunda gerekse yenidoğan servisinde uygulanan surfaktan ve nCPAP'ın klinik sonuçlarını değerlendirilmesi ile, herhangi bir zamanda uygulanan surfaktan ve mekanik ventilasyonun RDS'de mortalite ve morbidite (bronkopulmoner displazi) üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ayrıca RDS'da Curosurf ve Survanta kullanımının klinik etkinlikleri ve tedavi başarısının karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu Çalışma Mayıs 2009 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi doğumhanesinde yapıldı. Çalışma grubunda gestasyon yaşı 32 hafta ve/veya daha küçük preterm RDS'li 61 bebek erken nCPAP ve surfaktan ile tedavi edildi. Konjenital anomalisi olan, MV bağlanması zorunlu bulunan ve nCPAP'ı hemen tolere edemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundaki hastalar Mayıs 2009 ile Ocak 2011 tarihleri arasında gestasyon yaşı 32 hafta ve/veya daha küçük olan, herhangi bir zamanda MV ve surfaktan ile tedavi edilen 48 preterm RDS'li bebekten oluştu.

**Bulgular :** Bu Çalışmada toplam 109 hasta analiz edildi. Çalışma grubunda hastalarının 36'sına (%59) curosurf, 25'sine (%41) survanta yapıldı. Hastanede yatış süresi boyunca 17 (%27.9) hastada İVK veya PVL, 3 (%4.9) hastada BPD, 2 (%3.3) hastada pnömotoraks, 2 (%3.3) hastada NEK, 11 (%18) hastada PDA, 10 (%16.4) hastada sepsis, 1 (%1.6) hastada Prematür retinopatisi, 6 (%9.8) hastada metabolik asidoz gelişti. Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri  $24.5 \pm 17.8$  (1-60) gün idi. Takip sırasında 17 (%27.9) hasta kaybedildi.

Kontrol grubunda hastaların 16'sına (%33.3) curosurf, 32'sine (%66.7) survanta yapılmıştı. Kontrol grubunda 15 (%31.2) hastada İVK veya PVL, 5 (%10.4) hastada BPD, 4 (%8.3) hastada pnömotoraks, 2 (%4.2) hastada NEK, 3 (%6.2) hastada PDA, 10 (%20.8) hastada sepsis, pulmoner hemoraji 3 (%6.2), metabolik asidoz 9 (%18.8) hastada tespit edilmişti. Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri  $25 \pm 20.4$  (0-79) gün idi. Takip sırasında 16 (%33.3) hasta kaybedildi. Hastanede kalış süresi, mortalite ve diğer tüm komplikasyon oranları Kontrol grubunda daha yüksek oranda tespit edildi fakat tüm bu durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubunda Curosurf ve Survanta yapılan gruplarda nCPAP süresi, hastanede kalış süresi, MV süresi ve diğer tüm komplikasyonlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar her iki grupta benzerdi ve sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tartışma:** Son yıllarda RDS'nda nCPAP hem matür hemde prematür bebeklerde en sık kullanılan ventilatör çeşidi olmuştur. Bu durum klinik çalışmalarda etkin olduğunun gösterilmesinin yanı sıra daha ucuz ve kolay uygulanabilir olmasına bağlıdır. Çalışmamızda nCPAP ve erken surfaktan uygulamasının, MV ve surfaktan tedavisine alternatif bir strateji olduğunu, MV süresi, hastanede kalış süresi, BPD, İVK, mortalite ve diğer tüm komplikasyonlar açısından daha faydalı bir strateji olduğunu tespit ettik. Bu durum literatür ile uyumlu idi. Ayrıca Curosurf ve Survanta kullanımının tüm bu sonuçlar ve komplikasyonlar açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı tespit edildi.

**Sonuç ve öneriler:** Erken nCPAP ve surfaktan kullanımı etkindir ve MV'a alternatif etkili bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda da görülmüştür ki; RDS'unda surfaktan sonrası nCPAP uygulaması MV uygulamasına göre daha faydalıdır. BPD ve diğer ekstrapulmoner komplikasyonları azaltmada daha etkin bir strateji olabilir. Erken nCPAP ve sürfaktan uygulaması MV'dan önce denenebilir. Bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması gerektiği açıktır.

**Anahtar kelimeler:** nCPAP, surfaktan, MV, RDS, Curosurf, Survanta, BPD

## ABSTRACT

**Introduction And Objectives:** It is known that, Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) and Mechanical Ventilation (MV) are effective in decreasing mortality and morbidity depend on Respiratory Distress Syndrome (RDS). However, MV is an invasive approach and it potentially can damage airway and pulmonary parenchyma. Therefore, early use of surfactant and nCPAP is important to reduce MV requisite. In this study, we have purposed to make comparison between clinical outcomes of surfactant and nCPAP that have been applied on 32 weeks and/or younger preterm infants with RDS in delivery room or neonatal intensive care unit and effects of surfactant and mechanical ventilation that applied in any time on mortality and morbidity (bronchopulmonary dysplasia) in RDS, besides, to compare clinical effects and treatment success of use of Curosurf and Surfactant in RDS.

**Material and Method:** This study has been performed in Neonatal Intensive Care Unit and Obstetric and Gynecology Women Health departments of Yüzüncü Yıl University Medical Hospital in between May 2009 and January 2011. In our study group, 61 preterm infants with RDS have treated with early use of surfactant and nCPAP, their gestation ages were 32 weeks and/or younger. Patients that had congenital anomalies, required MV and could not tolerate nCPAP have been excluded. Control group has been consisted of 48 preterm infants with RDS that treated with MV and surfactant in any time in between May 2009 and January 2011, their gestation ages were also 32 weeks and/or younger.

**Findings:** In this study, 109 patients have been analysed. In study group, 36 of patients (%59) have been treated by Curosurf, 25 of them (%41) have been treated by Surfactant. In study group, in 17 (%27.9) of patients Intraventricular Hemorrhage (IVH) or Periventricular Leucomalacia (PVL), in 3 (%4.9) of them Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), in 2 (%3.3) of them pneumothorax, in 2 (%3.3) of them Necrotizing Enterocolitis (NEC), in 11 (%18) of them Patent Ductus Arteriosus (PDA), in 10 (%16.4) of them sepsis, in 1 (%1.6) of them

Premature retinopathy, and in 6 (%9.8) of them Metabolic acidosis have been developed during they were stay at the hospital. The average period of stay at hospital was  $24.5 \pm 17.8$  (1-60) days for patients. 17 (%27.9) of patients died during follow-up.

In control group, 16 of patients (%33.3) have been treated by Curosurf, 32 (%66.7) of them treated by Survanta. In control group, in 15 (%31.2) of patients IVH or PVL, in 5 (%10.4) of them BPD, in 4 (%8.3) of them pneumothorax, in 2 (%4.2) of them NEC, in 3 (%6.2) of them PDA, in 10 (%20.8) of them sepsis, in 3 (%6.2) of them Pulmoner hemorrhage, and in 9 (%18.8) of them Metabolic acidosis have been determined during they were stay at the hospital. The average period of stay at hospital was  $25 \pm 20.4$  (0-79) days for patients. 16 (%33.3) of patients died during follow-up. The ratio of period of stay at the hospital, mortality and all of other comlications were determined higher in Control group but there was not any statistical significantly differences between these conditions. We have compared two subgroups –the subgroups from study group that were treated with Curosurf and Survanta- in respect to; period of nCPAP, period of stay at hospital, period of use of MV and all of other complications. All outcomes were similar and there was no any statistical significantly differences between outcomes.

**Discussion:** In recent years, nCPAP is the most commonly kind of ventilator that is used in both mature and premature infants with RDS. This is depend on its efficiency that has been demonstrated with clinical studies as well as depend on its cheapness and ease of use. In our study, we determined that, early use of surfactant and nCPAP is an alternative strategy to treatment with MV and surfactant, and similarly it is a more useful way than other in respect to; the period of MV use, period of stay at hospital, BPD, IVH, mortality and all of other comlications. This was compliant with literature. In addition, we determined that, there were no any advantages between Curosurf and Survanta in respect to all of these outcomes and complications.

**Results and Suggestions:** Early use of surfactant and nCPAP is effective and it is an alternative treatment strategy instead of MV. In our study, it has been also seen that; use of nCPAP after surfactant is more useful than use of MV in RDS conditions. This can be more effective to reduce

BPD and other extrapulmonary complications because of its less invasivity. Early use of nCPAP and surfactant can be tried before use of MV and further investigations are required in future.

**Keywords:** nCPAP, Surfactant. MV, RDS, Curosurf, Survanta, BPD

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

RDS ve komplikasyonları prematüre bebeklerde morbiditenin ve mortalitenin en sık nedenidir(1,2). Yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmelerle birlikte prematüre bebeklerin yaşama şansı artmıştır. Son yıllarda 1500 gr ve altında doğan bebeklerin % 70-80'i yaşatılabilmektedir. Bununla birlikte bu bebeklerin hastanede kalma süreleri uzun ve problemlidir. Prematüre bebeklerin yaşama şansları arttıkça prematürite ve RDS'ye bağlı komplikasyonlar da takipte önemli sorunlar yaratmaktadır. Özellikle bronkopulmoner displazi, retinopati ve santral sinir sistemi problemleri kalıcı şekillere yol açmaktadır.

Her ne kadar gestasyonel yaş RDS gelişmesinde en önemli faktör ise de belirli maternal ve fetal faktörler de hastalığın gelişmesinde etkilidir. Erkek cinsiyet, perinatal asfiksi, annede diyabetes mellitus, sezeryan ile doğum RDS riskini artırırken, 24 saatin üzerinde erken membran rüptürü, maternal kardiyovasküler hastalıklar, plasental yetmezlik gibi fetusun kronik strese maruz kaldığı durumlarda RDS riski azalmaktadır. Bunun yanında nedeni tam açıklanamamış olmakla birlikte siyah bebeklerde, beyazlara göre RDS'nun daha az olduğu bilinmektedir.

Mekanik ventilatörlerin geliştirilmesi, mekanik ventilasyon tedavisi konusundaki bilgilerin artması RDS'nin tedavisinde önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Etkin ve doğru mekanik ventilasyon morbidite ve mortalite açısından son derece hayattır. Yenidoğanda CPAP ilk defa matür ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde kullanılmış daha sonra prematüre bebeklerde sık kullanılmaya başlamakla birlikte son yıllarda nazal CPAP hem matür hem prematür bebeklerde en sık kullanılan ventilatör tipi olmuştur. Bu artışın nedeni klinik çalışmalarda etkin olduğunun gösterilebilmesinin yanı sıra, ucuz olması, kolay kullanılabilir olması, endotrakeal entübasyon ve ventilasyona etkili bir alternatif olmasıdır (3)

RDS'nda esas mekanizmanın surfaktan eksikliği olduğunun gösterilmesinden sonra ekzojen surfaktan RDS tedavisinde ilk kez 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (4). Bu ilk kullanımı birçok kontrollü çalışmalar izlemiştir. Yapılan çalışmalarda ekzojen surfaktanın akciğer kompliansını geliştirdiği, solunan oksijen gereksinimini (FIO<sub>2</sub>) azalttığı, oksijenizasyonu artırdığı, pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçaklarını azalttığı ve yaşam oranını arttırdığını fakat etkinliğinin değişik olduğu gösterilmiştir. (5,6) Surfaktanın etkinliğinin farklı olması kullanılan surfaktan yapısındaki ve dozundaki farklılıklara, verilme şekline, akciğerlerin maturasyon derecesine ve alveol boşluklarında surfaktanı inhibe eden faktörlerin bulunup bulunmamasına bağlıdır (7). Bugün kullanılan surfaktan preparatları doğal, yapay ve modifiye olmak üzere üç tiptedir. Surfaktan bugün RDS'nin tedavisinde profilaktik ve kurtarma amaçlı olarak kullanılmaktadır.

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. günündeki mortalite, grade 3-4 intranetriküler kanama veya periventriküler lökomalazi ve O<sub>2</sub> ihtiyacı arasında farklılık bulunamamıştır. 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 (3,8).

Bu çalışma ile;

- Gestasyonel yaşı 32 hafta ve/veya altında olan RDS'lu bebeklerde nazal CPAP ve surfaktan



uygulamasý ile mekanik ventilasyon ve surfaktan uygulamasýnÝn RDS'de mortalite, morbidite (brunkopulmoner displazi) üzerindeki etkilerini karýılaýtýrmak

- Surfaktan preparatý olarak kullanılan Curosurf ve SurvantanÝn RDS'de mortalite, morbidite (brunkopulmoner displazi) üzerindeki etkilerinin karýılaýtýrmasý amaçlanmýþtır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Respiratuar Distres Sendromu

#### 2.1.1. Giriş

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinden sorumlu olan RDS ve komplikasyonları prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Gelişmekte olan ülkelerde prematüre doğum oranlarının daha da yüksek olduğu göz önüne alındığında RDS tanısı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Bu nedenle, prematüre bebeklerin en önemli sorunu olan RDS'nin patofizyolojisi, tanısı 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 (1).

RDS konusundaki bilgilerimiz oldukça yenidir. Yaşadığımız yüzyılın ilk yarısına kadar RDS'nin amniyon sıvısına bağlı olduğu sanılırken, 1950'lerin sonuna doğru olayın akciğerlerdeki surfaktan yetersizliğine bağlı olduğu anlaşılmış, 1960'larda surfaktan yapımı ve hücre içi mekanizmalar anlaşılmış, 1970'lerde ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiş ve 1980'li yıllarda da RDS'li vakalara dışarıdan surfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır.

Doğumdan 4-6 saat sonra başlayan, solunum sıkıntısı, ekspiratuar hırıltı ve inlemelerle karakterize olan bu akut hastalık daha çok prematüre bebeklerde görülmektedir. Her iki akciğerde yaygın atelektaziler oluşur ve akciğer grafisinde tipik retikülogranüler görünüm ortaya çıkar (2).

RDS ve komplikasyonları halen prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. 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.

### **2.1.2. İnsidans**

RDS öncelikle prematürelerin hastalığıdır ve görülme sıklığı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Yirmisekizinci gebelik haftasından önce doğanlarda % 60- 80, 32-36 hafta arasında % 15-30, 37. hafta civarında % 5 oranında, miadında doğan infantlarda ise nadiren görülür (9). Bir çalışmada 29-34 hafta arasında doğan prematürelerin % 62'sinde RDS geliştiği bildirilmiştir (10). RDS insidansı 32. gebelik haftasının altında doğanlarda % 48.8 iken 32 haftalıktan büyüklerde % 7.8 olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığına göre RDS insidansı ise 1500 gramın üstündeki infantlarda % 8.3 (1500-1999 g arasında % 12.4, 2000-2499 g arasında % 4.1) 1500 gramın altındaki infantlarda ise % 50 olarak bulunmuştur (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 40 bin RDS vakası ortaya çıkmaktadır. Bu rakam düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 14'ü kadardır (12). Vakaların % 60'ını 29 gestasyon haftasından küçük olanlar oluşturur. Bu rakam 39 gestasyon haftasından sonra sifira yaklaşır (13). Ülkemizdeki RDS sıklığını gösterecek elimizde yeterli ve güvenilir bilgi yoktur. Bunun nedeni özellikle hafif vakalarda tanı konmasındaki güçlüktür. Nitekim deneyimli hekimler bile RDS tanısını postmortem incelemelerle kanıtlanmış vakaların ancak % 80'inde koyabilmişlerdir (14).

Postnatal yaşama uyum için solunum sisteminin önce anatomik, takiben biyokimyasal gelişmesinin yeterli düzeyde olması hayati önem taşır.

### **2.1.3. Akciğerlerin İntrauterin Gelişimi**

Embriyonel dönemde başlayan akciğer gelişimi postnatal dönemde de devam eder.

**1. Embriyonel faz (3-7 hafta):** Akciğerlerin gelişimi embriyoda laringotrakeal sulkusun distalinde özofagustan ayrılan bir ventral tomurcukla başlar. Özofagustan 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 akciğer lobüle bir görünüm kazanır. Gelişmekte olan solunum yolları endodermal kaynaklı bir epitelle döşenir. Çevre mezodermi ise kan damarları, fibroblastlar, kas hücreleri ve kartilaj gibi konnektif doku komponentlerine farklılaşan mezenkimal hücrelerden oluşur (15,16).

### **2. Fetal akciğer gelişimi:**

**a) Psödoglandüler faz (8-16 hafta):** Bu fazda bronşial dallanma ilerler ve fazın sonunda terminal bronşioollerin oluşumu tamamlanır. Bronşiooller 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 seyrederek (15,16,17).

**b) Kanaliküler faz (17-24 hafta):** Bu fazda epitelyal farklılaşma ile birlikte potansiyel hava-kan bariyerinin gelişmesi, asiner tübüllerin gelişmesi ve tip I ve tip II hücrelerin farklılaşması meydana gelir. Tip I pnömositler yassı yapıda olan ve gaz alışverişinden sorumlu hücrelerdir. Tip II pnömositler daha büyük ve yuvarlak hücreler olup surfaktan yapım yeri olarak

görev yaparlar. Tip I hücrelerin tip II hücrelerden geliştikleri sanılmaktadır. 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 respirasyon mümkün hale gelir (15,16,17).

**c) Terminal kese fazı (25-38 hafta):** Bu faz alveollerin oluşum fazıdır. Bu dönemde interstisyel doku miktarı azalır, kapillerler hava boşluklarına yaklaşır. Pulmoner surfaktanın sekresyonu için gerekli olan tübüler myelin miktarı artar. Yirmibeşinci haftadan terme kadar akciğer volümü ve alveol yüzey alanı artmaya devam eder (15,16,17).

**3. Postnatal faz:** Alveoler periyod doğumdan sonra 2-8 yaşına kadar uzar. Miadında doğan bebeğin akciğerlerinde 50-150 milyon olan alveol sayısı erişkin yaşta 300 milyona ulaşır (16).

#### **2.1.4. Patofizyoloji ve Etiyoloji**

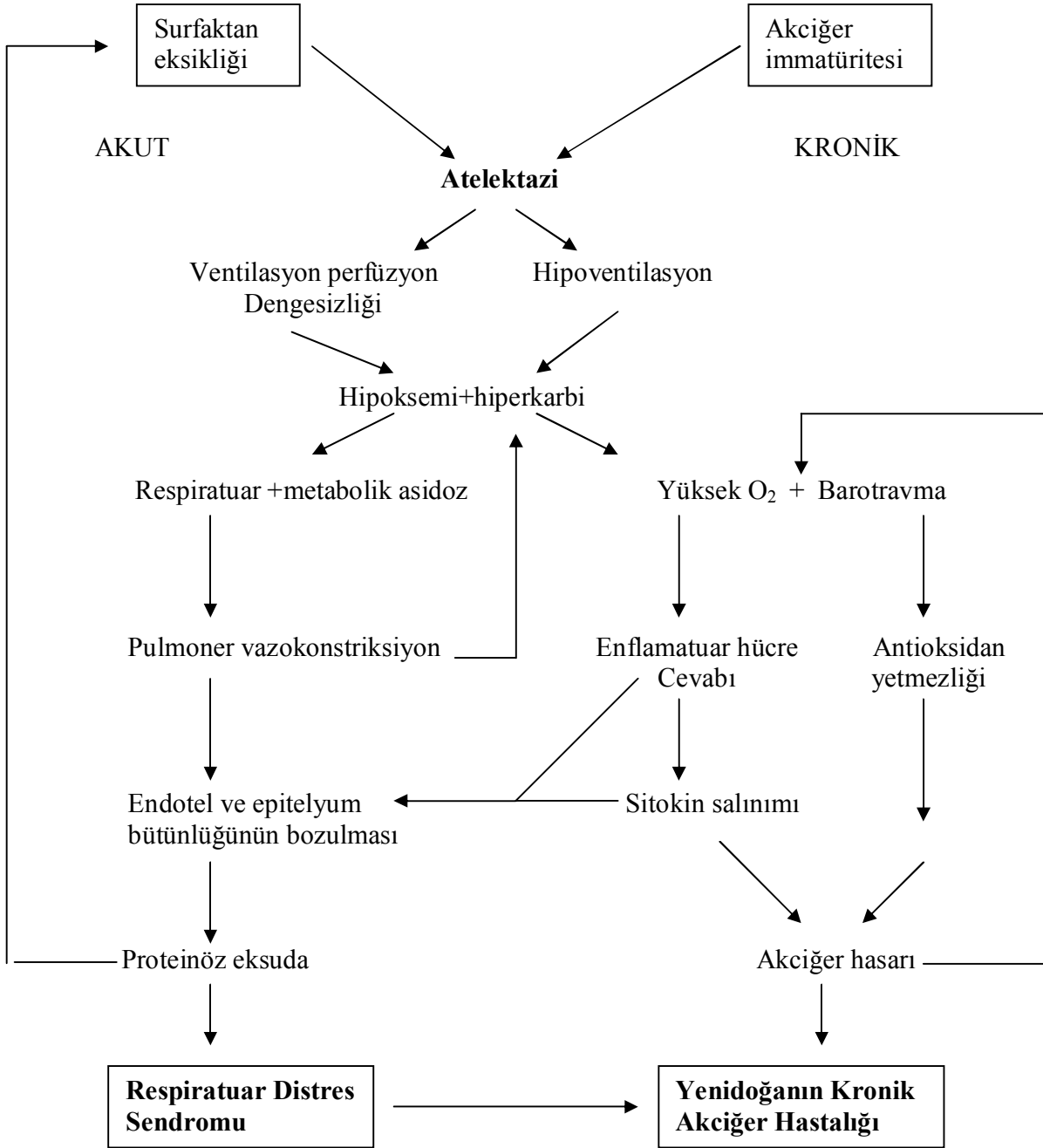
Hastalıkta akciğerlerin makroskopik olarak görünümü karaciğere benzer; kırmızı renkte olan ve havalanmamış akciğer RDS için karakteristiktir (2).

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 hücre artıklarının 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 (2).

Surfaktan eksikliği (azalmış yapım ve salınım) RDS'nin birincil nedenidir. Surfaktan tip 2 alveoler hücrelerden salgılanır (18). İmmatürite nedeniyle surfaktanın yeterince yapılamamış ve

salgılanamamış olmasından dolayı doğum sonrası ihtiyaç karşılanamayabilir. Yirmi haftalık fetal akciğer homojenatlarında surfaktan yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır; ancak bu zamana kadar akciğer yüzeyine henüz ulaşamamıştır (18). Bu olay 28- 32. haftalarda gerçekleşir ve akciğer surfaktanı 35. haftadan sonra normal düzeylere ulaşır. Surfaktan sentezinin normal pH, ısı ve perfuzyona ihtiyacı vardır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi, hipovolemi ve hipotansiyon surfaktan sentezini baskılayabilir. Akciğer yüzeyinin yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalması ve solunum destek tedavileri de surfaktanın azalmasına neden olur (2). 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 proenflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar.

Bu mekanizma ile de epitel zedelenmesi ve surfaktan yapımının azalması gerçekleşebilmektedir (2,18). Bu mekanizma Şekil 2.1'de özetlenmeye çalışılmıştır.



**Şekil 1:RDSna neden olan akut ve kronik olaylar ve bu bebeklerde eşlik eden tedavi amaçlı girişimlerin yol açtığı akciğer zedelenmesi.**

### 2.1.5. Risk Faktörleri

**1) Prematürelilik:** RDS gelişme riski gebelik süresi ile ters orantılıdır. Hastalık çoğunlukla 32 haftanın altındaki bebeklerde olup 28 haftanın altındakilerin büyük çoğunluğunda görülür. Prematüre bebeklerin dispne ve hipoksisinden akciğerlerin immatür yapısı, artmış bağ dokusu ve az gelişmiş alveol dokusu kısmen sorumlu ise de esas olarak surfaktanın sentez ve maturasyonundaki eksiklik sorumludur (19).

**2) Cinsiyet:** Erkek bebeklerde hastalığın daha sık ve daha ağır olması kızlara göre fazla olan androjenlerin etkisiyle Lesitin / Sfingomiyelin ( L/S )nin geç maturasyonu ve fosfogliserolün geç ortaya çıkışıdır.

**3) Sectio Caeseriane (C/S) İle 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 ama C/S doğumda bunlar olmayacağı için RDS gelişme riski artar (20). C/S ve vaginal doğum arasındaki fark 34 gestasyonel haftadan büyüklerde belirgin iken 32-34 gestasyonel haftalar arasında bu fark azalır, 32 haftanın altında ise fark kaybolur ve fark eylem başladıktan sonra yapılan C/S da daha azdır (20).

**4) Asfiksi:** Perinatal asfiksidede 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 gestasyonel haftalar arasında doğan



ve L/S oranı ikiden küçük olan asfiktiklerin % 75' inde RDS gelişirken, asfiksisi olmayanların % 40' ında RDS gelişir (21). Asfiksi ile RDS ilişkisi hipoksi ve asidoz varlığına bağlıdır. Şöyleki;

1. Sağdan sola şant ile birlikte pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyon,
2. Sürfaktan 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 (1).

**5) Maternal dıabet:** Diabetik Anne Çocuklarında (DAÇ) RDS'nin sık olduğu bilinmektedir (13). DAÇ'de fosfogliserolün ortaya çıkışındaki gecikme olduğu ve bunlarda surfaktan sentezinin normal olmadığı bildirilmiştir. Bunun sebebinin insülinin Tip II alveoier hücre matürasyonunu geciktirmesi ve surfaktandaki satüre fosfatidilkolin fraksiyonunun azalması olduğu düşünölmüştür. DAÇ'de RDS' yi artıran diğer bir faktör de, bunların 36 ve 37. haftalarda doğum eylemi başlamadan elektif olarak C/S ile doğurtulmasıdır. Gebelikte diabetik kontrolün iyi yapılması ve doğumun 39, 40. haftalara kadar bekletilmesi ile normal surfaktan üretimi ve aktivitesi görölmektedir (1).

**6) Ailesel predispozisyon:** Daha matür olduğu halde RDS gelişen bebeklere sahip aileler vardır. Bunun surfaktan sentezindeki SP-B eksikliği gibi kalıtsal bir anomaliye bağlı olabileceği düşünölmektedir. Prematür ve RDS gelişmiş bebeği olan annenin sonraki prematür bebeğinde RDS gelişme oranı % 9 gibi yüksek orandadır (1).

**7) İkiz doğum:** Sürfaktan sentezi ikizlerde biraz daha hızlanmakta ve ilk bebekte ikinciye oranla daha az RDS gelişmektedir (22).

**8) Hipotermi:** Postnatal hipotermi prognozu kötüleştirir. Mortalitenin artmasında koagölasyon bozuklukları da içeren değişik nedenler vardır. Hipotermik bebeklerde hipoksi, asidoz nedeniyle surfaktan sentezi azalmış aynı zamanda surfaktan fonksiyonları bozulmuştur (1).

**9) Yenidoğanın hemolitik hastalığı:** Ciddi hemolitik hastalık vakalarında kalp yetmezliği ve pulmoner proteinöz eksüdasyon varlığı RDS riskini artırır (1).

**10) Göbek kordonunun bağlanma zamanı:** Kordonun geç klempe edilmesiyle plasental transfüzyona bağlı polisitemide ve kordonun erken klempe edilmesiyle oluşan anemide RDS riski artmıştır.

### **2.1.6. Koruyucu Faktörler**

**1) intrauterin gelişme geriliği (IUGG) :** Bunun intrauterin ortamdaki strese bağlı artmış glukokortikoid ve katekolaminlerin surfaktan maturasyonunu ve sentezini indüklemesiyle olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı RDS insidansı azalmaktadır (23).

**2) Erken membran rüptürü (EMR):** Doğum eylemini başlatır, glukokortikoid ve katekolamin salgısını artırır böylece RDS insidansını azaltır (22).

**3) Maternal ilaçlar 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 (24).

### **2.1.7. Klinik**

RDS'nin erken tanısı hastalığın tedavisinde önemlidir. 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 (10,15,25).

RDS'nin tanısında aşağıdaki kriterlerden yararlanılır:

1. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olması ve bunun bir saatten fazla devam etmesi.

2. İnleme: Ekspiryumda glottisin kapanması ve vokal kordların birbirine yaklaşması ile oluşur. Ekspiryum sırasında glottis atelektaziyi azaltmak için yüksek ekspiryum sonu hava yolu basıncı oluşturacak şekilde refleks olarak daralır ve fizyolojik ekspiryum sonu basıncı (PEEP) artar. Bu mekanizma alveollerin ve küçük hava yollarının ekspiryumda kollabe olmalarını önlemeye yöneliktir.

3. Sternal, interkostal, subkostal çekilmelerin görülmesi.

4. Siyanoz olması.

5. Bu bulguların doğumdan sonraki saatler içinde ortaya çıkması ve 24 saatten fazla sürmesi.

6. Radyolojik bulgular: Klinik bulguların göğüs grafisi ile desteklenmesi gerekir. RDS'nin şiddetine göre değişen bulgular vardır. Hafif vakalarda minimal ince retikülogranüler görünüm varken daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeniyle diffüz retikülogranüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşioollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları görülür (2,19). RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği "buzlu cam" görünümü ortaya çıkar. Ancak radyolojik değerlendirme yaparken bazı noktalara dikkat edilmelidir. Örneğin ekspiryumda çekilen grafilerde bulgular inspiyumda çekilenlere göre daha kötüdür. Ventilatörde izlenen bebeklerde radyolojik bulgular daha hafiftir. Bununla birlikte RDS'li bebeklerde akciğer grafileri tanıdan çok, ayırıcı tanı ve komplikasyonların belirlenmesinde daha büyük önem taşır (2,19).

7. Tanıda kan gazları da yol göstericidir. Kan gazlarında hipoksemi ve hiperkarbi gözlenir. Ağır RDS'li bebeklerde % 100 oksijen alırken arteriyel pH 7.0 civarında,  $PCO_2$  60 mmHg üstünde,  $PO_2$  40 mmHg altında bulunur.  $PaO_2/PAO_2$  0.22' den düşüktür (11,15,17).

İlk 72 saatde RDS'li bebeklerde gittikçe artan solunum sıkıntısı, hipoksemi ve hiperkarbi gözlenir. Ağır RDS'si olan bebeklerde apne epizotları, mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteren solunum yetersizliği ve duktus arteriozostan soldan sağa şant nedeni ile kalp yetmezliği gelişir (30). RDS'de gelişen hipoksi ve asidoz da myokard fonksiyonlarını bozar. Böylece oluşan hipotansiyon tedavi edilmezse dolaşım kollapsı, bazen de disséminé intravasküler koagülasyon gelişir. Hipoksi, asidoz, hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini arttırır, hem de hedef organlarda ağır zedelenmelere yol açar. Santral sinir sistemi hedef organlardan biridir. Periventriküler, intravenriküler kanamalar RDS'li bebeklerin mortalitesinin önemli sebeplerindendir. Akut santral sinir sistemi kanaması genellikle şok ve pulmoner kanama ile birlikte. Hedef organlardan diğeri ise böbreklerdir. Başlangıçta prerenal böbrek yetmezliği varken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi ile renal böbrek yetmezliği gelişir. Aynı mekanizma ile barsak epitel bütünlüğü bozularak nekrotizan enterokolit gelişebilir. Çoğu kez buna zaman kalmadan hasta kaybedilir (12,26).

#### **2.1.8. Ayırıcı Tanı:**

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı yapan tüm hastalıklar ile karışabilir. Yenidoğanda solunum sıkıntısı yapan nedenler:

**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,

lober amfizem, primer pulmoner hipertansiyon, trakeo-özefagial fistül, pulmoner kanama, hipoplazi, agenezi, pulmoner sekestrasyon, pulmoner effüzyonlar.

**4. Diafragmatik nedenler:** Hemi, 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. Yenidoğanın geçici taşipnesinin RDS den ayırımı bazen zor olabilir. Ancak akciğer grafisi bulguları ve klinik seyir ile çoğu zaman ayırd edilebilir.

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 PACO<sub>2</sub>'nin düşük bulunması ile ayırd edilir (1, 26,28).

#### **2.1.9. Erken Tanı:**

Fetal akciğer maturitesi amnion mayiindeki Lesitin/ Sfingomiyelin (L/S) oranına bakılarak tespit edilir. L/S oranı gestasyonun 32. haftasında bir olur. 32-35 haftalar arasında bu oran hızla yükselir. Bu artış lesitin sentezinin artmasına karşılık sfingomiyelin sentezinin sabit kalmasından dolayıdır (31). L/S oranı ikinin üzerinde iken RDS % 0.5 oranında gelişirken, birin altında olduğunda oran % 100'e yakındır. Maternal diabet veya izoimmun hemolitik anemi varlığında L/S iki ile üç arasında iken bile RDS gelişme

riski % 13 tür (31). Amnion mayiinde L/S oranının ikiden büyük olması ve fosfatidilgliserolün tespit edilmesi RDS'yi ekarte ettirir. Çünkü fosfatidilgliserol surfaktan maturasyonu tamamlanınca ortaya çıkar (32).

### **2.1.10. RDS'nin Önlenmesi**

RDS yetersiz akciğer matürasyon problemi olduğundan, önlem için en uygun yol prematüre doğumların önlenmesidir. Bu amaç için etkili stratejiler; servikal sirkülaj, enfeksiyonların tedavisi ve tokoliz tedavilerinin kullanılmasıdır. Bu nedenle 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 (33).

1972'den bu yana birçok randomize çalışma prenatal glukokortikoid tedavisinin RDS sıklığını ve şiddetini azalttığını göstermiştir (34,35). Doğumdan 12-36 saat önce anneye verilecek steroidin RDS gelişme riskini % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (32). Bazı araştırmalara göre prenatal glukokortikoid verilmesi intraventriküler kanama, PDA, NEK ve kronik akciğer hastalığı insidansını azaltmıştır (36,37,38). Glukokortikoid tedavisi ayrıca ekzojen surfaktan, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimini de azaltmaktadır (39). Glukokortikoidlerin bu etkileri sadece surfaktan sentezi üzerinden değil, ayrıca akciğerlerin yapısal olgunlaşması (40), akciğer zedelenmesine karşı direncin artırılması (35) ve dolaşım sisteminin adaptasyonunun artırılması ile de gerçekleştirilir (41). Prenatal glukokortikoid tedavisi sadece akciğer maturasyonu değil kalp dolaşım sistemi maturasyonu ve doğum sonrası adaptasyonun düzelmesine de destek olduğu prematüre koyunlar üzerinde gösterilmiştir (42). Ek olarak prenatal glukokortikoidler sinir sistemi hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırır ve muhtemelen

germinal matriks damarlarının olgunlaşmasına katkıda bulunurlar (43). Bu fonksiyonel değişiklikler glukokortikoidler tarafından arttırılır ve intraventriküler kanama riskinde azalmaya yol açabilir. RDS'nin önlenmesi için uygulanan prenatal glukokortikoid tedavisi birçok merkezde kabul görmüş ve halen sıkça kullanılan bir uygulama olmuştur.

Antenatal steroidle birlikte kullanılan Troksin Serbestleştirici Hormon (TRH)'un steroidin etkisini güçlendirdiği bildirilmektedir (14).

### **2.1.11. Tedavi**

RDS'nin postnatal tedavisi doğum odasında bebeğin dikkatli resusitasyonu, hipoksi, asidoz, hipotermiden korunması ve bebeğin mümkün olduğu kadar az ellenmesi ve en üst düzeyde gözlem altında tutulması ile başlar (15,26). RDS tedavisinin ilkeleri bebek kendi surfaktanını yeterli miktarda yapana kadar alveolleri açık tutmak ve surfaktan sentezini inhibe eden faktörleri ortadan kaldırmak şeklinde konvansiyonel tedavi veya bunların yanında ek olarak bebeğe dışarıdan surfaktan vermek şeklindedir.

**1. Sıvı tedavisi:** Özellikle hayatın ilk 48 saatinde sıvı kısıtlı olarak (50-60 ml/kg) verilmelidir (44).

**2. Isı regülasyonu:** Uygun ısıda oksijen tüketimi minimal düzeye iner. Cilt ısısı 36.5°C civarında olmalıdır (44).

**3. Diüretik tedavisi:** RDS'deki diürezis sonucu akciğer ödemindeki azalmaya bağlı olarak alveoler-arteriyel oksijen gradyentinde düzelme meydana gelir (45). Diürezis sonucu pulmoner fonksiyonlar hızla düzelmeye başlar ve fonksiyonel rezidüel kapasite % 36 artar (46). Bu nedenle 1-2mg/kg furosemid yapılması önerilmektedir (45,47).

**4. Kan basıncı regülasyonu:** Hipovolemi varsa plazma, salin solüsyonu veya kan verilebilir, hipovolemi yoksa dopamin infüzyonu (5-15 mcgr/kg/dk) tercih edilir (44).

**5. Asidoz tedavisi:** Asidoz pulmoner perfuzyonu azaltarak surfaktan sentezini bozar, kardiyak atımı azaltır. İdeal olarak asidozun düzeltilmesi hastanın oksijenasyonunun ve CO<sub>2</sub> eliminasyonunun sağlanması ile olur. Bikarbonat tedavisinden mümkün olduğunca kaçınmak gerekir (25).

**6. Antibiyotik tedavisi:** Bütün RDS'li bebeklere geniş spektrumlu antibiyotik verilmelidir. Bebeğe uygulanan işlemler sırasında iatrojenik olarak infeksiyon gelişebilir ayrıca akciğerlerdeki hipoksik zedelenme nedeniyle infeksiyona eğilim artmıştır (26).

**7. Oksijen ve ventilatör tedavisi:** RDS'li bebeklerde PAO<sub>2</sub> 60-70 mmHg arasında, pH 7.25-7.28'in üzerinde tutulmalıdır. Eğer başlıklı O<sub>2</sub> uygulaması ile hipoksemi (PACO<sub>2</sub> < 50 mmHg) devam ediyorsa ve ihtiyaç duyulan O<sub>2</sub> konsantrasyonu % 70-100 ise tedaviye 6-12 cm H<sub>2</sub>O basıncında devamlı pozitif hava yolu basıncı (nazal CPAP) ile O<sub>2</sub> uygulanarak devam edilir. Solunum yetersizliği devam ediyorsa mekanik ventilasyon endikasyonu vardır (30,48). İnfant 1500 gramın altında ise genellikle mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Diğer endikasyonlar ise sık apne epizotları, pH: 7.20'nin altında olması ile birlikte hiperkarbi, % 70-100 O<sub>2</sub> verilmesine rağmen PaO<sub>2</sub> 'nın 50 mmHg'nin altında olmasıdır (44).

#### **8. Oksidan hasar, süperoksid dismutaz ve diğer antioksidanların kullanılması:**

Serbest radikaller RDS'de gelişebilen bronkopulmoner displazinin etyopatogenezinde rol oynar. Akciğerler hiperoksik hasara uğrar, alveoler hücre kaybı olur, kapiller endotel hücre yapısı bozulur ve sonuçta surfaktan inaktive olur. İnflamatuar hücrelerin bir reaksiyon başlatması ile toksik radikaller oluşarak, antioksidan enzim yıkımı ve hücre harabiyetine yol açar. Antioksidan enzimler ve non-enzimatik radikal temizleyicilerinin eksojen kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir (44).



**9. Sürfaktan tedavisi:** Deneysel ve klinik olarak dipalmitilfosfatdilkolinin aerosol olarak verilmesi başarısız sonuçlansada 1980'de Fujiwara ve arkadaşları (49) ilk kez intratrakeal yapay surfaktan uygulanmasından sonra başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Prematüre bebeklere surfaktan uygulanmaya başlandıktan sonra surfaktan tedavisi ile ilgili birçok merkezde çalışmalar yapılmıştır ve surfaktan tedavisi ve yan etkileri ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir.

Doğal surfaktan uygulaması ile oksijenizasyonda düzelme sağlanmaktadır (50) RDS'li bebeklerin oksijenasyonlanndaki bu düzelme komplians ölçümleri ile kanıtlanmak istenmiştir. Çalışmalarda oksijenasyonda düzelme, fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülmesine rağmen akciğer kompliansında hiçbir düzelme bulunmamıştır (51,52). Ancak inspirasyonun sonunda hava yolları tıkanarak yapılan çalışmada erken dönemde kompliansda düzelme gözlenmiştir (53). Tedavi amaçlı olarak Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada RDS tanısı konulmuş bebeklere doğal surfaktan verilmiş ve oksijenasyonda dramatik bir düzelme ve ilk 28 gündeki ölümlerde surfaktan verilmeyenlere göre % 39 azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada pulmoner interstisyel amfizemde ve pnömotoraks insidansında azalma olmakla birlikte intrakraniyal kanama, patent duktus arteriyozus (PDA) ve pnömoni insidansında farklılık bulunamamıştır. Bronkopulmoner displazide de (BPD) azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (54). Soll ve arkadaşlarının (55) 1990'da yaptıkları çok merkezli çalışmada ise 24-30. haftalık bebeklere profilaktik amaçlı 100 mg/kg dozunda doğal surfaktan verilmiş ve kontrol grubu ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Radyolojik bulguların ağırlığında 24.saate gerileme gözlenmiş ve kontrol bebekleri ile karşılaştırıldığında ilk 72 saate daha düşük konsantrasyonda oksijene ihtiyaç göstermelerine rağmen arteriyel-alveoler oksijen basıncı farkı ve ortalama hava yolu basıncında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada en önemli sonuç pnömotoraks insidansında azalma ve nekrotizan enterokolit insidansında artma olmuştur.

Bakteriyel sepsis, PDA, intraventriküler kanama ve ölüm oranında fark bulunamamıştır. Genel görüş doğal surfaktan profilaktik amaçlı verildiğinde mortalitede ve pnömotoraks sıklığında azalma olmakta, fakat intraventriküler kanama, BPD-sıklığında değişme olmamaktadır. PDA sıklığında ise artış olduğunu bildiren yayınlar vardır (55).

Yapay surfaktan tedavi amaçlı verildiğinde bir yıllık mortalitede düşüş gözlenmiştir. Yapay surfaktan profilaktik amaçlı kullanıldığında ise erken dönemde (ilk on günde) surfaktan verilenlerde ölüm olmamışsa da, bir yıllık mortalitede kontrol grubuna göre fark bulunamamıştır (56). Doğal ve yapay surfaktanın profilaktik olarak verilmesi ile mortalitede azalma ve pnömotoraks sıklığında azalma olmasına karşın PDA sıklığında artış olmaktadır. Ayrıca doğal surfaktan kullanılmasının yapay surfaktan kullanımına göre mortaliteyi yaklaşık % 10 oranında azalttığı görülmüştür (50).

Surfaktan uygulanmasından sonra intraventriküler kanama riski çok merkezli bir çalışmada % 26 bulununca surfaktan verilenlerde serebral hemodinamiği anlamak için araştırmalar yapılmıştır (29,57). Surfaktan uygulanması sonucu serebral oksihemoglobin konsantrasyonu ve serebral kan volümünde küçük, geçici değişiklikler gözlenmiştir. Serebral kan akımı, serebral O<sub>2</sub> dağılımı veya arteriyel CO<sub>2</sub> basıncının değişimine bağlı serebral kan volümünde önemli değişiklik saptanmamış ve serebral hemorajiyi provake eden kanıt bulunamamıştır (29).

Günümüzde memelilerden elde edilen surfaktan preparatları tercih edilmekte ve surfaktan üç-dört doz verilebilmektedir.

### **2.1.12. Komplikasyonlar**

RDS'de görülen komplikasyonlar primer hastalığa bağlı olduğu kadar prematürite ve

tedavi uygulamalarına da bağlıdır.

**1. Bronkopulmoner displazi:** BPD, RDS'li bebeklerin ventilatör uygulamaları ile yaşatılmaya başlamasından sonra 1967'de RDS'nin sekeli olarak tanımlanmıştır (58,59). Ventile edilen bebeklerin (gebelik yaşlarına göre değişmekle birlikte) % 4.2-40 arasında BPD geliştiği tahmin edilmektedir (60).

BPD'nin etyopatogenezinde prematür doğuma bağlı immatürüte ve solunum yetmezliği zemininde barotravma ve erken akciğer zedelenmesi, oksijen tedavisine bağlı oksidanlar ve proteolitik enzimlerle sekonder akciğer zedelenmesi ve anormal iyileşme, entübasyondan sonraki solunum sistemi infeksiyonları ve akciğerdeki sıvının artması rol oynar (58,59,61,62). Ayrıca üreaplazma ürealitikum infeksiyonunun BPD insidansını arttırabileceği ileri sürülmektedir (63).

**2. Prematürite retinopatisi (Retrolental fibroplazi):** Bu hastalık oksijen toksisitesinin prematür bebeğin retinasında gelişmekte olan damarlar üzerinde akut ve kronik etkilerine bağlıdır. Prematüre retinopatisi doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerde körlüğün en önemli sebebidir. Yüksek arteriyel oksijen basıncı hastalığın ilk evresinde olgunlaşmamış retina damarlarında vazokonstrüksiyona neden olur. Vazokonstrüksiyon geri dönüşümlü erken evreden daha uzun sürer ve irreversibl evreye girerse damar tıkanıklığı, damar duvarlarında yapışıklık ve retinada dejeneratif değişikliklere yol açar. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon ve neovaskülarizasyon meydana gelir. Hastalık genellikle doğumdan 10 gün-1 ay sonra ortaya çıkar. Tutulum çoğu vakada iki taraflı olmasına rağmen patolojik değişiklikler asimetric olabilir. Hastalığın aktif fazı genellikle birkaç ay sürer ve hafif şekilleri kendiliğinden düzelir (15,30,64,65).

**3. Patend duktus arteriyozus:** RDS'si olan bebeklerde soldan sağa şanlı PDA'nın sık olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (66). RDS'li bebeklerde PDA görülme sıklığı ile ilgili

değişik sonuçlar bildirilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada 1000 gramın altında surfaktan verilen bebeklerde % 41, surfaktan verilmeyenlerde ise % 37 PDA gözlenmiştir (48). Başka bir çalışmada ise 700-1000 g arasında olup surfaktan verilen RDS'li bebeklerde % 58, surfaktan verilmeyenlerde ise % 53 gibi yüksek rakamlar bildirilmiştir (54).

RDS'si olan bebeklerde hipoksi, asidoz, vazokonstrüksiyona bağlı pulmoner basıncın artışı, sistemik hipotansiyon, immatürite, prostaglandinlerin salınması gibi sebeplerle fonksiyonel kapanma gecikebilir (9). RDS'nin akut devresinde pulmoner ve sistemik basınç farkına bağlı olarak duktustan geçen akım zayıf veya iki yönlü olabilir. RDS'nin düzelleme döneminde pulmoner damar direnci azaldığı zaman duktus arteriyozus akımı soldan sağa doğru artar ve sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma belirgin miktarda şant oluşur. Bu da kalp yetmezliği ve akciğer ödemi ile sonuçlanabilir (15,30).

**4. Periventriküler ve intraventriküler kanama:** Prematüre bebeklerdeki intrakraniyal kanamalardaki temel patoloji subependimal germinal matriks içine kanamadır (67,68). Prematüre bebeklerde serebral kan akımının artması veya azalması (69,70), hiperkarbi, kan basıncında ani oynamalar (67,71), hızlı volüm yüklenmesi, yoğun bikarbonat infuzyonu sonucu gelişen hipernatremi ve ozmolarite yüklenmesi, hipoksik iskemik hasar ve presipite vajinal doğum (67,68) gibi faktörler intraventriküler kanamada risk faktörleri olarak sayılabilir.

RDS'si olan bebeklere surfaktan uygulanması sonucu ortalama arteriyel kan basıncı ve serebral kan akımındaki değişiklikleri intraventriküler kanama riskini arttırabileceği bildirilse de (57); birçok çalışma surfaktan uygulanan ve uygulanmayan bebeklerde intraventriküler kanama riskinde istatistiksel fark olmadığını ortaya çıkarmıştır (55,56,72).

**5. Pnömotoraks ve pulmoner hava kaçakları:** Akciğerlerdeki ileri derecede distandü alveollerin yırtılması sonucu intraalveoler havanın hücreler arası boşluğa geçmesi pulmoner

interstisyel amfizeme, hilusa doğru ilerliyerek mediastinal boşluğa yayılması pnömomediastinuma, buradan veya plevra boşluğuna komşu alveollerin rüptürü sonucu plevral boşluğa geçmesi pnömotoraksa yol açar (26,30).

Akciğerlerde kompiansın yetersiz olduğu RDS'li bebeklerde pnömotoraks insidansı diğer bebeklere göre daha yüksektir. Ventilator tedavisi sırasında yüksek inspiryum doruk basıncı (PIP) ve PEEP uygulanması pnömotoraks riskini artırır (15,30)

Surfaktan uygulamasında belki de en başarılı sonuç pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizemde azalma olmasıdır (54,55,73). 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.

**6. Pulmoner kanama:** RDS'de pulmoner kanama % 5'in altında görülen nadir bir komplikasyondur. Surfaktan uygulanmaya başlandıktan sonra 12 yıllık sonuçlar değerlendirilmiş ve surfaktan verilen bebeklerde yaklaşık % 50 oranında daha fazla pulmoner kanama geliştiği gözlenmiştir. Surfaktan uygulandıktan sonra PDA ile ilgili komplikasyonlar bazı merkezlerde daha sık görülmektedir. Pulmoner kanamanın, duktus arteriyozusun açık kalmasına bağlı pulmoner kan akımının artması ile gelişebileceği tezi tartışmalıdır (74).

Sonuç olarak RDS, tedavisi zor, pahalı ve tedaviye de bağlı önemli komplikasyonları olan bir hastalıktır. Bu nedenle önlenmesi için mevcut bilinen yöntemlerden yararlanma ve yeni profilaksi yöntemleri geliştirilmesi önemle üzerinde durulması gereken bir konudur. RDS gelişmemesi için surfaktan sisteminin matürasyonunu tamamlaması gerekmektedir.

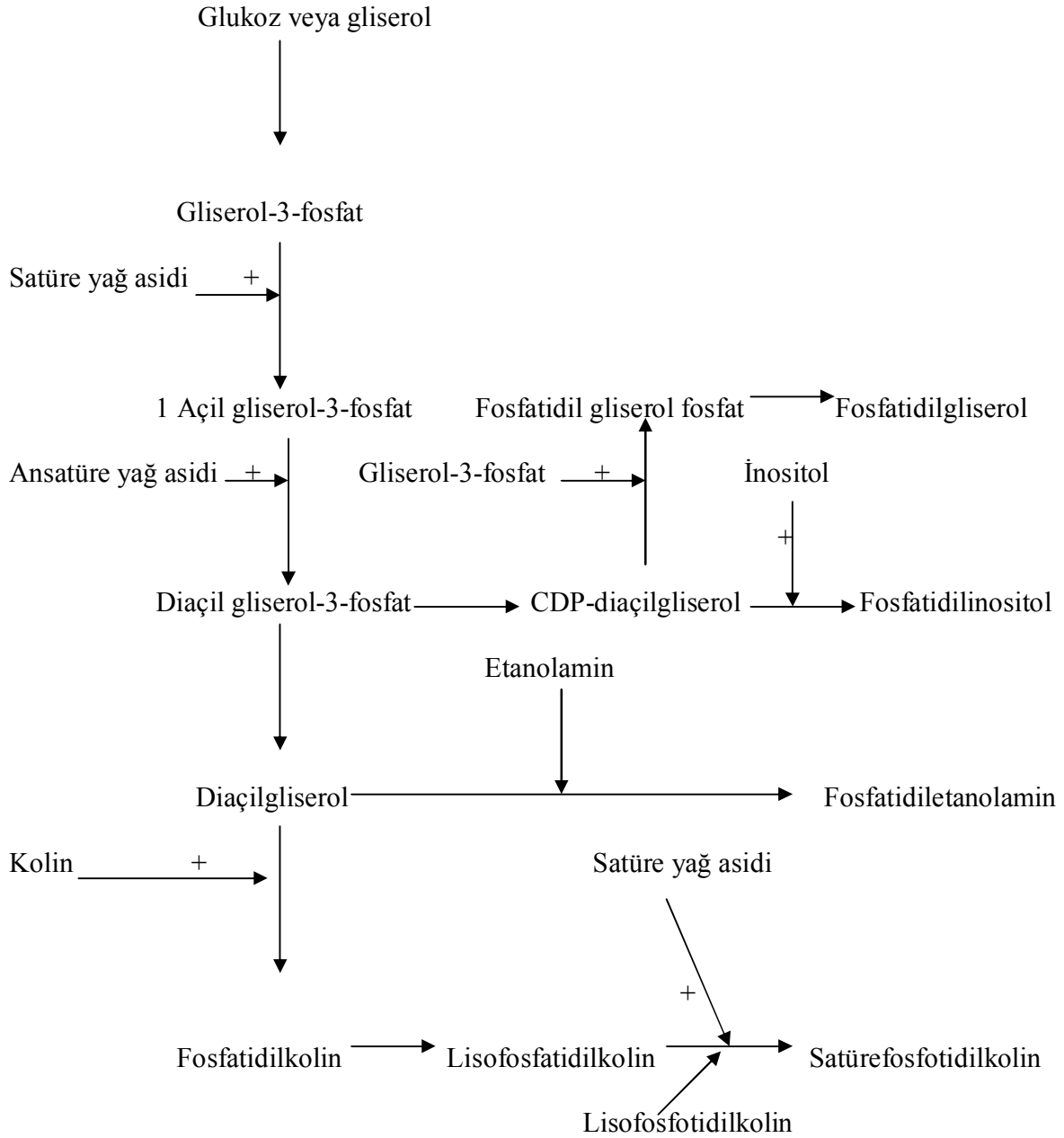
## **2.2. Sürfaktan Sistemi**

### **2.2.1. Sentezi ve sekresyonu:**

Surfaktan sentezi ve sekresyonu alveoler epitel hücrelerindeki tip II pnömositlerde olur. Sürfaktan kompleksi sentez edilirken glukoz substratı glikojen depolarından veya direkt plazmadan elde edilir.

Yağ asitleri ise trigliseridlerin hidrolizi ile plazmadan veya glukoz metabolizmasından sağlanır (15,75).

**Şekil 2: Surfaktan sentezinin basamakları (16)**



Bu reaksiyonlar bir dizi enzimle katalizlenir.

Gebeliğin 20. haftasında surfaktan lipoprotein kompleksi tip II pnömositlerde lameller cisimler şeklinde görülmeye başlar. Sütüre fosfatidilkolin akciğer dokusunda 24. haftadan sonra artmaya başlar. Amniyon sıvısında ise 25-26. gebelik haftasından önce surfaktan kompleksi bulunmaz (16,76,77). Normal gebelikte 35-36. haftada akciğerler normal fonksiyonu için yeterli miktarda surfaktan üretme ve sekrete etme yeteneğine sahip olur (11,17,78). Normal gebelikte amniyon sıvısındaki sfingomyelin düzeyi oldukça stabildir. Lesitin sentezi ise 20. haftadan başlayarak gebelik süresince artış gösterir. Gebeliğin 30. haftasına kadar sfingomyelin oranı lesitinden fazla iken 35. haftadan sonra lesitin /sfingomyelin (L/S) oranı ikinin üzerine çıkar (33). Fetal akciğer sıvısı sürekli amniyon sıvısına karıştığı için doğumdan önce amniyon sıvısının incelenmesi ile surfaktan sisteminin matürasyonu hakkında bilgi edinilebilir.

İlk kez Gluck ve Kulovich (33) 1973 yılında amniyon sıvısındaki L/S oranının iki ve daha fazla olmasının akciğer matürasyonunun göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. L/S oranının 1.5 ile 1.9 arasında olması Harvey ve arkadaşlarına (79) göre % 40 , Farrel ve Avery'e (12) göre % 45 oranında RDS gelişme riski taşır. L/S oranı 1.5'tan düşük olduğunda RDS gelişme riski % 73 olarak bildirilmiştir (79). L/S oranı iki veya daha yüksek ise RDS gelişme riski % 0.5 , birin altında ise % 100'dür. Gebeliğin seyrindeki anormal durumlarda akciğer matürasyonu hızlanabilir veya gecikebilir. L/S oram 28. gebelik haftasına kadar erken bir dönemde ikiye ulaşabilir veya terme yakın dönemde birde kalabilir (75). Surfaktanın etkili olabilmesi için fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol ve fosfatidilinositolün belirli oranlarda bulunması gerekir. RDS olan bebeklerde fosfatidilgliserol ve bunun satürasyonu azdır. Bu nedenle surfaktan sisteminin matürasyonu hakkında bilgi için L/S oranının yanısıra fosfatidilgliserol düzeyine de bakılması gerekmektedir. Özellikle diyabet ve Rh izoimmünizasyonu gibi ek hastalıkların olduğu durumlarda L/S oranı yanıltıcı olabileceği için fosfatidilgliserol düzeyine bakılması



önerilmektedir (31). Lewis ve arkadaşlarının (80) 1993'de yaptıkları çalışmada erken membran rüptürü (EMR) olup amniyon sıvısında fosfatidilgliserol tespit edilen 26-36 gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin hiçbirisinde RDS gelişmediği bildirilmiştir.

RDS gelişmesinde surfaktan içeriğindeki yağ asitlerinin de önemi vardır. Fosfatidilkolinin içeriğindeki en önemli yağ asidi palmitik asittir. RDS olan bebeklerin fosfatidilkolinlerinde gestasyonel yaşla uyumsuz olarak azalmış oranda palmitik asit ve artmış oranda 18, 20 karbonlu yağ asidi içeriği vardır. Palmitik asit miktarı gestasyonel yaşa uygun olarak artarken RDS'si olmayan bebeklerin yağ asidi miktarları zamanında doğan bebeklerle aynı bulunmuştur (81). Surfaktan protein A ve protein B'nin de amniyon sıvısındaki konsantrasyonu L/S oranı ile paralel şekilde artar (16).

Surfaktan kompleksi sentezi ve sekresyonunda hormonların ve ilaçların da etkisi vardır. Kortikosteroidler surfaktan sistemi ile ilgili fosfolipidlerin yapımından sorumlu enzimlerin aktivasyonlarını artırır. Kortikosteroidler ve tiroid hormonları hem surfaktan kompleksi yapımında regülatör bir role sahiptirler hem de akciğer dokusunun yapısal olarak gelişmesinde etkilidirler (75). Kortikosteroidler ve tiroid hormonları mezankimdeki fibroblastlarda fibroblast-pnömosit faktör yapımını, bu da tip II pnömositlerde dipalmitilfosfatidilkolin yapımını artırır (15,26,75). Bromheksin metaboliti olan ambroksol da surfaktan sentezini artırır (82). Surfaktan sekresyonunda beta adrenerjikler ve c-AMP önemli rol oynar. Gebeliğin ikinci döneminde akciğerdeki adrenerjik reseptörlerdeki artış beta adrenerjilere cevabı artırır. Kortikosteroidler, tiroid hormonları ve östrojen akciğerdeki adrenerjik reseptör miktarını artırır (75). Kortikosteroidler, tiroid hormonları, TRH, östrojen, prolaktin, epidermal growth faktör, beta adrenerjik ajanlar, prostaglandin E, purin reseptör agonistler (ör. adenosin trifosfat), c-AMP yolu ile surfaktan sekresyonunu artırır (15,16,75). Doğum eylemi esnasında fetal dolaşımında

katekolamin, kortizol ve prostaglandin miktarı artar ve surfaktan sekresyonu stimüle olur (16,83). Aminofilin kullanılması da surfaktan sekresyonunu artırır (84). Hiperglisemi, hiperinsülinemi, transforming growth faktör 3, bombesin ve androjenler surfaktan sisteminin matürasyonunu geciktiren faktörler olarak sayılabilirler (16,17).

Surfaktan sentezi normal pH, ısı ve perfüzyona bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi özellikle hipovolemi ile birlikte hipotansiyon ve soğuk stresi surfaktan yapımını suprese eder (9). Düşük Apgar skoru ve asidozun RDS gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilse de (85,86), asidozun RDS gelişiminde risk faktörü olmadığını iddia eden yayınlar da vardır (87).

### **2.2.2. Kompozisyon:**

Pulmoner surfaktan kompleksi lipoprotein yapısında olup % 70-80'i fosfolipid, % 8-10'u protein, % 2'si karbonhidrat, % 10'u sfingomyelin ve çoğu kolesterol olan nötral yağlardan oluşur. Fosfolipidlerin % 80'i fosfatidilkolin (lesitin), geri kalanı ise fosfatidilgliserol, fosfatidiletanolamin ve fosfatidilinositoldür. Fosfatidilkolinin yaklaşık % 60'ı dipalmitilfosfatidilkolin şeklinde satüredir. Satürasyon fosfatidilkolinin temel yapısının büyük oranda palmitik asit olmak üzere yağ asitleri ile esterleşmesi şeklinde olur (16,75). Surfaktan kompozisyonundaki proteinlerin önemi son yıllarda anlaşılmıştır. Surfaktan protein A surfaktan metabolizmasında regülatör rol oynar. Surfaktanın salgılanması ve yeniden kullanılmasının düzenlenmesi ile surfaktan yapısının sağlamlığında önemlidir. Ayrıca bu protein patojenlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmelerinde de rol oynayarak enfeksiyona karşı direnç oluşturur (16,50). Surfaktan protein B surfaktanın alveol hava sıvı yüzeyinde tek tabaka yayılmasında etkilidir. Bu proteinin yokluğu miadında doğan bebeklerde görülen ve ailevi özellik gösteren fatal RDS vakalarından sorumludur. Surfaktan protein C surfaktan protein B gibi fosfolipidlerin

alveoler yüzeye adsorbsiyonunu hızlandırarak film oluşumunu arttırmaktadır. Sürfaktan protein D yapısal olarak surfaktan protein A'ya benzer ve akciğerlerin immun cevabında rol oynar (16,50). Tablo 2.1'de surfaktanın yapındaki maddelerin oranları ve RDS li bebeklerdeki oranları gösterilmiştir.

**Tablo 1: Sürfaktan lipidlerinin yapısı**

	Matür bebeklerde	RDS li bebeklerde
Fosfatidilkolin	80.9	% 61.7
Sfingomiyelin	2.0	% 11.0
Fosfatidilgliserol	3.7	% 0.9
Fosfatidiletanolamin	4.5	% 11.7
Fosfatidilinositol	-	% 4.9
Fosfatidilserin	-	% 5.3
Lisofosfatidilkolin	-	% 2
Nötral lipidier	10	% 10

### 2.2.3. Fonksiyon:

Laplace Kanununa göre bir balon şeklinde genişleyen cisimler arasında çapı küçük olanların sönmeye eğilimleri daha fazladır ( Basınç = 2 x Yüzey gerilim / Çap ). Bu nedenle ekspiryum sırasında alveoller kollabe olmaya eğilimlidirler. Fiziksel olarak deterjan özelliği gösteren surfaktan yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonunda alveollerin kollapsını önler (15,17,48,75). Alveoler surfaktanın dört önemli fonksiyonu vardır:

1. Ekspiryum sırasında alveoler kollapsı önlemek ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumunu ve devamını sağlayarak akciğeri stabilize etmek.

2. Yüksek yüzey gerilimli pulmoner ödemi önlemek.

3. Epitelyal hasar karşısında akciğeri korumak.
4. İnfeksiyona karşı defans oluşturmak (75).

#### **2.2.4. Ekzojen surfaktan tedavisi:**

RDS'nda esas mekanizmanın surfaktan eksikliği olduğunun gösterilmesinden sonra ekzojen surfaktan RDS tedavisinde ilk kez 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (4). Bu ilk kullanımı birçok kontrollü çalışmalar izlemiştir. Yapılan çalışmalarda ekzojen surfaktanın akciğer kompliansını geliştirdiği, solunan oksijen gereksinimini (FİO<sub>2</sub>) azalttığı, oksijenizasyonu artırdığı, pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçaklarını azalttığı ve yaşam oranını arttırdığını fakat etkinliğinin değişik olduğu gösterilmiştir. (5,6) Surfaktanın etkinliğinin farklı olması kullanılan surfaktan yapısındaki ve dozundaki farklılıklara, verilme şekline, akciğerlerin maturasyon derecesine ve alveol boşluklarında surfaktanı inhibe eden faktörlerin bulunup bulunmamasına bağlıdır (7). Bugün kullanılan surfaktan preparatları doğal, yapay ve modifiye olmak üzere üç tiptedir (Tablo 2). Doğal surfaktan ekstreleri insanlardan veya hayvanlardan elde edilmektedir. İnsanlardan elde edilen surfaktan SP-A, SP-B ve SP-C içerirken hayvanlardan elde edilen preparatlar sadece SP-B ve SP-C içermektedir. Hayvanlardan elde edilen preparatlara fosfolipid ve yüzey aktif maddeler eklenerek modifiye preparatlar geliştirilmiştir (4,5,7). Memelilerden elde edilen surfaktan preparatları birinci jenerasyon, sentetik preparatlar ise ikinci jenerasyon olarak isimlendirilmektedir. İkinci jenerasyon surfaktan preparatlarının protein içermemesi nedeniyle, rekombinant protein veya sentetik peptitler içeren üçüncü jenerasyon miks surfaktan preparatları gündeme gelmiştir (88,89). Bu preparatlar RDS tedavisinde iki şekilde kullanılmaktadır:

**1. Profilaktik amaçlı:** Yüksek RDS riski taşıyan 26-28 haftanın altındaki çok küçük pretermelerde veya amniotik sıvıda lesitin/sfingomyelin oranı  $<2$  olan bebeklerde doğumdan hemen sonra 30 dakika içinde kullanılır.

**2. Kurtarma amaçlı:** Klinik ve radyolojik olarak RDS tanısı alan ve ventilasyondaki bebeklerde,  $FIO_2 > 0.5$ , arteriyel/alveolar  $O_2$  basınç oranı  $< 0.22$ , hava yollarındaki ortalama basınç (MAP)  $> 8$  cm H<sub>2</sub>O ise kullanılır.

### **Tablo 2: Sürfaktan preparatları**

---

#### A) Doğal surfaktan ekstreleri:

Buzağı akciğer lavajı veya akciğer ekstresi (Alveofact,

Infasurf)

Domuz akciğer ekstresi (Curosurf)

İnsan amniotik sıvı ekstresi

#### B) Geliştirilmiş (modifiye) doğal surfaktan ekstreleri

Tripalmitin ve palmitik asitle geliştirilmiş inek akciğer

ekstresi (Surfactant-TA, Beractant, Survanta)

#### C) Yapay surfaktanlar

Dipalmitoilfosfatidilkolin ve fosfatidil gliserol (ALEC

Artifical lung expanding compound)

Dipalmitoilfosfatidilkolin, hexadecanol ve tyloxapol

(Exosurf neonatal)

---

RDS'li bebeklerde doğal ve yapay surfaktan kullanılarak yapılan çalışmalarda her iki preparatın da etkin olmasına rağmen karşılaştırılması metaanalizlerde doğal preparat kullanılanlarda ventilatör desteğinin daha erken azaldığı ve daha az hava kaçakları olduğu

gösterilmiştir. Bu, doğal preparatların SP-B ve SP-C içermesi nedeniyle daha hızlı etki etmesine bağlıdır. Doğal preparatların immün etkisi olabileceği korkularına rağmen prion geçişi ve kimyasal kontaminasyon gösterilememiştir (15,90,91,92).

Uygulanan surfaktana yeterli yanıt alınmadığında aşağıdaki olası nedenlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir. (15,90)

1. Hasta RDS olmayabilir. Persistan pulmoner hipertansiyon, pnömoni, konjenital kalp hastalığı gibi diğer olası tanılar düşünülmelidir.

2. Hastada RDS yanında intrakraniyal kanama gibi komplikasyonlar olabilir.

3. Hastada RDS ile birlikte pnömoni gibi ek bir akciğer problemi olabilir.

4. RDS çok şiddetli olup, uygulanan doz yetersiz olabilir.

5. Uygulanan ventilatör ayarları uygun Surfaktan ve neonatal respiratuvar distres sendromu olmayabilir.

### **2.2.5. Türkiyede sık kullanılan surfaktan preparatları**

**1. Curosurf (Poractant alfa):** Tüm dünyada yaygın kullanılan ve Türkiye’de de bulunan domuz kaynaklı doğal surfaktan preparatıdır. Curosurf 1,25 mL/kg (1 mL=80 mg fosfolipid) (100 mg/kg fosfolipide denk gelir). Curosurf’ün çözünürlüğü ve dağılılırlığı iyi olduğundan bebek tek pozisyonda düz yatar şekilde verilmesinin yeterli olacağı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda 200 mg/kg fosfolipid dozunun (2,5 mL/kg) daha etkili ve tedavi edici olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden 100 mg/kg dozunun daha çok profilaktik uygulamada, 200 mg/kg dozunun ise tedavi edici uygulamalarda kullanılması önerilmektedir.

**2. Survanta (Beractant alfa):** Tüm dünyada yaygın kullanılan ve ülkemizde de bulunan sığır kaynaklı surfaktan preparatıdır. 4 mL/kg (1 mL=25 mg fosfolipid) (100mg/kg fosfolipide

denk gelir) dörde bölünmüş dozda ve dört değişik pozisyonda uygulanır. Son zamanlarda sağ ve sol olmak üzere iki pozisyon da önerilmektedir.

**Tablo 3: Türkiye'deki doğal surfaktanların karşılaştırılması**

	<b>Curosurf</b> 1,5 mL 3 mL	<b>Survanta</b> 8 mL
<b>Fosfolipidler</b>	% 99	% 84
<b>Trigliseridler/FFA</b>	Yok	% 6
<b>Apoprotein B</b>	% 0.2-0.3	% 0.1
<b>Apoprotein C</b>	Var	Var
<b>İlaveler</b>	Yok	DPPC tripalmitin palmitik asit
<b>Doz</b>	1,25 mL/kg	4 mL/kg

#### **Tablo 4: Sürfaktan tedavisinin yan etkileri**

---

##### **Akut yan etkiler:**

Geçici hipoksi ve bradikardi  
Faringeal reflü  
Taşikardi  
Geçici hipotansiyon  
Serebral kan akımında geçici azalma  
Serebral oksihemoglobin konsantrasyonunda geçici azalma  
EEG' de depresyon

##### **Subakut yan etkiler:**

Pulmoner kanama  
İntraventriküler kanama

##### **Kronik yan etkiler:**

İmmünolojik yanıtta değişiklik  
Enfeksiyon

---

### **2.3. Yenidoğanda Mekanik Ventilasyon**

#### **2.3.1. Giriş**

Yenidoğanda yardımcı mekanik ventilasyon genellikle geçici bir süre, bebek yardımsız bir şekilde solunumunu idame ettirebilene dek kullanılır. Buradaki amaç alveolar ventilasyonu sağlayarak karbondioksiti vücuttan uzaklaştırmak, dokulara yeterli oksijen sağlamak ve solunum işini azaltmaktır (93).

Yenidoğan bebekte ventilatör kullanımı oldukça karmaşık ve invaziv bir işlemdir. Kullanan kişinin hem 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 (93).



### **2.3.2. Pozitif Basıncılı Ventilasyonda Ventilatör Parametreleri**

- 1- PIP (zirve inspiratuar basınç)
- 2- PEEP (expiryum sonu pozitif basınç)
- 3- FİO<sub>2</sub> (inspire edilen havadaki O<sub>2</sub> 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

### **2.3.3.Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Sık Kullanılan Ventilatör Yöntemleri**

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

Yenidoğanda CPAP ilk defa matür ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde kullanılmıştır. Daha sonra prematüre bebeklerde sık kullanılmaya başlamakla birlikte son yıllarda nazal CPAP hem matür hem prematür bebeklerde en sık kullanılan noninvaziv ventilatör tipi olmuştur. Bu artışın nedeni klinik çalışmalarda etkin olduğunun gösterilebilmesinin yanı sıra, ucuz olması, kolay kullanılabilir olması, endotrakeal entübasyon ve ventilasyona etkili bir alternatif olmasıdır

(3)

CDP (continous distending pressure, devamlı gerilim basıncı,) solunumun ekspiratuar fazı boyunca artan transpulmoner basıncın idamesini tanımlar. Kendi kendine soluyan hastalarda devamlı pozitif havayolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) ve ventilatördeki

hastalarda pozitif ekspirium sonu basıncı (positive end-expiratory pressure, PEEP) CDP' nin değişik tipleridir. Hepsinde amaç akciğerlerde düşük basınçlı gerilim yaratmak ve ekspirium sırasında alveollerin ve terminal hava yollarının kapanmasını önlemektir. CPAP, hasta yenidoğan bebeklerde kullanımı giderek artan bir ventilatör yöntemidir. Spontan soluyan bebeklerde solunum döngüsü boyunca hava yollarına uygulanan pozitif basıncı tanımlar. PEEP ise mekanik ventilasyon sırasında ekspirium sonunda uygulanan pozitif basıncı tanımlar. Solunum sıkıntısı olan bebekler bu basıncı genellikle inleyerek sağlamaya çalışırlar. Kısmen kapanmış glottisten kaçan kısıtlı miktardaki hava inleme sesini oluşturur. İnlemenin amacı alveollerde ekspirium sonunda pozitif basınç oluşturmaktır. Çocuklar inerken glottisi kısmen kapatmakta ve ekspirium sırasında hava yollarındaki basıncı arttırmakta, alveollerdeki gerilimi idame ettirmektedir ( 3,94).

### **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.

Atelektotravma akciğerlerdeki zedelenmenin hem nedeni hemde sonucudur. Ne yazık ki akciğerlerin bazı alanları kollabe kalırken bazı alanlarıda fazla havalanmaya maruz kalmaktadır. Kollabe olan akciğer bölümlerini tekrar açmak için daha yüksek basınç gerekmektedir. Alveollerin hem kollapsı hemde fazla havalanması alveollerde hasara yol açmakta ve sitokinler salınmaktadır. Bu olay 'biyotravma' olarak adlandırılmaktadır. Tidal hacmin fazla olması nedeniyle akciğerlerde bölgesel fazla havalanma olur ve volutravma gelişir. Sonuçta sıvı, kan ve protein hava yollarına ve alveollere kaçır ve akciğer inflamasyonu gelişir (93,95).

Optimal akciğer havalanması alveollerin açık kaldığı ancak fazla havalanmadığı akciğer hacmidir. CPAP akciğer havalanmasının en uygun şekilde sağlandığı ve kronik akciğer riskinin az olduğu bir ventilatör yöntemi olarak kabul edilir. Endotrakel CPAP'ın yenidoğan bebeklerde solunum işini arttırdığının gösterilmesinden sonra daha çok nazal CPAP (nCPAP) kullanılmaya başlanılmıştır.

nCPAP ile ilgili çalışmalar genelde avery ve ark'ın 1987 deki çalışmasını kaynak göstermektedir. Bu çalışmada 8 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'de 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 (96,99).

### **CPAP cihazları**

Yenidoğanlarda CPAP uygulamasında en sık nazal ve nazofarengeyal (NF) kanüller kullanılır. Bebekler daha ziyade burundan soludukları için CPAP burundan verildiğinde

kolaylaşmış olur. En sık yan etki ise sekresyonlarla tıkanma ve farenksde prongların kıvrılmasıdır (93).

nCPAP verebilen bir çok nazal cihaz vardır. Cihazlar 6-15 mm gibi kısa(nazal), 60-90 mm (nazofarengeal) gibi uzun olabilir. nCPAP akronomisi ise hem kısa hemde nazofarengeal CPAP'lar için kullanılmaktadır. Değişik tipte binazal pronglar vardır. Bazı ünitelerde tek kısa nazal pronglar kullanılmaktadır. Bunlarda etkili olmakla beraber diğer burun deliğinden verilen basıncın azalmasını engelleyememektedir. Ayrıca uzun ve dar tüp nedeniyle direnç artmakta ve uygulanan basınç azalmaktadır. Nazofarengeal CPAP'larında benzer dezantajları vardır. Meta-analiz çalışmalarında ekstübasyon sonrası uygulanan kısa binazal prongların tek nazal pronglara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Piyasada değişik binazal pronglar vardır; bunların etkinliği ile ilgili karşılaştırılmalı çalışmalar olmakla beraber birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir ( 93,8,97).

Binazal pronglar kullanılırken personel nazal travma açısından dikkatli olmalıdır. Zira bu araçlar bebeğin burnuna özellikle septuma bası yaparak burunda zedelenmelere yol açabilmektedir.

Yüz maskesi başka bir basit ve etkili yöntemdir. RDS'li prematür bebeklere CDP oluşturmak için kullanılır. Yüz maskeleri daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde sık kullanılmalarına rağmen yenidoğanda yüze düzgün yerleştirilebilmeleri için yüze sıkı bastırılmak zorunda kalınması sebebi ile rutin kullanılmamaktadır. Ayrıca burun ve ağız aspirasyonu için maske yüzden kaldırıldığında basınç kaybı olmaktadır. Neonatal maskeler bazı ünitelerde kullanılmakla beraber henüz yayınlanmış sonuçlar yoktur. Hem endotrakeel tüp hemde yüz maskeleri ile bebek basınca karşı ekspirasyon yaptığı için solunum işi artmaktadır. Oysa nazal pronglarda verilen basınç ağız aracılığı ile boşaltılmaktadır, dolayısı ile nazal pronglar ile

solunum işi artmaz. Ciddi gastrik distansiyon oluşabilir. Bir orogastrik (O/G) sonda ile distansiyon azaltılabilir. Ancak O/G, maskenin yüze yerleşimini önler ve basıncın azalmasına neden olur. Yüz, göz ve ciltte travma, intraserebral kanama ve gastrik perforasyon diğer bildirilen yan etkilerdir (93,95).

Nazal kanüller ek oksijen vermek için kullanılır. Bu cihazlarda akım hızı ve nazal kanülün boyuna göre distansiyon basıncı üretilebilir. Bir çok neonatolog prematür apne tedavisinde nazal kanülü kullanmaktadır. Sreenan ve ark. Nazal kanül CPAP ile nazal pronglu CPAP 'ın etkilerini karşılaştırmış ve basınç distansiyon eğrisinin benzer olduğunu göstermişlerdir ( 8).

### **İdeal PEEP/CPAP değerleri**

En uygun CPAP ve PEEP değerleri oksijenizasyonun ve ventilasyonun kabul edilebilir düzeyde olduğu düzeylerdir. Yenidoğan bebeklerde altta yatan nedenler ve akciğerler farklılık gösterdiği için 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 H<sub>2</sub>O ile başlanır ve gerekirse oksijenizasyon durumu göz önünde bulundurularak arttırılabilir. Bazı durumlarda ise daha yüksek basınçlar kullanılmaktadır. Bebeğin göğüs hareketlerine, çekilme olup olmadığına, solunum çabasına, akciğer grafisine ve oksijen gereksinimine bakarak 5-12 cm H<sub>2</sub>O basıncı kullanılabilir. Akciğerlerde fazla havalanma gelişirse CPAP/PEEP'in azalması gerekir. CO<sub>2</sub> değerleri fazla havalanma geliştiğinde artar (93,3

### **CPAP uygulamasının zamanlaması**

Son yıllarda çok küçük bebeklerin doğumdan itibaren CPAP ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Sürfaktan 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 O<sub>2</sub> ihtiyacı arasında farklılık bulunamamıştır. 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 (3,8).

### **Nazal aralıklı PBV (nIPPV)**

nCPAP obstrüktif veya miks apne epizodlarını azaltmaktadır. Ancak bazen apneik ataklar sık ve ciddi olabilir. Nazal IPPV, ventilatörde olduğu gibi; ancak daha düşük basınçla aralıklı nCPAP uygulanan bir tekniktir. Basit ve etkili bir yöntemdir. Cochrane derlemesinde nIPPV'nin nCPAP'ın etkisini arttırdığı ve ciddi apne ataklarını azalttığı; eğer bebeğin spontan solunumları ile kolere ise gastrik perforasyon gibi komplikasyonlara yol açmadığı belirtilmiştir (93,94).

### **nCPAP'ten ayırma**

Belirlenen bir gidişi olmamakla birlikte, eğer bebek stabil ise, Apneye girmiyorsa, 5 cm H<sub>2</sub>O'dan daha yüksek bir basınç gereksinim duymuyorsa, FİO<sub>2</sub> düzeyi yüksek değilse (FİO<sub>2</sub><% 40) ve kardiyorespiratuar sistem açısından stabilise nCPAP'ten ayrılabilir ( 3).

### **CPAP Komplikasyonları**

1. Malpozisyon
2. Burun deliklerinin tıkanması
3. Nazofarengeal kıvrılmalar
4. Pnömotoraks
5. Yüksek basınçta CO<sub>2</sub> retansiyonu

6. Glomeruler filtrasyon hızında azalma
7. İntrakranial basınç artışı
8. Gastrointestinal sistem kanlanmasında zamlama
9. Nazal septada nekroz

#### **nCPAP Kontrendikasyonları**

1. Respiratuar distresi artan bebekler ( $PCO_2 > 65$ ,  $pH < 7.25$ )
2. Konjenital malformasyonlar, diafragma hernisi, TÖF, koanal atrezi, yarı damak
3. Durumu ağır olan hastalar

#### **Nazal CPAP uygulamasında dikkat edilecek noktalar**

1. Prongların burun deliklerini yeterince örtmesine ancak burun mukozasına ve kanatlarına zarar verecek denli geniş olmamasına dikkat edilmelidir. Pronglar küçük olduğu takdirde yeterli basınç oluşturulamaz

2. Burun aralıklı olarak aspire edilmelidir.

3. Basıncın kaybını önlemek için çenesinin altına küçük bir rulo, yastıkcık yerleştirilerek veya emzik verilerek ağzın kapanması sağlanabilir.

4. Uygulanması gereken basıncın ne olması gerektiği konusunda bir fikir birliği olmasada 5-12 cm H<sub>2</sub>O basıncı kullanılmaktadır.

5. Bebek mümkünse pron pozisyonunda izlenmelidir.

6. Bebeğin prongunun pozisyonu olası komplikasyonları önlemek amacıyla (laserasyonlar) sık sık kontrol edilmelidir (93,98).

#### **nCPAP'in yetersizliği**

Arteriyel kan pH'sının 7.20 den düşük olması, CPAP 6-12 cm H<sub>2</sub>O ve oksijen konsantrasyonu % 70-100 iken arteriyel kan PaO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg veya daha düşük olması, arteriyel

kan  $PACO_2$ 'nin 65 mmHg veya üzerinde olması ve persistan apne varlığında nazal CPAP yetersizdir ve mekanik ventilasyon gerekir (93).

### **2.3.3.2. İntermittent mandatory ventilation(Aralıklı zorunlu ventilasyon, IMV)**

Bu yöntemde bebek aletin ayarlandığı frekans ve sabit PİP ile ventile edilir. Ancak hasta ile senkronizasyon yoktur. Yani alet bebek ekspiryumda ilken inspiyum yaptırabilir. Bu nedenle spontan solunumu olan bebeklerde tercih edilmez. Bu yöntem neredeyse hiç kullanılmamaktadır (99).

### **2.3.3.3. 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 (100).

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

A/C dakika ventilasyonun artırılması gerektiği durumlarda yararlıdır ancak ventilatörde ayırma yapılırken hızı azaltmaktan ziyade PİP veya VT'de azaltması dezavantajlarıdır. (99,100)



#### **2.3.3.4. Synchronous intermittent mandatory ventilation (Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, 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 (99,101).

#### **2.3.3.5. High frequency ventilation (Yüksek frekanslı ventilasyon, HFV)**

Bu teknik ile volutravma ve barotravma azaldığı gösterilmiştir. Özellikle ağır RDS si olup yüksek düzeyde ventilatör desteğine gereksinim duyan prematürelde veya hava kaçağı olan bebeklerde tercih edilmektedir. HFV tekniklerinden olan HFJV (High frequency jet ventilation) ve HFOV'in (High frequency Oscillatory ventilation) ikisinde çok küçük prematür bebeklerde barotravma riskini belirgin azaltmaktadır. HFJV özellikle hava kaçağı olan bebeklerde, HFOV'de oksijenizasyonun bozuk olduğu bebeklerde daha etkilidir. Ancak HFOV çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok küçük prematür bebeklerde valutravma ve barotravmayı azalttığı bilinmesine rağmen konvansiyonel ventilatörden önce ilk tedavi olarak mı yoksa kurtama amacı ile kullanılmalı tam bir fikir birliği yoktur. İlk tedavi olarak kullanıldığı olgularda daha fazla nörolojik hasar olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bir çok üniteye kurtarma amaçlı kullanılmaktadır (997).

HFOV de hava bir piston pompası veya titreşimli bir diafram ile sürekli titreşime uğratılmaktadır. Dakikada 400-2400 solunum yaptırılabilir. HFOV sırasında hem inspiryum hem ekspiryum aktiftir. Havayolundaki basınç osilasyonları ile çok küçük tidal hacim üretilir (102).

#### **2.3.3.6. 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 (103).

#### **2.3.3.7. 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 (101).

#### **2.3.3.8. PC; Pressure control (Basınç kontrol)**

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

#### **2.3.3.9. VC;Volume control (Hacim kontrol)**

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

### **2.3.3.10. 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 (100).

### **2.3.3.11. 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,

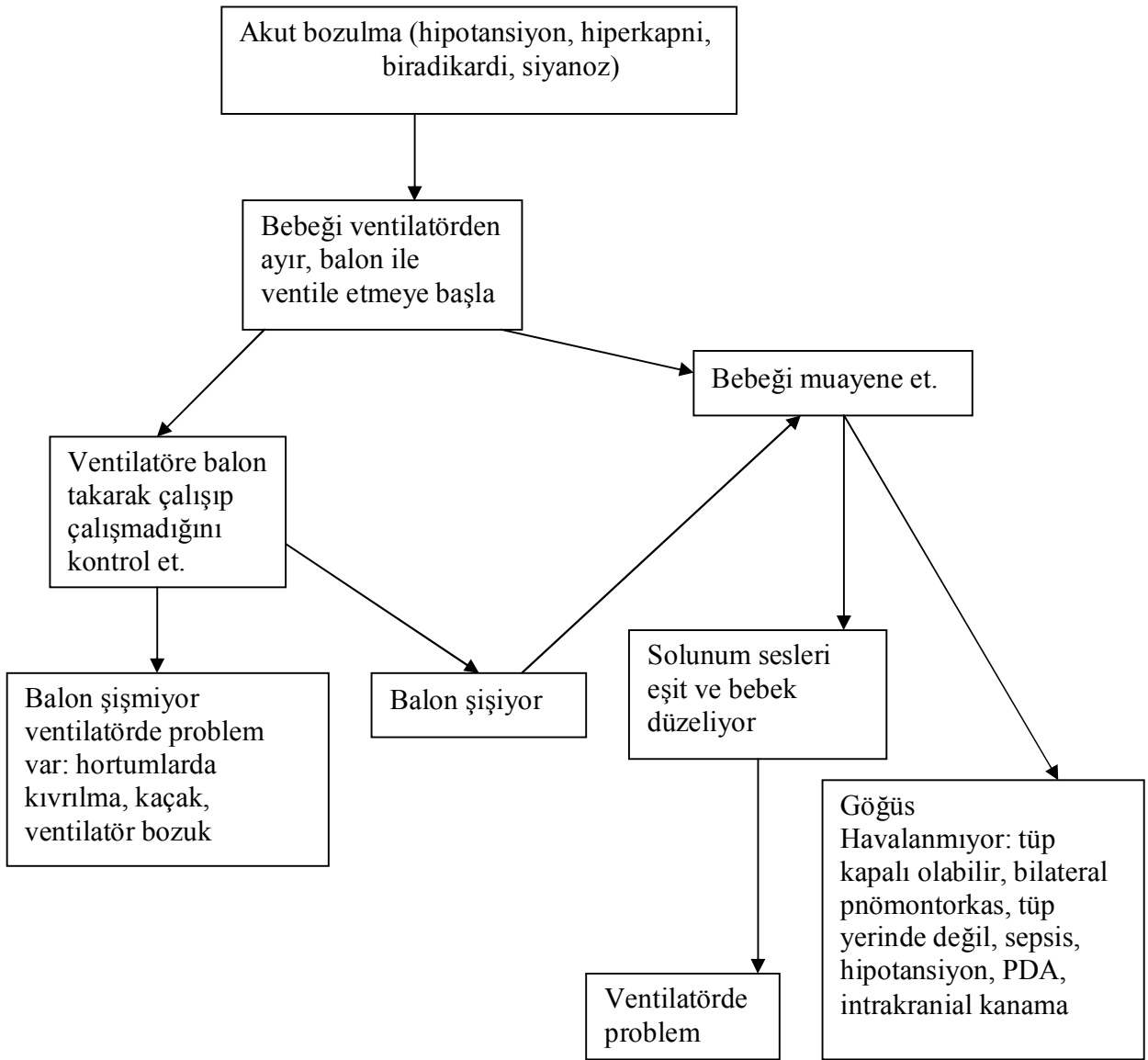
**4. Enfeksiyon:** Pnömoni, septisemi

**5. Diğerleri:** Bronkopulmoner displazi, intrakranial hemoraji, duktus arteriozus açıklığı, prematür retinopatisi, kalp debisinde düşüş, apne, beslenme intoleransı, gelişme geriliği, fazla havalanma (93).

### 2.3.3.12. 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. (104)

**Şekil 3: Ventilatörde iken kötüleşen bebeğin yönetimi**



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma gurupları

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 05.09.2009-15.01.2011 tarihleri arasında yapıldı. Bu tarihler arasında prospektif olarak incelenen ve gestasyonel yaşları 32 hafta ve/veya altında olan RDS'li surfaktan ve nazal CPAP ile tedavi edilen toplam 61 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Olgularda RDS tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

1. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olması ve bunun bir saatten uzun süre devam etmesi,
2. İnleme olması,
3. Sternal, interkostal, subkostal çekilmelerin görülmesi,
4. Siyanoz olması,
5. Bu bulguların doğumdan sonraki saatler içinde ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesi,
6. Kan gazlarında Arteriyel/Alveoler parsiyel oksijen basıncı ( $a/APO_2$ ) oranı ( $a/APO_2 = PaO_2 / 7 \times FiO_2 - PaCO_2$ ) 0.22 veya daha düşük olması
7. Klinik ve kan gazı değerlerinin göğüs grafisi ile desteklenmesi.

Kontrol grubu olarak 2009 ve 2010 yıllarında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gestasyonel yaşları 32 hafta ve/veya altında olan RDS tanısı almış, surfaktan ve mekanik ventilasyonla tedavi edilmiş 48 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya hipotansiyon, hipoglisemi, konvülsiyon gibi fizyolojik instabilitesi olanlar, ağır perinatal asfiksisi, kromozomal veya genetik hastalık şüphesi, konjenital malformasyon,

nekrotizan enterokoliti tespit edilmiş ve ventilatöre bağlanması zorunlu kalınmış hastalar dahil edilmedi.

Gerek çalışma gerekse kontrol hastalarının annesinde gebeliği sırasında diyabetes mellitus, korioamniyonit, erken membran rüptürü, preeklampsi, eklampsi, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni) sendromu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hem çalışma hemde kontrol grubunun gebelik haftaları; annelerin son adet tarihine, prenatal ultrasonografi bulgularına göre belirlendi. Çalışma grubunda anne yaşları, 1. ve 5. dakika apgar skorları, doğum şekilleri (sezeryan/vaginal), doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi, cinsiyetleri, doğum sırasında resüstasyon gerekip gerekmediği, gestasyon haftaları, prenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, annede komplikasyon ve hastalık varlığı, yapılan surfaktan çeşidi (curosurf/survanta) ve miktarı, surfaktan öncesi ve sonrası PA akciğer grafisi skorlaması, 2. defa surfaktan gerekip gerekmediği, ne kadar süre solunum desteği aldığı, uygulanan solunum destek tipi ( NCPAP, SIMV, PS, HC, PVRC, IPPV, HFO ), hastanede kalış süresi, herhangi bir komplikasyon (BPD, Sepsis, NEK, PDA, İVK veya PVL,) gelişip gelişmediği, ilk 24 saatte bakılan kan gazı değerleri (1,6,12,18. saatlerdeki) kaydedildi. Kontrol grubunda ise bu veriler hasta dosyalarından temin edildi ve bu verilerin eksik olduğu tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2. Uygulama**

Doğumdan hemen sonra doğum salonunda veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde RDS tanısı konulan çalışma grubundaki hastalara hastanemizde bulunan surfaktan preparatları olan survanta (100 mg/kg'dan) veya curosurf (200 mg/kg'dan) yapıldı. İlk 24 saatte en fazla dört doz olacak şekilde ve klinik olarak gerektiğinde ek doz surfaktan yapıldı. Surfaktan uygulanması INSURE (Entübasyon-surfaktan-ekstübasyon) metodu ile yapıldı. Bu metotta hasta entübe edilip surfaktan verildikten hemen sonra eskübe edilip nazal CPAP ile takibe alındı. Hastalara

surfaktan öncesi ve sonrası akciğer grafleri çekildi. Tüm hastaların tedavi ve takipleri yenidoğan uzmanlarının olduğu bir ekip tarafından yürütüldü.

nCPAP'a 6 mmH<sub>2</sub>O basınç ile başlandı ve gerekirse basınç 12 mmH<sub>2</sub>O ya kadar yükseltildi. nCPAP için hastanemizde bulunan INCA seti kullanıldı. nCPAP ile solunum desteğini hemen tolere etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda kullanılan nCPAP seti Resim 1 de gösterilmiştir.

## Inca NCPAP seti



**Resim 1: Çalışmamızda kullanılan nCPAP seti**

Hastaların izlemleri sırasında nCPAP ile 12 mmH<sub>2</sub>O basınç ve % 70-100 oksijen almasına rağmen arteriyel kan pH<7.25 olması, arteriyel kan PACO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg veya daha yüksek olması, arteriyel kan PAO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg veya daha düşük olması ve persistan apne varlığında hasta entübe edilerek mekanik ventilatör ile solunum desteğine devam edildi.

Hastaların takipleri süresince bebek stabil ise, Apneye girmiyorsa, 5 cm H<sub>2</sub>O'dan daha yüksek bir basınca gereksinim duymuyorsa, FIO<sub>2</sub> düzeyi yüksek değilse (FIO<sub>2</sub><% 40) ve kardiyorespiratuar sistem açısından stabil ise hastanın nCPAP ile solunum desteği kesildi. Hood ile O<sub>2</sub> verilmeye başlandı.

Surfaktan öncesi ve surfaktan sonrası çekilen akciğer grafileri skorlama sistemine göre puanlandırıldı. ( Tablo-5)

**Tablo-5: Basit akciğer radyografik skorlama Sistemi.(105)**

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;

- Pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, pnömomediastinum gibi pulmoner hava kaçakları fizik muayene ve akciğer grafisi bulgularına göre.
- Pulmoner kanama, endotrakeal tüpten kan gelmesi, klinik ve radyolojik bulgular ile.
- Pnömoni, röntgen bulguları ve mikrobiyolojik inceleme ile.



c) Persistan pulmoner hipertansiyon, ekokardiyografi, PAO<sub>2</sub> farkları

d) Bronkopulmoner displazi, klinik gözlem ile ( Tablo-6 )

**Tablo-6: Bronkopulmoner displazi tanımı: tanısal kriterler(106)**

Gestasyonel Yaş	<32 Hafta	>32 hafta
Değerlendirme Zamanı	36 hf PMY veya taburcu	>28 gün, ancak <56 gün postnatal yaş veya taburcu En az 28 gün >% 21 O <sub>2</sub> ile tedavi alan
Hafif BPD	en az 28 gün > % 21 oksijen tedavisi alan ve 36 hf PMY'da veya taburcu, oda havasında soluma	56 postnatal yaş veya taburculuğa kadar oda havasında soluma
Orta BPD	36 hf PMY veya taburculukta <% 30 oksijen ihtiyacı	56 postnatal yaş veya taburculukta <% 30 oksijen ihtiyacı
Ağır BPD	36 hf PMY veya taburculukta >% 30 oksijen ve/veya pozitif basınç (PPV, NCPAP) ihtiyacı	56 postnatal yaş veya taburculukta >% 30 oksijen ve/veya pozitif basınç (PPV, NCPAP) ihtiyacı

**BPD:** Bronkopulmoner displazi **PMV:** Postmenstürel yaş **hf:** Hafta **PPV:** Pozitif basınçlı ventilasyon **NCPAP:** Nazal devamlı pozitif havayolu basıncı

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.

4) Prematür retinopatisi: Uluslararası sınıflamaya göre.

5) Sepsis: yaşamın ilk bir haftası içinde klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik bulgulara göre.

6) NEK: Nekrotizan enterokolit evrelendirmesi ile.

### **3.3. İstatistiksel değerlendirme**

Bulgular bilgisayar ortamında istatistik programı yardımıyla (SPSS v15.0 for Windows) kaydedildi. Bulguların değerlendirilmesinde histogramlar ve ortalamaların yanında ki-kare ve student-t testleri kullanıldı. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı olup olmamalarına göre değerlendirildi, p değeri 0.05'in altında olanlar anlamlı kabul edildi. Ortalamaların  $\pm$  standart sapmaları hesaplanarak gösterildi. Bu alışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel alışma Değerlendirme Komisyonu Başkanlığı tarafından onaylandı (Onay No:03.02.2011/15)

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma grubu

Çalışma grubunda 61 hastanın 42'si (% 68.9) erkek, 19'u (% 31.1) kızdı. Erkek kız oranı 2.21 idi. Hastaların ortalama gestasyonel yaşları  $29.4 \pm 1.8$  hafta, gestasyonel yaşı en küçük 26 ve en büyük 32 hafta, en çok olan 15 hasta ile 28 hafta idi. En düşük kilolu bebek 900 gr, en büyük 2100 gr ve ortalama ağırlıkları  $1368 \pm 323$  gr idi. Anne yaşı olarak en genç 17 yaşında iken en yaşlı anne 45 yaşında ve ortalama anne yaşları  $29.3 \pm 6.7$  yıl idi. (Hastaların demografik verilerinin gösterildiği tablo aşağıdadır.)

**Tablo 7 : Çalışma grubundaki hastalarda demografik veriler**

		Min-Maks.
<b>Cinsiyet [n (%) ]</b>		
Erkek	42 (68.9)	
Kız	19 (31.1)	
<b>Gestasyon yaşı (hafta) (ort.±SD)</b>	$29.4 \pm 1.8$	26-32
<b>Doğum ağırlığı(gr) (ort.±SD)</b>	$1368 \pm 323$	900-2100
<b>Anne yaşı (yıl) (ort.±SD)</b>	$29.3 \pm 6.7$	17-45

**Ort:** ortalama      **SD:** Standart Deviasyon  
**Min:** minimum      **Maks:** maksimum

Prenatal dönemde çalışma grubu hastalarının 26'sına (% 42.6) glukokortikoid yapılmış, doğum şekli 42 (% 68.9) hastada sezeryan, 19 (% 31.1) hastada normal vaginal yol idi. Ortalama boyları 39.7±2.4 (33-45) cm, ortalama baş çevresi 28.5±1.8 (24-32) cm, ortalama 1. dakika apgar skoru 4.6±1.0 (2-8), 5. dakika apgar skoru 6.8±1.0 (4-9) idi. ( Bazı klinik verilerin gösterildiği tablo aşağıdadır.)

**Tablo 8: Çalışma grubu hastalarında bazı klinik veriler**

		Min-Mak
<b>Doğum şekli [n (%) ]</b>		
NSVY	19 (31.1)	
Sezeryan	42 (68.9)	
<b>Antenatal steroid [n (%) ]</b>		
Evet	26 (42.6)	
Hayır	35 (57.4)	
<b>Boy (cm) (ort.±SD)</b>	39.7±2.4	33-45
<b>Baş çevresi(cm) (ort.±SD)</b>	28.5±1.8	24-32
<b>1. dakika apgar (ort.±SD)</b>	4.6±1.0	2-8
<b>5. dakika apgar (ort.±SD)</b>	6.8±1.0	4-9

1. dakika apgar skoru 1 hastada 2, 6 hastada 3, 21 hastada 4, 24 hastada 5, 7 hastada 6 ve 2 hastada 8 idi. 5. dakika apgar skoru 1 hastada 4, 3 hastada 5, 17 hastada 6, 24 hastada 7, 13 hastada 8, 3 hastada 9 idi. (Apgar skorları tabloda gösterilmiştir.)

**Tablo 9: Çalışma grubu hastalarında Apgar skorları**

<b>Apgar 1.dk</b>	<b>n (%)</b>	<b>Apgar 5.dk</b>	<b>n (%)</b>
2	1 (1.6)	4	1 (1.6)
3	6 (9.8)	5	3 (4.9)
4	21 (34.4)	6	17 (27.9)
5	24 (29.3)	7	24 (39.3)
6	7 (11.5)	8	13 (21.3)
8	2 (3.3)	9	3 (4.9)
<b>Toplam</b>	<b>61 (% 100)</b>	<b>Toplam</b>	<b>61 (% 100)</b>

Çalışma grubu hastalarının 36'sına (% 59) curosurf, 25'sine (% 41) sürvanta yapıldı. 18 (% 29.5) hastada 2. defa surfaktan yapıldı. Surfaktan öncesi akciğer skorlaması ortalaması 10.2±1.0 (7-12), surfaktan sonrası akciğer skor ortalaması 8.1±1.2 (4-10), ortalama nazal CPAP'da kalma süreleri 43.9±32.9 (4-135) saat idi. Çalışma grubundaki hastaların 25'i (% 41) hastanede kalış sürelerinin ortalama 42.5±44.0 (4-192) saatinde entübe edildi ve bu hastalar ortalama 28.4±25.5 (4-120) saat entübe kaldı. ( Çalışma grubunda Curosurf ve Survantanın kullanıldığı hastalarda klinik özellikler tablosu aşağıdadır.)

**Tablo 10 : Çalışma grubunda curosurf ve Survanta kullanılan bebeklerin klinik özellikleri**

Klinik özellik		Min-Maks
<b>Surfaktan [n (% )]</b>		
<b>curosurf</b>	36 (59)	
<b>Sürvanta</b>	25 (41)	
<b>PA akciğer skorlaması (ort.±SD)</b>		
<b>Surfaktan öncesi</b>	10.2±1.0	7-12
<b>Surfaktan sonrası</b>	8.1±1.2	4-10
<b>İkinci surfaktan [n (% )]</b>		
<b>Evet</b>	18 (29.5)	
<b>Hayır</b>	43 (70.5 )	
<b>nCPAP'da kalış süresi (saat)</b>	43.9±32.9	4-135
<b>Mekanik ventilasyon [n (% )]</b>		
<b>Evet</b>	25 (41)	
<b>Hayır</b>	36 (59)	
<b>Mekanik ventilasyon süresi (saat)</b>	28.4±25.5	4
<b>Mekanik ventilasyon saati (saat)</b>	42.5±44	4

Çalışma grubunda hastanede yatış süresi boyunca 17 (% 27.9) hastada İVK ve/veya PVL, 3 (% 4.9) hastada BPD, 2 (% 3.3) hastada pnömotoraks, 2 (% 3.3) hastada NEK, 11 (% 18) hastada PDA, 10 (% 16.4) hastada sepsis, 1 (% 1.6) hastada Prematür retinopatisi, 6 (9.8) hastada metabolik asidoz gelişti. hastaların ortalama hastanede kalış süreleri  $24.5 \pm 17.8$  (1-60) gün idi. Takip sırasında 17 (% 27.9) hasta kaybedildi. (Çalışma grubunda gelişen komplikasyon tablosu aşağıdadır.)

**Tablo 11: Çalışma grubu hastalarında gelişen komplikasyonlar**

<b>Komplikasyon</b>	<b>[n (%) ]</b>
<b>İVK ve/veya PVL</b>	17 (27.9)
<b>Bronkopulmoner displazi</b>	3 (4.9)
<b>Pnömotoraks</b>	2 (3.3)
<b>Nekrotizan enterokolit</b>	2 (3.3)
<b>Patent duktus arteriozus</b>	11 (18)
<b>Sepsis</b>	10 (16.4)
<b>Prematür retinopatisi</b>	1 (1.6)
<b>Metabolik asidoz</b>	6 (9.8)
<b>Hastanede kalış süresi (gün) (ort.±SD)(Min-Mak)</b>	$24.5.1 \pm 17.8$ (1-60)
<b>Sonuç:</b>	
<b>Taburcu</b>	44 (72.1)
<b>Exitus</b>	17 (27.9)

Çalışma grubu hastalarının takip sırasında 1. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH  $7.22 \pm 0.1$  (7.0-7.59), ortalama  $PCO_2$   $44.1 \pm 12.7$  (20-70), ortalama  $PO_2$   $78.8 \pm 34.2$  (22-160), ortalama  $HCO_3$  değeri  $18.9 \pm 4.7$  (8-27), ortalama baz açığı  $-4.5 \pm 4.2$  (-17-5) idi.

Hastaların 6. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH  $7.31 \pm 0.8$  (7.10-7.60), ortalama  $PCO_2$   $46.1 \pm 13.4$  (19-100), ortalama  $PO_2$   $62.3 \pm 35.7$  (24-170), ortalama  $HCO_3$  değeri  $21.7 \pm 3.9$  (10-31), ortalama baz açığı  $-3.4 \pm 3.5$  (-14-8) idi.

Hastaların 12. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH  $7.32 \pm 0.6$  (7.17-7.47), ortalama  $PCO_2$   $44.1 \pm 11.6$  (17-69), ortalama  $PO_2$   $59.4 \pm 33.6$  (12-130), ortalama  $HCO_3$  değeri  $22.0 \pm 4.3$  (9-33), ortalama baz açığı  $-3.3 \pm 3.9$  (-16-12) idi.

Hastaların 18. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH  $7.34 \pm 0.7$  (7.00-7.46), ortalama  $PCO_2$   $44.4 \pm 11.0$  (17-77), ortalama  $PO_2$   $58.7 \pm 29.8$  (26-120), ortalama  $HCO_3$  değeri  $22.0 \pm 4.9$  (9-39), ortalama baz açığı  $-3.5 \pm 4.3$  (-15-10) idi. (Çalışma grubundaki hastalarda kan gazı analizleri)

**Tablo 12: Çalışma grubundaki hastalarda kan gazı analizleri**

<b>1. Saat</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SD (Min-Maks.)</b>	<b>6. Saat</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SD (Min-Maks.)</b>
<b>pH</b>	7.22 $\pm$ 0.1 (7.0-7.59)	<b>pH</b>	7.31 $\pm$ 0.8 (7.10-7.60)
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	44.1 $\pm$ 12.7 (20-70)	<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	46.1 $\pm$ 13.4 (19-100),
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	78.8 $\pm$ 34.2 (22-160)	<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	62.3 $\pm$ 35.7 (24-170),
<b>HCO<sub>3</sub>(mmol/L)</b>	18.9 $\pm$ 4.7 (8-27)	<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	21.7 $\pm$ 3.9 (10-31)
<b>BE</b>	-4.5 $\pm$ 4.2(-17-5)	<b>BE</b>	-3.4 $\pm$ 3.5(-14-8)
<b>12. Saat</b>		<b>18. Saat</b>	
<b>pH</b>	7.32 $\pm$ 0.6 (7.17-7.47)	<b>pH</b>	7.34 $\pm$ 0.7 (7.00-7.46)
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	44.1 $\pm$ 11.6 (17-69)	<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	44.4 $\pm$ 11.0 (17-77)
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	59.4 $\pm$ 33.6 (12-130)	<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	58.7 $\pm$ 29.8 (26-120)
<b>HCO<sub>3</sub> mmol/L)</b>	22.0 $\pm$ 4.3 (9-33),	<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	22.0 $\pm$ 4.9 (9-39)
<b>BE</b>	-3.3 $\pm$ 3.9(-16-12)	<b>BE</b>	-3.5 $\pm$ 4.3(-15-10)

## 4.2. Kontrol grubu

Kontrol grubunda 48 hastanın 30'u (% 62.5) erkek, 18'i (% 37.5) kızdı. Erkek kız oranı 1.66 idi. Hastaların ortalama gestasyonel yaşları  $29.3 \pm 1.9$  hafta, gestasyonel yaşı en küçük 26 ve en büyük 32 hafta, en çok olan 10 hastayla 32 hafta idi. En düşük kilolu bebek 750 gr, en büyük 2200 gr ve ortalama ağırlıkları  $1338 \pm 347$  gr idi. Anne yaşı olarak en genç 16 yaşında iken en yaşlı anne 54 yaşında ve ortalama anne yaşları  $26.8 \pm 7.8$  yıl idi. (kontrol grubundaki hastaların demografik verileri aşağıda gösterilmiştir.)

**Tablo 13: Kontrol grubundaki hastalarda demografik veriler**

		Min-Maks
<b>Cinsiyet [n (% )]</b>		
<b>Erkek</b>	30 (62.5)	
<b>Kız</b>	18 (37.5)	
<b>Gestasyon yaşı (hafta) (ort.±SD)</b>	$29.3 \pm 1.9$	26-32
<b>Doğum ağırlığı(gr) (ort.±SD)</b>	$1338 \pm 347$	750-2200
<b>Anne yaşı (yıl) (ort.±SD)</b>	$26.8 \pm 7.8$	16-54

**Ort:** ortalama      **SD:** Standart Deviasyon  
**Min:** minimum    **Maks:** maksimum



Prenatal dönemde bu hastaların 18'ine (% 37.5) glukokortikoid yapılmış, doğum şekli 30 (% 62.5) hastada sezeryan, 18 (% 37.5) hastada normal vaginal yol idi. Ortalama boyları 39.8±3 (35-46) cm, ortalama baş çevresi 28.9±2.2 (26-34) cm, ortalama 1. dakika apgar skoru 3.9±0.9 (2-6), 5. dakika apgar skoru 6.2±1.1 (4-9) idi. (kontrol grubu hastalarında bazı klinik verilerinin gösterildiği tablo aşağıdadır.)

**Tablo 14: Kontrol grubu hastalarında bazı klinik özellikler**

Klinik özellik		Min-Mak
<b>Doğum şekli [n (% )]</b>		
NSVY	18 (37.5)	
Sezeryan	30 (62.5)	
<b>Antenatal steroid [n (% )]</b>		
Evet	18 (37.5)	
Hayır	30 (62.5)	
<b>Boy (cm) (ort.±SD)</b>	39.7±3.08	35-46
<b>Baş çevresi(cm) (ort.±SD)</b>	28.9±2.2	25-34
<b>1. dakika Apgar (ort.±SD)</b>	3.9±0.9	2-6
<b>5. dakika Apgar (ort.±SD)</b>	6.2±1.1	4-9

1. dakika apgar skoru 4 hastada 2, 13 hastada 3, 16 hastada 4, 14 hastada 5 ve 1 hastada 6 idi. 5. dakika apgar skoru 2 hastada 4, 13 hastada 5, 9 hastada 6, 19 hastada 7, 4 hastada 8, 1 hastada 9 idi. (Apgar skorlarının gösterildiği aşağıdadır.)

**Tablo 15: Kontrol grubundaki hastalarda Apgar skorları**

Apgar 1.dk	n (%)	Apgar 5.dk	n (%)
2	4 (8.3)	4	2 (4.2)
3	13 (27.1)	5	13 (27.1)
4	16 (33.3)	6	9 (18.8)
5	14 (29.2)	7	19 (% 39.6)
6	1 (2.1)	8	4 (8.3)
		9	1 (% 2.1)
<b>Toplam</b>	<b>48 (% 100)</b>	<b>Toplam</b>	<b>48 (% 100)</b>

Kontrol grubu hastalarının 16'sına (% 33.3) curosurf, 32'sine (% 66.7) survanta yapılmıştı. 14 (% 29.2) hastada 2. defa surfaktan yapılmıştı. Surfaktan öncesi akciğer skorlaması ortalaması 10.4±0.8 (8-12), surfaktan sonrası akciğer skor ortalaması 7.8±1.3 (5-11), ortalama mekanik ventilasyonda kalma süreleri 77.3±57 (8-240) saat idi. ( Kontrol grubunda curosurf ve Survanta kullanılan bebeklerin özellikleri aşağıdaki tablodadır. )

**Tablo 16: Kontrol grubunda curosurf ve Survanta kullanılan bebeklerin PA akciğer grafileri ve mekanik ventilasyon süreleri**

		Min	Maks
<b>Surfaktan [n (% )]</b>			
<b>curosurf</b>	16 (33.3)		
<b>Survanta</b>	32 (66.7)		
<b>PA akciğer grafisi (ort.±SD)</b>			
<b>Surfaktan öncesi</b>	10.4±0.8	8	12
<b>Surfaktan sonrası</b>	7.8±1.3	5	11
<b>İkinci surfaktan [n (% )]</b>			
<b>Evet</b>	14 (29.2)		
<b>Hayır</b>	34 (70.8)		
<b>Mekanik ventilasyon süresi(h)</b>	77.3±57.3	8	240

Hastanede yatış süresi boyunca kontrol grubunda 15 (% 31.2) hastada İVK ve/veya PVL, 5 (% 10.4) hastada BPD, 4 (% 8.3) hastada pnömotoraks, 2 (% 4.2) hastada NEK, 3 (% 6.2) hastada PDA, 10 (% 20.8) hastada sepsis, pulmoner hemoraji 3 (% 6.2), metabolik asidoz 9 (% 18.8) hastada tespit edilmişti. Tüm hastaların göz muayenesi normal idi. Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 25±20.4 (0-79) gün idi. Kontrol grubunda takip sırasında 16 hasta (% 33.3) ex olmuştur. ( Kontrol grubunda hastanede kalış süresinde gelişen komplikasyonlar aşağıdaki tablodadır.)

**Tablo 17: Kontrol grubu hastalarında gelişen komplikasyonlar**

<b>Komplikasyon</b>	<b>[n (%) ]</b>
<b>İVK ve/veya PVL</b>	15 (31.2)
<b>Bronkopulmoner displazi</b>	5 (10.4)
<b>Pnömotoraks</b>	4 (8.3)
<b>Nekrotizan enterokolit</b>	2 (4.2)
<b>Patent duktus arteriozus</b>	3 (6.2)
<b>Sepsis</b>	10 (20.8)
<b>Pulmoner hemoraji</b>	3 (6.2)
<b>Metabolik asidoz</b>	9 (18.8)
<b>Hastanede kalış süresi (gün) (ort.±SD)(Min-Mak)</b>	25.1±20.4 (0-79)
<b>Sonuç:</b>	
<b>Taburcu</b>	32 (66.7)
<b>Exitus</b>	16 (33.3)

Hastaların takip sırasında 1. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH 7.26±0.3 (7.0-7.56), ortalama PCO<sub>2</sub> 41.2±15.8 (16-82), ortalama PO<sub>2</sub> 70±42 (5-156), ortalama HCO<sub>3</sub> değeri 16.5±5 (8-29), ortalama baz açığı -7.4±7.3(-31-11) idi.

Hastaların 6. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH 7.33±0.09 (7.11-7.54), ortalama PCO<sub>2</sub> 42.8±15 (15-95), ortalama PO<sub>2</sub> 64.7±33 (24-123), ortalama HCO<sub>3</sub> değeri 20.1±5 (8-29), ortalama baz açığı -5.7±8.5(-56-8) idi.

Hastaların 12. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH 7.32±0.09 (7.07-7.52), ortalama PCO<sub>2</sub> 42.2±15.4 (15-104), ortalama PO<sub>2</sub> 68.4±36.5 (5-156), ortalama HCO<sub>3</sub> değeri 21.2±5 (8-29), ortalama baz açığı -3.3±4.3(-12-10) idi.

Hastaların 12. saatte bakılan kan gazı değerleri; ortalama pH  $7.34 \pm 0.1$  (6.92-7.52), ortalama  $PCO_2$   $40.4 \pm 17$  (13-109), ortalama  $PO_2$   $78 \pm 38.8$  (20-137), ortalama  $HCO_3$  değeri  $19.4 \pm 5.6$  (3-28), ortalama baz açığı  $-4.6 \pm 5.5$  (-18-13) idi. (Kontrol grubundaki hastalarda kan gazı analizleri gösterildiği tablo aşağıdadır.)

**Tablo 18: Kontrol grubundaki hastalarında kan gazı analizleri**

<b>1. Saat</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SD (Min-Maks.)</b>	<b>6. Saat</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SD (Min-Maks.)</b>
<b>pH</b>	7.26 $\pm$ 0.13 (7.00-7.56)	<b>pH</b>	7.33 $\pm$ 0.09 (7.11-7.54)
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	41.2 $\pm$ 15.8 (16.0-82.0)	<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	42.8 $\pm$ 15.0 (15.0-95.0)
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	70.2 $\pm$ 42.1 (5.0-156.0)	<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	64.7 $\pm$ 33.1 (24.0-123.0)
<b>HCO<sub>3</sub>(mmol/L)</b>	16.5 $\pm$ 5.1 (8.0-29.0)	<b>HCO<sub>3</sub> mmol/L)</b>	20.1 $\pm$ 5.0 (8.0-29.0)
<b>BE</b>	-7.4 $\pm$ 7.3 (-31.0- 11.0)	<b>BE</b>	-5.7 $\pm$ 8.5 (-56.0- 8.0)
<b>12. Saat</b>		<b>18. Saat</b>	
<b>pH</b>	7.32 $\pm$ 0.09 (7.07-7.52)	<b>pH</b>	7.34 $\pm$ 0.11 (6.92-7.52)
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	42.2 $\pm$ 15.4 (15.0-104.0)	<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	40.4 $\pm$ 10.2 (13.0-109.0)
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	68.4 $\pm$ 38.5 (25.0-134.0)	<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	78.5 $\pm$ 38.8 (28.0-137.0)
<b>HCO<sub>3</sub> mmol/L)</b>	21.1 $\pm$ 5.4 (8.0-33.0)	<b>HCO<sub>3</sub> mmol/L)</b>	19.4 $\pm$ 5.6 (3.0-28.0)
<b>BE</b>	-3.3 $\pm$ 4.4 (-12.0- 10.0)	<b>BE</b>	-4.6 $\pm$ 5.5 (-18.0-13.0)

### 4.3. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların karşılaştırılması

Çalışma grubunda hastaların ortalama gestasyon yaşları  $29.4 \pm 1.8$  hafta, kontrol grubunda  $29.3 \pm 1.9$  hafta idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma grubunda hastaların doğum ağırlıkları ortalama  $1368 \pm 323$  gr, kontrol grubunda  $1338 \pm 347$  gr idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma grubunda hastaların anne yaş ortalama  $29.3 \pm 6.7$  yıl, kontrol grubunda  $26.8 \pm 7.8$  yıl idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma grubunda hastaları boyu ve baş çevresi ortalama  $39.7 \pm 2.4$  ve  $28.5 \pm 1.8$  cm, kontrol grubunda  $39.7 \pm 3.0$  ve  $28.9 \pm 2.2$  cm idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. (demografik verilerin karşılaştırıldığı tablo aşağıdadır.)

**Tablo 19: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

Demografik özellik	Çalışma grubu N:61 Ort.±SD	Kontrol grubu N:48 Ort.±SD	P
Gestasyon yaşı (hafta)	$29.4 \pm 1.8$	$29.3 \pm 1.9$	0.78
Doğum ağırlığı (gr)	$1368 \pm 323$	$1338 \pm 347$	0.64
Anne yaşı (yıl)	$29.3 \pm 6.7$	$26.8 \pm 7.8$	0.70
Boy (cm)	$39.7 \pm 2.4$	$39.7 \pm 3.0$	0.90
Baş çevresi (cm)	$28.5 \pm 1.8$	$28.9 \pm 2.2$	0.28

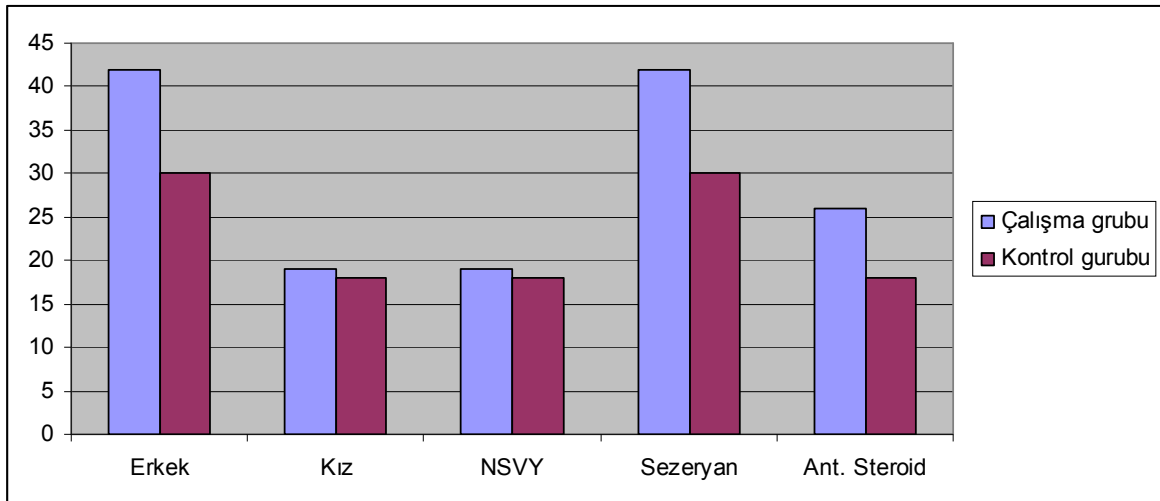
Çalışma grubunda hastaların 42'si (% 68.9) erkek 19'u (% 31.1) kız idi ve erkek kız oranı 2.21 idi, Kontrol grubunda hastaların 30'u (% 62.5) erkek, 18'i (% 37.5) kızdı. Erkek kız oranı 1.66 idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Doğum şekli çalışma grubunda 42 (% 68.9) hastada sezeryan, 19 (% 31.1) hastada normal vaginal yol , kontrol grubunda 30 (% 62.5) hastada sezeryan, 18 (% 32.5) hastada normal vaginal yol idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antenatal steroid çalışma grubunda 26 (% 42.6) hastaya, kontrol grubunda 18 (% 37.5) hastaya yapılmıştı. Çalışma gurunda hastaların 36'sına (% 59) curosurf, 25'ine (% 41) survanta , kontrol

grubunda 16 (% 33.3) hastaya curosurf, 32 (% 66.7) hastaya survanta yapılmıştı. İkinci surfaktan çalışma grubunda 18 (% 29.5) hastaya, kontrol grubunda 14 (% 29.2) hastaya yapılmıştı. Bu durumlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Bu klinik verilerin karşılaştırıldığı tablo aşağıdadır.)

**Tablo 20: Çalışma ve kontrol grubunda bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-1**

Klinik özellik	Çalışma grubu N:61 (%)	Kontrol grubu N:48 (%)	P
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	42 (68.9)	E: 30 (62.5)	0.54
Kız	19 (31.1)	K: 18 (37.5)	
<b>Doğum şekli</b>			
NSVY	19 (31.1)	18 (37.5)	0.54
Sezeryan	42 (68.9)	30 (62.5)	
<b>Antenatal steroid</b>			
Evet	26 (42.6)	18 (37.5)	0.69
Hayır	35 (57.4)	30 (62.5)	
<b>Surfaktan</b>			
curosurf	36 (59)	16 (33.3)	0.12
Sürvanta	25 (41)	32 (66.7)	
<b>İkinci surfaktan</b>			
Evet	18 (29.5)	14 (29.2)	1
Hayır	43 (70.5)	34 (70.8)	

**Grafik 1: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması**

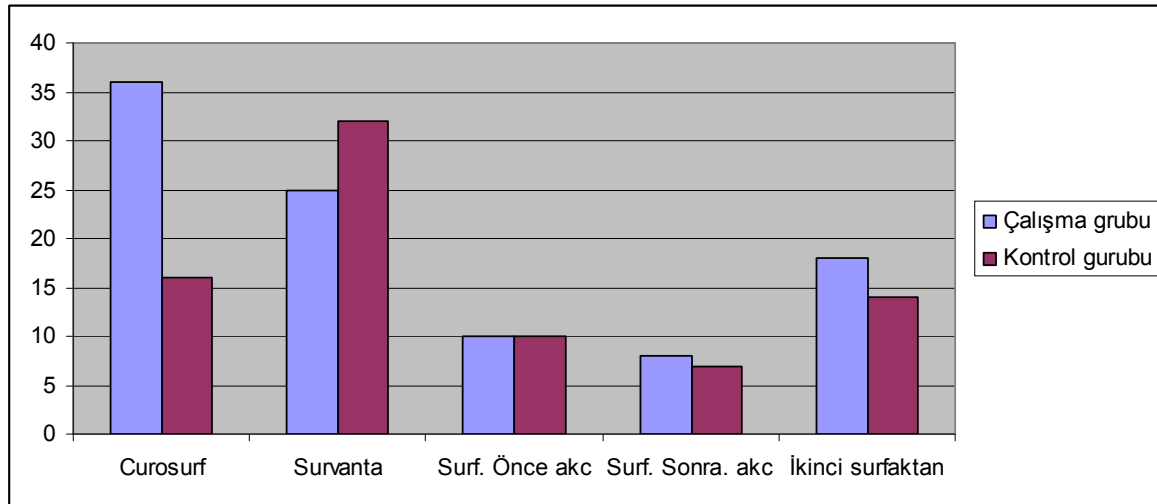


Çalışma grubunda surfaktan öncesi akciğer skorlaması ortalaması  $10.2 \pm 1.0$  surfaktan sonrası  $8.1 \pm 1.2$  idi. Kontrol grubunda surfaktan öncesi  $10.4 \pm 0.8$ , surfaktan sonrası  $7.8 \pm 1.3$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastanede kalış süresi çalışma grubunda  $24.5.1 \pm 17.8$  gün, kontrol grubunda  $25.1 \pm 20.4$  gün idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma grubunda hastalarında mekanik ventilatöre bağlı takip süresi ortalama  $28.4 \pm 25.5$  saat , kontrol grubunda  $77.3 \pm 57.3$  saat idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $<0.001$ ). Kontrol grubu hastaları daha uzun süre entübe halde takip edilmişlerdi. (Bu klinik verilerin karşılaştırıldığı tablo aşağıdadır.)

**Tablo 21: Çalışma ve kontrol grubunda bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-2**

Bazı klinik özellikler	Çalışma grubu N:61 Ort.±SD	Kontrol grubu N:48 Ort.±SD		
PA akciğer grafisi	Surfaktan öncesi	$10.2 \pm 1.0$	$10.4 \pm 0.8$	0.22
	Surfaktan sonrası	$8.1 \pm 1.2$	$7.8 \pm 1.3$	0.37
Mekanik ventilasyon süresi(h)	$28.4 \pm 25.5$	$77.3 \pm 57.3$		$<0.001$
Hastanede kalış süresi (gün)	$24.5.1 \pm 17.8$	$25.1 \pm 20.4$		0.89

**Grafik 2: Çalışma ve kontrol grubunda bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması**



Kontrol ve çalışma grubunda hastaların takipleri sırasında bakılan 1. saat, 6. saat, 12. saat ve 18. saatte kan gazı değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu durum gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Kan kazı karşılaştırmasını gösteren tablo aşağıdadır.)

**Tablo 22: Çalışma ve kontrol grubunda kan gazı değerlerinin karşılaştırılması**

Hastaların kan gazları	Çalışma grubu N:61 Ort.±SD	Kontrol grubu N:48 Ort.±SD	P
1. saat pH	7.27±0.10	7.26±0.13	0.77
1. saat PCO <sub>2</sub> (mmHg)	44.1±12.70	2±15.80	0.28
1. saat PO <sub>2</sub> (mmHg)	78.8±34.20	70.2±42.10	0.24
1. saat HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	18.9±4.7	16.5±5.1	0.14
1. saat BE	-4.5±4.2	-7.4±7.3	0.13
6. saat pH	7.31±0.08	7.33±0.09	0.23
6. saat PCO <sub>2</sub> (mmHg)	46.1±13.4	42.8±15.0	0.22
6. saat PO <sub>2</sub> (mmHg)	62.3±35.7	64.7±33.1	0.71
6. saat HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	21.7±3.9	20.1±5.0	0.06
6. saat BE	-3.4±3.5	-5.7±8.5	0.07
12. saat pH	7.32±0.06	7.32±0.09	0.82
12. saat PCO <sub>2</sub> (mmHg)	44.1±11.6	42.2±15.4	0.45
12. saat PO <sub>2</sub> (mmHg)	59.4±33.6	68.4±36.5	0.18
12. saat HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22.0±4.3	21.1±5.1	0.35
12. saat BE	-3.3±3.9	-3.3±4.3	0.97
18. saat pH	7.32±0.07	7.34±0.10	0.38
18. saat PCO <sub>2</sub> (mmHg)	44.1±11.0	40.4±17.2	0.17
18. saat PO <sub>2</sub> (mmHg)	58.7±29.8	78.5±38.5	0.004
18. saat HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22.0±4.9	19.4±5.6	0.01
18. saat BE	-3.5±4.3	-4.6±5.5	0.22



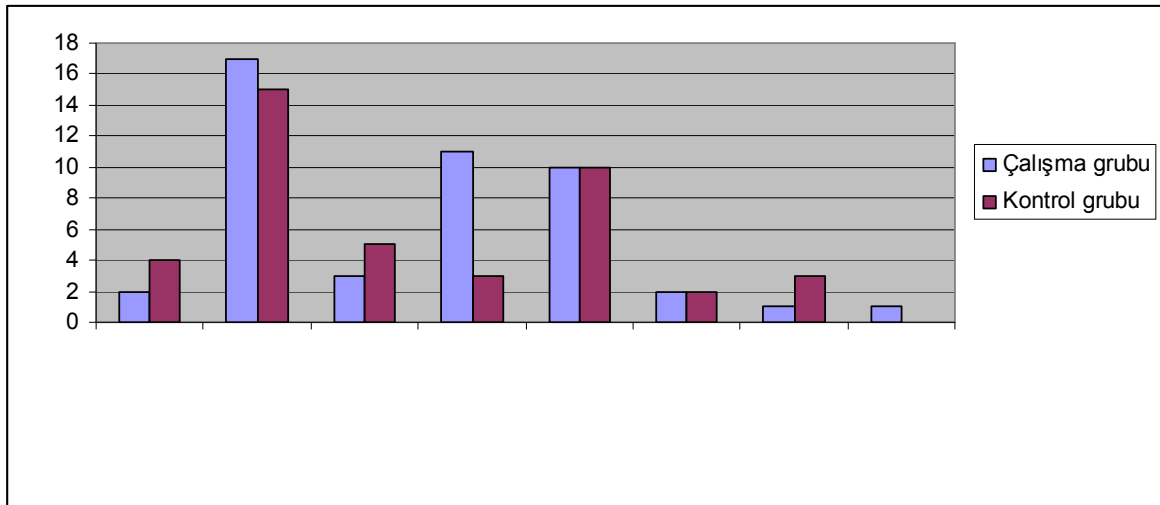
Komplikasyonlar açısından çalışma ve kontrol gurupları karşılaştırıldı. İVK ve/veya PVL Çalışma grubunda 17 (% 27.9) kontrol grubunda 15 (% 31.2) idi. Bu durum Kontrol grubunda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. BPD Çalışma grubunda 3 (% 4.9) kontrol grubunda 5 (% 10.4) ile kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pnömotoraks çalışma grubunda 2 (% 3.3) kontrol grubunda 4 (% 8.3), NEK Çalışma grubunda 2 (% 3.3) kontrol grubunda 2 (% 4.2) idi. Bu komplikasyonlar Kontrol grubunda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. PDA Çalışma grubunda 11 (% 18) kontrol grubunda 3 (% 6.2) ile çalışma grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sepsis çalışma grubunda 10 (% 16.4) kontrol grubunda 10 (% 20.8), pulmoner hemoraji çalışma grubunda 1 (% 1.6) kontrol grubunda 3 (% 6.2), metabolik asidoz çalışma grubunda 6 (% 9.8) kontrol grubunda 9 (% 18.8) hastada tespit edildi ve kontrol grubunda daha yüksek oranda görülmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Prematür retinopatisi çalışma grubunda 1 (% 1.6) hastada mevcuttu. Çalışma grubunda ölüm oranı 17 (% 27.9), kontrol grubunda 16 (% 33.3) idi ve kontrol grubunda morlatile oranı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

(Çalışma ve Kontrol grubundaki hastaların komplikasyonlarının karşılaştırıldığı tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.)

**Tablo 23: Çalışma ve kontrol grubunda komplikasyonlarının karşılaştırılması.**

Komplikasyon	Çalışma grubu N:61 (%)	Kontrol grubu N:48 (%)	P
İVK ve/veya PVL	17 (27.9)	15 (31.2)	0.83
Bronkopulmoner displazi	3 (4.9)	5 (10.4)	0.29
Pnömotoraks	2 (3.3)	4 (8.3)	0.40
Nekrotizan enterokolit	2 (3.3)	2 (4.2)	1
Patent duktus Arteriozus	11 (18)	3 (6.2)	0.08
Sepsis	10 (16.4)	10 (20.8)	0.62
Pulmoner hemoraji	1 (1.6)	3 (6.2)	0.08
Prematür retinopatisi	1 (1.6)	-	1
Metabolik asidoz	6 (9.8)	9 (18.8)	0.26
<b>Sonuç:</b>			
<b>Taburcu</b>	44 (72.1)	32 (66.7)	
<b>Exitus</b>	17 (27.9)	16 (33.3)	0.67

**Grafik3: Çalışma ve kontrol grubunda komplikasyonlarının karşılaştırılması.**



#### 4.4. Curosurf ve Survanta kullanılan hastaların karşılaştırılması

Çalışma grubunda hastaların 36'sına (% 59) curosurf, 25'ine (% 41) survanta yapıldı. Curosurf grubunda hastaların ortalama gestasyon yaşları  $29.5 \pm 1.9$  hafta, Survanta grubunda  $29.4 \pm 1.6$  hafta idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Curosurf grubunda hastaların doğum ağırlıkları ortalama  $1362 \pm 311$  gr, Survanta grubunda  $1376 \pm 346$  gr idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Curosurf grubunda hastaların anne yaş ortalama  $29.6 \pm 6.1$  yıl, Survanta grubunda  $28.6 \pm 7.5$  yıl idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Curosurf grubunda hastaların boyu ve baş çevresi ortalaması  $39.6 \pm 2.5$  ve  $28.4 \pm 1.8$  cm, Survanta grubunda  $39.9 \pm 2.3$  ve  $28.7 \pm 1.8$  cm idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Demografik verilerin karşılaştırıldığı tablo aşağıdadır.)

**Tablo 24: Curosurf ve Survanta grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması**

Demografik özellik	Curosurf grubu N:36 Ort.±SD	Survanta grubu N:25 Ort.±SD	P
Gestasyon yaşı (hafta)	$29.5 \pm 1.9$	$29.4 \pm 1.6$	0.79
Doğum ağırlığı (gr)	$1362 \pm 311$	$1376 \pm 346$	0.78
Anne yaşı (yıl)	$29.6 \pm 6.1$	$28.6 \pm 7.5$	0.49
Boy (cm)	$39.6 \pm 2.5$	$39.9 \pm 2.3$	0.65
Baş çevresi (cm)	$28.4 \pm 1.8$	$28.7 \pm 1.8$	0.48

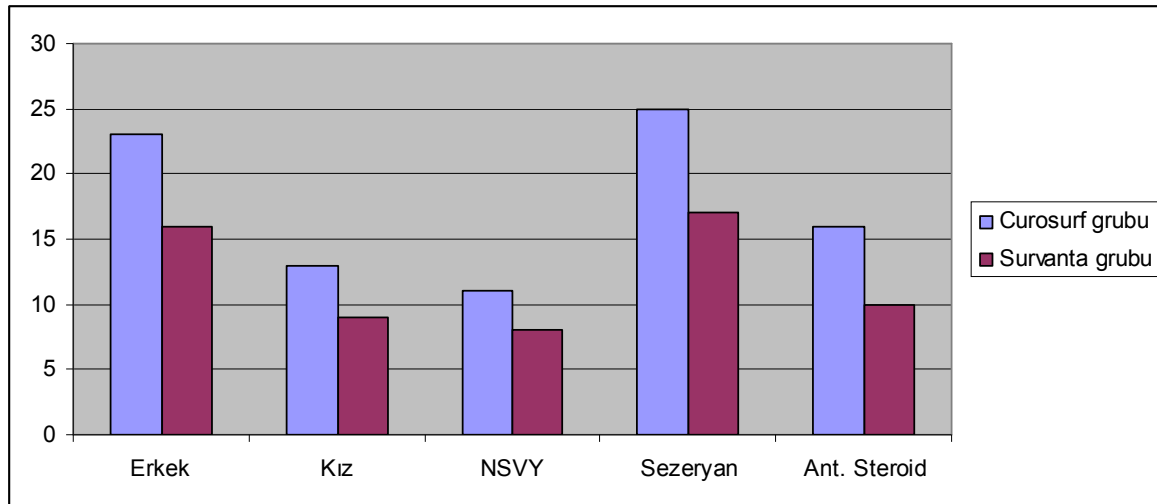
Curosurf grubunda hastaların 23'ü (% 63.8) erkek 13'ü (% 36.2) kız idi ve erkek kız oranı 1.76 idi, Survanta grubunda hastaların 19'u (% 76) erkek, 6'sı (% 24) kızdı. Erkek kız oranı 3.16 idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Doğum şekli Curosurf grubunda 25 (% 69.5) hastada sezeryan, 11 (% 30.5) hastada normal vaginal yol, Survanta grubunda 17 (% 68) hastada sezeryan, 9 (% 32) hastada normal vaginal yol idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Antenatal steroid Curosurf grubunda 16 (% 44.4), Survanta grubunda 10 (% 40) hastaya yapılmıştı. İkinci surfaktan Curosurf grubunda 11 (% 30.5), Survanta grubunda 7 (% 28) hastaya yapılmıştı. Bu durumlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Bu klinik verilerin karşılaştırıldığı tablo ve grafik aşağıdadır.)

**Tablo 25: Curosurf ve Survanta guruplarının bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-1**

Klinik özellik	Curosurf grubu N:36 (%)	Survanta grubu N:25 (%)	P
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	23 (63.8)	E: 19 (76)	0.40
Kız	13 (36.2)	K: 6 (24)	
<b>Doğum şekli</b>			
NSVY	11 (30.5)	8 (32)	1
Sezeryan	25 (69.5)	17 (68)	
<b>Antenatal steroid</b>			
Evet	16 (44.4)	10 (40)	0.79
Hayır	20 (53.6)	15 (60)	
<b>İkinci surfaktan</b>			
Evet	11 (30.5)	7 (28)	1
Hayır	25 (69.5)	18 (72)	

**Grafik4: Curosurf ve Survanta guruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması**

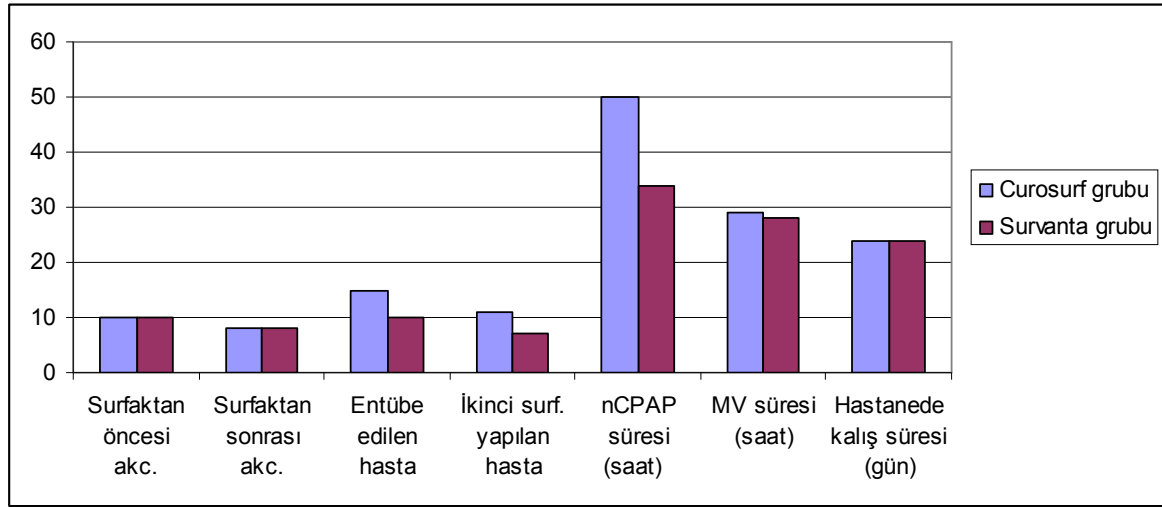


Curosurf grubunda surfaktan öncesi akciğer skorlaması ortalaması  $10.1 \pm 1.1$  surfaktan sonrası  $8.06 \pm 1.1$ , Survanta grubunda surfaktan öncesi  $10.3 \pm 0.8$ , surfaktan sonrası  $8.1 \pm 1.3$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Curosurf grubunda 1. surfaktan saati  $3.7 \pm 3.5$ , 2. surfaktan saati  $16.5 \pm 5.4$ , survanta grubunda  $3.4 \pm 4.6$  ve  $13.1 \pm 5.0$ . saat idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. nCPAP süresi curosurf grubunda  $50.6 \pm 37.6$  saat, survanta grubunda  $34.3 \pm 21.9$  saat idi. Curosurf grubunda nCPAP süresi daha uzun olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Entübasyon saati curosurf grubunda  $47.8 \pm 52.6$ ., survanta grubunda  $34.7 \pm 27.0$ . saat idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Curosurf grubunda hastalarında mekanik ventilatöre bağlı takip süresi ortalama  $28.7 \pm 28.0$  saat, Survanta grubunda  $28.0 \pm 22.7$  saat idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastanede kalış süresi Curosurf grubunda  $25.2 \pm 18.4$  gün, Survanta grubunda  $23.7 \pm 17.2$  gün idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Bu klinik verilerin karşılaştırıldığı tablo ve grafik aşağıdadır.)

**Tablo 26: Curosurf ve Survanta guruplarının bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması-2**

Klinik özellik	Curosurf grubu N:36 Ort.±SD	Survanta grubu N:25 Ort.±SD	P
PA akciğer grafisi			
Surfaktan öncesi	$10.1 \pm 1.1$	$10.3 \pm 0.8$	0.36
Surfaktan sonrası	$8.06 \pm 1.1$	$8.1 \pm 1.3$	0.33
1. surfaktan saati (h)	$3.7 \pm 3.5$	$3.4 \pm 4.6$	0.76
2. surfaktan saati (h)	$16.5 \pm 5.4$	$13.1 \pm 5.0$	0.20
nCPAP süresi (h)	$50.6 \pm 37.6$	$34.3 \pm 21.9$	0.57
Entübasyon saati (h)	$47.8 \pm 52.6$	$34.7 \pm 27.0$	0.47
Mekanik ventilasyon süresi(h)	$28.7 \pm 28.0$	$28.0 \pm 22.7$	0.94
Hastanede kalış süresi (gün)	$25.2 \pm 18.4$	$23.7 \pm 17.2$	0.75

**Grafik 5: Curosurf ve Survanta guruplarının bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması**



Curosurf ve Survanta grubunda hastaların takipleri sırasında bakılan 1. saat, 6. saat, 12. saat ve 18. saatte kan gazı değerleri guruplar arasında karşılaştırıldı. Bu durum guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Kan kazı karşılaştırmasını gösteren tablo aşağıdadır.)

**Tablo 27:Curosurf ve Survanta hastaların kan gazı değerlerinin karşılaştırılması.**

Kan gazları	Curosurf grubu N:36 Ort.±SD	Survanta grubu N:25 Ort.±SD	P
<b>1. saat pH</b>	7.27±0.10	7.27±0.09	0.79
<b>1. saat PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	45.2±12.60	42±12.9	0.41
<b>1. saat PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	74.8±34.20	84.5±34.20	0.28
<b>1. saat HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	19.6±4.5	17.9±4.9	0.18
<b>1. saat BE</b>	-4.1±3.2	-5.2±5.3	0.32
<b>6. saat pH</b>	7.30±0.07	7.32±0.09	0.43
<b>6. saat PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	45.6±14.6	46.8±11.7	0.73
<b>6. saat PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	64.3±38.6	59.4±31.5	0.60

<b>6. saat HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	21.2±4.1	22.4±3.6	0.24
<b>6. saat BE</b>	-3.7±3.4	-2.7±3.7	0.41
<b>12. saat pH</b>	7.32±0.07	7.32±0.05	0.97
<b>12. saat PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	42.9±12.8	45.9±9.7	0.32
<b>12. saat PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	60.8±33.9	57.4±363.9	0.30
<b>12. saat HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	21.2±4.2	23.2±4.2	0.07
<b>12. saat BE</b>	-3.8±4.0	-2.6±3.8	0.26
<b>18. saat pH</b>	7.32±0.08	7.33±0.06	0.73
<b>18. saat PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	45.4±10.9	42.4±11.1	0.30
<b>18. saat PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	54.3±28.4	64.9±31.1	0.17
<b>18. saat HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	22.2±3.7	21.8±6.3	0.79
<b>18. saat BE</b>	-3.8±2.8	-3.0±5.7	0.47

Curosurf grubunda 15 (% 41.6) hasta Survanta grubunda 10 (% 40) hasta entübe edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Komplikasyonlar açısından gruplar karşılaştırıldı. İVK ve/veya PVL Curosurf grubunda 8 (% 22.2) Survanta grubunda 9 (% 36) hastada görüldü. Survanta grubunda daha fazla görülmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. BPD Curosurf grubunda 2 (% 5.5) Survanta grubunda 1 (% 4) hastada görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Curosurf grubunda Pnömotoraks 2 (% 5.5), NEK 2 (% 5.5) hastada tespit edildi, Survanta grubunda bu komplikasyonlar görülmedi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. PDA Curosurf grubunda 7 (% 19.4) Survanta grubunda 4 (% 16) hastada tepsit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sepsis Curosurf grubunda 6 (% 16.6) Survanta grubunda 4 (% 16) tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. pulmoner hemoraji her iki guurptada görülmedi. Metabolik asidoz Curosurf grubunda 3 (% 8.3) Survanta grubunda

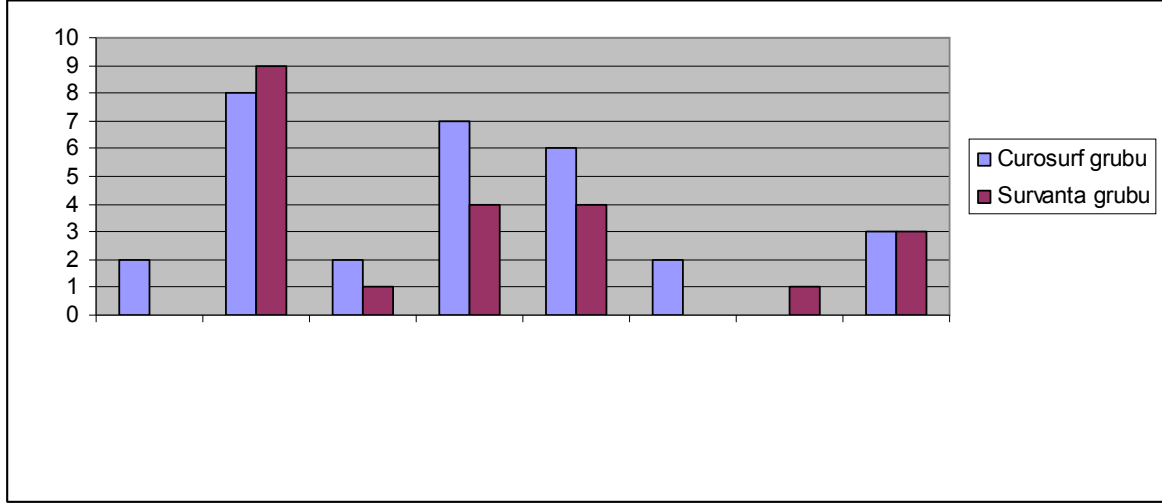
3 (% 12) idi ve Survanta grubunda daha yüksek oranda görülmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Prematür retinopatisi Survanta grubunda 1 (% 4) hastada mevcuttu. Curosurf grubunda ölüm 10 (% 27.8) Survanta grubunda 7 (% 28) hastada gerçekleşti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Bu sonuçların karşılaştırıldığı tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.)

**Tablo 28: Curosurf ve Survanta grubu komplikasyonları karşılaştırılması.**

Özellik	Curosurf grubu N:36 (%)	Survanta grubu N:25 (%)	P
Entübe edilen hasta	15 (41.6)	10 (40)	0.50
İVK ve/veya PVL	8 (22.2)	9 (36)	0.26
Bronkopulmoner displazi	2 (5.5)	1 (4)	1
Pnömotoraks	2 (5.5)	-	0.50
Nekrotizan enterokolit	2 (5.5)	-	0.50
Patent duktus Arteriosus	7 (19.4)	4 (16)	0.50
Sepsis	6 (16.6)	4 (16)	1
Pulmoner hemoraji	-	-	
Prematür Retinopatisi	-	1 (4)	0.41
Metabolik asidoz	3 (8.3)	3 (12)	0.68
<b>Sonuç:</b>			
<b>Taburcu</b>	26 (72.2)	18 (72)	
<b>Exitus</b>	10 (27.8)	7 (28)	1



**Grafik-6: Curosurf ve Survanta grubu komplikasyonları karşılaştırılması.**



## 5. TARTIŞMA

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 ekzojen surfaktan tedavisinin etkinliği ile RDS mortalitesi % 60- 70'lerden % 10-20'lere kadar indirilebilmiştir (2).

Yapılan çalışmalarda ekzojen surfaktanın akciğer kompliansını geliştirdiği, solunan oksijen gereksinimini (FIO<sub>2</sub>) azalttığı, oksijenizasyonu artırdığı, pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçaklarını azalttığı ve yaşam oranını arttırdığını fakat etkinliğinin değişik olduğu gösterilmişti (5,6). Surfaktanın etkinliğinin farklı olması kullanılan surfaktan yapısındaki ve dozundaki farklılıklara, verilme şekline, akciğerlerin maturasyon derecesine ve alveol boşluklarında surfaktanı inhibe eden faktörlerin bulunup bulunmamasına bağlıdır (7).

Etkin ve doğru mekanik ventilasyon morbidite ve mortalite açısından son derece hayatidir. Yenidoğanda CPAP ilk defa matür ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde kullanılmış daha sonra prematüre bebeklerde sık kullanılmaya başlamakla birlikte son yıllarda nazal CPAP hem matür hem prematür bebeklerde en sık kullanılan ventilatör tipi olmuştur. Bu artışın nedeni klinik çalışmalarda etkin olduğunun gösterilebilmesinin yanı sıra, ucuz olması, kolay kullanılabilir olması, endotrakeal entübasyon ve ventilasyona etkili bir alternatif olmasıdır (3).

Yenidoğanda RDS'nin (RDS) standart tedavisi yapay solunum desteği ve surfaktan tedavisini içerir. Solunum desteklerinden, nazal kontinü pozitif airway basınç (nCPAP) ve mekanik ventilasyon (MV) RDS'ye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkinlikleriyle bilinirler. Bununla birlikte, MV invazivdir ve hava yolları ve akciğer parankimini zedeleme potansiyeline sahiptir. Ventilatörün indüklediği akciğer zedelenmesi, alveolar strüktürel hasar,

pulmoner ödem, inflamasyon ve fibrozisle ilişkili olabilir, bunlar bronkopulmoner displazinin (BPD) histolojik özellikleridir. Bundan dolayı, MV ihtiyacını azaltmada etkin olan erken nCPAP ve surfaktan tedavisi RDS'li preterm Yenidoğandalarda BPD insidansını azaltmak için efektif bir strateji olabilir (107).

Finner ve ark. 2010'da Amerika Birleşik Devletler'indeki çok merkezli bir çalışmalarında 663 preterm RDS'li bebeği nCPAP ile tedavi ettiler. Bu hastaların ortalama gestasyon yaşı  $26.2 \pm 1.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $834.6 \pm 188.2$  gr idi. Hastaların % 97'sine antenatal steroid yapılmıştı. Hastaların takip süresinde % 67'si surfaktan ihtiyacı duymuş, % 67'si entübe edilmiş ve mekanik ventilasyon süresi ortalama  $24.8 \pm 1.0$  gün imiş. Pnömotoraks % 6.8, BPD % 39, evre 3-4 İVK % 14.3, NEK % 12.7, prematüre retinopatisi % 13.1, mortalite % 14.2 oranında tespit edilmiş (108). Bizim çalışma grubumuzda hastaların % 42.6'sına antenatal steroid yapılmıştı. Bu bebeklerin hepsine surfaktan yapıldı ve % 41'i entübe edildi, mekanik ventilasyon süresi ortalama  $28.4 \pm 25.5$  saat idi. Pnömotoraks % 4.9, İVK % 27.9, BPD % 4.9, NEK % 3.3, prematüre retinopatisi % 1.6, mortalite % 27.9 oranında tespit edildi. Pnömotoraks Finner ve ark.'nın çalışmasında daha yüksek oranda tespit edilmişti ve bu durum daha az surfaktan uygulaması ve daha uzun süre mekanik ventilasyon uygulamasına bağlandı. BPD, NEK ve prematüre retinopatisi Finner ve ark.'nın çalışmasında daha yüksek oranda tespit edilmişti, bu durum daha uzun süre mekanik ventilasyon ve daha uzun süre  $O_2$  toksisitesine maruz kalmaya bağlı olabilir. İVK bizim çalışmamızda daha yüksek oranda tespit edildi ve bu durum Finner ve ark. daha düşük oranda surfaktan uygulamalarına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda mortalite daha yüksek oranda tespit edildi ve bu durum daha az oranda antenatal steroid yapılmasına bağlı olarak şiddetli RDS'ye bağlı olabilir.

Finner ve ark. aynı çalışmada 653 preterm RDS'li bebeği surfaktan ve MV ile tedavi ettiler. Bu hastaların ortalama gestasyon yaşı  $26.2 \pm 1.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı

825.5±198.1 gr idi. Hastaların % 96'sine antenatal steroid ve takip süresince hepsine surfaktan uygulanmıştı. % 93 hasta entübe edilmiş ve mekanik ventilasyon süresi ortalama 27.7±1.1 gündü. Pnömotoraks % 7.4, BPD % 41, evre 3-4 İVK % 11.5, NEK % 9.9, prematüre retinopatisi % 13.7, mortalite % 17.5 oranında tespit edilmişti. Mekanik ventilasyon süresi nCPAP ile tedavi edilenlerde daha kısaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Finner ve ark. erken nCPAP ve surfaktan tedavisi ile MV ve surfaktan tedavisi verilen bebekler arasında BPD ve mortalite sonuçlarında anlamlı fark olmadığı sonucunu buldular. Ayrıca erken nCPAP yönteminde daha kısa bir ventilasyon süresi, daha az bir postnatal kortikosteroid kullanımı olduğunu tespit ettiler (108). Finner ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon süresi nCPAP ile tedavi edilen grupta daha kısaydı. BPD, mortalite ve diğer tüm komplikasyonlar her iki grupta benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Rojas ve ark. ortalama gestasyon yaşı 29.3±1.4 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1299±325 gr olan 141 prematüre RDS'li bebeği erken nCPAP ve surfaktan ile tedavi ettiler. Çalışmada hastaların % 88'ine antenatal steroid yapılmıştı. Takip süresinde hastaların % 12 sinde ek doz surfaktan ihtiyacı duyulmuş ve 36 (% 26) hasta entübe edilmiş, mekanik ventilasyonda kalma süresi ortalama 4.3 gün, nCPAP'da kalma süresi ortalama 4.6±4.7 gün bulunmuştu. Komplikasyon insidansı açısından pnömotoraks % 2, İVK % 1, kronik akciğer hastalığı % 49, mortalite % 9 oranında tespit edilmişti. (109) Bizim çalışmamızda ortalama doğum ağırlığı ve gestasyon haftası Rojas ve ark.'nın çalışması ile benzer idi. Pnömotoraks oranı bizim çalışmamızla benzer idi. Mekanik ventilasyon süresi, nCPAP süresi bizim çalışmamızda daha kısa idi ve bu durum çalışmamızda mortalite oranının daha fazla olmasına bağlı olarak hastaların daha kısa süre solunum desteği almış olmasına bağlandı. BPD Rojas ve ark.'nın çalışmasında daha fazla oranda tespit edilmişti. Bu durum uzun süre mekanik ventilasyona maruz kalmaya

bağlı olabilir. Mortalite bizim çalışmamızda daha yüksek oranda tespit edildi ve bu durum antenatal steroidin daha az yapılmasına bağlı olarak daha ağır RDS'ye bağlı olabilir.

Sandri ve ark. ortalama gestasyon yaşı  $30 \pm 1.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1354 \pm 344$  gr olan 130 preterm RDS'li bebeğe erken nCPAP ve surfaktan uyguladılar. Çalışmada % 82.8 hastaya antenatal steroid yapılmış, pnömotoraks % 2.6, İVK % 3.5, NEK % 1.3, BPD % 1.3, mortalite % 4 oranında tespit edilmişti (110). Tüm bu komplikasyonlar bizim çalışmamızda daha yüksek oranda tespit edildi ve bu durum bizim çalışmamızda gestasyon yaşının daha düşük ve hastalara daha az oranda antenatal steroid yapılmasına bağlı olarak daha şiddetli RDS'ye bağlı olabilir.

Verder ve ark. Danimarka, İtalya ve İsveç'te vaka sayısı 35 olan çok merkezli bir çalışma yaptılar. Çalışmada 35 preterm RDS'li bebeğe erken nCPAP ve surfaktan uyguladılar. ortalama gestasyon haftası 30 hafta, Ortalama doğum ağırlığı 1380 gr olan çalışmada hastaların % 40'ına antenatal steroid yapılmış ve % 43 hasta MV ihtiyacı duymuş, pnömotoraks % 3, İVK % 23, BPD % 9, mortalite % 17 hastada tespit edilmişti. Verder ve ark. erken nCPAP ve surfaktan uygulamasının MV ihtiyacının azalttığı sonucuna varmışlardı (111). Bizim çalışmamızda benzer olarak erken nCPAP uygulaması MV ihtiyacını azaltmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Bizim çalışmamızda mortalite daha yüksek oranda tespit edildi ve bu durum gestasyon yaşının daha düşük olmasına bağlı olarak daha şiddetli RDS'ye bağlı olabilir.

Danı ve ark. 2009'da erken nCPAP ve surfaktan uygulaması ile MV ve surfaktan uygulamasını karşılaştıran bir çalışma yaptılar. Surfaktanı hastalara INSURE (entübasyon-surfaktan-ekstübasyon) metodu ile uyguladılar. Ortalama gestasyon haftası  $27.1 \pm 2.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $855 \pm 249$  gr olan 75 prematür bebeği INSURE metodu ve nCPAP ile tedavi ettiler. Bu grupta hastaların % 71'i c/s ile doğmuş, % 91 hastaya antenatal steroid yapılmış. nCPAP'da kalma süresi ortalama  $16.6 \pm 13.7$  gün, mekanik ventilasyon süresi ortalama

9.5±13.0 gün idi. Pnömotoraks % 3, BPD % 11, IVH % 17 oranında tespit edilmişti. Hastaların hastanede kalma süresi ortalama 40.2±19.8 gün ve mortalite % 9 idi (107). Bizim çalışma grubumuzda ortalama gestasyon haftaları 29.4±1.8 hafta, ortalama ağırlıkları 1368±323 gr, % 68.9 hastamız C/S ile doğmuş ve antenatal steroid % 42.6 hastaya yapılmıştı. Biz çalışmamızda pnömotraksı % 3.3, BPD'yi % 4.9, İVK'yı % 27.9 oranında tespit ettik. nCPAP'da kalma süresi ortalama 43.9±32.9 saat, mekanik ventilasyon süresi ortalama 42.5±44 saat hastanede kalış süresi 24.5±17.8 gün idi. Çalışma grubumuzda Dani ve ark.'na göre hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi, nCPAP'da kalma süresi daha kısaydı ve BPD daha az oranda tespit edildi. Bu durum Dani ve ark.'nın hastalarındaki gestasyon haftalarının daha küçük ve doğum ağırlıklarının daha düşük olmasına bağlı olarak şiddetli RDS'ye bağlı olabilir. Pnömotoraks oranı benzerdi ve çalışmamızda bulunan daha yüksek İVK oranını belirli bir nedene bağlanamadı.

Aynı çalışmada Dani ve ark. ortalama gestasyon yaşı, ortalama doğum ağırlığı ve diğer demografik özellikleri benzer olan 30 hastaya MV ve surfaktan uyguladılar. Erken nCPAP ve surfaktan uygulamasının MV ve surfaktan tedavisi uygulamasına göre BPD, İVK, sepsis, pnömotoraks, PDA, mortalite oranlarının daha az olduğu, mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresini azalttığını gösterdiler (107). Bizim çalışmamızda Çalışma grubunda (erken nCPAP ve surfaktan uygulanan grup) BPD, İVK, PDA, sepsis, pnömotoraks ve mortalite oranı daha az, hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süresi daha kısaydı. Dani ve ark'nda olduğunun aksine nCPAP ve MV grubu karşılaştırıldığında tüm bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Morley ve ark. Nisan 1999-Mart 2006 yılları arasında gestasyon haftası 25-28 haftalar arası 329 bebeğin Avustralya ve Yeni Zellanda, 91 bebeğin ABD, 190 bebeğin Avrupa'dan olduğu çok merkezli COIN (CPAP Or Intubation) çalışmasını yaptılar. Bu çalışmada ortalama gestasyon yaşı 26.91±1.0 hafta, ortalama doğum ağırlığı 964±212 gr olan 307 prematür bebeği

erken nCPAP ve surfaktan ile tedavi ettiler. Çalışmada % 94 hastaya antenatal steroid yapılmıştı. nCPAP'da kalma süresi ortalama 13 gün, mekanik ventilasyon süresi ortalama 3 gün olarak tespit edilmiş. Pnömotoraks % 9.1, 36. haftada ölüm oranı % 6.5, İVK % 8.9 oranında tespit edilmiş. Hastaların hastanede kalma süresi 74 gün ve 36. haftada ölüm veya BPD % 33.9 oranında tespit edilmişti. (106) Aynı çalışmada Morley ve ark. ortalama gestasyon haftası, ortalama doğum ağırlığı ve diğer demografik verilerin benzer olduğu 303 hastayı MV ve surfaktan ile tedavi ettiler. Mekanik ventilasyon grubu ile karşılaştırıldığında hastaların hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi, 36. haftada ölüm veya BPD'nin nCPAP grubunda daha az olduğu, pnömotoraksın daha fazla olduğu görülmüş fakat sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. (112)

Bizim çalışma grubu ile Morley ve ark.'nın nCPAP ve surfaktan uygulanan grubu karşılaştırıldığında mortalite oranı benzerdi. Hastanede kalış süresi, nCPAP'da kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi bizim çalışmamızda daha kısaydı. Bu durum Morley ve ark.'nın çalışmasında hastaların gestasyon haftalarının daha küçük ve doğum ağırlıklarının daha düşük olmasına bağlandı. Pnömotoraks oranı Morley ve ark.'nın çalışmasında daha yüksek oranda görülmesi çalışmada daha düşük oranda surfaktan yapılmasına bağlandı. (Morley ve ark. nCPAP grubunda % 38 hastaya surfaktan yapmıştı.) Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar Morley ve ark.'nın bulduğu bulgular ile uyumluydu ki bunlar NCPAP ve surfaktan uygulamasının mekanik ventilasyon ve surfaktan uygulamasına göre daha az hastanede kalış süresi, daha az oranda BPD ve daha az oranda mekanik ventilasyon süresinin olması idi.

Verder ve ark. ortalama gestasyon yaşı 29.5 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1352 gr olan 68 prematür RDS'li bebeğe INSURE metodu sonrası nCPAP uyguladılar. Çalışmada pnömotoraks % 4, BPD % 9, mortalite % 10 oranında tespit ettiler (113). OSİRİS çalışma grubu

ortalama gestasyon yaşı 29.6 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1413 gr olan 6757 prematür RDS'li bebeğe MV ve Exosurf uyguladılar. OSİRİS grubu çalışmasında pnömotoraks % 15, BPD % 29, mortalite % 20 oranında tespit ettiler (113). Halliday ve ark. ortalama gestasyon yaşı 29.4 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1374 gr olan 2168 prematür RDS'li bebeğe MV ve Curosurf uyguladılar. Bu çalışmada pnömotoraks % 17, BPD % 30, mortalite % 21 oranında tespit ettiler (113). Bu çok merkezli çalışmada Mekanik ventilasyon ile karşılaştırıldığında nCPAP ve INSURE metodu uygulaması ile pnömotoraks, BPD ve ölüm oranı daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi. İVK, PDA, NEK ve prematür retinopatisi tüm gruplarda benzerdi. Pnömotoraksın INSURE metodu grubunda daha az olması literatür ile uyumlu değildi ve bu herhangi bir nedene bağlanamamıştı. Bu çalışmada postnatal erken INSURE tedavisinin MV ve surfaktan tedavisine göre RDS ve BPD şiddetini azalttığı ve mortalite oranını düşürdüğünü gösterdiler. (113) Bizim çalışmamızda erken nCPAP ve INSURE metodu uygulaması MV ve surfaktan uygulamasına göre pnömotoraks, BPD, mortalite oranı daha azdı fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Dani ve ark. 2004'de 27 prematür bebeği SURF-CPAP, SURF-MV ile tedavi ettiler. Vaka sayısı 13 olan SURF-CPAP grubunda ortalama gestasyon yaşı  $29.0 \pm 2.2$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1078 \pm 321$  gr, vaka sayısı 14 olan SURF-MV grubunda ortalama gestasyon haftası  $28.3 \pm 1.32$  hafta ve ortalama doğum ağırlığı  $1126 \pm 170$  gr idi. Gruplar karşılaştırıldığında SURF-CPAP grubu ile tedaviye başlanan bebeklerde daha kısa süre solunum desteği gereksinimi olduğu, mekanik ventilasyon ihtiyacının daha az olduğu sonucuna vardılar. Gruplar karşılaştırıldığında SURF-CPAP yönteminin SURF-MV göre yoğun bakımda kalış süresini azalttığını tespit ettiler. Ayrıca gruplar arasında pnömotoraks, İVK, BPD, PDA, prematür retinopatisi, NEK ve mortalite insidansı benzer bulundu(114). Bizim çalışmamızda benzer olarak SURF-CPAP uygulamasında SURF-MV'a göre hastanede kalış süresi ve mekanik



ventilasyonda kalma süresi daha kısaydı, tüm diğer komplikasyon ve mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kribs ve ark. ortalama gestasyon yaşı  $26.5 \pm 2.2$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $735 \pm 126$  gr olan 127 prematür bebeğe nCPAP ve surfaktan, ortalama gestasyon yaşı  $25.3 \pm 1.5$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $674 \pm 176$  gr olan 26 prematür bebeğe MV ve surfaktan uyguladılar. CPAP grubunda mekanik ventilasyon grubuna göre mortalite ve BPD oranı daha az oranda tespit edilmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine nCPAP grubunda hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süresi MV grubuna göre daha kısa bulundu (115). Bizim çalışmamızda nCPAP grubunda hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi daha kısa ve mortalite mekanik ventilasyon grubuna göre daha azdı fakat bu durumlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Meyer ve ark. Yeni Zellanda ve Avusturalya'da doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında RDS'li yenidoğanlarda ortak bir çalışma yaptılar. Yeni Zellanda'da Middlemore Hastanesinde nCPAP'a dayalı solunum desteğini kullandılar (nCPAP grubu). Yeni Zellanda'nın diğer merkezlerinde ve Avusturalya'da MV'a dayalı solunum desteği yöntemini kullandılar ( MV grubu). nCPAP grubunda (n:64) ortalama doğum ağırlığı 788 gr, ortalama gestasyon yaşı 25 hafta, MV grubunda (n:954) ortalama doğum ağırlığı 780 gr, ortalama gestasyon yaşı 26 hafta idi. nCPAP grubunda 1000 gr altı bebeklerde kronik akciğer hastalığının oranı diğer ünitelerdekini yarısından daha az olduğu tespit edilmiş. Pnömotoraks, NEK, İVH, prematür retinopatisi nCPAP grubunda daha fazla oranda tespit edilmiş fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer çalışmaların aksine CPAP kullanımının hastanede kalış süresinde azalma yapmadığını tespit ettiler.(116) Bizim çalışmamızda kronik akciğer hastalığı oranı CPAP grubunda daha azdı fakat bu durum Meyer ve ark.'nda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pnömotoraks, İVH, NEK bizim çalışmamızda nCPAP grubunda daha az oranda tespit edildi fakat tüm bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Fujiwara ve arkadaşları tarafından preterm yenidoğandalarda başarılı bir biçimde surfaktanın yerine konmasının ilk bildiriminden beri, 7000 Yenidoğanı kapsayan 35 randomize kontrollü klinik çalışmadan daha fazlası gerçekleştirildi. Surfaktan tedavisi, neonatal ölüm riskinde olduğu gibi RDS mortalitesi ve hava sızıntılarının insidansını düşürmek, ilave oksijen ve solunum desteği ihtiyacını düşürmek için evrensel olarak denenmiştir. Mortalite üzerindeki büyük etkisine karşıt olarak, KAH veya BPD insidansının tutarlı bir biçimde azaldığı gösterilmemiş. Daha küçük ve daha immatür Yenidoğandaların BPD'li vakaların çoğunu oluşturmuş olması gibi BPD'nin klinik paternindeki bir değişim surfaktan devrinde meydana gelmiştir. 'Yeni BPD' terimi patofizyolojideki bu değişikliğe işaret etmek için türetilmiştir. Bununla birlikte, surfaktan tedavisinin 1.250 g'ın üzerinde doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD'nin insidansını azalttığına dair kanıt da mevcuttur. Bu, barotravma ve volümtravmanın birçok matür yenidoğanda BPD için çok önemli risk faktörleri olduğunu da yanında getirebilir oysa alveolarizasyon ve vaskülarizasyonun gelişimsel olarak bozulması, zayıf nütrisyon ve rekürren enfeksiyonlar gibi faktörlerin aşırı preterm Yenidoğandalarda daha büyük bir etkiye sahip olmaları muhtemeldir. (117)

Tek başına CPAP RDS belirtilerini zayıflatabilir fakat daha ağır vakalarda surfaktan tedavisi zorunludur. nCPAP'ın geleneksel bir biçimde primer solunum desteği olarak kullanıldığı İskandinavya'da, nCPAP için acil bir ekstübasyonun izlediği kısa bir entübasyon sırasında eksojen surfaktanın uygulanmasıyla yeni bir tedavi yaklaşımı uygulandı. Victorin ve arkadaşları Kuveyt'te spontan olarak soluyan yenidoğandalarda surfaktan tedavisinin ilk çalışmasını mekanik ventilasyonun bulunmadığı bir merkezde gerçekleştirdiler. Ortalama 32 haftalık bir gestasyonel yaşı ve ağır RDS'si olan ondört yenidoğan surfaktanın intratrakeal bolus dozlarıyla ve acil ekstübasyonla tedavi edildiler. 12'sinde, 72-saat gözlem periyodundan daha fazla süren oksijenasyondaki hızlı bir ilerleme sonucu alındı. 1994'te, Verder ve arkadaşlarının Danimarkalı

bir grubu nCPAP sırasında surfaktan uygulanmasının ilk randomize kontrollü çalışmasını yayınladı ve şunu gösterdi ki mekanik ventilasyona duyulan sonraki bir gereksinim, yarısında surfaktan olmadan % 85'den surfaktan tedavili hastalarda % 43'e azaltılabilir. Bu etkiden, hastalığın seyrinde tedavi erken verildiği zaman bile daha fazla bahsedilmiştir. Dani ve arkadaşları son olarak, surfaktan uygulanması sonrası nCPAP'ın acilen yeniden kurulmasının, oksijen terapi süresini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve surfaktanın ikinci bir doz gereksinimini azalttığını gösteren prospektif bir randomize çalışmanın sonuçlarını bildirdiler. Stockholm'da, Danimarkalı stratejisinden modifiye edilen bir tedavi protokolü kullanılmaktadır – ENSURE (yani, Entübasyon, SURfaktan Ekstübasyon).

ENSURE protokolü 1998'de yürürlüğe kondu ve retrospektif bir takip son olarak yayınlandı (117). Önceki çalışmalara benzer olarak, mekanik ventilasyon ihtiyacının % 50'sinde azaldığını buldu. Surfaktanın kapsamlı kullanımı, kısa mekanik ventilasyonla birlikte erken surfaktan uygulanmasını geç uygulamayla karşılaştıran en yeni meta-analiz ENSURE'nin başlanmasından sonra artmıştır, selektif surfaktan tedavisini mekanik ventilasyon takip etmektedir. Daha fazla hastaya surfaktan tedavisinin uygulanması ENSURE ile ilişkili olup mekanik ventilasyon oranında azalmaya katkıda bulunabilir. Surfaktanın tekrarlanan dozuna nadiren ihtiyaç duyulmuştur, Danimarka ve İtalya'daki çalışmalarda aynı zamanda bir gözlemden de bahsedilmektedir. Surfaktan tedavisi tüm deneklerde oksijenasyonu iyileştirmiştir. fakat surfaktanı takiben mekanik ventilasyon verilen Yenidoğanlarınkiyle karşılaştırıldığında ENSURE sonrası tedavi cevabının arttığı ve devam ettiği görülmüştür. Bu gözlem, spontan solumayla karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon sonrası dinamik kompliyans olarak ölçülen bozulmuş akciğer fonksiyonu ve lipid peroksidasyonu ile artmış surfaktan inaktivasyonunu gösteren deneysel bir tavşan çalışmasında test edildi (117).

Çalışma grubumuzda 36 hastaya Curosurf, 25 hastaya Survanta INSURE metodu ile uyguladık.

Speer ve ark. Curosurf ve Survanta uygulanan tedavi rejimlerini karşılaştırırken doğal surfaktan preparatlarının akut etkiler açısından farklı olduklarını ve farklı biyofiziksel özellikler taşıdıklarından dolayı eşdeğer düşünülmemeleri gerektiğini gösteren kanıtlar buldular. Speer ve ark. 33 hastaya Curosurf, 40 hastaya Survanta uyguladılar. Curosurf grubunda ortalama gestasyon yaşı  $28.9 \pm 2.3$ , ortalama doğum ağırlığı  $1095 \pm 226.4$  gr, Survanta ile tedavi edilen grupta ortalama gestasyon yaşı  $28.8 \pm 2.2$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1082.4 \pm 252.2$  gr idi. Curosurf 200 mg/kg, Survanta 100 mg/kg dozunda uygulanmış. Curosurf grubunda % 51.5 hastaya, Survanta grubunda % 62.5 hastaya çoklu surfaktan dozuna ihtiyaç duyulmuştu. Curosurf grubunda intertisyel amfizem % 3, pnömotoraks % 6.1, İVK % 21.2, BPD % 12.5 ve mortalite % 3 oranında tespit edilmişti. Survanta grubunda intertisyel amfizem % 10, pnömotoraks % 12.5, İVK % 35, BPD % 11.4 ve mortalite % 12.5 oranında tespit edilmişti. Komplikasyon insidansı Curosurf grubunda daha düşüktü ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Speer ve ark. bu çalışmada Curosurf tedavisinin Survantaya göre oksijenizasyonda daha hızlı düzelme sağladığı, tedavinin başlamasındaki ilk 24 saat içinde ventilatör ihtiyacını azalttığı ve bu durumun ciddi pulmoner ve non-pulmoner komplikasyon insidanslarının azalma eğilimi gösterdiği sonucuna varmışlardı (118). Bizim çalışmamızda Curosurf grubunda ortalama gestasyon yaşı  $29.5 \pm 1.9$ , ortalama doğum ağırlığı  $1362 \pm 311$  gr, Survanta ile tedavi edilen grupta ortalama gestasyon yaşı  $29.4 \pm 1.6$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1376 \pm 346$  gr idi. Curosurf 200 mg/kg, Survanta 100 mg/kg dozunda uygulandı. Curosurf grubunda % 30.5 hastaya, Survanta grubunda % 28 hastaya çoklu doza ihtiyaç duyuldu. Curosurf grubunda pnömotoraks % 2.5, İVK % 22.2, BPD % 5.5 ve mortalite % 27.8 oranında tespit edildi. Survanta grubunda İVK % 36, BPD % 4 ve mortalite % 28 oranında tespit edildi ve pnömotoraks hiçbir hastada gelişmedi. Bizim

çalışmamızda çoklu doz ihtiyacının daha az olması gestasyon yaşının daha büyük olmasına bağlı olarak RDS şiddetinin daha hafif olmasıyla izah edilebilir. Çalışmamızda Speer ve ark.'nın çalışmasının aksine pnömotoraks ve BPD Curosurf grubunda daha fazla, İVK az oranda görüldü. Mortalite ve ilk 24 saatte mekanik ventilasyon ihtiyacı benzerdi. Tüm bu komplikasyonlar ve sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Malloy ve ark. 2004'de Curosurf ve Survantanın karşılaştırıldığı bir çalışma yaptılar. Vaka sayısı 29 olan Curosurf grubunda ortalama gestasyon yaşı  $29.6 \pm 3.6$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1394 \pm 699$  gr, vaka sayısı 29 olan Survanta grubunda ortalama gestasyon yaşı  $29.3 \pm 2.9$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1408 \pm 534$  gr idi. Curosurf grubunda BPD % 34, İVK % 14, pnömotoraks % 7, mortalite % 0 oranında görüldü ve mekanik ventilasyon süresi ortalama 7 gün idi. Survanta grubunda BPD % 37, İVK % 21, pnömotoraks % 3, mortalite % 10 oranında görüldü ve mekanik ventilasyon süresi ortalama 5 gün idi. Survanta ile karşılaştırıldığında BPD, İVK ve mortalite oranları Curosurf grubunda daha az oranda pnömotoraks daha yüksek oranda tespit edildi. Fakat tüm bu komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (119). Bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon süresi iki grupta aynı idi. BPD ve pnömotoraks Curosurf grubunda daha fazla, İVK ve mortalite oranları daha az tespit edildi. Malloy ve ark.'nda olduğu gibi tüm bu komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Klinik etkilerindeki farklılıklar Curosurf ve Survanta'nın biyofiziksel karakteristikleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Şöyle ki; Her ikisi de hayvan akciğerinin ufaltılması, yıkanması ve organik solventlerle özünün alınmasıyla üretilir. Yıkama yöntemi surfaktanla ilişkili apoprotein SP-A ve SP-D gibi suda eriyen komponentleri ortadan kaldırarak sadece hidrofobik surfaktan proteinleri B(SP-B) ve C(SP-C)'yi bırakır. Curosurf daha sonra, triaçilgliserol, kolesterol, ve kolesterolesterleri gibi nötral lipitleri ortadan kaldıran sıvı-jel kromatografisi ile filtre edilir. Hemen hemen sadece total fosfolipitlerin % 60'mı teşkil eden fosfäditilkolinin

olduğu polar lipitlerden oluşur. Aksine, Survanta ise film sıkıştırılabilirliğini azaltmak ve lipit kompozisyonunu standardize etmek için nötral lipitlerini korur ve sentetik dipalmitoil fosfaditilkolin, triaçilgliserol, ve palmitik asitten zengindir (119).

Curosurf da Survanta da kendi ilgili SP-B miktarları açısından farklılık gösterir. Hayvan çalışmaları, surfaktan preparatlarında SP-B ve SP-C konsantrasyonlarının yüksek olmasının önemli olduğunu desteklemiştir. Rider ve arkadaşları preterm tavşanları çalışmış ve surfaktan lipitlerine SP-B eklenmesinin surfaktan işlevini yenilediğini, statik ve dinamik akciğer mekanizmalarını iyileştirdiğini, ve de hava boşluklarına sızan proteini azalttığını bulmuşlardır. Bu etki SP-A ile oluşmuyordu ancak SP-C ile kısmi olarak oluşuyordu. Benzer bir deneyde surfaktana, artmış SP-B konsantrasyonları gibi dozla- ilişkili olarak iyileşen akciğerlerin mekanik özellikleri de eklendi. Surfaktan analizleri, her mmol fosfolipitte 0-1.3 mg'lık SP-B içeren Survanta ile kıyaslandığında Curosurf her mmol fosfolipitte 2-3.7 mg'lık SP-B içerdiğini göstermiştir. Çalışmamızda, Survanta alan bebeklerle kıyaslandığında Curosurf alan bebekler anlamlı derecede daha fazla fosfolipit, ve yine aynı şekilde daha fazla SP-B aldı. Preparatlardaki SP-C miktarları anlamlı derecede değişmemektedir, Curosurf ve Survantada her mmol fosfolipit için sırasıyla 5-11.6 ug ve 1-20 ug'dır (119).

Preparatlardaki farklılıklar doz ve süredeki farklılıkla ilişkilidir. Bu çalışmada, Survanta alan bebeklerle kıyaslandığında Curosurf alan bebekler kilogram başına daha fazla miligramlık surfaktan almalarına karşın, daha düşük dozlara ve daha az surfaktan hacimlerine ihtiyacı oldu. Curosurf alan bebeklerin tümünde başlangıç dozu 200 mg/kg idi ve daha sonraki dozlara gereksinimleri, başlangıç dozları 100 mg/kg olan Survanta grubuna kıyasla daha azdı. Bununla birlikte, Ramanathan ve arkadaşları tedaviden sonraki ilk 6 saatte 100 veya 200 mg/kg'lık başlangıç dozuyla Curosurf alan bebeklerin FIO<sub>2</sub> değerlerinin Survanta grubundaki bebeklere göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada RDS'li bebeklerde

başlangıçta daha yüksek dozdaki surfaktan dozlarının faydalı olduğu ve tedavi ihtiyacını azalttığı fikrini desteklemektedir (119).

Malloy ve ark. Survanta ile tedavi edilenlere kıyasla Curosurf ile tedavi edilen RDS'li preterm bebeklerde ilk 48 saat boyunca  $\text{FIO}_2$  gereksinimi daha düşük olduğu, Curosurf ile tedavi edilen bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı PDA'lar Survanta alan bebeklere göre daha az gözleendiği,  $\text{FIO}_2$ 'deki farklılık, BPD insidansı, total intübasyon zamanı, veya ilk ekstübasyon zamanındaki bir değişikliğin sonucu olmadığı sonucuna varmışlar (119).

Gharehbaghi ve ark. 2010 da İran'da yaptıkları çalışmada Curosurf ve Survantayı karşılatırdılar. Curosurf grubunda vaka sayısı 79, ortalama gestasyon yaşı  $28.4 \pm 2.9$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1438 \pm 642$  gr , Survanta ile tedavi edilen grupta vaka sayısı 71, ortalama gestasyon haftası  $29.5 \pm 2.7$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $11450 \pm 519$  gr idi. Curosurf grubunda mekanik ventilasyon süresi ortalama 3.1 gün, hastanede kalış süresi ortalama 24.8 gün idi. BPD % 25.3, İVK % 8.8, pnömotoraks % 2.5, pulmoner hemoraji % 10.1, PDA % 10.1, sepsis % 3.79, mortalite % 26.6 oranında tespit edilmişti. Survanta grubunda mekanik ventilasyon süresi ortalama 4 gün, hastanede kalış süresi ortalama 29.1 gün idi. BPD % 28.1, İVK % 16.9, pnömotoraks % 7, pulmoner hemoraji % 12.6, PDA % 19.7, sepsis % 9.8, mortalite % 21.1 oranında tespit edilmişti. Hastanede kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi Survanta grubunda daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı. Mortalite hariç diğer tüm komplikasyonlar Survanta grubunda daha yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı. Gharehbaghi ve ark. Curosurf'un Survantaya göre hastanede kalış süresini ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı ve kısa dönem sonuçları açısından fark olmadığı bundan dolayı Curosurf'un Survantaya anlamlı üstünlüğü olmadığı sonucuna varmışlardı (120). Bizde çalışmamızda Curosurf ve Survanta arasında mekanik ventilasyon ve

hastanede kalış süresi, tüm komplikasyonlar ve mortalite açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı sonucuna vardık.

Ramanathan ve ark. 2004'de Amerika Birleşik Devletleri ve İtalyada gestasyon haftası 35 haftadan küçük vaka sayısı 293 olan prospektif ortak bir çalışma yaptılar. Ortalama gestasyon yaşı  $28.8 \pm 2.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1148 \pm 265$  gr olan 96 hastaya 100 mg/kg'dan Curosurf, Ortalama gestasyon yaşı  $28.8 \pm 2.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1151 \pm 259$  gr olan 99 hastaya 200 mg/kg'dan Curosurf ve Ortalama gestasyon yaşı  $28.8 \pm 2.0$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1187 \pm 283$  gr olan 98 hastaya 100 mg/kg'dan Survanta uyguladılar (121).

100 mg/kg Curosurf yapılan grupta pnömotoraks % 6, pulmoner hemoaji % 7, PDA % 42, NEK % 6, İVK % 9, mortalite % 11 oranında tespit edilmiş. Mekanik ventilasyon süresi  $16 \pm 20$  gün ve gestasyonun 36. haftasında oksijen ihtiyacını % 35 oranında buldular. 200 mg/kg Curosurf yapılan grupta pnömotoraks % 3, pulmoner hemoaji % 6, PDA % 45, NEK % 8, İVK % 97, mortalite % 3 oranında tespit ettiler. Mekanik ventilasyon süresi  $14 \pm 17$  gün ve gestasyonun 36. haftasında oksijen ihtiyacı % 38 oranındaydı. 100 mg/kg Survanta yapılan grupta pnömotoraks % 6, pulmoner hemoraji % 4, PDA % 43, NEK % 8, İVK % 9, mortalite % 11 oranında tespit edildi. Mekanik ventilasyon süresi  $16 \pm 20$  gün ve gestasyonun 36. haftasında oksijen ihtiyacı % 36 oranındaydı. 200 mg/kg Curosurf yapılan grupta pnömotoraks ve mortalite daha az oranda tespit edilmişdi. MV süresi daha kısa idi. Tüm bu komplikasyonlar ve sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı. 35 hafta altı RDS'li bebeklerde 200 mg/kg Curosurf uygulamasının ilk 6 saat için suplemental O<sub>2</sub> ihtiyacını azalttığı sonucuna varmışlardı (121). Bizim çalışmamızda İVK Survanta grubunda, pnömotoraks, PDA, BPD, NEK Curosurf grubunda daha fazla tespit edildi. Mortalite oranı ve hastanede kalma süresi benzerdi ve tüm bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.



Ramanathan ve ark. 2006'da Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar yaptılar. RDS'li preterm bebeklerde çeşitli surfaktan karşılaştırma çalışmalarından alınarak yayımlanan veriler değerlendirildiğinde, 200 mg/kg'lık daha yüksek bir dozda Curosurf ile yapılan tedavinin ucuz olmasına ek olarak daha hızlı yanıt oluşturduğu, daha düşük ek doz gerektirdiği, ve daha düşük mortaliteyle ilişkili olduğu, Ayrıca, akciğer hasarı ve BPD'i en aza indirmek için, nazal ventilasyon ve nCPAP için hızlıca extübasyonu takiben erken surfaktan tedavisi yapılması (doğumu takiben ilk 30 dk dolmadan) sonucuna vardılar (122).

2010 Avrupa Ortak çalışması (European Consensus Guidelines) RDS'de Kontrollü erken CPAP uygulamasının, günümüzde doğumdan hemen sonra preterm bebeklerde güvenli stabilizasyon sağlamanın esas yolu olduğunu önerdiler. Doğumhanede CPAP ve surfaktan tedavisinin mekanik ventilasyon (MV) gereksinimini azalttığını belirttiler. Bebeklerin sadece çok az bir kısmının doğumhanede entübe edilme gereksinimi olduğunu, bunların, profilaktik surfaktan tedavi uygulamasının yararlı olacağına karar verilmiş olan bebekleri ve CPAP'a yanıt vermeyen ve t-parçalı cihaza karşı nazikçe kontrol edilen nefesi olan bebekleri kapsayacağını belirttiler (123).

Bu ortak çalışmada surfaktan kullanımı, çok merkezli randomize deneylerde çoğu açıdan test edilmiş, bunların birçoğu da sistematik olarak denenmiştir. RDS gelişim riski taşıyan veya RDS'li bebeklere ister kurtarma tedavisi olarak isterse profilaktik olarak verilsin, surfaktan tedavisinin pnömotoraks (pulmoner hava kaçağı) riskini ve yenidoğan ölümlerini azalttığını, en uygun doz, verilme zamanı, en iyi uygulama yöntemi ve en iyi surfaktan preparatının belirlenmesi üzerine yoğunlaşılması gerektiğini belirttiler (123).

Aynı bildiride; Nazal CPAP'ın, günümüzde RDS'li birçok bebekte solunum desteği sağlamak için MV'nin bir alternatifi olarak kullanılabilmesi ve bazılarının surfaktan tedavisi almadan da CPAP ile yönetilebileceği, CPAP ne kadar erken uygulanırsa, MV'den kaçınma şansı

o kadar artacağı, doğumdan itibaren uygulandığında surfaktan tedavisi ve MV ihtiyacını azaltacağı ve hafif RDS'li bebeklerin üçüncü basamağa sevk ihtiyacını potansiyel olarak azaltacağını belirttiler. Bununla birlikte, surfaktan kullanılmayan bebekler pnömotoraks gelişimi açısından daha büyük bir riske maruz kalacaklarını belirttiler. CPAP, bebeklerin MV'den ekstübe edilmesinin ardından uygulandığı takdirde bebeklerin yeniden entübe edilme ihtiyacını azaltacağını ve bunu sağlamak için en az 5 cm H<sub>2</sub>O'luk bir basınca ihtiyaç duyulduğunu, Nazal CPAP sağlamak için kullanılan çeşitli cihazlar arasında uzun dönem sonuçlarda herhangi bir farklılık olduğuna dair hiçbir kanıtın olmadığını ancak çalışmalarda yeniden entübe edilme ihtiyacını azaltmada kısa binazal prongların tek pronga göre daha iyi bir arayüz olduğu gösterilmiş olduğunu belirttiler.

Bu ortak çalışmada aşağıdaki sonuçlar özet olarak bildirildi (123);

1. Spontan solunumu olan bebeklerde stabilizasyona maske veya nazal pronglar kullanarak en az 5-6 cm H<sub>2</sub>O'luk CPAP ile başlayın.
2. Solunum yetersiz ise, akciğerde havalanma sağlamak için aralıklı pozitif basınçlı solunum yerine sürekli bir şişme nefesi kullanmayı düşünün ve yeterli bir PEEP üretmek için, kendi kendine şişen veya akımla-şişen torbalara tercihen T-parçalı cihaz ile ventilasyon, daha uygundur.
3. Entübasyon; surfaktan tedavisi gereken veya pozitif basınçlı ventilasyona yanıt vermeyen bebekler için saklanmalıdır.
4. RDS'li veya RDS riski yüksek bebeklere doğal surfaktan preparatları verilmelidir.
5. Gestasyonu 26 haftadan küçük olan hemen hemen tüm bebeklere surfaktan profilaksi (doğumdan sonraki ilk 15 dakika içinde) yapılmalıdır. Ayrıca stabilizasyon için entübasyon yapılması gereken RDS'li tüm preterm bebeklere de profilaksi yapılması gerekir .

6. RDS bulguları olan daha önce tedavi edilmemiş bebeklere erken surfaktan tedavisi yapılmalıdır.
7. Dirençli bir oksijen gereksinimi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi, RDS'nin devam ettiğine dair kanıtlar varsa ikinci, ve bazen de üçüncü bir doz surfaktan uygulaması gerekir.
8. Klinik durumları değerlendirilebilene kadar, MV ihtiyacı olmayan gestasyonu 30 haftadan küçük olan bebekler gibi RDS riski olan tüm bebeklerde doğumdan itibaren CPAP başlanmalıdır.
9. RDS'li bebeklerde MV ihtiyacını azaltmak amacıyla erken surfaktan ile CPAP kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.
10. MV, hayatta kalma süresini arttırdığından, solunum yetmezliği olanlarda kullanılmalıdır.
11. BPD ve periventriküler lökomalazide risk artışı ile ilişkili olduğundan hipokapniden kaçınılmalıdır.
12. Optimum akciğer hacminin korunması amacıyla sık sık MV ayarları yapılmalıdır.
13. MV'nin akciğerdeki zararlı etkisini azaltmak için, süresi en aza indirgenmelidir (123).

Sonuç olarak bu çalışmada 109 RDS'li prematüre bebeğin 61'ini erken nCPAP ve surfaktan, 48'ini MV ve surfaktan ile tedavi ettik. Surfaktan çeşidi olarak Curosurf ve Survanta kullandık.

Biz çalışmamızda surfaktan sonrası nCPAP uygulamasını, surfaktan sonrası MV uygulamasına göre daha faydalı bulduk. Yine bizim çalışmamıza göre (CURPAP uygulamasında) Curosurf ve Survanta preparatları arasında fark bulunmamıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma yirmi aylık zaman diliminde 61 hastada prospektif (çalışma grubu), 48 hastada retrospektif (kontrol grubu) olarak gerçekleştirildi.
2. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve diğer klinik özellikleri benzerdi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu.
3. Çalışma grubunun hastalarında mekanik ventilatöre bağlı takip süresi ortalama  $28.4 \pm 25.5$  saat , kontrol grubunda  $77.3 \pm 57.3$  saat idi ve istatiksel olarak anlamlıydı ( $<0.001$ ).
4. Hastanede kalış süresi çalışma grubunda  $24.5.1 \pm 17.8$  gün, kontrol grubunda  $25.1 \pm 20.4$  gün idi ve istatiksel olarak anlamlı değildi.
5. İVK ve/veya PVL çalışma grubunda 17 (% 27.9) hastada kontrol grubunda 15 (% 31.2) hastada tespit edildi. Bu durum kontrol grubunda daha fazla görülmesine rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi.
6. BPD çalışma grubunda 3 (% 4.9) hastada kontrol grubunda 5 (% 10.4) hastada tespit edildi ve kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi.
7. Pnömotoraks çalışma grubunda 2 (% 3.3) hastada kontrol grubunda 4 (% 8.3) hastada, NEK çalışma grubunda 2 (% 3.3) hastada, kontrol grubunda 2 (% 4.2) hastada tespit edildi. Bu komplikasyonlar kontrol grubunda daha fazla görülmesine rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi.
8. PDA çalışma grubunda 11 (% 18) hastada kontrol grubunda 3 (% 6.2) hastada tespit edildi. Çalışma grubunda daha fazla olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi.
9. Sepsis çalışma grubunda 10 (% 16.4) hastada kontrol grubunda 10 (% 20.8) hastada, pulmoner hemoraji çalışma grubunda 1 (% 1.6) hastada kontrol grubunda 3 (% 6.2) hastada, metabolik asidoz çalışma grubunda 6 (% 9.8) hastada kontrol grubunda 9 (% 18.8) hastada

tespit edildi. Bu komplikasyonlar kontrol grubunda daha yüksek oranda görülmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**10.** Prematür retinopatisi çalışma grubunda 1 (% 1.6) hastada mevcuttu. Kontrol grubunda ROP görülmedi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**11.** Çalışma grubunda ölüm 17 (% 27.9) hastada, Kontrol grubunda 16 (% 33.3) hastada görüldü. Kontrol grubunda mortalite oranı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**12.** Çalışma grubunda hastaların 36'sına (% 59) Curosurf, 25'ine (% 41) Survanta yapıldı.

**13.** nCPAP süresi Curosurf grubunda 50.6±37.6 saat, Survanta grubunda 34.3±21.9 saat idi. Curosurf grubunda nCPAP süresi daha uzun olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**14.** Curosurf grubunda hastalarında mekanik ventilatöre bağlı takip süresi ortalama 28.7±28.0 saat, Survanta grubunda 28.0±22.7 saat idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**15.** Hastanede kalış süresi Curosurf grubunda 25.2±18.4 gün, Survanta grubunda 23.7±17.2 gün idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**16.** İVK ve/veya PVL Curosurf grubunda 8 (% 22.2) Survanta grubunda 9 (% 36) hastada görüldü. Survanta grubunda daha fazla görülmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**17.** BPD Curosurf grubunda 2 (% 5.5) Survanta grubunda 1 (% 4) hastada görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**18.** Curosurf grubunda Pnömotoraks 2 (% 5.5), NEK 2 (% 5.5) hastada tespit edildi, Survanta grubunda bu komplikasyonlar görülmedi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**19.** PDA Curosurf grubunda 7 (% 19.4) Survanta grubunda 4 (% 16) hastada, sepsis Curosurf grubunda 6 (% 16.6), Survanta grubunda 4 (% 16) hastada tespit edildi ve bu durumlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**20.** Metabolik asidoz Curosurf grubunda 3 (% 8.3) Survanta grubunda 3 (% 12) hastada tespit edildi. Survanta grubunda daha yüksek oranda görülmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**21.** Curosurf grubunda ölüm 10 (% 27.8), Survanta grubunda 7 (% 28) hastada gerçekleşti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**22.** Biz çalışmamızda surfaktan sonrası nCPAP uygulamasını, surfaktan sonrası MV uygulamasına göre daha faydalı bulduk. Yine bizim çalışmamıza göre (CURPAP uygulamasında) Curosurf ve Survanta preparatları arasında fark bulunamadı.

**23.** Stabilizasyon sağlanan bebekte surfaktan tedavisini takiben hemen invaziv-olmayan solunum desteği yöntemleri (CPAP veya aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV)) düşünülmelidir.

**24.** RDS'li bebeklerde MV ihtiyacını azaltmak amacıyla erken surfaktan ile CPAP kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

**25.** Erken nCPAP ve surfaktan tedavisinin klinik başarısının gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Yurdakök, M.: RDS ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Çevik N (ed). Katkı pediatri dergisi Neonatan Respiratuvar Distres Özel Sayısı 1991; 12:299-370.
2. 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.
3. Morley C, Davis P. Continuous positive airway pressure: current controversies. Curr Opin pediatr 2004; 16:141-145
4. Fujiwara, T., Chida, S., Wataba, Y.: Artificial surfactant therapy in hyaline membran disease. Lancet 1980; 1:55-59.
5. Mercier CE, Soll RF. Clinical trials of natural surfactant in respiratory distress syndrome. Clin Perinatol 1993; 20: 711-35.
6. Corbet A. Clinical trials of synthetic surfactant in respiratory distress syndrome of premature infants. Clin Perinatol 1993; 20: 737-60.
7. 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.
8. Aly HZ. Nasal prongs continuous positive airway pressure: A simple yet powerful tool. Pediatrics 2001; 108:759-761.
9. 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

10. Cooper PA, Simchowit ID, Sandler DL, Rothberg AD, Davies VA. Wainer S. Prevalance of hyaline membrane disease in black and white low-birth-weight infants. *S Air Med J* 1994; 84: 23-25.
11. 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.
12. Farrel PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 657-688.
13. 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.
14. Robertson, N.C.R.: Hyaline membran disease. *Textbook of neonatoloji*. P 259-339, 1986
15. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG (eds), *Neonatology* (4th ed). JB Lippincott Company, PHiladelpHia 1994, pp 429-452.
16. Jobe AH. Lung development. In: Fanaroff AA, Martin RJ («Is), *Neonatal-Perinatal Medicine* (6th ed). Mosby Year Book, St. Louis 1997, pp 991-1009.
17. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43:347-359.
18. Kotecha S. Lung growht: implications for the nexborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F69-F74
19. 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
20. Fedrick, J., Butler, N. R.: Hyaline membrane disease. *Lancet* . 2:768, 1972.
21. James, L.S.: Perinatal events and respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 292:1291, 1975.



22. Yoon J J, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980;65:735-39.
23. Pena, I.C., Teberg, A.J., Finella, K.M.: Comparison by birth weight and gestational age. *J. Pediatr.* 113:1066, 1988.
24. Glass, L., Evans, H.E.: Absence of RDS in premature infants of heroin addicted mothers. *Lancet* 2:685, 1971.
25. 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.
26. Yurdakök M. RDS: Tam ve tedavi ilkeleri. In: Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (eds), *Yenidoğan Akciğer Hastalıkları*. Güneş Yayınları, Ankara 1992, ss 80-113.
27. Galan HL, Cipriani C, Coalson JJ, Bean JD, Collier G, Kuehl TJ. Surfactant replacement therapy in utero for prevention of hyaline membrane disease in the preterm baboon. *Obstet Gynecol* 1993; 169: 817-824.
28. 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.
29. Edwards AD, McCormick DC, Roth SC et al. Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1992;32:532-536.
30. Kliegman RM. Respiratory distress syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds), *Nelson Essentials of Pediatrics* (2nd ed): WB Saunders, Philadelphia 1994, pp 181-188
31. Hallman M, Teramo K. Measurement of the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: An accurate method for the assessment of fetal lung maturity. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 806-813.

32. Avery, M.E., Mead, J.: Surface proteins in relation to atelectasis and hyaline membran disease. Am. J. Dis.Child. 97:517,1959.
33. Yurdakök M(Çeviri editörü). Avery'nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı Türkçe Çevirisi Ankara: Güneş Kitapevi, 2004:248-262
34. Liggins GC, Howe RN. A contralled trial of antepartum glucocorticoid traetmanet for prevention of the respiratory distress seyndrome premature infants. Pediatrics 1972;52:515-534.
35. Crowley P, Charmers I, Keirse MJNC. The effects of coticosteroid administration before premature delivery: an overwiev of the evidence from contralled trials. Br J Obsted Gynaecol 1990; 97:11-25.
36. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. Pediatrics 1984;73:682-688.
37. Garite TJ, Runney PJ, Griggs GG, etal. A ramdomised, placebo-contralled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress seyndrome at 24 to 24 week's gestation. Am J obstet Ginecol 1992;166:646-651.
38. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KJK, atal. Maternal glucocortocoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dyslasia. Pediatrisc 1990;86:331-336.
39. Kari MA, Hannman M, Eronen M etal. Prenatal dexamethasone threathment in concuntion with rescue therapy of human survactant: A randomised placebo contralled multicenter study. Pediatric 1994;93:730-736.
40. Frang L. Prenatal dexhamethasone thereathment improve survival of newborn rast during prolonged high O<sub>2</sub> exposure. Pediatres 1992;32:215-221.
41. Dyle LW, Kichen WH, Ford GW, etal. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and mobidty in very low birth weight infants. J pediater 1986;108:287-292.

42. Stein HM, Oyama K, martines A, etal. Efects of corticosteroids in premature sheep on adaptation and sympathoadrenal mechanicsms adbirth. *Am J Psihiol* 1993;264:E763-E769.
43. Meyer CS, Biochemical efects of corticosteroids on neural tissues. *PHisiol Rev* 1985;65:946-1020.
44. Hansen T, Corbet A. A disorders of the transition. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds), Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn (6th ed). WB Saunders, PHiladelpHia 1991, pp 498-514.
45. Stark AR, Frantz ID. Respiratory distres syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:533-544
46. Heaf DP, Belik J, Spitzer AR, Gewitz MH, Fox WW. Changes in pulmonary function during the diuretic pHase of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1982;101:103-107.
47. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983;103:618-623.
48. Robbins C, Green R, Lasker M, Wiseman G, Holzman IR. The lung of the premature infant. *Mt Sinai J Med* 1994; 61: 416-423.
49. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;12:55-57.
50. Milner AD. Surfaktan ve RDS. *Çocuk Sağlığı ve Hastaliklan Dergisi* 1996; 39: 37-43.
51. Cotton RB. A model of the effect of surfactant treatment on gas exchange in hyaline membrane disease. *Semin Perinatol* 1994;18:19-22.
52. Edberg KE, Ekstrom-Jodal B, Hallman M, Hjalmarson O, Sandberg K, Silberberg A. Immediate effects on lung function of instilled human surfactant in mechanically ventilated newborn infants with IRDS. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:750-755

53. Stenson BJ, Glover RM, Parry GJ, Wilkie RA, Laing I A, Tarnow-Mordi WO. Static respiratory compliance in the newborn. Ill: Early changes after exogenous surfactant treatment. *Arch Dis Child* 1994;70:F19-F24.
54. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988;82:683-691.
55. 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. ,
56. PHibbs RH, Ballard RA, Clements JA et al. Initial clinical trial of EXOSURF, a protein-free synthetic surfactant, for the propHylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991;88:1-9.
57. Cowan F, Whitelaw A, Wertheim D, Silverman M. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. *Arch Dis Child* 1991;66:1105-1109.
58. Freezer NJ, Sly PD. Predictive value of measurements of respiratory mechanics in preterm infants with HMD. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:116-123
59. Northway, Jr WH Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 1990;65; 1076-1081.
60. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: early diagnosis, propHylaxis and treatment. *Arch Dis Child* 1990;65:1082-1088.
61. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:80-84.

62. Southall DP, Samuels MP. Bronchopulmonary dysplasia: a new look at management. *Arch Dis Child* 1990;65:1089-1095.
63. Holtzman RB, Hageman JR, Yogev R. Role of *Ureaplasma urealyticum* in bronchopulmonary dysplasia. *JPediatr* 1989;114:1061-1063.
64. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: Birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86:405-412.
65. Flynn JT, Sola A, Good WV, PHibbs RH. Screening for retinopathy of prematurity-a problem solved? *Pediatrics* 1995;95:755-757.
66. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975;86:120-126.
67. Allan WC, Volpert JJ. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am* 1986;36:47-63.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

72. Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa AL et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: A randomized prospective clinical trial. *JPediatr* 1985;106:963-969.
73. 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.
74. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: A metaanalysis. *J Pediatr* 1993;123:603-610.
75. Hansen T, Corbet A. Lung development and function. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds), *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn* (6th ed). WB Saunders, Philadelphia 1991, pp 461-469.
76. Avery ME, Merritt T A. Surfactant-replacement therapy *N Eng J Med* 1991;324:910-912.
77. Hulseley CY, Alexander GR, Robillard PY, Annibale DJ, Keenan A. Hyaline membrane disease: The role of ethnicity and maternal risk characteristics *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:572-576.
78. Gould JB, Gluck L, Kulovich MV. The relationship between accelerated pulmonary maturity and accelerated neurological maturity in certain chronically stressed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:181-186.
79. Harvey D, Parkinson CE, Campbell S. Risk of respiratory distress syndrome. *Lancet* 1975;1:42-51.
80. Lewis DF, Towers CV, Major CA et al. Use of Amniostat-FLM in detecting the presence of phosphatidylglycerol in vaginal pool samples in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 573-576.

81. Shelly SA, Kovacevic M, Paciga JE, Balis JU. Sequential changes of surfactant phosphatidylcholine in hyaline membrane disease of the newborn. *N Engl J Med* 1979;300:112-116.
82. Wauer RR, Schmalisch G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Huth M. Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease. *Eur Respir J* 1989;2 (Suppl 3):57-65.
83. Lawson EE, Birdwell RL, Huang PS, Taeusch HW. Augmentation of pulmonary surfactant secretion by lung expansion at birth. *Pediatr Res* 1979;13:611-614.
84. Corbet AJ, Flax P, Alston C, Rudolph AJ. Effect of aminophyllin and dexamethasone on secretion of pulmonary surfactant in fetal rabbits. *Pediatr Res* 1978; 12:797-799.
85. Caspi E, Schreyer P, Weinraub Z, Lifshitz Y, Goldberg M. Dexamethasone for prevention of respiratory distress syndrome: Multiple perinatal factors. *Obstet Gynecol* 1981;57: 41-47.
86. Jones MD, Burd LI, Bowes WA, Battaglia FC, Lubchenco LO. Failure of association of premature rupture of membranes with respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1975;292:1253-1257.
87. Kenny JD, Adams JM, Corbet AJS, Rudolph AJ. The role of acidosis at birth in the development of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1976;58:184-191.

- 88.** Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome and its management. In: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of The Fetus and Infant. Ed. Fanaroff AA, Martin RJ. Fifth Edition, Mosby Year Book, St Louis, Missouri, 1992: 810-20.
- 89.** Holm BA, Waring AJ. Designer surfactants. Clin Perinatol 1993; 20: 813-29.
- 90.** OSÝRÝS Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant- the judgement of OSIRIS. Lancet 1992; 340: 1363-9.
- 91.** Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, et al. A Multicenter Randomized Masked Comparison Trial of Synthetic Surfactant Versus Calf Lung Surfactant Extract in the Prevention of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Pediatrics 1997; 100: 39-50.
- 92.** Soll Rf. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. In: Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
- 93.** 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.
- 94.** Verder H, Albertsen P, Ebesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns less than 30 weeks' gestation. Pediatrics 1999; 103: e24
- 95.** Lee KS, Dunn MS, Fenwick M, et al. A comparison of underwater bubble continuous positive airway pressure with ventilator-derived continuous positive airway pressure in premature neonates ready for extubation. Biol Neonate 1998;73:69-75.
- 96.** 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.
- 97.** Spitzer AR, Butler S, Fox WW. Ventilatory response of combined high frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation for the rescue treatment of severe neonatal lung disease. Pediatr Pulmonol 1989;7:244-250.
- 98.** Clark RH, Gertsmann DR, Jobe AH, et al. Lung injury in neonates: Causes, Strategies for prevention, and long-term consequences. J Pediatr 2001;139:478-486.



99. Donn SM, Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. *Respir Care* 2003;48:426-439.
100. Donn SM, Sinha SK. Never techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatal* 2002;7:401-407.
101. 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.
102. Alkharfy TM. High-frequency ventilation in the management of very-low-birth-weight infants with pulmonary hemorrhage. *Am J Perinatol* 2004;21:19-26.
103. 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.
104. Golgsmith JP, Karotkin EH. *Assisted Ventilation of the Neonate*. Golgsmith JP, Karotkin EH (editörler.) 4. baskı. W.B. Saunders compain, Philadelphia, 2003'den uyarlanmıştır.
105. 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.
106. Richard E. Behrman, MD., Robert M. Kliegman MD., Hal B. Jenson MD. *Nelson textbook pediatrics*, 17 th edition;2008:580.
107. 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.
108. Neil N. Finner, M.D., Waldemar A. Carlo, M.D., Michele C. Walsh, M.D., Wade Rich R.R.T, C.C.R.C., Marie G. Gantz for the NICHD Neonatal Research Network and the SUPPORT Study Group. Early CPAP Versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970-79.

- 109.** Marioaugusto Rojas, Juan Manuel Lozano, Maria Ximena Rojas, Matthew Laughon, Carl Lewis Bose, Martin Alonso Rondon, Laura Charry, Jaime Alberto Bastidas, Luis Alfonso Perez, Vatherina Rojas, Oscar Ocvale, Luz Astrid Celis, Jorge Garcia-Harker and Martha Lucia Raramillo. Very Early Surfactant Without Ventilation in PRemature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A randomized, Contralled Trial. *Pediatrics*;2009:123-37.
- 110.** Fabrizio Sandri, Richard Plavka, Umberto Simeoni, On Behalf of The CURPAP Advisory Board. The CURPAP Study: A International Randomised Contralled Trial to Evaluate The Efficaty of Combining PropHylactic Surfactant And Early Nasal Continuous Positive Airway ressure In Very Preterm Infants. *Neonatology* 2008;94:60-62.
- 111.** Henrik Verder, M.D., Beng Robertson, M.D., Gorm Greisen, M.D., Finn Ebbesen, M.D., Per Albertsen, m.d., For tthe Danisd-Swedish Multicenert Study Group. Surfasant Therapy And Nasal Continuous Positive Airway Pressure For Newborns With Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-55.
- 112.** Colin J. Morley, M.D., Peter G. Davis, M.D, Lex W. Doyle, M.D., luc.P. Brion. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-8.
- 113.** Henrik Verder, Kajsa Bohlin, Jens Kamper, Robert Lindwall, Baldvin Jonsson. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2009;98:1400-08.
- 114.** Carlo Dani, Giovanna Bertini, Marco Pezzati, Alessandra Cecchi, Cosimo Caviglioli and Firmino F. Rubatelli. Earyl Extubation nad Nasal Continious Positive Airway Pressure After Surfactan Treatment for Respiratory Disters Syndrome Among Preterm Infants <30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* 2004;113:560-63.
- 115.** Angela Kribs, Anne Vierzig, Christop Hünseler, Frank Eifinger, Lars Welzing, Hartmu Stützer, Bernhard Roth. Early surfactant in spontaneously breathing with

nCPAP in ELBW infants-a single centre four year experience. *Acta Paediatrica* 2008;97:293-98.

116.110. M Meyer, L. Mildenhall and M Wong. Outcomes for infants weighing less than 1000 grams cared for with a nasal continuous positive airway pressure-based strategy. *J. Paediatr Child Health* 2004;40: 38-41.

117. Kajsa Bohlin, Baldevin Jonson, Ann-Sofi Gustafsson, Mats Blennow. Continuous Positive Airway Pressure and Surfactant. *Neonatology* 2008;93:309-15.

118. Christian P Speer, Olaf Gefeller, Peter Groneck, Edgar Laufkötter, Claudia Roll, Ludwing Hansler, Karsten Harms, Egbeith Herting, Herbert Boenisch, Jürgen Windeler, Beng Robertson. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1995;72:8-13.

119. Collen Ann Malloy, Pamela Nicoski, Jonathan K. Muraskas. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica* 2005;94:779-84.

120. Menizheh Mostafa Gharehbaghi, Seddigheh Hossein Pour Sakha, Mortaza Ghojzadeh and Farahnaz Firoozi. Complications among Premature Neonates Treated with Beractant and Poractant Alfa. *Indian Journal of Pediatrics* 2010;77(7):751-54.

121. Rangasamy Ramanathan, M.D., Maynard R. Rasmussen, M.D., Dale R. Gerstmann, M.D., Neil Finner, M.D., Krishnamurthy Sekar, M.D., and The North American Study Group. A Randomized, Multicenter Masked Comparison Trial of Poractant(Curosurf) Versus Beractant (Survanta) in The Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology* 2004;21(3):109-18.

122. Rangasamy Ramanathan et al. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *Journal of Perinatology* 2006;26:51-56.

**123.** Davit G. Sweet, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Mmikko Hallman, Eren Ozek, Richard Plavka, Ola D. Saugstad, Umberto Simeoni, Christian P. Speer, Henry L. Halliday. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants-2010 Update. *Neonatology* 2010;97:402-17.

## ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Van'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Van ve Kastamonu Bozkurt'da tamamladı. Lise öğretimini ise Van'da bitirdi. 2006 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2006 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasına başladı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.