



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ



**PREMATÜRE YENİDOğANLARDA
PROFİLAKTİK SURFAKTAN İLE ERKEN
(KURTARMA) SURFAKTAN UYGULAMASININ
ETKİNLİğİNİN VE NEONATAL SONUÇLAR
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Meliha AKÖREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA/2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA
PROFİLAKTİK SURFAKTAN İLE ERKEN
(KURTARMA) SURFAKTAN UYGULAMASININ
ETKİNLİĞİNİN VE NEONATAL SONUÇLAR
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Meliha AKÖREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Mustafa Kurthan MERT

ADANA/2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürite Tanımı	3
2.1.1. Prematürite İnsidansı	3
2.1.2 Preterm Doğumla İlgili Risk Faktörleri	4
2.1.3. Prematüre Bebeğin Sorunları	5
2.2. Respiratuar Distres Sendromu	6
2.2.1. İnsidans	7
2.2.2. Etiyoloji	8
2.2.3. Patoloji	8
2.2.4 Patofizyoloji	9
2.2.5. Klinik	11
2.2.6. Tanı	12
2.2.7. Ayırıcı Tanı	13
2.2.8. Tedavi	14
2.2.8.1 Sürfaktan tedavisi	16
2.2.8.2. Ventilasyon Stratejileri	21
2.2.9. Respiratuar Distres Sendromunun Önlenmesi	22
2.2.10. Respiratuar Distres Sendromu Komplikasyonları	22
2.2.10.1. Bronkopulmoner Displazi	22
2.2.10.2. Prematürite retinopatisi	28
2.2.10.3. Patent ductus arteriozus (PDA)	32
2.2.10.4. İntraventriküler kanama (İVK)	33

2.2.10.5. Pulmoner hava kaçakları.....	35
2.2.10.6. Nekrotizan Enterokolit.....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:.....	39
3.2. Çalışmada İncelenen Parametreler:.....	39
3.3. Tanımlar:	39
3.4. İstatiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	73
EKLER	74
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	74

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yoluma ışık tutan, Pediatri temel ilke ve değerlerini aşılayarak çocuk hekimliğinin yaklaşımı, değerlendirmesi ve takibi ile tıp alanında eşsiz bir bölüm olduğunu bizlere öğreten, yaşamımda izlerine hep rastlayacağım Prof. Dr. Ümit ÇELİK'e,

İnsan hayatının ilk dakikalarına dokunan, minicik kalplerin atmasında büyük emeği olan; sevgisini, zamanını onlardan hiçbir zaman esirgemeyen; bilgisi, iş disiplini ve candan yaklaşımı ile hep yanımda hissettiğimiz, yenidoğanın ilk gününden tezimin son gününe kadar kendisinden sürekli bir şeyler öğrendiğim, duruşu ve çalışkanlığı ile tanımaktan mutluluk duyduğum değerli tez hocam Uzm. Dr. M. Kurthan MERT'e,

Özverisi, desteği ile aileden biri olduğumuzu bize hissettiren; sağduyulu yaklaşımı ile ne zaman bir problemimiz olsa çözmemizde yardımcı olan, mesleki anlamda gelişmemiz için yeni pencereler açmamızda öncülük eden; bilgisi, hastalara olan yaklaşımı ve mesleki disiplini ile her zaman örnek alacağım Doç. Dr. Orkun TOLUNAY'a,

Asistanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum için mutlu olduğum, eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ ve Dr. Öğr. Gör. Defne AY TUNCEL'e,

İş disiplini, azmi ve bilgisi ile kendisinden çok şey öğrenme fırsatı bulduğum, eğitimimizde çokça emeği olan sevgili hocam Doç. Dr. Selvi GÜLAŞI'ya,

Pediatri asistanlık sürecinde iyi ki yollarımızın kesiştiği yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Gülbaran KONCAK, Dr. Songül UZGELİR, Dr. Erdi Ç. DAĞDELEN, Dr. Ali Rıza UZGELİR, Dr. Handan ŞAHAN, Dr. Gülcan GÜCER HABİP ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarına minnettar olduğum, sevgilerini ve desteklerini her zaman kalbimde hissettiğim annem Asiye AKÖREN'e, babam A.Cabbar AKÖREN'e ve canım kardeşim Merve AKÖREN'e çok teşekkür ederim.

KISALTMALAR

RDS	: Respiratuar distres sendromu
IVF	: İnvitro fertilizasyon
GH	: Gestasyonel hafta
NEK	: Nekrotizan enterokolit
ROP	: Prematüre retinopatisi
C/S	: Sezaryen-seksiyo
PPROM	: Uzamış erken membran rüptürü
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
SP	: Surfactan protein
YDGT	: Yenidoğanın geçici takipnesi
MAS	: Mekonyum aspirasyon sendromu
TGF	: Transforming growth factor
IL	: İnterlökin
ESTHER	: Echography- guided surfactan therapy
GBS	: Grup B streptokok
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: Continuous positive airway pressure
PEEP	: Positive end expiratory pressure
PIP	: Peak inspiratory pressure
FiO2	: Fraksiyone oksijen
INSURE	: Intubation-surfactan- extubation
LISA	: Less invasive surfactan administration
MV	: Mekanik ventilatör
EKG	: Elektrokardiyografi
İNO	: İnhale nitrik oksit
FDA	: Amerika gıda ilaç dairesi
DPCC	: Dipalmitoil fosfatidil kolin
FRK	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
MIST	: Minimal invasiv surfactan therapy
LMA	: Laringeal maske

IVH	: İnvaventrüköler hemoraji
HF	: High-flow
NIPPV	: Non-invasive positive pressure ventilation
PVL	: Pressure limited ventilation
VTV	: Volume targed ventilation
IGF	: Insulin growth factor
VEGF	: Vasculer endotel growth factor
PDA	: Patent duktus arteriozus
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
SOD	: Superoksid dismutaz
RLF	: Retinolental fibroplazi
EPO	: Eritropoetin
TPN	: Total parenteral nutrisyon
ICROP	: Internal classification of ROP
TRD	: Traksiyonel retina dekolmanı
DA	: Doğum ağırlığı
PMA	: Postmenstrual age
ANP	: Atrial natriüretik peptid
BNP	: Brain natriüretik peptid
EEG	: Elektroensefalografi
PİA	: Pulmoner interstisyel amfizem
ETT	: Endotrakeal tüp
MAP	: Ortalama havayolu basıncı
HFOV	:High frequency oscilation ventilation
GİS	:Gastrointestinal sistem
UMR	:Uzamış membran rüptürü
DM	:Diabetes mellitus

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1** : RDS akciğeri, havalanma azlığı mevcut, granüler görünüm ve hava bronkogramları mevcut (Medscape RDS)13
- Şekil 2** : RDS akciğeri, her iki hemotoraks tamamen opaklaşmış görünümde (Radiopedia RDS)13
- Şekil 3** : RDS akciğeri, yaygın buzlu cam görünümü, hipoaerasyon alanları ve multipl hava bronkogramları mevcut (learningradiology.com RDS).....13



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. <i>Preterm doğumun belirlenebilir nedenleri</i>	5
Tablo 2. <i>Prematürite sorunları</i>	6
Tablo 3. <i>Ülkemizde kullanılan surfaktan çeşitleri ve özellikleri</i>	20
Tablo 4. <i>BPD sınıflaması</i>	23
Tablo 5. <i>Eski ve Yeni BPD sınıflaması.....</i>	25
Tablo 6. <i>Modifiye Bell Kriterleri</i>	37
Tablo 7 <i>SNAPPE-2 skorlaması</i>	42
Tablo 8. <i>APGAR skorlaması</i>	43
Tablo 9. <i>Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri</i>	44
Tablo 10. <i>Çalışmaya alınan hastaların doğum ve doğum sonrası erken klinik verileri.</i>	46
Tablo 11. <i>Çalışmaya alınan hastaların maternal özelliklerinin karşılaştırılması.....</i>	48
Tablo 12. <i>Çalışmaya alınan hastaların surfaktan uygulama doz, şekil ve klinik sonuçları</i>	50
Tablo 13. <i>Çalışmaya alınan hastaların solunum destek verileri</i>	52
Tablo 14. <i>Çalışmaya alınan hastaların klinik sonuçları.</i>	54

ÖZET

Prematüre Yenidoğanlarda Profilaktik Sürfaktan ile Erken (Kurtarma) Sürfaktan Uygulamasının Etkinliğinin ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Amaç: Respiratuar Distres Sendromu tanısı almış 26⁰-32⁰ gestasyon haftası arasında doğan prematüre yenidoğanlarda profilaktik (doğumdan sonraki ilk 30 dk içinde) ve erken kurtarma (doğumdan sonraki ilk iki saat içinde) endotrakeal surfaktan tedavisi uygulanan hastalarda surfaktan tedavisinin klinik etkinliği ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 1 Kasım 2019- 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören 26-32 GH arasında doğan Respiratuar Distres Sendromu tanısı almış preterm hastalar dahil edildi. Retrospektif tanımlayıcı çalışma olarak dizayn edilen çalışmada kullanılan hasta verileri hasta dosyaları taranarak derlendi.

Bulgular: Çalışmaya 78 hasta dahil edildi. Profilaktik grupta ortalama gestasyon haftası 28,0±1,4 hafta, doğum ağırlığı 1138,2± 231,4 gr iken erken kurtarma grubunda gestasyon haftası ortalama 28,7±1,6 hafta, doğum ağırlığı 1199,8±216,1 gr idi. Gestasyon haftası açısından sınırdan anlamlı farklılık gözlemlendi. Gruplar arasında ilk doz surfaktan dozu açısından anlamlı fark yokken toplam doz surfaktan profilaktik grupta anlamlı olarak yüksekti (225 mg/kg'a karşın 200 mg/kg). Mükerrer surfaktan uygulanan hasta sayısı profilaktik grupta 14 (%14) iken erken kurtarma grubunda 6 (%14) hastaydı, fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. İlk hafta ekstübasyon başarısızlığı profilaktik grubunda 10 (%29) hastada, erken kurtarma grubunda 13 (%30) hastada görüldü, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Profilaktik grubunda 31 (%91) hastada invaziv MV gereksinimi olurken, erken kurtarma grubunda 36 (%82) hastada invaziv MV gereksinimi olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Noninvaziv MV süresi profilaksi grubunda ortalama 406,5±335,9 saat, erken kurtarma grubunda ortalama 413,3±369,9 saattir; gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Pnömotoraks profilaksi grubunda 3 (%9) hastada, PİA 1 (%3) hastada gözlenirken, erken kurtarma grubunda hiçbir hastada pnömotoraks ve PİA gözlenmedi. Gruplar arasında hava kaçağı sendromları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Profilaktik grupta 11 hastada (%32) PDA, erken kurtarma grubunda 16 (%36) hastada PDA mevcuttu. PDA gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. BPD profilaktik grubunda 16 (%47) hastada, erken kurtarma grubunda 22 (%50) hastada görülmüş olup gruplar arasında BPD açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Profilaktik grubunda mortalite sayısı 6 (%18) iken erken kurtarma grubunda mortalite sayısı 5 (%11) idi ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi. Pulmoner hemoraji, İVH, NEK ve kan dolaşımı enfeksiyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Preterm bebeklerde RDS tedavi zamanlaması prognozu belirleyen önemli parametrelerden biridir. Çalışmamızda profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavileri arasında klinik seyir, RDS komplikasyonları ve mortalite açısından anlamlı fark bulunmadığı gösterildi. Profilaktik ve erken kurtarma RDS tedavisinin klinik sonuçlarının karşılaştırılacağı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prematürite, Respiratuar Distres Sendromu, Surfactan



ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Prophylactic Surfactant and Early (Rescue) Surfactant Administration on Neonatal Outcomes in Premature Newborns

Objective: It was aimed to compare the clinical efficacy and neonatal outcomes of surfactant treatment in patients who were treated with prophylactic (within the first 30 minutes after birth) and early rescue (within the first two hours after birth) endotracheal surfactant treatment in premature newborns born between 26⁰ and 32⁰ weeks of gestation diagnosed with Respiratory Distress Syndrome.

Material and Methods: Our study included preterm patients diagnosed with Respiratory Distress Syndrome, born between 26-32 GWs, who were hospitalized in Adana City Training and Research Hospital, Pediatrics Clinic, Neonatal Intensive Care Unit, between 1 November 2019 and 31 August 2021. The patient data used in the study, which was designed as a retrospective descriptive study, was compiled by scanning patient files.

Results: 78 patients were included in the study. In the prophylactic group the mean gestation week was 28.0±1.4 weeks and the birth weight was 1138,2± 231,4; in the early rescue group the average gestation week was 28.7±1.6 weeks, the birth weight was 1199,8±216,1 gr. A borderline significant difference was observed in terms of gestational week. While there was no significant difference between the groups in terms of the first dose of surfactant, the total dose of surfactant was significantly different higher in the prophylactic group (225 mg/kg vs. 200 mg/kg). The number of patients who underwent repeated surfactants was 14 (14%) in the prophylactic group and 6 (14%) in the early recovery group, the difference was statistically high. Extubation failure in the first week was seen in 10 (29%) patients in the prophylactic group and in 13 (30%) patients in the early rescue group. There was no significant difference between the groups. While 31 (91%) patients in the prophylactic group required invasive MV, 36 (82%) patients in the early rescue group required invasive MV, and there was no statistically significant difference between the groups. The mean duration of noninvasive MV was 406.5 ± 335.9 hours in the prophylaxis group and 413.3±369.9 hours in the early rescue group; there were no significant statistical differences between the groups. Pneumothorax was observed in 3 (9%) patients, PIA was observed in 1 (3%) patient in the prophylaxis group, and pneumothorax and PIA were not observed in any patient in the early rescue group. No significant difference was observed between the groups in terms of air leak syndromes. PDA was present in 11 (32%) patients in the prophylactic group and 16 (36%) patients in the early rescue group. There was no significant difference between PDA groups. BPD was seen in 16 (47%) patients in the prophylactic group and in 22 (50%) patients in the early rescue group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of BPD. While the mortality rate was 6 (18%) in the prophylactic group, the mortality rate was 5 (11%) in the early rescue group, and there was no statistically significant difference between the groups. No significant difference was observed between the groups in terms of pulmonary hemorrhage, IVH, NEC and bloodstream infection.

Conclusion: The timing of RDS treatment in preterm infants is one of the important parameters determining the prognosis. In our study, it was shown that there was no significant difference between prophylactic and early rescue surfactant

treatments in terms of clinical course, RDS complications and mortality. Prospective randomized controlled studies are needed to compare the clinical outcomes of prophylactic and early rescue RDS treatment.

Keywords: Prematurity, Respiratory Distress Syndrome, Surfactant



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Respiratuar Distres Sendromu, çoğunlukla preterm bebeklerde görülen akciğerlerin immatüritesi ve endojen surfaktan eksikliğinden kaynaklanan bir solunum sıkıntısı sendromudur. Respiratuar Distres Sendromu, prematüre bebeklerde en sık rastlanan solunum problemi olup preterm doğum ile ilişkili en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Surfaktan %80-90'ı lipit, %10-12'si protein ve %2'si karbonhidrat içerikli kompleks bir maddedir. Ana maddeleri dipalmitoilfosfatidilkolin (lesitin), Surfaktan protein A, B, C ve kolesteroldür. Tip 2 alveol hücreleri tarafından bu maddeler üretilir ve depolanır. Bu yüzey aktif madde, ekspiryum sonunda küçük hava yollarının ve alveollerin yüzey dirençlerini azaltarak alveolün kapanarak kollabe olmasını engeller. Gestasyonel yaş büyüdükçe doğru orantılı olarak surfaktan yapımı da artmaktadır. Surfaktan, 35-36. gestasyonel haftada aktif solunum için yeterli düzeye ulaşmaktadır. Gebelik haftası küçüldükçe ve DA (doğum ağırlığı) azaldıkça RDS (Respiratuar distres sendromu) görülme sıklığı artmaktadır (1,2).

Respiratuar Distress Sendromu gelişme riski bulunan prematüre bebeklerde profilaktik surfaktan yaklaşımı doğum salonunda başlamaktadır. Profilaktik surfaktan uygulaması, doğum odasında neonatal resüsitasyonun ilk ve temel aşamalarından sonra (bebeğe pozisyon verilmesi, havayolunun açılması, bebeğin kurulanması, ısıtılması) hayatın ilk 30 dakikası içinde çeşitli yöntemlerle ekzojen surfaktan verilmesidir. Profilaktik uygulama özellikle 26 gestasyonel haftadan daha küçük bebekler için akılda tutulmalıdır; bu grupta RDS gelişme olasılığı immatürite sebebiyle çok yüksek olduğundan profilaktik surfaktan uygulamasının olası RDS komplikasyonlarını önleyeceği ve klinik prognoza olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir (1-4).

Selektif surfaktan replasmanında ise surfaktan tedavisi RDS kliniği varlığında ve RDS'nin radyolojik bulguları saptanan ve solunum sıkıntısı semptomları bulunan, surfaktan gereksinimi olan bebeklere uygulanmakta ve böylece gereksiz surfaktan uygulamasının önüne geçilebilmektedir, selektif uygulama erken (< 2 saat) kurtarma ve geç (> 2 saat) kurtarma olarak kendi içinde uygulama zamanlarına göre ikiye ayrılmaktadır. Profilaktik ve selektif surfaktan uygulamalarının birtakım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Solunum yetmezliği tablosu oluşmadan önce yapılan profilaktik surfaktan replasmanı ventilatör gereksinimini ve buna bağlı akciğerlerin

barotravmaya maruziyetini, mekanik ventilatöre bağı gelişen komplikasyonları azaltmaktadır. Aynı zamanda bu uygulama ile surfaktan sıvı dolu akciğerlere daha homojen dağılabilmekte ve daha az akciğer hasarı ile tedaviye daha olumlu yanıt alınmasına neden olmaktadır (1-4).

Her ne kadar daha az invaziv surfaktan uygulama yöntemlerinin preterm bebeklerde prognozu olumlu etkilediğı ortaya konmuş olsa da bu işlemlerin konuda deneyimli uygulayıcılar tarafından uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle profilaktik surfaktan uygulaması fazladan invaziv girişim yapılmasına neden olmakta, gereksiz entubasyona ve surfaktan kullanımına yol açabilmektedir. Günümüzde antenatal kortikosteroid uygulamaları, prematürelerde doğum salonunda profilaktik CPAP (Continuous positive airway pressure) ile stabilizasyon ve RDS bulguları olan bebekte erken kurtarma surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması ile birlikte profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliğı neredeyse ortadan kalkmış gibi görünmektedir. Profilaktik surfaktan antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelerde veya stabilize etmek için doğum salonunda entubasyon gereken prematürelerde önerilir (4).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü 1993 yılında bebekleri gebelik haftasına göre sınıfladı, 37 gestasyonel hafta ya da 259 gün daha öncesinde doğan bebekler “prematüre” olarak adlandırıldı, 32 GH (gestasyonel hafta) altı doğan bebekler çok preterm, 28 GH altı doğan bebekler ise aşırı preterm olarak tanımlandı. Bebekleri sınıflamada sadece gebelik yaşı değil doğum ağırlığı da klasifikasyonda kullanıldı, 2500 gram altında doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı olarak kabul edilmekteydi. Doğum sonrası gelişen komplikasyonlar açısından incelendiğinde en riskli grup 28 hafta ve 1000 gram altı doğan bebeklerdi. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre sınıflandırma şu şekilde yapılmaktadır (5,6):

Gestasyon haftasına göre sınıflama:

- ❖ Geç preterm bebek : 34-37 gestasyon haftasında doğanlar
- ❖ Orta preterm bebek : 32-34 gestasyon haftasında doğanlar
- ❖ Çok erken preterm bebek : 32 gestasyon haftasından önce doğanlar
- ❖ Aşırı preterm bebek : 28 gestasyon haftasından önce doğanlar

Doğum ağırlığına göre sınıflama:

- ❖ Düşük doğum ağırlıklı bebek : Doğum ağırlığı 2500 gram altı
- ❖ Çok düşük doğum ağırlıklı bebek : Doğum ağırlığı 1500 gram altı
- ❖ Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek : Doğum ağırlığı 1000 gram altı

2.1.1. Prematürite İnsidansı

Dünya genelinde, erken doğum insidansının yaklaşık yüzde 11 (Avrupa'nın bazı bölgelerinde yüzde 5 ile Afrika'nın bazı bölgelerinde yüzde 18 aralığında) olduğu tahmin edilmektedir ve her yıl yaklaşık 15 milyon bebek preterm olarak dünyaya gelmektedir. Bu erken doğumlar incelendiğinde preterm doğumların yüzde 84'ü 32-36 gestasyonel haftada, yüzde 10' u 28- 32 gestasyonel haftada ve yüzde 5'i 28 gestasyonel haftadan önce olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl yaklaşık 550.000 bebek preterm doğmakta ve bu da bütün canlı doğumların yaklaşık yüzde 10'una

tekabül etmektedir preterm yenidoğanların yüzde 3'ü de 34 gestasyonel haftadan önce doğmaktadır (7). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı araştırmalara göre ülkemizde preterm yıllık doğum oranı %15,6 olarak raporlanmıştır (8).

2.1.2 Preterm Doğumla İlgili Risk Faktörleri

Preterm doğum, tüm doğumların yaklaşık %12'sini kapsamakta olan ciddi bir obstetrik problemdir (9). Erken doğumun artık enfeksiyon veya inflamasyon, uteroplakental iskemi veya hemoraji, uterin aşırı distansiyon, stres faktörleri ve diğer immünolojik aracılı süreçler dahil olmak üzere birçok mekanizma tarafından indüklenen bir sendrom olduğu düşünülmektedir. Genellikle erken doğumun sebebi araştırıldığında kesin bir mekanizma bulunamaz; bu sebeple, erken doğumla ilişkili faktörler, erken doğumun kesin nedenini bulmak için değil, erken doğumun oluşma mekanizmasını açıklayabilmek için araştırılmıştır.

Maternal demografik özellikler, annenin nutrisyonel durumu, hamilelik sürecinin nasıl geçtiği, mevcut hamilelik özellikleri, annenin psikolojik özellikleri, gebelik sürecinde maruz kalınan olumsuz davranışlar, enfeksiyon, uterin kontraksiyonlar, servikal uzunluk, annenin ve bebeğin sahip olduğu kalıtsal biyolojik ve genetik belirteçler dahil olmak üzere erken doğumla ilişkili birçok maternal veya fetal özellik vardır (10).

Tablo 1. *Preterm doğumun belirlenebilir nedenleri (11).*

Öykü ve maternal özellikler	Mevcut gebeliğe bağlı özellikler
Annenin 35 yaşından büyük veya 18 yaşından küçük olması	Maternal anemi
İki gebelik arasında altı aydan kısa aralık olması	Antenatal kanama öyküsü
Abort öyküsü	IVF (invitro fertilizasyon) gebelik
Annenin prematüre doğmuş olması	Çoğul gebelik olması
Annede kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olması	Plasental yetmezlik veya plasenta previa öyküsü
Annenin sigara kullanımı, maruziyeti	Polihidramnion
Uterin malformasyon	Oligohidramnion
Servikte polip varlığı	Enfeksiyon geçirme öyküsü
Sosyoekonomik düzeyin düşük ve kötü olması	Preterm doğum eylemi
Malnutrisyon	Kısa serviks (32 GH öncesi serviks uzunluğunun <25 mm olması)
Annenin stres etmenlerine maruziyeti	İlk trimesterde ikiz eşi kaybı

2.1.3. Prematüre Bebeğin Sorunları

Preterm doğumlardan sonra görülen doğum sonrası komplikasyonlar, term doğumlara kıyasla daha fazladır. Doğum salonunda ileri resusitasyon gereksinimi ve oranı preterm bebeklerde terme kıyasla daha fazladır (12). Solunumsal problemler, apne, hipoglisemi, sepsis, sarılık, ısı disregülasyonları, beslenme sorunları, ventrikül içi kanamalar ve hatta ölüm görülebilecek olası prematürite komplikasyonlarındandır ve pretermelerde term bebeklere göre 7 kat daha fazla oranda görülmektedir (13,14).

Tablo 2. Prematürite sorunları (13,14).

Prematürite Sorunları	
Respiratuar distres sendromu	NEK (Nekrotizan enterokolit)
Yenidoğanın geçici takipnesi	Beslenme problemleri
Pnömoni	Uzun süreli hastane yatışları, rehospitalizasyon
Bronkopulmoner displazi	Anemi
Apne	İntraventriküler hemoraji
Hipoksi	Nörolojik gelişimde bozukluk
Termoregülasyon bozukluğu	Periventriküler lökomalazi
Hipotermi	Psikososyal gelişimde bozukluk
Hipoglisemi	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
Hiperbilirubinemi	Düşük zeka puanı
Enfeksiyonlar	Nörokognitif gelişimde gerilik
Sepsis	Majör nörolojik sekel gelişimi
ROP (Prematüre retinopatisi)	Dil gelişiminde gerilik

2.2. Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distress sendromu, çoğunlukla preterm bebeklerde görülen ve solunum sıkıntısı bulgularıyla karakterize bir durumdur. RDS, surfaktan isimli yüzey aktif maddenin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (15). Surfactan, lipoprotein kompleks yapısında alveollerin iç yüzeyini kaplayarak yüzey gerilimini azaltan bir maddedir. Esas işlevi ekspiryum sonunda alveolar kollapsı ve atelektaziye önlemek, pulmoner kompliyansı azaltmaktır (16).

RDS, 1903 yılında Hochheim isimli araştırmacı tarafından doğumdan kısa süre sonra ölen iki yenidoğanın akciğer zarlarını incelendiğinde olağandışı yapılar olduğunu fark etmesi ile betimlendi. Bundan yaklaşık 60 yıl sonrasında Johnson ve Meyer yaptıkları otopsiler sonucunda akciğerdeki gaz alışverişini bozan histolojik ve patolojik

protein içerikli yapıları “hiyalen membran” olarak tanımladılar. 1959 yılına gelindiğinde bir grup patolog ve pediatrist bir araya gelerek “İdiopatik yenidoğanın respiratuar distress sendromu” tanımında uzlaştılar. Fakat etkili bir tedavi o yıllarda henüz keşfedilmediği için bu tanıyı alan hastalar doğumdan kısa süre sonra ölüyorlardı. Yapılan hayvan deneyleri sonucunda surfaktan isimli yüzey aktif bir materyalin gaz değişiminde ve yüzey gerilimini azaltmada etkili olduğu bulundu. 1959 yılına gelindiğinde Avery ve Mead isimli iki araştırmacı, pulmoner surfaktan miktarının doğum kilosu ve matüriteyle ilgili olduğunu buna ek olarak RDS ile ölen bebeklerde akciğerlerde bulunan surfaktan miktarının düşük olduğunu raporladılar. Enhorning ve Robertson 1970’li yıllara gelindiğinde preterm deneysel hayvan akciğerlerinde surfaktan tedavisinin etkili olduğunu buldular. 1980 yılında ilk kez RDS’ li bebeklerde surfaktan tedavisi uygulandı ve mortalite oranlarında önemli düşüşler kaydedildi (17-20).

RDS bulguları doğumda ya da doğumdan kısa süre sonra ve genellikle ilk 48 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular klasik olarak hipoksi ile ilişkilidir. Siyanoz, sternal ve interkostal çekilmeler, takipne ($>60/\text{dk}$ solunum) ve inleme ile karakterizedir. Klinikte kullanılan RDS tanısı için spesifik bir test yoktur, hastanın bulguları, akciğer grafisinde görülen “buzlu cam görünümü” ve hava bronkogramları RDS tanısını desteklemektedir (21).

2.2.1. İnsidans

Respiratuar distress sendromu, prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Pek çok bebekte prognoz olumlu seyretmekte, bir kısmında ise yaşamı ciddi derecede etkileyen kronik akciğer hastalıkları ve bir dizi ekstrapulmoner komplikasyonlar oluşmaktadır (22). Gebelik haftası küçüldükçe RDS insidansı artmaktadır, 28 gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerde %70- 80 arasındadır (21).

Ülkemizde RDS insidansı 2016-2017 yılında Türk Neonatoloji Derneği’nin yaptığı çalışmaya göre, 32 gestasyonel haftadan küçük bebeklerde %70,3 oranında görülmekte ve bu grupta surfaktan yapılma oranı %58,7 bulunmuş olup 28 gestasyonel hafta altında RDS insidansı %86,5 olup bu grupta surfaktan yapılma oranı %78,8 olarak

bulunmuştur. Bu bulgular, gestasyonel yaş azaldıkça RDS görülme sıklığının arttığını kanıtlamaktadır (24).

2.2.2. Etiyoloji

RDS etiyolojisi araştırıldığında multifaktöryel etmenlerin proçeste rol aldığı bulunmuştur. C/S (sezaryen seksiyö) doğum, maternal diyabet, prematürite ve çeşitli genetik varyasyonların sebep olduğu bilinmektedir (25). Normal vajinal yolla doğum sırasında doğum eylemi surfaktan yapımını indüklemektedir (26).

İleri anne yaşı, etnik köken, sezaryen doğum, erkek cinsiyet, gestasyonel diyabet varlığı, hipotermiye maruziyet, hipoksi, intrapartum asfiksi, mekonyum aspirasyon öyküsü, konjenital diyafragma hernisi, çoğul gebelik, ailesel geçmişte RDS öyküsü bulunan birey varlığı, pulmoner hipoplazi, pulmoner enfeksiyon veya pulmoner hemoraji varlığı RDS riskini arttıran durumlardır. Afrikan etnik köken, kronik veya gestasyonel hipertansiyon varlığı, antenatal kortikosteroid profilaksisi, sigara kullanımı, alkol ve narkotik kullanan anne bebeğı, PPRÖM (uzamış erken membran rüptürü) gibi durumlarda RDS riski düşük bulunmuştur (15). Annede koryoamnionit varlığı, prenatal ultrason taramasında bebekte yapısal akciğer deformasyonları saptanması, oligohidramnionoz, 34 GH altındaki gebeliklerde antenatal kortikosteroid profilaksisi uygulanmamış olması RDS gelişimi için risk faktörlerindendir (27).

2.2.3. Patoloji

RDS'li akciğer makroskopik olarak incelendiğinde akciğer sönük şekilde görölmekte ve suya bırakıldığında yüzeyde kalıp batmamaktadır. Mikroskopik olarak bakıldığında protein yapılı düzensiz hiyalin membranlar mevcuttur ancak bu RDS' ye spesifik bir bulgu değildir. Doğumdan sonraki ilk yedi gün içinde RDS'nin çeşitleri evreleri görölr. Doğumda interstisyel dokuda ve bazal membranda ödem mevcuttur. Doğumdan sonraki ilk iki saatte bronş epitel hücrelerinde nekroz gelişir, kapiller damarlarda konjesyon ve lenfatik damarlarda dilatasyon görölr. İlk 2-10 saat arasında epitel üzerinde soyulmuş pembe amorf materyal bazofilik, eozinofilik bir görünüm alır. Yaşamın 10. saatine gelindiğinde hiyalin membranlar gelişmiş olup, alveolar duktuslar şişmiş ve çökmüş haldedir. Terminal kesecikler protein ve fibrin maddesi, nükleer artıklar içerir. Bebek spontan solunum çabasıyla terminal hava keselerini genişletmeye

açmaya çalışıldığında veya PBV (pozitif basınçlı ventilasyon) yoluyla transpulmoner basınç arttığında bir baskı oluşur ve akciğer epiteline zarar verir. Bu bronkoalveolar nekroz daha sonraki zamanlarda kronik akciğer hastalıklarına zemin hazırlamaktadır. Yirmi dördüncü saate gelindiğinde onarım fazı başlar ve inflamatuvar hücreler artış gösterir. Yaşamın 5-7. gününe gelindiğinde hiyalin membranlar kaybolur fakat daha öncesine gelindiğinde 48. saatten itibaren epitel rejenerasyonu başlar. Bu aşamada hava yolları genişler ve atelektaziler oluşur. Diürez fazı gelişir 72- 96. saatler arasında ve böylece sürecin ilk aşamalarındaki ödem mobilize olur. Asinüslerdeki konjenital kapillerde bozulmaya sekonder intraduktal veya intrasakküler hemorajiler oluşabilir. Yedinci güne kadar RDS komplike değilse hiyalin membranlar kaybolur ve epitel eski haline dönmeye çalışır (15).

2.2.4 Patofizyoloji

Viabilite, fetal akciğer yapısının kanaliküler evreden sakküler evreye geçtiği 23. hafta civarlarında başlar. Akciğer maturasyonunun sakküler evresinde periferik hava yolları dilate olmaya başlar, distal hava yolları genişler ve duvarı inceler. Sürfaktan üretiminden sorumlu olan Tip 2 pnömositler olgunlaşır. Gaz değişimi bu evrede teorik olarak mümkün olabilse de gaz değişimi için gereken total yüzey alanı ve diffüzyon geçişi ventilasyon için yetersiz kalmaktadır. Alveolarizasyon ve ikincil septasyon gebeliğin 32. haftasında başlar. Bu evrede alveoller olgunlaşır ve duvarları gaz difüzyonuna uygun inceler, tüm hücreler bu evrede prolifer olmaktadır. Sürfaktan, protein ve fosfolipidlerden oluşan kompleks bir yapıdır. Matür akciğerlerde en çok bulunan aktif yüzey maddesi fosfatidilkolindir. Fosfatidilkolin, alveol üzerinde ince bir tabaka kaplayarak yüzey gerilimini düşürür. SP (sürfaktan protein) 4 çeşittir: SP A-B-C-D olarak adlandırılır. SP-A, yüzey aktif madde salgılanmasını regüle eder ve bağışıklıkta rol oynar, zamanla yapısı değişime uğramış bozulmuş surfaktanları tip 2 pnömositler içine alarak geri dönüşümü sağlar. SP-B ve SP-C, sıvı tabaka üzerinde fosfolipidlerin geri emilimi ve alveollere dağılımını sağlar. SP-B eksikliği yaşamla bağdaşmaz, lipid tabakalarını bağlamada primer rol alır. SP-D, surfaktanın geri alımı ve geri dönüşümünde rol oynar (28,29).

Sürfaktan, endoplazmik retikulumda üretilip golgi aparatından salgılanıp ve tip 2 pnömosit hücrelerinin lamellar gövdelerinde depolanmaktadır. Lamellar gövdelerden

ekstrasellüler boşluğa sekresyonun ardından surfaktan tübüler miyelinde düzenlenir, hava-su yüzeyine absorbe edilir ve lipid tabaka oluşturulur. Yüzey gerilimini azaltır. Surfaktanı oluşturan yüzey aktif maddeler, tip 2 pnömositler ve alveolar makrofajlar tarafından geri dönüşüm ile metabolize edilir (29).

Surfaktan üretimi intrauterin dönemde tip 2 pnömositlerde hipovolemi, soğuk, hipoksi, asidoz, stres gibi faktörlerden olumsuz etkilenir. Doğum sonrası dönemde yüksek düzeyde oksijen ile mekanik ventilasyon, gereğinden yüksek basınç ile oluşan barotravma, aşırı ekspanse akciğerler volutravma ile akciğer hasarları oluşur. Bu hasarlar sonucunda proinflatuar sitokin ve kemotaktik maddelerin hasarlı alana göçü ile alveol epiteli zarar görür ve buna sekonder surfaktan üretimi olumsuz etkilenir. İntrauterin dönemde fetal alveolar sıvı, Na-K-Cl kanalları ve diğer iyon taşıyıcıları yardımı ile klorür iyon salınımı takip ederek alveolar boşluğa salgılanır. Bu iyon taşıyıcıları gebeliğin doğuma yakın son dönemlerinde down regülasyona uğrayarak fetal akciğer sıvısının alveolar boşluğa transportunu azaltırlar. Doğum sırasında, adrenalin seviyesinin yükselmesi ile epitelyal sodyum kanalları ve Na-K-ATPaz'dan sodyum absorpsiyonu indüklenir. Epitelyal sodyum kanalları en çok gebeliğin son dönemlerinde aktive olur. Bu sebeple, preterm doğumlarda fetal akciğer sıvısı yeterince absorbe olamaz ve bu da pulmoner ödem ve onu takiben solunum sıkıntısı ile sonuçlanır. Periferik dokulara taşınan oksijen miktarının azalması ile anaerobik metabolizma sonucu dokularda üretilen laktik asit artar, asidoz gelişir. Akciğerler doğal ekspansiyonunu, damarsal gelişimini oluşturamaz hale gelir bunun sonucunda pulmoner hipertansiyon gelişir. Sağdan sola (pulmonerden sistemik dolaşıma) şant meydana gelir. Deoksijenize haldeki kan duktus arteriozus yolu ile sistemik dolaşıma katılarak asidoz ve hipokseminin devamını sağlar (30).

Surfaktan, alveol içindeki yüzey gerilimini sabunsu bir yüzey alanı oluşturarak azaltır, inspiryum sırasında alveolar genişlemeye izin vererek gaz alışverişini kolaylaştırır. Surfaktan, basıncı azaltarak alveollerin açılması sağlamak ve ekspiryum sonunda kapanmasını önlemek suretiyle FRK (fonksiyonel rezidüel kapasite) korunmasında rol oynar. Hipoksi, asidoz ve hiperkarbi surfaktan eksikliğinin klinik bulgularındandır. Normalde alveoller ve akciğer arasında ventilasyon-perfüzyon açısından bir denge vardır. Alveol keselerini çevreleyen pulmoner kapiller damarlar bulunur, deoksijenize kan kapillerlerden geçer, kapiller ve alveol arasında oksijen-

karbondioksit değişimi yapılır. Eğer alveol çok distandü olursa veya tam tersi kollabe olursa pulmoner kan alveolar üniteye uğramadan geçer. Bu duruma intrapulmoner şant denir, pulmoner kılcal damarlar ve alveol arasındaki oksijen değişimi kesintiye uğrar. Ventilasyon-perfüzyon dengesi bozularak hipoksemi, hiperkarbi, asidoz gelişir. Hipoksemi derinleştikçe oksijen alımı azalır, anaerobik metabolizma artışına sekonder metabolik asidoz görülür. Hipoksemi ve asidoz arttıkça pulmoner vazokonstriksiyon artar, foramen ovale ve ductus arteriozusta sağdan sola intrakardiyak şantlara neden olur. Bebek giderek hipotansif ve siyanotik hale gelir (31). Surfaktan tedavisinin profilaktik olarak veya risk altındaki bebeklere erken kurtarma tedavisi olarak verilmesinin pnömotoraksı, BPD riskini ve yenidoğan ölüm oranını azalttığını bilinmektedir (21).

2.2.5. Klinik

RDS klinik bulguları doğumda ya da doğumdan kısa süre sonra karşımıza çıkmaktadır, genellikle progresif vasıfta ve atelektaziye sekonder gelişen solunum yetmezliği bulguları ile karakterizedir. Bebek artan solunum çabası ve atelektaziyi kompanse etmeye çalışırken RDS klinik semptomları ortaya çıkacaktır. Artan solunum çabasını ve hipoksiyi takiben takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar, atelektaziyi takiben derinden gelen azalmış solunum sesleri, inspiratuar raller, siyanoz ve soluk görünüm olarak karşımıza çıkar. Normal bir bebekte bir dakikada solunum sayısı 40 ile 60 arasındadır. Takipne, solunum hızının >60 soluk/ dk olmasıdır. Takipne ile oksijen ve karbondioksit alışverişi ve oksijenizasyon arttırılmaya çalışılır. Akciğer kompliyansının azalması, pulmoner direncin yükselmesi sonucu, retraksiyon hareketi ile basınç kompanse edilmeye çalışılır (31).

Burun kanadı solunumu, solunum sırasında hava yolu direncini azaltmaya ve üst hava yolu çapını arttırmaya ve yönelik kompensatuar bir mekanizmadır. Subkostal, sternal, interkostal ve abdominal retraksiyonlar akciğer kompliyansının azaldığı ve hava yolu direncinin yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oskültasyonda kabalaşan akciğer seslerinin duyulması hava yolu direncinin arttığını gösterir. Hastayı dinleyerek hava yolu tıkanıklığının nerde olduğunu kabaca tahmin edebiliriz. Solunum sıkıntısının sebepleri çok çeşitlidir, RDS benzeri solunum bulguları MAS (mekonyum aspirasyon sendromu), YDGT (yenidoğanın geçici takipnesi), yenidoğan pnömonisinde

de bulunmaktadır ve nonspesifiktir. Preterm bebeklerde solunum sıkıntısının ayırıcı tanısını yaparken ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve radyolojik bulgular değerlendirilmelidir (27). Siyanoz, bozulmuş perfüzyonun ve doku oksijenizasyonun bir göstergesidir, kanda bulunan deoksihemoglobin düzeyi >5 gr/dL olduğunda hasta siyanotik görünür (32).

2.2.6. Tanı

RDS tanısının erken dönemde konulması ile hızla tedaviye başlamak hastanın klinik gidişatını düzeltmede ve olası komplikasyonları önlenmede büyük önem taşır. Radyolojik belirtiler, laboratuvar bulguları ve hastanın kliniği tanıda yol göstericidir. Burun kanadı solunumu, interkostal ve sternal çekilmeler, inleme, siyanotik ve soluk görünüm, takipne klinik belirtilerdendir.

RDS'li bebeklerde akciğer röntgeni, genellikle “buzlu cam” olarak adlandırılan retikülogranüler bir görünüm mevcuttur. Azalmış havalanma alanları ve hava bronkogramları görülür. Bu görünüm, bazı alveollerin atelektazisinden, bazı alveollerin genişlemesinden kaynaklanır, yaşamın ilk 24- 48 saati içinde gelişir (31). Ağır RDS vakalarında akciğer grafisinde tam opaklaşma ve beyaz akciğerler şeklinde görülür (30). RDS tanısında akciğer röntgeni düşük maliyetli, hızlı ve kolay tekrarlanabilir bir yöntem olsa da akciğer ultrasonografisi de tüm bu özellikleri taşır ve radyasyon içermez. ESTHER (Echography guided surfactant therapy) ultrason eşliğinde RDS kliniğinin değerlendirilmesi sonucu surfaktan gerekliliğine karar vermeyi sağlayan yeni bir yöntem ortaya çıkmıştır (34).

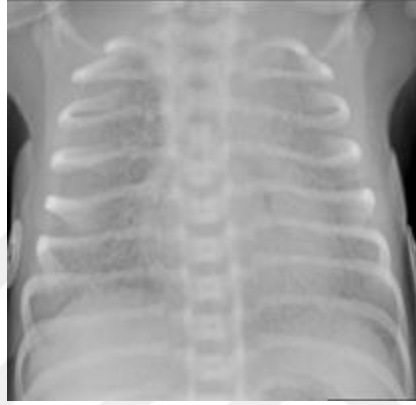
Son yıllarda yapılan araştırmalarda TGF- β 1' in (transforming growth faktör) farklı hücre dizilerini düzenleme ve ayırt etmede rol oynayan bir sitokin olduğu bulunmuştur. Çeşitli kronik ve akut akciğer hasarlarında bu sitokin rol oynar ve inflamasyon varlığında aşırı yükselir. Tanıda ve prognostik tahminde kullanılabilir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 (interlökin-6) da akciğer hasarında yüksek düzeyde bulunmuştur (25). TGF- β 1 normalde inflamasyonu sınırlamakta ve doku hasarı tamirinde rol almaktadır. Bronkopulmoner displazi gibi kronik akciğer hasarı olan bebeklerde hava yolu sekresyonlarında maddenin yüksek oranda bulunduğu bilinmektedir (33).



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

Şekil 1 : RDS akciğeri, havalanma azlığı mevcut, granüler görünüm ve hava bronkogramları mevcut (Medscape RDS)

Şekil 2 : RDS akciğeri, her iki hemitoraks tamamen opaklaşmış görünümde (Radiopedia RDS)

Şekil 3 :RDS akciğeri, yaygın buzlu cam görünümü, hipoaerasyon alanları ve multipl hava bronkogramları mevcut (learningradyology.com RDS)

2.2.7. Ayırıcı Tanı

RDS nonspesifik solunum sistemi bulguları içermektedir. Ayırıcı tanıda: YDGT, mekonyum aspirasyon sendromu, pulmoner hipertansiyon pnömotoraks, GBS (Grup B hemolitik streptokok) pnömonisi, kalp yetmezliği, hipoksik iskemik ensefalopati, beslenmeye sekonder aspirasyon yer almaktadır (15).

YDGT, fetal alveolar sıvının postnatal dönemde emiliminde oluşan problemden kaynaklanır. Çoğunlukla sezaryen doğum sonrası görülmektedir. Takipneik solunum, siyanotik görünüm ve artmış burun kanadı solunumu ile prezentedir. Genellikle yaşamın ilk 48 saatinde spontan düzelir, bebeklerin bir kısmında oksijen desteği gerekebilir (36).

Grup B hemolitik streptokok pnömonisi radyolojik görüntüsü RDS ile karışmaktadır, bu yüzden RDS bulguları olan bir akciğer grafisi olan bebekte GBS enfeksiyonu ekarte edilene kadar ampirik antibiyotik tedavisi önerilir. RDS ile GBS

ayırıcı tanısında anamnez, klinik bulgular, laboratuvar değerleri ve radyoloji bulguları yardımcı olmaktadır.

Kardiyak defektler (siyanotik konjenital kalp hastalıkları, aritmi), göğüs duvarı anomalileri veya mediastinal kitleler, nöromusküler hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Koanal atrezi, trakeobronşial darlık, laringeal stenoz, hemanjiom, nazal darlık, vokal kord paralizi gibi anatomik üst hava yolu defektleri de RDS ile karışabilmektedir, ayırıcı tanıda düşünülmelidir (29).

Mekonyum aspirasyon sendromu, bebeğin doğum sırasında mekonyum partiküllerini aspire etmesi sonucu oluşur. Çoğunlukla term ve geç pretermelerde görülür. Term bebeklerin %5-30'unda, geç pretermelerin ise %2-10'unda görülmektedir. Kliniği solunum sıkıntısı bulguları ile karakterizedir. Listeria'nın başrolde olduğu enfektif bir komponentinin olduğunu da düşünülmektedir. Pulmoner hipertansiyona kadar ilerleyen surfaktan yıkımına bağlı sekonder yetersizliğin de görülebildiği ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (36).

2.2.8. Tedavi

RDS, temel olarak surfaktan eksikliğinden kaynaklanan klinik bir durumdur. Medikal alanda gelişmeler ve ilerleyen teknoloji sonucu ekzojen surfaktan tedavisinin keşfi, RDS komplikasyonlarında ve prognozda pozitif gelişmelere sebep olmuştur. BPD (bronkopulmoner displazi), pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır (3).

Bebeğin doğum sonrası pulmoner maturasyonu ve RDS prognozu açısından ilk adımda doğum odası stabilizasyonu büyük önem taşır. Bebek doğduktan sonra zaman kaybetmeden önceden ısıtılmış radyant ısıtıcı altına yerleştirilmeli, 28 GH altında ise polietilen torbaya sarılarak hipotermiden korunmalıdır. Doğumhane ortam sıcaklığı 28 hafta altı bebekler için ortalama 26°C olmalıdır. Stimülasyon verilerek solunum uyarılır. Spontan solunumu olan bebekte rutin nazal, trakeal, ağız içi aspirasyon önerilmez. Spontan solunumu olan preterm bebeklerde atelektaziyi önlemek amaçlı nazal prong veya maske ile profilaktik CPAP 5-6 cmH₂O PEEP (Positive end expiratory pressure) başlanmalıdır. Bradikardik ve apneik bebeklerde pozitif basınç ile destek uygulanıyorsa PIP (peak inspiratory pressure) akciğer ventilasyonunu sağlayacak optimal değerde yaklaşık 20-25 cm H₂O seviyelerinde tutulmalıdır. Solunuma ek olarak kalp atım

hızının takibi ve değerlendirilmesi önemlidir. İlk 5 dakika içinde 2 dakikadan uzun süre kalp atım hızının <100 atım/dk olmasının mortaliteyi 4-5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bebeklerin az bir kısmında entubasyona gereksinim duyulduğu gösterilmiştir. Oskültasyon ve kolorimetrik ölçümler ile entube edilen bebeklerde endotrakeal tüpün yerinin doğru olduğu teyit edilmelidir. Resusitasyon için oksijen kullanıldığında oksijen-hava karıştırıcı blender ile verilen oksijen oranı kontrol edilmelidir. 28 haftanın altında doğan bebeklerde FiO_2 (fraksiyone oksijen) %30, 28-31 hafta arası doğan bebeklerde FiO_2 %21-30, 32 haftanın üzerinde doğan bebeklerde ise FiO_2 %21 ile başlanması oksidatif strese akciğerleri korumaktadır. Sürfaktan intratrakeal uygulandığında kontrolsüz basınç verilirse barotravma ile akciğer hasarına yol açabilir. 2013 yılından önce profilaktik surfaktan uygulaması CPAP öncesi dönemde sağkalım oranını arttırdığı gerekçesiyle önerilmişti. 2013 yılından sonra antenatal kortikosteroid kullanımının artması ve erken CPAP başlanması ile mümkün olduğunca mekanik ventilatörün zararlı etkilerinden korunmak gerekmektedir. INSURE (Intubation-surfactant- extubation) tekniği mekanik ventilatöre gerek kalmadan surfaktan uygulanabilmesi ve BPD gelişimini önlemesi açısından önemlidir. Son 10 yılda yeni noninvaziv teknikler gelişmiştir, bebek CPAP'ta iken videolaringoskop ile veya doğrudan trakea içine ince bir kateter yerleştirilmesi ile surfaktan uygulanabilmektedir, böylece LISA yöntemi (less invasive surfactant administration) MV (mekanik ventilatör) zararlı etkilerinden kaçınılmaktadır. Nebulize formda surfaktan kullanımına ilişkin çalışmalar hala devam etmektedir. Resusitasyon sırasında veya sonrasında bebeğin stabilizasyonu için entubasyon gerekliyse hızlıca surfaktan uygulaması da yapılmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu kötüyse surfaktan tekrarlayan dozlarda yapılabilir. Yapılan araştırmalarda poraktant-alfa ilk doz 200 mg/kg sonraki dozları 100 mg/kg, beraktant-alfa 100 mg/kg dozda verilmesi uygun görülmüştür. RDS tedavisinde surfaktan ile budesonid kombinasyonunun BPD'yi azalttığına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Kafein sitrat, özellikle 1250 gram altı doğan ve noninvaziv solunum desteği alan bebeklerde solunumu stimüle etmek, apne ataklarını önlemek, entube bebeklerde ise ekstubasyona gidişi kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Kafein yükleme dozu 20 mg/kg, idame dozu 5-10 mg/kg/gün olarak verilmektedir. Günlük kafein dozunun 20 mg/kg'dan fazla verilmesinin intraventriküler hemoraji, hipertonsite, nöbet ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ağrı kontrolü ve sedasyon RDS yönetiminde henüz ortak uzlaşıya

varılmamış konulardandır. İnvaziv işlem süresini azaltmak için önerilmektedir. Sukroz ile analjezi ve diğer non-farmakolojik yöntemler ağrıyı azaltmak için kullanılabilir. Vekuronyum gibi uzun etkili kas gevşeticiler solunum ihtiyacını arttıracak için önerilmemektedir. Hastanın takibinde EKG (elektrokardiyografi) monitörizasyonu PaCO₂ takibi, pulse oksimetre, gerekli görülüyorsa umbilikal kateterizasyon yapılmalıdır (4). RDS tedavisinde kan gazı takibi önemli bir komponenti oluşturur. Hedef arteriyel kan gazı parametreleri pH:7,25-7,35 olması ve PaO₂ :50-80 mmHg, PaCO₂:40-55 mmHg arasında tutulmasıdır (30).

Serebral saturasyon takibi, serebral oksijen monitörizasyonu ile yapılabilir fakat net bir klinik faydası henüz bulunmamıştır. Tam kan sayımı, serum elektrolit takibi yapılmalıdır. Kan basıncı ve yakın vital takibi önemlidir, arter hattı veya ossilometrik ölçüm cihazı ile kan basıncı aralıklı kaydedilmelidir. Kuvözler bebeğin vücut ısısı 36,5-37,5 °C arasında olacak şekilde ısıtılmalıdır. Preterm bebeklerde kuvözün nem başlangıç değeri % 60-80 olacak şekilde başlanıp bebek büyüdükçe kademeli olarak düşülmelidir. Ampirik antibiyotik tedavisi RDS'li bebeklerde sepsis veya pnömoni ekarte edilene kadar başlanmaktadır. Laboratuvar değerleri ve klinik takibi sonucunda gerekli görülüyorsa 36 saat sonra antibiyoterapi sonlandırılabilir. Yenidoğanlarda cilt yüzeyinden sıvı kayıpları çok yüksek olduğundan ortalama 70-80 ml/kg/gün olacak şekilde intravenöz sıvı tedavisi başlanır, elektrolit takiplerine ve kliniğe göre mayi miktarı ayarlanır. Parenteral nutrisyon geciktirilmeden başlanarak gelişmesi muhtemel nutrisyonel komplikasyonların önüne geçilmelidir (4).

2.2.8.1 Surfaktan tedavisi

Surfaktanın keşfi ve tedavide kullanılması RDS'li yenidoğanlarda mortalite ve morbiditeyi iyileştiren bir faktör oldu. Pek çok sentetik ve doğal surfaktan denemeleri yapıldı. FDA (Amerika gıda ve ilaç idaresi) tarafından 1991 yılında beraktant (Survanta), 1999'da poraktant alfa (Curosurf), 1998'de kalfaktan (Infasurf), 2012'de sentetik bir yüzey aktif madde olan lucinactant (Surfaxin) onaylandı.

Surfaktan; fosfolipidler, surfaktan proteinleri ve nötral lipitlerden oluşmaktadır. DPCC (Dipalmitoilfosfatidilkolin); fosfolipid yapının esas bileşenidir, hidrofobik bir kuyruk ve hidrofilik bir baştan oluşur, hava ile sıvı arasındaki yüzey gerilimini azaltıp solunum sırasında akciğer ekspansiyonu için gereken basıncı düşürerek akciğer

dokusunu korur. Fosfatidilgliserol, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilinositol diğer fosfolipid yapıdaki surfaktan bileşenleridir. Surfaktan proteinleri olan SP-A, SP-B, SP-C, SP-D hayati önem taşımaktadırlar. SP-A, surfaktanın yapım ve yıkılımını turnoverını düzenler, bağışıklıkta ve tübüler miyelin kılıf oluşumunda gerekmektedir. SP-B, tübüler miyelin oluşumunda etkindir. SP-B hidrofobik yapıda bir protein olup majör surfaktan komponentinin fosfolipid tabakasının stabilizasyonundan sorumludur. Serum ve mekonyum dahil olmak üzere surfaktanı inhibe edecek maddelere karşı dirençten sorumludur. SP-B eksikliği ağır solunum sıkıntısına sebep olmaktadır, mortal seyreder. SP-C, DPCC ve diğer fosfolipidlerin hava-sıvı yüzeyinden absorpsiyonunu artırır. SP-C eksikliğinde interstiyel akciğer hastalıkları ve nadiren RDS görülebilir. SP-D, lektin yapısında olup bakterilerin opsonizasyonunda ve akciğer savunmasında rol oynar (17,30,38).

Surfaktan preparatları ışıktan korunacak biçimde ve buzdolabında muhafaza edilmelidir. Doğal surfaktan preparatları kullanılmadan önce ısıtılmalıdır. Isıtma sırasında asla çalkalanmamalı, elle hafifçe kendi etrafında döndürülerek ısıtılmalıdır. Uygulama öncesi homojen dağılımda olmalıdır. Kapağı açılmamış şekilde oda sıcaklığında bekleyen kullanılmamış surfaktan şişesi; Beraktant formu sekiz saat içinde, Poraktant alfa ve kalfactant formu 24 saat içinde sonrasında kullanılmak üzere tekrar buzdolabına konulabilir. Uygulama sırasında steril koşullara uyulmasına dikkat edilmelidir. Hasta monitörize takip edilmelidir işlem sırasında bolus verilmesi sonucu endotrakeal tüpte tıkanma, bradikardi, volutravma, barotravma, kontrolsüz hiperventilasyon açısından dikkat edilmelidir. Yüzey aktif madde replasmanı sonrası hasta gerek olmadıkça 1-6 saat trakeal aspire edilmemelidir. Surfaktan sonrası tedaviye yanıt açısından akciğer grafisi çekilmeli, kan gazı takibi yapılmalı, oksijen ve ventilatör ihtiyacında azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir (24,39).

Surfaktan uygulama zamanı konusunda uzlaşmış net bir görüş henüz bulunmamaktadır. Doğum salonunda erken CPAP uygulaması ile mekanik ventilatör ihtiyacında ve RDS insidansında azalma görüldüğü gösterilmiştir. Profilaktik surfaktan replasmanı, 26 GH'dan küçük ve antenatal kortikosteroid tedavisi almamış bebeklerde veya doğum salonunda entubasyon gereksinimi olan bebeklere uygulanmaktadır. Profilaktik surfaktan tedavisi RDS açısından riskli, preterm bebeklere doğumdan sonraki ilk 30 dakika içinde uygulanmaktadır. Erken kurtarma tedavisi ise RDS'ye

gidişi önlemek amaçlı doğum sonrası RDS klinik belirtileri görülen ve surfaktan gereksinimi olan bebeklere doğum sonrası uygulanmaktadır. Böylece mekanik ventilatör gereksinimi ve barotravma riski azaltılması hedeflenir. RDS klinik bulguları mevcutsa noninvaziv solunum desteği alan bebekte PEEP > 7 cm H₂O olduğunda veya FIO₂ ihtiyacı $\geq$ %40 olduğunda surfaktan ihtiyacı doğmaktadır. Surfaktan uygulanmasına rağmen klinik iyileşmiyorsa oksijen ihtiyacında azalma olmuyorsa tekrarlayan dozlar düşünülebilir (24,40).

RDS tedavisinde surfaktan ilk kullanılmaya başladığında replasmanın tek yolu entubasyon ile intratrakeal surfaktan verilmesi idi. Surfaktan ile ilgili araştırmalar devam ettikçe daha konforlu yeni teknikler de gelişti. Daha az invaziv olan INSURE tekniği uzun yıllardır kullanılmaktadır. INSURE’da surfaktan sonrası ekstubasyonun amacı bebeği en kısa sürede CPAP’a geçirmektir, bu süre dakikalar ile saatler arasında değişmektedir. Bebeğe oluşan stresi azaltma ve mekanik ventilatörden kaçınma amacıyla LISA ve MIST (Minimal Invasiv Surfactant Therapy) teknikleri de kullanılmaktadır. LISA ve MIST prosedürlerinde bebek spontan nefes alırken trakeaya laringoskop eşliğinde ince bir kateter yerleştirilerek surfaktan uygulanır. LISA ve MIST, noninvaziv ventilasyon CPAP sırasında trakeaya kateter yerleştirilir. Entubasyon tüpü kullanılmaz, sedasyon ve ağrı yönetimine dikkat edilmelidir (38). Noninvaziv surfaktan replasman tedavileri konusunda araştırılmaktadır. Faringeal damlatma, LMA (laringeal maske) ile uygulama, aerosolize surfaktan konusunda çalışmalar sürmektedir (24).

Dünya’da çeşitli surfaktan preparatı müstahzarları RDS tedavisinde kullanım için lisans almıştır. Bunların mevcudiyeti bulunduğu yere göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak doğal ve yapay surfaktan olarak ikiye ayrılır. Sentetik surfaktan preparatları laboratuvar ortamında üretilir, doğal surfaktan preparatları ise hayvan akciğerlerinden elde edilmektedir. Sentetik eski surfaktan ürünleri protein içermiyordu ve diğerlerine kıyasla pnömotoraks ve neonatal ölümlerde daha az başarılıydı. Doğal surfaktan preparatlarının RDS prognozunda daha olumlu etkilere yol açtığı gösterildi. Bu sebeple protein içermeyen sentetik surfaktan ürünleri üretimden kaldırıldı. Ülkemizde halihazırda üç doğal surfaktan preparatı kullanılmaktadır. Curosurf (Poraktant-alfa) domuz akciğerinden elde edilmektedir ilk dozu 200 mg/kg sonraki dozları 100 mg/kg yapılmaktadır. Survanta (Beraktant) sığır akciğerinden üretilir, 4

ml/kg dozda yapılmaktadır. İnfasurf (Kalfaktant) buzağı akciğeri derivesidir, 3 ml/kg dozda yapılmaktadır. RDS'li yenidoğanlarda tekrarlayan dozlarda surfaktan ihtiyacı gelişebilmektedir. Multiple doz surfaktan uygulamasının gerekli durumlarda pnömotoraks insidansı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Oksijen ihtiyacı > %40 olan yenidoğanlarda ek doz yapılması önerilir. Maksimum üç ilave beraktant dozu, iki ek doz poraktant alfa veya kalfaktan uygulanabilmektedir (24,39).

Beraktant 1991'de, Kalfaktan 1998'de ve Poraktant alfa 1999 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bu preparatların SP konsantrasyonları, fosfolipid oranları ve uygulama sırasındaki dozları birbirinden farklıdır. SP-B konsantrasyonu kalfaktant'ta en yüksektir bunu poraktant alfa takip eder, beraktant'ta ise en düşüktür. Fosfolipid oranı en yüksek olan poraktant alfa'dır (42).

Tablo 3. Ülkemizde kullanılan surfaktan çeşitleri ve özellikleri (24).

Surfaktan preparatı	Kaynağı	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poraktant-alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılması ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0,45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0,55 mg/ml surfaktan C proteini)	1,25-2,5 ml/kg	1.25 ml/kg 12 saate bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması DPPC, palmitik asit ve tripalmitin eklenmesi ile	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saate bir, maksimum 3 tekrar İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0,7 mg/ml (0,26 mg/ml surfaktan protein B ve 0,44 mg/ml surfaktan protein C)	3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saate bir maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

Surfaktan yan etkileri; Surfaktan uygulaması sırasında geçici hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle oksijen saturasyonu düşebilir ve bradikardi gelişebilir. Hava yolu obstrüksiyonu, beyin kan akımında değişikliklere ve buna sekonder IVH (intraventriküler hemoraji) gelişim riskinde artışa neden olabilmektedir. Surfaktan uygulaması sonrasında aşırı ventilasyon sonucu serebral kan akımında ani azalış ve periventriküler lökomalazi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Hipokarbiyi önlemek için ventilasyon takibi dikkatle yapılmalıdır. Bunlara ek olarak surfaktan ile pulmoner kanama riskinde artış olduğu da düşünülmektedir. Akciğer kompliyansındaki ve oksijenizasyondaki artış ile pulmoner vazodilatasyon, duktus arteriozusta soldan sağa şant artışı ve sonuç olarak pulmoner konjesyondaki artış sonucu

alveolar kapiller basınç artar ve alveoller rüptüre olarak alveolar hemorajik pulmoner ödem gelişebilmektedir (30).

2.2.8.2. Ventilasyon Stratejileri

Noninvaziv solunum desteği: Noninvaziv solunum desteği, preterm ve solunum problemleri olan bebeklerde nazal kanül veya maske aracılığı ile yapılan CPAP, NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation), HF (high flow) ile sağlanmaktadır. Akciğer hasarını azaltmak için mekanik ventilatör öncesi bir basamak olarak da görülmekle beraber son yıllarda erken CPAP uygulamasının akciğer hasarını RDS gelişimi azalttığı gösterilmiştir. CPAP cihazları kontrollü basınç altında gaz akışını sağlamaktadır. Akciğer ekspansiyonunu sürdürme, alveolar kollapsı, endojen surfaktan salınımı kolaylaştırma faydaları arasındadır. Nazal kanül uygulaması sırasında nazal travmaya dikkat edilmeli eğer mevcutsa kanül ile burun arasında arayüz parça kullanılması önerilmektedir.

NIPPV, ekstubasyon başarısızlığını azaltmaktadır; fakat BPD üzerine etkisi gösterilememiştir. CPAP ile kıyaslamasında hangisinin daha üstün olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. HF, yüksek akış hızıyla nazofaringeal boşluğu karbondioksitten yıkamayı sağlar. HF, weaning fazında CPAP' a alternatif olarak kullanılabilir.

İnvaziv solunum desteği: Noninvaziv solunum desteği bazen aşırı preterm bebeklerde akciğerleri koruma konusunda çoğunlukla başarısız olmakta ve entubasyonu takiben mekanik ventilatör ihtiyacı oluşmaktadır. Mekanik ventilasyonun amacı etkin oksijenizasyon sağlamak, hipokarbiyi azaltmak, akciğer hasarını ve dolaşım bozukluğunu en aza indirmektedir. MV çalışma prensibi alveolleri şişirerek atelektazik akciğere iş yaptırmak ve akciğeri havalandırmaktır. Hedef minimum oksijen düzeyi ve optimal basınçla tidal hacim oluşturarak akciğeri ventile etmektir. İnflamasyonu arttırarak pnömotoraks gibi hava kaçaklarına, pulmoner interstiyel amfizem gelişimine neden olmaktadır. Aşırı düşük basınçlarla ventilasyon yapıldığı takdirde de ekspiryum fazında akciğer atelektaziye uğrayarak inflamasyon riskini arttırmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan ventilatörlerde pek çok mod mevcuttur. PVL (pressure limited ventilation) ve VTV (volum targeted ventilation) yaygın kullanılan modlardır. Ventilasyon sırasında periventriküler lökomalazi riski nedeniyle hipokarbi ve

İVH açısından şiddetli hiperkarbiden kaçınılmalıdır. Bu sebeple kan gazında yakın CO2 takibi büyük önem taşımaktadır (43).

2.2.9. Respiratuar Distres Sendromunun Önlenmesi

Antenatal dönemde alınan tedbirler ilerleyen dönemde RDS gelişimini önemli ölçüde azaltmakta mortalite ve morbiditede belirleyici rol oynamaktadır. Spontan veya elektif preterm doğumları önlemek büyük öneme sahiptir. Spontan erken doğum riski taşıyan gebelerde kısa serviks tespit edildiğinde progesteron kullanımı önerilmektedir. PPROM vakalarında antibiyotik tedavisi erken doğumu erteleyebilir fakat ko-amoksisilin türü ilaç kullanımı NEK riski nedeniyle önerilmemektedir. Magnezyum sülfat tedavisi 32 gestasyon haftadan küçük riskli gebeliklerde önerilmekte ve yaklaşık %30 oranında serebral palsi gelişimi önlemektedir. Tokolitik ilaçlar kısa vadede doğumu geciktirmeyi, güvenli bir ileri merkeze transfer için zaman kazanılmasını sağlamaktadır. Antenatal kortikosteroid kullanımı mortaliteyi azaltmakta ve RDS, NEK, İVH riskini azaltmaktadır. Betametazon veya deksametazon uygulaması tercih edilmektedir. Betametazon 24 saat ara ile 12 miligram olarak 2 dozda intramuskuler yapılır. Deksametazon 4 doz olacak şekilde 12 saat ara ile 6 miligram intramuskuler yapılır. Antenatal steroid tedavisi 34 GH altı gebeliklere önerilmekte olup doğumdan 24 saat-7 gün öncesinde uygulanmış olmalıdır, 14 günden sonra etkisi azalmaktadır. Antenatal kortikosteroid uygulaması akciğer maturasyonunu destekler, tip 2 pnömositlerin surfaktan sentezini ve salınımını aktive eder, tip 1 pnömositler aracılığıyla da alveol gelişimini tetiklemektedir. Steroidler pek çok faydası olmasına rağmen uygun dozda ve zamanda verilmediğinde yan etkilere de sebep olmaktadır. Gerekli risk değerlendirilmesi yapılarak uygulanmalıdır. Aksi takdirde nörolojik gelişimi olumsuz etkilemekte, beyinde apoptozis mekanizmalarını tetiklemekte ve enfeksiyon artışına neden olabilmektedir (4,44).

2.2.10. Respiratuar Distres Sendromu Komplikasyonları

2.2.10.1. Bronkopulmoner Displazi

Tıbbi teknolojiler ve tedavi modalitelerinin gelişmesi ile birlikte viabilite sınırı oldukça düştü, preterm infant sayısı önceki yıllara kıyasla büyük ölçüde arttı. Son 20

yılda tedavi ve teknoloji gelişmesi ile intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi, geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi, ağır prematüre retinopatisi insidansı azalırken BPD insidansta artış gösteren tek morbiditeydi ve bu durum BPD'nin oluşum mekanizmasının anlaşılması ve tedavisi için öncelik haline getirdi. BPD tanımı ve isimlendirme konusunda preterm sayısının artması ile hasta popülasyonunun değişmesi, ventilasyon modalitelerinin değişimi ile pek çok değişiklik yaşandı. Bir radyolog olan Northway tarafından ilk kez 1967 yılında BPD tanımı yapıldı. Northway, RDS tanısı alan mekanik ventilatörde takip edilen ve yoğun oksijen tedavisi alan bebekleri inceledi ve BPD'yi histopatolojik ve radyolojik olarak 4 evreye ayırdı. Pozitif basınçlı ventilasyon ve oksijen toksisitesi olarak 2 risk faktörü tanımladı. Fakat bu tanımlar pretermeleri değerlendirmede yetersiz kalıyordu, böylece 2000 yılına gelindiğinde NIH ve NHBL tarafından “yeni BPD” tanımı yapıldı. Bu yeni BPD tanımında bebekler gestasyonel yaşa göre 32 GH altı ve 32 GH üstü olarak 2 gruba ayrıldı. En az 28 gün oksijen tedavisi alması gerekiyordu ve 36 haftalık postmenstrual yaşa geldiğinde aldığı oksijen miktarına göre hafif, orta, ağır olarak 3 sınıfa ayrıldı (45,46).

Tablo 4. BPD sınıflaması(49).

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

a.İnsidans: Son yıllarda yenidoğan tedavi tekniklerinin gelişmesi ve surfaktan kullanımının artması ile preterm bebek sayısı arttı. Buna rağmen BPD prematüritenin en yaygın geç morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Her yıl ABD’de yaklaşık 10.000 bebeğe BPD tanısı konulmaktadır. En sık 28 GH altı bebeklerde görülmekte olup BPD insidansı gebelik haftası küçüldükçe artmakta olup, sıklığı %48 ile %68 arasında değişmektedir (47).

b. Etiyoloji: BPD gelişiminde birçok etken sorumlu tutulmaktadır. Genetik yatkınlık, annenin gebelik sürecinde sigara kullanması, preterm bebekte antenatal dönemde kortikosteroid uygulanmamış olması, annede hipertansiyon, maternal enfeksiyon varlığı, intrauterin ve ekstrauterin inflamasyon, intrauterin büyüme gelişme geriliği prenatal dönemde BPD oluşumuna zemin hazırlayıcı faktörlerdir. Doğum sonrası dönemde ise: surfaktan replasmanı, doğum odası uygulamaları, oksijen maruziyeti ile serbest oksijen radikalleri, NEK benzeri inflamasyon ve sitokin maruziyeti, doğum sonrası enfeksiyon varlığı, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon stratejileri, patent duktus arteriozus varlığı ve yönetimi, ekstrauterin büyüme kısıtlanması, malnutrisyon BPD gelişimini etkilemektedir. Akut ve kronik enfeksiyon varlığı alveol gelişimini etkilemektedir. Patent duktus arteriozusun başarısız yönetimi kalp fonksiyonlarında azalmaya yol açarak pulmoner ödeme neden olabilir. İnflamasyon durumunda nötrofil varlığı surfaktan üretimini engelleyebilir, akciğer fibrozisi gelişimi, bronkokonstrüksiyon ve mukus üretimine neden olarak BPD gelişimine zemin hazırlar (45,48).

İntrauterin büyüme gelişme geriliği, BPD olasılığını arttırmasında çeşitli biyolojik mekanizmaların neden olduğu görülmüştür. IGF (insülin growth faktör), VEGF (vasküler endotel growth faktör) ve VEGF reseptör eksikliğinde plasental disfonksiyon gelişir, fetal akciğer gelişimi negatif etkilenerek intrauterin olumsuzlukların sebep olduğu epigenetik değişikliklerin de katkısıyla BPD oluşumuna zemin hazırlar (47).

c. Patoloji: Pulmoner oksijenizasyonun amacı olan etkin bir gaz alışverişinin gerçekleşmesi için akciğer yüzey alanının geniş olması, alveollerdeki kan damar sayısının fazla olması, ince bir alveol-kapiller membran gerekmektedir. Bu değişiklikler, akciğer gelişiminin ileri fazları olan sakküler ve alveolar aşamalarında meydana gelmektedir. İkincil septasyon ve distal pulmoner mikrovasküler gelişim ile yüzey alanı artar ve hava-kan arasındaki mesafe azalır. BPD oluştuğunda ise etkin

solunum için gereken bu kritik geç gelişim fazı sekteye uğrar. Böylece ineffectif bir gaz alışverişi olur neticesinde solunum desteği ile oksijenizasyon zorunlu hale gelir. Preterm bebeklerde doğum öncesi ve yenidoğan bakımındaki gelişmeler ile (antenatal kortikosteroid uygulaması, ekzojen surfaktan replasmanı, ventilasyon stratejileri vs.) BPD patolojisi de değişti. Klasik (eski) BPD ağır hava yolu epitel hasarı ile karakterize idi, heterojen bir yapı mevcuttu, skuamöz metaplazi, belirgin havayolu düz kas hipertrofisi, septal alveolar fibrozis ve pulmoner arter hipertansiyonuna sekonder remodelling ile tanımlanmaktaydı. Yıllar içinde pek çok değişime uğrayan BPD patolojisinde yeni BPD tanımına göre; büyük ve daha basit alveolar yapı yer yer azalmış ve kayba uğramış alveolarizasyon, nadir epitel yatak hasarları, hafif hava yolu düz kas hipertrofisi ve azalmış heterojenite ile karakterizedir (47).

Tablo 5. Eski ve Yeni BPD sınıflaması (49).

Eski BPD	Yeni BPD
Hiperinflamasyon ile atelektazi alanları	Daha az bölgesel heterojen akciğer lezyonları
Şiddetli hava yolu lezyonları (hiperplazi, skuamöz metaplazi vs.)	Nadir hava yolu epitel lezyonları
Belirgin hava yolu düz kas hiperplazisi	Hafif hava yolu düz kas kalınlaşması
Yaygın diffüz fibroproliferasyon	Nadir fibroproliferatif değişiklikler
Pulmoner arterlerde hipertansif remodelling	Daha az sayıda fakat dismorfik arter
Azalmış alveolarizasyon ve yüzey alanı	Daha az sayıda, daha büyük ve basit yapıda alveoller

d. Klinik: Büyük çoğunlukla hayatın ilk döneminde mekanik ventilasyon endikasyonları RDS veya pnömoniye sekonder solunum yetmezliğidir. Bu dönemde bebekler düşük basınçlı ventilasyon modunda takip edilmekte ve hafif düzeyde oksijen gereksinimi vardır. Bunu genellikle oksijen ihtiyacının minimuma indiği ya da kaybolduğu bir balayı dönemi takip eder. Birkaç gün veya hafta sonrasında bu bebeklerde mekanik ventilasyon ihtiyacı artarak akciğer fonksiyonlarında kötüleşme, oksijen gereksiniminde artış, solunum yetmezlik bulguları ve devamında BPD gelişimi olmaktadır. Klinikteki bu kötüye gidiş çoğunlukla bir bakteriyel enfeksiyona veya PDA (patent duktus arteriozus) gelişimine sekonder tetiklenir. Klinik bulgular ek olarak

radlyolojik değişiklikler de BPD tablosunu destekler. Akciğer grafisinde heterojen, kaba ve opak görünüm oluşur. Mekanik ventilasyon gereksinimi ve oksijen ihtiyaı haftalar, aylar ve hatta yıllarca gerekebilir. BPD’li hastaların bir kısmında weaning denilen ventilatörden ayırma ve oksijen gereksinimini azaltma ile klinik iyileşme görülür. Daha ağır formdaki hastalarda ise ilerleyici akciğer hasarı, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale gibilme kadar giden tablolar gelişebilir (50).

e. Tedavi: BPD, respiratuar distres sendromuna sekonder mekanik ventilatörde kalma, oksijen maruziyeti sonucu oluşan doku hasarı ve antioksidan eksikliğine bağlı oluşan bir klinik durumdur. BPD ile takipli bir hastada tedavi stratejileri bebek büyüdükçe değişmekte ve gereksinimlerine göre şekillenmektedir. BPD takibi kadar buna zemin hazırlayan RDS yönetimi de oldukanm taşıtmaktadır. Bebek birinci ayını doldurduğunda invaziv veya noninvaziv yöntemle oksijen tedavisi alıyorsa hedeflenen oksijen saturasyon seviyesi %89-94 ve PaCO₂ seviyesi 55-70 mmHg olarak kabul edilebilir (perimisif hiperkapni). Ağır BPD ile takipli bir hastada heterojen akciğer görünümü mevcuttur, akciğerin tüm komponentleri eşit havalanamaz, daha yüksek tidal volüm ve PEEP hedefli bir strateji geliştirilir. Daha yüksek PEEP ve FiO₂ ile atelektazinlenir. Daha uzun inspirasyon süresi ile alveolar ventilasyon arttırılması hedeflenir. BPD tanılı hastalarda primer hedef ventilasyonun olumsuz etkilerinden hastayı korumak ve yeterli oksijenizasyonu sağlamaktır. Kafein, infantlarda adenosin inhibisyonu ile uyku-uyanıklık mekanizmasını kontrol ve prematüre bebeklerde solunum merkezini uyarak apne vakalarınınleme amaçlı kullanılmaktadır. Uzun vadede oluşacak solunum komplikasyonlarını, mekanik ventilatör ihtiyaını, CPAP destek süresini azaltarak BPD’yinlediği gösterilmiştir. Rutin olarak <1250 gram bebeklerde kullanımının nrogeleşimsel, gastrointestinal bir komplikasyona neden olmadığı bildirilmiştir. İn hale nitrik oksit tedavisinin BPDnleme konusundaki etkileri araştırılmaktadır. İNO, selektif vazodilatasyon etkisi ile ventilasyon perfüzyon bozukluğunu azaltmaktadır. 2006 yılında Kinsella ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada mekanik ventilatörde kalma süresini azaltmadığı gösterildi. Ballard İNO alan pretermelerde BPD grlme sıklığının azaldığını ve pozitif nöroprotektif etkileri olduğunu gösterdi. Beta-2 agonistlerin prematüre bebeklerde kullanımı konusunda net bir sonuç yoktur. RDS ile takipli hastalarda mevcut havayolu direncindeki artış bronş düz kaslarının kasılması ile BPD şiddetinin artmasına neden olur. Beta agonistler

bronşların konstrükte olmasına neden olan havayolu hiperaktivitesine karşı kullanılmıştır. Mekanik ventilatörde kalış süresini ve oksijen ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir. RDS'li bebeklerde sistemik steroid tedavisinin mekanik ventilatörde kalma süresinin azaltarak BPD gelişimi azalttığı gösterilmiş fakat adrenal supresyona neden olması korkutucu bir yan etkiydi. Sistemik steroid tedavisinin antiinflamatuvar etkileri sebebiyle BPD ve ROP insidansını azalttığı fakat PDA ve serebral palsi dahil dahil nörogelişimsel olumsuz etkileri olduğu kabul edildi. Bunun üzerine sistemik steroid tedavisi yerine daha kısa süreli ve daha düşük dozda olan deksametazon tedavisi kullanılmaya başlandı. Daha sonrasında düşük kortizol seviyesini arttırmak ve ACTH (adrenokortikotropik hormon) seviyesini dengede tutmak için hidrokortizon tedavisi uygulanmaya başlandı, BPD insidansında azalma olduğu ve mortaliteyi azalttığı görüldü. Diüretik tedavisi surfaktan öncesi dönemde preterm bebeklerde böbrek immaturitesine sekonder pulmoner ödemi azalttığı gerekçesiyle kullanılmıştır. Hızlı etkili diüretiklerin invaziv mekanik ventilatörde kalış süresini kısalttığı, mortaliteyi ve BPD insidansını azalttığı görülmüştür. BPD tanılı hastada beslenme ve sıvı yönetimi tedavinin önemli bir komponentidir. BPD'nin neden olduğu hasarı onarmak, oksijen tüketimini arttırmak için yüksek kalori gereksinimi vardır. BPD'li bir bebekte standart nutrisyonun %125'ine varan kalori gereksinimi vardır. Ağır BPD'nin önemli bir istenmeyen yan etkisi olan sağ kalp yetmezliğini önlemek için sıvı kısıtlamasına dikkat edilmeli ve yakın takibi yapılmalıdır. Büyümenin desteklenmesi ve kalori açığının oluşmaması için %10 protein, %50 yağ ve %40 protein içeren bir beslenme önerilir. Bir retinol türevi olan A vitamini bağışıklık sisteminin korunmasında, görme, büyüme ve hava yolu epitel hücrelerinin gelişiminde önemlidir. A vitamini eksikliği preterm bebeklerde hava yollarında bulunan silia sayısının azalmasına neden olarak sekresyonların atılmasında ve gerekli hareketlerin yapılmasında işlev kaybına sebep olur. Haftada 3 kez olacak şekilde önerilen A vitamini takviyesi ile risk altında bulunan bebeklerde BPD insidansının azaldığı gösterilmiştir. E vitamini serbest oksijen radikal oluşumunu stabilize eden ve lipid membran oksidasyonunu önlemede görevli bir antioksidandır. E vitamini BPD gelişimini önlemez ancak sonrasında gelişebilecek oksijen toksisitesine karşı vücudu korur. SOD (Superoksid dismutaz), oksijen maruziyeti ile oluşan serbest radikal hasarını önlemektedir. Oksijene sekonder oluşan

superoksit anyonu ve radikallere bağlı doku hasarı oluşur. SOD, doku hasarını azaltarak BPD gelişimini önlediği gösterilmiştir (48,59,51).

2.2.10.2. Prematürite retinopatisi

Prematüre retinopatisi, genellikle preterm bebeklerde görülen retina bozukluğu ile karakterize vazoproliferatif bir hastalıktır. Tüm dünyada önlenabilir körlüğün en sık nedenidir. Prematüre retinopatisi eski ismiyle retinolental fibroplazi (RLF) 1942 yılında Terry tarafından ilk kez tanımlandı. Prematürelerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen lensin arkasında fibröz doku oluşumu ile körlüğe kadar ilerleyen şiddetli görme bozukluğu olarak tarif edildi. Retina vaskularizasyonu intrauterin 14-15. haftalarda başlar ve öne doğru optik sinirden başlayarak periferde doğru ilerler. Gebeliğin 21. haftasına kadar mezenkimal prekürsör hücreler kılcal damarlar oluşturur sonrasında anjiogenez ile vaskülarizasyon gerçekleşir. Oksijen seviyesi ve hipoksiye yanıt olarak VEGF salgılanır. VEGF, oksijen seviyesinin düşmesi ile indüklenen neovaskülarizasyondan sorumlu önemli bir sitokindir (52,53).

ROP insidansı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin teknolojik düzeyine ve ekipman varlığına, ülkelerin gelişme seviyesine bağlı olarak değişmektedir. ROP sıklıkla düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilişkilendirilmektedir. Gelişme düzeyi düşük ülkelere 34 haftaya kadar ağır ROP vakaları görülmektedir. Ülkemizde 1500-2000 gram aralığında doğan bebeklerde ciddi ROP vakalarına rastlanmaktadır. Türk Neonatoloji Derneği'nin yaptığı çok merkezli çalışma ile preterm bebeklerde ROP %42, ileri evre ROP %11 oranında görülmektedir. Gestasyonel haftası 33-35 olan bebeklerde ROP %6,1 ve ileri evre ROP %0,6 oranında görülmektedir. Doğum ağırlığı 1500-2000 gram olan bebeklerde ROP sıklığı %10,3 bulunması ile beraber 1500 gram üstü doğan bebeklerde de ağır ROP oluşabileceği kanıtlanmıştır (54).

Gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı, ROP gelişiminde bilinen en güçlü iki risk faktörüdür. Bilinen diğer risk faktörleri: Oksijen tedavisi verilmesi, verilen oksijenin konsantrasyonu, veriliş süresi, mekanik ventilasyon desteği alması, eklampsi, preeklampsi, gebelik hipertansiyonu, gestasyonel diyabet, gebeliğin son trimesterlerinde antihistaminik ve beta-blokör kullanımı, annede demir eksikliği anemisi varlığı, annenin gebelik sürecinde sigara ve nikotin kullanımı, IVF gebelik, uzamış hospitalizasyon, vajinal yolla doğum, koryoamnionitli anne bebeği olmak, intrauterin

inflamasyona maruziyet, erken membran rüptürü (özellikle PPRM), erkek cinsiyet, etnik köken, çoğul gebelik, düşük APGAR skoru, malnutrisyon, genetik faktörler, surfaktan eksikliği ve buna sekonder RDS gelişimi, BPD varlığı, anemi, EPO (eritropoetin) replasman tedavisi alması, trombositopeni varlığı, patent duktus arteriozus varlığı, intraventriküler hemaraji varlığı, nekrotizan enterokolit gelişmesi, serum düşük IGF-1 düzeyi, bebeğin anne sütü almaması, uzun süre TPN (total parenteral nutrisyon) ile beslenme, omega-3 den fakir nutrisyon, düşük kalorili beslenme, hiperglisemi, inhale nitrik oksit tedavisi almış olması, dopamin tedavisi, fototerapiye maruziyet, sildenafil, ikizden ikize transfüzyon sendromu, doğum sonrası miyokard hasarı gelişmesi olarak değerlendirilmektedir (55).

ROP patogenezi immatür retinada oksijenin vaskülarizasyona etkisi ile 2 aşama halinde tanımlanmıştır:

- ❖ Birinci aşama (vazokonstriktif faz): Hiperoksiye maruziyet ile VEGF baskılanarak retinanın ön tabakasında vaskülarizasyon azalır. Oksijenin vazokonstriktif ve obliteratif etkisi ile oluşur.
- ❖ İkinci aşama (vazoproliferatif faz): Yüksek oksijen düzeyinden oda havasına geçiş sırasında meydana gelir. Azalan oksijen seviyesine sekonder VEGF miktarı artarak neovaskülarizasyon, damarsal tortuoosite ve vitreus içine damarsal proliferasyon gerçekleşir (52).

Prematüre retinopatisinin daha iyi anlaşılabilmesi, tanımlanması ve tedavi protokollerinin gelişimine katkı sağlaması amacıyla 1984 yılında komite kurularak uluslararası bir sınıflandırma kullanılması kabul edildi. ICROP (international classification of ROP) sınıflaması ile retina posteriordan anteriora 3 zona ayrılmaktadır (52).

Prematüre retinopatisi ICROP-3 sınıflaması baz alınarak 3 ana zona ayrılır ve sınıflandırılır:

Zon: Patolojinin yerleşim yerini tarif etmek için optik sinir merkez alınarak retina 3 kısma ayrılır:

- **Zon 1:** Optik sinir ile makulada yer alan fovea arası mesafenin 2 katı yarıçaplı dairesel alandır. Bu zonun merkezi optik sinir başıdır.
- **Zon 2:** Optik sinir başı ile nazal ora serrataya kadar yarıçaplı dairenin zon 1 haricindeki dairesel alandır. Posterior Zon 2, Zon 1 'in 2 disk çapı anteriorunda bulunan alan olarak tanımlanır.
- **Zon 3:** Zon 2 haricindeki kresent şekilli bölgedir.

Evre: ROP, damarsal gelişim derecesi baz alınarak 5 evreye ayrılmaktadır. ROP oluşmamışsa, avasküler retinanın hangi zonda bulunduğu tanımlanmalıdır.

- **Evre 1:** Vasküler ve avasküler arasındaki çizgisel demarkasyon hattı
- **Evre 2:** Sırt (ridge), yüzeyden bir miktar kabarık neovasküler proliferasyon
- **Evre 3:** Sırtta retina harici fibrovasküler proliferasyonun da başlamış olması
- **Evre 4A:** Parsiyel retina dekolmanı (makula tutulumu yok)
- **Evre 4B:** Parsiyel retina dekolmanı (makula tutulumu mevcut)
- **Evre 5:** Total retina dekolmanı
- **Evre 5A:** Arka kutbun oftalmoskopik görülebildiği TRD (traksiyonel retina dekolmanı)
- **Evre 5B:** Retinanın lens arkasında toplandığı, lökokori görünümünde TRD
- **Evre 5C:** Ön kamaranın oblitere olduğu irido-korneal-retiküler yapışıklıkların olduğu lökokorik TRD

Yayılım derecesi: Retinal 30 derecelik saat kadranı benzeri alanlara ayrılır, tanımlamada yayılımı tarif etmede kullanılır.

“Plus” veya “artı” hastalık: Retina arka kutbunda arteriol kıvrımlanmanın ve ven dilatasyonlarının mevcut olmasıdır. Bu durum ROP şiddetinin bulgusudur.

Optik sinir başı çevresinde minimum iki kadrandaki damarlarda dilatasyon ve tortuosite artışı plus hastalık olarak tanımlanır.

“Preplus” hastalık: Plus hastalık düzeyinde olmayan daha az düzeyde dilate ve kıvrılmış damarsal yapı olmasıdır.

Eşik hastalık: Zon I ya da zon II’de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranda tutulum olarak tanımlanmaktadır.

Agresif ROP (A-ROP): Tedavi edilmediğinde hızlıca Evre 5'e ilerleyen şiddetli bir ROP çeşididir.

ROP taraması, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2018 değerlendirmelerine göre doğum ağırlığı 1500 gram ve altı bebekler ve/veya gestasyonel yaşı ≤ 30 hafta tüm bebekler ile 30 GH'den büyük, DA 1500-2000 gram arasında olup kardiyopulmoner destek gereken bebeklerin tarama programına alınması önerilir.

Ülkemizde ise göre doğum ağırlığı ≤ 1700 gram ve/veya gestasyonel yaşı ≤ 34 hafta olan tüm bebekler ile 34 GH'den büyük, DA >1700 gram olup kardiyopulmoner destek gereken veya ROP gelişimi açısından riskli olduğu düşünülen bebeklerin tarama programına alınması önerilir.

GH <25 olan bebeklerin PMA (postmenstrual age) 31 hafta olması beklenmeden postnatal 6. hafta tamamlandığında ilk ROP muayenesi yapılmalıdır. GH >32 olan bebekler postnatal 4.hafta tamamlandığında ilk ROP muayeneleri yapılır. GH <27 ise PMA 30-31. haftalık olduğunda, GH ≥ 27 hafta doğan bebekler postnatal 4. haftada ilk ROP muayeneleri yapılmalıdır.

ROP muayenesi deneyimli bir oftalmolog tarafından takibinin yapıldığı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde doktorlarının eşliliğinde monitörize takibi yapılarak sırtüstü yatar pozisyonda yapılmalıdır. Binoküler indirekt oftalmoskop yardımıyla 20 ve 28 diyoptrilik lensler ile skleral indentasyon yapılır.

Tedavi endikasyonunun bulunduğu durumlar şunlardır:

- Zon I'de evre 1 veya evre 2 ROP ve “artı” hastalık
- Zon II'de evre 3 ROP
- Zon II'de evre 2 ve/veya evre 3 ROP ve “plus” hastalık
- A-ROP

Zon 1 başlangıç, plus hastalık varlığı, retina dekolmanı kötü prognozu gösterir. Zon II başlangıç yaklaşık 1 yıl içinde düzelen tam iyileşme ya da parsiyel skar gelişimi ile sonuçlanır. En iyi prognoz Zon III başlangıçlılarda görülmektedir. Lazer fotokoagülasyon, Anti-VEGF ajanlar (bevacizumab, ranizumab, aflibercept),

lensektomi, vitrektomi tedavi protokolleri arasındadır. Anne sütü kullanımı, E vitamini, oksijen tedavisinin kontrollü kullanımı ROP önlemesi açısından önemlidir (54).

2.2.10.3. Patent ductus arteriozus (PDA)

Duktus arteriozus, ana pulmoner arter ile inen aortu birbirine bağlayan vasküler bir yapıdır. Sol subklavian arterinde distalinde bulunur. Doğumdan sonra fonksiyonel olarak 12-18 saatte kapanır, anatomik kapanması 2-3 hafta sürmektedir. Duktus arteriozusun doğumdan sonra geç kapanması halinde düşük pulmoner dolaşım direnci ile yüksek sistemik dolaşım direnci karşılaşması halinde aorttan pulmoner artere şant olur, bu durum klinik ve fizyolojik açıdan komplikasyonlara sebep olmaktadır. Duktus arteriozusun doğumdan 72 saat sonra kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır (56).

PDA insidansı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. PDA için risk faktörleri: Prematürite, respiratuar distress sendromu, yaşamın ilk haftasında yüksek hacimli intravenöz sıvı desteği (>170 ml/kg/gün), sepsis, uzamış erken membran rüptürü, furosemid kullanılması, erkek cinsiyet olarak bilinmektedir. Yeni çalışmalarda elde edilen bilgilere göre aminoglikozid türevi antibiyotik kullanımı, bazı antiasit tedaviler PDA gelişme riskini arttırmaktadır. Antenatal kortikosteroid kullanımı, maternal hipertansiyon, genetik faktörler, perinatal asfiksi, yüksek rakımda doğma, koryoamnionit, ekzojen surfaktan tedavisi PDA gelişme riskini azaltmaktadır. Doğum öncesi anneye kortikosteroid uygulanması doğrudan duktus arteriozus kapanmasını etkilememekte olup akciğer gelişimi üzerine pozitif etkiye sahiptir. Surfactan tedavisi, doğrudan duktus arteriozusu etkilemez, pulmoner vasküler direnci azaltarak dolaylı yoldan PDA gelişimini önlemektedir.

Miadında doğan bebeklerde ilk 48-72 saat içinde duktus arteriozus kendiliğinden kapanır. PDA insidansı, term bebeklerde 100.000 canlı doğumda 57'dir. Pretermelerde ise PDA insidansı %29-80 oranında görülür. Preterm >1000 gram doğan bebeklerde duktus ilk 7 gün içinde %67 oranında spontan kapanır taburculuk sırasında %94'ünde kapanmıştır. Doğum ağırlığı >1000 gram bebeklerin %3'ünde müdahale gerekir. Doğum ağırlığı <1000 gram bebeklerin ilk 7-10 gün içinde %57-69 oranında duktus kapanmamaktadır. Kapatma tedavisi verilmesine rağmen %30'u tekrar açılır, farmakolojik veya cerrahi müdahale gerekmektedir.

PDA tanısında hemodinamik kesin bulgular olmamakla beraber hastanın kliniği PDA tanısı konmasında yol göstericidir. Devamlı veya sistolik üfürüm bulunması PDA bulgularındandır. Geniş olmayan PDA’larda yeterli türbülant akım oluşamaz ve üfürüm bulgusu yoktur. Diastolik kan basıncında düşüklük, geniş nabız basıncı aralığı, hipotansiyon, serum kreatinin düzeyinde düşüş veya oligüri gelişmesi, hepatomegali PDA bulgularındandır. Pulmoner ödem işaret eden bulgular sıklıkla görülür, takipne, oksijen saturasyonunda düşüklük, artan solunum desteği ihtiyacı, akciğer grafisinde pulmoner ödem radyolojik işaretleri olması diğer belirtilerdir. Ekokardiyografi ile PDA tanısı doğrulanmalıdır. Geniş bir soldan sağa şant, hemodinamik açıdan önemli bir şantın varlığını gösterir. Duktus çapı bebeğin ağırlığı ile de ilişkilidir, duktus çapının $>1,4$ mm/kg vücut ağırlığı olması anlamlı kabul edilir. Duktus çapı $<1,5$ mm ise küçük PDA kabul edilir, duktus çapı $\geq 1,5$ mm ise şant hacmi de karar vermede değişken parametreler arasındadır fakat duktus çapı 1,5- 2 mm ise hemodinamik açıdan anlamlı kabul edilir. Ekokardiyografik tarama 28 haftadan küçük ve/veya 1000 gram altı bebeklere ilk 72 saat içinde yapılması önerilir. Daha büyük hafta ve doğum ağırlığındaki bebeklerde ise klinik gidişata göre karar verilir.

Pro-BNP (brain natriüretik peptid), ANP (atrial natriüretik peptid), Troponin-T ölçümü PDA tanısında yardımcı kardiyak biyobelirteçlerdir. Troponin-T miyokard hasarını gösterir. ANP, atrial kalp hücrelerinden salınır. BNP ise ventrikül içi hacim ve basınç artışlarında yanıt olarak salınmaktadır.

PDA komplikasyonları: pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner displazi, kalp yetmezliği bulguları, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, duktal çalmaya sekonder akut böbrek hasarı gelişmesidir. Solunum desteği artış bulgularının olması, kalp yetmezliği tablosu gelişmesi, soldan sağa hemodinamik anlamlı şant, oligüri, serum kreatinin düzeyi artışı PDA’nın semptomatik hale geldiğini ve tedavi başlanması gerektiğini gösteren bulgulardır. İndometazin, ibuprofen, asetaminofen ve cerrahi ligasyon güncel tedavi seçenekleridir (57,58).

2.2.10.4. İntraventriküler kanama (İVK)

İntraventriküler kanama özellikle preterm bebeklerde mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Preterm bebekler, serebral ventriküler kanamalara karşı anatomik ve patofizyolojik olarak savunmasızdırlar. Subependimal germinal matrikste çok sayıda

kan damarlarının bulunması, erken doğumdan kaynaklı unstable kan basıncı ve RDS gibi solunum problemlerinin olması özellikle preterm bebeklerde serebral kanama riskini arttırmaktadır.

Germinal matriks yoğun vasküler ağı sahip jelatinöz bir katman olup yeni beyin hücrelerini üretir, burada üretilen hücreler beyin korteksine göç ederler. Germinal matriks intrauterin 15. haftadan sonra progresif büyüme gösterir, 23.-26. haftalarda gelişimi pik yapar ve 36. haftada neredeyse tamamıyla geriler. Gebeliğin 23.-32. haftaları arasında germinal matrikste glial hücreler, oligodendroglialar üretilir. Yeni hücrelerin üretimi için yüksek bir enerji ve substrat kaynağı gerekmektedir. Fetus terme ulaştığında yeni hücre üretme görevi büyük ölçüde tamamlanmıştır ve germinal matrikse zengin bir kan desteğine gerek yoktur. Preterm doğumlarda immatür matriks ağı, yaşamın ilerleyen yıllarını idame ettirecek kadar dayanıklı değildir. İVH için en riskli dönem doğumdan sonraki ilk 72 saattir. İlk gün kanama riski %50, 2. gün %25, 3. gün %15 ve ≥ 4 . günde %10'dur. Geç dönemdeki İVH sıklıkla enfeksiyon veya hemodinamik instabilite ile tetiklenmektedir. Unstable serebral kan akımı ve basınçtaki değişimler, anemi, asidoz, asfiksi, pnömotoraks, inotrop ve bikarbonat tedavisi, CO₂ retansiyonu, ağırlı uyaran, azalmış serebral perfüzyonu İVH'a karşı bebeği daha savunmasız hale getirir. Hemoraji ile gelişen primer beyin hasarı ve buna bağlı inflamasyonun sebep olduğu beyaz cevher hasarı ile giden sekonder beyin hasarı oluşur.

İVH sıklıkla 32 GH altı ve doğum ağırlığı <1500 gram bebeklerde görülmektedir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım teknolojilerinin artması ve tedavi modalitelerinin gelişmesi üzerine İVH insidansı azalmıştır, 32 GH altı bebeklerde %5-10 oranında görülmektedir. Parankimal hemoraji insidansı %3-11 olarak raporlanmıştır.

İVH tanısı koymada bebeğin klinik takibi çok önemlidir. Hipotoni, hareketlerde azalma, EEG (elektroensefalografi) takibinde epileptik deşarjların görülmesi, kranial sinir hasarı bulguları, apne, düzensiz solunum, deserebre postür, yüksek gradeli İVH'larda görülen hemoglobin değerindeki düşüklük İVH düşündürmektedir.

İVH klinik tanı koymada nöro görüntüleme önemlidir. Çapı >4 mm olan kanamalar USG ile ayırt edilebilmektedir. İlk klasifikasyon Papile grubu tarafından BT taraması ile yapılmıştır fakat günümüzde Volpe tarafından geliştirilmiş kranial USG uyarlaması kullanılmaktadır:

- **Grade 1 İVH:** Germinal matriks kanaması, ventrikülün <%10'unu doldurur.
- **Grade 2 İVH:** Ventrikülün %10-50'sini dolduran kanamadır.
- **Grade 3 İVH:** Ventrikülün >%50'sini dolduran kanamadır.
- **Grade 4 İVH (Periventriküler hemorajik infarkt):** Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama olmasıdır, herhangi bir evreye eşlik edebilmektedir (59,60).

İntraventriküler hemoraji önlemede prenatal ve postnatal dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Prenatal dönemde İVH önlemede en önemli nokta prematüritenin önüne geçilmesidir. Eğer preterm doğum olacaksa da annenin ileri bir merkeze sevki gerçekleşmeli, antenatal kortikosteroid uygulaması ile gelişebilecek olası RDS önüne geçilerek dolaylı yoldan İVH insidansı azaltılabilir. Vitamin K, prenatal fenobarbital ve magnezyum sülfat etkili olduğu düşünülmekte fakat yeterli kanıt düzeyine ulaşmamıştır. Postnatal dönemde uygun doğum odası yönetimi, gerekmedikçe sık aspirasyon yapılmaması, gerekiyorsa etkin resusitasyon, mekanik ventilasyon ve oksijen düzeyinin takibi, apne yönetimi, koagülasyon ve kanama bozukluğu varsa kontrol altına alınması İVH önlemede etkilidir. Postnatal dönemde fenobarbital, vitamin E, etamsilat etkin olduğu düşünülmekte fakat yeterli kanıt düzeyine ulaşmamıştır (61).

2.2.10.5. Pulmoner hava kaçakları

Pulmoner hava kaçakları, pulmoner boşluklarda hava birikimi ile karakterize çoğunlukla mekanik ventilasyon sonrası görülen bazen de spontan oluşan komplikasyonlardır. Pulmoner hava kaçağı insidansı term bebekte %1, pretermelerde %20'leri bulabilmektedir, son yıllarda gelişen tedavi modaliteleri ile azalma eğilimindedir. Mekanik ventilasyonda daha yüksek frekanslı solunum, daha kısa inspiryum zamanı, ekzojen surfaktan tedavisi ile görülme sıklığı azalmaktadır. Pulmoner interstisyel amfizem ve pnömotoraks en yaygın görülen iki formudur bunu pnömomediastinum ve pnömoperikardium takip eder. Genellikle PİA (pulmoner interstisyel amfizem) bebeğin ventilatörde iken genel durumunun yavaşça bozulması, pnömotoraks ise ani kötüleşmesi ile ilişkilidir.

Pnömotoraks, bebeğin ilk nefesiyle ya da resusitasyon sırasında yüksek basınç ile oluşabilir, nadiren ailesel pnömotoraks da olabilmektedir. RDS, MAS, konjenital bullöz lezyonlar, pulmoner hipoplazi alveolar distansiyon, düzensiz akciğer kompliyansı hava

kaçaklarına neden olur. Direkt yaralanma, ETT (endotrakeal tüp) yoluyla aspirasyon, ETT veya santral venöz kateter işlemi sırasında akciğer hasarlanmaları olabilmektedir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı ile takip, mekanik ventilatör takibinde ise uzun inspiryum süresi, yüksek MAP (ortalama havayolu basıncı) hava kaçaklarına neden olmaktadır.

Pnömotoraks, visseral ve parietal plevra yaprakları arasında hava birikimidir. Spontan veya yüksek basınç ile akciğer havalandırılması sırasında oluşabilir. Pnömotoraks, kliniğin hızlı kötüleşmesi ile bulgu verir. Siyanoz, hipotansiyon, hipoksemi, hiperkapni, solunumsal asidoz gelişir. Etkilenen tarafta oskültasyon ile akciğer sesleri azalmıştır, göğüs hareketleri asenkronizedir, diyaframın yer değiştirmesi ile batin distansiyonu ile bulgu verir. Akciğer grafisi, ışık kaynağı transluminasyon ile tanı konulmaktadır.

Pulmoner interstisyel amfizem, akciğerin interstisyel alanlarında hava hapsidir sıklıkla RDS'li bebeklerde görülmektedir. PİA, akciğerlerde kan akışını tehlikeye atarak ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine ve bunu takiben hiperkapni, hipoksiye neden olmaktadır. Sıklıkla yavaş gelişen bir tablodur, kan gazlarında bozulma ve ventilatör desteğinde artış ile bulgu vermektedir. Akciğer röntgeninde küçük lokalize ve yaygın kistler vardır.

Pnömomediastinum, alveol rüptürü sonrası havanın mediastene kaçmasıdır. Takipne, oskültasyonda boğuk akciğer sesleri duyulması, göğüs ön-arka çapında artış ile bulgu verir.

Pnömoperikardiyum, çoğunlukla preterm ve mekanik ventilatördeki bebeklerde görülen nadir bir komplikasyondur. Alveolar basınç yüksekliği ve alveol rüptürü sonrası havanın mediastene gelerek perikard yaprakları arasına sızması ile oluşur. Perikard tamponadına neden olabilir. Ani gelişen hipotansiyon, nabız basıncında azalma, bradikardi, siyanoz ile bulgu verir; kalp sesleri derinden ve boğuk oskulte edilir, nadiren frotman duyulur.

Sistemik hava embolisi, genellikle preterm ve çok büyük basınç ile ventile eden bebeklerde görülen çok nadir bir komplikasyondur. Alveolokapiller veya bronkovenöz fistüller ile oluşur. Ani kötüleşme, siyanoz ve hipotansiyon ile klinik bulgu verir. Akciğer röntgeninde sistemik veya pulmoner arterlerde gaz görünümü ile tanınabilir.

Subkutanöz amfizem, boyuna veya cilt altı dokulara hava sızıntısı olması ile pnömomediastinumdan ayrılır (62,63).

2.2.10.6. Nekrotizan Enterokolit

RDS komplikasyonlarından olan NEK, bağırsak mukozasının ciddi inflamasyonu ile ilişkili iskemik nekroz, kanama ile karakterize bir gastrointestinal patolojisi. Patogenezi net olarak bilinmemekle beraber prematüritenin önemli risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Hipoksi, sepsis, formül mama ile beslenme, hipotansiyon, çok düşük doğum ağırlığı, umbilikal kateterizasyon risk faktörleri arasındadır (66).

Tablo 6. Modifiye Bell Kriterleri (66).

EVRE		ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
ŞÜPHELİ NEK	IA	Batın distandü, kusma, dışkıda gizli kan	Apne , Letarji Isı disregülasyonu	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal genişleme
	IB	IA ile aynı bulgular Dışkıda belirgin kan görünümü	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal genişleme
KESİN NEK	IIA	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal genişleme, Pnömatosis intestinalis görünümü
	IIB	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpabl bağırsak ansları	Apne, Letarji Isı disregülasyonu, Orta derecede metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz, Assit
İLERİ NEK	IIIA	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle Generalize peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz, Koagülopati Nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz, assit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitonyum

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmada SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Kasım 2019- 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen Respiratuar Distres Sendromu tanısı almış ve surfaktan tedavisi uygulanmış olan ve dosyasına eksiksiz ulaşılabilen 78 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tanıları, klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi modalitelerine dair veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak taranarak elde edildi.

Hastalara klinik özellikleri, radyolojik bulguları, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış sürecindeki bulguları değerlendirilerek Respiratuar Distres Sendromu tanısı konuldu. RDS nedeniyle surfaktan tedavisi alan hastalar;

- Profilaktik (doğumdan sonraki ilk 30 dakika içinde) surfaktan tedavisi uygulanan
- Erken kurtarma (doğumdan sonraki ilk 2 saatte) surfaktan tedavisi uygulanan gruplar olarak ayrıldı.

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi surfaktan uygulama protokolü doğrultusunda surfaktan uygulama protokolü Türk Neonatoloji Derneği RDS ve Surfaktan Tedavi rehberi 2018 güncellemesine göre yapılmaktadır. Doğum salonunda, nazal CPAP uygulanmasına rağmen 10. dakikada hedef saturasyon değerine ulaşmak için % 40'ın üzerinde O₂ desteğine ihtiyaç duyulan veya postnatal ilk dakikalarda aktif solunum çabası olmadığı için hastayı stabilize etmek için entube edilen bebeklere profilaktik surfaktan uygulanmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak RDS bulguları doğumdan sonra ortaya çıkan YYBÜ'sinde entube edilerek veya noninvaziv solunum desteğindeyken hedef saturasyon değerine ulaşmak için % 40'ın üzerinde O₂ desteğine ihtiyaç duyulan preterm bebeklere doğumdan sonraki ilk iki saat içinde erken kurtarma surfaktan uygulanmaktadır. Çalışmamıza dahil olan hastalar, kliniğimizin protokolleri doğrultusunda profilaktik ve erken surfaktan uygulanan hastalardan oluşmuştur. Endotrakeal yoldan uygulanan surfaktan dozu, üretici firma

önerilerine uygun olarak Beraktant: 100 mg/kg (4ml/kg), Poraktant: 200 mg/kg (2,5 ml/kg) olarak belirlenmiştir.

Çalışma, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Akademik Kurulu tarafından tez konusu olarak uygun bulunmuştur. (Tarih: 15 Şubat 2022, Kurul no:45, Sayı: 104975)

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 18 Kasım 2021, Toplantı no: 93, Karar no: 1636). (Ek-1)

3.1. Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

1. Majör konjenital anomalisi olan bebekler,
2. 26 GH'dan küçük 32 GH'dan büyük preterm bebekler
3. Dış merkezde doğan hastalar
4. Yenidoğan YBÜ'ne yatışından sonraki ilk 24 saat içinde exitus olan bebekler

3.2. Çalışmada İncelenen Parametreler:

Çalışmaya dahil edilen hastaların gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, uyruk, APGAR ve SNAPPE-2 skorları, doğum şekilleri, doğum sırasında anestezi varlığı, anne yaşı, gebelik sayısı, anne sigara ve ilaç kullanımı, toplam yatış günü, yatış vücut sıcaklığı, akrabalık, doğum salonu ve yenidoğana kabulde uygulanan solunum destek modaliteleri, antenatal kortikosteroid ve MgSO₄ uygulaması, maternal hastalık öyküsü, uygulanan surfaktan tipi ve miktarları, surfaktan kür sayısı ve dozları, ROP varlığı ve derecesi, İVH varlığı ve evresi, GİS hemoraji varlığı, NEK varlığı ve derecesi, PDA varlığı, BPD varlığı ve evresi, BPD tedavisi alıp almadığı, hava kaçağı sendromu, kan dolaşımı enfeksiyonu, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilatörde kalış süresi, toplam oksijen maruziyeti süresi, surfaktan sonrası ekstubasyon durumu, ilk 1 saatteki kan gazı değerleri kaydedildi.

3.3. Tanımlar:

BPD: Bronkopulmoner displazi, antenatal ve postnatal multifaktöryel etkene bağlı gelişen, alt solunum yolunda alveolar hasar ve değişiklikler ile karakterize tüm

yaşamı kronik akciğer hastalığıdır. Çalışmamızda BPD tanım ve klasifikasyonu, NIH ve NHBL sınıflamasına göre yapılmıştır (47,64).

İVH: İntraventriküler hemoraji, germinal matriks vaskülaritesinde ve serebral kan akımındaki dalgalanmalara bağlı ortaya çıkan pek çok sebebe bağlı olan durumdur. Çalışmamızda Volpe tarafından geliştirilmiş kranial USG ile GMK-İVH sınıflandırması kullanıldı.

ROP: Prematürite retinopatisi, erken doğan bebeklerde retinanın nöronal ve vasküler gelişiminde bozukluk sonucu anormal vaskülarizasyon ile sonuçlanan ve tedavi edilmediği takdirde görme kaybının önemli sebeplerindendir (65). Çalışmamızda “International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition” (ICROP-3) sınıflandırması kullanıldı.

PDA: Duktus arteriozusun doğumdan 72 saat sonra kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. Duktus çapı bebeğin ağırlığı ile de ilişkilidir, duktus çapının $>1,4$ mm/kg vücut ağırlığı olması anlamlı kabul edilir. Duktus çapı $<1,5$ mm ise küçük PDA kabul edilir, duktus çapı $\geq 1,5$ mm ise şant hacmi de karar vermede değişken parametreler arasındadır fakat duktus çapı 1,5- 2 mm ise hemodinamik açıdan anlamlı kabul edilir (56,57,58).

NEK: Nekrotizan enterokolit, bağırsak mukozasında inflamasyon, hipoksi ve nekroz sonucu gelişen klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile tanı konulan GİS patolojisidir. Çalışmamızda Modifiye Bell kriterleri sınıflaması kullanıldı (66).

Antenatal kortikosteroid: Antenatal kortikosteroid uygulaması 34 gebelik haftasından önce erken doğum tehdidi olan gebelere uygulanmaktadır. Postnatal dönemde İVH, NEK, RDS gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Betametazon (Celestone) 12 miligram intramuskuler 24 saat ara ile 2 doz veya Deksametazon (Dekort) 6 miligram intramuskuler 12 saat ara ile 4 doz uygulanır (67). Çalışmamızda antenatal kortikosteroidin ilk dozundan 24 saat sonra doğum gerçekleşiyse yarım, ikinci dozdan 24 saat sonra doğum gerçekleşiyse tam doz antenatal kortikosteroid yapılmış olarak kabul ettik.

Pulmoner Hemoraji: Pulmoner hemoraji çoğunlukla pretermelerde görülmekte ve asfiksi, doğum odasında canlandırma uygulanması, antenatal steroid yapılmaması, PDA, enfeksiyon nedenleri arasında sayılmaktadır. Endotrakeal tüpte kanlı aspiratın görülmesi, oksijen gereksiniminde artış ($FiO_2 > \%30$ artış), akciğer grafisinde

multilobüler infiltrasyon görünümü, hematokritte %10'dan fazla düşüş olması pulmoner hemorajiyi düşündürür. Tedavisi yüksek frekanslı ventilasyon, sekonder RDS gelişmiş ise surfaktan replasmanı, semptomatik olarak endotrakeal adrenalin uygulamasıdır (68).

PIA: Pulmoner interstisyel amfizem, çoğunlukla aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon sonucu gelişen terminal hava yolları ve alveollerin rüptürü sonucu havanın alveol dışı aralıkta birikimi ile gelişen durumdur (69).

Erken Neonatal Sepsis: Yaşamın ilk 72 saatinde görülen sepsistir. Çalışmamızda klinik sepsis ve kültür pozitif sepsis olarak ikiye ayırdık. Klinik sepsis, etkenin üretilmediği fakat klinik, laboratuvar bulgularının sepsis tablosunu gösterdiği durumdur. Kültür pozitif sepsiste klinik, laboratuvar sepsis ile uyumlu ve kültürde patojen üremesi gösterilmiştir (70).

Kanıtlanmış Kan Dolaşımı Enfeksiyonu: Hastanın bir ya da birden çok kan kültüründe patojen etken üremesi ve bu patojenin vücuttaki diğer bir enfeksiyona bağlı olmamasıdır. Ya da hastada ateş, hipotansiyon gibi enfektif bulgular olması, vücutta başka bir enfeksiyon odağından bağımsız olarak laboratuvar değerlerinin de enfeksiyonu desteklemesi değişik zamanlarda alınan iki veya daha fazla kan kültüründe flora etkenlerinin üremesi ya da patojene ait antijenin tespiti ve vücutta başka bir enfeksiyon odağından bağımsız olmasıdır (71).

Ekstubasyon başarısızlığı: Ekstubasyon sonrasında hastanın PEEP 10 cm H₂O dan fazla, O₂ ihtiyacının %50'nin üzerinde olması, saatte 2'den fazla apne atağı olması, ekstubasyon sonrası ilk 2 saatte kan gazında pH < 7,20, pCO₂ ≥ 60 mmHg olması veya hastada ani durum bozulması olarak belirlendi (72).

SNAPPE 2 skorlaması: Doğum sonrası ilk 12 saat içindeki en kötü verileri kullanılarak hesaplanan 9 parametreden oluşan mortalite tahmininde yardımcı bir skorlamadır (73).

Tablo 7 SNAPPE-2 skorlaması (73).

Parametre	Bulgu	Puan
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	≥ 30	0
	29-20	9
	< 20	19
En düşük ısı	$> 35,6$	0
	35,6-35	8
	< 35	15
PO ₂ /FiO ₂	$> 2,49$	0
	1,00-2,49	5
	0,30-0,99	16
	$< 0,30$	28
Serum pH	$\geq 7,20$	0
	7,10-7,19	7
	$< 7,10$	16
Çok sayıda konvülziyon	Yok	0
	Var	19
Diürez (ml/kg/saat)	≥ 1	0
	0,1-0,9	5
	$< 0,1$	18
Doğum ağırlığı	≤ 750 gram	17
	750-999 gram	10
	≥ 1000 gram	0
5.dk APGAR skoru	< 7	18
	≥ 7	0
SGA varlığı	SGA var	12
	SGA yok	0

APGAR skorlaması: APGAR skorlaması, yenidoğan bir bebeğin durumunu gösteren objektif 5 parametreden oluşan değerlendirmedir. Yaşamın 1. ve 5. dakikasında bakılır. Bebeğin görünümü rengi, kalp hızı, uyarılara yanıtı, tonusu ve solunumu değerlendirilir. Her bir değişken 0,1,2 puan olarak puanlanır. APGAR skorunun 7'nin altında olması prognozun kötüye gidebileceğini göstermektedir. APGAR 7'nin altındaki bebeklerde skorlama 10., 15. gerekirse 20. dk olarak devam edilmelidir (74).

Tablo 8. APGAR skorlaması (74).

Bulgu	0 Puan	1 Puan	2 Puan
Cilt Rengi	Tamamen mavi-mor görünümde	Kollar- bacaklar mor, vücudun geri kalanı pembe görünümde	Tamamen pembe görünümde
Kalp atım hızı	Kalp atımı yok	<100/dk	>100/dk
Refleks (Uyarılara yanıt)	Yok	Zayıf yüz buruşturma	Öksürme, hapsirme, uyarı eliyle itme
Kas tonusu (Aktivite)	Gevşek	Ekstremiteler bükülü	Hareketli, canlı aktif
Solunum	Yok	Yavaş, düzensiz	Düzenli, ağlıyor

3.4. İstatiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve IQR) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu araştırmada Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Kasım 2019- 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen Respiratuar Distres Sendromu tanılı hasta sayımız toplam 253 idi. Bu hastalardan 26⁰- 32⁰ gestasyon haftası arasında hastanemizde doğan profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavisi uygulanan 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak incelendi. RDS tanısı alan profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavisi alan hasta grupları değerlendirildi. 34 hasta profilaktik (doğumdan sonraki ilk 30 dakika içinde) surfaktan, 44 hasta erken kurtarma (doğumdan sonraki ilk 2 saat içinde) surfaktan tedavisi almıştı.

Tablo 9.Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

	Surfaktan tedavisi uygulama zamanı		p
	Profilaktik (n=34)	Erken Kurtarma (n=44)	
Doğum ağırlığı (gram), Ort±SS Minimum-maksimum	1138,2±231,4 720-1700	1199,8±216,1 870-1800	0,230
Gestasyon haftası, Ort±SS Minimum-maksimum	28,0±1,4 26-31	28,7±1,6 26-32	0,045
Cinsiyet, n (%)			
Kız	15 (%44)	14 (%32)	0,265
Erkek	19 (%56)	30 (%68)	
Uyruk, n (%)			
TC	21 (%62)	28 (%64)	0,865
Suriye	13 (%38)	16 (%36)	
Doğum ağırlığına göre, n (%)			
SGA	2 (%6)	1 (%2)	0,591
AGA	31 (%91)	40 (%91)	
LGA	1 (%3)	3 (%7)	
Tam doz antenatal kortikosteroid, n (%)	5 (%15)	16 (%36)	0,032
Antenatal kortikosteroid dozu, n (%)			
Tam	5 (%15)	16 (%36)	0,070
Yarım	5 (%15)	3 (%7)	
Yok	24 (%71)	25 (%57)	
MgSO ₄ , n (%)	7 (%21)	13 (%30)	0,369
Çoğul Gebelik, n (%)	6 (%18)	7 (%16)	0,838

Profilaktik grubunda bulunan hastaların doğum ağırlığı minimum 720 gram, maksimum 1700 gram; erken kurtarma grubunda bulunan hastaların ise doğum ağırlığı minimum 870 gram, maksimum 1800 gram idi. Profilaktik gruptaki hastaların doğum ağırlığı ortalama $1138,2 \pm 231,4$ gram, erken kurtarma grubundaki hastaların doğum ağırlığı ortalama $1199,8 \pm 216,1$ gram idi. İki grubun doğum ağırlıkları açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,230$). Profilaktik grubundaki hastaların gestasyon haftası minimum 26 GH, maksimum 31 GH; erken kurtarma grubunda ise gestasyon haftası minimum 26 GH, maksimum 32 GH idi. Profilaktik grupta ortalama gestasyon haftası $28,0 \pm 1,4$ iken erken kurtarma grubundaki hastaların gestasyon haftası ortalaması $28,7 \pm 1,6$ idi. Gruplar arasında gestasyon haftası açısından istatistiksel olarak sınırda ancak anlamlı bir fark vardı ($p=0,045$).

Profilaktik gruptaki hastaların 15'i (%44) kız, 19'u (%56) erkek iken erken kurtarma grubunda 14'ü (%32) kız, 30'u (%68) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,245$).

Profilaktik grupta bulunan hastaların 21'i (%62) T.C. uyruklu, 13'ü (%38) göçmen iken erken kurtarma grubunda hastaların 28'i (%64) T.C. uyruklu, 16'sı (%36) göçmen kökenliydi. Gruplar uyruklarına göre kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,865$).

Gestasyonel haftasına göre doğum ağırlıkları persentiline bakıldığında profilaktik grupta 2 (%6) hasta SGA, 31 (%91) hasta AGA, 1 (%3) hasta LGA olarak değerlendirildi. Erken kurtarma grubunda 1 (%2) hasta SGA, 40 (%91) hasta AGA, 3 (%7) hasta LGA idi. Her iki grupta da en sık görülen AGA idi. En az görülen profilaktik grupta LGA, erken kurtarma grubunda ise SGA idi. Gruplar gestasyonel haftasına doğum ağırlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,591$).

Antenatal kortikosteroid dozuna göre gruplar değerlendirildiğinde profilaktik grubunda 5 (%15) hastaya tam doz, 5 (%15) hastaya yarım doz antenatal kortikosteroid uygulanmıştı, 24 (%71) hastaya antenatal kortikosteroid uygulanmamıştı. Erken kurtarma grubunda bulunan hastalarda 16 (%36) hastaya tam doz, 3 (%7) hastaya yarım doz antenatal kortikosteroid uygulanmıştı, 25 (%57) hastaya antenatal kortikosteroid yapılmamıştı. Total antenatal kortikosteroid dağılımına göre gruplar kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,070$). Tam doz antenatal kortikosteroid

açısından değerlendirildiğinde profilaktik grubunda 5 (%15) hastaya, erken kurtarma grubunda 16 (%36) hastaya tam doz antenatal kortikosteroid uygulanmıştı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,032$).

Profilaktik grupta 7 (%21) hastaya $MgSO_4$, erken kurtarma grubunda 13 (%30) hastaya $MgSO_4$ uygulandı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,369$).

Profilaktik grubunda 6 (%18) hasta çoğul gebelik ile erken kurtarma grubunda 7 (%16) hasta çoğul gebelik ile doğdu, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,838$). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların doğum ve doğum sonrası erken klinik verileri.

	Surfaktan tedavisi uygulama zamanı		p
	Profilaktik (n=34)	Erken Kurtarma (n=44)	
Doğum şekli – CS, n (%)	28 (%82)	35 (%79)	0,683
Anestezi varlığı, n (%)	28 (%82)	35 (%80)	0,755
Anestezi şekli, n (%)			
Genel	5 (%18)	7 (%20)	0,830
Spinal-epidural	23 (%82)	28 (%80)	
Yatış vücut sıcaklığı (°C), Ort±SS	36±0,6	35,8±0,6	0,327
1.dk APGAR, Med (IQR)	5 (1)	6 (1)	<0,001
Minimum-maksimum	1-9	4-9	
5.dk APGAR, Med (IQR)	7(1)	8(1)	0,005
Minimum-maksimum	1-9	4-9	
Doğum salonunda canlandırma, n (%)	32 (%94)	22 (%50)	<0,001
Canlandırma şekli, n (%)			<0,001
PBV	2 (%6)	13 (%59)	
Entube	28 (%88)	9 (%41)	
İleri resüsitasyon	2 (%6)	0 (%0)	
İlk bir saatte pH, Ort±SS	7,28±0,1	7,22±0,12	0,041
İlk bir saatte HCO_3 , Ort±SS	21,0±6,16	19,37±4,32	0,173
İlk bir saatte Laktat, Med (IQR)	3 (3)	3,2 (4,6)	0,713
Klinik sepsis	15 (%83)	21 (%100)	0,089
Kültür pozitif sepsis	3 (%17)	0 (%0)	

Profilaktik grupta 28 (%82) hasta C/S ile, erken kurtarma grubunda 35 (%79) hasta C/S ile doğdu. Gruplar doğum şekillerine göre karşılaştırıldığında her iki grupta da C/S oranının yüksek olduğu fakat gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görülmediği bulundu ($p=0,683$).

Profilaktik grupta bulunan hastaların 28'i (%82), erken kurtarma grubunda bulunan hastaların 35'i (%80) doğumda anestezi ile doğmuş olup gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,755$). Anestezi şekilleri kıyaslandığında profilaktik grupta 5 (%18) hasta genel anestezi, 23 (%82) hasta spinal-epidural anestezi ile doğdu. Erken kurtarma grubunda 7 (%20) hasta genel anestezi, 28 (%80) hasta spinal-epidural anestezi ile doğdu. Anestezi şekli açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,830$).

Profilaktik grupta yatış vücut sıcaklığı ortalama $36\pm0,6$ °C iken erken kurtarma grubunda yatış vücut sıcaklığı ortalama $35,8\pm0,6$ °C idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,327$).

Profilaktik grupta APGAR skoru 1. dk en düşük 1, en yüksek 9 iken erken kurtarma grubunda APGAR skoru 1.dk en düşük 4, en yüksek 9 idi. Profilaktik grupta APGAR 1. dk skoru ortalama değeri 5 iken erken kurtarma grubunda bu değer 6 idi gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=<0,001$).

Profilaktik grupta APGAR skoru 5. dk en düşük 1, en yüksek 9 iken erken kurtarma grubunda APGAR skoru 5.dk en düşük 4, en yüksek 9 idi. Profilaktik grupta APGAR 5. dk ortalama değeri 7, erken kurtarma grubunda ise 8 bulundu, gruplar arasında APGAR 5. dk kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,005$).

Doğum salonu canlandırma gereksinimleri incelendiğinde profilaktik grupta 32 (%94) hastaya, erken kurtarma grubunda 22 (%50) hastaya doğum salonunda canlandırma yapılmıştı, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=<0,001$). Profilaktik grupta 2 (%6) hastaya PBV uygulandı, 28 (%88) hasta entube edildi, 2 (%6) hastaya ileri canlandırma yapıldı. Erken kurtarma grubunda ise 13 (%59) hastaya PBV uygulandı, 9 (%41) hasta entube edildi, bu grupta ileri canlandırma yapılan hasta mevcut değildi. Profilaktik grupta en sık entubasyon, erken kurtarma grubunda en sık PBV uygulandı. Gruplar canlandırma şekilleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

İlk 1 saatteki kan gazları değerlendirildiğinde profilaktik grupta ortalama pH değeri $7,28 \pm 0,1$ iken erken kurtarma grubunda ilk 1 saatteki pH değeri ortalama $7,22 \pm 0,12$ bulundu, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,041$). Profilaktik grupta ilk 1 saatteki kan gazında bakılan HCO_3 değeri ortalama $21,0 \pm 6,16$ iken bu değer erken kurtarma grubunda $19,37 \pm 4,32$ idi, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,173$). Profilaktik grupta ilk 1 saatteki kan gazında ortalama laktat değeri 3, erken kurtarma grubunda ilk 1 saatteki kan gazında ortalama laktat değeri 3,2 olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,713$).

Profilaktik grubundaki hastaların 18'si (%53) erken neonatal sepsis, erken kurtarma grubundaki hastaların 21'i (%48) erken neonatal sepsis görüldü, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,648$). Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum ve doğum sonrası erken klinik verileri Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların maternal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Surfaktan tedavisi uygulama zamanı		p
	Profilaktik (n=34)	Erken Kurtarma (n=44)	
Anne yaşı, <i>Ort</i> ± <i>SS</i>	28,1±7,1	28±6,8	0,933
Akrabalık durumu, <i>n</i> (%)	14 (%41)	17 (%39)	0,820
Gebelik sayısı, <i>Med</i> (<i>IQR</i>)	2 (3)	3 (3)	0,233
Maternal DM varlığı, <i>n</i> (%)	2 (%6)	4 (%9)	0,691
Oligohidramnionoz, <i>n</i> (%)	6 (%18)	7 (%16)	0,838
Polihidraamnionoz, <i>n</i> (%)	0 (%0)	1 (%2)	0,999
EMR, <i>n</i> (%)	5 (%15)	11 (%25)	0,264
UMR, <i>n</i> (%)	3 (%9)	8 (%18)	0,331
Vajinal kanama, <i>n</i> (%)	10 (%29)	5 (%11)	0,045
Koryoamnionit, <i>n</i> (%)	1 (%3)	1 (%2)	0,999
Preeklampsi, <i>n</i> (%)	7 (%21)	10 (%23)	0,820
Eklampsi, <i>n</i> (%)	1 (%3)	1 (%2)	0,999

Profilaktik grubuna dahil edilen hastaların ortalama anne yaşı $28,1 \pm 7,1$ iken erken kurtarma grubunda dahil edilen hastaların ortalama anne yaşı $28 \pm 6,8$ bulundu, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,933$).

Anne-baba akrabalık durumu incelendiğinde profilaktik grubunda 14 (%41) hastada, erken kurtarma grubunda 17 (%39) hastada anne-baba arasında akrabalık

olduğu kaydedildi. Akrabalık açısından gruplar kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,820$).

Profilaktik grubunda bulunan hastaların annelerinin ortalama gebelik sayısı 2, erken kurtarma grubunda bulunan hastaların annelerinin ortalama gebelik sayısı 3 idi, gruplar arasında anne gebelik sayıları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,233$).

Maternal diabetes mellitus açısından hastalar değerlendirildiğinde erken kurtarma grubunda 2 (%6) hastada, erken kurtarma grubunda 4 (%9) hastada maternal diabetes mellitus mevcuttu, gruplar maternal DM (Diabetes mellitus) açısından kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,691$).

Profilaktik grubunda 6 (%18) hastada oligohidramnionoz, erken kurtarma grubunda 7 (%16) hastada oligohidramnionoz bulundu, gruplar oligohidramnionoz açısından kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,838$). Profilaktik grupta polihidramnionoz hasta yoktu, erken kurtarma grubunda ise 1 (%2) hastada polihidramnionoz mevcuttu, gruplar polihidramnionoz açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,999$).

Profilaktik gruptaki hastaların 5'inde (%15) EMR, erken kurtarma grubundaki hastaların 11'inde (%25) EMR mevcuttu, gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,264$). UMR (Uzamış membran rüptürü) açısından kıyaslandığında ise profilaktik grupta 3 (%9) hastada UMR, erken kurtarma grubunda 8 (%18) hastada UMR görüldü, gruplar arasında UMR açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,331$). Vajinal kanama profilaktik grubunda 10 (%29) hastada, erken kurtarma grubunda 5 (%11) hastada görülmüş olup anlamlı fark mevcuttu ($p=0,045$). Koryoamnionit profilaktik grubunda 1 (%3) hastada, erken kurtarma grubunda da 1 (%2) hastada görülmüş olup gruplar arasında koryoamnionit açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,999$).

Preeklampsi erken kurtarmada 10 (%23) hastada ve profilaksi grubunda 7 (%21) hastada mevcut olup gruplar arasında preeklampsi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,820$). Profilaktik grupta 1 (%3) hastada eklampsi, erken kurtarma grubunda ise 1 (%2) hastada eklampsi görüldü. Eklampsi açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,999$). Çalışmaya dahil edilen hastaların maternal özellikleri Tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Çalışmaya alınan hastaların surfaktan uygulama doz, şekil ve klinik sonuçları

	Surfaktan tedavisi uygulama zamanı		p
	Profilaktik (n=34)	Erken Kurtarma (n=44)	
Uygulanan surfaktan, n (%)			
Poraktant-alfa	28 (%82)	37 (%84)	0,838
Beraktant	6 (%18)	7 (%16)	
İlk kur surfaktan miktarı (mg/kg), Med (IQR)	200 (53)	200 (88)	0,701
Total surfaktan miktarı (mg/kg), Med (IQR)	225 (163)	200 (83)	0,019
Uygulanan surfaktan kür sayısı, n (%)			0,020
1	20 (%59)	38 (%86)	
2	9 (%26)	3 (%7)	
3 veya daha fazla	5 (%15)	3 (%7)	
Surfaktan sonrası ilk 3 saat ekstubasyon, n (%)	5 (%15)	9 (%20)	0,512
Surfaktan sonrası ilk 24 saat ekstubasyon, n (%)	11 (%32)	21 (%48)	0,171
Ekstubasyon başarısızlığı ilk hafta, n (%)	10 (%29)	13 (%30)	0,990
Pnömotoraks, n (%)	3 (%9)	0 (%0)	0,079
Pulmoner intertisyel amfizem, n (%)	1 (%3)	0 (%0)	0,436
Pulmoner hemoraji, n (%)	4 (%12)	2 (%5)	0,395

Profilaktik grubunda 28 (%82) hastaya Poraktant-alfa, 6 (%18) hastaya Beraktant uygulandı. Erken kurtarma grubunda ise 37 (%84) hastaya Poraktant-alfa, 7 (%16) hastaya Beraktant uygulanmış olup her iki grupta da en sık tercih edilen surfaktan preparatı Poraktant-alfa idi. Gruplar uygulanan surfaktan preparatı açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi (p=0,838).

İlk kürde uygulanan surfaktan miktarı profilaktik grupta ortalama 200 mg/kg iken erken kurtarma grubunda da ilk kürde uygulanan surfaktan miktarı ortalama 200 mg/kg idi, gruplar ilk kürde uygulanan ortalama miktar açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p=0,701). Total surfaktan miktarı profilaktik grubunda ortalama 225 mg/kg iken bu değer erken kurtarma grubunda 200 mg/kg olup gruplar arasında total surfaktan miktarı açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu (p=0,019).

Profilaktik grubunda 1 kür surfaktan uygulanan 20 (%59) hasta, 2 kür surfaktan uygulanan 9 (%26) hasta, 3 veya daha sayıda surfaktan uygulanan 5 (%15) hasta vardı.

Erken kurtarma grubunda 1 kür surfaktan uygulanan 38 (%86) hasta, 2 kür surfaktan uygulanan 3 (%7) hasta, 3 veya daha sayıda surfaktan uygulanan 3 (%7) hasta vardı. Her iki grupta çoğunluğu 1 kür surfaktan uygulanan hastalar oluşturmaktaydı, gruplar uygulanan surfaktan sayısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p=0,020$).

Profilaktik grubunda 5 (%15) hasta surfaktan sonrası ilk 3 saatte ekstube edilirken erken kurtarma grubunda 9 (%20) hasta surfaktan sonrası ilk 3 saatte ekstube edildi. Surfaktan sonrası ilk 3 saatteki ekstubasyon değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,512$).

Profilaktik grubunda 11 (%32) hasta surfaktan sonrası ilk 24 saatte ekstube edilirken erken kurtarma grubunda 21 (%48) hasta surfaktan sonrası ilk 24 saatte ekstube edildi. Surfaktan sonrası ilk 24saatteki ekstubasyon değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,171$).

Profilaktik grubunda 10 (%29) hastada ilk hafta ekstubasyon başarısızlığı, erken kurtarma grubunda 13 (%30) hastada ilk hafta ekstubasyon başarısızlığı mevcuttu, gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,990$).

Pnömotoraks profilaktik grubunda 3 (%9) hastada mevcut iken erken kurtarma grubunda pnömotoraks vakasına rastlanmadı. Pnömotoraks açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,079$).

Pulmoner interstisyel amfizem profilaktik grupta 1 (%3) hastada görülürken erken kurtarma grubunda PİA vakası mevcut değildi. Gruplar PİA açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,436$).

Pulmoner hemoraji açısından gruplar kıyaslandığında profilaktik grupta 4 (%12) hastada, erken kurtarmada ise 2 (%5) hastada mevcuttu. Pulmoner hemoraji açısından gruplar kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,395$). Çalışmaya dahil edilen hastaların surfaktan uygulama doz, şekil ve klinik sonuçları Tablo-12’de özetlenmiştir.

Tablo 13. Çalışmaya alınan hastaların solunum destek verileri

	Surfaktan tedavisi uygulama zamanı		p
	Profilaktik (n=34)	Erken Kurtarma (n=44)	
İlk solunum desteği, n (%) NCPAP Entube	3 (%9) 31 (%91)	36 (%82) 8 (%18)	<0,001
İlk 7 gün konvansiyonel MV süresi (saat), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	60,9±47,9 47 (61)	60,6±51,1 41,5 (75)	0,850
İlk 7 gün HFOV süresi (saat), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	65,7±60,2 59,5 (105)	113,3±40,5 128 (51)	0,180
İlk 7 gün Noninvaziv MV süresi (saat), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	89,9±52,7 91 (95)	93,1±53,8 105 (95)	0,758
İnvaziv MV, n (%)	31 (%91)	36 (%82)	0,331
İnvaziv MV süresi (saat), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	123,4±187,3 62 (67)	102,3±129,1 61,5 (135)	0,865
HFOV, n (%)	11 (%32)	6 (%14)	0,047
HFOV süresi (saat), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	299,9±484,5 115 (277)	185±138,5 149 (202)	0,591
Noninvaziv MV, n (%)	33 (%97)	39 (%89)	0,224
Noninvaziv MV süresi (saat), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	406,5±335,9 360 (565)	413,3±369,9 288 (672)	0,910
Oksijen total süre (gün), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	28,4±21,4 27 (34)	26,8±19 27,5 (30)	0,789

İlk solunum destekleri değerlendirildiğinde profilaktik grubunda bulunan 3 (%9) hasta NCPAP kullanılırken, 31 (%91) hastaya entubasyon gerekmiştir. Erken kurtarma grubunda ise 36 (%82) hastada NCPAP kullanılırken 8 (%18) hasta entube edilmiştir. Profilaktik grubunda ilk solunum desteği olarak en sık entubasyon, erken kurtarma grubunda ise NCPAP kullanılmıştır. Gruplar ilk solunum desteği açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p<0,001$).

İlk 7 günde konvansiyonel MV süresi profilaktik grubunda 60,9±47,9 saat (ortalama 47 saat), erken kurtarma grubunda 60,6±51,1 (ortalama 41,5 saat) olup gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,850$).

İlk 7 günde HFOV(High frequency oscilation ventilation) süresi profilaktik grubunda $65,7\pm60,2$ saat (ortalama 59,5 saat), erken kurtarma grubunda $113,3\pm40,5$ saat (ortalama 128 saat) olup gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,180$).

İlk 7 günde noninvaziv MV süresi profilaktik grubunda $89,9\pm52,7$ saat (ortalama 91 saat), erken kurtarma grubunda $93,1\pm53,8$ saat (ortalama 105 saat) olup gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,758$).

Profilaktik grubunda bulunan 31 (%91) hastada invaziv MV gereksinimi olurken, erken kurtarma grubunda 36 (%82) hastada invaziv MV gereksinimi olmuştur. Gruplar invaziv MV gereksinimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,331$).

İnvaziv MV süresi karşılaştırıldığında profilaksi grubunda $123,4\pm187,3$ saat (ortalama 62 saat), erken kurtarma grubunda invaziv MV süresi $102,3\pm129,1$ saat (ortalama 61,5 saat) idi. Gruplar invaziv MV süresi açısından kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,865$).

Profilaktik grubunda bulunan 11 (%32) hastada HFOV gereksinimi olurken, erken kurtarma grubunda 6 (%14) hastada HFOV gereksinimi olmuştur. Gruplar HFOV gereksinimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0,047$).

HFOV süresi karşılaştırıldığında profilaksi grubunda HFOV süresi $299,9\pm484,5$ saat (ortalama 115 saat), erken kurtarma grubunda HFOV süresi $185\pm138,5$ saat (ortalama 149 saat) idi. Gruplar HFOV süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,591$).

Profilaktik grubunda bulunan 33 (%97) hastada noninvaziv MV gereksinimi olurken, erken kurtarma grubunda 39 (%89) hastada noninvaziv MV gereksinimi olmuştur. Gruplar noninvaziv MV gereksinimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,224$).

Noninvaziv MV süresi karşılaştırıldığında profilaksi grubunda $406,5\pm335,9$ saat (ortalama 360 saat), erken kurtarma grubunda $413,3\pm369,9$ saat (ortalama 288 saat) idi. Gruplar noninvaziv MV süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,910$).

Profilaktik grubunda total oksijen süresi ortalama 27 gün iken erken kurtarma grubunda ortalama 27,5 gün olarak bulundu. Gruplar arasında total oksijen süresi

karşılaştırıldığında profilaktik grubunda $28,4 \pm 21,4$ gün (ortalama 27 gün), erken kurtarma grubunda $26,8 \pm 19$ gün (ortalama 27,5 gün) olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,789$). Çalışmaya dahil edilen hastaların solunum destek verileri Tablo-13'te özetlenmiştir.

Tablo 14.. Çalışmaya alınan hastaların klinik sonuçları.

	Surfaktan tedavisi uygulama zamanı		p
	Profilaktik (n=34)	Erken Kurtarma (n=44)	
ROP, n (%)	16 (%47)	21 (%48)	0,953
ROP evresi, n (%)			0,112
1	6 (%38)	15 (%71)	
2	7 (%44)	5 (%24)	
≥ 3	3 (%19)	1 (%5)	
IVH, n (%)	13 (%38)	13 (%30)	0,419
Evre 3-4 IVH, n (%)	6 (%46)	8 (%62)	0,431
GİS Hemoraji, n (%)	0 (%0)	1 (%2)	0,999
NEK, n (%)	3 (%9)	4 (%9)	0,999
Evre 3 NEK, n (%)	2 (%67)	3 (%75)	0,999
NEK cerrahisi, n (%)	2 (%67)	1 (%33)	0,486
PDA, n (%)	11 (%32)	16 (%36)	0,712
BPD, n (%)	16 (%47)	22 (%50)	0,797
BPD derecesi, n (%)			0,999
Hafif	13 (%81)	18 (%82)	
Orta	1 (%6)	2 (%9)	
Ağır	2 (%12)	2 (%9)	
BPD steroid tedavisi, n (%)	12 (%35)	11 (%25)	0,323
Kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu, n (%)	6 (%17)	9 (%20)	0,937
Toplam yatış günü, <i>Ort$\pm$SS</i>	$50 \pm 29,2$	$45 \pm 17,5$	0,643
<i>Med (IQR)</i>	45,5 (35)	45,5 (21)	
Mortalite, n (%)	6 (%18)	5 (%11)	0,519

ROP görölme sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldığında profilaktik grupta 16 (%47) hastada, erken kurtarma grubunda ise 21 (%48) hastada ROP mevcut idi. ROP sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,953$). Profilaktik grupta Evre 1 ROP 6 (%38) hastada, Evre 2 ROP 7 (%44) hastada, Evre 3 ve üstü ROP 3 (%19) hastada görüldü. Erken kurtarma grubunda Evre 1 ROP 15 (%71) hastada, Evre 2 ROP 5 (%24) hastada, Evre 3 ve üstü ROP 1 (%5) hastada görüldü. Profilaktik grupta en sık Evre 2 ROP, erken kurtarma grubunda en sık Evre 1 ROP mevcuttu. Gruplar ROP evreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,112$).

İVH görölme oranları karşılaştırıldığında profilaktik grupta 13 (%38) hastada, erken kurtarma grubunda 13 (%30) hastada İVH mevcuttu ve gruplar arasında İVH açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,419$). Evre 3-4 İVH görölme sıklıkları değerlendirildiğinde profilaktik grupta 6 (%46) hastada, erken kurtarma grubunda ise 13 (%30) hastada Evre 3-4 İVH mevcuttu ve Evre 3-4 İVH açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,431$).

Profilaktik grupta GİS (Gastrointestinal sistem) hemorajisi olan hasta yoktu, erken kurtarma grubunda ise 1 (%2) hastada GİS hemoraji mevcuttu. GİS hemoraji kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,999$).

NEK görölme sıklığı değerlendirildi, profilaktik grupta 3 (%9) hastada, erken kurtarma grubunda ise 4 (%9) hastada NEK mevcuttu. Gruplar NEK görölme sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,999$).

Profilaktik grupta 2 (%67) hastada Evre 3 NEK görülürken erken kurtarma grubunda 3 (%75) hastada Evre 3 NEK mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,999$).

NEK cerrahisi profilaktik grupta 2 (%67) hastaya, erken kurtarma grubunda 1 (%33) hastaya uygulanmıştı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,486$).

Profilaktik grupta 11 (%32) hastada PDA, erken kurtarma grubunda ise 16 (%36) hastada PDA mevcuttu. PDA gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,712$).

BPD profilaktik grubunda 16 (%47) hastada, erken kurtarma grubunda ise 22 (%50) hastada görölmüş olup gruplar arasında BPD açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,797$).

Profilaktik grubunda Hafif BPD 13 (%81) hastada, Orta BPD 1 (%6) hastada, Ağır BPD 2 (%12) hastada görüldü. Erken kurtarma grubunda Hafif BPD 18 (%82) hastada, Orta BPD 2 (%9) hastada, Ağır BPD 2 (%9) hastada görüldü. Her iki grupta da en sık Hafif BPD görüldü. BPD dereceleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,999$). BPD steroid tedavisi alma oranları incelendiğinde profilaktik grupta 12 (%35) hastaya, erken kurtarma grubunda ise 11 (%25) hastaya BPD tedavisi olarak steroid uygulanmıştı. BPD steroid tedavisi alma oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,323$).

Profilaktik grupta kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu 6 (%17) hastada, erken kurtarma grubunda ise 9 (%20) hastada mevcuttu. Kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,937$).

Profilaktik grupta toplam yatış günü $50\pm 29,2$ gün (ortalama 45,5 gün) iken erken kurtarma grubunda $45\pm 17,5$ gün (ortalama 45,5 gün) bulundu. Toplam yatış günü karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,643$).

Mortalite sayıları kıyaslandığında profilaktik grubunda mortalite sayısı 6 (%18) iken erken kurtarma grubunda mortalite sayısı 5 (%11) idi. Gruplar mortalite sayıları açısından kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,519$). Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik sonuçları Tablo-14'te özetlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Respiratuar distres sendromu özellikle preterm bebeklerde yaygın olarak görülen mortalite ve morbiditede önemli rolü olan bir solunum problemidir. RDS temelde immatür akciğer yapısı ve surfaktan eksikliği sebebiyle oluşmaktadır. Pulmoner surfaktan eksikliği akciğerde geniş ve yaygın atelektazi alanları ve buna bağlı azalmış pulmoner oksijenizasyon, respiratuar ve metabolik asidoz, artmış pulmoner vasküler direnç mekanizmasıyla solunum sıkıntısına sebep olmaktadır. Yüzey aktif madde olan surfaktan replasman tedavisi özellikle kullanıma geçtiği 1980 sonrası dönemde önceye kıyasla ölüm oranları, pnömotoraks gibi hava kaçakları ve multisistemik RDS komplikasyonları oldukça azalmıştır. Son yıllarda surfaktan tedavisi ile ilgili çalışmalar yoğun biçimde yapılmakta ve yeni teknikler gelişmektedir (23).

Surfaktan tedavisinin en etkin ve faydalı biçimde sonuçlanması için surfaktan replasmanının en uygun ne zaman uygulanması konusunda henüz net bir uzlaşa sağlanamamıştır. Profilaktik surfaktan tedavisi ile surfaktan verilme zamanı erkene çekildikçe alveolar hasarın ve protein kaçağının azaldığı gösteren çalışmalar olsa da profilaktik uygulamanın gereksiz invaziv işlemlere, entübasyona neden olduğu fakat barotravma ve volutravma riskini azalttığı da gösterilmektedir. Erken kurtarma tedavisinde ise hastada RDS bulguları ve surfaktan gereksinimi varsa surfaktan uygulanır. Böylece gereksiz uygulama ile ihtiyaç dışı invaziv işlem yapılmamaktadır (75).

Bu çalışmada Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Kasım 2019-31 Ağustos 2021 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen Respiratuar distres sendromu tanısı almış profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavisi uygulanmış 26-32 GH arası doğan 78 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Avrupa 2013 konsensus kılavuzunun önerilerine göre antenatal kortikosteroid almayan ve entübasyon gereksinimi olan bebeklere doğum salonunda surfaktan yapılma kriterleri: 26 GH' dan küçük FIO_2 ihtiyacı $>0,3$ olması veya 26 GH' dan büyük olup FIO_2 ihtiyacı $>0,4$ olması olarak belirlenmiştir (75). Profilaktik surfaktan tedavisi için gebelik haftasında üst sınır 32 GH olarak tavsiye edilmektedir (76). Profilaktik- erken kurtarma karşılaştırma çalışmalarında üst sınır genelde 30 GH kabul edilirken farklı

olarak B.K.Ganesh ve ark çalışmasında 37 GH altı doğan bebekler profilaktik ve kurtarma surfaktan tedavileri açısından incelenmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise 26 GH-32 GH arası doğan bebekler çalışma kapsamına dahil edildi.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün yaptığı çalışmalar sonucu 1994 yılında 24-34 hafta arasında bulunan ve preterm doğum riski bulunan gebelere antenatal kortikosteroid yapılması kararlaştırılmıştır. Bu uygulama ile preterm mortalite oranında düşme, prematürite komplikasyonlarından olan İVH, NEK, RDS, PDA ve solunum yetmezliği bulgularında azalma olduğu, hayatın ilk iki gününde sepsise görölme riskinin önemli oranda azaldığı görüldü (78). Ülkemizde antenatal kortikosteroid yapılma sıklığı %12-54 arasında değişmektedir (44). Tamamlanmış doz antenatal kortikosteroid uygulanan hasta sayısı erken kurtarma grubunda 16 (%36) iken profilaktik surfaktan grubunda 5 (%15) idi ($p=0.032$). Tam ve eksik kür antenatal steroid uygulanan hastalar karşılaştırıldığında ise profilaktik grupta 10 (%30) hasta, erken kurtarma grubunda 19 (%43) hasta vardı ve istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,070$). Bizim çalışmamızda RDS tanısı almış hastaların toplam 21'inde (%27) tamamlanmış doz antenatal kortikosteroid uygulaması vardı. Bu gelişmiş ülkelerin ortalamasından oldukça düşüktür. Bu düşük antenatal kortikosteroid oranlarında profilaktik ve erken kurtarma surfaktan uygulamasının karşılaştırılmasının daha da anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Profilaksi grubunda tamamlanmış antenatal kortikosteroid dozunun daha az hastada uygulanmış olması postnatal erken dönemde erken entubasyon ve surfaktan uygulama ihtiyacını doğurmuş olabilir. Genel olarak baktığımızda ise gruplardaki düşük antenatal kortikosteroid uygulanan hasta sayısı gelişmiş ülkelere nazaran belirgin oranda düşüktü ve gruplar arasındaki fark ise sınırdıydı.

Çalışmamızda gebelik haftası profilaksi grubunda ortalama $28\pm1,4$ GH iken erken kurtarma grubunda ortalama GH $28,7\pm1,6$ idi. Profilaktik grubundaki hastaların ortalama gebelik haftası sınırda bir farklılık göstermekteydi ($p=0,045$). Ancak gruplar arasında doğum ağırlığı açısından ise anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi.

Doğum salonunda canlandırma gereksinimi açısından gruplar karşılaştırıldığında profilaktik surfaktan uygulanan grupta doğum salonunda canlandırma 32 (%94) hastaya, erken kurtarma tedavisi uygulanan grupta 22 (%50) olup gruplar arası anlamlı istatistiksel fark mevcuttu. Profilaktik grupta doğum salonunda entubasyon gereksinimi daha fazla idi ve bu grupta ileri resusitasyon gereken hasta mevcuttu. Doğum salonunda

erken entubasyon, profilaktik surfaktan uygulama için bir kriter olarak kabul edildiği için profilaktik grupta doğum salonunda entube hasta sayısının fazla olması çalışmanın retrospektif özelliği de gözönüne alındığında beklenen bir durumdur. Profilaktik surfaktan tedavisi uygulanan grup entubasyon riski yüksek olan ve RDS için erken kurtarmaya kıyasla daha yüksek risk altında bulunan grubu oluşturunuyordu. RDS, solunum bulguları ile karakterize mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen pulmoner yetmezlik durumudur. RDS tedavi edilmediği takdirde yaşamın ilk 48 saatinde şiddeti giderek artmakta fakat erken tedavisi ile klinik sonuçları olumlu etkilenmektedir. Ancak doğum salonunda profilaktik surfaktan uygulaması invaziv işlem risklerini de taşımaktadır (79).

Randomize çalışmalarda erken surfaktan tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavilerinin mortalite üzerine etkilerinin kıyaslandığı çalışmalarda, Dunn ve ark.ları profilaktik grupta mortaliteyi daha fazla bulurken Egberts ve ark. ile Walti ve ark. kurtarma uygulanan grupta mortaliteyi daha yüksek bulmuştur (76). Çalışmamızda gruplar mortalite yönünden incelendiğinde profilaktik grubunda 6 (%18) hasta, erken kurtarma grubunda ise 5 (%11) hasta mortalite ile sonuçlandı. Bizim çalışmamızda profilaktik surfaktan uygulanan grupta erken kurtarmaya göre mortalitede anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bevilacqua ve ark.'nın (2003) retrospektif çalışmasında 23-30 GH arası doğan profilaktik (<15 dk) ve erken kurtarma (16-180 dk) surfaktan tedavisi uygulanan iki grup karşılaştırdığı çalışmasında sepsis oranı profilaksi grubunda %26,2 iken erken kurtarma grubunda %20,8 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark gösterilememiştir (80). Çalışmamızda profilaksi grubunda 15 (%83) hastada klinik sepsis, 3 (%17) hastada kültür pozitif sepsis; erken kurtarma grubunda 21 (%100) hastada klinik sepsis görülürken bu grupta kültür pozitif sepsise rastlanmadı ve gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p=0,648$). Profilaktik ve erken kurtarma tedavi gruplarında surfaktan yetmezliğinin sebebi ve ağırla edici unsuru olarak erken neonatal sepsis açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Surfaktan replasman tedavisi sağkalımı iyileştirmekte ve pulmoner yetmezlik bulguları ile buna sekonder gelişen sistemik komplikasyonları azaltmakta ve RDS tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. Uygulama stratejisinden bağımsız olarak ventilasyon gereksinimini, pulmoner hava kaçaklarını, mortalite ve morbiditeyi azalttığı

gösterilmiştir. Surfaktan; protein ve lipid komponentleri ihtiva eden kompleks bir yapıdır. Literatürde 1990'lı yılların sonlarından bu yana surfaktan preparatları ile ilgili pek çok klinik çalışma yapılmakta ve devam etmektedir. Sentetik ve hayvan derive surfaktan preparatları mevcuttur (81). Poraktant-alfa ve Beraktant'a ek olarak Kalfactant, Colfosceril, Lucinactant ile yapılan çalışmalar da mevcuttur (44). Ramanathan ve ark. 2014 yılında yaptığı bir çalışmada Poraktant-alfa uygulanan grupta Beraktant uygulananlara kıyasla FIO_2 ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. Proquiette ve ark. 2007 yılında yaptığı çalışmada Poraktant-alfa ve Beraktant kıyaslanan gruplarda BPD, İVH, Pnömotoraks, PDA ve mortaliteler arasında anlamlı fark bulunmamıştır, Beraktant grubunda NEK görülme sıklığının Poraktant-alfa grubuna kıyasla daha az olduğunu raporlamıştır (23,82,83). Çalışmamızda domuz orijinli Poraktant-alfa ve sığır orijinli Beraktant preparatları kullanıldı. Profilaktik grubunda 28 (%82) hastada Poraktant-alfa, erken kurtarma grubunda 37 (%84) hastada Poraktant-alfa kullanıldı. Kullanılan surfaktan preparatları açısından her iki grup da benzer özellikteydi.

Çalışmada bir diğer incelenen parametre surfaktanın doz miktarıdır. Poraktant-alfa için başlangıçta önerilen doz 200 mg/kg (2,5 ml/kg) sonraki dozlar için 100 mg/kg (1,25 ml/kg) olup Beraktant'ta başlangıç ve sonraki dozların 100 mg/kg (4 ml/kg) yapılması önerilmektedir. Poraktant-alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna ya da 100 mg/kg Beraktant'a kıyasla daha az oranda mortalite ile seyrettiği görülmüştür. Fakat bu ilişkinin doza mı ya da preparatın uygulanması ile mi ilgili olduğu henüz aydınlatılamamıştır (24).

Siyah ve ark. yapmış olduğu tekli ve çoklu surfaktan dozları uygulanan iki grubun karşılaştırıldığı 64 preterm hastanın bulunduğu çalışmada Poraktant-alfa ve Beraktant preparatları kullanılmıştı, Poraktant-alfa başlangıç dozu 200 mg/kg tekrarlayan dozları 100 mg/kg; Beraktant 100 mg/kg dozda uygulanmıştı. Çoklu doz uygulanan bebeklerde hastaneye yatış süresinin, MV süresinin ve mortalitenin tekli doz uygulanan gruba kıyasla anlamlı daha yüksek olduğu bulundu bu durum çoklu doz uygulanan grupta doğum ağırlığı ve gestasyonel haftanın daha düşük olması ve buna bağlı şiddetli RDS ve komplikasyonlarının gelişmesi ile açıklandı (84). Çalışmamızda her iki grupta da ilk kür surfaktan dozu ortalama 200 mg/kg olup total dozlar kıyaslandığında profilaktik grupta ortalama total doz 225 mg/kg, erken kurtarma grubunda ise ortalama total doz 200 mg/kg olup anlamlı fark mevcuttu ($p=0,019$); aynı şekilde profilaktik grupta

rekürren doz alan hasta sayısı 14 (%41) iken erken kurtarma grubunda 6 (%14) hasta bulunmaktaydı ve fark anlamlıydı ($p=0,026$).

Chun ve ark.larının iki farklı dönemde surfaktan uygulamalarını inceledikleri retrospektif çalışmalarında ilk 3 saatte erken kurtarma ve profilaktik surfaktan uygulama yönetimini ve sonuçlarını karşılaştırmıştı. Profilaktik surfaktan uygulanan dönemde mekanik ventilasyon (noninvaziv dahil) ve endotrakeal entubasyon süresi açısından fark yokken, CPAP süresi daha kısa bulunmuş. Aynı çalışmada nazal kanülle O₂ verilen süre daha kısa, surfaktan sonrası ilk 2 saat içinde ekstubasyon yapılan hasta sayısı daha fazla iken ekstubasyon başarısızlığı da profilaktik grupta daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmanın sonucunda profilaktik surfaktan uygulamasının solunum desteği açısından belirgin bir fark yaratmadığı görülmüştür (3). Altuntaş ve ark. yaptığı çalışmada profilaktik surfaktan uygulanan grupta mekanik ventilatörde takip edilen hasta oranları incelendiğinde profilaktik grupta MV takip edilen hasta oranı %95, RDS bulguları saptandıktan sonra surfaktan uygulanan kurtarma grubunda ise bu oran %97,8 olarak bulundu ve bu çalışmada da gruplar arası anlamlı fark bulunmadı (75). Çalışmamızda profilaksi grubunda 31 (%91) hasta, erken kurtarma grubunda 36 (%82) hasta mekanik ventilatörde takip edildi. Her iki grupta ilk 7 gün invaziv-noninvaziv mekanik ventilasyon süresi açısından fark yoktu. Toplam invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon desteği açısından da istatistiksel fark gözlenmedi, ancak profilaksi grubunda toplam HFOV alan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,047$). Surfaktan sonrası ilk 3 ve 24 saatte ekstubasyon açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ve ilk haftadaki ekstubasyon başarısızlığı açısından da her iki grup arasında fark gözlenmedi. Total O₂ süresi profilaktik grupta ortalama 27 gün, erken kurtarma grubunda ise ortalama 27,5 gündü ve istatistiksel fark yoktu. Bu sonuçlarda çalışmamızda profilaktik surfaktan uygulanan hastalarda ventilasyon desteği ve ekstubasyon başarısı açısından erken kurtarma uygulanan hastalara göre anlamlı fark göstermediği görüldü.

Bronkopulmoner displazi, sıklıkla preterm doğum sonucu görülen akciğerde kronik değişiklikler ile karakterize RDS komplikasyonlarından biridir. Stoll ve ark. son 20 yıl verilerini inceledikleri çalışmalarında İVH, NEK, ROP, periventriküler lökomalazi, geç neonatal sepsis insidansının azaldığını yalnızca BPD insidansının arttığını buldular. Bunun sebebi medikal alanda teknolojinin ve tedavi modalitelerinin

ilerlemesi sonucu viabilite sınırının 22 haftaya kadar düşmesi olarak düşünülmektedir. İleri derecede preterm doğum sonucunda akciğer gelişimi kanaliküler fazda duraksamakta ve temel ventilasyon birimleri oluşmadan bebek doğmaktadır ve surfaktan miktarındaki yetersizlik de RDS' ye ve buna sekonder BPD oluşumuna zemin hazırlamaktadır (45). Bevilacqua ve ark. (2003) retrospektif çalışmasında profilaktik grubunda BPD oranı %16,1 iken erken kurtarma grubunda BPD oranı %23,1 olarak bulundu. BPD açısından her iki grupta anlamlı fark gözlenmemiştir (80). Çalışmamızda profilaktik grupta BPD tanılı 16 (%47) hasta, erken kurtarma grubunda ise 22 (%50) hasta mevcut idi. BPD ağırlık dereceleri incelendiğinde her iki grupta da en sık Hafif BPD bulunmaktaydı. BPD ve BPD evreleri açısından profilaktik ve erken kurtarma grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Literatür incelendiğinde Bevilacqua ve ark. çalışmasında profilaktik grupta İVH oranı %31,1 iken kurtarma grubunda İVH oranı %30,9 bulunmuştur. İVH Evre 3-4 oranı profilaktik grupta %14,3 iken erken kurtarma grubunda bu oran %13,3 bulunmuş olup anlamlı farklılık yoktu (80). Chun ve ark. çalışmasında profilaktik grubunda İVH Grade 3-4 oranları incelendiğinde profilaktik grubunda %5,3 olup erken kurtarmada ise %6,3 bulunmuş olup anlamlı fark yoktu (3). Çalışmamızda İVH açısından gruplar değerlendirildiğinde profilaktik grupta 13 (%38) hasta erken kurtarma grubunda da 13 (%30) hasta İVH tanısı almış olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,419$). Her iki grupta da ileri evre (Evre 3-4) İVH incelendiğinde profilaktik grupta 6 (%46) hasta, erken kurtarma grubunda 8 (%62) hasta bulunmaktaydı ve istatistiksel fark oluşturmamaktaydı ($p=0,419$). Bizim çalışmamızdaki veriler de literatürle uyumlu olarak İVH ve ileri evre İVH açısından profilaktik ve erken kurtarma surfaktan uygulamasının sonuçlarını benzer bulunmuştur.

Kendig ve ark. ile Rankin ve ark. erken surfaktan uygulama tedavisi ile ROP insidansında azalma olduğunu buldular (85,86). Chung ve ark. 30 GH ve/veya 1250 gram altı doğan 46 hastanın bulunduğu profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada profilaktik surfaktan uygulanan grupta ROP görülme sıklığı %22,2 iken erken kurtarma uygulanan grupta %44,4 bulunmuş olup gruplar arası anlamlı fark yoktu (87). Çalışmamızda profilaktik grubunda en sık ROP Evre 2, erken kurtarma grubunda ise ROP Evre 1 mevcuttur. Profilaktik grubunda 16 (%47) hasta, erken kurtarma grubundan 21 (%48) hasta ROP tanısı almıştır ve gruplar

arası anlamlı fark bulunmamıştır. Sürfaktanın ROP insidansını azalttığı fakat uygulama zamanının belirgin bir farklılığa yol açmadığı gösterilmiş oldu.

Profilaktik surfaktan uygulaması ile kurtarma surfaktan tedavisini karşılaştıran çalışmalarda kurtarma tedavisinin profilaktik tedaviye kıyasla daha yüksek oranda pnömotoraksa yol açtığını gösterdiler (76). Kong ve ark.larının prospektif çalışmasında ise erken surfaktan uygulama ile profilaktik surfaktan uygulaması arasında hava kaçağı sendromları açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Retrospektif geniş vaka sayılı (n=207) çalışmada doğumdan sonraki ilk 3 günde pnömotoraks görülen hasta sayısı açısından fark yokken toplam yatış süresince gözlenen pnömotoraks hastası profilaktik grupta daha fazlaydı (88). Çalışmamızda pnömotoraks profilaktik grubunda 3 (%9) hastada görölmüşken erken kurtarma grubunda pnömotoraks hastası yoktu aynı şekilde profilaksi grubunda 1 (%3) hastada PİA görölmüşken erken kurtarma grubunda PİA gözlenen hasta yoktu. Literatürün genel kanısının aksine çalışmamızda profilaktik surfaktan uygulanan grupta daha fazla pnömotoraks görüldü fakat anlamlı fark mevcut değildi. Hava kaçağı sendromları açısından her iki gruptaki bu fark istatistiksel farklılık arzetmemekteydi. Bizim çalışmamızda gruplar arasında hava kaçağı sendromları açısından farklılık çıkmamasının sebebi olarak profilaktik gruptaki hastaların erken dönemde entubasyon ve pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalmalarının ve ayrıca gelişmiş mekanik ventilatör teknolojisi, hacim hedefli mekanik ventilasyonun artmış olmasının olabileceğini düşünmekteyiz.

Altuntaş ve ark. çalışmasında NEK görölme oranı profilaktik grupta %16,7 iken kurtarma grubunda %13 olup anlamlı fark mevcut değildi (75). Bevilacqua ve ark. çalışmasında NEK profilaksi grubunda %7,7 oranda erken kurtarma grubunda ise %3,1 oranında olup anlamlı farklılık bulunmuştu. Profilaksi grubundaki NEK artışının bu gruptaki hastaların ortalama gebelik haftasının daha düşük olması, umblikal kateterizasyon varlığı ile ilişkili olabileceği düşünölse de net bir yorum yapılamadı (80). Çalışmamızda NEK açısından hastalar değeriendirildiğinde profilaktik grupta 3 (%9) hastada erken kurtarma grubunda 4 (%9) hastada ile her iki grupta eşit oranda görüldü ve anlamlı fark yoktu. Evre 3 NEK açısından gruplar karşılaştırıldığında profilaktik tedavi uygulanan grupta 2 (%67) hastada, erken kurtarma uygulanan grupta 3 (%75) hastada mevcuttu. Çalışmamızda doğum ağırlıkları ve gestasyon haftaları benzer iki grupta NEK ve ileri evre NEK açısından fark gözlenmedi. Çalışmamıza 24 GH altında

hasta dahil olmadığı için NEK oranlarımız bakımından gruplar arasında fark gözlenememiş olabilir. Ancak profilaktik surfaktan uygulaması İVH ve ROP açısından olduğu gibi NEK gelişmesinde de olumlu etki göstermemiştir.

Respiratuar Distres Sendromu ve surfaktan tedavi zamanlaması, duktus arteriozusun açık kalmasında etkili olduğu bilinmektedir Kong ve ark. çalışmasında erken kurtarma grubunda PDA anlamlı oranda yüksek bulundu (88). Chung ve ark. (2012) çalışması da bunu destekler nitelikteydi PDA oranı profilaktik grupta %22,2 kurtarma grubunda ise %63 olup anlamlı fark mevcuttu (87). Çalışmamızda profilaktik grupta 11 (%32) hastada PDA, erken kurtarma grubunda 16 (%36) hastada mevcut olup gruplar arası anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi ($p=0,712$). Literatür ile kıyaslandığında kurtarma grubunda profilaktik gruba kıyasla PDA daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda surfaktan tedavi zamanlamasının PDA gelişimi üzerinde anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü.

Çalışmamızda profilaktik ve erken kurtarma surfaktan replasman tedavilerinin yenidoğanın klinik gelişimine, prognoz ve olası komplikasyonlara etkisinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamızın retrospektif dizayn edilmiş olması, hasta sayısının kısıtlı olması, tek merkez deneyimi olmasına rağmen uygulanan surfaktan tedavisinin endikasyonlarının çalışmanın retrospektif dizaynından ötürü objektif olarak değil de klinik genel uygulamalarıyla belirlenmiş olması, kullanılan surfaktan preparatının standart olmaması ve surfaktan uygulama zamanının net olmaması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktaydı.

Profilaktik tedavinin önceki yıllarda mekanik ventilatör ihtiyacını ve barotravma riskini azaltacağı düşünülerek 30 GH öncesi tüm hastalara uygulandığı çalışmalar ve tedavi modaliteleri olsa da günümüzde gereksiz entubasyona sebep olması ve yüksek maliyet sebebiyle daha temkinli yaklaşılmaktadır. Erken kurtarma tedavisinden klinik ve olası komplikasyonları önleme açısından geç kalma riski nedeniyle uzak durulmuş olsa da invaziv işlemleri azalttığı ortadadır. Profilaktik ve erken kurtarma tedavisini klinik, komplikasyonlar ve pek çok yönden karşılaştırdığımız bu çalışmada her iki uygulama arasında hastaların klinik sonuçlarının da fark oluşturmadığı gösterildi. Çalışmamızda daha az invaziv (MIST veya LISA) surfaktan uygulama şekillerine yer verilmemiş olup sadece INSURE ve entube modda surfaktan uygulanmış hastalar karşılaştırılmıştır. Surfaktan uygulama zamanı konusunda hala net uzlaşa sağlanamamış

olsa da gelişen teknoloji ile daha az invaziv ve konforlu yöntemler üzerine çalışılmaktadır. Bu konunun aydınlatılması hususunda daha az invaziv yöntemler kullanılarak surfaktan uygulama zamanının karşılaştırıldığı prospektif iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Kasım 2019-31 Ağustos 2021 tarihleri arasında RDS tanılı profilaktik ve erken kurtarma surfaktan tedavisi uygulanmış 26-32 GH arası doğan hastalar mevcuttu. Profilaktik grubunda 34 hasta, Erken kurtarma grubunda 44 hasta mevcut olup klinik gelişimleri, demografik özellikleri, RDS komplikasyonları karşılaştırıldı. Çalışma ile ulaştığımız sonuçlar şu şekildedir:

1. Profilaktik grubundaki hastaların doğum ağırlıkları ortalama $1138 \pm 231,4$ gram, erken kurtarma grubundaki hastaların doğum ağırlıkları ortalama $1199,8 \pm 216,1$ gram idi ($p=0,230$).
2. Profilaktik grubundaki hastaların gestasyon haftaları ortalama $28,0 \pm 1,4$ iken erken kurtarma grubundaki hastaların gestasyon haftaları ortalama $28,7 \pm 1,6$ idi ($p=0,045$).
3. Toplam yatış günü profilaktik grubunda $50 \pm 29,2$ gün erken kurtarma grubunda ise $35,8 \pm 0,6$ gün idi ($p=0,643$).
4. Mortalite sayısı profilaktik grupta 6 iken erken kurtarma grubunda 5 olup gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,519$).
5. Profilaktik grupta 32 (%94) hastada doğum salonunda canlandırma gerekirken bu sayı erken kurtarma grubunda 22 (%50) idi. Profilaktik grupta en sık canlandırma şekli entubasyon olup 28 (%88) hastaya uygulanırken; erken kurtarma grubunda en sık canlandırma şekli PBV 13 (%59) hastada uygulanmış idi ($p=<0,001$).
6. Antenatal kortikosteroid profilaktik grupta 5 (%15) hastada tam doz, 5 (%15) hastada yarım doz uygulanırken 24 (%71) hastada antenatal kortikosteroid profilaksisi yoktu. Erken kurtarma grubunda 16 (%36) hastada tam doz, 3 (%7) hastada yarım doz antenatal kortikosteroid yapılmıştı, 25 (%57) hastanın antenatal kortikosteroid yapılmamıştı ($p=0,070$).
7. Profilaktik grupta 15 (%83) hastada klinik sepsis, 3 (%17) hastada kültür pozitif sepsis; erken kurtarma grubunda 21 (%100) hastada klinik sepsise rastlandı, kültür pozitif sepsis bu grupta görülmedi ($p=0,089$).

8. Anne yaşı, akrabalık durumu, annede sigara kullanımı, maternal diyabet, gebelik tipi (IVF/spontan) gibi maternal özellikler kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
9. Profilaktik grupta 28 (%82) hastada Poraktant-alfa, 6 (%18) hastada Beraktant; erken kurtarma grubunda 37 (%84) hastada Poraktant-alfa, 7 (%16) hastada Beraktant uygulandı ($p=0,838$).
10. Profilaktik grupta 20 (%59) hastada 1 kür, erken kurtarma grubunda 38 (%86) hastada 1 kür surfaktan uygulanmıştı ($p=0,020$).
11. Pnömotoraks, PİA hava kaçakları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,079$), ($p=0,436$).
12. İnvaziv MV profilaktik grubunda 31 (%91) hastaya; erken kurtarma grubunda 36 (%82) hastaya uygulandı, anlamlı fark bulunmadı ($p=0,331$).
13. Noninvaziv MV profilaktik grubunda 33 (%97) hastaya; erken kurtarma grubunda 39 (%89) hastaya uygulandı, istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,224$).
14. HFOV süresi profilaktik grupta ortalama 115 saat, erken kurtarma grubunda ortalama 149 saat idi, anlamlı fark yoktu ($p=0,591$).
15. İlk hafta ekstubasyon başarısızlığı profilaktik grupta 10 (%29), erken kurtarma grubunda 13 (%30) oranda görüldü ($p=0,990$).
16. Profilaktik ve erken kurtarma grupları arasında ROP açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,953$).
17. Profilaktik ve erken kurtarma grupları arasında İVH görülme sıklığı açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,419$).
18. NEK oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında oranlar çok yakındı, anlamlı fark yoktu ($p=0,999$).
19. Hemodinamik PDA karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,712$).
20. Profilaktik grupta 16 (%47) hastada, erken kurtarma grubunda 22 (%50) hastada BDP görüldü ($p=0,797$). Her iki grupta da en sık görülen BPD formu “Hafif BPD” idi ($p=0,999$).
21. Kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu her iki grupta da benzer yakınlıkta idi anlamlı fark bulunmadı ($p=0,937$).

KAYNAKLAR

1. **Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R.** Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2012**(3).
2. **Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al.** Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* **2010**; 125(6):1402-1409.
3. **Chun J, Sung SI, Ho YH, et al.** Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams. *Journal of Korean Medical Science* **2017**; 32(8):1288-1294.
4. **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.** European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2019 update. *Neonatology* **2019**; 115(4):432-450.
5. **Mohay H.** Premature Babies. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. 2nd Ed., Cambridge University Press, **2014**; 827-830.
6. **Mandy GT.** Short term complications of the preterm infant. (UpToDate), **2019**; 46:1-17. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterm-infant/print?sectionName=Hypothermia>
7. **Mandy GT.** Preterm birth: Definitions of prematurity, epidemiology, and risk factors for infant mortality. (UpToDate), **2022**. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=Incidence%20and%20mortality%20of%20the%20preterm%20infant&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. **Karagöz F, Kılıçbay F.** Prematüre Bebek. (Health Sciences Student Journal), **2021**; 1(2):59-67 Erişim: <https://www.healthssj.com/premature-bebek/>
9. **Özden S, Bostancı MS.** Preterm Doğumun Öngörölmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*. **2014**;7(1):22-7.
10. **Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R.** Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* **2008**; 371(9606):75-84.
11. **Altay M, Bayram M, Biri A, et al.** Perinatoloji Uzmanları Derneği Preterm Eylem Ve Doğum Kılavuzu. **2020**
12. **De Almeida MFB, Guinsburg R, Da Costa JO, et al.** Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *Journal of Perinatology* **2007**; 27(12):761-765.
13. **Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, et al.** Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* **2004**; 114(2):372-376.
14. **Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, et al.** Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* **2008**; 121(2):223-232.
15. **Holme N, Chetcuti P.** The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and child health* **2012**; 22(12):507-512.
16. **Ricci F, Catozzl C, Murgia X, et al.** Physiological, biochemical, and biophysical characterization of the lung-lavaged spontaneously-breathing rabbit as a model for respiratory distress syndrome. *PLoS One* **2017**; 12(1):e0169190.

17. **Avery M, Mead J.** Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* **1959**; 97(5):517–523.
18. **Johnson WC, Meyer JR.** A study of pneumonia in the stillborn and newborn. *Am J Obstet Gynecol* **1925**;151–167.
19. **Enhörning G, Robertson B.** Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* **1972**; 50(1):58 – 66.
20. **Kamath BD, MacGuire ER, McClure EM, et al.** Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries. *Pediatrics* **2011**; 127(6):1139-1146.
21. **Subiramanian S, Sweet DG.** Management of neonatal respiratory distress syndrome. *Paediatrics and Child Health* **2012**; 22(12):518-522.
22. **Morris I, Adappa R.** Minimizing the risk of respiratory distress syndrome. *Paediatrics and Child Health* **2012**; 22(12):513-517.
23. **Mirzarahimi M, Barak M.** Comparison efficacy of Curosurf and Surfacta in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**; 31(2).
24. **Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz G.** Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. **2018**.
25. **Najafian B, Khosravi MH.** Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Things to Consider and Ways to Manage. In *Update on Critical Issues on Infant and Neonatal Care*. (IntechOpen), **2020** Erişim: <https://www.intechopen.com/chapters/70806>
26. **Kul M, Saldır M, Gülgün M, et al.** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde respiratuvar distres sendromu tanısıyla takip edilen düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* **2005**; 47:290-293.
27. **Reuter S, Moser C, Baack M.** Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in review* **2014**; 35(10), 417-429.
28. **Yurdakök M.** Respiratuvar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2006**; 49:229-246
29. **Warren JB, Anderson JM.** Core ConceptsRespiratory Distress Syndrome. *NeoReviews* **2009**; 10(7):351-361.
30. **McPherson C, Wambach JA.** Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *Neonatal Network* **2018**; 37(3):169-177.
31. **Rubarth LB, Quinn J.** Respiratory development and respiratory distress syndrome. *Neonatal Network* **2015**; 34(4):231-238.
32. **Donn SM, Sinha SK.** Respiratory distress syndrome. *Manual of neonatal respiratory care* **2012**:523-532.
33. **Sarıcı SÜ.** Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2006**; 49, 60-70.
34. **De Luca D.** Respiratory distress syndrome in preterm neonates in the era of precision medicine: a modern critical care-based approach. *Pediatrics & Neonatolog* **2021**; 62:3-9.

35. **Bozkurt HB, Şahin Y.** Whole exome sequencing identifies a novel variant in ABCA3 in an individual with fatal congenital surfactant protein deficiency. *The Turkish Journal of Pediatrics* **2021**; 63:703-707.
36. **Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S.** Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. **2013**; 14(1):29–37.
37. **Najafian B, Khosravi MH.** Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Things to Consider and Ways to Manage. *Update on Critical Issues on Infant and Neonatal Care* (IntechOpen) **2020**.Erişim: <https://www.intechopen.com/chapters/70806>
38. **Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al.** Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* **1980**; 1(8159):55–59. [http://dx. doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90489-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90489-4)
39. **Sweet DG, Halliday HL, Speer CP.** Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome in 2013. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **2013**; 26(2):27-29.
40. **Polin RA, Carlo WA, Papile LA, et al.** Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* **2014**; 133(1):156-163.
41. **Jobe AH.** Why, when, and how to give surfactant. *Pediatric Research*. **2019**; 86(1):15-16.
42. **Jeon GW.** Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Korean journal of pediatrics* **2019**; 62(5):155.
43. **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.** European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. *Neonatology* **2017**; 111(2):107-125.
44. **Bülbül A, Gül FÖ, Uslu S, et al.** Antenatal Steroid Uygulamasının Erken Dönem Prematüre Sorunları Üzerine Etkisi. *Med Bull Şişli Etfal Hosp* **2014**; 1(1):48.
45. **Richardson CLD, Patel EU, Baatz JE, et al.** Bronchopulmonary Dysplasia, the Chronic Lung Disease of Premature Infants. In *Updates on Neonatal Chronic Lung Disease* **2020**:1-12
46. **Northway WH, Rosan RC, Porter DY.** Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* **1967**; 276(7): 357-368.
47. **Thekkevedu RK, Guaman MC, Shivanna B.** Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory medicine* **2017**; 132:170-177.
48. **Deakins KM.** Bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory care* **2009**; 54(9):1252-1262.
49. **Kinsella JP, Greenough A, Abman SH.** Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet* **2006**; 367(9520):1421–1431.
50. **Bancalari E, Claure N, Sosenko IR.** Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology* **2003**: 63-71
51. **Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al.** Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* **2006**; 355(4):343-353.
52. **Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, et al.** Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World journal of clinical pediatrics* **2016**; 5(1):35.
53. **Saugstad OD.** Oxygen and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology* **2006**; 26(1):46-

54. Koç E, Yağmur A, Prof B, et al. Türk Neonatoloji Derneği Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Prematürite Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. **2021**.
55. Kim SJ, Port AD, Swan R, et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of ophthalmology* **2018**; 63(5):618-637.
56. Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. *Cardiology Clinics* **2013**; 31(3):417-430.
57. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews* **2018**; 19(7):394-402.
58. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016 Türk Neonatoloji Derneği **2016**.
59. Mehmet D, Çizmeçi N, Mustafa D, et al. Germinal Matriks Kanaması- İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetimi Rehberi Türk Neonatoloji Derneği **2021**.
60. Whitelaw A. Core concepts: intraventricular hemorrhage. *NeoReviews* **2011**; 12(2): 94-101.
61. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clinics in perinatology* **2014**; 41(1):47-67.
62. Ibrahim CH, Ganesan K, Mann G, et al. Causes and management of pulmonary air leak in newborns. *Paediatrics and Child Health* **2009**;19(4):165-170.
63. Greenough A, Bhojnagarwala B. Causes and management of pulmonary air leaks. *Paediatrics and Child Health* **2012**; 22(12):523-527.
64. Principi N, di Pietro GM, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *Journal of Translational Medicine* **2018**; 16(1):1-13.
65. Hellström A, Smith LE, Damman O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet* **2013**; 382(9902):1445-1457.
66. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi **2021**.
67. Adresi Y, Mekin D, Süleyman S. Antenatal kortikosteroid uygulamalarındaki güncel gelişmeler. *SDU Medical Faculty Journal* **2012**; 18(4):144-149.
68. Özkaya E, Özgün H, Topçuoğlu S, et al. Prematüre yenidoğanlarda pulmoner kanama risk faktörleri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* **2015**; 46(3):116-119.
69. Göksüğü SB, Bekdaş M, Gökçe K, et al. Pulmonary interstitial emphysema in preterm baby. *Çağdaş Tıp Dergisi* **2015**; 5(1):100-142.
70. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi 2018 güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği* **2018**; 7-9.
71. Senger S. Değişen CDC tanımları kan dolaşımı enfeksiyonları **2014**.Erişim:https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/03/S%C3%9CCEYLASENGER.pdf
72. Kidman AM, Manley BJ, Boland RA, Malhotra, A., et al. Protocol: Protocol for a randomised controlled trial comparing two CPAP levels to prevent extubation failure in extremely preterm infants. *BMJ Open* **2021**; 11(6).

73. **Yılmaz Ö, Çalkavur Ş, Olukman Ö, et al.** Yenidoğan yopun bakım ünitesinde izlenen olgularda mortalite riskinin belirlenmesinde TRANSPORT, SNAP-PE-II ve MINT skorlarının karşılaştırılması. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* **2011**; 1(2):42-50.
74. **Zeciroğlu A, Özbaş S.** Temel yenidoğan bakımı.TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü **2017**.
75. **Altuntaş N, Koç E, Türkyılmaz C, et al.** Yirmi sekiz hafta ve altındaki preterm bebeklerde profilaktik ve selektif surfaktan uygulaması: tek merkez deneyimi. *Pamukkale Tıp Dergisi* **2014**; (3):184-188.
76. **Morley CJ.** Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **1997**; 77(1):70-74.
77. **Ganesh BK, Adhikari S, Gauchan E.** Experience of Surfactant Therapy and Outcome in Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome. *Journal of National Medical College* **2019**; 4(1):31-35.
78. **Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, et al.** National Institutes of Health. *Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH consensus statement* **1994**; 12(2):1-24.
79. **Sweet DG, Halliday HL.** The use of surfactants in 2009. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice* **2009**; 94(3):78-83.
80. **Bevilacqua G, Parmigiani S.** An observational study of surfactant treatment in infants of 23–30 weeks' gestation: comparison of prophylaxis and early rescue. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **2003**;14(3):197-204.
81. **Ng EH, Shah V.** Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatrics & Child Health* **2021**; 26(1):35-41.
82. **Proquitté H, Dushe T, Hammer H, et al.** Observational study to compare the clinical efficacy of the natural surfactants Alveofact and Curosurf in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *Respiratory medicine* **2007**; 101(1):169-176.
83. **Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR et al.** The North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Suvanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *American journal of perinatology* **2004**; 21(03):109-119.
84. **Bilgin BS, Köroğlu ÖA, Terek D, et al.** Single versus multiple doses of surfactant treatment in preterm infants. *J Pediatr Res* **2020**; 7(1):25,30.
85. **Rankin SJ, Tubman TR, Halliday HL, et al.** Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br J Ophthalmol* **1992**; 76:202-204.
86. **Kendig JW, Sinkin RA.** The effect of surfactant replacement therapy on conditions associated with respiratory distress syndrome: patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* **1988**; 12:255-258.
87. **Chung KY, Lee NM, Yun SW, et al.** Comparison of outcomes between prophylactic and rescue therapy of surfactant in premature infants. *Neonatal Med* **2013**; 20(1):90-6.
88. **Kong X, Cui Q, Hu Y, et al.** Bovine Surfactant Replacement Therapy in Neonates of Less than 32 Weeks' Gestation: A Multicenter Controlled Trial of Prophylaxis versus Early Treatment in China—a Pilot Study. *Pediatrics & Neonatology* **2016**; 57(1):19-26.

ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Meliha Akören

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu : TC

Medeni Durum : Bekar

İletişim :

Yabancı Dil : İngilizce

2. EĞİTİM

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanlık Eğitimi, 2022

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktorluğu, 2016

ÇEAŞ Anadolu Lisesi, 2010

Emine Sapmaz İlköğretim Okulu, 2006

3. GÖREV YERLERİ

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Asistan Doktor

Niğde Bor Toplum Sağlığı Merkezi, Doktor

4. AKADEMİK YAYINLAR

Tolunay İ., Orgun A., Toker A., **Akören M.**, Hiperbarik Oksijen ile Tedavi Edilen
Karbonmonoksit Zehirlenmesi: Pediatrik 2 Olgu. *Türk Pediatri Arşivi* **2019**; P-008.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C
ADANA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Toplantı Sayısı: 93
Tarih: 18.11.2021
Karar No: 1636

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Başasistan Uzm.Dr Mustafa Kurthan MERT' in sorumlu araştırmacı ve danışman, Asist.Dr. Meliha AKÖREN yardımcı araştırmacı olarak yürütmesi öngörülen, "Prematüre Yenidoğanlarda Profilaktik Sürfaktan ile Erken (Kurtarma) Sürfaktan Uygulamasının Etkinliğinin ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması ." başlıklı Retrospektif Kesitsel Tez araştırma projesi, hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda görüşüldü ve ilgili projenin etik açıdan bir sakınca içermediği tespit edildiğinden, projenin yapılmasının UYGUN olduğuna oybirliğiyle karar verildi; Çalışmanızın sonucu hakkında Etik Kurulumuza bilgilendirmenizi rica ederiz.

BAŞKAN	Doç.Dr. Ganiye Begül KÜPELİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
BAŞKAN YARDIMCISI	Prof.Dr. Banu KARA Gastroenteroloji
DEĞERLENDİRİCİ ÜYE	Doç.Dr. Talih ÖZDAŞ Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
	Prof.Dr. Tuha TURUNÇ Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji
	Prof.Dr. Serife Nur ULUSAN Radyoloji
	Doç.Dr. Sefa AHLİER Kadın Hastalıkları ve Doğum
	Doç.Dr. Arkan AYCI Acil Tıp
	Doç.Dr. Özlem ERCEN DİKEN Göğüs Hastalıkları
	Doç.Dr. Firat SEYFETTİNOĞLU Ortopedi ve Travmatoloji
	Doç.Dr. Alper SÖZÜTEK Gastroenteroloji, Cerrahi
	Uzm.Dr. Havva KUBAT Tıbbi Farmakoloji
	Uzm.Dr. Saliha Dilek ÖZTOPRAK HACIOĞLU Halk Sağlığı
	Hande AYCAN TÜFEKÇİ Biyomedikal Mühendis
	Tahsin ERKİLİNC Avukat
	Felül DALKAVRIVAN YAVAS Sivil