



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE DOĞAN YENİDOĞANLARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE RESPIRATUVAR DİSTRES
SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

HAZIRLAYAN

DR. RÜMEYSA AĞIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ABDULLAH BARIŞ AKCAN

AYDIN-2024

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE DOĞAN YENİDOĞANLARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE RESPIRATUVAR DİSTRES
SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

HAZIRLAYAN

DR. RÜMEYSA AĞIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ABDULLAH BARIŞ AKCAN

AYDIN-2024

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde emeği olan ve tezimin hazırlanması sürecinde bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Barış AKCAN'a,

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım, en zorlandığımız anlarda bir telefon kadar yakın olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Bu uzun ve zorlu 4,5 yıllık asistanlık hayatımda en zor anları bile keyifli kılan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yanyana olmasak bile varlığını her zaman hissettiğim, bana kardeş yokluğu hissettirmeyen ve her zaman destek olan canım arkadaşım Dr. Ayşenur ÇOBAN'a, tez sürecimde manevi desteğini eksik etmeyen sevgili arkadaşım Ayşenur AKAR'a,

Bana pediatri sevgisini çok küçük yaşlarda aşıl原因, gerek bilgisi gerek iletişim konusunda kendime örnek alıp hayalimdeki mesleğin çocuk doktoru olmasına vesile olan çocuk doktorum sevgili Ruyeddin YEMEZ'e

Pediatri yazmam konusunda fakültede 2.sınıfta amfi sıralarında otururken kararımı netleştirmemde büyük katkıları olan ve ileride tekrar aynı çatı altında çalışmak istediğim çok değerli Cerrahpaşa Pediatri ailesine

Ve son olarak bugünlerimin mimarları, beni yetiştirip bugünlere getiren iyi bir meslek sahibi olmadan önce iyi bir insan olmayı, koşulsuz sevgiyi ve fedakarlığı öğreten canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Rümeysa AğIR

Aydın, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Prematürenin tanımı	4
2.2. Akciğer Gelişimi	6
2.3. Sürfaktan	7
2.3.1. Sürfaktan Protein-A (SP-A).....	9
2.3.2. Sürfaktan Protein-B (SP-B)	9
2.3.3. Sürfaktan Protein-C (SP-C)	10
2.3.4. Sürfaktan Protein-D (SP-D).....	10
2.4. Respiratuvar Distres Sendromu	11
2.4.1. İnsidans	12
2.4.2. Etyoloji	12
2.4.3. Patofizyoloji.....	13
2.4.3.1. Enflamasyon ve Akciğer Hasarı	13
2.4.3.2. Pulmoner ödem	15
2.4.3.3. Sürfaktan İnaktivasyonu	15
2.4.3.4. Solunum Fonksiyonu ve Gaz Değişimi	15

2.4.3.5. Hipoksemi	16
2.4.4. Tanı	16
2.4.4.1. Klinik Bulgular	17
2.4.4.2. Laboratuvar Bulguları	18
2.4.4.2.1. Arteriyel Kan Gazları.....	18
2.4.4.2.2. Hematolojik Bulgular.....	18
2.4.4.2.3. Biyokimya.....	18
2.4.4.2.4. Hormon Düzeyleri	19
2.4.4.3. Radyolojik Bulgular.....	19
2.4.5. Respiratuvar Distres Sendromunun Önlenmesi.....	20
2.4.5.1. Prenatal Bakım.....	20
2.4.5.2. Antenatal Steroid Uygulaması	20
2.4.6. Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi	22
2.4.6.1. Doğumhane Yönetimi.....	22
2.4.6.1.1. Umbilikal Kord Klemplenmesi.....	22
2.4.6.1.2. Doğum Salonu Canlandırması	23
2.4.6.1.3. Hipotermimin Önlenmesi.....	24
2.4.6.2. Sürfaktan Tedavisi	24
2.4.6.3 Solunum Destek Tedavisi	26
2.4.6.3.1. İnvaziv Olmayan (Non-invaziv) Solunum Desteği.....	26
2.4.6.3.1.1. Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) Uygulaması	26
2.4.6.3.1.2. Non-invaziv Ventilasyon	27
2.4.6.3.2. Mekanik Ventilasyon	27
2.4.6.3.3. Kafein Tedavisi	28
2.4.6.3.4. Doğum Sonrası Steroid Kullanımı.....	28

2.4.6.3.5. Antibiyotik Tedavisi	28
2.4.7. Ayırıcı Tanı.....	29
2.4.8. Respiratuvar Distres Sendromu Komplikasyonları	29
2.4.8.1. Bronkopulmoner Displazi.....	29
2.4.8.2. Prematüre Retinopatisi	31
2.4.8.3. İntrakranial ve İntraventricüler Kanama	32
2.4.8.4. Pulmoner Hava Kaçakları.....	33
2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
3.1. Olguların Seçimi.....	39
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Grupların Tanımlanması.....	40
3.2.2. Olgu Verilerinin Kaydı.....	40
3.3. İstatistiksel Yöntem	41
3.4. Etik Kurul Onayı	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR	80
EKLER.....	100
Ek 1. Olgu Rapor Formu	100
Ek 2. Etik Kurul Onayı.....	102

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. RDS Riskini Etkileyen Faktörler	13
Tablo 2.2. Ülkemizde Bulunan Sürfaktan Preparatları ve Özellikleri	25
Tablo 2.3. BPD Evrelemesi; 2001 NICHD Tanı Kriterleri	30
Tablo 2.4. ROP Evrelemesi	31
Tablo 2.5. Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve Kranial USG Bulguları	33
Tablo 4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4.2. Tüm Olguların Canlandırma Gereksinimi ve Müdahale Dağılımı	45
Tablo 4.3. Gruplar Arasında Mekanik Ventilator Modları ve Sürelerinin Karşılaştırılması ..	46
Tablo 4.4. Gruplara Uygulanan Sürfaktan Preparatları	47
Tablo 4.5. Grupların Antenatal Steroid Kür Karşılaştırması	48
Tablo 4.6. Annelerin Prenatal Özellikleri	48
Tablo 4.7. Hamilelikte Kullanılan İlaçlar	49
Tablo 4.8. Prenatal Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	50
Tablo 4.9. NLO ve Demografik Verilerin İlişkisi	51
Tablo 4.10. NLO'nun RDS Tedavisi ve Prognozla İlişkisi	52
Tablo 4.11. NLO ve Prenatal Özellikler	53
Tablo 4.12. İlk 24 Saatte Gruplar Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 4.13. İlk 24 Saatte Gruplar Arasında Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 4.14. İlk 72 Saatte Alınan Kontrol Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	56
Tablo 4.15. İlk 72 Saatte Alınan Kontrol Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırması	57
Tablo 4.16. USG Sonuçlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 4.17. Kranial MRG Bulguları	58
Tablo 4.18. Grupların Nöbet ve Kullandıkları Antiepileptik Dağılımı	58
Tablo 4.19. Olguların EKO Bulgularının Karşılaştırılması	59
Tablo 4.20. Gruplara Göre Patent Duktus Arteriozus Sıklığı ve Kapama Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	60
Tablo 4.21. Grupların Prematüre Retinopatisi Gelişimi Açısından Karşılaştırılması	60
Tablo 4.22. Olguların İzlemede Gelişen Komplikasyonlarının Karşılaştırılması	61
Tablo 4.23. Gruplara Verilen Transfüzyonların Karşılaştırılması	61
Tablo 4.24. Sürfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Olguların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 4.25. Sürfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Olguların Kan Gazı Verilerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 4.26. Sürfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Grupların Kan Gazı Verilerinden pH, BE, HCO ₃ Değerlerinin ROC Eğrisi	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Akciğerlerin Gelişim Evreleri	7
Şekil 2.2. Sürfaktanın Yapısı	8
Şekil 2.3. Tip II Alveol Epitel Hücresinde Sürfaktan Sentezi ve Döngüsü	10
Şekil 2.4. Bir otopsi örneğinin fotoğrafı, plevral yüzeyde görülebilen fokal kanama (ok) ile küçük ateletik akciğerleri göstermektedir.	14
Şekil 2.5. Hiyalen Membran Hastalığı (RDS) Histolojik Görüntüsü	14
Şekil 2.6. RDS tanılı 27 haftalık erkek bebek.....	20
Şekil 4.1. Gruplara Göre Olguların Dağılımları.....	42
Şekil 4.2. Gruplar Arasındaki Cinsiyet Dağılımı.....	43
Şekil 4.3. Gruplar Arasında Mekanik Ventilator Modları ve Sürelerinin Karşılaştırılması... ..	46
Şekil 4.4. Gruplara Uygulanan Sürfaktan Preparatları.....	47
Şekil 4.5. Sürfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Olguların Yüzdesi	62



KISALTMALAR DİZİNİ

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
ADH	: Antidiüretik Hormon
ALS	: Absolü Lenfosit Sayısı
ANS	: Absolü Nötrofil Sayısı
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
Anti-VEGF	: Anti-Vasküler Endotelial Growth Faktör
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
COVID-19	: SARS-COV2
C/S	: Sezaryen
CCAM	: Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DCC	: Geç Kord Klemplmesi
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DM	: Diabetes Mellitus
EKO	: Ekokardiyografi
EMR	: Erken Membran Ruptürü
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
Hb	: Hemoglobin
HFO	: Yüksek Frekanslı Ventilasyon
Htc	: Hematokrit
INSURE	: Entübasyon-Surfaktan-Ekstübasyon

İKK	: İntrakranial Kanama
LİSA	: Less invasive surfactant administration
LTB ₄	: Lökotrien B ₄
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MİST	: Minimally Invasive Surfactant Therapy
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
N-CPAP	: Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NIPPV	: Nasal Intermittant Positive Pressure Ventilation
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSVY	: Normal Spontan Vaginal Yol
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PTV	: Hasta Tetiklemeli Ventilasyon
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SFLA ₂	: Sekretuar fosfolipaz A ₂
SiPAP	: Senkronize İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı
S-NIPPV	: Senkronize Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon
SP-A	: Surfaktan Protein-A

SP-B	: Surfactan Protein-B
SP-C	: Surfactan Protein-C
SP-D	: Surfactan Protein-D
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TXA ₂	: Tromboksan A ₂
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White Blood Cell (Lökosit)
YDGT	: Yenidoğanın Geçici Takipnesi
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Prematüre Doğan Yenidoğanlarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Respiratuvar Distres Sendromu Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre doğan yenidoğanlarda sık görülen solunum sıkıntısı nedenidir. Akciğer immatüritesi ve surfaktan eksikliği nedeniyle gelişen RDS ve buna bağlı oluşan komplikasyonlar, tedavi alanındaki tüm ilerlemelere rağmen, prematüre bebekler için önemli bir problem olmaya devam etmektedir. RDS gestasyon haftası, doğum ağırlığı, antenatal steroid, enfeksiyon gibi prenatal ve postnatal birçok faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızın amacı prematüre doğan ve RDS tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerde nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve ilişkili diğer hematolojik parametrelerin RDS'nin ciddiyeti, RDS tedavisinde kullanılan endotrakeal surfaktan sayısına etkisi, mekanik ventilatörde kalış süresi, mortalite, morbidite ve prognoz üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2020 ve 30.06.2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversite Hastanesi'nde prematüre doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde RDS tanısıyla izlenen gestasyon haftası 37^{0/7} altında olan toplam 215 olgu retrospektif olarak incelendi. Gestasyonel yaş annenin son adet tarihine göre hesaplandı. RDS tanısı klinik belirtilere (takipne, siyanoz, inleme ve interkostal retraksiyonlar) ve radyolojik bulgulara (retikülogranüler buzlu cam görünümü, akciğer havalanması ve kompliyansında yetersizlik ile hava bronkogramları) göre konuldu. Olgular surfaktan tedavisi almayanlar, bir kez surfaktan tedavisi alanlar ve birden fazla surfaktan tedavisi alanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. NLO ve ilişkili diğer hematolojik parametreler için doğumdan sonra ilk 24 saat içinde (ilk ölçüm) ve yaşamın ilk 72 saatinde (ikinci ölçüm) olgulardan gönderilmiş olan hematolojik veriler tarandı ve gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 215 olgu alındı. Surfaktan tedavisi almayan 117 olgu, bir kez surfaktan tedavisi alan 65 olgu ve birden fazla surfaktan tedavisi alan 33 olgu saptandı. Grupların cinsiyet açısından aralarında fark yoktu (p=0,835). Gestasyonel hafta ortalaması surfaktan tedavisi almayan, bir kez surfaktan tedavisi alan ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta sırasıyla 32,82±2,45 hafta,

29,80±3,51 hafta ve 29,12±3,32 hafta saptandı. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta diğer gruplara göre ortalama gestasyon haftası daha düşüktü ($p<0,001$). Doğum ağırlığı ortalaması ise surfaktan tedavisi olmayan grupta 1927,95±579,71 gram, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta 1435,62±633,91 gram ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta 1266,06±602,20 gram bulundu. Doğum ağırlığı ortalamasının birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta daha düşük olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,001$) görüldü. İlk 24 saatte alınan hemoglobin ($p=0,006$), hematokrit ($p=0,016$), trombosit sayısı ($p<0,001$), eozinofil oranı ($p=0,002$), kan gazı pH değerleri ($p=0,001$) ve HCO_3 ($p=0,002$) düzeyleri için surfaktan tedavisi olmayanlar ile bir kez surfaktan tedavisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu. Surfaktan tedavisi olmayanlar ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grup arasında da trombosit sayısı, absolü lenfosit sayısı (ALS), kan gazı pH değerleri ve kan gazı HCO_3 düzeylerinde anlamlı fark bulundu. İlk 24 saatte alınan beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı (ANS), NLO, monosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit / lenfosit oranı (TLO) düzeyleri açısından her üç grup için anlamlı fark bulunmadı. Surfaktan tedavisi alma durumunu öngörmeye en başarılı parametrenin ilk 24 saatte bakılan trombosit sayısı olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada olguların ortalama NLO değerleri açısından doğumda ve yaşamın ilk 72 saatinde alınan kontrol hemogramda gruplar arasında prognoz ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durum en küçüğü 23^{0/7} gestasyonel haftada en büyüğü 36^{6/7} gestasyonel haftada doğan pretermeleri içeren daha geniş gestasyonel hafta aralığını içermesi olabilir. Bu çalışmada doğumdan sonra ilk 24 saat içinde bakılan trombosit sayılarının, surfaktan tedavisi olmayan bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ($253,487\pm70,985\times10^3/\mu\text{L}$ 'e karşılık bir kez surfaktan tedavisi alanlarda $212,169\pm69,398\times10^3/\mu\text{L}$ ve birden fazla surfaktan tedavisi alanlarda $184,787\pm78,339\times10^3/\mu\text{L}$) ve uygulanan sürfaktan tedavi sayısı arttıkça ortalama trombosit sayısının da azaldığını bulduk ($p<0,001$). Bu çalışmada eozinofil oranı, sürfaktan tedavisi olmayanlarla bir kez sürfaktan tedavisi alanlar arasında anlamlı farklı bulundu. Surfaktan tedavisi olmayan grupta ortalama eozinofil oranı daha yüksekti ($2,86\pm3,60$ 'e karşılık bir kez surfaktan tedavisi alanlarda $1,55\pm1,66$ ve birden fazla surfaktan tedavisi alanlarda $1,77\pm2,17$) ($p=0,002$). Bu bulgular RDS'ye klinik yaklaşımda farklılığa yol açabilir ve olguların takibinde klinisyene yardımcı

olabilir. Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif tasarım ve belirli sayıda yenidoğan ile tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle, çalışmamızdan çıkarılan sonuçlar daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile test edilmelidir. RDS yaklaşımında NLO ve ilişkili hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi prospektif yeni çalışmalara ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Respiratuvar Distres Sendromu, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Surfaktan, Prematüre, Yenidoğan

ABSTRACT

The Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Respiratory Distress Syndrome in Premature Newborns

Introduction and Objective: Respiratory distress syndrome (RDS) is a common cause of respiratory distress in newborns born prematurely. RDS and related complications, which develop due to lung immaturity and surfactant deficiency, continue to be an important problem for premature infants despite all advances in the field of treatment. RDS is affected by many prenatal and postnatal factors such as gestational week, birth weight, antenatal steroids and infection. The aim of our study was to investigate the effect of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and other related hematologic parameters on the severity of RDS, the effect of the number of endotracheal surfactants used in the treatment of RDS, the duration of mechanical ventilator stay, mortality, morbidity and prognosis in infants born prematurely and hospitalized in the neonatal intensive care unit with the diagnosis of RDS.

Materials and Methods: Between 01.01.2020 and 30.06.2023, a total of 215 cases with a gestational age below 37^{0/7} weeks who were born premature in Aydın Adnan Menderes University Hospital and followed up in the neonatal intensive care unit with a diagnosis of RDS were retrospectively analyzed. Gestational age was calculated according to the mother's last menstrual period. The diagnosis of RDS was based on clinical symptoms (tachypnea, cyanosis, moaning and intercostal retractions) and radiologic findings (reticulogranular ground glass appearance, inadequate lung ventilation and compliance and air bronchograms). The patients were divided into three groups: those who did not receive surfactant treatment, those who received surfactant treatment once and those who received surfactant treatment more than once. For NLR and other related hematologic parameters, hematologic data sent from the patients within the first 24 hours after birth (first measurement) and the first 72 hours of life (second measurement) were screened and evaluated comparatively between the groups.

Results: A total of 215 patients were included in the study. There were 117 patients who did not receive surfactant treatment, 65 patients who received surfactant treatment once and 33 patients who received more than one surfactant treatment. There

was no difference between the groups in terms of gender ($p=0.835$). The mean gestational weeks were 32.82 ± 2.45 weeks, 29.80 ± 3.51 weeks and 29.12 ± 3.32 weeks in the groups who did not receive surfactant treatment, received surfactant treatment once and received more than one surfactant treatment, respectively. The mean gestational week was lower in the group receiving more than one surfactant treatment compared to the other groups ($p<0.001$). Mean birth weight was 1927.95 ± 579.71 grams in the group receiving no surfactant treatment, 1435.62 ± 633.91 grams in the group receiving surfactant treatment once and 1266.06 ± 602.20 grams in the group receiving more than one surfactant treatment. The mean birth weight was lower in the group receiving more than one surfactant treatment and there was a significant difference between the groups ($p<0.001$). Hemoglobin ($p=0.006$), hematocrit ($p=0.016$), platelet count ($p<0.001$), eosinophil ratio ($p=0.002$), blood gas pH values ($p=0.001$) and HCO_3 ($p=0.002$) levels obtained in the first 24 hours were statistically significantly different between the groups that did not receive surfactant treatment and the groups that received surfactant treatment once. Significant differences were also found in platelet count, absolute lymphocyte count (ALC), blood gas pH values and blood gas HCO_3 levels between those who did not receive surfactant treatment and those who received more than one surfactant treatment. There were no significant differences in white blood cell count, absolute neutrophil count (ANC), NLO, monocyte count, mean platelet volume (MPV) and platelet to lymphocyte ratio (TLR) levels in the first 24 hours for all three groups. The platelet count in the first 24 hours was the most successful parameter in predicting the status of receiving surfactant therapy ($p<0.001$).

Conclusion: In this study, no significant difference was found between the groups in terms of prognosis and development of complications in terms of mean NLO values at birth and in control haemograms obtained in the first 72 hours of life. This may be due to the wider range of gestational weeks including preterms born at 23^{0/7} gestational weeks and 36^{6/7} gestational weeks. In this study, we found that the platelet counts measured within the first 24 hours after birth were significantly higher in infants who did not receive surfactant treatment ($253.487\pm 70.985\times 10^3/\mu\text{L}$ versus $212.169\pm 69.398\times 10^3/\mu\text{L}$ in those who received surfactant treatment once and $184.787\pm 78.339\times 10^3/\mu\text{L}$ in those who received more than one surfactant treatment)

and the mean platelet count decreased as the number of surfactant treatments increased ($p < 0.001$). In this study, eosinophil ratio was found to be significantly different between those who did not receive surfactant treatment and those who received surfactant treatment once. The mean eosinophil ratio was higher in the group that did not receive surfactant treatment (2.86 ± 3.60 versus 1.55 ± 1.66 in those who received surfactant treatment once and 1.77 ± 2.17 in those who received more than one surfactant treatment) ($p = 0.002$). These findings may lead to a difference in the clinical approach to RDS and may help clinicians in the follow-up of patients. The limitations of our study are its retrospective design and the fact that it was a single-centre study with a certain number of newborns. Therefore, the conclusions drawn from our study should be tested with a larger sample size. Evaluation of NLO and related haematological parameters in the RDS approach may shed light on prospective new studies.

Keywords: Respiratory Distress Syndrome, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Surfactant, Prematurity, Newborn

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuvar distres sendromu (RDS) prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en önemli nedenlerinden biridir. RDS, akciğerde yapısal immatürite ve alveoler surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Surfaktan alveolün yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık tutulmasını sağlar. Eksikliğinde akciğerde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak da ventilasyon perfüzyon dengesi dolayısıyla gaz değişimi bozulur. RDS, tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (1-3).

RDS, klinik olarak doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar (4). Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü tanıyı destekler. Ayırıcı tanıda yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir (1-4).

RDS'yi etkileyen birçok faktör vardır. Gebelik yaşı ile RDS sıklığı arasında ters ilişki vardır. Gebelik yaşı 30 haftanın altında olan bebeklerde RDS sıklığı artmıştır. Gebelik yaşının dışında sezaryenle (C/S) doğan özellikle prematüre doğan bebeklerde RDS sıklığı, normal spontan vaginal yolla (NSVY) doğanlardan daha fazladır. Surfaktan proteinlerinin genetik ve kalıtsal bozukluklarında da RDS gelişebilir (5).

RDS gelişimini engellemek için öncelikle preterm doğumlar önlenmelidir. Bu durumda iyi bir prenatal takibin rolü büyüktür. Preterm doğum tehlikesi fark edildiğinde antenatal steroid uygulaması ve annenin uygun merkeze transferi için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır (6).

Tedavide, etyolojisinde surfaktan eksikliği olması nedeniyle eksik olan surfaktanın yerine konması esastır. Eksojen surfaktan tedavisi RDS'li bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (7). Surfaktan ilk kez 1961 yılında sığır akciğerinden elde edilmiş ve 1980 yılında modifiye sığır surfaktan preparatı RDS'li bebeklere başarılı bir şekilde uygulanmıştır (8,9). Günümüzde surfaktan tedavisi için en yaygın uygulanan teknik, endotrakeal entübasyon ve kısa süreli mekanik ventilasyondur (INSURE, entubation surfactant and extubation/ entübe et, surfaktan

ver, ekstübe et). Fakat prematüre bebeklerin akciğerleri özellikle mekanik ventilatöre bağlı akciğer hasarına karşı oldukça hassastır (10). Yapılan çalışmalar daha az invaziv surfaktan uygulamasının (Less Invasive Surfactant Administration, LISA), endotrakeal tüp yoluyla mekanik ventilasyonla surfaktan uygulamasına kıyasla daha az alveoler hasarına yol açtığını göstermiştir (11,12).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde popüleritesi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (13). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun anjiyografi veya appendektomi gibi bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır (14,15). Ancak halen farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyetlerde NLO'nun normal değerlerinin hangi aralıklarda olduğu konusunda tam bir görüş birliği sağlanmış değildir.

RDS, prematüre bebeklerde solunum sıkıntısına yol açan en önemli sebeplerden biridir. Erken doğuma sekonder immatüritenin en önemli sebep olduğu bilinmesine rağmen akciğer hasarının mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. RDS fizyopatolojisinde yer alan oksidatif stres ve serbest radikaller solunum hücrelerinin hasarına yol açarlar. Farklı kan hücreleri prematüre doğmuş bebeklerde inflamasyon ve buna bağlı mortalite ve morbiditede önemli rol oynarlar. Periferik tam kan sayımından ölçülen NLO, sistemik inflamatuvar bozuklukların prognozu ile korelasyon gösteren uygun maliyetli ve kolay hesaplanan bir indekstir. Literatürde prematüre doğan bebeklerde sık rastlanan RDS ve NLO arasındaki ilişkiye yönelik çok az çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada son üç sene içerisinde (Ocak 2020-Haziran 2023) Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi'nde doğan yenidoğan yoğun bakım ünitesine prematürite nedeniyle yatırılan ve RDS tanısı alan yenidoğan tüm olgular retrospektif olarak taranmıştır. Prematüre doğan ve RDS tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerde NLO ve ilişkili diğer hematolojik parametrelerin RDS'nin ciddiyeti, RDS tedavisinde kullanılan endotrakeal sürfaktan sayısına etkisi,

mekanik ventilatörde kalış süresi, mortalite, morbidite ve prognoz üzerine etkisini retrospektif olarak araştırılmıştır.

Çalışmamızın hipotezleri;

H0: Prematüre doğan ve RDS tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerde NLO'nun RDS ciddiyeti, tedavide kullanılan surfaktan sayısı, mekanik ventilatörde kalış süresi, mortalite ve morbidite üzerine etkisi yoktur.

H1: Prematüre doğan ve RDS tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerde NLO'nun RDS ciddiyeti, tedavide kullanılan surfaktan sayısı, mekanik ventilatörde kalış süresi, mortalite ve morbidite üzerine etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

Yenidoğan bebeğin özellikle de prematüre bir bebeğin karşılaştığı sorunları anlamak için öncelikle sistemin embriyolojisini ve fetal gelişim basamaklarını bilmek gerekir.

2.1. Prematüritenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından prematüre doğum, son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gestasyonel haftadan önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmıştır (16).

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 37 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir. 37 gebelik haftasından önce doğanlar preterm veya prematüre, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar postterm veya postmatür olarak tanımlanır. Prematüre bebek dendiğinde 23^{0/7} gestasyonel hafta ile 36^{6/7} gestasyonel hafta arasında doğmuş bebekler kastedilmektedir. Prematüre bebekler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılırlar: 23 ile 27 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 27 ile 34 hafta arasında doğanlar, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda prematüre olarak kabul edilir. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması, düşük doğum ağırlığı (DDA); 1500 gramın altında olması çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA); 1000 gramın altında olması, aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) olarak tanımlanır (17).

Neonatoloji bilim alanındaki gelişmeler ve tedavideki değişikliklere bağlı olarak perinatal mortalite özellikle gelişmiş ülkelerde dramatik olarak azalmıştır. ÇDDA bebeklerin yaşam oranları %50'den %85'e yükselmiştir (18,19). Düşük doğum ağırlığı oranı yüksek gelirli ülkelerde %7, orta gelirli ülkelerde %16,5, düşük gelirli ülkelerde ise %18,6 olarak bildirilmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri'nden son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre doğum oranı %12,7, DDA doğum oranı %8,2 ve ÇDDA ile doğan bebeklerin oranı %1,4 olarak bildirilmiştir (21).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye’de DDA bebeklerin oranı ise %11’dir (22).

Prematüre bebekler, term bebeklere göre yaşamın ilk yılında prematüriteye bağlı sorunlar, enfeksiyonlar ve nörolojik komplikasyonlar nedeniyle yeniden hastaneye yatış sıklığı açısından daha yüksek risk altındadır (23). Preterm bebeklerin en yaygın sorunları respiratuvar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), prematürite retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve enfeksiyonlardır. Prematüre doğumların nedenleri fetal, plasental, uterin, maternal ve çevresel faktörlerden etkilenir (16,23).

Perinatal bakım alanındaki gelişmeler sayesinde ÇDDA ve ADDA preterm bebeklerde sağ kalım oranları artmıştır. Günümüzde artık yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin temel hedefi bu bebekleri yaşatmaktan ziyade morbiditeyi azaltmaktır. ‘National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)’nin, doğum ağırlığı 501-1500 gram arasında olan prematürelerin 1995-1996 yılları ile 1997-2002 yıllarındaki mortalite ve morbiditesini karşılaştırdığı çalışmasında sağ kalımın bir puan artarak %84’den %85’e çıktığı, önemli neonatal morbiditeler (BPD, İKK ve NEK gibi) olmaksızın sağ kalım oranının değişmeyerek %70 olduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde sağ kalım oranları 501-750 gram için %55, 751-1000 gram için %88, 1001-1250 gram için %94, 1251-1500 gram için %96 olarak bulunmuştur (24). Preterm bebeklerde mortalitenin azalmasıyla birlikte pulmoner ve nörogelişimsel morbiditeler giderek artmaktadır (25,26). Nutrisyonel koşulların iyileştirilmesine yönelik önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen neonatal morbiditeler önemli bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Preterm doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distres, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, infeksiyon [L.monocytogenes, B grubu streptokoklar, idrar yolu infeksiyonu, koryoamniyonit], madde kullanımı [kokain, sigara], sık doğum, anne yaşı ve düşük sosyoekonomik kültür düzeyi yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü (EMR) ve bazı ilaçlardır (5). Mevcut risklere rağmen preterm doğumların tamamen önlenmesi mümkün olmasa da, daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi,

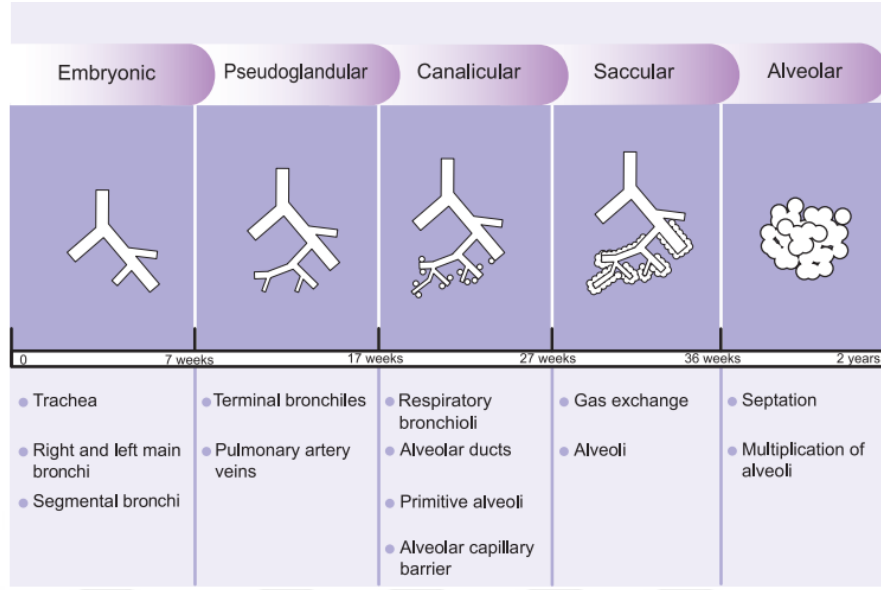
sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir (27). Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önem taşımaktadır.

2.2. Akciğer Gelişimi

İnsan akciğeri primitif ön bağırsaktan 3. gestasyonel haftada gelişmeye başlar. Bu gelişim beş dönemden oluşmaktadır (28-30).

- I- Embriyojenik dönem; Gestasyonun 3-7. haftalarında büyük hava yolları gelişir.
- II- Psödoglandüler dönem; Gestasyonun 7-17. haftalarını içerir. Bu dönemde bronşial ağaç ve asiner tübüller gelişir. Plevral peritoneal boşluk kapanır ve diyafram kalınlaşır.
- III- Kanaliküler dönem; Gestasyonun 16-26. haftalarında hava ile kan arasındaki mezenşim dokusu ve damar yapıları gelişir. Bronşial ve alveoler epitelde hücrel farklılaşma tamamlanır. Surfaktan fosfolipidleri depolanmaya başlar.
- IV- Sakküler dönem; 24-38. haftaları kapsar. Uç hava yollarının alveol kesesi şeklinde gelişimi tamamlanır, interstisyel doku kalınlığı azalır, alveoller arası septa oluşumunun ilk basamağı olan elastin birikimi başlar. Yine bu dönemde tübüller myelin miktarı artar ve hava yollarında sekretuar formda surfaktan görülür.
- V- Alveolar dönem; Gestasyonun 36. haftasından itibaren başlar ve alveolar septasyon tamamlanana kadar devam eder. İnce sekonder alveoler septa gelişimi ve kapiller remodelizasyon dönemidir. Bu süreçte erişkindeki akciğer yapısı oluşur. Erişkin akciğeri yaklaşık 300 milyon alveolden oluşur ve gaz değişimi için yaklaşık 10 metrekarelik bir alan yaratır. Böylece akciğerler gazın alveolden kana geçişi için maksimum yüzey alanı ve minimum alveol duvar kalınlığı oluşturacak şekilde organize olur.

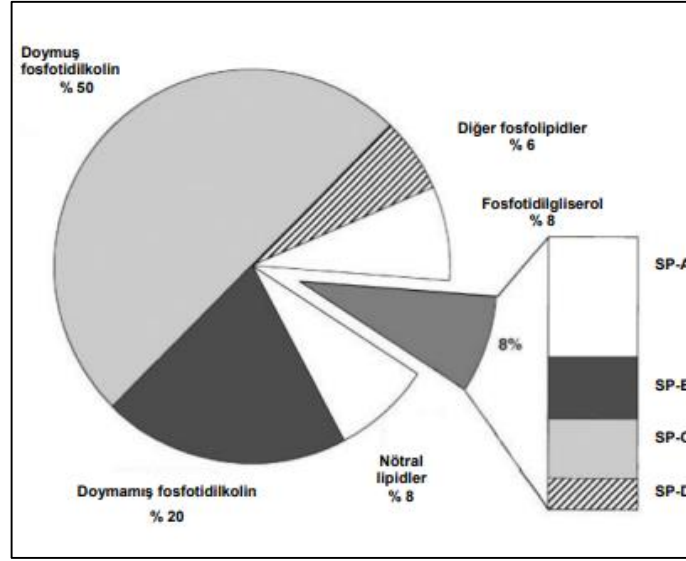
Şekil 2.1’de akciğer gelişim evreleri gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Akciğerlerin Gelişim Evreleri (31)

2.3. Sürfaktan

Sürfaktan yüzey aktif bir maddedir. Esas olarak alveollerdeki tip II epitel hücrelerinden salgınır. Gebeliğin 24-28. haftalarında sentezlenmeye başlar. Yapısı %70-80 oranında fosfolipid, %10 oranında protein ve %10 oranında nötral lipitten oluşur (Şekil 2.2). Doymuş fosfotidilkolin surfaktanın esas yüzey aktif bileşenidir. Fosfotidilgliserol ise %4-15 gibi daha az miktarlarda bulunur. Daha az doymuş fosfotidilkolin ise surfaktan ile ilişkili değildir (17).



Şekil 2.2. Sürfaktanın Yapısı (29)

Akciğer alveollerinin yüzeyini skuamöz epitel hücreleri (tip I) döşer. Alveoler epitel arasında küboidal hücreler bulunur. Yüzey gerilimi artarsa alveoller kollabe olur ve inspiryum sırasında alveollerin açılması zorlaşır, böylece RDS ortaya çıkar. Sürfaktan fosfolipidleri tip II hücrelerin endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra golgi cisimciklerine transport edilir. Buradan küçük veziküllerin oluşturduğu lameller cisimcikler halinde atılır. Tübüler miyelin fosfolipid kompleksi olarak da adlandırılan bu yapı, alveolde hava ile sıvının karşılaştığı yüzeyde tek katlı bir tabaka oluşturur ve yüzey gerilimini düzenler. Sürfaktanın ana görevi, alveollerin yüzey gerilimini azaltmak ve atelektaziyi önlemektir. Sürfaktan yokluğunda, akciğerlerde yüzey gerilimi yaklaşık 70 mN/m iken, sürfaktan bu gerilimi yaklaşık 1 mN/m'ye kadar indirir. Klinik olarak, sürfaktan yokluğunda küçük hava yolları kapanır, ilerleyici atelektazi ve protein içerikli materyalin alveollere dolmasıyla gaz değişimi bozulur. Tedavi edilmediği takdirde hastalar genellikle solunum yetmezliğinden kaybedilir (28-30).

Sürfaktan üretimi esas olarak tip II alveol hücrelerinin yapısal ve biyokimyasal olarak farklılaşmasıyla oluşur. Parakrin ve endokrin faktörler bu farklılaşmaya katkıda bulunur. İn vivo çalışmalarda özellikle glukokortikoidlerin yapısal farklılaşma ve sürfaktan sentezinde rol aldıkları gösterilmiştir. Tiroid hormonları, östrojen, prolaktin, epidermal büyüme faktörü ve β -adrenerjik ajanlar da akciğer olgunlaşmasında rol alırlar. Doğum olayı, ventilasyon şekli ve katekolaminler sürfaktan salınımını

artırırken, hiperglisemi ve hiperinsülinemi surfaktan fosfolipidlerinin salınımını engeller. Alveollere salınan surfaktanın büyük kısmı tip II epitel hücrelerince geri alınarak döngüye katılır. Çok az bir kısım ise alveoler makrofajlar tarafından yıkıma uğrar (32,33).

Surfaktan protein (SP)'leri, SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olmak üzere dört çeşittir.

2.3.1. Surfaktan Protein-A (SP-A)

Onuncu kromozomda kodlanan (10q22-q23.1), suda eriyebilen kollajen tip lektin (kollektin) yapısında, 248 aminoasitten oluşan büyük bir proteindir (34). İki fonksiyonel alt grubu olan SP-A1 ve SP-A2, aynı kromozom üzerinde, birbirlerine yakın, her biri dörder ekzondan oluşan iki farklı gen tarafından kodlanır. SP-A üçüncü trimesterde erken dönemde eksprese edilir. SP-A ve RDS arasındaki ilişki, gen-gen, gen-çevre etkileşimiyle veya intraselüler surfaktan proteini işleyişiyle ilişkilidir (35). SP-A, surfaktanın tübüler myelin şekillenmesi için gereklidir ve yüzey etkinliğini azaltan inhibitörlere karşı surfaktanın direncini artırır. En önemli özelliklerinden biri de kollajen-karbonhidrat bağlayan uçlarının olmasıdır ve bu özelliği nedeniyle akciğerde immünolojik işlevlerden sorumludur. Bir dizi patojenin aglütinasyonunda opsonin gibi davranır, klirensi artırarak fagositozla patojenleri öldürür ve mukozal immünitede yer alır. Yine pek çok patojenin makrofajlar tarafından fagosite edilmelerini ve hava yolundan temizlenmelerini sağlar, inflamatuvar aracı rol üstlenir (36,37).

2.3.2. Surfaktan Protein-B (SP-B)

İkinci kromozomda kodlanan suda erimeyen 79 aminoasitten oluşan küçük bir peptiddir (34). Lameller cisimciikteki fosfolipidlerle beraber depolanır. SP-B ve öncülü olan proSP-B, SP-C'nin öncülü olan pro SP-C'nin yapımı, lameller cisimcik oluşumu, tübüler miyelin yapımı, aktif surfaktan tabakası oluşumu, surfaktan lipid ve proteinlerinin tekrar döngüsünün gerçekleşebilmesi için gereklidir. SP-B gen mutasyonunun yenidoğan fare ve insanlarda akciğer yapısını bozarak ölümlerle sonuçlanabilen ağır RDS'ye yol açtığı gösterilmiştir (38,39).

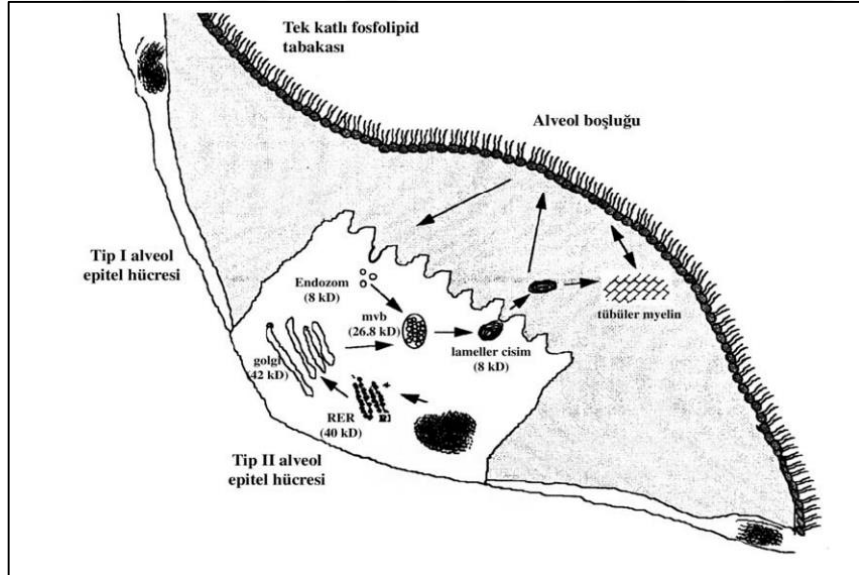
2.3.3. Sürfaktan Protein-C (SP-C)

Sekizinci kromozomda kodlanan, 35 aminoasitten oluşan, suda erimeyen küçük bir proteindir (34). SP-B ve SP-C birbirlerinden güçlükle ayrılır. Son yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalığına neden olan 12'den fazla mutasyon bildirilmiştir (39). Şimdiye kadar SP-C geninde 25'den fazla mutasyon tanımlanmış, ancak SP-C geninin her iki alelinde eksiklik yapan bir mutasyon insanda tanımlanmamıştır. SP-C'nin surfaktan parçalarının yeniden kullanılmasındaki görevinin yanı sıra bağışıklık sisteminde de rol aldığı bilinmektedir (40).

2.3.4. Sürfaktan Protein-D (SP-D)

Onuncu kromozomda kodlanan, 335 aminoasitten oluşan, kollektin yapısında bir proteindir (34). Tip II alveol hücreleri ve klara hücrelerinde bulunur. Patojen mikroorganizmalara bağlanarak konakçı savunmasında rol aldığı ve salınımı arttırdığı düşünülmektedir. Kalıtsal SP-D eksikliği insanda tanımlanmamıştır, ancak kistik fibrozisli hastalarda SP-A ve SP-D değişiklikleri bildirilmiştir (41).

Şekil 2.3'te tip II epitel hücresinde surfaktan sentezi ve döngüsü gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Tip II Alveol Epitel Hücresinde Sürfaktan Sentezi ve Döngüsü (33)

2.4. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres sendromu çeşitli solunumsal, kardiyak, metabolik, hematolojik ve nörolojik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. Akciğerlerdeki yapısal immatürite ve surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Bir fosfolipid karışımı olan surfaktan yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Surfaktan eksikliği nedeniyle prematüre bebeklerde yaygın atelektaziler gelişir. Buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesi ve gaz değişimi bozulur. RDS, tedavideki ciddi ilerlemelere rağmen prematüre bebeklerde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1-3).

“Hiyalen membran hastalığı” ise patolojik bir tanımdır ve surfaktan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan alveoler hasarlanma ve eksüda nedeniyle alveoller içinde oluşan yaygın hiyalen membranlarla karakterizedir. Ancak bu hiyalen membranların oluşması için belirli bir süre geçmesi gerekmektedir, bu nedenle RDS tanısı alan ve doğumdan kısa bir süre sonra ölen hastaların postmortem incelemelerinde hiyalen membranlar görülmeyebilir. Her RDS’de hiyalen membranlar olmayabilir, ancak her hiyalen membran hastalığında klinik olarak RDS vardır. Hiyalen membranlar pnömoni gibi bazı akciğer hastalıklarında nadiren görülebilir (42-45).

Respiratuvar distres sendromu hakkındaki bilgiler oldukça yenidir. Prematüre doğup da ölen bebeklerin akciğerlerindeki hiyalen membranlar ilk kez 1903 yılında tanımlanmış ve bu membranların kaynağının aspire edilmiş amniyon sıvısı olduğuna inanılmıştır. 1950’li yıllarda Clements, akciğer sıvısı içinde bulunan surfaktanın akciğer fonksiyonu için önemini belirtmiştir. 1959’da Avery ve Mead prematüre bebeklerin akciğerlerinde surfaktanın eksik olduğunu göstermiştir. 1960’larda surfaktan senteziyle ilgili bilgiler gündün güne artmış, 1970’lerde rastlantısal olarak, antenatal steroidlerin RDS’nin gelişmesini engellediği keşfedilmiş ve ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiştir. 1980’de Fujiwara tarafından eksik olan surfaktanın yerine konması gündeme gelmiş ve surfaktan uygulaması yapılmıştır. Sonraki yıllarda RDS’li vakalarda ekzojen surfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (42,43,45).

RDS klinik olarak, prematüre bebeklerde doğumdan sonra erken dönemde başlayan takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı

bulguları ile karşımıza çıkar. Tanı kan gazında solunum yetmezliği bulguları, akciğer grafisinde buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir (4).

Prematüre bebeklerdeki en önemli mortalite ve morbidite nedeni RDS ve RDS'ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin hizmete girmesi, erken dönemde surfaktan tedavisinin yapılması, uygun ventilatör tedavisinin zamanında ve etkin kullanımıyla RDS mortalitesi %70'lerden %10'lara kadar inmiştir (43,45,46). Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinin RDS'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir (45). Ülkemizde yaklaşık olarak her yıl 30000 prematüre bebek doğmaktadır. Bu nedenle RDS'nin tanı ve tedavisinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir (44,45).

2.4.1. İnsidans

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yılları arasında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre RDS insidansı <32 hafta doğan 3490 prematüre bebekte %70.3, <28 hafta doğan 1539 prematüre bebekte %86.5 olarak tespit edilmiştir (47). Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Ağı'nın 2003-2007 yılları arası 9575 aşırı prematüre bebeklerde (<28 hafta) yaptığı kohort çalışmada RDS insidansı %93 olarak bildirilmiştir (48). Geç pretermelerde görülme sıklığı daha azdır. 233844 doğumun Güvenli Çalışma Konsorsiyum raporuna göre 34, 35, 36, 37 ve ≥38 haftalık pretermelerde RDS görülme insidansı sırasıyla %10.5, %6, %2.8, %1 ve %0.3 olarak verilmiştir (49).

2.4.2. Etyoloji

Respiratuvar distres sendromunun ortaya çıkmasındaki en önemli faktör prematüritedir. RDS sıklığını artıran sebepler arasında asfiksi, maternal diyabet, çoğul gebelik, göbek kordonunun erken veya geç klemplenmesi, hızlı ilerleyen doğum ve sezaryen doğum yer almaktadır (50). Respiratuvar distres sendromu erkeklerde kızlara göre iki kat daha fazla görülmektedir (51). RDS gelişme riskini artıran ve azaltan faktörler Tablo 2.1.'de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. RDS Riskini Etkileyen Faktörler

Riski arttıranlar	Riski azaltanlar
Prematürite	Kronik intrauterin stres
Erkek cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailesel yatkınlık	Maternal hipertansiyon
Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması	Narkotik/kokain kullanımı
Perinatal asfiksi	IUGR veya SGA
Koriyoamniyonit	Kortikosteroidler
Hidrops fetalis	Tiroid hormonu
Maternal diyabet	Tokolitik ajanlar

IUGR: intrauterin gelişme geriliği, SGA: gebelik yaşına göre küçük

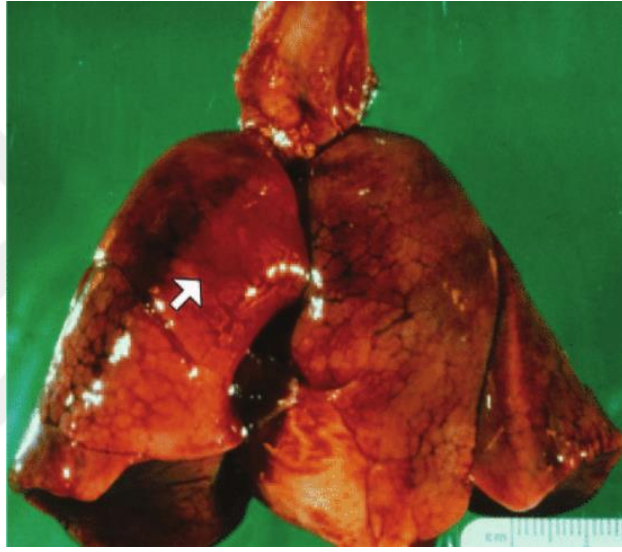
2.4.3. Patofizyoloji

2.4.3.1. Enflamasyon ve Akciğer Hasarı

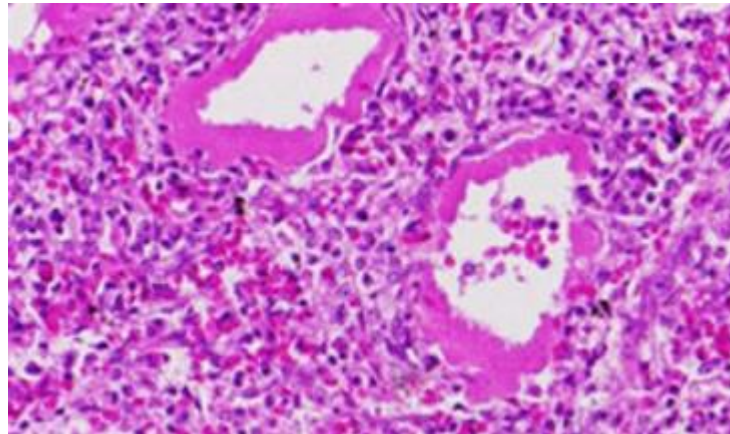
Respiratuvar distres sendromunun patogeneziindeki enflamasyon çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Sürfaktan eksikliğine bağlı akciğerde hızlı bir nötrofil göçü ve bunun sonucunda akciğer ödemi oluşur. Yapılan deneyler nötrofil depleksiyonunun akciğer ödemi azalttığını göstermiştir (55). Ayrıca sürfaktan eksikliği sitokin aracılı enflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan solunum epitelinin ve alveoler kılcal endotelin hasarına ve atelektaziye neden olmaktadır. İlerleyen dönemde hastalara verilen pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) desteği veya aşırı oksijene maruziyet de akciğer hasarına neden olabilir (53-55). Enflamasyon ve akciğer hasarı mevcut sürfaktanın aktivitesini baskılayan proteinden zengin sıvı birikimine yol açar. Bu durum sürfaktan eksikliğinin daha da kötüleşmesine neden olur (56).

Respiratuvar distres sendromu nedeniyle kaybedilen bebeklerin postmortem akciğerleri makroskopik olarak kırmızı ve karaciğer kıvamında görülür (Şekil 2.4). RDS gelişen akciğerlerdeki ilk mikroskopik bulgu, doğumdan sonraki ilk yarım saat

içinde ortaya çıkan alveoler epitelyum hücrelerin nekrozudur. Bazal membrandan ayrışan epitel hücrelerinin yerinde hiyalen membranlar oluşmaya başlar. Bu dönemde yaygın interstisyel ödem de vardır. Önce sınırlı bir alanda başlayan bu değişiklikler, birkaç saat içinde ilerleyerek tüm akciğere yayılır. Hiyalen membranlar dilate hava yollarını çepeçevre sarar. Bu hiyalen membranlar, hasarlı epitel ve kapillerlerden akciğer yüzeyine sızan plazma proteinlerinin koagülasyonu sonucu oluşur. Membranların içindeki fibrillerin kaynağı, damar dışına çıkan fibrindir. Bu protein, Hemotoksilen- Eozin boyasıyla boyandığında pembe olarak görülür ve hiyaline benzediği için hiyalen membran hastalığı adını almıştır (42,46,50). (Şekil 2.5).



Şekil 2.4. Bir otopsi örneğinin fotoğrafı, plevral yüzeyde görülebilen fokal kanama (ok) ile küçük atelektik akciğerleri göstermektedir. (57)



Şekil 2.5. Hiyalen Membran Hastalığı (RDS) Histolojik Görüntüsü (58)

2.4.3.2. Pulmoner Ödem

Respiratuvar distres sendromu tanısı alan bebeklerde görülen pulmoner ödemin birkaç sebebi vardır (52,59,60) :

1. Enflamasyon ve akciğer hasarı

2. Azalmış pulmoner sıvı absorpsiyonu: Fetüsün akciğer sıvısı klor kanallarıyla aktif olarak hava boşluklarına taşınır. Doğumda havanın solunmasıyla birlikte akciğerler sekretuar formdan epitelyal hücrelerdeki sodyum kanalları aracılığıyla emici forma döner. Epitelyal hücrelerdeki sodyum kanallarının ekspresyonu gebelik yaşına paralel olarak artmaktadır. Prematüre bebeklerdeki yetersiz sodyum kanalları nedeniyle yenidoğanın geçici takipnesinde görülene benzer şekilde sıvı retansiyonuna neden olmaktadır.

3. İdrar çıkışının azalması: RDS'li bebekler yaşamın ilk birkaç gününde pulmoner ödemi artıran düşük idrar çıkışına sahiptirler. Bazı bebeklerde artmış serbest su miktarının hiponatremiye neden olur.

2.4.3.3. Sürfaktan İnaktivasyonu

Sürfaktan üretiminin azalmasına ilaveten surfaktan inaktivasyonu da etkin surfaktan miktarını azaltır. Sürfaktan inaktivasyonuna katkıda bulunan faktörler şunlardır (55,61):

1. Mekonyum aspirasyonu ve alveoler hemoraji

2. Proteinden zengin sıvı ve inflamatuvar ürünler

2.4.3.4. Solunum Fonksiyonu ve Gaz Değişimi

Sürfaktan eksikliğinin pulmoner fonksiyon üzerine majör etkisi düşük kompliyans ve akciğer volümüdür. Akciğer kapasitesindeki düşüklüğün nedeni pulmoner ödem ve inflamasyonun yanısıra atelektazidir. Total akciğer direnci, interstisyel ödem, hava yolu kompresyonu ve alveolleri genişletmek için gerekli olan artmış hava yolu basıncı nedeniyle artar (62).

2.4.3.5. Hipoksemi

Respiratuvar distres sendromunda ortaya çıkan hipoksemi temel olarak kötü havalandırılan akciğerlerdeki kanın sağdan sola şantı ve ventilasyon perfüzyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Hipoksi sonucu endotelde hasar ve pulmoner periferik ödem meydana gelir. Bunun sonucunda pulmoner basınç artar ve hipoksi derinleşir. Hipoksi ve karbondioksit retansiyonu başlangıçta respiratuvar asidoza, ileri dönemde anaerobik glikoliz sonucu laktik asidoza neden olur. Sonuçta miyokard fonksiyonları bozulur ve hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon başta beyin, böbrekler ve intestinal sistem olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır hasara neden olur (63).

2.4.4. Tanı

Respiratuvar distres sendromlu bebek genellikle prematüredir. Primer olarak surfaktan üretiminin bozulması nedeniyle, klinik bulgular doğumdan sonraki ilk dakika veya saatler içerisinde ortaya çıkar. Tedavi edilmezse ilk 48 saat içerisinde semptomlar giderek kötüleşir. Oksijen ihtiyacı giderek artar. Bazı bebekler asfiksi veya ağır solunum sıkıntısından dolayı doğumda resüsitasyona gerek duymaktadır. Akciğer grafilerinde gittikçe kötüleşen atelektazi görüntüsü, günümüzde erken surfaktan ve mekanik ventilatörler sayesinde artık çok görülmemektedir (44,45,50).

1960 yılında Rudolph ve Smith RDS tanısı için kriterleri; doğumdan sonraki ilk 4 saatte ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden; takipne (solunum sayısı > 60/dk), inleme, interkostal-subkostal retraksiyon ve siyanoz olarak tanımlamıştır (64).

Walther ve Taeusch RDS tanısı için klinik ve radyolojik kriterleri güncellemiştir (65);

- Prematürite varlığı
- Akciğer immatüritesi
- Doğumdan sonra saatler içinde interkostal sternal çekilmeler, burun kanadı, takipne, ekspiratuvar inleme ve siyanoz gibi anormal bulguların varlığı

- Azalmış akciğer kompliyansı, azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite ve artmış solunum iş yükü bulgularının varlığı
- 24 saatten daha uzun süre yeterli oksijeni sağlayamayacak anormal gaz değişimi (hipoksemi, hiperkapni, siyanoz) varlığı veya aralıklı ya da sürekli pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) ihtiyacı
- Diffüz, parankimal retikülogranüler dansiteler ve hava bronkogramlarının bulunduğu anormal akciğer grafisi ve doğumdan sonraki 6–24 saat boyunca fazla havalanma olmaması

2.4.4.1. Klinik Bulgular

Hastalar solunum sıkıntısı nedeniyle toksik görünümde. Sıklıkla periferik siyanoz gözlenir. Oksijen verildikten sonra cilt rengi pembeye döner ancak solukluğun olması hastanın kötüleştiğini gösterir. Genellikle periferik bir ödem vardır. Bu ödem kapiller duvardan olan sızıntıya bağlıdır ve hidropik değilse prognostik önemi yoktur (42,46,50). Bebeğin gestasyon yaşı azaldıkça maksimum solunum sayısı da azalır. Bebek bir yandan solunum hızını artırarak yeterli oksijenizasyon sağlamaya çalışırken bir yandan da yardımcı solunum kaslarını kullanır. Burun kanadı solunumu, interkostal ve substernal çekilmeler ortaya çıkar. Retraksiyonlarla atelettaziye gitmiş hava boşluklarını açabilmek için transpulmoner basıncı arttırmaya çalışılır. Prematüre bebekte diyafragma solunumu olduğu için sonuçta inspiryumda göğüs kafesinin içe çöktüğü ve karnın şiştiği, ekspiryumda ise tam tersi ‘testere dişi paterni’ adı verilen solunum tipi ortaya çıkar (42,46). Apne ve düzensiz solunum acil tedavi gerektiren önemli bulgulardır (66). Erken dönemde apnenin gözlenmesi hipotermi, hipoksemi, solunum yetersizliği ve sepsisi düşündürür. Ekspiryum sırasında glottisin geç ve kısmi kapanması sonucunda inleme sesi duyulur. Bebek akciğerlerde fazla hava tutmaya ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)’yi korumaya çalışır. Düzelmekte olan RDS’de inleme azalır. Akciğerlerin oskültasyonunda en sık bulgu havalanma azlığıdır. Dinlemekle solunum sesleri normal veya kabalaşmış olabilir, inspiryumda ince raller duyulabilir (66). Bu bebeklerde pnömotoraks riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Respiratuvar distres sendromu gelişen bebeklerde kalp atım hızı 140-160/dk civarındadır. Ağır RDS’de kalp hızı daha düşüktür. Anemi, hipoksi ve asidoza bağlı ortaya çıkan miyokard depresyonu sonucu bu bebeklerde hipotansiyon gelişebilir.

RDS'li bebeklerde, gebelik haftasının düşük olmasına bağlı olarak patent duktus arteriyozus (PDA) sık görülmektedir. Patent duktus arteriyozus açıklığına bağlı üfürüm üçüncü günden sonra duyulabilir. PDA, bu bebeklerde ekstübasyonu geciktirmekte ve bronkopulmoner displazi (BPD) riskini artırmaktadır (67). Respiratuvar distres sendromlu bebeklerin renal fonksiyonları bozuk olduğu için idrar çıkışı azalır ve oligüri görülebilir. Akciğer fonksiyonlarının düzelmeye başlaması ile birlikte diürez artar. Bu artışın vazopressin veya prostoglandin E₂ (PGE₂) düzeylerinin düşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (68). Ölüm genellikle ağır hipoksi, interstisyel amfizem, pnömotoraks, pulmoner hemoraji veya intrakranial kanamadan dolayı olmaktadır (66).

2.4.4.2. Laboratuvar Bulguları

2.4.4.2.1. Arteriyel Kan Gazları

Kan gazı monitorizasyonu RDS'nin yönetiminde önemlidir. Arteriyel kan gazında alveoler hipoventilasyona bağlı olarak hipoksemi vardır. İleri dönemde ilave oksijen desteğine rağmen progresif hale gelir. Parsiyel karbondioksit basıncı başlangıçta normal olup giderek yükselir. (50,66). Genelde arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg, arteriyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında tutulması istenir. (42,44,45,50). Güncel kanıtlar sonucunda prematüre bebeklerde hedef oksijen satürasyonu değerinin %90-94 aralığında tutulması önerilmektedir (47).

2.4.4.2.2. Hematolojik Bulgular

RDS'li bebeklere özgü bir hematolojik bulgu yoktur. Kordonun klemplanme zamanı, intraventriküler kanama veya kan alımına bağlı iyatrojenik olarak da bu hastalarda anemi ortaya çıkabilir. RDS tanısı alan tüm hastalarda erken neonatal sepsisli ekarte etmek için tam kan sayımı yanında kan kültürü de alınmalıdır (42,44,50).

2.4.4.2.3. Biyokimya

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ilk 24-48 saatte hiperpotasemi, hipokalsemi ve strese bağlı hiperglisemi bulunabilir. Hem hastanın takibi hem de ayırıcı tanı için kan glukoz düzeylerine bakılmalıdır. Tek başına hipoglisemi takipne ve solunum sıkıntısına yol açabilir. Hipokalsemi, hipoksik bebeklerde sık görülen bir

elektrolit bozukluğu olup aynı zamanda solunum sıkıntısını daha da arttırabilir. Glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum üre ve kreatinin değerleri yükselir. Kapillerlerden sızıntı, yetersiz protein alımı ve karaciğerde yetersiz protein yapımının sonucu olarak hipoalbuminemi görülebilir (42,44,50).

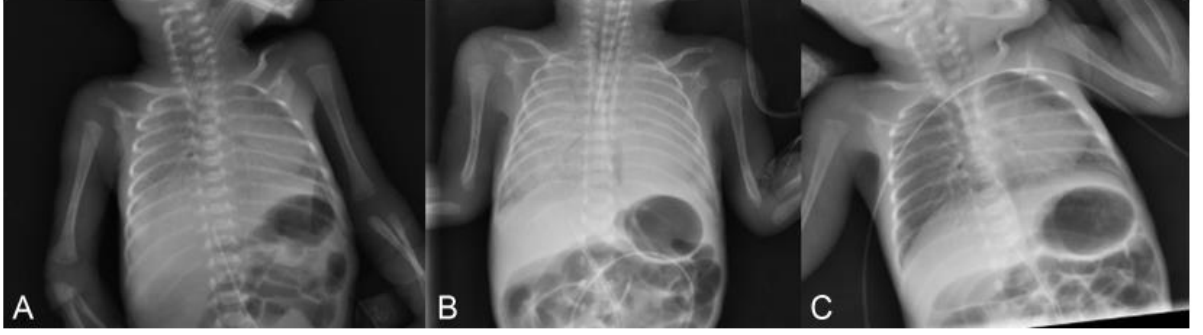
2.4.4.2.4. Hormon Düzeyleri

RDS'li bebeklerde steroid, antidiüretik hormon (ADH), anjiotensin, insülin, prostasiklin, prostoglandin E₂ (PGE₂), tromboksan A₂ (TXA₂) artmıştır. Serum triiyodotironin (T₃), tiroksin (T₄), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ise kordon kanında normal olmasına rağmen ilk hafta içinde hızla azalır (42,50).

2.4.4.3. Radyolojik Bulgular

Respiratuvar distres sendromunun ağırlığına göre değişen bulgular mevcuttur. Hafif vakalarda minimal ince retikülogranüler görünüm varken, daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeni ile diffüz retikülogranüler görünüm ile birlikte bronşiyollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları mevcuttur. RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği buzlu cam görünümü ortaya çıkar. Ventilatöre bağlı bebeklerde radyolojik bulgular daha hafiftir. Bununla birlikte RDS'li bebeklerde akciğer grafileri tanıdan çok, ayırıcı tanı ve komplikasyonların belirlenmesinde daha fazla önem taşır (42,44,45). Şekil 2.6'da RDS tanısıyla takip edilen bir olgunun surfaktan tedavisi öncesi ve sonrası grafileri yer almaktadır.

Ekokardiyografi, solunum sıkıntısı olan bebeklerde PDA'nın saptanması ve konjenital kalp hastalıklarının ayırıcı tanısını yapabilmek için gereklidir (42,44,50).



Şekil 2.6. RDS tanılı 27 haftalık erkek bebek. Doğumunun 2. saatinde çekilen akciğer grafisinde (A) her iki akciğerde kalp ve diyafragma konturunu nispeten silen bilateral simetrik buzlu cam görünümü. 12. saatinde çekilen akciğer grafisi (B) beyaz akciğer görünümü ve içinde hava bronkogramları, kalp ve diyafragma konturunun tamamen silinmiş. Sürfaktan verilmesi sonrası çekilen akciğer grafisi (C) her iki akciğerin havalanması normal (69).

2.4.5. Respiratuvar Distres Sendromunun Önlenmesi

2.4.5.1. Prenatal Bakım

Respiratuvar distres sendromunun önlenmesine yönelik girişimler, perinatal dönemde başlamaktadır. Bebek ne kadar terme yakın doğarsa, RDS veya diğer solunum sistemi sorunlarının gelişme ihtimali de o kadar düşük olmaktadır. Erken doğum eylemi durdurulamıyorsa, gebenin ve bebeğin uygun bakım ve tedavi alabilecekleri merkezlere naklinin zamanında sağlanması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, 28. gebelik haftasının altındaki bebeklerin, üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım hizmeti veren hastanelerde doğmasının, bu bebeklerin ilk bir yılda sağ kalım oranlarını %50 arttırdığını göstermiştir (70-72). Erken membran rüptürü (EMR) varlığında, gebede antibiyotik kullanımının erken doğum riskini azalttığı bilinmektedir (73). Tokolitik ajanlar ile doğumun kısa süre için ertelenmesi, hem gebenin uygun merkeze nakline, hem de antenatal steroid uygulanmasına ve etkisinin görülmesine olanak sağlar (74-77).

2.4.5.2. Antenatal Steroid Uygulanması

Fetüsün akciğer gelişimi, antenatal steroid kullanımı ile hızlandırılabilir. Antenatal steroidler, surfaktan proteinlerinin salınımını, lipojenik enzim aktivasyonunu, iyon ve su transport proteinleri ile elastin ve diğer pek çok proteinin salınımını uyarır. Ayrıca siklik adenozin monofosfat artışı ile tip II alveol hücrelerinin

farklılaşmasını uyarır, surfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B'lerinin üretimini uyarır (78).

İlk kez 1972 yılında, erken doğum eylemi olan gebelere antenatal steroid uygulaması sonucunda bebeklerde RDS sıklığı ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (79). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün ilk kez 1994 ve daha sonra 2000 yılında yayınlanan rehberlerinde, erken doğum eylemi olan 24-34. gebelik haftalarındaki gebelere, fetüsün cinsiyeti, ırkı, EMR varlığı ve postnatal surfaktan tedavisi olasılığına bakılmaksızın, doğumdan önceki yedi gün içinde, tek kür antenatal steroid verilmesi önerilmiştir (80,81). Meta-analizler, antenatal steroid uygulamasının RDS riskini azalttığını, ancak bu etkinin, uygulamadan 24 saat sonra başlayıp, sonraki yedi gün boyunca en iyi olduğu göstermişlerdir. Yine antenatal steroidlerin mortaliteyi azalttığı, tek kür uygulamanın maternal veya fetal yan etkiye neden olmadığı, intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) riskini de azalttığı gösterilmiştir (82,83).

Fetal akciğer olgunlaşması için etken madde olarak deksametazon ve betametazon kullanılabilir. Gözlemsel çalışmalarda deksametazon kullanılan gebelerin bebeklerinde kistik periventriküler lökomalazi (PVL) riskinin arttığı gösterilmiş olsa da, son yayınlanan meta-analize göre deksametazon kullanımı ile İVK'nın daha az olduğu bildirilmiştir (84-86). Antenatal steroid kürünün tekrarı ile ilgili belirsizlik halen sürmektedir. İlk kürden yedi gün sonrasında, erken doğum riski süren gebeye tekrarlanan dozların, doğumdan sonraki ilk haftada RDS riskini azalttığı, ancak bu bebeklerin daha düşük doğum ağırlığı ile doğduğu, erken çocukluk döneminde fayda veya önemli bir zararının olmadığı bildirilmiştir (87). Bununla birlikte, Fransa'da yapılan ve tek bir betametazon enjeksiyonunun 24 saat arayla yapılan iki enjeksiyonla karşılaştırıldığı yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışmada, tam betametazon kolunda surfaktan ihtiyacının %2,5 azaldığını ancak ölüm oranlarında gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (88).

Sonuç olarak, Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (ACOG)'nin 2017 yılı rehberinde antenatal steroid uygulamaları ile ilgili öneriler şöyledir (89):

•Kullanılacak steroid preparatlarından;

- Betametazon (12 mg), intramüsküler, 24 saat ara ile iki doz veya

- Deksametazon (6 mg), intramüsküler, 12 saat ara ile, dört dozda uygulanması

- Membran rüptürü ve çoğul gebelikler de dahil olmak üzere, 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan, 24^{0/7} hafta ile 33^{6/7} gebelik haftası arasındaki hamile kadınlara tek kür kortikosteroid önerilir
- 23^{0/7}. gebelik haftasından itibaren 7 gün içinde erken doğum riski olan gebelerde de ailenin resüsitasyon kararına bağlı olarak membran yırtılması durumuna ve fetal sayısına bakılmaksızın düşünülebilir.
- 34^{0/7} hafta ile 36^{6/7} hafta arasındaki, son 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan ve daha önce antenatal kortikosteroid tedavisi almamış gebelere betametazon uygulanması düşünülebilir
- 34^{0/7} gebelik haftasından küçük, 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan ve daha önce antenatal kortikosteroid kürü 14 günden daha önce uygulanmış olan kadınlarda tek kür antenatal kortikosteroid tedavisinin tekrarlanması düşünölmelidir

2.4.6. Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi

Respiratuvar distres sendromu gelişme riski olan prematüre bebeğe yaklaşım doğum salonunda başlamaktadır. Göbek kordonu klemlenmesi, doğum salonunda canlandırma ve ısı kaybının önlenmesi en önemli doğum salonu müdahaleleridir.

2.4.6.1. Doğumhane Yönetimi

2.4.6.1.1. Umblikal Kord Klemlenmesi

Göbek kordonu klemlenmesinin zamanlaması önemli bir ilk adımdır. Geç kord klemlenmesi (DCC), plasental transfüzyon için zaman tanımak ve klemlmeden önce akciğer havalandırmasını sağlamak daha iyi bir hemodinamik geçişe yol açacaktır. Prematüre bebeklerde erken kord klemlenmesinden kaçınılması 2010'dan

beri önerilmektedir ve son zamanlarda, 30-60 sn'lik gecikmiş kord klemplemesinin mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (90,91). Kord klemplenmesinin 30 ila 60 saniye geciktirilmesi, bebeğin kan volümünü %8-24 oranında arttırmaktadır. Meta-analizler, prematüre bebeklerde geç kord klemplenmesinin yüksek hematokrit düzeyi sağladığını, geç transfüzyon gereksinimini ve İVK'yı azalttığını göstermiştir. DCC'nin mümkün olmadığı durumlarda alternatif olarak göbek kordonu sağımı (milking) önerilmektedir (92-94). Milking aşırı preterm bebeklerde artmış İVK kanıtları nedeniyle önerilmez (95).

2.4.6.1.2. Doğum Salonu Canlandırması

Yenidoğanların yaklaşık %5-10'ununda doğum salonunda çeşitli düzeylerde canlandırma gereksinimi olmaktadır. Prematüre bir bebeğin doğumunda öncelikle canlandırma konusunda deneyimli bir ekibin ve uygun malzemelerin doğum salonunda hazır bulunması gerekmektedir. İntrauterin dönemde fetüsün arteriyel oksijen basıncı 15-30 mmHg aralığında olup, % 45-55 oksijen satürasyonuna denk gelmektedir. Bu değerler, doğumu takiben akciğerlerin yapısı ve dolaşımı ile doğumdaki diğer risk faktörlerine bağlı olarak kademeli artmaktadır. Doğumdan sonraki geçiş döneminde çok erken gebelik haftalarında doğan bebeklerde oksijen satürasyonu %60'dan %80'e beş dakikada, %85'e ise yaklaşık 10 dakikada ulaşmaktadır (96-98). Prematüre bebeğin stabilizasyonu sırasında kullanılacak en uygun oksijen konsantrasyonu halen net olarak bilinmemektedir. Term ve terme yakın doğan bebeklerde, canlandırma sırasında %100 oksijen kullanımının, oda havası kullanımıyla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (99). Prematüre bebeklerde oda havasının yeterli olmayacağı, rutin olarak %100 oksijen konsantrasyonundan kaçınarak, oksijen hava karıştırıcılarının kullanılması, bebeğin durumuna ve pulse oksimetre takibine göre olabilecek en düşük oksijen konsantrasyonu ile stabilizasyonun sağlanması önerilmektedir (6,100,101). Stabil preterm bebeklerde maske yerine T parça canlandırıcı kullanılmalıdır. Spontan solunum yapan prematüre bebekler sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ile stabilize edilmeli eğer apne yapıyor ise ilk olarak 6-8 cm H₂O 'lik CPAP basıncında maske ventilasyonuna başlanır ve tepe inspiratuar basınçlar 20–25 cm H₂O olmalıdır. Bir oksijen karıştırıcı kullanılmalı, FiO₂ <28 haftalık bebekler için %30, 28-31 haftalar için %21-%30 ve 32. gebelik haftası ve üzeri için %21 ile başlanmalıdır. Nabız

oksümetresi rehberliğinde FiO₂ ayarlanmalı, 5 dakikaya kadar %80 veya daha fazla SpO₂ hedeflenmelidir. Entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyona yanıt vermeyen bebekler için düşünölmelidir (102).

2.4.6.1.3. Hipoterminin Önlenmesi

Hipotermi riskini azaltmak için bebeklerin <32. gebelik haftasında stabilizasyon sırasında radyant ısıtıcılar ve nemlendirilmiş gaz altında plastik torbalar veya sargı bezi kullanılmalıdır. Hipertermiden de kaçınılmalıdır (103,104).

2.4.6.2. Sürfaktan Tedavisi

Ekzojen surfaktan tedavisi ile akciğer esnekliği artar, atelektazik alveoller açılarak solunuma katılır, pulmoner vasküler direnç azalır, ventilasyon perfüzyon dengesi tekrar kurulur ve ventilatör ilişkili akciğer hasarı azalır. Alveollerin açılması ve açık tutulması ile fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar. Sürfaktan tedavisi sağ kalımı artırır ve pnömotoraksı azaltır ve bu nedenle RDS tedavisinde önemli bir rol oynar. Erken CPAP döneminden itibaren klinik çalışmalarda sağ kalımı iyileştirdiği için en küçük bebekler için profilaktik surfaktan tedavisi önerilmektedir. İntratrakeal surfaktan uygulaması özellikle tidal hacimleri kontrol etmeden ventilasyon yaparken zarar verebilir. CPAP'ın erken başlatılması, geçiş aşamasında entübasyon ve mekanik ventilatör (MV)'ün zararlı etkilerini önleyebilir. Genel amaç, RDS tanısı alan bebeklere erken surfaktan vermeye çalışırken minimal invaziv surfaktan uygulama şekillerini (MİST) tercihen less invasive surfactan administration (LISA) yöntemlerini kullanarak, mümkün olduğunca mekanik ventilasyondan kaçınmaktır (105).

Yapılan çalışmalarda 31. gestasyonel haftadan önce doğan bebeklere profilaktik surfaktan uygulamasının, geç kurtarıcı tedavi ile karşılaştırıldığında pnömotoraks ve mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (106). Sürfaktan tedavisi, erken dönemde uygulandığında daha etkilidir. Erken surfaktan kararı, daha fazla surfaktan kullanımına yol açsa da, mekanik ventilasyondan kaçınma fırsatını verir. Sürfaktan gereksinimi olan bebeklerde, INSURE tekniği kullanılarak mekanik ventilasyondan kaçınılabılır ve bu tekniğin mekanik ventilasyon gereksinimi ile BPD gelişimini azalttığı gösterilmiştir (105,107,108,109).

Tablo 2.2.Ülkemizde Bulunan Sürfaktan Preparatları ve Özellikleri (47).

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)	1.25-2.5 ml/kg	1.25 ml/kg 12 saatte 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 takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saatte 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 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

DPPC: Dipalmitoilfosfatidilkolin

Surfaktan tedavisi ile ilgili son yayınlanan 2022 Avrupa görüş birliği önerileri ise şu şekilde özetlenebilir (95):

1. 30 haftadan küçük bir erken doğmuş bebek stabilizasyon için entübasyon gerektiriyorsa, surfaktan verilmelidir.
2. Tedaviye ihtiyaç duyan RDS'li bebeklere hayvan bazlı bir surfaktan ürünü verilmelidir.
3. LISA, CPAP'ta spontan soluyan bebekler için tercih edilen surfaktan uygulama yöntemidir.
4. Laringeal maske ile surfaktan verilimi 1000 gramın üzerindeki daha matür bebeklerde kullanılabilir.

5. 200 mg/kg poractant alfa başlangıç dozu, kurtarma tedavisi için 100 mg/kg poractant alfa veya 100 mg/kg beractanttan daha iyidir.

6. Kurtarıcı surfaktan RDS seyrinin erken döneminde verilmelidir. Önerilen protokol, CPAP basıncı ≥ 6 cm H₂O'da FiO₂ > %30 olduğunda veya akciğer ultrasonu surfaktan ihtiyacını gösteriyorsa, kötüleşen bebekleri surfaktan ile tedavi etmek olacaktır.

7. Sürekli yüksek oksijen gereksinimi devam eden RDS kanıtları varsa ve diğer sorunlar dışlanmışsa, ikinci ve bazen üçüncü bir surfaktan dozu verilmelidir.

2.4.6.3. Solunum Destek Tedavisi

2.4.6.3.1. İnvaziv Olmayan (non-invaziv) Solunum Desteği

Son yıllara kadar, prematüre bebeklerin bakımında surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon standart tedavi yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Ancak endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyonun BPD riskini artırdığının gösterilmesiyle birlikte günümüzde nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (N-CPAP) veya nasal intermittant positive pressure ventilation (NIPPV) ile invaziv olmayan ventilasyon yöntemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (110-112). İnvaziv olmayan ventilasyon yöntemlerinin, prematüre apnesi, ekstübasyon başarısızlığını önleme ve RDS'nin ilk tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (113,114).

2.4.6.3.1.1. Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) Uygulaması

Sürekli hava yolu basıncı ile non-invaziv ventilasyon, kendiliğinden soluyan bir bebeğe endotrakeal entübasyon yapılmaksızın, altta yatan hastalığı tedavi ederken, akciğer ve hava yollarına en az hasar vermeyi hedefleyen ve son yıllarda kullanımı yaygınlaşan solunum destek yöntemidir. Hem inspirasyon, hem ekspirasyon sırasında pozitif basınç uygulaması ile solunum işini kolaylaştırmaktadır. İspirasyon sırasında uygulanan pozitif basınç solunum iş yükünü azaltmakta, ekspirasyon sırasında uygulanan basınç ise FRC'yi artırarak hava yolları ve alveollerin kapanmasını önlemektedir (115). Yenidoğanlarda RDS'de CPAP kullanımı, ilk kez 1970'li yıllarda bildirilmiştir (116,117). Bu yıllarda sert nazal prongların uygulama zorluğu, hava kaçağı ve gastrik perforasyon gibi komplikasyonlara rağmen N-CPAP yaygın olarak kullanılmıştır. 1980'li ve 90'lı yıllarda antenatal steroid uygulanması ve surfaktan

tedavisi ile RDS'ye bağlı mortalite azalmış, CPAP uygulamaları yerini yüksek frekanslı ventilasyon (HFO) ve hasta tetiklemeli ventilasyon (PTV) gibi yeni geliştirilen ventilatör modlarına bırakmış, bununla birlikte bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve serebral palsi gibi morbiditelerin sıklığı artmıştır. Mekanik ventilasyonun akciğer hasarı ve ilişkili sorunların sıklığını arttırmaması, invaziv olmayan solunum destek yöntemlerinin tekrar yoğun bir şekilde kullanılmasına neden olmuştur (115).

2.4.6.3.1.2. Non-invaziv Ventilasyon

Non-invaziv ventilasyon tanımlaması henüz tam olarak oturmamıştır. Bu yöntemle, N-CPAP uygulanmakta olan bebeklerin solunumuna yardımcı olmak amacıyla solunum döngüsü boyunca verilen pozitif basınca ilaveten aralıklı olarak inspirasyon yaptırılmaktadır. Kullanılan sisteme bağlı olarak hava yolu basıncındaki bu ek artışlar, bebeğin solunumu ile eř zamanlı olabileceği gibi bebeğin solunumundan ayrı da olabilir. NIPPV, senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (S-NIPPV), senkronize iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (SiPAP) nazal non invaziv ventilasyon yöntemleridir. Prematüre apnesinin tedavisinde senkronize olmayan NIPPV ile N-CPAP'ı karşılaştıran pek çok çalışmada NIPPV'nin N-CPAP'a bir üstünlüğü saptanmamıştır. RDS tedavisinde NIPPV'nin kullanıldığı çalışmalarda daha iyi karbondioksit atılımı, daha az apne ve daha kısa ventilasyon süreleri saptanmıştır. Ancak çalışmalarda az sayıda hastaya farklı protokollerin uygulanmış olması nedeniyle, bu konuda öneri üretebilmek için henüz yetersizdir (115,118,119)

2.4.6.3.2. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon, kendiliğinden etkin gaz değişimi yapamayan bebeklerde, solunumu desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Mekanik ventilasyonun kesin ve göreceli endikasyonları vardır. Kesin endikasyonlar, doğum salonu değerlendirmesinde balon maske ventilasyona rağmen kendiliğinden soluyamayan, PBV'ye rağmen bradikardisi düzelmeyen ve diyafragma hernisi veya ağır hidrops fetalis gibi her an solunum yetmezliği gelişebilecek ağır anomalisi olan bebekleri içermektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'de maske ventilasyonla düzelmeyen apne ve bradikardinin eşlik ettiği ani dolaşım yetmezliği ve masif akciğer kanaması diğer mekanik ventilasyon endikasyonlarıdır. Göreceli endikasyonlar;

solunum yetmezliği gelişme olasılığı olanlar, surfaktan uygulaması gereken bebekler, akciğer gaz değişiminde bozulma olanlar, diğer yöntemlere yanıt vermeyen apnenin kötüleşmesi, hava yolu açıklığının gerekliliği ve karbondioksit atılımını kontrol etme gerekliliği olan durumlardır (115).

2.4.6.3.3 Kafein Tedavisi

Metilksantinler solunum uyarıcılarıdır. Prematüre apnesini önlemek için kafein tedavisi kullanılmaktadır. Kafeinin, mekanik ventilatörden ayrılan veya apne nedeniyle tedavi gören bebekler için 5-10 mg/kg günlük bakım ile standart 20 mg/kg yükleme dozundaki kullanımlarının, solunum desteğine daha az ihtiyaç duyulmasına, daha az BPD'ye ve uzun süreli takibinde pozitif nörogelişimsel sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (120).

2.4.6.3.4. Doğum Sonrası Steroid Kullanımı

Tüm çabalara rağmen, bazı bebeklerin MV kaynaklı enfeksiyon döngüsü ve BPD riskinin artması ile MV'den ayrılması zordur. Sistemik kortikosteroidler, ekstübasyonu kolaylaştırmak ve sonuçları iyileştirmek için bu döngüyü kırmada rol oynar (121). Bununla birlikte, steroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkileri fazladır. Gastrointestinal perforasyon riskini artırır ve özellikle yaşamın ilk haftasında kullanıldığında uzun vadeli nörolojik problem riskini artırma potansiyeline sahiptir. Meta analizler, BPD riski ne kadar yüksekse, genel uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için steroid kullanımının o kadar fazla olduğunu göstermektedir (122). Steroid tedavi protokolünde kullanılan düşük doz deksametazon rejiminin, uzun vadeli yan etki riskini en aza indirerek en iyi klinik etkinlik dengesini elde ettiğine dair çalışmalar mevcuttur (123,124). Doğumdan itibaren 10-15 gün boyunca düşük doz profilaktik hidrokortizon da BPD olmadan hayatta kalma şansını artırır ve patent duktus arteriosus (PDA) tedavisine olan ihtiyacı azaltır (125).

2.4.6.3.5. Antibiyotik Tedavisi

Konjenital pnömoni (genellikle grup B streptokokların neden olduğu), klinik ve radyolojik olarak RDS'den ayırt edilemeyebilir. Enfeksiyon, genellikle doğum esnasında asendan yolla veya kolonize genital yoldan bulaşmaktadır. RDS ile pnömoni ayrımının güç olması, klinisyenleri ağır solunum sıkıntısı olan özellikle prematüre

bebeklerde uygun kültür örneklerinin alınmasını takiben antibiyotik başlamaya yönlendirmektedir (126).

2.4.7. Ayırıcı Tanı

Respiratuvar distres sendromunun ayırıcı tanısı diğer solunum sıkıntısı nedenlerini içermektedir. Yenidoğanın geçici takipnesi, RDS ile karşılaştırıldığında genellikle daha matür bebeklerde görülmektedir. Kısa süreli ve hafif klinik seyir, düşük oksijen ihtiyacı olması veya oksijen ihtiyacı olmaması ile RDS'den ayırt edilebilir. Neonatal pnömoninin hem klinik hem de radyografik bulguları RDS ile benzerlik gösterir. Erken başlangıçlı sepsiste maternal grup B streptokok kolonizasyonu, gastrik veya trakeal aspiratta etken mikroorganizmanın gösterilmesi, belirgin nötropeni varlığı ipuçları oluşturabilir. Siyanotik konjenital kalp hastalığında RDS'li hastalarda görülenden daha hafif solunum sıkıntısı vardır. Sürfaktan tedavisine cevap vermeyen bebeklerde konjenital kalp hastalığını ekarte etmek ve pulmoner vasküler direnci değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır (66). Persistan pulmoner hipertansiyon, aspirasyon sendromu, pnömotoraks, plevral efüzyon ve kistik adenoid malformasyon (CCAM), pulmoner lenfanjektazi, diyafragma hernisi gibi konjenital anomaliler RDS ayırıcı tanısında düşünülmelidir ve çoğunlukla radyolojik olarak ayırt edilebilir (63,66).

2.4.8. Respiratuvar Distres Sendrom Komplikasyonları

Antenatal kortikosteroid ve surfaktan tedavileri ile RDS ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmakla birlikte komplikasyonlar ve ölümler hala görülebilmektedir (127). RDS'de en sık görülen komplikasyonlar BPD, ROP, intrakranial ve intraventriküler kanama ve pulmoner hava kaçaklarıdır.

2.4.8.1. Bronkopulmoner Displazi

Mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı olan bebeklerdeki akciğer hasarı sonucu oluşur. 1967 yılında ilk kez tanımlanan BPD, postnatal 28. gün veya postkonsepsiyonel 36. haftada ventilatör veya oksijen ihtiyacı olan bebeklerde görülmektedir. Antenatal steroid uygulamaları, surfaktan tedavileri ve daha az invaziv ventilasyon tekniklerinin kullanımıyla birlikte BPD'nin sıklığı azalmaktadır (128). Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) raporlarına göre

BPD sıklığı, doğum ağırlığı 501-750 gram arasında olan bebekler için %52, 751-1000 gram için %34, 1001-1200 gram için %15 ve 1201-1500 gram için %7 olarak bildirilmiştir (129). Etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlık, akciğer immatüritesi, oksijen toksisitesi, PDA, enfeksiyon, akciğer ödemi, malnütrisyon, selenyum eksikliği ve vitamin A eksikliği yer almaktadır (130,131).

RDS tedavisinde kullanılan mekanik ventilasyon ve oksijen, alveoler ve vasküler gelişimi etkileyerek akciğer hasarı oluşturur. Kanda ve alveoler sıvıdaki nötrofiller ve proinflatuvar sitokinlerin etkisiyle akciğer hasarı daha da ilerler (66). Respiratuvar distres sendromunun doğal seyri esnasında üçüncü ve dördüncü günlerde klinik düzelme yerine, oksijen ve ventilatör destek ihtiyacında artış görülür. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle solunum fonksiyonları bozulur (66,132). BPD tedavisi beslenme desteği, sıvı kısıtlaması, ilaç tedavisi, yeterli oksijenizasyon ve enfeksiyon tedavisinden oluşmaktadır. Diüretik tedavisi akciğerlerde kısa süreli iyileşme sağlar, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltır. İnhalasyon bronkodilatörler hava yolu direncini azaltarak akciğer mekaniklerini düzeltir. Postnatal deksametazon ile BPD önleme tedavisi, ekstübasyon zamanını kısaltabilir ve BPD riskini azaltabilir (66). Bronkopulmoner displazi oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Tanı kriterleri Tablo 2.3’de yer almaktadır.

Tablo 2.3. BPD Evrelemesi; 2001 NICHD tanı kriterleri (133).

Gestasyonel Yaş	< 32 Hafta	≥ 32 Hafta
Değerlendirme Zamanı	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal yaşı 28 günden büyük fakat 56 günden küçük veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
En az 28 gün %21’den fazla oksijen ile tedavi edilmiş olmak ve		
Hafif BPD	Postmenstrüel 36. haftada oda havasını solumak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56. gününde oda havasını solumak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
Orta BPD	Postmenstrüel 36. haftada <%30 oksijen ihtiyacı	Postnatal 56. gününde <%30 oksijen ihtiyacı
Ağır BPD	Postmenstrüel 36. haftada ≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak	Postnatal 56. gününde ≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı

2.4.8.2. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), retina vaskülarizasyonu tam olmayan prematüre bebeklerin retinasında ortaya çıkan gelişimsel proliferatif vasküler bir hastalıktır. İlk kez 1942 yılında prematüre doğum ve retrolental fibrovasküler doku büyümesi ilişkisi kurulmuş, 1950 yıllarında ise yüksek konsantrasyonda oksijen verilen bebeklerde prematür retinopatisi gelişiminde artış görülmüş ve oksijen kullanımı kısıtlanmıştır. Bunun sonucunda retinopati sıklığı azalmasına karşın nörogelişimsel yan etkiler artmıştır. Son 20 yılda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı artmakta fakat retinopati sıklığında da artış görülmeye başlanmıştır (134,135).

Amerika Pediatri Akademisi (AAP), Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği (AAPOS) doğum ağırlığı ≤ 1500 gram veya doğum haftası ≤ 30 hafta olan tüm bebekleri ve klinik takibinde artmış ROP riski olan doğum ağırlığı 1500 gram ile 2000 gram arasında veya doğum haftası >30 hafta olan bebeklere ROP taraması önermektedir (136). ROP tedavisi hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Laser fotokoagülasyon ve antivasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) ajanların intravitreal enjeksiyonları tedavi önerilerinde yer almaktadır. Tedavi seçimi hastalığın şiddetine, bebeğin tıbbi durumuna ve oftalmoloğun tedavi deneyimine bağlıdır (137,138). Tablo 2.4'te ROP evrelemesi yer almaktadır.

Tablo 2.4. ROP Evrelemesi (139)

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

2.4.8.3. İntrakranial ve İntraventriküler Kanama

Gebeliğin 10-20. haftaları arası gelişen, nöroblast ve glioblastlardan oluşan germinal matriksdeki olgunlaşmamış damarların yetersizliği sebebiyle germinal matriks kanaması (GMK) oluşmaktadır. Bu olgulardaki kanamanın ependim boyunca ve ventrikül içerisine ilerlemesiyle de intraventriküler kanama (İVK) ortaya çıkmaktadır. Gebelik haftası <32 hafta ve doğum kilosu <1500 gram olan bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. Olguların %80-90'ı doğumla postnatal üçüncü gün arasında, %50'si ise ilk günde görülmektedir (123). Bebeklerin çoğunda klinik semptom görülmez. Ciddi İVK gelişen bebeklerde yaşamın 2-3. gününde klinikte ani bozulma görülür. Klinikte hipotansiyon, apne, solukluk/siyanoz, emme güçlüğü, nöbetler, hipotoni, tiz sesli ağlama, metabolik asidoz ve hematokrit değerlerinde düşme ilk bulgular arasında yer alır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan tüm prematüre bebekler İVK açısından risk altındadırlar. Bu nedenle uygun bir tarama metodu ile değerlendirilmeleri gerekir. Tarama için en sık ultrasonografi (USG) yöntemi tercih edilmektedir. 1000 gramın altındaki bebeklere yaşamın ilk 3-7. günlerinde kranial USG yapılmalıdır (140). İntraventriküler kanama tedavisinde öncelikli amaç korunmadır. Prematüre doğumlar önlenmeye çalışılmalı ve riskli gebelerin uygun merkezlere inutero transportu sağlanmalıdır. Antenatal steroid uygulaması RDS şiddetini azaltmakta ve sonuç olarak doğum sonrası İVK sıklığı azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada antenatal uygulanan steroid tedavisi alan annelerin bebeklerinde İVK sıklığının 2-3 kat düşük olduğu tespit edilmiştir (141). İVK için spesifik bir tedavi olmamakla birlikte komplikasyonların tedavisi yapılmalıdır. Nöbetler için antikonvülzan ilaçlar; anemi ve koagülopati durumunda eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma verilebilir. Ventriküloperitoneal şant, ilerleyici ve semptomatik posthemorajik hidrosefali tedavisinde gerekebilir (140). GMK-İVK Sınıflaması ve Kranial USG Bulguları Tablo 2.5 'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5. Volpe'ye Göre GMK-İVK Sınıflaması ve Kranial USG Bulguları (142)

Evre	Bulgu
Evre I	Germinal matriks kanaması. Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün %10'dan azını doldurur
Evre II	Ventrikülün %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventriküllerde dilatasyonla birlikte ventrikülün %50'den fazlasında kanama
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

2.4.8.4. Pulmoner Hava Kaçakları

Pulmoner hava kaçağı yenidoğan döneminde daha sık görülen, havanın normalde olmayan ekstra alveoler alana kaçması sonucu meydana gelen bir durumdur. En sık görülen formlar pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner interstisyel amfizem ve pnömoperikardiyumdur. Hava kaçağı aşırı gerilmiş alveollerin yırtılması sonucu oluşur. Çoğu hava kaçağı olguları altta yatan akciğer hastalığı olan, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde ortaya çıkar. RDS'si olan prematüre bebekler artmış risk altındadır (143).

2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

İnflamasyon, immün sistemin hızlı bir şekilde tehlikeleri tanıyarak, yabancı maddeleri yok etmesine ve yaraları iyileştirmesine aracılık eden kalıtsal bir yanıttır. İmmün sistemin temel hücre grupları olan granülositler ve lenfositler birlikte çalışır. İki grup arasındaki temel fark, granülositlerin doğal immün sistem içinde yer almasıdır. Antijenle karşılaşma sonrası bellek oluşturmazlar, yaşam süreleri kısadır. Granülositler arasında nötrofil, mast hücreleri, bazofil, dendritik hücreler, eozinofil, monosit-makrofajlar ve fagositler bulunur. Bu hücreler, patojenleri tanıyarak etkisiz hale getirirler. Özellikle granülositlerin aktiviteleri sırasında, özelleşmiş aracı moleküllere veya antijen sunumuna ihtiyaç duyulmaz. Lenfositler, "T" ve "B" lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşur. Lenfositlerin asıl görevi, hedef

molekölü veya patojeni tanıyabilmek için gerekli olan özelleşmiş molekülleri sentezlemektir. Bu nedenle lenfositler, adaptif immün sistem içinde yer alır (144).

Organizmada baskın olan sistem doğal immün sistemdir. Bir mikroorganizma vücut bariyerlerini aştığında, enfekte olmuş hücreler tarafından eikozanoidler ve bazı sitokinler salgılanır. Bu uyarılar, enfeksiyona karşı ilk tepkinin oluşturulmasına aracılık eden bağışıklık sistemi tarafından inflamasyon sürecini başlatır. İnflamasyonun dört temel belirtisi ateş, kızarıklık, ağrı ve şişliktir. Hasarlı bölgedeki kızarıklığın nedeni vazodilatasyondur. Vazodilatasyon ve salgılanan sitokinlerin içinde bulunan lökotrienlerin etkisiyle, nötrofiller hasarlı bölgeye doğru yoğun bir şekilde göç ederler. Nötrofiller, kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60'ını oluşturan beyaz kan hücreleridir. Ömürleri oldukça kısadır, yaklaşık bir gün kadardır. Sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısının artmasına neden olabilir (145-148).

Lenfositler de nötrofiller gibi kemik iliğinde üretilmekte, ancak granülositlerden farklı olarak bir olgunlaşma sürecinden geçtikten sonra aktif olmaktadır. B lenfositler sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid dokuda, T lenfositler ise timusda bu olgunlaşma sürecini tamamlamaktadır. Daha sonra kan dolaşımına geçen lenfositlerin bir kısmı dalak ve lenf nodları gibi sekonder lenfoid organlarda görev almaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturur. Lenfositlerin ömrü nötrofillere göre oldukça uzundur, birkaç haftadan birkaç yıla kadar uzayabilmektedir (149-151).

Respiratuvar distres sendromunun patofizyolojisinde enflamasyon ve özellikle de pro-ve antiinflamatuvar sitokinlerin arasındaki denge rol oynamaktadır. RDS'de mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber sitokinler aktive olur ve koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membranın geçirgenliği artar, nötrofiller ve trombositler pulmoner damar yatağına göç ederler. Böylece enflamasyon tetiklenir. Serbest radikaller ortama salınır ve doku hasarı oluşur. Bu durum, inflamasyonun prematüre akut solunum sıkıntısının ek bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir (152,153)

Lökotrienler, inflamasyon bölgesindeki hücreler tarafından üretilen, araşidonik asitin lipoksijenasyonu ile oluşan medyatörlerdir. Nötrofiller, monositler ve makrofajlar için güçlü bir kemotaksis uyarıcısıdır (154). Lökotrien B₄ (LTB₄) üretiminde hız sınırlayıcı enzim olan sekretuar fosfolipaz A₂'nin (SFLA₂) RDS'li bebeklerin akciğerlerinde bulunup bulunmadığını ve nötrofil göçünü uyarıp uyardığını araştıran bir çalışmada SFLA₂ ve pankreatik tip SFLA₂ hücre içi sinyal iletim yollarının aktivasyonu, LTB₄ üretimi ve reseptör bağlanması yoluyla in vitro kordon kanı nötrofil göçünü uyardığı ve SFLA₂'nin RDS'de pulmoner nötrofil akışına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (155).

Saradifis ve ark. yaptığı çalışmada, RDS'li yenidoğanların önemli ölçüde daha düşük nötrofil sayısına ve nötrofiller üzerinde daha yüksek CD11b ekspresyonuna sahip olduğunu gösterdi. Bu durum RDS'nin erken döneminde sistemik bir nötrofil aktivasyonuna dair kanıtların bulunduğu ve bu durumun, aktive edilmiş nötrofillerin RDS patogenezinde katkıda bulunan bir rol oynadığı görüşünü destekler niteliktedir (156).

Mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan RDS'li bebeklerde normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı olduğu, kronik akciğer hastalığı gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (157).

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerle ölçülebilir. Bununla birlikte bu belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve c-reaktif protein (CRP) önemli inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda bu göstergeler arasına nötrofil lenfosit oranı (NLO) da eklenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO'nun sistemik inflamasyonda seviyesi artan IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (158). NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Ucuz olması ve kolayca hesaplanabilmesi önemli avantajlarıdır. Toplumda yaygın olarak görülen inflamatuvar, romatizmal, dermatolojik, kardiyak, endokrinolojik hastalıklarda progresyon ve mortalite oranını öngörebilen ve subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen yeni bir biyobelirteçtir (13,159).

Çakır ve ark. yaptığı, prematüre bebeklerde yaşamın ilk gününde elde edilen sistemik inflamatuvar indeksler ile RDS gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalarında RDS grubunda 579, RDS olmayan grupta 352 bebek olmak üzere toplam 931 prematüre bebek dahil edildi. RDS grubundaki NLO değerleri, RDS olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,005$) (162).

Assumani ve arkadaşlarının çalışmasında 25 hastanedeki 430 yenidoğanın dahil edildiği kesitsel ve analitik çalışmada yenidoğanların klinik ve biyolojik özellikleri incelendi. 430 olgunun 106'sında $NLR>3$ ve bu olgularda nötrofil, lenfosit, eozinofil, bazofil monosit ortalama değerleri anlamlı derecede yüksekti. NLO, nötrofil, lenfosit ve trombosit için eğri altındaki alan (EAA) sırasıyla 0,887, 0,738, 0,639 ve 0,552 idi. NLR, sistemik enfeksiyonu öngörmede nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısına göre daha duyarlı ve spesifik bulundu (163). Yine başka bir çalışmada Bolat F. ve ark. YDGT tanısı alan hastaların doğumda ve postnatal 72. saatinde eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve NLO karşılaştırılmış ve bu hastalarda doğumda ve yaşamın 72. saatinde anlamlı olarak daha yüksek olmakla kalmayıp, aynı zamanda nazal CPAP tedavisi günleri, O_2 tedavisinin süresi, YDGT klinik skorları, hastanede kalış süresi ve YDGT süresi ile de ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, RDW ve NLO'nun, YDGT hastalarını sağlıklı yenidoğanlardan ayırt etmek ve YDGT'nin şiddetini tahmin etmek için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (164). Jiang J ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da NLO ve PLO'nun BPD gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (165). Mısırlıoğlu M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise ARDS tanısıyla çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgularda ilk gün NLO değerleri ile akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (166). ARDS'li hastalarda NLO'daki erken artışın, erken dönem mortalite ile ilişkili olduğu gösterilen başka çalışmalar da vardır (167). Pandemiyle birlikte SARS-COV2 (COVID-19) ile başvuran ARDS gelişen hastalarda yürütülen başka bir çalışmada ise NLO, ARDS gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, NLO'nun, COVID-19'da ARDS geliştirme riski daha yüksek olan hastaları öngörebileceğini belirtmişlerdir (168). ARDS'li erişkin hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışma da kritik hastalarda yüksek NLO oranları ile kötü klinik seyir arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, yüksek

NLO oranı, ARDS tanısı alan hastalarda 28 günlük oranı tahmin etmek için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (169).

Bizim çalışmamız da prematüre yenidoğanlarda sıkça karşılaştığımız respiratuvar distres sendromuyla NLO arasındaki ilişkiye yönelik çalışmadır. Literatürde NLO ve yenidoğanlarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır ancak NLO ile respiratuvar distres sendromu arasındaki ilişkiye yönelik bir çalışmaya henüz rastlamadık.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tek merkezli retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirilen çalışmaya 01.01.2020 ve 30.06.2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversite Hastanesi'nde doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prematüre ve RDS tanısıyla izlenen gestasyon haftası 37^{0/7} altında olan toplam 215 olgu alındı. Gestasyonel yaş annenin son adet tarihine göre hesaplandı. RDS tanısı klinik belirtilere (takipne, siyanoz, inleme ve interkostal retraksiyonlar) ve radyolojik bulgulara (retikülogranüler buzlu cam görünümü, akciğer havalanması ve kompliyansında yetersizlik ile hava bronkogramları) göre konuldu.

Hematolojik parametreler ve alt tip oranları için doğumdan sonra ilk 24 saat içinde (ilk ölçüm) ve yaşamın ilk 72 saatinde (ikinci ölçüm) tam kan sayımı yapılan olgulardan hematolojik veriler incelendi. Her hasta için etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren mikrotüplerde periferik damarlardan alınan kan örneklerinin, tam otomatik kan hücresi sayacında (Sysmex XN-1000 Hematoloji analizörü®, Japonya) çalışıldığı görüldü. Hasta kayıtlarından şu veriler toplandı: beyaz kan hücreleri (WBC) trombosit sayısı, eozinofil oranı, monosit sayısı, absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW). Periferik yaymada immatür/total (İ/T) oranı ve kan gazı (ph/laktat/BE/HCO₃) sonuçları kaydedildi. Bu verileri kullanarak nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO)'nu hesapladık. NLO, toplam nötrofil sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. TLO, toplam trombosit sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Çalışmanın ana amacı olarak son üç sene içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine prematürite ve RDS tanısı ile yatırılan bebekler retrospektif olarak taranarak NLO ve ilişkili diğer hematolojik parametrelerin prognoz üzerine etkisi retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmanın ikincil amacı olarak da prematüre doğan ve RDS tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerde NLO ve ilişkili diğer hematolojik parametrelerin RDS'nin ciddiyeti, RDS tedavisinde kullanılan endotrakeal surfaktan sayısına etkisi, mekanik ventilatörde kalış süresi, mortalite, morbidite ve prognoz üzerine etkisi retrospektif olarak araştırıldı.

3.1. Olguların Seçimi

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastanemizde doğan, prematüre, RDS tanılı (gestasyon haftası 37 0/7 altında olan) bebekler alınmıştır. Gestasyonel yaş annenin son adet tarihine göre hesaplandı.

1. Doğumdan sonra gelişen ve solunum sıkıntısı bulguları (takipne, inleme, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar ve hafif siyanoz)
2. Akciğer grafisinde RDS bulguları olan bebekler. (RDS'nin klasik radyolojik bulguları retikülogranüler (buzlu cam) görünüm ve hava bronkogramlarıdır)
3. Mekonyum aspirasyon öyküsü olmayan bebekler
4. Solunum sıkıntısına neden olacak başka bir tanı almayan örneğin siyanotik konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalık
5. Doğum sonrası CRP<2 olan bebekler
6. Yatış kan kültüründe üreme olmayanlar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Major konjenital ve/veya kromozomal anomalisi olan
2. Gestasyon haftası $\geq 37^{0/7}$ olan
3. Ekokardiografik incelemesinde ciddi konjenital kalp hastalığı olan
4. Koryoamniyonitli anne bebeği
5. Mekonyum aspirasyon sendromu olanlar
6. Yatış kan kültüründe üreme olanlar
7. Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) tanısı alanlar

Dosya bilgileri eksik olan, hematolojik tetkik gönderilmeyen, ekokardiografik incelemesi olmayan ya da ekokardiografik incelemede ciddi siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Grupların Tanımlanması

Hastalar G1, G2 ve G3 olmak üzere üç grup halinde sınıflandı.

G1: Surfaktan tedavisi almayanlar

G2: Bir kez surfaktan tedavisi alanlar

G3: Birden fazla surfaktan tedavisi alanlar

3.2.2. Olgu Verilerinin Kaydı

Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri, prenatal özellikleri, doğum bilgileri ve postnatal dönemdeki verileri hastane MIA-Med® sistemi üzerinden ve hasta dosyaları arşivden temin edilerek retrospektif olarak kaydedildi. Kaydedilen prenatal özellikler; antenatal steroid kullanımı, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), ablasyo plasenta, plasenta anormallikleri, sigara kullanımı, EMR varlığı, umbilikal kord anormallikleri, fetal stres ve annenin gebelikte kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Kaydedilen doğum bilgileri; anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, birinci, beşinci ve 10.dakika Apgar skorları, doğumda pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) gereksinimi, entübasyon, göğüs kompresyonu, ilaç kullanımı gibi resüsitasyon uygulamalarıdır. Postnatal dönem için entübasyon ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı, tipi ve toplam mekanik ventilasyon süresi, surfaktan ihtiyacı, toplam surfaktan (doz) sayısı ve surfaktan preparatı, antenatal steroid uygulaması, kültürde üreme varlığı, kranial ve batın USG bulguları, ROP muayenesi, kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiografi bulguları, nöbet öyküsü, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve transfüzyon ihtiyacı kaydedildi.

Olguların ilk 24 saat içinde alınan ilk hemogramda Hb, Hct, WBC, trombosit sayısı, ANS, ALS, NLO, eozinofil oranı, monosit sayısı, MPV, RDW, TLO, periferik yaymada immatür/total (İ/T) oranı ve ilk alınan kan gazı (ph/laktat/BE/HCO₃) değerleri, ilk 72 saat içinde veya eğer varsa birinci ve ikinci doz surfaktan arasında son alınan kan değerlerinin tekrarı ile karşılaştırıldı. Çalışmada olgu verileri öncelikle

hastanemiz MIA-Med sistemi üzerinden tarandı ve eksik kalan verilerin olması halinde arşivden alınan hasta dosyaları üzerinden eksikler tamamlandı.

3.3. İstatiksel Yöntem

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student's T testi veya Anova, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sayısal ölçümle kaydedilmiş bir değişkenin tanı koydurucu ya da ekarte edici özelliği olup olmadığını göstermek için ROC analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

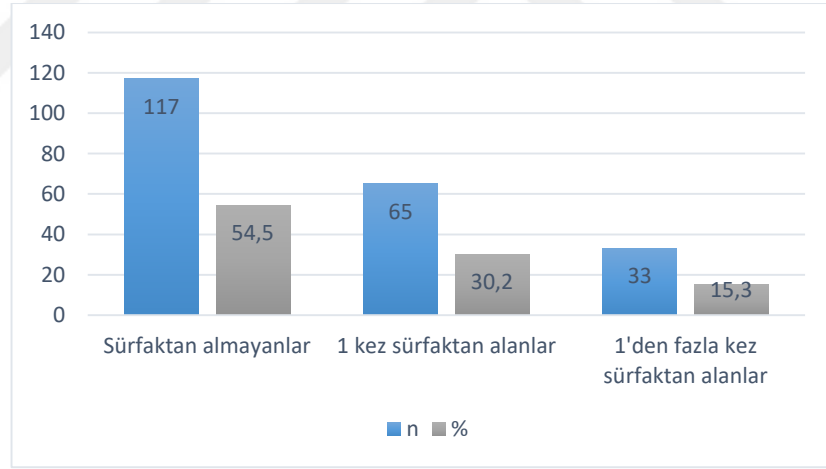
3.4. Etik Kurul Onayı

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.07.2023 tarihinde yapılan toplantısında 18 nolu karar ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2020 ve 30.06.2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversite Hastanesi'nde prematüre doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde respiratuvar distres sendromu (RDS) tanısıyla izlenen gestasyon haftası 37^{0/7} altında olan toplam 215 olgu dahil edilmiştir. Dosya bilgileri eksik olan, hematolojik tetkik gönderilmeyen, ekokardiyografik incelemesi olmayan ya da ekokardiyografik incelemede ciddi siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

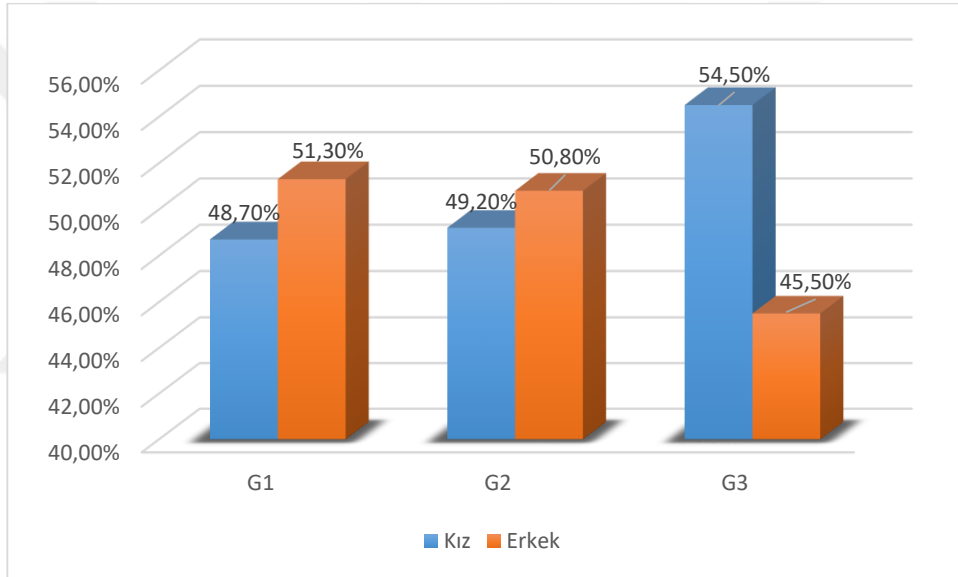
Çalışmaya dahil edilen olgular G1 (surfaktan tedavisi almayanlar), G2 (bir kez surfaktan tedavisi alanlar) ve G3 (birden fazla kez surfaktan tedavisi alanlar) olarak üç gruba ayrıldı. Surfaktan tedavisi almayan (G1) 117 olgu (%54,4), bir kez surfaktan tedavisi alan (G2) 65 olgu (%30,2) ve birden fazla surfaktan tedavisi alan (G3) 33 olgu (%15,3) vardı. Birden fazla sayıda surfaktan tedavisi alan olgulardan 30'u (%90,9) iki kez, üçü (%9,1) üç kez surfaktan almıştı. Gruplara göre olgu dağılımları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplara Göre Olguların Dağılımları

Olguların 107'si (%49,8) kız, 108'i (%50,2) erkekti. Surfaktan tedavisi almayanların 57'si (%48,7) kız, 60'ı (%51,3) erkek, bir kez surfaktan tedavisi alanların 32'si (%49,2) kız, 33'ü (%50,8) erkek ve birden fazla surfaktan tedavisi alanların 18'i (%54,5) kız, 15'i (%45,5) erkekti. Buna göre her üç gruptaki olguların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,835$). Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir. Ortalama gebelik haftası $31,3\pm 3,3$ hafta bulundu. En küçük olgu 23^{0/7} gestasyonel haftada, en büyük olgu 36^{6/7} haftada doğmuştu. Gestasyonel

hafta ortalaması surfaktan tedavisi almayan, bir kez surfaktan tedavisi alan ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta sırasıyla $32,82 \pm 2,45$ hafta, $29,80 \pm 3,51$ hafta ve $29,12 \pm 3,32$ hafta saptandı. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta diğer gruplara göre ortalama gestasyon haftası daha düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Tüm olguların ortalama doğum ağırlığı 1677 ± 659 gram bulundu. Doğum ağırlığı ortalaması ise surfaktan tedavisi almayan grupta $1927,95 \pm 579,71$ gram, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta $1435,62 \pm 633,91$ gram ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta $1266,06 \pm 602,20$ gram bulundu. Doğum ağırlığı ortalamasının birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta daha düşük olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0,001$) görüldü.



Şekil 4.2. Gruplar Arasındaki Cinsiyet Dağılımı

Doğum şekli 34 (%15,8) olguda normal spontan vaginal yol (NSVY) ile 181 (%84,2) olguda sezeryan (C/S) olarak saptandı. Surfaktan tedavisi almayan 22 (%18,8) olgu NSVY ile doğarken 95 (%81,2) olgu C/S ile doğmuştu. Bir kez surfaktan tedavisi alan grupta NSVY ile doğan yedi (%10,8) ve C/S ile doğan 58 (%89,2) olgu vardı. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta da diğer gruplara benzer şekilde NSVY ile doğan beş (%15,2), C/S ile doğan 28 (%84,8) olgu vardı. Her üç gruptaki olguların doğum şekli arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,361$). Anne yaşları ortalama $28,94 \pm 6,11$ yaş bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,994$).

Olguların 1.dk, 5.dk ve 10.dk Apgar skoru ortalaması sırasıyla 6,92±1,62, 8,46±1,25 ve 9,50±0,90 idi. Apgar skorları ortancası surfaktan tedavisi almayan (G1) olgularda 1.dk, 5.dk ve 10. dakikalarda sırasıyla 8 (5-9), 9 (7-10), 10 (9-10) iken, bir kez surfaktan tedavisi alan (G2) grupta 7 (1-9), 8 (3-10), 9 (3-10) ve birden fazla surfaktan tedavisi alan (G3) grupta 6 (0-9), 8 (3-10), 9 (6-10) saptandı. 1.,5. dakika ve 10. dakika Apgar skorları ortalaması birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Surfaktan tedavisi almayan grubun Apgar ortalaması diğer gruplara göre daha yüksekti. Surfaktan tedavisi almayanlar ile bir kez ve birden fazla surfaktan tedavisi alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Çalışmaya alınan 215 olgunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	G1 (n=117)	G2(n=65)	G3(n=33)	P
Cinsiyet <i>n</i> (%)				
Kız	57(48,7)	32(49,2)	18(54,5)	0,835
Erkek	60(51,3)	33(50,8)	15(45,5)	
Gestasyon haftası				
Ortalama±SS	32,82±2,45	29,80±3,51	29,12±3,32	<0,001 ^{1,2}
Ortanca(min-maks)	33(26-36)	30(23-36)	29(23-36)	
Doğum şekli <i>n</i> (%)				
NSVY	22(18,8)	7(10,8)	5(15,2)	0,361
C/S	95(81,2)	58(89,2)	28(84,8)	
Doğum ağırlığı				
Ortalama±SS	1927,95±579,71	1435,62±633,91	1266,06±602,20	<0,001 ^{1,2}
Ortanca(min-maks)	1950(745-3710)	1315(660-3400)	1055(670-3360)	
Anne yaşı				
Ortalama±SS	28,97±5,95	29,06±6,52	28,64±6,04	0,994
Ortanca(min-maks)	29(16-44)	29(16-43)	31(16-38)	
APGAR 1. dk				
Ortalama±SS	7,68±0,83	6,09±1,81	5,82±1,91	<0,001 ^{1,2}
Ortanca(min-maks)	8(5-9)	7(1-9)	6(0-9)	
APGAR 5. dk				
Ortalama±SS	9,01±0,58	7,89±1,54	7,61±1,41	<0,001 ^{1,2}
Ortanca(min-maks)	9(7-10)	8(3-10)	8(3-10)	
APGAR 10. dk				
Ortalama±SS	9,90±0,30	9,13±1,19	9,00±0,95	<0,001 ^{1,2}
Ortanca(min-maks)	10(9-10)	9(3-10)	9(6-10)	

NSVY: normal spontan vaginal yol, C/S: sezaryen

¹ Surfaktan almayanlar ile 1 kez surfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Surfaktan almayanlar ile 1'den fazla kez surfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

Tüm olguların doğum salonunda canlandırılma ihtiyacı incelendiğinde toplam 122 (%56,7) olguya doğum salonunda resüsitasyon uygulandığı görüldü. Resüsitasyon ihtiyacı olan 34 olguya (%15,4) bir kez pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), 87 (%40,5) olguya iki kez PBV uygulandı. PBV'ye yanıt alınamayan 70 olgu (%32,6) doğum salonunda entübe edildi. Resüsitasyon uygulanan yedi (%3,3) olguya göğüs kompresyonu ve ilaç uygulandı. İlaç uygulanan tüm olgulara ilaç olarak intravenöz adrenalin uygulanmıştı. Göğüs kompresyonu uygulanan olgularda ortalama süre $8,71 \pm 4,46$ (3-17) dakikaydı. Tüm olguların canlandırma gereksinimi ve müdahale dağılımı ile ilgili özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tüm Olguların Canlandırma Gereksinimi ve Müdahale Dağılımı

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Doğumda resüsitasyon n(%)				
Yok	74(63,2 ^a)	14(21,5 ^b)	5(15,2 ^b)	<0,001
Var	43(36,8 ^a)	51(78,5 ^b)	28(84,8 ^b)	
1 kez PBV	18(15,4 ^a)	11(16,9 ^a)	5(15,2 ^a)	<0,001
2 kez PBV	25(21,4 ^a)	39(60 ^b)	23(69,7 ^b)	
Entübasyon n(%)	11(9,4 ^a)	37(56,9 ^b)	22(66,7 ^b)	<0,001
Göğüs kompresyonu n(%)	0(0 ^a)	5(7,7 ^b)	2(6,1 ^b)	0,012
İlaç kullanımı n(%)	0(0 ^a)	5(7,7 ^b)	2(6,1 ^b)	0,012

PBV: pozitif basınçlı ventilasyon

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

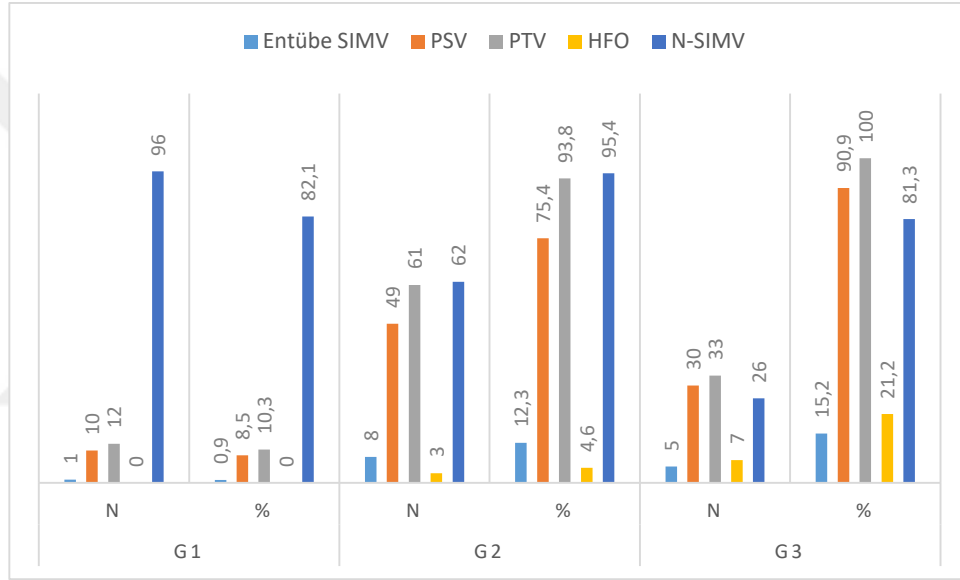
Tüm olguların doğum sonrası solunum desteğine ihtiyacı oldu. Olguların 14'ü (%6,5) entübe senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) modda, 89'u (%41,4) basınç destekli ventilasyon- volüm garantili (PSV-VG) modda, 106'sı (%49,3) hasta tetiklemeli ventilasyon- volüm garantili (PTV-VG) modda, 10'u (%4,7) yüksek frekanslı ventilasyon (HFO) modda ve 184'ü (%86) nazal senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (n-SIMV) modda izlendi. Olguların mekanik ventilatörde (MV) kalma süreleri ortalama entübe SIMV $3,57 \pm 1,65$ (1-7) gün, PSV-VG $7,07 \pm 7,23$ (1-32) gün, PTV-VG $10,02 \pm 15,90$ (1-87) gün, HFO $10,90 \pm 9,65$ (1-28) gün, n-SIMV $6,29 \pm 6,65$ (1-35) gün olarak saptandı. Solunum desteği türü olarak %86 (n=184) oranda en sık non-invaziv mekanik ventilasyon (nazal SIMV modu) saptanırken, en az %4,7 (n=10) oranıyla invaziv mekanik ventilasyon modlarından HFO modu saptandı. Gruplar arasında MV modları ve sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.3'te ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplar Arasında Mekanik Ventilatör Modları ve Sürelerinin Karşılaştırılması

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Entübe SIMV n(%)	1(0,9 ^a)	8(12,3 ^b)	5(15,2 ^b)	0,001
PSV-VG n(%)	10(8,5 ^a)	49(75,4 ^b)	30(90,9 ^b)	<0,001
PTV-VG n(%)	12(10,3 ^a)	61(93,8 ^b)	33(100,0 ^b)	<0,001
HFO n(%)	0(0,0 ^a)	3(4,6 ^a)	7(21,2 ^b)	<0,001
N-SIMV n(%)	96(82,1 ^a)	62(95,4 ^b)	26(81,3 ^{a,b})	0,032

SIMV:senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, PSV-VG:basınç destekli ventilasyon-volüm garantili, PTV-VG:hasta tetiklemeli ventilasyon-volüm garantili, HFO:yüksek frekanslı ventilasyon, n-SIMV:nazal senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.



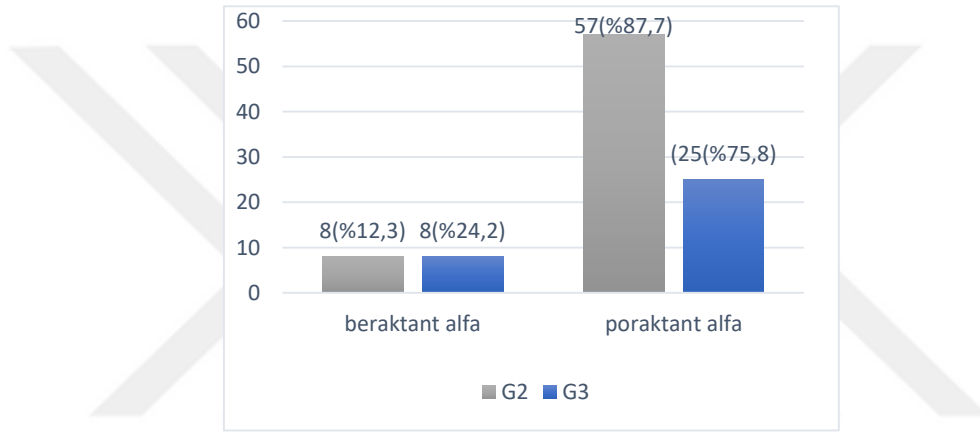
Şekil 4.3. Gruplar Arasında Mekanik Ventilatör Modları ve Sürelerinin Karşılaştırılması

Tüm olguların 98'i (%45,6) surfaktan tedavisi alırken 117'si (%54,4) surfaktan tedavisi almadı. Surfaktan tedavisi alanlar da kendi içinde bir kez surfaktan tedavisi alanlar ve birden fazla surfaktan tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bir kez surfaktan tedavisi alan 65 (%30,2) olgu, birden fazla surfaktan tedavisi alan 33 (%15,3) olgu vardı. Surfaktan preparatı olarak poraktant alfa (Curosurf®) ve beraktant alfa (Survanta®) uygulandı. Surfaktan tedavisi alan 98 olgunun 82'si (%83,7) Curosurf®, 16'sı (%16,3) Survanta® aldı. Bir kez surfaktan tedavisi alan grubun 57'si (%87,7) Curosurf®, sekizi (%12,5) Survanta®, birden fazla surfaktan tedavisi alan grubun 25'i (%75,8) Curosurf®, sekizi (%24,2) Survanta® almıştı. İlk Curosurf® dozu 200 mg/kg'dan tekrar eden dozları 100 mg/kg'dan uygulandı. Survanta® dozu

ise sabit olarak 100 mg/kg olarak verildi. Sürfaktanın ilk dozu en erken birinci saatte, en geç 24. saatte uygulandı, ortalama süre $2,82\pm4,47$ saat olarak bulundu. Uygulanan surfaktan preparatıyla gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,131$). G2 ve G3 grubunun aldığı surfaktan preparatları ve p değeri Tablo 4.4'te ve Şekil 4.4 'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara Uygulanan Surfaktan Preparatları

	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Curosurf® n(%)	57(87,7)	25(75,8)	0,131
Survanta® n(%)	8(12,3)	8(24,2)	



Şekil 4.4. Gruplara Uygulanan Surfaktan Preparatları

Prenatal dönemde 135 (%62,8) olgunun annesine antenatal steroid uygulandığı dosya bilgilerinden öğrenildi, 80 (%37,2) olgunun annesi antenatal steroid almadı. Antenatal steroid uygulananlara minimum bir kür, maksimum üç kür uygulandı. Bir kür 12 saat arayla uygulanan iki dozdan oluşmaktaydı. Uygulanan antenatal steroid kür ortalaması $1,76\pm0,60$ olarak saptandı. Antenatal steroid olarak betametazon (Celestone®) uygulandığı görüldü. Ortalama antenatal steroid kürü surfaktan tedavisi almayan grupta $1,85\pm0,58$ kür, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta $1,70\pm0,58$ kür ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta $1,56\pm0,70$ kür bulundu. Antenatal steroid kür sayısı, surfaktan almayan grupta daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,093$). Gruplara göre antenatal steroid kür karşılaştırması ve p değerleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların Antenatal Steroid Kür Karşılaştırması

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Antenatal Steroid <i>n</i> (%)				
Yok	49(41,9 ^a)	15(23,1 ^b)	15(45,5 ^a)	0,022
Var	68(58,1 ^a)	50(76,9 ^b)	18(54,5 ^a)	
Antenatal Steroid Kür				
<i>Ortalama±SS</i>	1,85±0,58	1,70±0,58	1,56±0,70	0,093
<i>Ortanca(min-maks)</i>	2(1-3)	2(1-3)	1(1-3)	

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

Anneye ait prenatal özellikler incelendiğinde toplam 44 (%20,5) annede gestasyonel hipertansiyon, 35 (%16,5) annede preeklampsi öyküsü mevcuttu. 16'sı (%57,1) diyet ve egzersizle kontrol edilen gestasyonel diyabet (GDMA1), 10'u (%35,7) hipoglisemik ajanlar gerektiren gestasyonel diyabet (GDMA2) ve ikisi (%7,1) Tip 1 DM olmak üzere toplam 28 (%13) annede diyabet öyküsü mevcuttu. Toplamda 12 (%5,6) anne gebelikte sigara kullanmıştı. Annelerin 24'ünde (%11,2) erken membran rüptürü (EMR) ve bir (%0,5) annenin amniyon sıvısı mekonyum boyalıydı. Sekiz (%3,7) annede ablasyo plasenta (plasenta dekolmanı), 28 (%13) annede plasenta anomalisi (plasenta previa, plasenta akreata vs.) ve 2 (%0,9) annede umbilikal kord anomalisi (tek umbilikal arter) vardı. Annelerin prenatal özellikleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Annelerin Prenatal Özellikleri

Prenatal özellikler	<i>n</i> (%)
Gestasyonel Hipertansiyon	44(20,5)
Preeklampsi	35(16,3)
Annede Diyabet	28(13,0)
Mekonyum Boyalı Amniyon	1(0,5)
Ablasyo Plasenta	8(3,7)
Plasenta Anomalileri	28(13,0)
Sigara Kullanımı	12(5,6)
Erken Membran Rüptürü	24(11,2)
Kord Anomalileri	2(0,9)
Fetal Distres	79(36,7)
Gebelikte İlaç Kullanımı	2,1)

Toplamda 69 (%32,1) annenin gebelikte ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. İlaç kullanan annelerden 31'i (%44,9) preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon nedeniyle metildopa kullanmıştı. On yedi (%24,6) anne hipotiroidi nedeniyle L-Tiroksin ve 24 (%34,7) anne EMR nedeniyle antibiyoterapi almıştı. Annelerden dördü (%5,7) biri Still hastalığı, biri Demyelizan hastalık? ve ikisi sistemik lupus eritematozus (SLE) nedeniyle metilprednizolon kullanıyordu. SLE tanısıyla takipli iki (%2,8) anne metilprednizolon ile birlikte hidrosiklorokin kullanmıştı. Dört (%5,7) anne asetilsalisilik asit, altı (%8,6) anne düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), bir (%1,4) anne kolestaz nedeniyle ursodeoksikolik asit (UDCA), bir (%1,4) anne epilepsi nedeniyle lamotrijin, iki (%2,8) anne de madde bağımlısı olup metamfetamin kullanmıştı. Annelerin hamilelikte kullandığı ilaçlar Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hamilelikte Kullanılan İlaçlar

Hamilelikte kullanılan ilaçlar	n(%)
L-Tiroksin	17(24,6)
Metildopa	31(44,9)
DMAH	6(8,6)
Asetilsalisilik asit	4(5,7)
Antibiyotik	24(34,7)
Metilprednizolon	4(5,7)
Hidrosiklorokin	2(2,8)
Lamotrijin	1(1,4)
UDCA	1(1,4)
Metamfetamin	2(2,8)

DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, UDCA: ursodeoksikolik asit

Üç grup arasında annenin prenatal özelliklerinden gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, mekonyum boyalı amniyon sıvısı, ablasyo plasenta, plasenta anormallikleri, sigara kullanımı, EMR varlığı, umbilikal kord anormallikleri, fetal distres ve gebelikte ilaçlar kullanımını açısından anlamlı fark yoktu (p değerleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir). En sık görülen prenatal komplikasyon %36,7 (n=79) fetal distres. Fetal distres olarak Non Stress Test (NST)'de deselerasyon görüldü. En az görülen komplikasyon ise %0,5 (n=1) mekonyum boyalı amniyon sıvısıydı. Olgularda birden fazla prenatal özelliği olanlar da kaydedildi.

Tablo 4.8. Prenatal Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	G1(n=117)	G2(n=65)	G3(n=33)	P
Prenatal komplikasyonlar n(%)				
Hipertansiyon	25(21,4)	10(15,4)	9(27,3)	0,362
Preeklampsi	21(17,9)	8(12,3)	6(18,2)	0,583
Diabetes Mellitus(DM)	17(14,5)	9(13,8)	2(6,1)	0,430
GDMA1	10(58,8)	5(55,6)	1(50,0)	
GDMA2	5(29,4)	4(44,4)	1(50,0)	0,769
Tip 1 DM	2(11,8)	0(0)	0(0)	
Mekonyum Boyalı Amniyon	0(0)	0(0)	1(3,0)	0,063
Ablasyo Plasenta	5(4,3)	2(3,1)	1(3,0)	0,896
Plasenta Anomalileri	13(11,1)	11(16,9)	4(12,1)	0,529
Sigara	6(5,1)	5(7,7)	1(3,0)	0,606
Erken Membran Ruptürü	16(13,7)	8(12,3)	0(0)	0,083
Kord Anomalileri	0(0)	1(1,5)	1(3,0)	0,230
Fetal Distres	37(31,6)	24(36,9)	18(54,5)	0,054
İlaç Kullanımı	38(32,5)	19(29,2)	12(36,4)	0,768

GDM: gestasyonel diabetes mellitus, DM: diabetes mellitus

Olguların ilk 24 saat içinde alınan ilk hemogramda hemoglobin (Hb), hematokrit (HTc), beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), eozinofil oranı, monosit sayısı, mean platelet volüme-ortalama trombosit hacmi (MPV), red cell distribution width-eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit/lenfosit oranı (TLO), periferik yaymada immatür/total (İ/T) oranı ve ilk alınan kan gazı (ph/laktat/BE/HCO₃) değerleri, ilk 72 saat içinde veya eğer varsa birinci ve ikinci doz surfaktan tedavisi arasında son alınan kan değerlerinin tekrarı ile karşılaştırıldı.

Olguların ilk 24 saat içinde alınan ilk hemogram ve kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterildi. Her üç grubun ortalama NLO ve TLO değerleri doğumda ve yaşamın ilk 72. saatinde alınan kontrol hemogramda farklılık göstermedi ($p>0.05$). NLO ile diğer laboratuvar ve demografik verilerin ilişkisi değerlendirildiğinde annede hipertansiyon ve preeklampsi durumlarında NLO'nun daha düşük olduğu ve periferik yaymasında immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T) $>0,2$ olan olgularda daha yüksek NLO düzeyleri olduğu saptanmıştır. Diğer verilerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

NLO ve diğer laboratuvar sonuçları, demografik veriler ve prenatal özelliklerle ilişkisi Tablo 4.9, 4.10 ve 4.11’de sunulmuştur.

Tablo 4.9. NLO ve Demografik Verilerin İlişkisi

		İlk 24 saat NLO			p
		N	$\bar{x}\pm SS$	Ortanca(Min-Maks)	
Sınıf					
	Sürfaktan almayanlar	117	1,38±1,17	1,09(.14-7,89)	0,395
	1 kez sürfaktan alanlar	65	1,48±1,25	1,15(.10-6,67)	
	1'den fazla kez sürfaktan alanlar	33	2,21±3,49	1,39(.09-18,00)	
Cinsiyet					
	Kız	107	1,67±2,19	1,11(.14-18,00)	0,697
	Erkek	108	1,40±1,20	1,12(.09-7,89)	
Doğum Şekli					
	Normal Spontan Vajinal Yol (NSVY)	34	1,49±1,94	,97(.26-11,57)	0,574
	Sezaryen (C/S)	181	1,54±1,73	1,14(.09-18,00)	
Entübasyon					
	Yok	145	1,37±1,18	1,02(.10-7,89)	0,116
	Var	70	1,88±2,55	1,38(.09-18,00)	
Resüsitasyon					
	Yok	93	1,39±1,25	,98(.20-7,89)	0,437
	Var	122	1,65±2,06	1,23(.09-18,00)	
Pozitif Basıncılı Ventilasyon					
	Yok	94	1,39±1,25	1,01(.20-7,89)	0,611
	1 kez	34	1,44±1,19	1,08(.14-4,24)	
	2 kez	87	1,73±2,33	1,26(.09-18,00)	
Göğüs Kompresyonu					
	Yok	208	1,55±1,78	1,11(.10-18,00)	0,659
	Var	7	1,15±,76	1,22(.09-1,94)	
İlaç (Adrenalin)					
	Yok	208	1,55±1,78	1,11(.10-18,00)	0,659
	Var	7	1,15±,76	1,22(.09-1,94)	

Tablo 4.10. NLO'nun RDS Tedavisi ve Prognozla İlişkisi

	İlk 24 NLR			P	
	N	$\bar{x}\pm SS$	Ortanca(Min-Maks)		
SIMV					
	Yok	201	1,55±1,81	1,13,(09-18,00)	0,565
	Var	14	1,37±,74	1,01,(18-2,51)	
PSV					
	Yok	126	1,34±1,15	1,00,(10-7,89)	0,158
	Var	89	1,82±2,35	1,22,(09-18,00)	
PTV					
	Yok	109	1,39±1,18	1,09,(14-7,89)	0,718
	Var	106	1,69±2,20	1,17,(09-18,00)	
HFO					
	Yok	205	1,51±1,63	1,13,(10-18,00)	0,261
	Var	10	2,14±3,58	,69,(09-11,57)	
Nazal SIMV					
	Yok	30	1,75±2,02	1,38,(15-11,57)	0,284
	Var	184	1,51±1,72	1,04,(09-18,00)	
Kanama					
	Yok	204	1,55±1,79	1,12,(09-18,00)	0,736
	Kranial	10	1,39±1,28	1,01,(30-4,67)	
	Kranial+Batın	1	,67	,67,(67-67)	
İmmatür/Total Oranı					
	<0,2	204	1,38±1,15	1,10,(09-7,89)	0,012
	>0,2	11	4,33±5,50	2,08,(37-18,00)	
Surfaktan preparat					
	Curosurf®	82	1,76±2,45	1,07,(09-18,00)	0,428
	Survanta®	16	1,58±,89	1,68,(39-3,42)	
Antenatal Steroid					
	Yok	80	1,56±1,29	1,34,(09-7,89)	0,209
	Var	135	1,52±1,99	,99,(14-18,00)	
Patent Duktus Arteriyozus					
	Yok	150	1,54±1,78	1,11,(09-18,00)	0,694
	Var	64	1,54±1,73	1,14,(10-11,57)	
Prognoz					
	Taburcu	202	1,52±1,66	1,10,(09-18,00)	0,503
	Sevk/Devir	7	2,59±4,00	1,22,(30-11,57)	
	Eksitus	6	,96±,81	,86,(15-2,05)	
Nöbet					
	Yok	204	1,57±1,80	1,15,(10-18,00)	0,182
	Var	11	,94±,63	,79,(09-2,05)	
Prematüre Retinopatisi					
	Yok	136	1,48±1,17	1,26,(09-7,89)	0,164
	Var	79	1,64±2,48	,94,(14-18,00)	

SIMV:senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, PSV-VG:basınç destekli ventilasyon-volüm garantili, PTV-VG:hasta tetiklemeli ventilasyon-volüm garantili, HFO:yüksek frekanslı ventilasyon, n-SIMV:nazal senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon

Tablo 4.11. NLO ve Prenatal Özellikler

		İlk 24 saat NLO			P
		n	$\bar{x}\pm SS$	Ortanca(Min-Maks)	
Hipertansiyon					
	Var	44	1,05±,89	,92(,09-4,24)	0,006
	Yok	171	1,66±1,90	1,22(,18-18,00)	
Preeklampsi					
	Var	35	,95±,65	,93(,09-3,07)	0,007
	Yok	180	1,65±1,88	1,20(,15-18,00)	
Diabetes Mellitus					
	Var	28	1,58±1,74	,94(,34-7,89)	0,817
	Yok	187	1,53±1,77	1,15(,09-18,00)	
	GDMA1	16	2,04±2,15	1,11(,50-7,89)	0,201
	GDMA2	10	1,03±,73	,72(,34-2,28)	
	Diabetes Mellitus	2	,67±,45	,67(,35-,98)	
Mekonyum Boyalı Amniyon					
	Var	1	,09	,09(,09-,09)	-
	Yok	214	1,54±1,76	1,12(,10-18,00)	
Ablasyo Plasenta					
	Var	8	1,07±,63	1,11(,18-1,94)	0,502
	Yok	207	1,55±1,79	1,11(,09-18,00)	
Plasenta Anomalileri					
	Var	28	1,23±,66	1,33(,18-2,39)	0,825
	Yok	187	1,58±1,87	1,04(,09-18,00)	
Sigara Kullanımı					
	Var	12	1,16±,95	,84(,30-3,62)	0,355
	Yok	203	1,56±1,80	1,13(,09-18,00)	
Erken Membran Ruptürü					
	Var	24	1,20±,89	,85(,20-4,10)	0,450
	Yok	191	1,58±1,84	1,15(,09-18,00)	
Kord Anomalileri					
	Var	2	1,39±,29	1,39(1,18-1,59)	0,660
	Yok	213	1,54±1,77	1,10(,09-18,00)	
Fetal Distres					
	Var	79	1,38±1,43	1,10(,09-11,57)	0,530
	Yok	136	1,62±1,93	1,14(,10-18,00)	

GDM: gestasyonel diabetes mellitus

İlk 24 saatte alınan ilk hemogramda hemoglobin (p=0,006), hematokrit (p=0,016), trombosit sayısı (p<0,001), eozinofil oranı (p=0,002), kan gazı pH'ı (p=0,001) ve ilk alınan kan gazında HCO₃ (p=0,002) düzeyleri için surfaktan tedavisi almayanlar ile bir kez surfaktan tedavisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu. Surfaktan tedavisi almayanlar ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grup arasında da trombosit sayısı (p<0,001), ALS (p=0,020), kan gazı pH değeri (p<0,001) ve kan gazı HCO₃ (p=0,002) düzeylerinde anlamlı fark bulundu. İlk 24 saatte alınan beyaz küre sayısı, ANS, NLO, monosit sayısı, MPV, RDW, TLO ve CRP değerleri arasında her üç grup için anlamlı fark bulunmadı. Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'te her üç grubun p değerleri verilmiştir.

Tablo 4.12. İlk 24 Saatte Gruplar Arasında Laboratuvar Parametrelerinin karşılaştırılması

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Hemoglobin (g/dL)				
Ortalama±SS	17,39±2,46	16,04±2,44	16,45±2,79	
Ortanca(min-maks)	17,40(10,60-24,10)	16,60(10,40-21,70)	16,70(10,00-21,90)	0,006¹
Hematokrit (%)				
Ortalama±SS	52,56±7,37	49,44±7,42	50,05±7,48	
Ortanca(min-maks)	52,30(33,80-73,60)	50,80(34,00-64,10)	51,40(34,60-63,50)	0,016^{*.1}
Beyaz küre sayısı (µl)				
Ortalama±SS	12668,80±5345,76	13132,46±9040,70	15764,55±15286,23	
Ortanca(min-maks)	11420(3730-34650)	10250,0(3410,0-47860,0)	9270,00(3500-71350)	0,237
Trombosit sayısı (µl)				
Ortalama±SS	253487,18±70985,14	212169,23±69398,66	184787,88±78339,31	
Ortanca(min-maks)	249000(105000-481000)	218000(43000-410000)	191000(15000-316000)	<0,001^{*.1,2}
ANS (µl)				
Ortalama±SS	6032,56±4070,24	6519,54±6529,44	8024,85±10615,11	
Ortanca(min-maks)	5290(910-21310)	4250(590-32640)	4070(600-44880)	0,543
ALS (µl)				
Ortalama±SS	5112,91±2204,44	5099,85±3642,06	6081,82±7291,40	
Ortanca(min-maks)	4640(1810-15530)	4060(1290-23370)	3140(1380-33530)	0,020²
NLO				
Ortalama±SS	1,38±1,17	1,48±1,25	2,21±3,49	
Ortanca(min-maks)	1,09(0,14-7,89)	1,15(0,10-6,67)	1,39(0,09-18,00)	0,708
Eozinofil (%)				
Ortalama±SS	2,86±3,60	1,55±1,66	1,77±2,17	
Ortanca(min-maks)	1,90(0,00-24,50)	0,90(0,10-7,70)	1,00(0-10,90)	0,002¹
Monosit (µl)				
Ortalama±SS	1114,78±584,47	1212,92±919,99	1270,61±1252,07	
Ortanca(min-maks)	960(270-3250)	990(160-5360)	1020(0-7150)	0,989
MPV (fL)				
Ortalama±SS	9,81±,88	9,75±,97	10,04±1,13	
Ortanca(min-maks)	9,80(7,90-12,10)	9,60(8,30-12,80)	9,85(8,10-13,50)	0,490
RDW (%)				
Ortalama±SS	16,93±1,79	16,73±2,08	16,52±2,12	
Ortanca(min-maks)	16,70(13,10-22,00)	16,30(14,50-27,40)	16,00(14,30-24,10)	0,102
TLO				
Ortalama±SS	57,86±25,80	55,18±28,75	57,95±39,79	
Ortanca(min-maks)	55,60(7,92-168,30)	53,30(7,70-131,20)	58,10(1,07-189,10)	0,855

ANS: absölu nötrofil sayısı, ALS: absölu lenfosit sayısı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW:eritrosit dağılım genişliği, TLO: trombosit/lenfosit oranı

***Parametrik test**

¹ Sürfaktan almayanlar ile 1 kez sürfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Sürfaktan almayanlar ile 1'den fazla kez sürfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

4.13. İlk 24 Saatte Gruplar Arasında Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Kan Gazı pH				
Ortalama±SS	7,32±,07	7,28±,07	7,27±,10	
Ortanca(min-maks)	7,32(7,11-7,48)	7,27(7,05-7,41)	7,27(7,03-7,43)	<0,001 ^{*.1,2}
Kan Gazı Laktat (mmol/L)				
Ortalama±SS	3,47±2,16	3,68±2,72	4,15±4,04	
Ortanca(min-maks)	2,80(1,30-12,10)	2,80(1,20-14,50)	3,00(1,10-23,00)	0,794
Kan Gazı BE				
Ortalama±SS	(-,96)±3,70	(-,22)±4,59	(-,60)±4,67	
Ortanca(min-maks)	-1,40[(-12,20)-13,70]	-2,10[(-12,90)-19,10]	-1,80[(-16,40)-6,30]	0,073
Kan Gazı HCO₃ (mEq/L)				
Ortalama±SS	22,38±2,91	21,15±3,43	20,71±3,58	
Ortanca(min-maks)	22,00(13,60-33,50)	20,90(14,40-37,60)	20,30(10,90-27,90)	0,002 ^{1,2}

BE: baz açığı

*Parametrik test

¹ Sürfaktan almayanlar ile 1 kez sürfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Sürfaktan almayanlar ile 1'den fazla kez sürfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

Sürfaktan tedavisi almayan grupta 13, bir kez sürfaktan tedavisi uygulanan grupta 15 ve birden fazla sürfaktan tedavisi uygulanan grupta 14 olgunun ilk 72 saatte alınan kontrol hemogram ve kan gazı verileri karşılaştırıldı. İlk 72 saatte alınan son kontrol hemogram ve kan gazı verilerine göre hemoglobin (p=0,007), hematokrit (p=0,023), kan gazı pH'ı (p<0,001), BE (p<0,001) ve HCO₃ (p<0,001) değerlerinde sürfaktan tedavisi almayanlar ile birden fazla kez sürfaktan tedavisi alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü. Sürfaktan tedavisi almayanlar ile bir kez sürfaktan tedavisi alanlar arasında hemoglobin (p=0,007), kan gazı pH (0,001) değeri, BE (p<0,001) ve HCO₃ (p<0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (Diğer parametrelerin p değerleri Tablo 4.14 ve Tablo 4.15'de verilmiştir).

Tablo 4.14. İlk 72 Saatte Alınan Kontrol Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	G1 (n=13)	G2 (n=15)	G3 (n=14)	P
Hemoglobin (g/dL)				
<i>Ortalama±SS</i>	19,09±3,43	15,34±3,81	14,91±3,34	0,007*^{1,2}
<i>Ortanca(min-maks)</i>	19,70(12,40-24,10)	15,00(8,70-22,60)	13,70(10,50-21,80)	
Hematokrit (%)				
<i>Ortalama±SS</i>	56,67±9,89	46,55±10,31	45,75±10,36	0,023²
<i>Ortanca(min-maks)</i>	57,10(36,80-70,30)	46,30(25,90-65,70)	40,95(33,30-65,80)	
Beyaz küre sayısı (µl)				
<i>Ortalama±SS</i>	11071,54±4994,43	11167,33±8516,34	18107,14±21181,39	0,953
<i>Ortanca(min-maks)</i>	9640(5820-23180)	9050(1620-39610)	9075,00(3070,0-78030,0)	
Trombosit sayısı (µl)				
<i>Ortalama±SS</i>	2070000±90750,57	164266,67±60603,47	173000,88±74718,96	0,308*
<i>Ortanca(min-maks)</i>	218000(37000-391000)	173000(37000-264000)	162000(55000-290000)	
ANS (µl)				
<i>Ortalama±SS</i>	6547,69±4212,41	6867,33±6820,84	12142,14±16137,50	0,931
<i>Ortanca(min-maks)</i>	4970(2020-16580)	5210(350-28950)	4795(670-59380)	
ALS (µl)				
<i>Ortalama±SS</i>	2803,85±613,48	2401,33±1450,86	2731,43±1732,35	0,705
<i>Ortanca(min-maks)</i>	2880(1750-4090)	2410(80-4530)	2410(920-8050)	
NLO				
<i>Ortalama±SS</i>	2,42±1,71	29,81±92,26	5,47±8,58	0,848
<i>Ortanca(min-maks)</i>	2,14(0,65-6,50)	2,22(0,42-361,00)	2,05(0,38-30,80)	
Eozinofil (%)				
<i>Ortalama±SS</i>	2,64±3,69	1,81±4,03	2,83±3,12	0,260
<i>Ortanca(min-maks)</i>	1,00(0,10-13,50)	0,30(0-15,80)	1,80(0-11,00)	
Monosit (µl)				
<i>Ortalama±SS</i>	1269,23±617,80	1302,00±1004,02	2705,71±4658,55	0,454
<i>Ortanca(min-maks)</i>	1120(540-2940)	970(420-4160)	780(140-14350)	
MPV (fL)				
<i>Ortalama±SS</i>	10,09±1,03	10,29±,91	10,50±1,08	0,595*
<i>Ortanca(min-maks)</i>	9,90(8,80-12,00)	10,40(8,60-12,10)	10,25(8,90-12,70)	
RDW (%)				
<i>Ortalama±SS</i>	17,71±1,94	18,80±3,54	17,94±4,18	0,472
<i>Ortanca(min-maks)</i>	17,60(15,50-21,60)	18,50(14,70-27,70)	17,10(14,50-31,10)	
TLO				
<i>Ortalama±SS</i>	75,83±37,02	160,17±289,82	80,00±50,78	0,921
<i>Ortanca(min-maks)</i>	66,90(15,90-147,40)	65,50(29,40-1187,00)	76,50(21,70-202,00)	

ANS: absölu nötrofil sayısı, ALS: absölu lenfosit sayısı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW:eritrosit dağılım genişliği, TLO: trombosit/lenfosit oranı

**Parametrik test*

¹ *Süşfaktan almayanlar ile 1 kez süşfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var*

² *Süşfaktan almayanlar ile 1'den fazla kez süşfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var*

Tablo 4.15. İlk 72 Saatte Alınan Kontrol Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması

	G1 (n=13)	G2 (n=15)	G3 (n=14)	P
Kan Gazı pH				
Ortalama±SS	7,39±,04	7,36±,05	7,35±,05	
Ortanca(min-maks)	7,38(7,30-7,51)	7,36(7,21-7,49)	7,35(7,22-7,46)	<0,001 ^{*,1,2}
Kan Gazı Laktat (mmol/L)				
Ortalama±SS	1,87±0,61	2,04±0,75	2,32±1,76	
Ortanca(min-maks)	1,70(1,00-4,90)	1,80(0,70-3,90)	1,80(0,80-10,10)	0,422
Kan Gazı BE				
Ortalama±SS	0,36±2,96	(-0,87)±3,06	(-1,96)±2,60	
Ortanca(min-maks)	-0,20[(-9,00)-12,20]	-1,60[(-7,00)-9,50]	-1,70[(-9,60)-2,10]	<0,001 ^{*,1,2}
Kan Gazı HCO₃ (mEq/L)				
Ortalama±SS	24,32±2,17	23,09±2,53	22,22±1,94	
Ortanca(min-maks)	24,00(20,40-33,80)	22,60(18,60-32,50)	22,50(17,60-26,30)	<0,001 ^{*,1,2}

BE: baz açığı

*Parametrik test

¹ Sürfaktan almayanlar ile 1 kez sürfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var² Sürfaktan almayanlar ile 1'den fazla kez sürfaktan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

İlk 24 saatte ve ilk 72 saatte alınan kontrol değerler karşılaştırıldığında birçok değerde ilk incelemede bulunan anlamlı farkın kontrolde anlamlı bulunmaması dikkat çekmektedir.

Tüm olguların izlemde yapılan kranial ve tüm abdomen ultrasonografi (USG) ve 36 olgunun kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları karşılaştırıldı. Sürfaktan tedavisi almayan grubun tamamında intrakranial kanama görülmezken, bir kez sürfaktan tedavisi alan grubun altısında (%9,2) intrakranial kanama, birinde (%1,5) intrakranial kanama ve karaciğerde hematom görüldü. İlerleyen dönemde yapılan kontrol USG'de hematomun gerilediği görüldü. Birden fazla sürfaktan tedavisi alanların dördünde (%12,1) intrakranial kanama görüldü. Sürfaktan tedavisi almayan grupta hiç kanama olmaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004). Her üç grubun verileri Tablo 4.16 ve 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.16. USG Sonuçlarının Karşılaştırılması

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Kanama				
Yok	117(100,0 ^a)	58(89,2 ^b)	29(87,9 ^b)	
Kranial	0(0 ^a)	6(9,2 ^b)	4(12,1 ^b)	0,004
Kranial+Batın	0(0 ^a)	1(1,5 ^a)	0(0 ^a)	

Tablo 4.17. Kranial MRG Bulguları

Kranial MRG bulguları	n(%)
Normal sınırlarda MRG bulguları	14(38,8)
Cavum septum pellucidum et vergae varyasyonu	8(22,2)
Bilateral periventriküler bölgede kanama	4(11,1)
Benign artmış subaraknoid mesafe	3(8,3)
Triventriküler hidrocefali	3(8,3)
Her iki lateral ventrikülde dolgun görünüm	3(8,3)
Benign eksternal hidrocefali	2(5,5)
Bilateral oksipital peritrigonal zonda T2 flair sinyal artışı	2(5,5)
Sol lateral ventrikül sağa göre asimetric	1(2,7)
Mezensefalonda diffüzyon kısıtlılığı	1(2,7)
Posterior fossada hemoraji	1(2,7)
Periventriküler lökomalazi	1(2,7)
Subdural kanama	1(2,7)
Shift	1(2,7)
Trigonosefali	1(2,7)

Toplam 215 olgudan 11'i (%5,1) izlemde çeşitli nedenlerle nöbet geçirmişti. Nöbet geçiren 11 olgudan 10'una (%90,9) antiepileptik başlanmıştı. Grupların nöbet ve kullandıkları antiepileptik dağılımı Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Grupların Nöbet ve Kullandıkları Antiepileptik Dağılımı

		G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
Nöbet	Yok	117(100,0 ^a)	60(92,3 ^b)	27(81,8 ^b)	<0,001
	Var	0(0,0 ^a)	5(7,7 ^b)	6(18,2 ^b)	
Antiepileptik	Yok	117(100,0 ^a)	60(92,3 ^b)	28(84,8 ^b)	<0,001
	Var	0(0,0 ^a)	5(7,7 ^b)	5(15,2 ^b)	
Antiepileptikler	Levetirasetam	0(0,0)	2(3,1)	0(0,0)	-
	Fenobarbital	0(0,0)	2(3,1)	1(3,0)	
	Levetirasetam+Fenobarbital	0(0,0)	1(1,5)	3(9,0)	
	Levetirasetam+Topiramet	0(0,0)	0(0,0)	1(3,0)	

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

Tüm olgulara kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiografik (EKO) inceleme yapıldığı görüldü. Surfaktan tedavisi almayan grupta 59 (%50,4), bir kez surfaktan tedavisi alan grupta 24 (%36,9) ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta beş

(%15,1) olgunun EKO sonucu normal olarak saptandı. EKO sonucu anormal saptanan 127 olgunun sonuçları Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19. Olguların EKO Bulgularının Karşılaştırılması

	G1(n=117)	G2(n=65)	G3(n=33)	P
EKO bulguları				
Normal EKO bulguları	59(50,4)	24(36,9)	5(15,2)	0,001
Anormal EKO bulguları	58(49,6)	41(63,1)	28(84,8)	
EKO bulguları				
PDA	22(18,8)	20(30,8)	22(66,7)	0,000
PFO	34(29,1)	18(27,7)	7(21,2)	0,671
PS	4(3,4)	3(4,6)	1(3)	0,896
Sekundum ASD	9(7,7)	7(10,8)	7(21,2)	0,085
Perimembranöz VSD	3(2,6)	1(1,5)	1(3)	0,870
Midmusküler VSD	2(1,7)	1(1,5)	2(6,1)	0,301
İVS Hipertrofisi	1(0,9)	0	0	0,657
Komplet AVSD	0	1(1,5)	0	0,314
Hafif PHT	0	2(3,1)	1(3)	0,163
1.derece MY	0	2(3,1)	0	0,097
1.derece TY	3(2,6)	2(3,1)	2(6,1)	0,604
Embriyonel kalıntı	0	1(1,5)	0	0,314

PDA: patent duktus arteriyozus, PFO: patent foramen ovale, VSD: ventriküler septal defekt, PHT: pulmoner hipertansiyon, PS: pulmoner stenoz, İVS: interventriküler septum, AVSD: atrioventriküler septal defekt, MY: mitral yetmezlik, TY: triküspit yetmezliği

Surfaktan tedavisi almayan grupta 21 (%17,9), bir kez surfaktan tedavisi alan grupta 21 (%32,8) ve birden fazla surfaktan tedavisi alanların 22’sinde (%66,7) yapılan EKO sonucunda patent duktus arteriyozus (PDA) saptandı. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta PDA görülme sıklığı diğer gruplara oranla daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Surfaktan tedavisi almayan ve bir kez surfaktan tedavisi alan grup arasında ise anlamlı fark bulunmadı. Toplam 14 (%6,5) olguya PDA kapama tedavisi uygulandı. PDA kapama tedavisi birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta daha yüksek oranda uygulanmıştı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). PDA kapama tedavisi uygulanan olguların dördüne ibuprofen, altısına parasetamol ve dördüne hem ibuprofen hem parasetamol kapama tedavisi verildi. PDA kapama için uygulanan parasetamol ve ibuprofen arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,159$). Gruplara göre PDA sıklığı ve tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 4.20’de verilmiştir.

Tablo 4.20. Gruplara Göre Patent Duktus Arteriozus Sıklığı ve Kapama Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

	G1(n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
PDA				
Yok	96(82,1 ^a)	44(67,6 ^a)	11(33,3 ^b)	<0,001
Var	21(17,9 ^a)	21(32,4 ^a)	22(66,7 ^b)	
PDA kapama tedavisi				
İV İbuprofen	2(100,0)	1(20,0)	1(14,3)	0,159
İV Parasetamol	0(0,0)	3(60,0)	3(42,9)	
İV İbuprofen+İV Parasetamol	0(0,0)	1(20,0)	3(42,9)	

PDA: patent duktus arteriozus

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

Tüm hastalara prematüre olmaları ve oksijen tedavisi almaları nedeniyle prematüre retinopatisi (ROP) muayenesi yapıldı. Bu hastaların 136 tanesinin ilk ROP muayenesinde bilateral vaskülarizasyon tamamlanmıştı. İlk yapılan ROP muayenesinde prematüre retinopatisi gelişen 79 (%36,7) olgu vardı. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta ROP prevalansı diğer gruplara göre daha yüksekti. İstatistiksel olarak gruplar arasında ROP evreleri ve ROP tedavisi açısından da anlamlı fark saptandı (p değerleri Tablo 4.21’de gösterilmiştir). Bir kez surfaktan tedavisi alan gruptaki beş (%7,7) hastanın, birden fazla surfaktan tedavisi alan gruptaki üç (%9,1) hastanın retinopati nedeniyle laser fotokoagülasyon ihtiyacı olmuştu. Birden fazla surfaktan tedavisi alan gruptaki üç hastadan biri (%33,3) ROP nedeniyle ve laser fotokoagülasyon işlemine yanıt alınamaması üzerine anti VEGF (anti vasküler endotelial growth faktör) uygulaması için ileri merkeze sevk edildi.

Tablo 4.21. Grupların Prematüre Retinopatisi Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

	G1 (n=117)	G2 (n=65)	G3 (n=33)	P
ROP				
Yok	92(78,6 ^a)	35(53,8 ^b)	9(27,3 ^c)	<0,001
Var	25(21,4 ^a)	30(46,2 ^b)	24(72,7 ^c)	
ROP Evre				
Evre 1	27(100,0 ^a)	24(80,0 ^b)	18(75,0 ^b)	0,022
Evre 2-3	0(0 ^a)	6(20,0 ^b)	6(25,0 ^b)	
ROP Tedavi				
Yok	117(100,0 ^a)	60(92,3 ^b)	30(90,9 ^b)	0,007
Var	0(0 ^a)	5(7,7 ^b)	3(9,1 ^b)	

ROP: prematüre retinopatisi

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

G1 (surfaktan tedavisi almayanlar), G2 (bir kez surfaktan tedavisi alanlar) ve G3 (birden fazla kez surfaktan tedavisi alanlar) olguların izlemde karşılaştıkları komplikasyonlar Tablo 4.22’de gösterildi. Buna göre 202 (%94) olgu taburcu olurken altı (%2,8) olgu ilerleyen günlerde eksitus, bir (%0,4) olgu ROP nedeniyle anti-VEGF için ve beş (%2,3) olgu PDA ligasyonu için ileri merkeze sevk olmuştur. Bir (%0,4) olgunun uzayan yatış nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine devri gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.22. Olguların İzlemde Gelişen Komplikeasyonlarının Karşılaştırılması

	n:215	G1(n:117)	G2(n:65)	G3(n:33)	P
PDA n(%)	64(29,9)	21(17,9 ^a)	21(32,8 ^a)	22(66,7 ^b)	<0,001
ROP n(%)	79(36,7)	25(100 ^a)	30(46,1 ^b)	24(72,7 ^b)	<0,001
İVK n(%)	10(4,7)	0(,0 ^a)	6(9,2 ^b)	4(12,1 ^b)	0,004
Kanıtlanmış Sepsis n(%)	59(27,4)	19(16,2 ^a)	27(41,5 ^b)	13(39,4 ^b)	<0,001
Nöbet n(%)	11(5,1)	0(,0 ^a)	5(7,7 ^b)	6(18,2 ^b)	<0,001
Eksitus n(%)	6(2,8)	2(1,7)	1(1,5)	3(9,1)	0,017
Sevk n(%)	7(3,3)	1(0,9)	3(4,6)	3(9,1)	

G1: surfaktan tedavisi almayanlar, G2: bir kez surfaktan tedavisi alanlar, G3: birden fazla kez surfaktan tedavisi alanlar, PDA: patent duktus arteriozus, ROP: prematüre retinopatisi, İVK: intraventriküler kanama

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

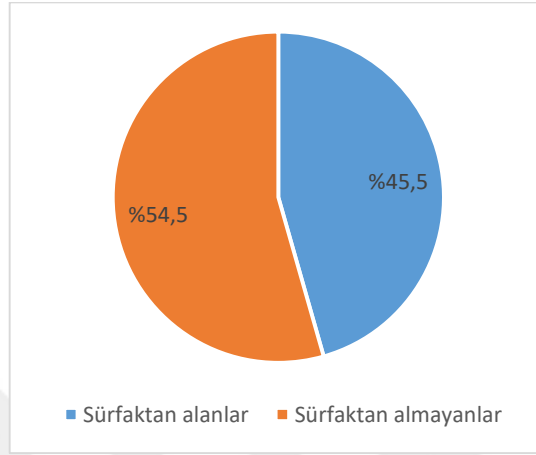
İzlemde olgulara kanama, sepsis vb. gibi çeşitli sebeplerle eritrosit, aferez trombosit ve taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonları uygulandığı görüldü. Her üç grupta en sık verilen transfüzyon sırasıyla %24,8 (n=29), %69,2 (n=45) ve %78,8 (n=26) oranla eritrosit süspansiyonudur. Surfaktan tedavisi almayan grubun transfüzyon sayısı diğer gruplara göre daha az bulunmuştur. Olgulara izlemde verilen transfüzyonlar ve sayıları Tablo 4.23’de belirtilmiştir.

Tablo 4.23. Gruplara Verilen Transfüzyonların Karşılaştırılması

		G1 (n:117)	G2 (n:65)	G3 (n:33)	
Eritrosit	Almadı	88(75,2 ^a)	20(30,8 ^b)	7(21,2 ^b)	<0,001
	Aldı	29(24,8 ^a)	45(69,2 ^b)	26(78,8 ^b)	
Trombosit	Almadı	109(93,2 ^a)	51(78,5 ^b)	21(63,6 ^b)	<0,001
	Aldı	8(6,8 ^a)	14(21,5 ^b)	12(36,4 ^b)	
Taze Donmuş Plazma	Almadı	107(91,5 ^a)	44(67,7 ^b)	21(63,6 ^b)	<0,001
	Aldı	10(8,5 ^a)	21(32,3 ^b)	12(36,4 ^b)	

Yüzdeler üzerindeki harfler, kategorik verilerin sütun yüzdeleri arasındaki farkı simgelemektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark yoktur, farklı harfleri barındıran sütun yüzdeleri arasında fark vardır.

Olgular, hematolojik parametrelerinin ROC analizi için surfaktan tedavisi uygulananlar ve surfaktan tedavisi uygulanmayanlar olarak iki gruba ayrılarak tekrar değerlendirildi. Toplam 215 olgunun 98'ine (%45,5) surfaktan tedavisi uygulandı, 117'sine (%54,5) surfaktan tedavisi uygulanmadı. Surfaktan tedavisi uygulanan ve uygulanmayan grupların yüzdesi Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5. Surfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Olguların Yüzdesi

Surfaktan tedavisi uygulanmayan gruptaki hemoglobin ($p=0,002$), hematokrit ($p=0,013$), trombosit sayısı ($p=0$), eozinofil oranı ($p=0$) ve RDW ($p=0,045$) surfaktan tedavisi uygulanan gruba göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ortalama lenfosit (ALS) sayıları ise surfaktan tedavisi uygulanan grupta $5430,5 \pm 5148,6$ iken surfaktan uygulanmayan grupta $5112,9 \pm 2204,4$ olarak bulundu. ALS sayılarının surfaktan uygulanan grupta daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$). Surfaktan uygulanan ve uygulanmayan grupların hematolojik parametre ve kan gazı verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24. Surfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Olguların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Surfaktan uygulanmayanlar (n=117)	Surfaktan uygulananlar (n=98)	P
Hemoglobin (g/dL)			
<i>Ortalama±SS</i>	17,4±2,5	16,2±2,6	0,002
<i>Ortanca(min-maks)</i>	17,4(10,6-24,1)	16,7(10,0-21,9)	
Hematokrit (%)			
<i>Ortalama±SS</i>	52,6±7,4	49,6±7,4	0,004*
<i>Ortanca(min-maks)</i>	52,3(33,8-73,6)	50,9(34,0-64,1)	
Beyaz küre sayısı (µl)			
<i>Ortalama±SS</i>	12668,8±5345,8	14018,8±11514,2	0,093
<i>Ortanca(min-maks)</i>	11420(3730-34650)	10095(3410-71350)	
Trombosit sayısı (µl)			
<i>Ortalama±SS</i>	253487,2±70985,1	202949,0±73290,2	<0,001*
<i>Ortanca(min-maks)</i>	249000(105000-481000)	206000(15000-410000)	
ANS (µl)			
<i>Ortalama±SS</i>	6032,6±4070,2	7026,4±8112,6	0,269
<i>Ortanca(min-maks)</i>	5290(910-21310)	4235(590-44880)	
ALS (µl)			
<i>Ortalama±SS</i>	5112,9±2204,4	5430,5±5148,6	0,015
<i>Ortanca(min-maks)</i>	4640(1810-15530)	3860(1290-33530)	
NLO			
<i>Ortalama±SS</i>	1,4±1,2	1,7±2,3	0,533
<i>Ortanca(min-maks)</i>	1,1(0,1-7,9)	1,2(0,1-18,0)	
Eozinofil (%)			
<i>Ortalama±SS</i>	2,9±3,6	1,6±1,8	<0,001
<i>Ortanca(min-maks)</i>	1,9(0-24,5)	1,0(0-10,9)	
Monosit (µl)			
<i>Ortalama±SS</i>	1114,8±584,5	1232,3±1037,5	0,996
<i>Ortanca(min-maks)</i>	960(270-3250)	995(0-7150)	
MPV (fL)			
<i>Ortalama±SS</i>	9,8±,9	9,8±1,0	0,792
<i>Ortanca(min-maks)</i>	9,8(7,9-12,1)	9,7(8,1-13,5)	
RDW (%)			
<i>Ortalama±SS</i>	16,9±1,8	16,7±2,1	0,045
<i>Ortanca(min-maks)</i>	16,7(13,1-22,0)	16,1(14,3-27,4)	
TLO			
<i>Ortalama±SS</i>	57,9±25,8	56,1±32,7	0,591
<i>Ortanca(min-maks)</i>	55,6(7,9-168,3)	55,6(1,1-189,1)	

ANS: absölu nötrofil sayısı, ALS: absölu lenfosit sayısı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW:eritrosit dağılım genişliği, TLO: trombosit/lenfosit oranı

**Parametrik test*

Surfaktan tedavisi alan ve almayan grubun ilk 24 saatte ilk alınan kan gazı verilerinin karşılaştırması Tablo 4.25'te verilmiştir. İlk 24 saatte alınan ilk kan gazında surfaktan tedavisi almayan grupta ortalama pH değerleri 7,32±0,07 surfaktan tedavisi alan grupta 7,28±0,08 saptandı. Surfaktan almayan grupta pH değerleri alanlara göre daha yüksek bulundu (p=0). Ortalama HCO₃ değeri surfaktan tedavisi almayanlarda 22,38±2,91 iken surfaktan tedavisi alanlarda 21,00±3,47 bulundu. Yine surfaktan

tedavisi almayanlarda alanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0$). Laktat düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,540$).

Tablo 4.25. Surfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Olguların Kan Gazı Verilerinin Karşılaştırması

	Surfaktan uygulanmayanlar (n=117)	Surfaktan uygulananlar (n=98)	P
Kan Gazı pH			
<i>Ortalama±SS</i>	7,32±0,07	7,28±0,08	<0,001*
<i>Ortanca(min-maks)</i>	7,32(7,11-7,48)	7,27(7,03-7,43)	
Kan Gazı Laktat (mmol/L)			
<i>Ortalama±SS</i>	3,47±2,16	3,84±3,21	0,540
<i>Ortanca(min-maks)</i>	2,80(1,30-12,10)	2,95(1,10-23,00)	
Kan Gazı BE			
<i>Ortalama±SS</i>	(-0,96)±3,70	(-2,34)±4,60	0,022
<i>Ortanca(min-maks)</i>	-1,40[(-12,20)-13,70]	-2,05[(-16,40)-19,10]	
Kan Gazı HCO₃ (mEq/L)			
<i>Ortalama±SS</i>	22,38±2,91	21,00±3,47	<0,001
<i>Ortanca(min-maks)</i>	22,00(13,60-33,50)	20,80(10,90-37,60)	

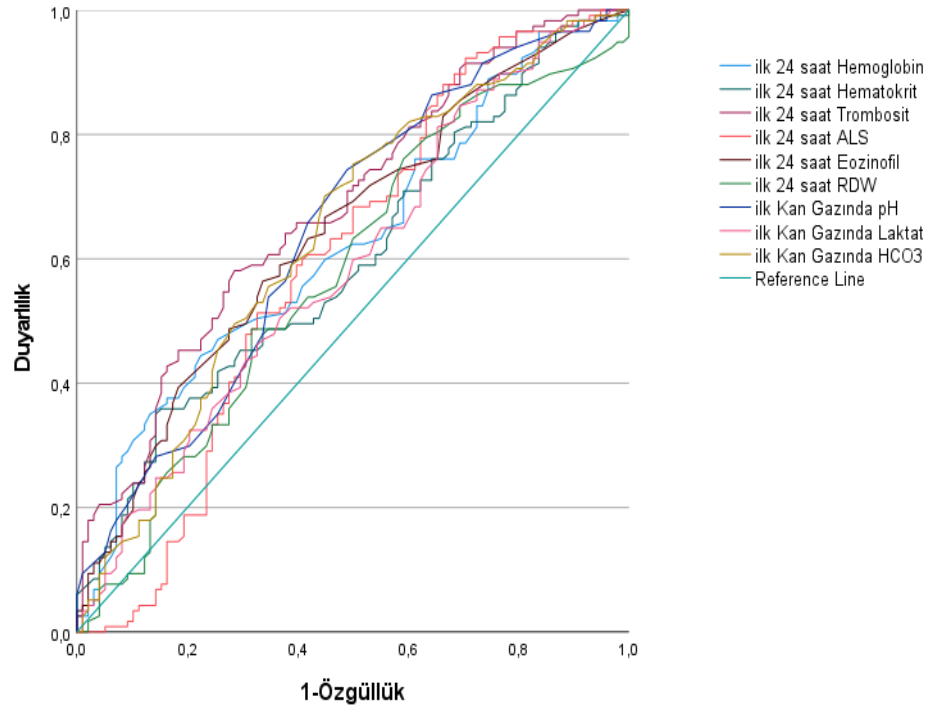
BE: baz açığı

*Parametrik test

Surfaktan tedavisi uygulanan ve uygulanmayan grubun ilk 24 saatte alınan hematolojik parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, ALS, RDW, eozinofil oranı ve kan gazı verilerinden pH, BE ve HCO₃ değerlerinin ROC eğrisi Grafik 5’de ve ROC analizi sonuçları Tablo 4.26’da verilmiştir.

Bakılan hematolojik parametrelerin tümünün surfaktan alma durumunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngörebildiği görülmüştür. Seçiciliği en yüksek olan parametrenin ilk 24 saatte alınan trombosit sayısı, en düşük olan parametrenin ilk 24 saatte alınan hematokrit düzeyi, duyarlılığı en yüksek olan parametrenin ilk 24 saatte alınan trombosit sayısı (EAA: 0,683 (%95 GA: 0,612-0,753), $p<0,001$), en düşük parametrenin ilk 24 saatte alınan hematokrit düzeyi ve ilk kan gazında BE değeri olduğu görülmüştür. Surfaktan alma durumunu öngörmeye en başarılı parametrenin ilk 24 saatte alınan trombosit sayısı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.26. Surfaktan Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan Grupların Kan Gazı Verilerinden pH, BE ve HCO₃ Değerlerinin ROC Eğrisi



	Kesme noktası	Seçicilik	Duyarlılık	AUC	95% GA		P
					Alt Limit	Üst Limit	
İlk 24 Hemoglobin	16,85	57,1	57,3	,625	,550	,699	0,002
İlk 24 Hematokrit	51,6	53,1	53,8	,598	,523	,673	0,013
İlk 24 Trombosit	231500,0	63,3	61,5	,683	,612	,753	<0,001
İlk 24 ALS	4220,0	60,2	59,0	,596	,517	,675	0,015
İlk 24 Eozinofil	1,35	60,2	59,8	,642	,569	,716	<0,001
İlk 24 RDW	16,35	55,1	54,7	,579	,502	,657	0,045
İlk KG pH	7,31	62,2	56,4	,646	,572	,720	<0,001
İlk KG BE	-1,85	54,1	53,8	,590	,514	,667	0,022
İlk KG HCO₃	21,40	61,2	59,0	,639	,565	,714	<0,001

ALS: absölu lenfosit sayısı, RDW:eritrosit dağılım genişliği, BE: baz açığı

5. TARTIŞMA

Respiratuvar distres sendromu (RDS) doğumdan sonraki saatler içinde, çoğunlukla doğumdan hemen sonra ortaya çıkan yenidoğanlarda solunum sıkıntısının yaygın bir nedenidir. RDS ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, tedavi alanında gerçekleşen tüm gelişmelere rağmen, prematüre bebekler için önemli bir problem olmaya devam etmektedir. RDS gestasyon haftası, doğum ağırlığı, antenatal steroid, enflamasyon ve oksijen toksisitesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. RDS insidansı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır (44,45,50,95).

Bizim çalışmamızda gestasyonel hafta ortalaması surfaktan tedavisi almayan, bir kez surfaktan tedavisi alan ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta sırasıyla 32,82±2,45 hafta, 29,80±3,51 hafta ve 29,12±3,32 hafta saptanmıştı. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta diğer gruplara göre ortalama gestasyon haftası daha düşüktü. Doğum ağırlığı ortalaması ise surfaktan tedavisi almayan grupta 1927,95±579,71 gram, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta 1435,62±633,91 gram ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta 1266,06±602,20 gram idi. Doğum ağırlığı ortalaması birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta daha düşük bulundu ($p<0,001$). Bulgularımız literatürü destekler niteliktedir.

Tedavide surfaktanın uygulanmaya başlamasıyla hasta grubunda komplikasyon ve mortalite riski azalmıştır (7,106). Surfaktanın sağ kalım ve klinik sonuçlar üzerine olumlu etkisi birçok çalışmayla gösterilmiştir. 2008 yılında Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınlanan raporunda, antenatal steroid oranları düşük 30 hafta altında doğan bebeklerde profilaktik surfaktan uygulamasının daha iyi sonuçlar sağladığı vurgulanmıştır (170). 2022 yılında yayınlanan RDS Yönetimine İlişkin Avrupa Konsensüs Kılavuzu önerisi ise, 30 haftadan küçük prematüre bir bebeğe stabilizasyon için entübasyon gerekiyorsa surfaktan tedavisi uygulanması yönündedir (95).

1972 yılında, erken doğum eylemi olan gebelere antenatal steroid uygulaması sonucunda bebeklerde RDS sıklığı ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (79). ACOG'un 2017 yılında yayınlanan rehberinde (89) 23-34. gebelik haftalarında, yedi gün içinde erken doğum riski olan gebelere, 34. gebelik haftasından önce erken membran rüptürü (EMR)'si olan gebelere, RDS riski, perinatal mortalite ve diğer

morbiditeleri azaltmak için tek kür antenatal steroid uygulanması veya 34^{0/7} gebelik haftasının altında, önceki steroid kürünün üzerinden iki haftadan fazla zaman geçmişse ve bir hafta sonrasında doğumun gerçekleşeceği düşünülüyorsa, bir kür daha kurtarıcı antenatal steroid uygulanmasını önermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 23 merkezde, 401-1000 g arası, 22-25. gebelik haftalarında doğan 10541 bebeğin verileri toplanmış, antenatal steroid oranı % 74,1 olarak bildirilmiştir. Ölüm oranının ve 18-22. aydaki nörogelişimsel sorunların 23, 24, 25. gebelik haftalarında doğup antenatal steroid uygulanmış olanlarda daha düşük, 22. gebelik haftasında doğanlarda benzer olduğu bildirilmiştir (171). Antenatal steroid preparatlarının incelendiği bir çalışmada ambroksol, betametazon ve deksametazonun RDS insidansı, bronkopulmoner displazi (BPD) ve neonatal ölümle ilişkisi değerlendirilmiş tümü RDS'yi ve yenidoğan ölümünü önleme açısından iyi olarak değerlendirilmiş ve BPD görülme sıklığının değerlendirilmesinde tedaviler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (172). Çalışmamızda prenatal dönemde 135 (%62,8) olgunun annesine antenatal steroid uygulanmıştı. Antenatal steroid uygulananlara minimum bir kür, maksimum üç kür uygulandığı görüldü. Bir kür 12 saat arayla uygulanan iki dozdan oluşmaktaydı. Antenatal steroid olarak betametazon (Celestone®) uygulandı. Ortalama antenatal steroid kürü surfaktan tedavisi almayan grupta 1,85±0,58 kür, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta 1,70±0,58 kür ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta 1,56±0,70 kür bulundu. Antenatal steroid uygulanma oranı, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta surfaktan tedavisi almayan ve birden fazla surfaktan tedavisi alan gruba göre daha yüksekti (p=0,022). Uygulanan antenatal steroid kür sayıları arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Bunun sebebi gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artmakta dolayısıyla RDS'yi önlemek için antenatal steroid uygulanma oranı da artmaktadır. Ancak bazı durumlarda (takipsiz gebelik, doğum eyleminin başlaması, acil C/S'ye alınması gibi) antenatal steroidin uygulanamaması veya antenatal steroid kürünün doğumdan hemen önce uygulanmasının akciğer olgunlaşmasına etki etmemesi, bunun sonucunda da RDS'nin kaçınılmaz olması olabilir.

Neonatal mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması mortalite ve morbiditenin azaltılmasına

yardımcı olur (44). Preterm bebeğin prognozunu öngörebilecek yeni belirteçler arayışı halen devam etmektedir.

Yenidoğanlarda sistemik inflamatuvar indeksler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Sistemik inflamasyon birçok belirteç ile ölçülebilir. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve c-reaktif protein (CRP) bu amaçla en sık kullanılanlar olup bunların dışında da birçok belirteç bulunmaktadır. Fakat bunların çoğu pahalı ve zaman alıcı tetkiklerdir. Son dönemlerde sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılan nötrofil lenfosit oranı (NLO) ise hem ucuz hem de kolay hesaplanabilir olması nedeniyle diğer belirteçlerden daha pratik görünmektedir. Bu çalışmada, nötrofil lenfosit oranı ve diğer hematolojik parametrelerin preterm bebeklerde RDS ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yenidoğan yoğun bakıma yatan her bebekten en sık alınan tetkik tam kan sayımı ve kan gazıdır. Rutin ve basit bir uygulama olmasının yanı sıra, bu hastalarda hematolojik parametrelerin tanısal güvenilirliği ve geçerliliği hala tartışmalı bir konudur. Çalışmamızda, RDS'li hastalarda demografik, prenatal ve postnatal özelliklerinin yanında doğum sonrası ilk 24 saatte alınan ilk hemogram, kan gazı verileriyle yaşamın ilk 72 saatinde alınan hemogram ve kan gazı verilerini karşılaştırdık. Bulduğumuz sonuçlar sadece tanı ile ilişkili değil, aynı zamanda hastalığın şiddeti ile de ilişkiliydi. Bu bulgular anlamlı olan bu belirteçlerin RDS için, non-invaziv, kolay ölçülebilir, ucuz ve uygun maliyetli olması değerli belirteçler olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

NLO değerinin farklı klinik durumlarla ilişkisinin araştırıldığı pek çok çalışma literatürde mevcuttur. Ancak prematüre doğan yenidoğanlarda RDS ile NLO ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya şu ana kadar ulaşamadık. Bu nedenle bu çalışmadaki verilerin NLO değerleri ölçülerek yapılacak olan diğer çalışmalara kaynak oluşturabileceğini düşünüyoruz. Doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklıktan oluşan immün sistemin birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Nötrofiller patojenlere karşı birinci basamak hücresel savunma iken, lenfositler adaptif bağışıklık sisteminin ana hücreleridir. Genel olarak, enflamasyona nötrofiller ve lenfositler gibi dolaşımdaki lökosit alt gruplarının sayılarında değişiklikler eşlik eder. Son yıllarda, lökosit ve alt popülasyon sayıları, akut apandisit

gibi çeşitli hastalıklarda inflamasyon derecesinin belirteçleri olarak kullanılmıştır (173). Nötrofiller bağışıklık savunma sisteminde önemli hücrelerdir ve mast hücrelerinin, epitel hücrelerinin ve birçok hücrenin işlevlerini düzenlerler (174). NLO bir inflamasyon belirteçidir ve bazı enflamatuar hastalıklarda durumun ciddiyetini belirlemek için diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kullanılır (175,176).

Bizim çalışmamızda olguların ortalama NLO değerleri doğumda ve yaşamın ilk 72. saatinde alınan kontrol hemogramda gruplar arasında prognoz ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı. Grupların NLO ortalaması sırasıyla $1,38 \pm 1,17$, $1,48 \pm 1,25$ ve $2,21 \pm 3,49$ saptandı ($p=0,708$). NLO'nun, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında sepsisli yenidoğanlarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (177). Fatih Bolat ve ark. tarafından yapılan çalışmada yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT)'li hastalarda doğumda ve yaşamın 72. saatinde bakılan NLO, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, NLO ile YDGT şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmadaki olguların tamamı 37. gestasyonel haftadan büyüktü. Hem doğumda hem de yaşamın 72. saatlerinde bakılan, NLO'nun YDGT'li hastalarda tanı ve hastalık şiddetinin daha erken bir belirteci olabileceğini ve klinik uygulama için de yeni fikirler sağlayabileceğini düşündürmektedir (164). Bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamasının sebebi en küçüğü $23^{0/7}$ gestasyonel haftada en büyüğü $36^{6/7}$ gestasyonel haftada doğan pretermeleri içeren daha geniş gestasyonel hafta aralığını içermesi ve yenidoğanın geçici takipnesi ve respiratuvar distres sendromunun birbirinden farklı solunum paternine sahip olması olduğunu düşünüyoruz. Daha fazla sayıda vaka ile dağılımın daha eşit olacağı bir başka çalışmada tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Yine başka bir çalışmada BPD tanısı alan 32. gestasyonel haftadan küçük erken doğmuş yenidoğanlarda ve BPD tanısı olmayan kontrol grubunda yaşamın ilk 24 saati içinde tam kan sayımı yapılmış ve tüm gruplarda NLO ve TLO düzeyleri ölçülmüştür. BPD olmayan grupla karşılaştırıldığında BPD'li grupta NLO, MPV ve TLO yüksek, trombosit sayısı ise BPD olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur (165).

Çalışmamızda NLO ile diğer laboratuvar ve demografik verilerin ilişkisi değerlendirildiğinde annede hipertansiyon ve preeklampsi durumlarında NLO'nun daha düşük olduğu ve periferik yaymasında immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (I/T) $>0,2$ olan olgularda daha yüksek NLO düzeyleri olduğu

saptanmıştır. Diğer verilerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İ/T oranı yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir. İ/T oranının özellikle negatif öngörüsel doğruluğu yüksektir; oran normalse, enfeksiyonun olmama olasılığı çok yüksektir. Normal İ/T oranı doğumda 0,16 iken, 60. saatte 0,12'ye düşer; >0,2 olması yenidoğan sepsisi için anlamlıdır (206). Çalışmamızda doğum sonrası ilk 24 saatte CRP<2 olan olgular seçilmiştir. CRP'nin geç yükselen bir inflamasyon belirteci olmasının yanısıra NLO'nun inflamasyonu erken saptamada yardımcı bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz. Okoye ve ark. yaptığı çalışmada da hipertansif annelerin yenidoğanlarında TLO ve NLO'nin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu ve bunun derecesinin hipertansiyonun şiddetinden etkilendiği bulunmuştur (207). Çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir.

Bu çalışmada doğumdaki trombosit sayılarının, surfaktan tedavisi almayan bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve aldığı surfaktan tedavisi sayısı arttıkça ortalama trombosit sayısının azaldığını gösterdik. Yenidoğanlarda düşük trombosit sayısı, RDS ağırlığı ile ilişkili olabilir. RDS ağırlığı ve azalan trombosit sayısı arasındaki temel ilişki, artan inflamasyondan kaynaklanmaktadır, bu durum da trombosit üretimini azaltır. Bonstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada doğumda trombosit sayısının da orta-şiddetli BPD oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Frank Brus ve ark. çalışmasında 18'i şiddetli, 18'i hafif-orta RDS'li preterm bebeklerin yaşamın ilk beş günü boyunca her gün trombosit, polimorfonükleer lökosit, elastaz ve tromboksan düzeyleri kaydedilmiş ve ikinci günden itibaren, şiddetli RDS grubunda daha düşük medyan polimorfonükleer lökosit sayıları, daha düşük ortalama trombosit sayıları saptanmıştır. Azalmış polimorfonükleer lökosit ve trombosit sayıları ve artmış elastaz ve tromboksan salınımı, artmış RDS şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (178). Bizim çalışmamızda şiddetli RDS grubunda ilk 24 saatte nötrofil sayıları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu, trombosit sayısı da anlamlı olarak daha düşük bulundu. Olgu sayısının azlığı bir neden olabilir

Ortalama trombosit hacmi-mean platelet volume (MPV), trombosit aktivasyonunun bir parametresidir. Enflamasyon sırasında yükselir (179). Canpolat ve ark. RDS'de akciğer hasarına bağlı olarak artan trombosit tüketimine yanıt

olarak MPV'nin yükseldiğini bulmuşlardır (180). Çalışmamızda MPV değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Canpolat ve arkadaşlarının çalışmasında, gruplar arasında demografik, gestasyonel hafta ve trombosit sayısı açısından fark yoktu. Bizim çalışmamızda gruplar arasında demografik, gestasyonel hafta ve trombosit sayısı açısından anlamlı fark vardı. Birden fazla surfaktan tedavisi alanların hem gestasyonel haftası hem de trombosit sayısı diğer gruplara göre daha düşüktü.

Bizim çalışmamızda eozinofil oranı surfaktan tedavisi almayanlarla bir kez surfaktan tedavisi alanlar arasında anlamlı farklı bulundu ($p=0,002$). Surfaktan tedavisi almayan grupta ortalama eozinofil oranı daha yüksekti. Prematüre bebeklerde pulmoner inflamasyon ve buna bağlı akciğer hasarında çeşitli kan parametreleri önemli rol oynar. Eozinofil oranı da bu parametrelerden biridir (181). Yang ve ark. doğum sonrası ilk haftadan itibaren BPD'si olan hastalarda eozinofil yüzdesinin, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (182). Literatürde BPD ve eozinofil ilişkini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak RDS ve eozinofil ilişkini araştıran çalışma azdır. Yaşamın ilk günündeki eozinofil oranı ile prematüre bebeklerde RDS arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. 2007 yılında Broström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPD'li 15 erken doğmuş bebek, RDS'li 13 erken doğmuş ve 16 sağlıklı erken doğmuş bebekle karşılaştırılmıştır. Eozinofil sayısı BPD'de RDS ve sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuş ve bu bulgular yalnızca farklı grupların gebelik yaşı veya doğum ağırlığı arasındaki farklarla açıklanmamıştır. BPD grubunda eozinofil sayısı steroid tedavisi başladıktan hemen sonra düşmüştür (183). BPD'nin RDS'nin uzun dönem komplikasyonu olmasıyla dolayısıyla akciğerin daha fazla oksidatif strese maruz kalmasına bağlı eozinofil oranı başta düşükken sonrasında yükselmiş olabileceğini düşünüyoruz. Gruplardaki olgu sayısı az olduğu için sonuçlar farklı çıkmış olabilir. Bir kez surfaktan tedavisi uygulanan grupta antenatal steroid kullanımının surfaktan tedavisi almayan gruba göre daha yüksek bulmuştuk. Bir kez surfaktan tedavisi alan grubunun eozinofil oranı, antenatal steroidin yenidoğandaki hematolojik parametreler üzerine etkisine bağlı olarak düşük saptanmış olabilir. Bu konuda daha çok sayıda hasta katılımının olduğu daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen olguların tümüne bakıldığında surfaktan tedavisi uygulanmayan ve surfaktan tedavisi uygulanan olgular arasında ALS (absolü lenfosit sayısı) düzeylerinde anlamlı fark bulundu. ALS ortalaması surfaktan tedavisi uygulanan grupta $5430,5 \pm 5148,6$ iken surfaktan uygulanmayan grupta $5112,9 \pm 2204,4$ olarak bulundu. ALS sayılarının surfaktan uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,015$). Surfaktan tedavisi uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında antenatal steroid kullanımı açısından fark yoktu. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grubun ortalama lenfosit sayısı diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0,020$). Christensen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sağlıklı yenidoğanların lenfosit sayılarının, gebelik yaşından bağımsız olarak doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde azalmasına rağmen, ilk 4-12 saat arasında stabil olduğu bulunmuştur (184). Bizim çalışmamızda hemogram örnekleri doğar doğmaz alındığı için lenfosit sayıları yüksek çıkmış olabilir. RDS'li preterm yenidoğanlarda lenfosit sayısı daha önce çalışılmadığından, tanımlayıcı verilerimiz RDS'nin patogenezi hakkında fikir vermede faydalı olabilir. Çalışmamızda ilk 72 saatte kontrol hemogramı olan olguların ALS'da anlamlı fark bulunmadı ancak ilk 24 saatte alınan hemograma göre ALS ortalaması belirgin olarak azalmıştı. Bu bulgular mevcut çalışmadaki küçük örneklem büyüklüğüne bağlanabilir. RDS riski ve doğumda lenfosit sayısının önemini doğrulamak için daha çok vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda absolü nötrofil sayısı (ANS) ortalaması birden fazla kez surfaktan tedavisi alan grupta $8024,85 \pm 10615,11$ ile diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,543$). Antenatal steroid kür ortalaması birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta daha düşüktü. Literatürde antenatal steroid tedavisinin, beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil sayıları ve inflamatuvar belirteçler düzeyine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 34. gestasyonel hafta ve altında doğan yenidoğanlar antenatal steroid dozuna göre üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba tam kür, diğer gruba yarım kür ve bir gruba da hiç antenatal steroid verilmemiştir. WBC, CRP, IL-6, IL-10 ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri üç grup arasında benzer, nötrofil sayısı ise tam kür antenatal steroid alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışma antenatal steroidin, nötrofil sayısında azalma ile ilişkili olduğunu ancak çalışılan diğer inflamatuvar belirteçleri etkilemediğini göstermiştir (185). Kuzularda yapılan bir deneyde doğum öncesi glukokortikoidlerin,

inflamatuar reaksiyonun ve pıhtılaşmanın doğum sonrası aktivasyonunu zayıflatıp zayıflatmayacağını araştırmak için, doğum öncesi betametazon veya plasebo uygulamasından 24 saat sonra sezaryenle doğurtulan havalandırılmış erken doğmuş kuzuları incelenmiş ve nötrofil sayısının betametazonla tedavi edilen kuzularda değişmediği gösterilmiştir (186). Literatürde bu konu ile ilgi yapılmış çalışmalarda antenatal steroid kullanımının yenidoğanların hematolojik parametreleri üzerine çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu yüzden bu konuyla ilgili daha çok vaka katılımlı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca çalışmamızda ilk 24 saat ve ilk 72 saatte alınan kontrol değerler karşılaştırıldığında trombosit sayısı, ALS, eozinofil oranı değerlerinde ilk incelemede bulunan anlamlı farkın kontrolde olmaması dikkat çekmiştir. Bu durumun sebebinin surfaktan tedavisi olabileceğini düşünüyoruz. Son 20 yılın literatürü, endojen pulmoner surfaktan doğuştan gelen ve edinilmiş immün sistemin fonksiyonunu değiştirebilen immün düzenleyici yeteneklere sahip olduğunu ortaya koymuştur (187). Surfaktan, alerjen veya patojen kaynaklı hava yolu enflamatuar olaylarını düzenleyen çeşitli bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşime girme potansiyeline sahiptir. Surfaktan inflammatuar durumlarda hava yolu fizyolojisini ve immünolojisini modüle eder (188).

Kan gazı analizi, doğum odasında sağlık hizmeti sağlayıcılarına yardımcı olan, aynı zamanda solunum sıkıntısı açısından yüksek risk altındaki yenidoğanları erken tespit etmek ve bu yenidoğanların doğumdan sonra bakımını daha iyi yönetmek için önemli bir araçtır. Aslında yenidoğanın doğumdan hemen sonraki durumu, yenidoğanın doğumdan sonraki birinci ve beşinci dakikalarındaki klinik durumunu değerlendirmek için hızlı bir araç olan Apgar skoru aracılığıyla değerlendirilir (189). Apgar skoru ayrıca uygulandığında resüsitasyona verilen yanıtı raporlamak için kabul edilmiş ve uygun bir yöntem sağlar (190). Puan, klinik özelliklerin değerlendirilmesine göre belirlenir, ancak gözlemciler arası değişkenliğe bağlı subjektif olarak atanır. Aynı zamanda annenin sedasyonu veya anestezisi, konjenital malformasyonlar, gebelik yaşı ve travma ile de etkilenir (191). Asfiksi kanıtı olmayan sağlıklı erken doğmuş bebek, sadece prematürite nedeniyle düşük bir puan alabilir ve düşük bir puan, her bir çocuk için morbidite veya mortaliteyi öngöremez (192-194).

Çalışmamızda doğum sonrası alınan ilk kan gazı pH değerleri ($p<0,001$) ve kan gazında HCO_3 düzeyleri ($p=0,002$) ortalaması surfaktan tedavisi almayanlarda surfaktan tedavisi alanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. De Bernardo ve ark. tarafından yapılan çalışmada arteriyel kordon kanı pH değerinin düşüklüğü, güven verici Apgar skoru olsa bile RDS başlangıcı için bir risk faktörünü olarak bulunmuştur (195). YDGT'li 69 bebek ve RDS'li 30 bebeğin karşılaştırıldığı bir çalışmada doğumdan sonraki 0-2 saat boyunca pH ($7,25 \pm 0,09$ 'a karşı $7,30 \pm 0,01$) RDS grubunda anlamlı derecede düşük saptanmıştır (196).

Laktat değerleri metabolik asidoz, mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir ve uç doku oksijenasyonunun öngörücü bir belirteci olarak kullanılabilir (197-199). Yüksek laktat değerinin kötü prognostik faktör olarak kabul edilebileceği daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmiş ancak kesin bir kesme değeri verilmemiştir (200,201). 4045 kord numunesi üzerinde yapılan bir çalışmada Westgren ve arkadaşları, laktatın düşük Apgar skorlarını ve seçilmiş diğer kısa vadeli morbiditeleri tahmin etme yeteneği açısından hem pH değeri hem de BE'ye benzer olduğunu gösterdiler (202). Çalışmamızda gruplar arasında doğum sonrası alınan ilk kan gazı ve ilk 72 saatte alınan son kan gazı laktat düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasının sebebi hasta dolaşımının bozulmadığını ve yenidoğan bakımının yakın takip edildiğinin göstergesi olduğunu düşünüyoruz.

İzlemde olgulara kanama, sepsis vb. gibi çeşitli sebeplerle eritrosit, aferez trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları uygulanmıştır. Her üç grupta en sık verilen transfüzyon ürünleri sırasıyla %24,8 ($n=29$), %69,2 ($n=45$) ve %78,8 ($n=26$) oranla eritrosit süspansiyonudur. Aldıkları surfaktan tedavisi sayısı arttıkça olguların transfüzyon sayıları da artmıştır. Surfaktan tedavisi almayan grubun transfüzyon sayısı diğer gruplara göre daha az bulunmuştur. Uzayan yatış ve bebeklerin genel durumunun kötü olması nedeniyle transfüzyon ihtiyacının arttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 215 olgunun kardiyolojik değerlendirilmeleri ve ekokardiografik verileri incelendiğinde toplam 64 olguda patent duktus arteriyozus (PDA) saptandı. Gruplara göre PDA görülme oranları surfaktan tedavisi almayan grupta 21 (%17,9) olgu, bir kez surfaktan tedavisi alan grupta 21 (%32,8) olgu ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta 22 (%66,7) olgu şeklindeydi. Birden fazla

surfaktan tedavisi alan grupta PDA görölme sıklığı diğer gruplara oranla daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Birden fazla surfaktan tedavisi uygulanan grubun gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olması dikkat çekmektedir. Literatüre göre de PDA için en önemli iki risk etmeni erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça PDA görölme sıklığı artmaktadır (203) Temel ve arkadaşlarının PDA ve hematolojik parametrelerin incelendiği çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan prematüre bebekler ($n=47$) ve PDA'sı olmayan kontrol grubu ($n=50$) olguların yaşamın ilk üç gününde bakılan trombosit sayısı retrospektif olarak incelenmiş ve trombosit sayısı hemodinamik anlamlı PDA'sı olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. PDA, düşük trombosit sayısı ile ilişkilendirilmiştir (204). Çalışmamızda birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta trombosit sayılarının da diğer gruplara göre daha düşük olduğunu bulduk ($p<0,001$). Buna benzer olarak PDA görölme oranının da birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta yüksek olması trombosit sayısının preterm bebeklerde RDS ağırlığı ve PDA gelişimini öngörmeye yararlı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta ROP prevalansı diğer gruplara göre daha yüksekti. İstatistiksel olarak gruplar arasında ROP evreleri ve ROP tedavisi açısından da anlamlı fark saptandı. Bir kez surfaktan tedavisi alan gruptaki beş (%7,7) hastanın, birden fazla surfaktan tedavisi alan gruptaki üç (%9,1) hastanın retinopati nedeniyle laser fotokoagülasyon ihtiyacı olmuştu. Birden fazla surfaktan tedavisi alan gruptaki üç hastadan biri (%33,3) ROP nedeniyle ve laser fotokoagülasyon işlemine yanıt alınamaması üzerine anti VEGF (anti vasküler endotelial growth faktör) uygulaması için ileri merkeze sevk edildi. 2023 yılında yapılan bir çalışmada gebelik haftası, ROP gelişimi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bakılan NLO, ROP gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (205). Bu çalışmadan çıkan sonuçlar bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

RDS riskini öngörmek için belirteçlerin belirlenmesi ve RDS patogenezinin araştırılması, RDS'nin daha erken bir aşamada klinik olarak önlenmesine, tanısına ve tedavisine yardımcı olabilir, böylece erken doğmuş bebeklerin prognozunu ve hayatta

kalma kalitesini iyileştirebilir. Hematolojik parametreler klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır ve bunların ölçümü, hastaneye başvuran tüm hastalar için rutin bir incelemedir. Hematolojik parametrelerin ölçümü, kolay ulaşılabilir olması ve çocuğa ek bir travma gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle son yıllarda giderek artan bir ilgi görmektedir.

Hematolojik parametrelerin ve alt tip oranlarının dinamik değişkenler olması nedeniyle zaman içinde değişkenlik gösterebileceğinin de farkındayız. Tam kan parametrelerindeki referans aralıklarının yaşa bağlı olarak değişmesi, ölçüm yöntemleri arasındaki farkların ölçüm sonuçlarını da etkilemesi, ayrıca toplumlar arasındaki farklılıkların da referans değerler üzerinde etkisinin olması gibi nedenlerden dolayı, gestasyonel haftaya göre referans aralıklarının belirlendiği çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif tasarım ve belirli sayıda yenidoğan ile tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle, çalışmamızdan çıkarılan sonuçlar daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile test edilmelidir. RDS yaklaşımda NLO ve ilişkili hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi prospektif yeni çalışmalara ışık tutabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya toplam 215 olgu alındı.
2. Sürfaktan tedavisi almayan 117 olgu, bir kez surfaktan tedavisi alan 65 olgu ve birden fazla surfaktan tedavisi alan 33 olgu vardı.
3. Grupların cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu ($p=0,835$).
4. Gestasyonel hafta ortalaması surfaktan tedavisi almayan, bir kez surfaktan tedavisi alan ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta sırasıyla $32,82\pm 2,45$ hafta, $29,80\pm 3,51$ hafta ve $29,12\pm 3,32$ hafta saptandı.
5. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta diğer gruplara göre ortalama gestasyon haftası daha düşüktü ($p<0,001$).
6. Doğum ağırlığı ortalaması ise surfaktan tedavisi almayan, bir kez surfaktan tedavisi alan ve birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta sırasıyla $1927,95\pm 579,71$ gram, $1435,62\pm 633,91$ ve $1266,06\pm 602,20$ gram bulundu. Doğum ağırlığı ortalamasının birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta daha düşük olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu ($p=<0,001$) görüldü.
7. Doğum şekli $34(\%15,8)$ olguda normal spontan vaginal yol (NSVY) ile $181(\%84,2)$ olguda sezeryan (C/S) olarak saptandı. Grupların doğum şekilleri benzerdi. Her üç gruptaki olguların doğum şekli arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,361$).
8. Antenatal steroid uygulanma oranı bir kez surfaktan tedavisi alan grupta daha yüksek saptandı ($p=0,022$). Sürfaktan tedavisi uygulanmayan grupta uygulanan antenatal steroid kür sayısı daha yüksek ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
9. Solunum desteği türü olarak $\%86$ oranda en sık non-invaziv mekanik ventilasyon (nazal SIMV modu) saptanırken, en az $\%4,7$ oranıyla invaziv mekanik ventilasyon modlarından HFO modu saptandı. Birden fazla surfaktan alan grupta HFO modu diğer gruplara göre anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$).
10. Çalışmamızda eozinofil oranı, surfaktan tedavisi almayan grupta bir kez surfaktan tedavisi alanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$). Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupla anlamlı fark saptanmadı. Yaşamın ilk günündeki eozinofil oranı ile prematüre bebeklerde RDS arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır.

11. Absolü nötrofil sayısı (ANS) birden fazla surfaktan tedavisi uygulanan grupta daha yüksek saptandı ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Antenatal steroidin nötrofilleri baskılayıcı etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir, antenatal steroid kür sayısı birden fazla surfaktan tedavisi uygulanan grupta daha düşüktü, bu nedenle çalışmamızda nötrofil sayısı yüksek saptanmış olabilir.
12. Tüm olgulara bakıldığında absolü lenfosit sayısı (ALS) surfaktan tedavisi uygulanan grupta daha yüksek bulundu. Gruplar arasında birden fazla surfaktan tedavisi alanlarda ortalama ALS diğer gruplardan daha yüksekti. Bir kez surfaktan tedavisi uygulanan grupla anlamlı fark yok, surfaktan tedavisi almayanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,020$)
13. Olguların ortalama NLO değerleri doğumda ve yaşamın ilk 72. saatinde alınan kontrol hemogramda gruplar arasında prognoz ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
14. NLO ile diğer laboratuvar ve demografik verilerin ilişkisi değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak annede hipertansiyon ($p=0,006$) ve preeklampsi ($p=0,007$) durumlarında NLO'nun daha düşük olduğunu bulduk
15. NLO değerinin farklı klinik durumlarla ilişkisinin araştırıldığı pek çok çalışma literatürde mevcuttur. Ancak prematüre doğan yenidoğanlarda RDS ile NLO ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya şu ana kadar ulaşamadık. Bu nedenle bu çalışmadaki verilerin NLO değerleri ölçülerek yapılacak olan diğer çalışmalara kaynak oluşturabileceğini düşünüyoruz.
16. Çalışmamızda ilk 24 saatteki trombosit sayılarının, surfaktan tedavisi almayan bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve aldığı surfaktan tedavisi sayısı arttıkça ortalama trombosit sayısının da azaldığını bulduk ($p<0,001$). RDS ağırlığı ve azalan trombosit sayısı arasındaki temel ilişki, artan inflamasyondan kaynaklanmaktadır, bu durum da trombosit üretimini azaltır.
17. Surfaktan tedavisi alma durumunu öngörmeye en başarılı parametrenin ilk 24 saatte alınan trombosit sayısı olduğu tespit edildi ($p<0,001$).
18. İlk 24 saatte alınan beyaz küre sayısı, ANS, NLO, monosit sayısı, MPV ve TLO düzeyleri için her üç grup için anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu durumun sebebi en küçüğü 23^{0/7} gestasyonel haftada en büyüğü 36^{6/7}

gestasyonel haftada doğan pretermeleri içeren daha geniş gestasyonel hafta aralığını içermesi olabilir.

19. İlk 24 saatte alınan kan gazı pH'ı ($p=0,001$) ve HCO_3 ($p=0,002$) düzeyleri surfaktan tedavisi almayan grupta diğer gruplara göre anlamlı daha yüksekti.
20. Toplam 42 olgudan ilk 72 saatte alınan kontrol hemogramda hemoglobin, surfaktan tedavisi almayan grupta diğer gruplara göre daha yüksek ($p=0,007$) ve hematokrit, surfaktan tedavisi almayanlarda daha yüksek, birden fazla kez surfaktan tedavisi alanlarda anlamlı olarak daha düşük ($p=0,023$) bulundu.
21. İlk 72 saatte alınan son kan gazı verilerinde kan gazı pH'ı ($p<0,001$), BE ($p<0,001$) ve HCO_3 ($p<0,001$) değerlerinde surfaktan tedavisi almayanlarda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.
22. Çalışmamızda ilk 24 saatte ve ilk 72 saatte alınan hemogram parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında trombosit sayısı ($p<0,001$), ALS ($p=0,020$) ve eozinofil ($p=0,002$) oranında ilk incelemede bulunan anlamlı farkın kontrolde olmaması surfaktanın immun düzenleyici yeteneğini ortaya koymuş olsa da bu konuda daha fazla vaka sayılı araştırmalara ihtiyaç vardır.
23. Tüm olguların EKO sonuçları değerlendirildiğinde en sık normal EKO bulguları saptandı. Surfaktan tedavisi almayan grupta normal EKO sonucu diğer gruplardan daha yüksek ($p<0,001$) bulundu. Anormal EKO bulgularından en sık saptanan patent duktus arteriozus (PDA) idi.
24. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta PDA görülme sıklığı diğer gruplara oranla daha yüksekti ($p<0,001$). Çalışmamızda birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta trombosit sayılarının da daha düşük olduğunu bulmuştuk, buna benzer olarak PDA görülme oranının da birden fazla surfaktan tedavisi alan grupta yüksek olması trombosit sayısının preterm bebeklerde RDS ağırlığı ve PDA gelişimini öngörmeye yararlı olabileceğini düşünüyoruz.
25. Her üç grupta en sık verilen transfüzyon eritrosit süpsansiyonudur. Birden fazla surfaktan tedavisi alan grubun transfüzyon sayısı diğer gruplara göre belirgin daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Uzayan yatış ve bebeklerin genel durumunun kötü olması nedeniyle transfüzyon ihtiyacının arttığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(4):411-415.
2. 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.
3. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology.* 2017;111(4):331-336
4. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):95-100.
5. Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology.* Philadelphia: WB Saunders, 1998.
6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *European Association of Perinatal Medicine. Neonatology.* 2010; 97:402-17
7. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2)
8. Klaus MH, Clements JA, Havel RJ. Composition of surface-active material isolated from beef lung. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1961 Nov 15;47(11):1858-9.
9. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980 Jan 12;1(8159):55-9.
10. Brew N, Hooper SB, Allison BJ, Wallace MJ, Harding R. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 Dec;301(6):L917-26.

11. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):697-702.
12. Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol*. 2002 Oct;7(5):379-89.
13. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14
14. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-996
15. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002; 20: 361-365
16. Lawn JE, Cousens, Bhutta ZA, et al. Why are 4 million newborn babies dying each year? *Lancet* 2004; 31-364:399-401.
17. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici* 2010;1:326-42.
18. Sizon BW. The ESF Network Coordination Committee. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2004;89:384-9.
19. Ward R. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:8-16.
20. United Nations Children's Fund. Progress for children: A world fit for children statistical review. UNICEF 2007, 6.
21. Heron M, Sutton PD, Xu J, et al. Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4-15.
22. Tezcan S. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği 2009:159-60.

23. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanatoff AA, Kilpatrick S, Lacoric M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110:143-151.
24. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:147-8.
25. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* 2003;23:392-5.
26. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants – what are optimal growth rates. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007;45:152-4.
27. Dağoğlu T, Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji'de Prematürite, s.123-9, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
28. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute Respiratory Disorders. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. *Avery's Neonatology*, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 554-577.
29. Jobe AH. Lung development and maturation. In: *Neonatal –Perinatal Medicine*. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St.Louis, 2002;973-991
30. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 69-74.
31. Iliodromiti Z, Zygouris D, Sifakis S, Pappa KI, Tsikouras P, Salakos N, Daniilidis A, Siristatidis C, Vrachnis N. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(17):1696-704.
32. Notter RH. In: Lenfant C, ed. *Lung surfactant: Basic Science and Clinical Applications*. New York: Marcel Dekker, 2000: Vol 149.
33. Pryhuber GS. Regulation and function of pulmonary surfactant protein B. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 217-228.
34. Mallory GB Jr. Surfactant proteins: role in lung physiology and disease in early life. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 151-158.

35. Marttila R, Haataja R, Guttentag S, Hallman M. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1216-1222.
36. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res* 2001; 50: 157-162.
37. R met M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1569-1579.
38. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 2005; 87: 283-287.
39. Lyra PP, Vaz FA, Moreira PE, Hoffmann JW, Demello DE, Diniz EM. Comparison of surfactant protein B polymorphisms in healthy term newborns with preterm newborns having respiratory distress syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 779-786.
40. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal y n . *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 229-246.
41. deMello DE. Pulmonary pathology. *Semin Neonatol* 2004; 9: 311-329.
42. Dağoğlu Türkan, Ovalı Fahri. *Neonatoloji 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.*
43. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Haris MC, Polin RA. Tracheal lavage and a plasma fibrinonectin: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmoner dysplasia. *J Pediatr*, 1986;108: 601-606.
44. Fanaroff AA, Martin RJ. *The Respiratory Distress Syndrome and its Manegement in Neonatal-Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant. 6 th Ed, New York: Mosby, 1998.*
45. Yurdakök M, Tunçbilek E, Kınık E, evik N. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres  zel Sayısı*, 1991; 299-370.
46. Neyzi Olcay, Ertuğrul Türkan. *Pediatri 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.*
47.  zkan H, Erdeve  , Kanmaz Kutman HG. *Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi. 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018.*

48. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. 2010;126(3):443.
49. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. 2010;304(4):419.
50. Gomella T L. Neonatology. Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 5Th Ed, USA:Appleton&Lange, 2004; 524-553
51. Halliday HL. Respiratory Distres Syndrome. In: Neonatal Respiratory Disorders. 2nd Ed. Greenough A, Milner AD, (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 2003; 247-271.
52. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. J Appl Physiol (1985). 1997 Oct;83(4):1307-17.
53. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. J Pediatr. 2001 Oct;139(4):478-86.
54. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, Ikegami M. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Aug 1;164(3):494-8.
55. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson S. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. Pediatrics. 2006 Feb;117(2):448-54.
56. Nitta K, Kobayashi T. Impairment of surfactant activity and ventilation by proteins in lung edema fluid. Respir Physiol. 1994 Jan;95(1):43-51.
57. Stocker J.T, Dehner L.P, Pediatric Pathology, second ed. V:1, Lippincott Williams&Wilkins, 2002 USA, p:445–48
58. Peppiatt I, Retrouvey M, Conran RM. Educational Case: Neonatal respiratory distress syndrome. Acad Pathol. 2024 Apr 8;11(2)
59. Smith DE, Otulakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E, O'Brodovich HM. Epithelial Na(+) channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1322-31.

60. Helve O, Pitkänen OM, Andersson S, O'Brodivich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1267-72.
61. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(3):190-6.
62. Goldsmith J, Karotkin E. *Assisted Ventilation of the Neonate*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2003; 140-152.
63. Yigit S. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. *Türk Neonataloji Derneği. Neonataloji*. Ankara .Ofset yayıncılık, 2004; 439-443.
64. Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic RDS of the newborn. *J Pediatrics* 1960;57:905-21.
65. Walther FJ. Surfactant therapy for neonatal lung disorders other than respiratory distress syndrome. In: Robertson B, Taeusch HW eds. *Surfactant Therapy for Lung Disease*. New York:Marcel Dekker;1995;461-15
66. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. *Respiratory Distress Syndrome*. Nelson Textbook of Pediatrics 19th editon W.B. Saunders Company, 2011; 578-580.
67. Gross I. Respiratory system. In:McMillan J. *Oski's Pediatrics*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 249-269.
68. Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Macdoneld TT. Early production of macrophage inflammatory protein -1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res*,1996; 40(3): 490-497.
69. Palabıyık F. Neonatal kazanılmış akciğer hastalıklarında görüntüleme. *Türk Radyoloji Derneği Seminerleri* 2021; 9: 348-362
70. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective cesareansection: cohort study. *BMJ* 2008; 336: 83-87.
71. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, Hallman M, Andersson S, Gissler M, Leipälä J, Tammela O, Häkkinen U; Perfect Preterm Infant Study Group. The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth-register study. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e257-63.

72. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301: 2225-2233.
73. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD 001058.
74. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Beta mimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD004352.
75. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001992.
76. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002255.
77. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004452.
78. Gross I, Ballard PL. Hormonal Therapy for Prevention of Respiratory Distress Syndrome. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders, 2004: 1069-1074.
79. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
80. Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, et al. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes: NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995;273(5):413-418. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consensus Statement* 2000; 17: 1-18.
81. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol*. 2001 Jul;98(1):144-50.
82. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):322- 335.

83. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454.
84. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-1196.
85. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 4: 878-881.
86. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006764.
87. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD003935.
88. Schmitz T, Doret-Dion M, Sentilhes L, Parant O, Claris O, Renesme L, et al. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 20;400(10352):592–604.
89. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):e102-e109.
90. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):1–18.
91. Robledo KP, Tarnow-Mordi WO, Rieger I, Suresh P, Martin A, Yeung C, Ghadge A, Liley HG, Osborn D, Morris J, Hague W, Kluckow M, Lui K, Soll R, Cruz M, Keech A, Kirby A, Simes J; APTS Childhood Follow-up Study collaborators. Effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in reducing death or major disability at 2 years corrected age among very preterm infants (APTS): a multicentre, randomised clinical trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Mar;6(3):150-157.

92. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics* 2006; 117: 93-98.
93. Arca G, Botet F, Palacio M, Carbonell-Estrany X. Timing of umbilical cord clamping: new thoughts on an old discussion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Nov;23(11):1274-85.
94. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003248.
95. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3-23.
96. Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. *Pediatr Res* 2009; 65: 375-380.
97. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr* 2006; 148: 585-589.
98. Saugstad OD. Oxygen saturations immediately after birth. *J Pediatr* 2006; 148: 569-570.
99. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008; 94: 176-182.
100. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. *Pediatrics* 2008; 121: 1083-1089.
101. Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, tePas AB, O'Donnell CP, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F87-F91.
102. Saugstad OD, Kapadia V, Oei JL. Oxygen in the first minutes of life in very preterm infants. *Neonatology.* 2021;118(2):218-24.
103. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Pullattayil AK, Thanigainathan S, Trevisanuto D, et al. Delivery room interventions for

- hypothermia in preterm neonates: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021 Sep 1;175(9)
104. McCarthy LK, Molloy EJ, Twomey AR, Murphy JF, O'Donnell CP. A randomized trial of exothermic mattresses for preterm newborns in polyethylene bags. *Pediatrics.* 2013 Jul; 132(1):e135–41.
 105. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation versus selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct;2007(4)
 106. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2
 107. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia Harker J, Jaramillo ML; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123: 137-142.
 108. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *NEJM* 1994; 331: 1051- 1055.
 109. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103
 110. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, Hodson A, James LS, Kitterman JA, Nielsen HC, Poirier TA, Truog WE, Wung J-T. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
 111. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001; 138: 198-204.

112. De Paoli AG, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F168-F172.
113. Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD002272.
114. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000143.
115. Donn SM, Sinha SK. Assisted Ventilation and its Complications. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1116-1140.
116. Harrison VC, Heese Hde V, Klein M. The significance of grunting in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1968; 41: 549-559.
117. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284: 1333-1340.
118. Davis PG, Morley CJ. Non-invasive Respiratory Support: An alternative to Mechanical Ventilation in Preterm infants. In: Bancalari E, ed. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia: Saunders, 2008: 361-376.
119. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospectivestudy. *J Pediatr* 2007; 150: 521-526.
120. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19): 1893-902.
121. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 11; 11(11):CD001145.
122. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in

- preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014 Dec; 165(6):1258–60.
123. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Low dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Jan; 117(1):75–83.
 124. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics*. 2007 Apr; 119(4):716–21.
 125. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of prophylaxis for early adrenal insufficiency using low-dose hydrocortisone in very preterm infants: an individual patient data meta-analysis. *J Pediatr*. 2019 Apr;207: 136–42.
 126. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, De Mauro SB, et al. Eunice Kennedy shriver national institute of child health and human development neonatal research network. Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2 year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):248– 63.
 127. Suresh GK, Soll RF J Jop. Overview of surfactant replacement trials. 2005;25(S2):S40.
 128. Bancalari E, Claire N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug;30(4):164-70.
 129. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1353-60.
 130. Davis P, Thorpe G, Roberts K, Schmidt R, Doyle B, Kirpalani LW, TIPP H investigators. Evaluating “old” definitions for the “new” bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*. 2002; 140:555-560.

131. Whitfield MF, Grunau RV, Holsti L. Extremely premature (< or = 800 g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Sep;77(2):F85-90.
132. Çoban A. Kronik akciğer hastalığı. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds) *Pediatri*, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 380-2
133. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
134. Mc Namara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. In: AIE, Freeman WR, editors. *Ophthalmology Clinics of North America New Developments in Retinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company.3, 1990; 413-442.
135. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 1988 Jul-Aug;33(1):1-16.
136. Pediatrics AAOBJ. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018; 142 (6): e20183061. 2019;143(3)
137. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 8;1(1)
138. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, Contant CF Jr, Steinkuller PG. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 1999 Aug;3(4):234-40.
139. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20183061.
140. Stoll BJ, Kliegman RM. Nervous system disorders. In “*Nelson Textbook of Pediatrics.*” (Ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 19th ed. W.B. Saunders Company, U.S.A.2011; 565-574.

141. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol*. 2002 Dec;29(4):745-63.
142. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix – intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Elsevier, Philadelphia; 2008.p.517–88.
143. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2)
144. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 866-879
145. May R, Machesky L. Phagocytosis and the act in cytoskeleton. *J Cell Sci* 2001; 114: 1061-1077
146. Salzet M, Tasiemski A, Cooper E. Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids. *Curr Pharm Des*. 2006;12(24):3043-50.
147. Zen K, Parkos C. Leucocyte epithelial interactions. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 557-564
148. Langermans J, Hazenbos W, vanFurth R. Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes. *J Immunol Methods* 1994; 174: 185-194
149. Pancer Z, Cooper M. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 497-518
150. Holtmeier W, Kabelitz D. Gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses. *Chem Immunol Allergy* 2005; 86: 151-183
151. Harty J, Tvinnereim A, White D. CD8+ T cell effector mechanism in resistance to infection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 275-308
152. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia . *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
153. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2002; 110: 36-41.
154. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *New Eng J Med* 1990;323:645-55.
155. Schrama AJ, Elferink JG, Hack CE, de Beaufort AJ, Berger HM, Walther FJ. Pulmonary secretory phospholipase A2 in infants with respiratory distress syndrome stimulates in vitro neutrophil migration. *Neonatology*. 2010;97(1):1-9.

156. Sarafidis K, Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, Taparkou A, Tsakalidis C, Tsandali C, Kremenopoulos G. Evidence of early systemic activation and transendothelial migration of neutrophils in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Mar;31(3):214-9.
157. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-72.
158. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Özçiçek A, Akbaş EM, ve ark. Platelet-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; 17: 391-396.
159. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 857-863
160. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato gastroenterology* 1994; 41: 471-476
161. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 869-875
162. Cakir U, Tugcu AU, Tayman C, Yildiz D. Evaluation of the Effectiveness of Systemic Inflammatory Indices in the Diagnosis of Respiratory Distress Syndrome in Preterm with Gestational Age of ≤ 32 Weeks. *Am J Perinatol.* 2023 Apr 17.
163. Assumani A, Nkodila A, Gini J, Wakamb G, Mutoba G, Sangwa K, Ngongo M, Wembonyama O, Luboya O. Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio in the prediction of systemic infection in normal newborns in Lubumbashi: Cross-sectional study. *J Pediatr Perinatol Child Health* 2022; 6 (2): 305-313
164. Bolat F, Haspolat NY, Bolat G, Şahin M. Simple Hematological Markers in Predicting the Severity of Transient Tachypnea of Newborn: New Wine in Old Bottles. *J Trop Pediatr.* 2021 Dec 8;67(6)
165. Jiang J, Mao Y, Zhou Q, Wu J. Neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio are early predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Medicine (Baltimore).* 2023 Sep 1;102(35)

166. Mısırlıoğlu M, Yıldızdaş D, Horoz ÖÖ, Ekinçi F, Haytoğlu Z, Aslan N. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Turk Thorac J.* 2021 Jul;22(4):274-278.
167. Zhang W, Wang Y, Li W, Wang G. The Association Between the Baseline and the Change in Neutrophil Lymphocyte Ratio and Short Term Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 14;8:636869.
168. Bano Mehdi K, Jehan S, Akhter M, Angez M, Nasir N. Utility of neutrophil to lymphocyte ratio to predict acute respiratory distress syndrome in COVID-19: short communication. *Ann Med Surg (Lond).* 2023 May 3;85(6):3232-3236.
169. Li W, Ai X, Ni Y, Ye Z, Liang Z. The association between the neutrophil lymphocyte ratio and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study. *Shock.* 2019;51(2):161–167.
170. Engle WA; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121: 419-432.
171. Carlo WA, Mc Donald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011; 306: 2348-2358.
172. Zhang H, Liu J, Liu T, Wang Y, Dai W. Antenatal maternal medication administration in preventing respiratory distress syndrome of premature infants: A network meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018 Oct;12(10):2480-2490.
173. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31:591–6.
174. von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol.* 2008;181:5183–8.
175. Sarejloo S, Khanzadeh S, Hosseini S, et al.. Role of the neutrophil to lymphocyte ratio in Guillain Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:3390831

176. Nguyen A, Nguyen A, Hsu TI, et al.. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of postoperative outcomes in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Diseases*. 2023;11:51.
177. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, Khanzadeh M, Quintin S, Dagra A, Peart R, Lucke-Wold B, Khanzadeh S. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023 Nov 28;23(1):837.
178. Brus F, van Oeveren W, Okken A, Oetomo SB. Number and activation of circulating polymorphonuclear leukocytes and platelets are associated with neonatal respiratory distress syndrome severity. *Pediatrics*. 1997 May;99(5):672-80.
179. Boskabadi H. Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine*. 2017;30(21):2551–2556.
180. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics International*. 2009;51(2):314–316.
181. Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Dec 21;2:90.
182. Yang JY, Cha J, Shim SY, Cho SJ, Park EA. The relationship between eosinophilia and bronchopulmonary dysplasia in premature infants at less than 34 weeks' gestation. *Korean J Pediatr*. 2014 Apr;57(4):171-7.
183. Broström EB, Katz-Salamon M, Lundahl J, Halldén G, Winbladh B. Eosinophil activation in preterm infants with lung disease. *Acta Paediatr*. 2007 Jan;96(1):23-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00002.x. PMID: 17187598.
184. Christensen RD, Baer VL, Gordon PV, Henry E, Whitaker C, Andres RL, Bennett ST. Reference ranges for lymphocyte counts of neonates: associations between abnormal counts and outcomes. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1165-72.
185. Beser Ozmen E, Kadioglu Simsek G, Ceran B, Canpolat FE, Kanmaz Kutman HG. The Effect of Antenatal Steroid Therapy on Early Inflammation Markers and Leukocyte Counts in Premature Infants. *Fetal Pediatr Pathol*. 2022 Apr;41(2):219-224.

186. Jaarsma AS, Braaksma MA, Geven WB, Van Oeveren W, Bambang-Oetomo S. Antenatal glucocorticoids attenuate activation of the inflammatory reaction and clotting in preterm lambs. *Biol Neonate*. 2004;85(2):82-9.
187. Schulz A, Raluy LP, Kolman JP, Koñnigs I, Trochimiuk M, Appl B, et al.. The inhibitory effect of curosurf and alveofact on the formation of neutrophil extracellular traps. *Front Immunol*. (2021) 11:582895.
188. Winkler C, Hohlfeld JM. Surfactant and allergic airway inflammation. *Swiss Med Wkly*. (2003) 143:w13818.
189. Perlman J, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff M, Aziz K, Guinsburg R, et al. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S204-41.
190. Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson O, Frisell T. Apgar score components at 5 minutes: risks and prediction of neonatal mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(4):328–337.
191. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):896-901.
192. Catlin E, Carpenter M, Brann B. The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr*. 1986;109(5):865–868.
193. Hegyi T, Carbone T, Anwar M. The Apgar score and its components in the preterm Infant. *Pediatrics*. 1998;101(1 pt 1):77–81.
194. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin Epidemiol*. 2009;1:45–53.
195. De Bernardo G, De Santis R, Giordano M, Sordino D, Buonocore G, Perrone S. Predict respiratory distress syndrome by umbilical cord blood gas analysis in newborns with reassuring Apgar score. *Ital J Pediatr*. 2020 Feb 12;46(1):20.
196. Liu S, Tong X. [The clinical comparative study of preterm respiratory distress syndrome and transient tachypnea of newborn]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015 Feb;53(2):104-8. Chinese.

197. Ganetzky RD, Cuddapah SR. Neonatal lactic acidosis: a diagnostic and therapeutic approach. *NeoReviews*. 2017;18(4):e217 e227.
198. Han-Yang C,, Blackwell SC, Chauhan SP. Association between apgar score at 5 minutes and adverse outcomes among Low-Risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(7):1344 1351.
199. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG*. 2012;119(7):824 831.
200. Allanson ER, Pattinson RC, Nathan EA, Dickinson JE. The introduction of umbilical cord lactate measurement and associated neonatal outcomes in a South African tertiary hospital labor ward. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(10):1272 1278.
201. Revathy SN. Routine measurements of cord arterial blood lactate levels in infants delivering at term and prediction of neonatal outcome. *Med J Malaysia*. 2016;. 71(3):131 133.
202. Westgren M, Divon M, Horal M.et al Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 19951731416–1422.
203. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S76-S87.
204. Temel MT, Coskun ME, Akbayram S, Demiryürek AT. Association between neutrophil/lymphocyte ratio with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(8):491-494.
205. Obata S, Matsumoto R, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a risk factor in treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Apr;261(4):951-957.
206. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28:275-281.

207. Okoye HC, Madu AJ, Korubo K, Efobi C, Eze OE, Obodo O, Okereke K, Ilechukwu G. Correlates of neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, and platelet/neutrophil ratios of neonates of women with hypertensive disease of pregnancy with neonatal birth outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2019 May;38(2):105-110.



EKLER

Ek 1. Olgu Rapor Formu

Olgu Rapor Formu

Olgu Sıra No:

Ad soyad :

Dosya No:

Telefon:

Doğum Tarihi:

Yatış Tarihi:

Sınıflama kriterleri

G1: Sürfaktan almayanlar

G2: Bir kez sürfaktan alanlar

G3: Birden fazla sürfaktan alanlar

Prenatal komplikasyon varlığı: Hipertansiyon/Diabet/MAS/Ablasyo plasenta/Plasenta anormallikleri/Sigara/EMR varlığı/ Kord anormallikleri /Fetal stres/Annenin kullandığı ilaçlar

Hastaların demografik özellikleri:

(Anne yaşı, Gestasyonel hafta, Cinsiyet, Doğum ağırlığı)

Hastaların doğum özellikleri ve doğumda resüsitasyon gereksinimleri:

(Doğum şekli: NSVY-C/S /Doğumda resüsitasyon : var-yok/ Uygulama : PBV gereksinimi, entübasyon, göğüs kompresyonu, ilaç kullanımı / APGAR skoru: 1, 5. Ve 10. Dk)

Entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı ve tipi : SIMV / PSV/ PTV / HFO / NSIMV?kaç gün?

İzlemde karşılaşılan sorunlar (Enfeksiyon: kültürde üreme varlığı-yokluğu/İnflamasyon belirteci: CRP /Kanama varlığı: Kranial ve batın USG/EKO bulguları)

İlk 24 saat içinde

- Tam kan sayımı: Hb, HTc, Beyaz küre, trombosit sayısı

Lökosit

ANS (Absolü nötrofil sayısı)

ALS (Absolü lenfosit sayısı)

NLR (Nötrofil/lenfosit oranı)

Eozinofil oranı

Monosit sayısı

MPV

RDW

Trombosit/lenfosit oranı

-PY: İ/T oranı

-CRP

İlk kan gazı verileri (ph/laktat/BE/HCO₃)

İlk 72 saat içinde veya eğer varsa 1. Ve 2.doz sürfaktan arasında alınan kan değerlerinin tekrarı ile karşılaştırılması

Sürfaktan kaçınıcı saatinde aldı? Hangi sürfaktan preparatı? Dozu: Kaç doz sürfaktan aldı? Dozları? Celestone yapılmış mı? Kürleri?

Ekokardiografi bulguları: PDA :

PDA tedavisi: IV Ibuprofen: po ibuprofen, iv parasetamol :

PDA tedavisi kaç kür:

Prognoz değerlendirmesi:

Kranial usg:

Kranial MRI:

Nöbet:

Varsa aldığı antikonvülzan :

ROP :

ROP tedavisi:

Transfüzyon ihtiyacı: Eritrosit , Trombosit , Taze donmuş plazma kaç defa (transfüzyon endikasyonu)

Ek 2. Etik Kurul Onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 20.07.2023-379486



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-379486
Konu : Kararlar

20.07.2023

Sayın Prof. Dr. Abdullah Barış AKCAN
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.07.2023 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 18 nolu karar aşağıda sunulmuştur. Bilgilerinize sunarım.

KARAR:18

Protokol No: 2023/144

Sorumlu Yürütücü: Prof.Dr. Abdullah BARIŞ AKCAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları** Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Abdullah BARIŞ AKCAN'ın " Prematüre doğan yenidoğanlarda nötrofil/lenfosit oranı ile respiratuvar distres sendromu arasındaki ilişki" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS48DFZEHH

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5740&eD=BS48DFZEHH&eS=379486>

Adres:ADÜ Merkez Kampüsü Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 220 4203 Faks:0256 220 4599
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Tuğba BOĞA
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.