

TC
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİKLERİ

KLİNİK ŞEFİ
Doç. Dr. Nejat AKSU

PRETERM BEBEKLERDE SURFAKTAN TEDAVİSİNİN PROGNOZ VE
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esra ARUN ÖZER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem KORKMAZ
İZMİR-2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin çalışmaları boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Esra A. Özer'e ve değerli hocam Doç. Dr. Nejat Aksu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tüm asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Işın Yaprak, Doç. Dr. Nejat Aksu ve Doç. Dr. Mehmet Helvacı'ya, bana her zaman ve her konuda destek olarak hep yanımda olan aileme ve sevgili arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ:.....	2
KISALTMALAR:.....	4
GİRİŞ VE AMAÇ:.....	5
GENEL BİLGİLER:.....	6-14
HASTALAR VE YÖNTEM:.....	15-16
BULGULAR:.....	17-18
TARTIŞMA:.....	19-24
SONUÇLAR:.....	25-26
ÖZET:.....	27
TABLolar:.....	28-34
KAYNAKLAR:.....	35-44

KISALTMALAR

RDS: Respiratuar distres sendromu

BPD: Bronkopulmoner displazi

NEK: Nekrotizan enterokolit

PDA: Patent duktus arteriozus

GM-CSF: Granulosit makrofaj stimüle edici faktör

PTC: Fosfotidilkolin

PTG: Fosfotidilgliserol

PTI: Fosfotidilinositol

PTE: Fosfotidiletonolamin

DPPC: Dipalmitoilfosfotidilkolin

SP-A: Surfaktan protein A

SP-B: Surfaktan protein B

SP-C: Surfaktan protein C

SP-D: Surfaktan protein D

TRH: Tirotropin Releasing Hormon

ACTH: Adrenokortikotropin Hormon

C-AMP: Siklik adenozin monofosfat

HELLP : Hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

EEG: Elektroensefalografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar distres sendromu (RDS) ya da diğer adıyla hyalen membran hastalığı pretermelerde en sık mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. Ancak son yıllarda yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler ile ekzojen surfaktan kullanımı sonucunda mortalite ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (1-3). RDS tanısı; takipne, retraksiyonlar, oda havasında siyanoz oluşması ve akciğer grafisinde yaygın retikuloglanduler görünüm ve hava bronkogramlarının görülmesiyle konur (4). RDS; doğum ağırlığı 500- 1500 gr arasındaki bebeklerin yaklaşık %50' sinde görülmektedir. Görülme sıklığı gebelik yaşı azaldıkça artmaktadır. RDS için prematüre doğum en önemli risk faktörü olmasına rağmen erkek cinsiyet, ırk, sezeryan doğum, aile öyküsünün olması ve maternal hastalıklar insidansı etkilemektedir. RDS' nin en temel nedeni endojen surfaktan yapımındaki yetersizliktir. Surfaktan sentezi 20. gebelik haftasında başlar ve 24. haftadan sonra hızla artar (3,5). Surfaktan eksikliği; küçük hava yollarının kollabe olmasına ve atelektaziye neden olur. RDS sırasında hava kaçağı sendromları, sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), renal ve kardiyak yetmezlikler, intraventriküler- periventriküler kanama, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi, kronik akciğer hastalığı ve nörogelişimsel sorunlar görülebilmektedir (2,3).

Preterm bebeklerde RDS tedavisinde ekzojen surfaktan kullanımı 1980'lerde başlamış, neonatal mortaliteyi ve RDS'ye bağlı hava kaçağı sendromları gibi morbiditeleri azalttığı gösterilmiştir (6,7). Surfaktan ile yapılan çok sayıda klinik çalışmada, surfaktanın RDS'li preterm bebeklerde mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı, pnömotoraksı önlemede etkili olduğu ve bronkopulmoner displazi insidansında da anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Buna karşılık, intrakraniyal kanama, nekrotizan enterokolit (NEK), patent ductus arteriosus , prematüre retinopatisi gibi preterm bebeklerdeki olası diğer morbiditeler yönü ile etkinliğinin olmadığı görüşü bulunmaktadır (5,8,9). Kullanılan surfaktan preparatları, ventilasyon yaklaşımı, hasta gruplarının farklılığı dolayısı ile konu ile ilgili çalışmalarda kanıtlar henüz net verilerden uzaktadır. Ayrıca surfaktan tedavisinin endikasyon sınırları ile ilgili tüm sorunlar henüz yanıtlanmamıştır.

Bu çalışmada, RDS tanısı ile Yenidoğan Ünitesine yatırılan ve surfaktan tedavisi alan çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde, surfaktan tedavisinin RDS'ye bağlı mortalite ve morbidite üzerine etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU

Hyalen membran hastalığı olarak da isimlendirilen respiratuar distres sendromu (RDS) akciğerlerde endojen surfaktan eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner maturasyon problemidir (10). RDS ve komplikasyonları prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu nedenle RDS'nin tanı ve tedavisi ile komplikasyonlarının iyi bilinmesi gerekmektedir (11-13). Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ve ventilatör tedavisi ile birlikte ekzojen surfaktan tedavisi kullanılması ile RDS mortalitesi %70'lerden %10-20'lere kadar indirilmiştir (14, 15).

İnsidans

RDS sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. RDS; 28 hafta ve daha küçük prematürelde %60-80, 28-32 hafta arasında %50, 32-36 hafta arasında %15-30 oranında görülür (4,5).

Fizyopatoloji

RDS'li bebeklerin akciğerleri makroskopik olarak kırmızı ve karaciğer kıvamında görülür. Mikroskopik olarak ise akciğerlerdeki ilk bulgu doğumdan sonra ilk yarım saat içinde ortaya çıkan epitelyum hücrelerin nekrozu ve hyalen membran oluşumudur. Difüz atelektazi ve yaygın interstisiyel ödem vardır. Hasarlanmış epitelyum artıkları ve kandan oluşan fibrinöz özellikteki eosinofilik membran nedeniyle RDS başlangıçta hyalen membran hastalığı olarak adlandırılmıştır. Ancak bu tanımın patolojik bir tanım olması ve nadir de olsa pnömoni gibi bazı akciğer hastalıklarında da görülebilmesi nedeniyle hastalığın respiratuar distres sendromu adıyla klinik olarak tanımlanması daha doğrudur (14-17). RDS'de bulgular hızla ilerler. Doğumdan sonra 10. saatte yaygın alveoler atelektazi, epitelyum ayrışması gözlenir. Dilate havayollarını saran hyalen membranlar belirgin hale gelir. Bebek yaşarsa 36-48 saat sonra epitelyum onarımı başlar. Alveol içinde surfaktan tespit edilir, hyalen membranlar fibrinoliz ve makrofajlar tarafından ortalama 7. günde ortadan kaldırılır (14,15). RDS; surfaktan eksikliği nedeniyle gelişen bir hastalıktır. Surfaktan sentezi; soğuk, hipovolemi, hipoksemi, asidoz, basınç ve volüm travmasından etkilenir. Sonuçta proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı ; alveoler epitelyumda zedelenme, endotel geçirgenliğinin artması yoluyla plazma proteinlerinin alveol

boşluğuna geçişine yol açar ve surfaktan sentezinde azalmaya sebep olur. Surfaktan eksikliği sonucunda fonksiyonel rezidüel kapasite azalır, ventilasyon-perfüzyon oranı bozulur ve sağdan sola şantlar oluşur. Bu şantlar foramen ovale, duktus arteriosus ve intrapulmoner düzeyde ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan hipoksemi; sistemik hipotansiyon, hipoperfüzyon, ve anaerobik glikoliz ile laktik asidozun da tabloya eklenmesine neden olur. Hipoksi ve asidoz sonucu pulmoner vazokonstrüksiyonun artması şantları daha da arttırarak kısır bir döngü meydana getirir. Sonuç olarak başta beyin, böbrek ve barsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda hasar meydana gelir (4,13,14,18,19).

Risk faktörleri

Prematürite: Özellikle 28 haftanın altında doğan bebeklerin hemen hemen tümünde RDS gelişirken genellikle matür surfaktan sentezinin başladığı 32-34. gesyasyon haftasından itibaren sıklığı belirgin azalır (4,18,16). Prematüre bebeklerin akciğer epitelyumları ince olduğu için alveoler alana protein sızıntısı daha fazla olur ve surfaktanı inaktive eder. Bu bebeklerde hipoksi, hipotansiyon, hipotermi de kapiller sızıntıyı arttırır ve surfaktan sentezini yavaşlatır (15,17,19).

Cinsiyet: Erkek bebeklerde RDS sıklığı kızlara göre 2 kat fazladır. Erkeklerde bulunan androjen fosfatidilgliserol yapımını geciktirirken , kızlardaki östrojen fosfatidilkolin yapımını ve salgılanmasını arttırır (15,17,19).

Doğum ağırlığı: Doğum ağırlığı azadıkça (özellikle 1500 gr. altı) RDS sıklığı artar.

Asfiksi: Perinatal asfiksiye maruz kalan bebeklerde RDS sıklığı artar. Asfiksi süresince akciğer perfüzyonu azalır ve pulmoner kapillerlerde iskemik hasar ortaya çıkar. Bu hücrelerin zedelenmesi sonucu alveol içine geçen proteinden zengin plazma proteinleri surfaktanı inhibe eder. Ayrıca asfiktik bebeklerde ventilasyon yeterli olmadığı için akciğer sıvısının geri emilimi gecikir ve surfaktanın salınımı azalır. Beşinci dakika apgar skoru < 5 ve eşit olan prematüre bebeklerde RDS nin 5. dakika apgar skoru >5 olanlara göre 2 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (15-17,19).

İnfeksiyon: İntrauterin enfeksiyonlar erken doğum eylemini başlatarak ve surfaktan sentezinin olgunlaşmasını inhibe ederek RDS sıklığını arttırır (20,21).

Maternal diyabet: Hiperinsülinemi; tip 2 epitel hücrelerin maturasyonunu azaltır. Böylece hem surfaktan sentezi hem de surfaktan içindeki sature fosfatidilkolin miktarı azalır. Bu durum özellikle kan şekeri regülasyonu iyi yapılamayan diabetik anne bebeklerinde belirgindir (15-17).

Çoğul doğum: İkiz gebeliklerde surfaktan sentezi kısmen artabilir. Ancak 2. bebekte görülen asfiksi riski nedeniyle RDS sıklığı arttığı saptanmıştır (16,21).

Göbek kordonunun klemplenme zamanı: Preterm bebeklerde kordonun erken klemplenmesiyle bebekte meydana gelen eritrosit kitlesinde azalma RDS riskini artırır (15,17,19).

Hipotermi: Hipotermik bebeklerde surfaktan işlevleri sorunlu olmaktadır. Ayrıca hipotermi sonucunda ortaya çıkan hipoksi ve asidoz surfaktan sentezini azaltır. Hayvan çalışmalarında hipoterminin pulmoner hipertansiyona neden olarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir (15-17).

Sezeryan doğum: Doğum eyleminin başlaması ile fetal akciğer sıvısının yapımı azalır ve beta adrenerjik uyarı ile surfaktan yapımı artar. Bu nedenle doğum eylemi başlamadan yapılan sezeryan ile doğan bebeklerde RDS daha sık görülür. Ayrıca vajinal doğum sırasında fetal akciğer sıvısının göğüs kompresyonu ile dışarı atılması bu bebekleri RDS den korumaktadır (15,17).

Genetik faktörler: Konjenital SP-B eksikliğinde heterozigotlarda akciğer işlevi etkilenmezken, homozigot olgularda şiddetli RDS ve ölüm görülür. Alveoler proteinozis olarak da adlandırılan bu genetik hastalık en sık 121 ins 2 mutasyonu olmak üzere 6 farklı allelin yol açtığı bir mutasyon nedeni ile oluşur (22,23).

Klinik bulgular ve tanı

RDS'li bir bebekte bulgular doğumdan sonraki ilk 4 saate saate ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden taşipne, burun kanadı solunumu, interkostal-subkostal çekilmeler , siyanoz ve ekspirasyon sırasında inleme olarak tanımlanmaktadır (24). Hastalar sıkıntılı ve genel olarak siyanoze görünümündedirler. Bebek sıklıkla kurbağa pozisyonunda ve hipotoniktir. Genellikle kapiller duvarlardan sızıntıya bağlı olan periferik ödem gözlenir. Akciğer oskültasyonunda en önemli bulgu akciğer havalanmasında azalmaya bağlı solunum seslerinde azalmadır. Tanıda akciğer grafisinde her iki akciğerde yaygın ince retikulo granuler patern ve hava bronkogramları görülmesi önemlidir. Ağır vakalarda tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak kalp- akciğer sınırının ayırtedilemediği 'buzlu cam' görüntüsü ortaya çıkar (15,17). Akciğer grafisi solunum sıkıntısına yol açan; pnömoni (özellikle grup B streptokok pnömonisi), yenidoğanın geçici taşipnesi, pnömotoraks, konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalıklar gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısının yapılmasında önemlidir . Solunum sıkıntısı olan bir bebekte RDS tanısı

premature doğum ile birlikte belirtilen klinik bulgular, solunum sıkıntısı yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve tipik radyolojik bulguların eşliğinde konulmaktadır (4,16,18).

Tedavi

RDS tedavisinde surfaktan ve ventilatör tedavilerinin yanında genel destekleyici tedavilerin uygulanması en önemli basamaklardır (4,6,11). Surfactan tedavisi ile fonksiyonel rezidüel kapasite artar ve ventilasyon/perfüzyon dengesi düzelir. Ayrıca yenidoğanların oksijenizasyonunda hızlı bir iyileşme ve ventilatör desteğinde azalma gözlenir. Solunum desteği RDS'li yenidoğanlarda temel destek tedavilerinden biridir. Solunum desteği alveoler kollapsı önleyerek ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak ventilasyon/perfüzyon dengesini düzeltir. Akciğer parenkimine zarar vermemek ve komplikasyonlara yol açmamak için oksijenasyonun sağlandığı en düşük basınç ve oksijen konsantrasyonu ile solunum desteği yapılır. Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon yenidoğanda en sık kullanılan konvansiyonel ventilasyon yöntemidir. Yapılan son çalışmalarda oldukça düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NCPAP uygulamasının RDS'de ilk basamak olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (25,26). RDS li bebeklere yeterli sıvı ve beslenme desteğinin sağlanması çok önemlidir. Bu nedenle total parenteral beslenme mümkün olduğunca erken başlanmalı , yeterli kalori ve protein verilmelidir. RDS'nin klinik ve radyolojik olarak pnömoniden ayrımı zor olduğundan her hastaya kan kültürü alınarak antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Komplikasyonlar ve prognoz

RDS'nin en önemli komplikasyonları pulmoner hava kaçağı, patent duktus arteriozus, intraventriküler kanama, infeksiyon, nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığıdır. RDS'li bebeklerde prognoz RDS'nin kendisinden çok prematürelığe ve komplikasyonlarına bağlıdır. Premature doğan bebeklerin 2. yıl sonundaki motor- mental gelişimleri doğum ağırlığı ve gestasyon yaşıyla orantılıdır (4,16,18).

RDS 'den koruyucu faktörler ve önlem

RDS'den korunmanın en iyi yolu prematür doğumların önlenmesidir. Bu nedenle preterm doğum riski olan olgularda tokolitik ajanlarla gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken anneye fetusun surfaktan sistemini olgunlaştıran ilaçlar verilmelidir. Steroidlerin doğumdan 24-48 saat önce anneye uygulanmasının RDS sıklığı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Steroidler akciğer fibroblastlarından Fibroblast Pnömosit Faktör salınımını artırarak tip2 pnömositlerden surfaktan fosfolipidlerinin sentezini artırır. Ayrıca SP-A, SP-B, SP-C gen ekspresyonunu da uyarak

surfaktan proteinlerini de artırır. Kortikosteroidlerin 32-34. gebelik haftalarında daha etkili oldukları bildirilmiştir. Dekzametazon ve betametazon plasentadan geçişi iyi olan kortikosteroidler olmalarına rağmen dekzametazonun kistik veriventrüküler lökomalazi sıklığını artırması nedeniyle günümüzde artık önerilmemektedir. Günümüzde önerilen standart tedavi 12 mg betametazon 12 saat arayla 2 doz intramüsküler anneye uygulanmasıdır (15,17). Metaanalizlerde 24-34. gebelik haftaları arasında yapılan antenatal steroidin prematür doğan bebeği %50 oranında RDS'den koruduğu gösterilmiştir (27,28). RDS' nin önlenmesinde henüz çalışmalar devam eden ancak olumlu sonuçlar alınan bir ilaç da Tirotropin Releasing Hormon (TRH)'dır. TRH'ın tip 2 pnömositler üzerinde beta adrenerjik reseptör sayısını artırarak etkili olduğu düşünülmektedir (15,17). Perinatal asfiksiye maruz kalan bebeklerde RDS sıklığı ve derecesi artar. Bu nedenle asfiksi mutlaka önlenmeli ve gerekirse sezeryan ile bebek doğurtulmalıdır. Ancak henüz kontrollü randomize yeterli çalışma olmadığından sadece prematürelilik nedeniyle rutin sezeryan tartışmalıdır (16). Doğum öncesi antenatal takiplerin düzenli yapılmasıyla yüksek riskli gebeler belirlenmeli, doğum sonrasında başarılı resusitasyon, asit-baz ve elektrolit dengesinin korunmasıyla asfiksi riski azaltılmaya çalışılmalıdır.

SURFAKTAN

Surfaktan alveollerdeki tip 2 epitel hücreler tarafından sentezlenen , fiziksel olarak deterjan özelliğinde olan lipoprotein yapıda yüzey aktif bir materyaldir. Surfaktan sentezi 22. gebelik haftasında başlar ve 24. haftadan sonra hızla artar. Yapısı %90 lipid, % 10 serumda bulunmayan surfaktan proteinlerinden oluşur. Lipidlerin %70-80'ini fosfolipidler, %10'unu çoğu kolesterol olan nötral lipidler oluşturmaktadır. Fosfolipidlerin %80' i fosfotidilkolin (PTC), %8-12'si fosfotidilgliserol (PTG), fosfotidilinositol (PTI) , fosfotidiletanolamindir (PTE). Fosfotidilkolinin %50-55'i iki yağ asidi zinciri ile satüre olarak surfaktanın en aktif yüzey komponenti olan dipalmitoilfosfatidilkolini (DPPC) oluşturur. Ansatüre fosfotidilkolinler , diğer lipid bileşimleri ve hidrofobik surfaktan proteinleri DPPC'nin yüzey absorpsiyonunu hızlandırır. Surfaktan fosfolipidleri ; tip 2 pnömatositlerin endoplazmik retikulumunda glukoz, yağ asidi ve kolinden sentezlenir. İlk olarak fosfotidik asid sentezlenir ve kolin ile birleşerek fosfolipidlerin %80'ini oluşturan fosfotidilkolini oluşturur. Akciğerde surfaktan sentezi başladığında başlıca asidik fosfolipid fosfotidilinositoldür. Matürasyon arttıkça yerini fosfotidilgliserol alır. Bu nedenle fosfotidilgliserolün amniyon sıvısındaki miktarı akciğer matürasyonunun belirlenmesi için kullanılır. Yenidoğan bebekte PTG ve PTI oranları birbirine yakındır. PTG akciğer

maturasyonunun göstergesi olmasına rağmen normal surfaktan fonksiyonu için gerekli değildir (1,17,28-30). Surfaktan endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra golgi cisimciklerine transport edilir ve buradan çeşitli uyarıların etkisi ile küçük veziküllerin oluşturduğu lameller cisimcikler halinde sekrete edilir. Tübüler myelin fosfolipid kompleksi olarak da adlandırılan bu form alveolde ince bir tabaka oluşturur ve yüzey gerilimini düzenler (31,32). Bu tabakanın basınca uğraması ile küçük veziküller şeklinde ayrılan surfaktan parçaları tip 2 epitel hücrelerince tekrar alınır ve döngüye katılır. Az bir kısmı da alveoler makrofajlar tarafından alınarak yıkıma uğrar. Bu olay Granulosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) kontrolü altında düzenlenir. GM-CSF gen delesyonu varlığında surfaktan birikimi olur ve pulmoner alveoler proteinozis ortaya çıkar (33-36). İmmatür akciğerde surfaktan metabolizması farklıdır. Fetal akciğerde gebeliğin son 3 ayında büyük miktarda DPPC birikir. Doğumdan sonra matür bebekte alveoler surfaktan miktarı erişkine göre 10 kat fazladır. Yenidoğanda surfaktan sentezi ve endoplazmik retikulumdan golgi cisimciğine hareketi çok yavaş, sekresyonu hızlı, klirensi yavaş ve geri dönüşümü daha hızlıdır. Zamanında doğan bir bebekte geniş bir surfaktan havuzu (100 mg/kg) vardır ve akciğerde daha az makrofaj olmasına bağlı olarak katabolizması da yavaşlamıştır. RDS'li bir bebekte ise 2-10 mg/kg surfaktan bulunmaktadır ve bu erişkin miktarı kadardır (1,17,21,37,38). Surfaktan sentezi alveoler tip 2 hücrelerin morfolojik ve biyokimyasal farklılaşmasına bağlıdır. Mezenkimal ve epitelyal hücreler arasındaki ilişki ve parakrin faktörler farklılaşmayı etkileyen faktörlerdendir. Kortikosteroidler; fibroblastlarda sentezlenen fibroblast pnömosit faktör aracılığı ile hem surfaktan sentezinde hem de akciğer maturasyonunda rol oynamaktadırlar. Steroidler aynı zamanda adenilat siklaz enziminin stimülasyonu ve fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu ile PTC yapımını arttırmaları (1,17,28). Tiroid hormonları, östrojen, prolaktin, epidermal büyüme faktörü ve beta adrenerjik ajanlar da pulmoner maturasyonda rol alırlar. Doğum eylemi surfaktan sentezini arttıran en önemli faktördür. Eylem sırasında salınan beta adrenerjikler tip 2 hücrelerde adenilat siklazı stimüle, fosfodiesterazı inhibe ederler. Böylece c-AMP yapımını arttırarak surfaktan yapımı ve sekresyonunu arttırmaları. Doğum eylemi alveoler sıvının emilimini arttırarak surfaktanın daha iyi fonksiyon görmesini sağlar. Ayrıca c-AMP'yi stimüle eden tiroksin; Tirotropin Releasing Hormon (TRH), Adrenokortikotropin Hormon (ACTH), prostoglandin E sekresyonu stimüle ederken hiperglisemi ve hiperinsülinemi surfaktan fosfolipidlerinin salınımını engeller (4,31-33). Surfaktanın niceliksel ve niteliksel anormalliği RDS patogeneğinde rol oynar. Surfaktanın ana görevi; alveolleri

stabilize ederek yüzey gerilimini azaltmak ve atelektaziyi önlemektir. Sürfaktan yokluğunda, akciğerde yüzey gerilimi yaklaşık 70mN/m iken, surfaktan bu gerilimi yaklaşık 1 Mn/M'ye indirir. Sürfaktan ayrıca endotelyal ve epitelyal hasara karşı akciğerleri korur ve makrofajların fagositozunu stimüle ederek enfeksiyona karşı direnç sağlar (4,31,32). Sürfaktan proteinleri (SP); surfaktan protein A (SP-A), surfaktan protein B (SP-B), surfaktan protein C (SP-C) ve surfaktan proteini D (SP-D) olmak üzere 4 tiptir:

Surfaktan protein A: 10 kromozomda kodlanan (10q22-q23.1), suda eriyebilen, kollejen tip lektin (kollektin) yapısında 248 aminoasitten oluşan büyük bir proteindir (34). SP-A; tip 2 hücrelerde sentezlenip lameller cisimciklerdeki fosfolipidler ile birlikte sekrete edilir. SP-A surfaktanın tübüler myelin formasyonu için gereklidir ve surfaktan metabolizmasını düzenler. Karbonhidrat bağlama özelliği ve C1q'ya benzer yapıda olması sebebiyle grup B streptokok, stafilokok aureus, herpes simplex tip 1 gibi pek çok patojen ajana bağlanarak, bunların makrofajlarca fagosit edilmelerini ve hava yolundan temizlenmelerini sağlar (22,31,33,39). SP-A ayrıca bazı nötrofil işlevlerini baskılar ve akciğerde genel inflamatuvar cevabı düzenleyerek aşırı inflamatuvar cevap oluşumunu engeller. Farelerde SP-A eksikliği surfaktan metabolizması ve fonksiyonunu bozmaz ancak bakteri ve viruslerin öldürülmesinde azalma olur ve enfeksiyon hızla sistemik enfeksiyon haline geçebilir. Ayrıca SP-A eksikliğinin kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (22,39,40).

Surfaktan protein B: SP-B 2. kromozomda kodlanan, suda erimeyen, 79 aminoasitten oluşan küçük bir peptiddir (34). Birbirine benzeyen iki polipeptid zincirinden oluşan SP-B bu özelliği ile lipid tabakalarının birbirine iyice tutunmasını sağlar. Tüm surfaktanın yaklaşık %2-4 kadarını oluşturur. SP-B ekspresyonu tip 2 epitel hücrelerinden olur. SPA-A ile birlikte tübüler myelin yapısına girer ve yüzey gerilimini azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. SP-B eksikliğinde pnömositlerde lameller surfaktan yapılamaz ve alveol içinde SP-C yapımı tamamlanamaz (22,23,33). SP-B şifreleyen gende mutasyonlar, delesyon veya insersiyon olması nedeniyle SP-B eksikliği olanlarda şiddetli RDS ve ölüm görülür. İnsanlarda SP-B eksikliğine bağlı ilk ölümcül RDS vakası Noguee ve arkadaşları tarafından 1993'de tanımlanmıştır (41). O tarihten sonra şiddetli neonatal RDS'ye neden olan 27'den fazla otozomal resesif kalıtılan mutasyon (75 bebekte) tanımlanmıştır (42,43). Sürfaktan protein B eksikliği olan vakaların üçte ikisinden 121 ins 2 mutasyonu sorumludur. Bunlarda ekson 4'de translokasyon durduğu için anormal yapıda pro SP-B yapılmakta ve SP-B yapılamamaktadır. Sürfaktan protein gen

mutasyonları daha hafif klinik tablolara da neden olabilir. Olgun SP-B insanda hamileliğin 31-33. Gestasyonel haftasından önce amniotik sıvıda bulunmaz. Zamanında doğmuş bazı bebeklerde görülen RDS olgularında SP-B eksikliği gösterilmiştir. Bunlarda SP-B aktivitesi azalmış olsa da bulguların ağırlığını engelleyecek yada geç çıkmalarına neden olabilecek düzeydedir. Doğumda akciğer işlevlerinin yeterli olabilmesi için normalin %20-25'i kadar SP-B gerekiyken normalin %8-10'u kadar SP-B yapabilen bebeklerin yaşamaları mümkün olabilmektedir (44-46).

Surfaktan protein C: SP-C; 8. kromozomda kodlanan, 35 aminoastten oluşan, suda erimeyen küçük bir proteindir (34). Yapımı için SP-B'nin varlığı gerekir. SP-B eksikliğinin aksine SP-C eksikliğinde RDS tablosu gelişmez. Surfaktan stabilitesi ve dağılımının sağlanmasında rol oynadığı , viskoelastisiteyi düzenlediği düşünülmektedir. SP-C geninde 25'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ancak bugüne kadar SP-C geninin her iki allelinde SP-C eksikliği yapan bir mutasyon, dolayısıyla tam SP-C eksikliği olan insan tanımlanmamıştır (22,31,33).

Surfaktan protein D: 10. kromozomda SP-A genine yakın bir bölgede kodlanan, 355 aminoasidi olan bir proteindir (33,34).Yapısal olarak SP-A'ya benzer. Tip 2 pnömosit ve klara hücrelerinde bulunur. SP-D düzeyi gebeliğin geç dönemlerinde artar. Karbonhidrat moleküllerine bağlanarak makrofajların opsonizasyon ve fagositozunu arttırır. Konjenital SP-D eksikliği olan farelerde doğumda solunum sıkıntısı görülmez. Farelerde SP-D eksikliğinde surfaktan lipid havuzunda artma, amfizem gözlenir ve akciğer enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artar (31,33,48). İnsanlarda bu güne kadar SP-D eksikliği ve SP-D geninde mutasyon tanımlanmamıştır (47). Surfaktan replasman tedavisi ile ilk denemeler 1960'lı yılların ortalarında başlamakla birlikte RDS tedavisinde ilk başarılı insan çalışması 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (49). Bu çalışmanın ardından birçok insan ve hayvan çalışması yayınlanmıştır. Çalışmalar sonucunda FDA yenidoğanda surfaktan kullanımını onaylamıştır. Yapılan çalışmalarda ekzojen surfaktanın akciğer kompliansını geliştirdiği, oksijen ihtiyacını azalttığı, oksijenasyonu arttırdığı, pulmoner hava kaçağı riskini azalttığı ve yaşam şansını arttırdığı fakat etkinliğinin değişik olduğu gösterilmiştir (50,51). Bugün kullanılan surfaktan preparatları doğal, yapay, modifiye olmak üzere 3 tiptir. Doğal surfaktan ekstreleri; sığır, domuz ve insanlardan elde edilmektedir. İnsanlardan elde edilen surfaktan SP-A, SP-B, SP-C içerirken hayvanlardan elde edilen preparatlar sadece SP-B ve SP-C içerir. Hayvanlardan elde edilen preparatlara fosfolipid ve yüzey aktif maddeler eklenerek modifiye preparatlar geliştirilmiştir. Doğal ve yapay surfaktanları yakın dönemde karşılaştıran çalışmalarda doğal surfaktanlar daha etkili ve ucuz

bulunmuştur (52-55). Yine 1975-2000 yılları arasında yapılmış, doğal ve yapay surfaktan preparatlarını karşılaştıran 11 randomize çalışmanın incelendiği 2 metaanalizde doğal surfaktanların oksijenasyon ve akciğer kompliansında daha hızlı düzelme sağladığı, mortalite ve pnömotoraks risklerinde belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (56,57). Bu preparatlar RDS tedavisinde iki şekilde kullanılmaktadır:

1- Proflaktik amaçlı: RDS riski taşıyan 26 haftanın altı veya 1000 gr. altı ve amniotik sıvıda lesitin/ sfingomyelin <2 olan prematüre bebeklere doğumdan sonra 30 dakika içinde

2-Kurtarma amaçlı: Klinik ve radyolojik olarak RDS tanısı alan ve ventilasyondaki bebeklerde , $FiO_2 > 0.5$, arteriyel/alveoler O_2 basınç oranı <0.22, hava yollarındaki ortalama basınç (MAP)>8 cm H₂O ise kullanılır.

Proflaktik tedavide akciğerde mekanik ventilatöre bağlı volüm travma ve oksijenlen bağlı oksitraymanın daha az olduğu bildirilmiştir (4,58,59). Kurtarma tedavisi ile ise (postnatal 2-8 saat) surfaktanın gereksiz kullanımı azalmakta fakat bazı bebeklerin tedavi şansı da azalmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli prematüre bebeklere (<26 hafta tüm bebekler, 27-29 hafta gebelik yaşına sahip erkek ve anneye antenatal steroid uygulanmamış bebekler) erken kurtarma tedavisi (postnatal 2 saatten önce) denenmiş ve proflaktik uygulamalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Böylece yüksek riskli bebekler için erken kurtarma tedavisi genel olarak benimsenmiştir. Ancak bu konuda da kesin bir görüş birliği yoktur (58-60).

Surfaktan tedavisinin yan etkileri: Surfaktan uygulanan bebeklerde geçici olarak ortalama kan basıncında ve serebral kan akımında önce azalma sonra da artma olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler surfaktanın fazla volümde ve hızlı verilmesiyle ilişkili olabilir. Surfaktan verilirken geçici olarak oksijen saturasyonunda düşme, bradikardi, reflü ve hava yolunda obstruksiyon görülebilir. Surfaktan tedavisi sonrasında pulmoner kanama oranında artış olduğu bildirilmiş ve bunun duktus aracılığıyla sol-sağ şantın artmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu etki geçici olup yapılan ekokardiyografik çalışmalarda patent duktus arteriozus insidansında artış gösterilememiştir (4,61).

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Grubunun Oluşturulması :

Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmada, TC Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Yenidoğan Ünitesine Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde respiratuar distres sendromu tanısı ile yatırılan, doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan 32 hafta ve altı preterm bebeklerden klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine göre surfaktan eksikliği nedeni ile eksojen surfaktan tedavisi almış olgular çalışma grubunu oluşturmuştur. PDA dışında konjenital kalp hastalığı saptanan olgular, major konjenital anomalisi olan bebekler, postnatal 24. saatinden sonra Yenidoğan Ünitesi'ne yatırılan olgular ve metabolik hastalık saptanan yenidoğanlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması :

Hastaların hastaneye yatış ve izlem dosyalarından antenatal ve perinatal döneme ait öyküleri, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, doğumda uygulanan canlandırma işlemleri kaydedildi. Hasta dosyalarından, yatışı sırasında respiratuar distres sendromuna bağlı komplikasyonlar açısından izlemleri kaydedildi.

Olguların yatışı sırasında çekilen akciğer grafileri RDS açısından Bomsel kriterlerine göre 4 grupta değerlendirilmiştir :

Evre I : Yalnızca kardiyotimik sınırda görülen hava bronkogramları ve çok ince granüler patern, kalp sınırlarının belirgin şekilde seçilebilmesi.

Evre II : Tipik generalize retikülogranüler patern ile birlikte havalanma kaybına bağlı olarak akciğerlerin tamamında hafif dansite artışının olması.

Evre III : Çok sayıda retikülogranüler opasitenin biraraya gelmesi ile tüm akciğerlerde yoğun bir dansite artışı ve hava bronkogramlarının çok fazla olması.

Evre IV : Hava bronkogramlarının olmaması ve akciğerin tam opasifikasyonu, kalp sınırlarının silinmesi (buzlu cam görünümü).

Surfaktan tedavisi alan hastaların surfaktan doz sayısı ve aralıkları, postekstübasyon atelektazi, hava kaçağı komplikasyonlarının varlığı, sepsis ve pnömoni sıklığı, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, intrakraniyal kanama saptanma durumu kaydedildi.

Surfaktan tedavisi sonrasında RDS nedeni ile kaybedilen olgular ile yaşıyan hastalar yukarıda sayılan parametreler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 9.0 bilgisayar programında bağımsız örnekler t-testi ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu testler ile anlamlı bulunan parametreler arasında çok değişkenli analiz için lojistik regresyon testi uygulandı.



BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Servisi'nde respiratuar distres sendromu tanısı ile yatırılıp eksojen surfaktan tedavisi almış olan toplam 137 preterm bebek dahil edilmiştir. Çalışmada yer alan bebeklerin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama gebelik yaşları 27.5 ± 2.4 hafta olup, ortalama doğum ağırlığı 1020 ± 264 gram idi. Toplam 137 olgunun 61 (%44.5)'i kız, 76 (%55.4)'sı erkek olup, çoğunluğu normal sezeryanla doğmuştur (%51.1). Hastaların %93.4'i (128 olgu) gebelik yaşına uygun gelişim göstermekte iken gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı olan vakalar çalışma grubunun %5.1'ini oluşturmaktadır. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 17 (%12.4)'si yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerdir. İkiz gebelik oranı %28.5, üçüz gebelik oranı %2.2 olarak saptanmıştır. Çalışma grubu olgularının ortalama yatış süresi 19.4 ± 23.6 gün olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2'de çalışma grubunu oluşturan 137 olguya ait perinatal risk faktörleri irdelenmiştir. Çalışma grubu olgularında perinatal asfiksi sıklığı %40.9 (56 hasta) olarak tespit edilmiştir. Hastaların 23 (%16.7)'ünde erken membran rüptürü, 9 (%6.6)'unda maternal diabet, 16 (%11.7)'sında gebeliğe bağlı hipertansiyon, 3 (%2.2)'ünde HELLP sendromu, 8 (%5.8)'inde gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, 18 (%13.1)'inde preeklampsi, 8 (%5.8)'inde plasental patoloji varlığı mevcuttur. Çalışma grubu olgularının %54.7'si antenatal steroid, %22.6'sı antenatal antibiyotik almıştır. Olguların %48.9'una doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon, ile resusitasyon uygulanırken, %36.5'i entübe edilmiş, %5.1'ine canlandırma işlemi sırasında ilaç da uygulanması gerekmiştir.

Çalışma grubu olgularının respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları bakımından değerlendirilmesi Tablo 3'de özetlenmiştir. Radyolojik değerlendirmeye göre hastaların büyük bir bölümünde Evre 3 RDS bulguları saptanmıştır (%63.5). Hastaların %67.9'u tek doz surfaktan tedavisi almıştır. Hastalarda postekstubasyon atelektazi gelişme sıklığı %7.3, apne %18.2, pnömotoraks %5.8, bronkopulmoner displazi %4.4, nekrotizan enterokolit %5.8, intrakraniyal kanama %6.6, sepsis %27, pnömoni %13.9 olarak bulunmuştur. Olguların 22 (%16.1)'sinde PDA saptanmıştır.

Çalışma grubunda RDS nedeniyle kaybedilen 51 olgunun demografik özelliklerinin yaşayan olgularla karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında gebelik yaşı,

doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli ve hastanede yatış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kaybedilen olguların büyük bir çoğunluğunun 28. gebelik haftasından daha küçük preterm bebekler olduğu ve sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunduğu tespit edilmiştir ($p=0.000$). Gruplar arasında anne ve baba yaşı, çoğul gebelik ve yardımcı üreme tekniği ile gerçekleşmiş gebelik oranı ve gebelik yaşına göre doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 5’de RDS nedeniyle kaybedilen olguların yaşayan olgularla risk faktörleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması verilmiştir. Gruplar arasında perinatal asfiksi, erken membran rüptürü, maternal diyabet, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi, HELLP sendromu, plasental patoloji varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yaşayan hasta grubunda antenatal steroid uygulaması, kaybedilen hasta grubuna göre daha fazla olmakla birlikte bu oran gruplar arasında anlamlı istatistiksel farka yol açmamıştır ($p=0.74$). Antenatal antibiyotik kullanımı açısından da gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Kaybedilen hastaların tamamına doğumda canlandırma uygulandığı, entübasyon ve ilaç kullanım oranının kaybedilen olgularda daha fazla olduğu görülmüştür. Doğumda canlandırma uygulamaları bakımından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir.

Respiratuar distres sendromuna bağlı kaybedilen olgular ile yaşayan hastalar komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında radyolojik skrolama, surfaktan doz sayısı, postekstübasyon atelektazi, pnömotoraks, intrakraniyal kanama sıklığı bakımından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmazken apne, nekrotizan enterokolit, sepsis, pnömoni ve PDA sıklığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Bronkopulmoner displazili 6 olgunun tamamı yaşayan hasta grubunda olup gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık tespit edilmiştir (Tablo 6). Çok değişkenli logistik regresyon analizinde RDS’li hastalarda doğum ağırlığının sağ kalım belirleyici bağımsız faktör olduğu görülmüştür ($p=0.004$, risk faktörü 8.1).

TARTIŞMA

Respiratuar distres sendromu, prematüre bebeklerde en sık mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklardan biridir. Görülme sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. RDS olan vakaların akciğerlerinde surfaktanın az olduğunun gösterilmesinden sonra, hastalığın görülme sıklığının akciğerin olgunlaşması ile ilgili olması, çalışmaları bu konu üzerine yoğunlaşmıştır. Son yıllarda RDS sonuçlarında olan düzelme en çok farmakolojik olarak akciğer olgunlaşma indüksiyonu yapılması ve surfaktan tedavisinin kullanıma girmesi ile olmuştur. Surfaktan tedavisinin 1980’lerde kullanıma girmesinden itibaren günümüze dek, çeşitli hayvan deneyleri ve insan klinik çalışmaları ile surfaktan tedavisinin etkinliği, farklı surfaktan preparatlarının göreceli etkinliği, surfaktan uygulamasının en uygun zamanı, dozu, uygulama yöntemi, olumsuz etkileri ve RDS dışı durumlardaki uygulama alanları gibi değişik yönlerini araştıran pek çok çalışma yürütülmüştür. Eksojen surfaktan tedavisi günümüzde RDS’li preterm bebeklerin tedavisinin standart bir parçası haline gelmiştir. Ancak surfaktanın en uygun kullanımının belirlenmesi amacıyla araştırmalar sürdürülmektedir.

Eksojen surfaktan tedavisi için günümüzde esas olarak hayvan kaynaklarından elde edilen doğal ve yapay olmak üzere iki çeşit surfaktan bulunmaktadır. Çalışma grubunda yer alan hastaların yatış süresi sırasında ülkemizde ticari olarak bulunan tek surfaktan preparatı beractant (Survanta®) olması dolayısı ile tüm hastalarımıza beractant tedavisi uygulanmıştır.

Surfaktan tedavisi, profilaktik ve kurtarma tedavisi olarak iki şekilde uygulanmaktadır. İki tedavi şeklini karşılaştıran çalışmalarda surfaktanın profilaktik uygulamasının kurtarma tedavisine göre mortalite ve ortak sonuç olarak kronik akciğer hastalığı gelişme riskinde anlamlı azalmaya yol açtığı görülmüştür (59,60,62,63). Bu çalışmalarda profilaktik surfaktan doğumdan sonraki ilk 15-30 dakika içinde, kurtarma tedavisinde ise 1.5 ila 7.4 saatleri arasında uygulanmıştır. Profilaktik tedavi almayan ve RDS gelişen prematüre bebeklerde surfaktanın ilk dozunun mümkün olan en kısa sürede verilmesi gerekmektedir. Kanıtlanmış RDS’nin kurtarma tedavisinde surfaktanın geç ve erken verilmesinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizi, erken uygulama ile pnömotoraks, pulmoner intersisyel amfizem, kronik akciğer hastalığı ve mortalite riskinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Kurtarma tedavisinde surfaktanın hayatın ilk iki saati içinde verilmesi erken uygulama olarak tanımlanmaktadır (62-65). Hastanemiz bünyesinde Kadın-Doğum Kliniğinin bulunmaması, servise alınan tüm bebeklerin

hastane dışı sevkle olması, kliniğimizin bölge eğitim ve araştırma hastanesi olması nedeni ile il dışından sevkle bebeklerin de sıklıkla kliniğimize yatırılması nedeni ile hasta grubumuza profilaktik ve erken surfaktan uygulaması yapılamamış, tüm hastalarımız geç kurtarma tedavisi alan hastalardan oluşmuştur. RDS'ye bağlı sağkalım oranlarımızın literatüre göre düşük olmasının surfaktanın ünitemiz koşulları gereği geç kurtarma tedavisi olarak uygulanmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) verilerine göre çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranı %83.9'dur (66). Ülkemizdeki çeşitli merkezlerde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranlarının %66.3-83.5 arasında olduğu, ülkemiz genelinde ise ortalama %75 olduğu bildirilmiştir (67). Bölgemiz genelinde RDS'li bebeklere erken surfaktan uygulamasının sağlanabileceği düzenlemelerin yapılmasının sağ kalım oranlarında iyileşmeye katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir.

Gebelik haftası ve doğum ağırlığının düşüklüğü RDS oluşumunda en önemli risk faktörleridir. RDS 28 hafta ve daha küçük prematürelerde %60-80, 28-32 hafta arasında %50, 32-36 hafta arasında %15-30 oranında görülür (4,5). Ülkemizde 18 merkezin katıldığı ve surfaktan tedavisi uygulanan RDS'li 329 bebeğin alındığı çok merkezli bir çalışmada mortalite oranı %29 olarak bulunmuştur (68). Atıcı ve arkadaşlarının (69) çalışmasında ortalama gebelik yaşı 29.1 ± 2.8 hafta (23-34) , doğum ağırlıklarının $1248 \pm (755-1750)$ gr. arasında değiştiği, yaşama oranının 1501 ± 17 gr. arası bebeklerde %50, 1000-1500 gr. arası %41.6 olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda olguların ortalama doğum ağırlığı 1020 ± 264 gram, gebelik haftaları 27.1 ± 2.2 hafta olarak saptandı. Mortalite oranları gebelik haftası 28 haftanın altında olan hastalarda, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.000$). Kaybedilen olgularda gebelik yaşı ortalaması 25.6 hafta iken, yaşayan hasta grubunda ortalama 28 hafta olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Surfaktan uygulaması ile ilgili pek çok çalışmada profilaktik surfaktanın 28 haftanın altındaki bebeklere uygulanması gerektiği bildirilmektedir (62,65,70). Gebelik yaşı ile ilgili kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte 30 haftanın altındaki preterm bebeklerde profilaktik surfaktan uygulayan merkezler de bulunmaktadır. Çalışma grubunda kaybedilen olguların gebelik yaşının düşük oluşu da, bu hasta grubunda erken surfaktan profilaksisinin önemini vurgulamıştır.

Preterm doğum eylemi öncesi anneye uygulanan steroid tedavisinin mortalite, sepsis, RDS ve intraventriküler kanama riskini azalttığına gösterilmesinden sonra, 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) antenatal steroid kullanımını önermiştir (66,71). Bhutani ve ark. (70) çalışmasında antenatal steroid uygulama sıklığını %65.3 olarak bildirmiştir. Çalışma grubundaki olguların %54.7'sine antenatal steroid uygulandığı tespit edilmiştir. Ülkemizden bildirilen yayınlarda antenatal steroid uygulanma sıklığının %19-24 arası bildirilmiştir (72-75). Antenatal steroid uygulama sıklığının gelişmiş ülke oranlarına göre düşük olmakla birlikte ülkemizdeki diğer merkezlerdeki oranlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda kaybedilen olgularda antenatal steroid uygulamasının daha az oranda olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun, vaka sayısının az oluşu ve antenatal steroid uygulanan vakaların steroid kürlerinin tam olarak tamamlanma durumunun eksikliğine bağlı olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Antenatal steroidlerin kanıtlanmış yararı nedeniyle, ülkemiz genelinde uygulamanın artırılması konusunda çabaların arttırılmasının, mortalite ve morbiditelerin azaltılmasında faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastalarda çoğul gebelik oranı %30.7 olarak bulunmuştur. Preterm doğumların önemli bir sebebini oluşturan çoğul gebelikler, perinatal asfiksi, düşük doğum ağırlığı gibi perinatal mortaliteye yol açan etkenler arasında değerlendirilmektedir (76-77). Çalışma grubumuzda yer alan olgularda çoğul gebeliklerden doğan ve surfaktan tedavisi gerektiren RDS durumunda mortalitenin etkilenmediği saptanmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranlarını bildiren Çetin ve ark (78) çalışmasında da mortalitenin artmadığı bildirilmiştir.

Yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulan gebeliklerde preterm doğum ve çoğul gebelik insidansının arttığı, buna bağlı olarak prematürelilik sorunlarının sık yaşandığı bildirilmektedir (79-81). Çalışma grubu olarak değerlendirilen hastaların %12.4'ünün yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerden olduğu saptanmıştır. RDS nedeni ile surfaktan tedavisi alan olgularda yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebelik sonrası doğumun risk faktörü olup olmadığına dair literatürde veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebelik sonrası olan bebeklerde mortalitenin etkilenmediği bulunmuştur.

Perinatal asfiksiye maruz kalan preterm bebeklerde mortalitenin %70 civarında olduğu bildirilmektedir (82). Perinatal asfikside surfaktanın yarılanma ömrü daha kısadır ve RDS bulguları daha ağır seyreder. Çalışma grubumuzu oluşturan bebeklerde asfiksi sıklığının %40.9 ile oldukça yüksek oranda olduğu görülmektedir. Asfiktik bebeklerde surfaktan tedavisinin mortalite ile ilişkisini değerlendiren literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışma grubumuzda asfiktik bebeklerde surfaktan tedavisinin mortalite üzerine belirleyiciliğinin olmadığı görülmektedir. Ancak hasta grubumuzdaki literatüre göre yüksek mortalite oranına perinatal asfiksiye maruz kalan olgu sayısının fazlalığının da katkıda bulunduğu görüşündeyiz.

Süfaktan verilmesinin hemen ardından kan basıncında, serebral kan akım hızında, serebral oksihemoglobin konsantrasyonunda ve elektroensefalografideki (EEG) serebral aktivitede geçici azalmalar bildirilmekle birlikte bu bulguların klinik anlamı belirsizdir. Ayrıca intraventriküler hemoraji sıklığında artış gösteren birkaç çalışma olsa da meta-analizler surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında intraventriküler hemoraji riskinde bir artışa yol açmadığını göstermiştir (4,61). Çalışma grubumuzda surfaktan tedavisi alan olgularda intrakraniyal kanama sıklığı %6.6 olarak bulunmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve prognozu değerlendiren ülkemiz kökenli yayınlarda intrakraniyal kanama sıklığı %5.4-9.8 arasında bildirilmektedir (83,84). Gerek çalışmamızda, gerekse ülkemizden bildirilen farklı merkezlere ait verilerde intrakraniyal kanama sıklığına ait verilerin, standart yöntemlerin kullanılamaması ve tüm bebeklere ölmeden önce kraniyal görüntüleme yapılamaması nedeni ile güvenilir olmadığı görüşündeyiz.

Çalışmamızda preterm bebeklerdeki önemli morbidite nedenlerinden olan nekrotizan enterokolit sıklığı %5.8, bronkopulmoner displazi sıklığı %4.4 olarak bulunmuştur. Türkmen ve ark (83) çalışmasında NEK sıklığı %6.5, BPD sıklığı % 26.4, Gülcan ve ark (73) çalışmasında sırasıyla %3.2 ve % 4.2 olarak bildirilmektedir. Surfaktan tedavisinin NEC sıklığını etkilemediği, BPD sıklığını azalttığı bildirilmektedir (5,8,9). BPD sıklığımız NICHD verilerine oranla düşük olarak bulunmuştur (66). Çalışmamızda kaybedilen olguların yatış süresi de incelendiğinde, kaybedilen olguların genellikle erken dönemde eksitus olduğu, bu nedenle BPD ve NEK sıklığının az sayıda olduğu görülmektedir. Ayrıca sağkalımın gelişmiş ülkelere oranla daha düşük olması nedeni ile de BPD'nin daha az oranda görüldüğünü düşünmekteyiz.

Preterm bebeklerde PDA sık rastlanan sorunlardan biridir ve gebelik yaşı ile ters orantılı olarak PDA görülme sıklığı artar. Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebeklerde %80'lere

varan oranda PDA sıklığı bildirilmektedir (85,86). Sürfaktan tedavisinden sonra pulmoner arter basıncında azalma, pulmoner arter akımında artış ve duktal akım hızında sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma doğru bir artış gözlenmiştir. Bu duruma bağlı olarak surfaktan tedavisi sonrası PDA'nın görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. PDA varlığı, RDS'li bebeklerde ekstübasyonu geciktirmesi, dolayısı ile BPD riskini artırması nedeni ile önemli bir sorundur. Çalışma grubumuzda PDA sıklığı %16.1 ile literatüre oranla düşük olarak bulunmakla birlikte, tüm olgulara ekokardiyografik inceleme yapılmaması nedeni ile sıklığın düşük bulunduğu kanısındayız.

Mekanik ventilasyonun pretermelerde en ciddi komplikasyonlarından biri de pnömotoraksa (4,12). Preterm bebeklerde RDS tedavisinde surfaktan kullanımının pnömotoraks sıklığını azalttığı gösterilmiştir. RDS'li olan ve pozitif basınçlı ventilasyon alan bebeklerde pnömotoraks %16- 30 oranında bildirilmektedir. Kul ve arkadaşlarının (87) RDS tanısıyla düşük doğum ağırlıklı yenidoğanları inceleyen çalışmasında pnömotoraks sıklığı %4.4(4), Gülcan ve arkadaşlarının çalışmasında %3.2 olarak bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda da %5.9 ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Surfaktan ile ilgili başlangıç çalışmalarında, surfaktan tedavisinin tek dozunun etkinliği araştırılmıştır. Bununla birlikte sürfaktan çeşitli faktörlerce inaktive edilebilir ve ayrıca hızlı metabolize olabilir. Sürfaktanın çoklu dozlarının bu inaktivasyonların üstesinden gelebileceği düşünülmüştür. Kanıtlanmış RDS tedavisi için doğal sürfaktan tedavisinin çoklu ve tek doz rejimini karşılaştıran iki çalışmanın sonuçları sistematik olarak değerlendirildiğinde çoklu doz sürfaktan tedavisi ile pnömotoraks riskinin azaldığı görülmüştür (88-91). Ayrıca mortalite de bir azalma eğilimi vardır. Diğer klinik sonuçlarda bir fark saptanmazken çoklu doz uygulaması ile ilişkili hiçbir komplikasyon bildirilmemiştir. Sentetik surfaktanın profilaktik olarak kullanıldığı bir başka çalışmada, profilaktik doza ek olarak iki doz daha surfaktan kullanılması mortalite, respiratuar destek, nekrotizan enterokolit ve diğer sonuçlarda azalmaya neden olmuştur (92). Yine sentetik sürfaktanın kullanıldığı ve oldukça geniş olgu sayısına sahip bir çalışmada, iki doz tedavinin üç ve dört doz uygulamayla benzer sonuçlar göstermesi ikiden fazla doz kullanımını azaltmıştır (93). Surfaktanın tekrar dozu için daha yüksek endikasyon eşiklerinin kullanılması düşükler kadar etkili bulunmuş ve ilacın maliyetini azaltmıştır. Çalışmamızda yer alan olguların çok az bir kısmında üç doz surfaktan uygulanmış, hastaların büyük bir kısmında tek doz

uygulama yapılmıştır. Çoklu doz uygulamanın literatürle uyumlu olarak sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür.

Çalışma grubundaki olgularımızın büyük bir bölümünde radyolojik olarak ileri evrede RDS olduğu görülmektedir. Bu durumun hastanemizde Kadın-Doğum Kliniği olmaması nedeni ile tüm vakalarımıza geç surfaktan uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Mortalitemizin diğer merkezlere oranla daha yüksek oluşunun en önemli nedenlerinden birinin de ağır RDS'li olgu sayısının fazla oluşuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubunda surfaktan tedavisi alan hastalarda sağ kalım üzerine etkili en önemli faktörün doğum ağırlığı olduğu görülmüştür. Logistik regresyon analizi ile de sağ kalım üzerine anlamlı etkili faktörler değerlendirildiğinde, doğum ağırlığının bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği, RDS'ye bağlı surfaktan tedavisi alan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite üzerine 8 kat etkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, kliniğimize yatırılan çok düşük doğum ağırlıklı ve RDS'li olgularımızda surfaktan tedavisi, geç kurtarma tedavisi olarak uygulanmakta, hasta grubumuzda asfiktik hasta sayısının çokluğuna karşın, surfaktan tedavisinin RDS'ye bağlı mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Perinatal bakımın, neonatal resusitasyonun iyileştirilmesi, doğum yapılan yerlerde erken surfaktan verilmesi için gerekli düzenleme ve eğitimlerin sağlanması ile ülkemiz genelinde çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde RDS'ye bağlı ölümlerin daha da azalacağı kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Servisi'nde respiratuar distres sendromu tanısı ile yatırılıp eksojen surfaktan tedavisi almış olan toplam 137 preterm bebek dahil edilmiştir.

1-Hastaların ortalama gebelik yaşları 27.5 ± 2.4 hafta olup, ortalama doğum ağırlığı 1020 ± 264 gram idi. Toplam 137 olgunun 61 (%44.5)'i kız, 76 (%55.4)'sı erkek olup, çoğunluğu normal sezeryanla doğmuştur (%51.1). Hastaların %93.4'i (128 olgu) gebelik yaşına uygun gelişim göstermekte iken gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı olan vakalar çalışma grubunun %5.1'ini oluşturmaktadır. Gruplar arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli ve hastanede yatış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

2-Kaybedilen olguların büyük bir çoğunluğunun 28. gebelik haftasından daha küçük preterm bebekler olduğu ve sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunduğu tespit edilmiştir .

3-Çalışma grubunu oluşturan hastaların 17 (%12.4)'si yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerdir. İkiz gebelik oranı %28.5, üçüz gebelik oranı %2.2 olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuzda yer alan olgularda çoğul gebeliklerden doğan ve surfaktan tedavisi gerektiren RDS durumunda mortalitenin etkilenmediği saptanmıştır.

4-Hastaların 23 (%16.7)'ünde erken membran rüptürü, 9 (%6.6)'unda maternal diyabet, 16 (%11.7)'sında gebeliğe bağlı hipertansiyon, 3 (%2.2)'ünde HELLP sendromu, 8 (%5.8)'inde gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, 18 (%13.1)'inde preeklampsi, 8 (%5.8)'inde plasental patoloji varlığı mevcuttur. Gruplar arasında perinatal asfiksi, erken membran rüptürü, maternal diyabet, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi, HELLP sendromu, plasental patoloji varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

5- Olguların %48.9'una doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon, ile resusitasyon uygulanırken, %36.5'i entübe edilmiş, %5.1'ine canlandırma işlemi sırasında ilaç da uygulanması gerekmiştir. Kaybedilen hastaların tamamına doğumda canlandırma uygulandığı, entübasyon ve ilaç kullanım oranının kaybedilen olgularda daha fazla olduğu görülmüştür. Doğumda canlandırma uygulamaları bakımından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir.

6- Radyolojik değerlendirmeye göre hastaların büyük bir bölümünde Evre 3 RDS bulguları saptanmıştır (%63.5). Hastaların %67.9'u tek doz surfaktan tedavisi almıştır. Hastalarda postekstubasyon atelektazi gelişme sıklığı %7.3, apne %18.2, pnömotoraks %5.8, bronkopulmoner displazi %4.4, nekrotizan enterokolit %5.8, intrakraniyal kanama %6.6, sepsis %27, pnömoni %13.9 olarak bulunmuştur. Olguların 22 (%16.1)'sinde PDA saptanmıştır. Respiratuar distres sendromuna bağlı kaybedilen olgular ile yaşayan hastalar komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında radyolojik skora, surfaktan doz sayısı, postekstübasyon atelektazi, pnömotoraks, intrakraniyal kanama sıklığı bakımından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmazken apne, nekrotizan enterokolit, sepsis, pnömoni ve PDA sıklığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Bronkopulmoner displazili 6 olgunun tamamı yaşayan hasta grubunda olup gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık tespit edilmiştir.

7-Çok değişkenli logistik regresyon analizinde RDS'li hastalarda doğum ağırlılığının sağ kalım belirleyici bağımsız faktör olduğu görülmüştür .

ÖZET

Preterm bebeklerde görülen respiratuar distres sendromunun tedavisinde kullanılan surfaktan tedavisinin, neonatal mortaliteyi ve pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem ve bronkopulmoner displazi gibi morbiditeleri azalttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, RDS tanısı ile Yenidoğan Ünitesine yatırılan ve surfaktan tedavisi alan çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde, surfaktan tedavisinin RDS'ye bağlı mortalite ve morbidite üzerine etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

RDS tanısı alan ve surfaktan tedavisi verilen 137 çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebek çalışma grubu olarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan olgular, RDS'ye bağlı mortalite ve morbidite nedenleri bakımından risk faktörleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubunda RDS'ye bağlı mortalite oranı %39.2 olarak bulunmuştur. Kaybedilen olgular ile yaşayan hastalar arasında doğum ağırlığı, gebelik yaşı, cinsiyet, doğum şekli bakımından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Pnömotoraks sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kaybedilen olguların genellikle yaşamın ilk günlerinde eksitus olduğu görülmüştür. Surfactan tedavisi alan olgularda doğum ağırlığının mortaliteyi belirlemede önemli faktör olduğu tespit edilmiştir.

Geç kurtarma tedavisi uygulanan bu çalışma grubu olgularında görüldüğü gibi, surfaktan tedavisi RDS'ye bağlı sağ kalım üzerine anlamlı etkili bulunmuştur. Preterm doğumların surfaktan verilebilecek gelişmiş merkezlerde sağlanabilmesi ve daha erken surfaktan uygulamasının yaygınlaştırılması ile preterm bebeklerde sağ kalımın artacağı kanısına varılmıştır.

İNGİLİZCE ÖZET

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF SURFACTANT THERAPY ON SURVIVAL AND PROGNOSIS IN PRETERM NEWBORNS

Surfactant therapy given due to respiratory distress syndrome (RDS) in preterm babies has been reported to decrease neonatal mortality and morbidity including pneumothorax, pulmonart emphysema and bronchopulmonary dysplasia. The purpose of this study was to evaluate the efficiency of surfactant therapy on mortality due to respiratory distress syndrome and neonatal morbidity in very low weight preterm infants admitted to the Neonatal Unit.

We evaluated retrospectively 137 very low weight preterm infants with the diagnosis of RDS and treated with surfactant. Risk factors were statistically analyzed for development of mortality and morbidity.

Mortality rate due to RDS was 39.2%. Birth wight, gestational age, gender and delivery type were the significant risk factors of mortality. Pnemothorax incidence was not different between survivals and non-survivals. Most of the non-survivals died in the early days of life. Birth weight was the significant prognosticator of survival in those treated with surfactant.

We conclude that surfactant therapy is effective on preterm babies with RDS even in those with late term surfactant treatment. Therefore it is of great importance to provide administration of surfactant therapy in developed neonatal units and starting the therapy in the early phase for improving the survival rate in peterm babies with RDS.

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri (n= 137)

Gebelik yaşı (hafta)*	27.1 ± 2.2
Doğum ağırlığı (gram)*	1020 ± 264
Cinsiyet (E /K)	76 /61
Doğum şekli	
Normal n (%)	67 (48.9)
Sezeryan n (%)	70 (51.1)
Intrauterin gelişim n (%)	
AGA	128 (93.4)
SGA	7 (5.1)
LGA	2 (1.5)
Anne yaşı (yıl)*	27.7 ± 6.0
Baba yaşı (yıl)*	31 ± 6.3
Yatış süresi (gün)*	19.7 ± 24.5
YÜT gebelik ** n (%)	17 (12.4)
Fetus sayısı	
Tek n (%)	95 (69.3)
İkiz n (%)	39 (28.5)
Üçüz n (%)	3 (2.2)
Sağkalım n (%)	86 (62.8)

* Değerler ortalama + standart sapma cinsinden verilmiştir.

** YÜT : Yardımcı üreme tekniği

Tablo 2. Çalışma Grubu Olgularında Perinatal Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Olgu sayısı (%)
Asfiksi	56 (40.9)
EMR*	
Yok	114 (83.2)
24-72 saat	9 (6.6)
> 72 saat	14 (10.2)
Maternal diabetes	9 (6.6)
Hipertansiyon	16 (11.7)
HELLP sendromu**	3 (2.2)
İYE***	8 (5.8)
Preeklampsi	18 (13.1)
Doğumda canlandırma uygulaması	
Yok	13 (9.5)
PBV****	67 (48.9)
Entübasyon	50 (36.5)
İlaç	7 (5.1)
Plasental patoloji	8 (5.8)
Antenatal steroid	75 (54.7)
Antenatal antibiyotik	31 (22.6)

EMR: Erken membran rüptürü, HELLP : Hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet

İYE : İdrar yolu enfeksiyonu, PBV : Pozitif basınçlı ventilasyon

Tablo 3. Çalışma Grubu Olgularında Respiratuar Distres Sendromu ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Özellik	Olgu Sayısı (%)
Grafi Bulguları	
Evre 1	7 (5.1)
Evre 2	28 (20.4)
Evre 3	87 (63.5)
Evre 4	15 (10.9)
Surfaktan doz sayısı	
Tek doz	93 (67.9)
İki doz	41 (29.9)
Üç doz	3 (2.2)
Atelektazi	10 (7.3)
Apne	25(18.2)
Pnömotoraks	8 (5.8)
Bronkopulmoner displazi	6 (4.4)
Nekrotizan enterokolit	8 (5.8)
İntrakraniyal kanama	9 (6.6)
Sepsis	37 (27)
Pnömoni	19 (13.9)
Patent duktus arteriosus	22 (16.1)

Tablo 4. Surfaktan Tedavisinin Respiratuar Distres Sendromuna Bağlı Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Özellik	Yaşayan Olgular (n=86)	Kaybedilen Olgular (n=51)	P
Gebelik yaşı (hafta)*	28.0± 1.9	25.6±1.7	0.000
Gebelik yaşı			0.000
28-32 hafta	50	10	
< 28 hafta	36	41	
Doğum ağırlığı (gram)*	1140±229	836±199	0.000
Cinsiyet (E /K)	54/32	22/29	0.025
Doğum şekli			
Normal	35	32	0.01
Sezeryan	51	19	
Intrauterin gelişim			
AGA	80	48	
SGA	4	3	0.52
LGA	2	0	
Anne yaşı (yıl) *	27.5±5.8	27.6±6.1	0.66
Baba yaşı (yıl) *	31.2±5.7	30.8±6.6	0.88
Yatış süresi (gün) *	29.4±25.1	4.4±2.7	0.000
YÜT gebelik	13	4	0.21
Fetus sayısı			
Tek	58	37	
İkiz	25	14	0.38
Üçüz	3	0	
Çoğul gebelik	28	14	0.53

* Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.

Tablo 5. Surfaktan Tedavisi Alan Hastalarda Respiratuar Distres Sendromuna Bağlı Sağkalım Üzerine Perinatal Risk Faktörlerinin Etkisi

Risk Faktörü	Yaşayan Olgular (n=86)	Kaybedilen Olgular (n=51)	p
Asfiksi	34	22	0.67
EMR	11	12	0.10
Maternal diyabet	6	3	0.80
Hipertansiyon	12	4	0.28
HELLP sendromu	2	1	0.88
İYE	3	5	0.12
Preeklampsi	12	6	0.71
Doğumda canlandırma uygulaması			
Yok	13	0	
PBV	47	20	0.001
Entübasyon	24	26	
İlaç	2	5	
Plasental patoloji	6	2	0.46
Antenatal steroid	48	27	0.74
Antenatal antibiyotik	25	9	1

Tablo 6. Surfaktan Tedavisi Sonrası Komplikasyonların Respiratuar Distres Sendromuna Bağlı Sağkalımla İlişkisinin Değerlendirilmesi

Özellik	Yaşayan Olgular (n=86)	Kaybedilen Olgular (n=51)	p
Grafi bulguları			
Evre 1	5	2	0.60
Evre 2	20	8	
Evre 3	51	36	
Evre 4	10	5	
Surfaktan doz sayısı			
Tek doz	59	34	0.56
İki doz	26	15	
Üç doz	1	2	
Doz aralığı			
0-6 saat	15	14	0.18
6-12 saat	4	1	
>12 saat	8	2	
Atelektazi	8	2	0.24
Apne	24	1	0.000
Pnömotoraks	7	1	0.13
Bronkopulmoner displazi	6	0	0.054
Nekrotizan enterokolit	8	0	0.02
İntrakranial kanama	8	1	0.09
Sepsis	29	8	0.02
Pnömoni	18	1	0.002
Patent duktus arteriosus	21	1	0.001

Not : Doğum ağırlığı (p=0.004, Wald 8.1) logistic regeresyon analizinde bağımsız faktör olarak saptandı.

KAYNAKLAR

- 1- Jobe AH: Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993; 328:861.
- 2- Poulain FR, Clements JA. Pulmonary surfactant therapy. West J Med 1995; 162:43.
- 3- Gortner L. Use of surfactant for surfactant deficiency syndrome (RDS) in premature babies. In: Wauer RR(ed). Surfactant Therapy. Stuttgart: Thieme, 1998:54-56.
- 4- Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (eds). Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 5th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 505-515.
- 5- Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir Care 2003; 48:279-286.
- 6- Krauss AN. New methods advance treatment for respiratory distress syndrome. Pediatr Ann 2003; 32:585-591.
- 7- Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. Curr Opin Pediatr 2003; 15:149-154.
- 8- Lacaze – Masmonteil T. Exogenous surfactant therapy: new developments. Semin Neonatol 2003; 8:433-440.
- 9- Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford.
- 10- Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959; 96:517-523.
- 11- Donn SM, Sinha SK. Newer techniques of mechanical ventilation: an overview. Semin Neonatol 2002; 7: 401-407.

- 12- Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. Clin Perinatol 2004; 31: 613-628.
- 13- Vural M, Ilıkkın B, Kanburoğlu A. Yenidoğanda mekanik ventilasyon: Cerrahpağa Deneyimi . Türk Pediatri Arşivi 1999; 34: 120-141.
- 14- Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Haris MC, Polin RA. Tracheal lavage and a plasma fibrinonection: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmoner dysplasia. J Pediatr, 1986;108: 601-606.
- 15- Yurdakök M. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N (Editör), Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı, 1991;299-370.
- 16- Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distres Syndrome. In: Neonatal Respiratory Disorders. 1 st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996;238-279.
- 17- Fanaroff AA, Martin RJ. The Respiratory Distress Syndrome and its Manegement in Neonatal – Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant . 6th Ed, New York: Mosby, 1998.
- 18- Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory Distres Syndrome and its management. In: Neonatal – Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St. Louis, 2002;1001-1011.
- 19- Gomella T L. Neonatology. 5th Ed., USA : Appleton & Lange, 2004; 524-553 .
- 20- Hallman M, Glumoff V, Ramet M. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. Comp Biochem and Physiol 2001;129:287-294.
- 21- Hallman M, Haataja R, Martilla R. Surfactant Proteins and Genetic Predisposition to

Respiratory Distress Syndrome. Semin in Perinat 2002;26:450-460.

22- Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. Pediatr Res 2001;50:157-162.

23- Pryhuber GS. Regulation and function of pulmonary surfactant protein B. Molecular Genetics and Metabolism, 1998;64:217-228.

24- Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic RDS of the newborn. J Pediatrics 1960;57:905-21.

25- Aly H. Nasal prongs continuous positive airway pressure: A simple yet powerful tool. Pediatrics 2001;108:759.

26- Kamper J. Early nasal continuous positive airway pressure and minimal handling in the treatment of very-low-birth-weight infants. Biol Neonate, 1999; 22: 76.

27- Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomised trials. 1972-1994. Am J Obstet Gynecol 1995;173:322-35.

28- Hansen T, Corbet A. Disorders of the Transition; hyaline membrane disease (RDS). In: Avery's Diseases of the Newborn. 7th Ed. Aver GB, Toeusch HW, Ballard RA (Eds). WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998; 602-613.

29- Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. Clin Perinatol 1993; 20: 791-811.

30- Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy. The Pediatr Clin of North Am. 1993; 45: 549-72.

31- Jobe AH. Lung development and maturation. In: Neonatal – Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St.Louis, 2002;973-991.

32- Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Arch Dis Child fetal neonatal

neonatal Ed 2000;82:69-74.

33- Northway WH. BPD: Thirty three years later. *Pediatric pulmonology*, spp 2001; 23:5-7.

34- Mallory Jr.GB. Surfactant proteins: role in lung physiology disease in early life. *Pediatr Resp Rev* 2001; 2: 151-158.

35- Dranoff G. , Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte macrophage colony stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-716.

36- Whitsett JA , Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease . *N, Engl J Med* 2002; 47:2141-2148.

37- Adams FH, Fujiwara T, Emmanouilides GC, et al. Lung phospholipid of the human fetus and infants with and without hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1970; 77:833-7.

38- Jackson JC, Palmer S, Standaert TA, et al. Developmental changes of surface active material in newborn non-human primates. *Am Rev Dis* 1984; 29:204-9.

39- Ramet M, Haataja R, Marttila R, Flores J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory distress syndrome in the Finnish population. *Am. J. Hum. Genet* 2000;66:1569-1579.

40- Weber MB, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L. Polymorphisms of SP- A genes and the risk of BPD in preterm neonates. *The Turkish journal of Pediatrics* 2000;42:181-185.

41- Noguee LM , Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary Surfactant protein B (SP- B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:973-981.

42- Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 271-282.

43- Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 2005

87: 283-287.

44- Klein JM, Thompson MW, Snyder JM, et al. Transient surfactant protein B deficiency in a term infant with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998; 132: 244-248.

45- Tokieda K, Ikegami M, Wert SE, Baatz JE, Zou Y, Whitsett JA. Surfactant protein B corrects oxygen-induced pulmonary dysfunction in heterozygous surfactant protein B – deficient mice. *Pediatr Res* 1999; 46: 708-714.

46- Melton KR, Nesselin LL, Ikegami M, et al. SP-B deficiency causes respiratory failure in adult mice. *Am J Physiol- Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L543-L549.

47- Lahti M, Lofgren J, Marttila R, et al. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002; 51: 696-699.

48- Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Seminars in Neonatology* 2003;8:19-27.

49- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:55-9.

50- Mercier CE, Soll RF. Clinical trials of natural surfactant in respiratory distress syndrome. *Clin Perinatol* 1993; 20: 711-35.

51- Corbet A. Clinical trials of synthetic surfactant in respiratory distress syndrome of premature infants. *Clin Perinatol* 1993; 20: 737-60.

52- Bassiouny MR, Remo C, Cherian E. Comparison of the changes in the a/A oxygen ratio after administration of two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Trop Pediatr* 1997;43:38-41.

53- Modanlou HD, Baharry K, Padilla G, Norris K, Safvati S, Aranda JV. Comparative efficacy

of Exosurf and Survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity. *J Perinatol* 1997; 17:455-460.

54- Wyble L, Santerio ML. Costs and outcomes associated with colfosceril versus beractant for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Ann Pharmacother* 1997; 31:787-788.

55- Da Costa DE, Pai MGK, Al Khusaibly SM. Comparative trial of artificial and natural surfactants in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome of prematurity: experiences in a developing country. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:312-317.

56- Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD0001444.

57- Suresh GK, Soll RF. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome: animal-derived or synthetic agents? *Pediatr Drugs* 2002; 4: 485-492.

58- OSIRIS Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant- the judgement of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340: 1363-9.

59- Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: A Multicenter Randomized Trial. *Pediatrics* 1998; 101 : 1006-12.

60- Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford.

61- Halliday, HL Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006; 89,323-329.

62- Timothy P. Stevens, MD, MPH and Robert A. Sinkin, MD, MPH surfactant replacement therapy *chest* 2007; 131:1577-1582.

- 63- D'Angio, CT, Sinkin, RA, Stevens, TP, et al. Longitudinal, 15 – year follow – up of children born at less than 29 weeks gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002;110,1094-1102.
- 64- Sinn, JK, Ward, MC, Henderson-Smart, DJ. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Child Health* 2002;38,597-600.
- 65- David Sweet, Giulio Bevilacqua et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome . *J Perinat Med.* 2007;35(3):175-86.
- 66- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very-low-weight outcomes of the National Institute of child health and human development neonatal network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107 E1.
- 67- Türkiye'de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite-2002. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2005;12:10-14.
- 68- Respiratuar distres sendromlu prematüre bebeklerde surfaktan uygulaması. “ Türkiye çok merkezli surfaktan çalışması” sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 42: 163-171, 1999.
- 69- Atıcı A, Satar M, Türkmen M, Narlı N: Respiratuar distres sendromunda surfaktan replasman tedavisi: İki yıllık deneyimin sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 39: 221-9, 1996.
- 70- Bhutani VK, Bowen FW, Sivieri EM " Postnatal changes in pulmonary mechanics and energetics of infants with respiratory distress syndrome following surfactant treatment." *Biol Neonate.* 2005; 87: 4: 323-31.
- 71- NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-418.

- 72- Atasay B, Günlemez A, Ünal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. *Turk J Pediatr.* 2003; 45:283-289.
- 73- Gülcan H, Üzümlü İ, Aslan S, Yoloğlu S. İnönü üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm hastaların değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;11:19-232004; 11:19-23.
- 74- Duman N, Kumral A, Gülcan H, Özkan H. Outcome of very low-birth - weight infants in a developing country : a prospective study from the west region of Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13: 54-58.
- 75- Kavuncuoğlu S, Arıdaşır Ö, Akçay A ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde prognoz, üç yıllık sonuçlarımız. X. Ulusal Neonatoloji Kongresi 26-30 Mart 2000, Antalya.
- 76- Machin GA. Multiple Birth. In Taeusch, Ballard, Gleason (eds): *Avery's diseases of the newborn* 8th ed. Elsevier Saunders 2005.pp 57-62.
- 77- Chan FY. Obstetrics implication of multiple gestation. *ANZJOG* 2006; 46(supp1): 3-13.
- 78- Çetin H, Eren E, Olgar Ş, et al. SDÜ neonatoloji bilim dalında izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve morbidite. *Ege Pediatri Bülteni* 2005; 12 :83:88.
- 79- Nakhuda GS, Sauer MV. Addressing the growing problem of multiple gestations created by assisted reproductive therapies. *Semin Perinatol* 2005; 29: 355-62.
- 80- Güney M, Oral B, Mungan T, Özbaşar D. Antepartum, intrapartum and perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization . *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006; 7; 115-9.
- 81- M. Yayla, Y. Baytur. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması 1- Epidemiyoloji . *Perinatoloji Dergisi* 2008;16(1): 1-8.
- 82- Scott H. Outcome of very severe birth asphyxia. *Arch Dis Child.* 1976 ; 51 : 712-716.

- 83- M. Türkmen, A. Altıncık, Ç. Acar et al. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty 2006;7(3): 003-006.
- 84- C. Öz Göçer . Çok düşük doğum ağırlıklı riskli pretermilerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik morbiditeye etki eden faktörlerin araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. 2006: 23.
- 85- Evans NJ, Archer LNJ. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. Arch Dis Child 1991; 66: 6-11.
- 86- Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. Arch Dis Child 1993; 68:58-61.
- 87- Mustafa Kul , Mehmet Saldır , Mustafa Gülgün, Vural Kesik ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde respiratuar distres sendromu ile takip edilen düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2005;47:290-293.
- 88- Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome . Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000141.
- 89- Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 90- Dunn MS, Shennan AT, Possmayer F. Single - versus multiple -dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks gestation with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1990;86:564-71.

- 91- Speer CP, Robertson B, Curstedt T, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: Single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992;89:13-20.
- 92- Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, et al. International surfaxin collaborative study group. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(4):1018-29.
- 93- Sinha SK, Lacaze – Masmonteil T, Valls i Soler A, et al. Surfaxin therapy against respiratory distress syndrome collaborative group: a multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005 :115(4)1030-8.



