

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PROFİLAKTİK
SURFAKTAN İLE ERKEN KURTARICI (RESCUE)
SURFAKTAN KULLANIMININ NEONATAL MORBİDİTE
VE MORTALİTEYE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLCAN ÇETİNKOL

SAMSUN-2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PROFİLAKTİK
SURFAKTAN İLE ERKEN KURTARICI (RESCUE)
SURFAKTAN KULLANIMININ ERKEN NEONATAL
MORBİDİTE VE MORTALİTEYE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLCAN ÇETİNKOL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. CANAN AYGÜN

SAMSUN-2013

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Canan Aygün'e,

Dört yıllık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan Dağdemir'e olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin istatistiklerinin yapılanmasında desteği ve sonsuz sabrından dolayı Sayın Dr. Erhan Çetinoğlu'na, İstatistik Büro'sundan Sayın Metin Altan ve Zübeyde Elmalı'ya,

Literatür taraması aşamasında benden desteğini esirgemeyen fakültemiz Bilgi Yönetim ve Erişim Sistemleri Birim Yöneticisi Sayın Ethem Olukçuoğlu'na,

Asistanlığın zorluklarını aşmaya çalışırken hep yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen bölümümüz sekreterleri ve personel arkadaşlarıma,

Beni binbir türlü sıkıntı içinde okutup, nazımı çeken, bu günlere gelmemde büyük payı olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili geniş aileme, özellikle anne yarım ablama,

Tablo yapım aşamasında gece gündüz demeden, bıkmadan usanmadan yardımlarını esirgemeyen Sevgili Merve'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen ve bilgisinden yararlandığım, iyi ve kötü günümde hep yanımda olan , hayatım boyunca da yanımda olmasını hep istediğim sevgili eşim Dr. Ali Emre Çetinkol'a ,

Ve de bana anneliği tattıran, uzmanlık eğitimime büyük katkı sağlayan canımdan çok sevdiğim kızım Zeynep'ime çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

AMAÇ: Surfaktan tedavisinin respiratuvar distres sendrom (RDS)'lu prematürelde hava kaçaklarını ve neonatal ölümü azaltmadaki etkisi gösterilmiş olmakla birlikte, profilaktik tedavinin mi erken kurtarıcı tedavinin mi daha etkin olduğu tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı erken gebelik haftasında doğan prematürelde profilaktik surfaktan ile erken kurtarıcı (rescue) surfaktan kullanımının neonatal erken dönem morbidite ve mortaliteye etkisinin karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) 01 Mart 2010 – 31 Ekim 2012 tarihleri arasında izlenen profilaktik ya da erken kurtarıcı surfaktan tedavisi almış olan, gebelik yaşı ≤ 30 hafta prematürel dahil edildi. Ünite veri tabanından, bu tarihler arasında profilaktik surfaktan alan 108 bebek saptandı. Gebelik haftasına bakılarak profilaktik surfaktan alan 50 bebekle Grup 1 oluşturuldu. Bu bebekler aynı tarihlerde YYBÜ'nde izlenen, benzer gebelik haftası ve doğum ağırlığında olan, erken kurtarıcı surfaktan tedavisi verilen 50 bebekle (Grup 2) eşleştirildi. Hastaların prenatal ve postnatal dönemdeki takip ve tedavilerine ait veriler ünite veri tabanından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

BULGULAR: Grup 1 ve Grup 2'deki 25-30 gebelik haftası arasında doğmuş ve eksojen surfaktan tedavisi almış prematüre bebekler demografik özellikler ve RDS'ye bağlı ortaya çıkan erken neonatal morbidite ve mortalite sıklığı açısından karşılaştırıldı. Antenatal steroid uygulanma sıklığı Grup 1'de %22, Grup 2'de %18 idi ($p>0.05$). Profilaktik surfaktan alan grupla kurtarıcı surfaktan alan grup arasında, tekrarlayan surfaktan dozları (%30/ %20), surfaktan doz sayısı ($1,30 \pm 0,45 / 1,20 \pm 0,38$), pnömotoraks (%4/%4), pulmoner interstisyel amfizem (%4/%0), evre 3 bronkopulmoner displazi (%10/ %22), prematüre retinopatisi (%60/ % 56), patent duktus arteriozus (%48 / % 44), evre 3 ve 4 intraventricüler kanama (%16/ %16), mekanik ventilatörde kalış süresi ($11,38 \pm 10,06 / 13,48 \pm 10,36$ gün), mortalite (%4/ %10) ve hastanede yatış süresindeki maliyet açısından fark bulunmadı (Tümü için $p>0,05$). Bebeklerin doğum salonunda entübasyon sıklığı profilaktik surfaktan alan grupta (beklendiği üzere) daha fazlaydı ($p= 0,011$).

SONUÇ: Bu çalışmayla profilaktik surfaktan kullanımı ile erken kurtarıcı surfaktan kullanımının erken neonatal morbidite ve mortalite açısından fark oluşturmadığı ve profilaktik surfaktan alan bebeklerde entübasyon sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir. Antenatal steroid kullanımının artmasıyla, profilaktik surfaktan tedavisi için daha küçük gebelik haftasında doğan bebeklerin seçimi uygun olabilir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although its well know that surfactant therapy in preterms with respiratory distress syndrome (RDS) reduces air leaks and neonatal mortality; it's still in debate whether to use prophylactic or early rescue therapy. The aim of this study was to compare the effect of prophylactic and early rescue surfactant therapies on early neonatal morbidity and mortality in small preterm babies.

METHODS: Premature babies with gestational age ≤ 30 weeks, receiving either prophylactic or early rescue surfactant therapy, admitted in Ondokuz Mayıs University Neonatal Intensive Care Unit (NICU) between 01 March 2010 and 31 October 2012 were included in study. In the database, 108 babies whom had received prophylactic surfactant therapy between these dates were identified and 50 of them were chosen. These babies constituted Group 1. Fifty babies with similar gestational age and birth weight as Group 1; whom had received early surfactant were chosen to form Group 2. The prenatal, natal and postnatal data of the babies were obtained from their files and hospital database. Demographic data during pregnancy and treatment data from NICU were obtained retrospectively.

FINDINGS: Premature babies born between 25-30 weeks gestational age in Group 1 and Group 2 were compared for early morbidity and mortality related to RDS. Antenatal steroids use in both groups were 22% and 18% respectively ($p > 0.05$). We found no statistical significant difference between groups regarding mortality (4%/10%), grade 3 Bronchopulmonary dysplasia (10% /22%), retinopathy of prematurity (60%/56%), pneumothorax (4%/4%), pulmonary interstitial emphysema (0%/4%), Patent ductus arteriosus (48%/44%), grade 3- 4 intraventricular hemorrhage (16%/16%), recurrent surfactant use (30%/20%), doses of surfactant ($1,30 \pm 0,45 / 1,20 \pm 0,38$), duration of mechanical ventilation ($11,38 \pm 10,06$ days / $13,48 \pm 10,36$ days) and cost of hospital treatment ($p > 0,05$). Group 1 had a greater frequency of intubation in delivery room due the design of the study ($p = 0,011$).

RESULTS: In this study we found no significant difference in early neonatal morbidity and mortality between prophylactic and early rescue use of surfactant. The frequency of intubation was higher in prophylactic surfactant group. With the increased antenatal

steroid use, lower gestational age babies might be more appropriate candidates for prophylactic surfactant use.

KISALTMALAR

- BPD** : Bronkopulmoner Displazi
- CMV** : Continuous Mandatory Ventilation (Devamlı Zorunlu Ventilasyon)
- CPAP** : Continuous Positive Airway Pressure (Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı)
- ÇDDA** : Çok Düşük Doğum Ağırlığı
- DDA** : Düşük Doğum Ağırlığı
- DPPC** : Dipamitoil Fosfotidil Kolin
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- EKO** : Ekokardiyografi
- EMR** : Erken Membran Rüptürü
- FDA** : Food and Drug Administration
- FiO2** : Fraksiyone İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu
- FRK** : Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
- GMK** : Germinal Matriks Kanaması
- HFOV** : High Frequency Oscillatory Ventilation (Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon)
- İDDDA** : İleri Derece Düşük Doğum Ağırlığı
- İVF** : İn Vitro Fertilizasyon
- İVK** : İntraventrikuler kanama
- MAP** : Main Airway Pressure (Ortalama Hava Yolu Basıncı)
- MV** : Mekanik Ventilasyon
- NEK** : Nekrotizan Enterokolit
- PBV** : Pozitif Basıncılı Ventilasyon
- PDA** : Patent Duktus Arteriozus
- PEEP** : Ekspiryum Sonu Pozitif Basıncı

- PIA** : Pulmoner İnterstiyel Amfizem
- PIP** : Positive Inspiratory Pressure (En Yüksek İspirasyon Basıncı)
- PVL** : Periventrikuler Lökmalazi
- PSV** : Pressure Support Ventilation (Basınç Destekli Ventilasyon)
- RDS** : Respiratuvar Distres Sendromu
- ROP** : Prematüre Retinopatisi
- SGA** : Small for Gestational Age
- SIMV** : Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon)
- SP-A** : Surfaktan Protein A
- SP-B** : Surfaktan Protein B
- SP-C** : Surfaktan Protein C
- SP-D** : Surfaktan Protein D
- TE** : Ekspirasyon Süresi
- TI** : İspirasyon Süresi
- TL** : Türk Lirası
- VİP** : Ventilatör İlişkili Pnömoni
- YYBÜ** : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE METOD	37
BULGULAR	43
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	67

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Prematüre doğumun belirlenebilir nedenleri.....	6
Tablo 2 : Prematüre bebeklerdeki sorunlar.....	7
Tablo 3 : RDS riskini etkileyen faktörler.....	10
Tablo 4 : Sürfaktan tedavisinin yan etkileri.....	23
Tablo 5 : Eski BPD ve yeni BPD'nin karşılaştırması.....	27
Tablo 6 : BPD evrelemesi : Bronkopulmoner displazi NIH konsensusu.....	28
Tablo 7 : ROP gelişiminde risk faktörleri.....	30
Tablo 8 : Vasküler proliferasyona göre ROP evreleri.....	30
Tablo 9: Germinal matriks-intraventriküler kanama ağırlığının ultrasonografi ile sınıflandırılması.....	33
Tablo 10 : CRIB skora sistemi.....	41
Tablo 11 : APGAR skorlaması.....	42
Tablo 12 : Çalışma grubundaki bebeklerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 13: Annelerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 14 : Bebeklerin surfaktan doz, süre, entübasyon sıklığı ve CRIB skoru açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 15: Bebeklerin klinik özellikleri, mekanik ventilatörde kalma süresi ve oksijen ihtiyacının karşılaştırılması.....	48
Tablo 16: Pulmoner hemoraji, ventilatör ilişkili pnömoni ve hava kaçağı sendromlarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 17 : Grupların bronkopulmoner displazi sıklığı ve karşılaştırılması.....	50

Tablo 18 : Transfontanel ultrasonografiye göre İVK dağılımı ve şant ameliyat sıklığının karşılaştırılması.....	50
Tablo 19 : Grupların ROP sıklığının karşılaştırılması.....	51
Tablo 20 : Bebeklerin yatış süreleri, taburculuk anındaki vücut ağırlıkları,mortalite ve maliyet oranlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 21 : Uygulanan surfaktan çeşidine göre morbidite ve mortalite oranlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 22 : 1991-2010 arasında, aynı çalışma dizaynıyla yapılan benzer çalışmaların sonuçlarının çalışmamızla karşılaştırılması.....	62

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Normal akciğerin ve RDS'li akciğerin histopatolojik görünümü.....	11
Şekil 2 : Respiratuvar distres sendromunun patofizyolojisi.....	13
Şekil 3 : Sürfaktanın akciğer alveollarındaki işlevi.....	13
Şekil 4 : Prematüre ve RDS'li bebeğin akciğer.....	17
Şekil 5 : Ülkemizde kullanılan doğal surfaktan preparatları.....	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuvar distres sendromu (RDS) ya da diğer adıyla hyalen membran hastalığı genellikle prematüre bebeklerde görülen ve surfaktan eksikliğine bağlı gelişen bir hastalıktır. Respiratuvar distres sendromu; solunum sıkıntısı, bozulmuş gaz değişimi, azalmış statik kompliyans ve surfaktan eksikliğine bağlı alveolokapiller membranın bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan pulmoner ödemle karakterizedir. Patofizyolojisi son 20 yıl içindeki gelişmelerle daha iyi anlaşılmıştır.

Surfaktan ilk defa 1961 de Klaus ve ark. tarafından sığır akciğerinden elde edilmiştir(1). On yıl sonra Gluck ve ark. akciğer matürasyonunu gösteren lesitin/ sfingomyelin oranını tespit etmişlerdir(2). 1980 yılında ise Fujiwara ve ark. 10 RDS'li bebeğe modifiye sığır surfaktan preparatını başarı ile uygulamışlardır(3). Daha sonra yaygın kullanılmaya başlanan surfaktan tedavisi 1990'da Food and Drug Administration (FDA) onayı almış ve RDS tedavisinin en etkin ve vazgeçilmez parçası olmuştur. Her ne kadar eksojen surfaktan kullanımı ile sağ kalım oranlarında belirgin artış sağlansa da halen RDS yenidoğanda en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Prematüre doğum sayıları günden güne artmaktadır. Gelişen yoğun bakım hizmetleri ve tedavi rejimleri sayesinde prematüre yaşayabilirlik sınırı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 22 gebelik haftası ve 500 gr olarak belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak, doğurtulan prematüre bebek sayısında artışa paralel olarak, prematürelilik ve RDS'nin yol açtığı intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) gibi komplikasyonlarda artış görölmektedir. Bu problemler açasından yüksek risk taşıyan yenidoğanların sistematik ve yakın takibi, oluşabilecek muhtemel komplikasyonların en erken evrede öngörülerek gerekli tedavi ve destek girişimlerinin yapılabilmesini sağlayacaktır.

Surfaktanın RDS'li prematürelere sağ kalım ve klinik sonuçlardaki olumlu etkisi bu güne kadar bir çok çalışmayla gösterilmiştir (Soll 92, Jobe 93, Horbar 93, Schwartz 94)(4). Yine bu çalışmalar surfaktanın profilaktik (önleyici) veya rescue (kurtarıcı) olarak uygulanılabileceğini göstermiştir. Her ikisi de tedavi açasından başarılı stratejiler olmasına rağmen avantajları ve dezavantajları tartışılmaya devam edilmektedir.

Profilaktik surfaktan doğum salonunda ilk 15 dakika içinde klinik RDS tablosu gelişmeden verilen surfaktandır. Avrupa 2010 Yönergesi'nin önerisi, profilaktik surfaktanın 26. gebelik haftasından düşük tüm bebeklere ve doğum salonunda stabilizasyon için entübasyon gereken tüm pretermlere verilmesi önerilmekteydi (5). Avrupa 2013 Yönergesi'ne göre ileri derece prematüre olan bebeklere, stabilizasyon için entübasyon gereken bebeklere ve anneye antenatal steroid uygulanmamış bebeklere profilaktik surfaktan önerilmektedir(6).

Profilaktik kullanım ile amaçlanan, surfaktanın bebekte solunum sıkıntısı gelişmeden önce verilmesi sağlanarak, mekanik ventilasyonu mümkün olduğunca azaltmak ve dolayısı ile ventilasyona bağlı barotravmadan korunmaktadır. Doğum sonrasında akciğerler sıvı ile doluyken verildiğinde surfaktanın daha homojen yayıldığı buna bağlı olarak tedaviye cevabın daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Jobe 1984, Seidner 1995). Yine yapılan bir çalışmada (Job 1988) surfaktan tedavisi öncesi çok kısa süreli dahi olsa mekanik ventilatör uygulanmasının alveolar kapiller hasar yaptığı, buna bağlı olarak alveoler aralığa protein ve inflamatuvar mediatörleri içeren sıvı kaçtığı, bu sıvının sonrasında yapılan surfaktan tedavisine yanıtı azalttığı görülmüştür; fakat daha sonra yapılan çalışmaların meta-analizlerine bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. 1990-2000 yılları arasında yapılan birçok çalışmada profilaktik surfaktan kullanımının prematüreliliğin en büyük sorunlarından olan BPD, intraventriküler ve germinal matriks kanamaları, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit, patent ductus arteriosus, sağkalım ve hastanede kalış üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarla; gelişen tedavi yöntemleri, iyileşen yoğun bakım şartları, mekanik ventilasyondaki değişiklikler sonucunda profilaktik surfaktan tedavisinin RDS gelişmeyecek hastaya gereksiz surfaktan uygulanmasına yol açtığı, toplam tedavi maliyetini artırdığı; buna rağmen neoanatal mortalite ve morbiditeyi azaltmadığı gösterilmiştir (5).

Kurtarıcı surfaktan tedavisi; erken kurtarıcı (doğumdan sonra 16 dk-2 saat), geç kurtarıcı (2-6 saat) tedavi olmak üzere ikiye ayrılır. Osiris çalışmasına göre erken kurtarıcı tedavide geç kurtarıcı tedaviye göre mortalite, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem ve BPD sıklığında azalma görülmüştür (7). Bu nedenle referans

merkezine uzakta doğan bebeklerin mümkünse intrauterin transport edilmesi, şayet mümkün değilse doğduğu merkezde surfaktan verilip transport edilmesi gerekmektedir. Kurtarıcı tedavinin diğer bir avantajı ise sadece klinik hasta olan bebeklere surfaktan uygulanması ve surfaktan tedavisine gereksinimi olmayan, endojen surfaktanı yeterli bebeklerde tedavinin riskini ve maliyetini azaltmasıdır. Gerek profilaktik gerekse kurtarıcı surfaktan kullanımı prematüre bebeklerin RDS'ye bağlı ölüm riskini azalttığı bilirse de bu bebeklere antenatal steroid uygulaması, prematüre doğumlarının engellenmesi, düzey 3 yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan ileri bir merkeze intrauterin transportu hayata tutunmaları açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiş, 30. gebelik haftası ve altında doğmuş, benzer doğum ağırlığı ve demografik özelliklere sahip prematüre bebeklerdeki profilaktik ve erken kurtarıcı surfaktan uygulamalarının mekanik ventilatörde kalış süresi, hastanede yatış süresi, BPD, ROP, İVK, PDA ve pulmoner hava kaçağı sendromları gibi komplikasyonlar, maliyet ve mortalite üzerine etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37 gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır(8). 38-42 (41 hafta 6 gün) gebelik haftası arası doğanlar term bebek, 42. gebelik haftası sonrası doğanlar ise postterm olarak isimlendirilmektedir.

Doğum ağırlığına göre prematürite aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir :

Düşük doğum ağırlıklı (DDA)< 2500 gr

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)< 1500 gr

İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA)< 1000 gr

2.1.1. İNSİDANS

Tüm dünyada yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni düşük doğum ağırlığı ve prematüredir. Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık %70'ini preterm yenidoğanlar oluşturmaktadır (9). Amerika Birleşik Devletleri'nden son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre bebek doğum oranı %12,7, düşük doğum ağırlıklı bebek (DDA) doğum oranı %8,2 ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek (ÇDDA) doğum oranı %1,4 olarak bildirilmiştir (10). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2012'de yayınlanan ve 184 ülkenin yer aldığı 'erken doğum hakkında küresel eylem raporunda dünyada prematüre oranlarının %5-18 arasında değişmekte olduğu ifade edilirken ülkemizin 2010 canlı doğum sayısı 1.298.000, prematüre doğum oranı ise %11,97 olarak belirtilmiştir(11).

Prematüre doğumların yaklaşık %30'unu oluşturan ÇDDA bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir gruba oluşturmaktadırlar. 2004 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada aynı merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24.haftada %82,3, 25-26.haftada %58,2, 27-28.haftada %22,9, 29-30.haftada %12,2, 31-32. haftada %5,8, 33-34.haftada %3,3, 35-36.haftada %1,5, 37-42.haftada %1,5, >42.haftada %5,6 olarak bildirilmiştir (12). Türk Neonatoloji Derneği Bülteni verilerine göre 2010 yılında aynı

merkezde doğan bebeklerin gebelik yaşlarına göre mortaliteleri 22-24.haftada %74,9, 25-26.haftada %58,2427-28.haftada %23,8, 29-30.haftada %14,6, 31-32. haftada %5,9, 33-34.haftada %3,1, 35-36.haftada %1,5, 37-42.haftada %2,4, >42.haftada %2,8 olarak bildirilmiştir(13).

Son yirmi yıldaki teknolojik ilerlemeler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere dahi yaşam olasılığı sağlamıştır. Ancak azalan mortalite bebeklerin morbiditesindeki artışı da birlikte getirmiştir(14,15). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada sağkalım oranı 23. haftadan 28. haftaya kadar her hafta %6-9 oranında artmaktadır, bu oran 28. haftada %90'a ,33 haftada ise %95'lere kadar çıkmaktadır (16). Ülkemizde ÇDDA bebeklerin mortalitesi ile ilgili yapılan çok merkezli araştırmada doğum ağırlıkları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70'dir. Doğum ağırlığının 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışta mortalite sırasıyla %45, %21, %10 olarak azalmaktadır (17). Sağlık Bakanlığı 2011 verilerine göre ülkemiz DDA bebek oranı %5,52 olarak bildirilmiştir.

2.1.2. PRETERM DOĞUMLA İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Prematür doğumların bir kısmında neden belirlenemez. Ancak etyolojide uzun yıllardır bilinen pek çok risk faktörü vardır. Fetal, plasental uterin ve maternal faktörler etkin rol oynamaktadır. Bu faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Prematüre doğumun belirlenebilir nedenleri

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

2.1.3. PREMATÜRE BEBEĞİN SORUNLARI

Maturasyonunu tamamlamadan ekstrauterin ortam ile karşılaşan bebekte organların immaturitesine bağlı olarak pek çok problem ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunlar Tablo2’de özetlenmiştir.

Tablo 2 : Prematüre bebeklerdeki sorunlar

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

2.2. RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU (HYALEN MEMBRAN HASTALIĞI)

Respiratuvar distres sendromu ve komplikasyonları prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmekte olup gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinden sorumludur. Respiratuvar distres sendromu ilk defa 1903 yılında prematürite nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünüme dayanılarak ‘hyalen membran hastalığı’ olarak adlandırılmış ve amnion sıvısının aspirasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. 1950’lerin ortalarında Clements, akciğer sıvısı içindeki köpükte bulunan surfaktanın akciğer fonksiyonu için önemini belirtmiştir. Avery ve Mead 1959 yılında prematür doğup ölen bebeklerin akciğerlerinde surfaktanın eksik olduğunu göstermişlerdir(18). Hyalen membran hastalığı patolojik bir terim olup hastalığın asıl klinik bulgularını tanımlayan terim ise respiratuvar distres sendromudur. Surfaktan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar nedeni ile alveoller içinde oluşan yaygın hyalen membranlarla karakterizedir.

Respiratuvar distres sendromu doğumdan sonraki 4-6 saatte ortaya çıkar. Solunum sayısında artış (>60 solunum sayısı/dakika), solunum sıkıntısı (interkostal, subkostal, sternal çekilmeler), inleme ve siyanozla karakterizedir. Akciğer grafisinde hava bronkogramları ile beraber retikülogranüler görünüm mevcuttur. Şiddetli vakalarda akciğerler, hava boşluklarındaki sıvı retansiyonları ve geniş atelettazilere bağlı olarak tamamen beyaz görülebilir (19).

2.2.1. İNSİDANS

Respiratuvar distres sendromu, primer olarak prematüre bebek hastalığıdır ve sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Tüm yenidoğanlarda ise insidans ortalama %2-3’dür. (19). Gebelik haftası 28 haftanın altında olan bebeklerde % 60-80, 32-36 hafta arasında doğan bebeklerde %15-30, 37 hafta üzerinde doğan bebeklerde ise %5 oranında görülür.

2.2.2. ETYOLOJİ

Respiratuvar distres sendromunun ortaya çıkmasına ve/veya klinik tablonun ağırlaşmasına neden olan faktörlerin başında prematürelilik gelmektedir. Perinatal asfiksi, maternal diyabet, çoğul gebelik, sezeryan ile doğum, hızlı ilerleyen doğum, soğuk stres, göbek kordonunun erken veya geç klemplenmesi ve önceki gebeliklerden doğan bebeklerde RDS öyküsü olması ile sıklığı artmaktadır (19). RDS erkeklerde kızlara göre iki kat fazla görülmektedir ve RDS'li kız bebeklerin yaşama şanslarının erkek bebeklere göre üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(16). Erkeklerde bulunan androjenler fosfotidilgliserol yapımını geciktirirken, kızlarda bulunan östrojen fosfotidilkolin yapımını ve salgılanmasını arttırmaktadır(20,21). Kronik veya gebeliğe bağlı hipertansiyon, maternal madde bağımlılığı, uzamış membran rüptürü ve antenatal kortikosteroid kullanımı ise RDS riskini azaltmaktadır. İntrauterin dönemde stres altında olan bebeklerde glukokortikoid ve katekolamin sentezlerinin arttığı ve bunun surfaktan yapımını hızlandırdığı, gebelik yaşına göre küçük (SGA) olanlarda RDS sıklığının daha az olduğu bulunmuştur(16). Respiratuvar distres sendromu riskini etkileyen faktörler tablo 3'de belirtilmiştir.

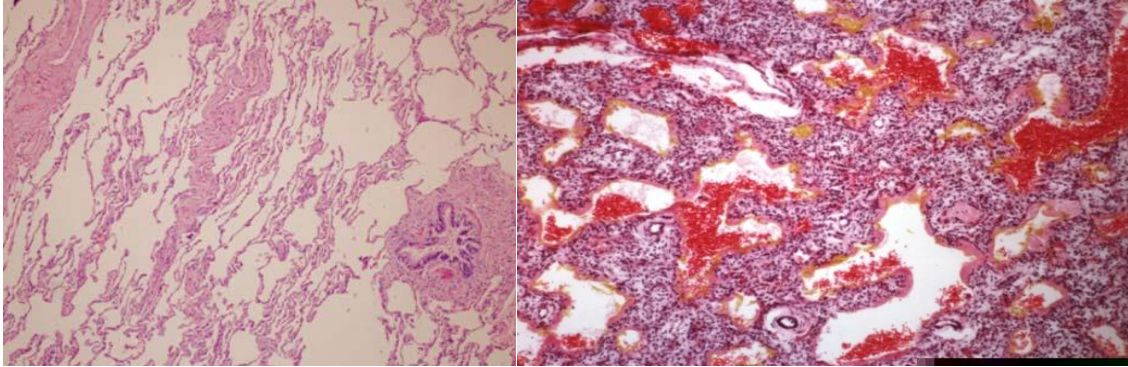
Tablo 3 : RDS riskini etkileyen faktörler

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

2.2.3. PATOLOJİ

Hyalen membran hastalığı olan bebeklerin akciğeri makroskopik olarak koyu mor- kırmızı renkte olup karaciğer kıvamındadır. Havalanma olmadığı için su içine atılan akciğer parçası suyun dibine batar. Mikroskopik olarak RDS gelişen akciğerlerdeki ilk bulgu doğumdan sonraki ilk yarım saat içinde ortaya çıkan alveoler epitel hücrelerinin nekrozudur. Bazal membrandan ayrılan epitel hücrelerinin yerine hyalen membranlar oluşmaya baslar. Bu dönemde yaygın interstisyel ödem vardır. Tip II hücrelerin içinde granüllerin olmayışı ve vakuollerin bulunuşu, surfaktan içeren lameller cisimciklerin hepsinin boşaldığına işaret eder. Önce birkaç bölgede başlayan bu değişiklik, birkaç saat içinde yaygınlaşarak respiratuvar bronşiyollere kadar uzanır. Onuncu saatte terminal hava yollarında dilatasyonla birlikte yaygın alveoler atelektazi ve epitel ayrışması görülür. Dilate hava yollarını çepeçevre saran hyalen membranlar

belirgin hale gelir. Bu hyalen membranlar, hasarlı epitelyum ve kapillerlerden akciğer yüzeyine sızan plazma proteinlerinin koagülasyonu sonucu ortaya çıkar. Membranlar içindeki fibriller, damar dışına çıkan fibrin kaynaklıdır. Bu protein, hemotoksilen-eozinle boyandığı zaman pembe olarak görüldüğü ve hyaline benzediği için hastalık bu adı almıştır(19-21). Yaklaşık 36-48 saat sonra epitel onarımı başlar. Geçiş kanallarındaki küboidal hücreler büyür, mitoz başlar ve hyalen membranların altını doldurmaya çalışır. Diğer hücreler içinde lameller cisimcikler belirir ve alveol içinde surfaktan tespit edilir. Hyalen membranlar ise makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır, fibrinolizise uğrar ve klinik düzelmeye paralel olarak 7. günde tamamen yok olur(19-21). Mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde iyileşme fazı gecikir ve tamamen farklı bir seyir izler. Hyalen membranlar uzun süre kalır, hava yolları sekresyonlarla tıkanır, yaygın nedbeler ve fibrozis gelişerek klinik olarak bronkopulmoner displazi tablosu ortaya çıkar(20-21).



a

b

Şekil 1 : Normal akciğerin (a) ve RDS'li akciğerin (b) histopatolojik görünümü

2.2.4. PATOFİZYOLOJİ

Respiratuar distres sendromu, surfaktan eksikliği (azalmış yapım ve salınım) nedeniyle başlayan ve buna sekonder ortaya çıkan akciğer zedelenmesi nedeniyle şiddeti giderek artan bir hastalıktır(22). Surfaktan, hava yolu epitelinde bulunan, tip II pnömosit olarak adlandırılan hücrelerde yapılır ve alveollerde yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonunda hava keseciklerinin kollapsını önler ve böylece alveollerin

stabilitesini sağlar. Surfaktan eksikliği ve kompliyansın yetersiz olması sonucu atelektazi oluşur, küçük atelektaziler progresif olarak yaygınlaşır ve akciğer dokusunun fonksiyonunu yapamamasına neden olur. Sonuçta fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) azalır.

Surfaktanın ana maddesi lipidlerdir; bunların da en önemlileri fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol'dür. Yapısında %50 oranında satüre fosfatidilkolin, %20 oranında ansatüre fosfatidilkolin, %8 oranında nötral lipidler, %8 oranında fosfatidilgliserol,%8 oranında diğer fosfolipitler ve %6 oranında proteinler [Surfaktan protein-A (SP-A), Surfaktan protein-B (SP-B), Surfaktan protein-C (SP-C), Surfaktan protein-D (SP-D)] bulunur. Surfaktan protein - A, surfaktanın tübüler miyelin formasyonu için gereklidir ve yüzey etkinliğini azaltan inhibitörlere karşı surfaktanın direncini artırır. Kollajen karbonhidrat bağlayan uçları lokal pulmoner immünolojik fonksiyonlardan sorumludur. Surfaktan protein -B, surfaktan sentezinde, metabolizma ve işlevlerinde önemli rolü vardır ve eksikliğinde Tip II pnömositlerde lameller surfaktan yapılamaz ve alveol içinde SP-C yapımı tamamlanamaz. Surfaktan protein -B fosfolipidlerin yüzeye dağılmasını hızlandırır ve geri dönüşüm siklusuna yardımcı olur. Ayrıca fibrinojen gibi plazma proteinlerinin neden olduğu inhibitör etkiyi azaltır(23-26) . Surfaktan protein -C eksikliğinde RDS tablosu gelişmez; SP-C'nin islevi tam olarak anlaşılammakla birlikte özellikle RDS'de olduğu gibi düşük akciğer hacimlerinde surfaktan stabilitesi ve dağılımının sağlanmasında rol oynadığı, viskoelastisiteyi düzenlediği tahmin edilmektedir (23,25). Surfaktan protein D, tip II pnömosit ve klara hücrelerinde bulunur. Patojen mikroorganizmalara bağlanarak konakçı savunmasında rol aldığı ve fagositozu arttırdığı düşünülmektedir.

Surfaktan fosfolipidleri tip II pnömositlerin endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra golgi cisimciklerine transport edilir. Buradan küçük veziküllerin oluşturduğu lameller cisimcikler halinde salınır. Tübüler miyelin fosfolipid kompleksi olarak da adlandırılan bu form, alveolde hava ile sıvının karşılaştığı yüzeyde, tek katlı bir tabaka oluşturur ve yüzey gerilimini düzenler.

gecirmektedir. Tip II hücrelerin matürasyonu antenatal kortikosteroid uygulanmasıyla ve kronik intrauterin stres durumlarında hızlanmaktadır. İntrauterin strese örnek olarak gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin büyüme geriliği gösterilebilir. Tipik lamellar cisimcikler tip II pnömositler içinde depolanırlar. Lipoprotein yapısında olan surfaktan hava yoluna salınır ve yüzey basıncını düşürerek, fizyolojik basınçlarda alveol açılmasına yardımcı olur(8). Surfaktan 20. gebelik haftası sonrası fetal akciğerde bulunur. Ancak alveol yüzeyine ulaşması ilerleyen gebelik haftalarında oluşur. Hava yolu epitelinin farklılaşması ve surfaktan üretimi 24-28. gebelik haftalarından itibaren başlar. Amniotik sıvıda 28-32. haftalarda görülür ve genellikle 35. haftadan sonra yeterli düzeye erişir(27). Surfaktanın ana görevi alveollerin yüzey gerilimini azaltmak ve atelektaziyi önlemektir. Surfaktan yokluğunda, akciğerlerde yüzey gerilimi yaklaşık 70 mN/m iken, surfaktan bu gerilimi yaklaşık 1 mN/m'ye indirir. Küçük pretermelerde surfaktan yapımı yetersizdir ve surfaktan eksikliği, akciğer kompliansının azalması ve buna bağlı olarak alveoler hipoventilasyona ve ventilasyon / perfüzyon dengesinin bozulmasına neden olur. Surfaktan protein genlerinde oluşan anomaliler ağır ve/veya ölümcül ailevi solunum yolu hastalığına neden olabilir (9,28,29).

Surfaktan yapımı özellikle normal pH, sıcaklık ve perfüzyona bağlıdır. Asfiksi, hipoksi, pulmoner iskemi, hipotansiyon, soğuk stres, yüksek oksijen yoğunluğu ve yeniden canlandırma girişimleri akciğer epitelinin zarar görmesi sonucu surfaktan sentezini azaltabilir (23). Alveoler atelektazi, hyalen membran oluşumu ve intersitisyel ödem akciğer genişlemesini azaltır. Böylece küçük alveoller ve hava yollarının ekspansiyonu için daha fazla basınç gereksinim duyulur. Akciğerde havalanmayan veya kanlanmayan alanlar oluşur, akciğer hacmi azalır ve azalmış alveoler havalanmanın yapılabilmesi için daha fazla çaba harcanır. Bu değişiklikler hipoksi, hiperkarbi ve metabolik asidozla sonuçlanır (9).

Hiperkapni, hipoksi ve asidoz kombinasyonu foramen ovale ve patent duktus arteriosusda sağdan sola şantın artması ile pulmoner vazokonstriksiyona neden olur. Pulmoner kan akımı azalır. Surfaktan üreten hücrelerdeki ve damar yataktaki hücrelerin iskemik hasarı protein yapıda maddenin alveolar alanlara efüzyonu ile sonuçlanır. Kısaca FRK'nin azalması ile alveollerde ventilasyon azalır ve ölü hacmin artması nedeniyle tidal hacmin önemli bir kısmı yeniden inhale edilir. Sağdan sola doğru oluşan

şant foramen ovale, duktus arteriosus veya intrapulmoner düzeyde ortaya çıkabilir. Artmış şantlar nedeniyle bazen sağ kalp debisinin %80'i gaz değişimine uğramadan sol tarafa geçer. Bu durumda ventilasyon-perfüzyon dengesi daha da bozulur. Hipoksi sonucu endotel hasarı oluşur ve bu da pulmoner periferik ödeme neden olarak pulmoner basıncı ve hipoksiyi artırır. Hipoksi ve karbondioksit retansiyonu başlangıçta respiratuvar asidoza neden olur. Bu durumun uzaması anaerobik glikolizi hızlandırarak laktik asidozun da tabloya eklenmesine neden olur. Sonuçta miyokard fonksiyonları bozularak hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini artırır, hem de başta beyin, böbrekler ve barsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır zedelenmelere neden olur(30,31).

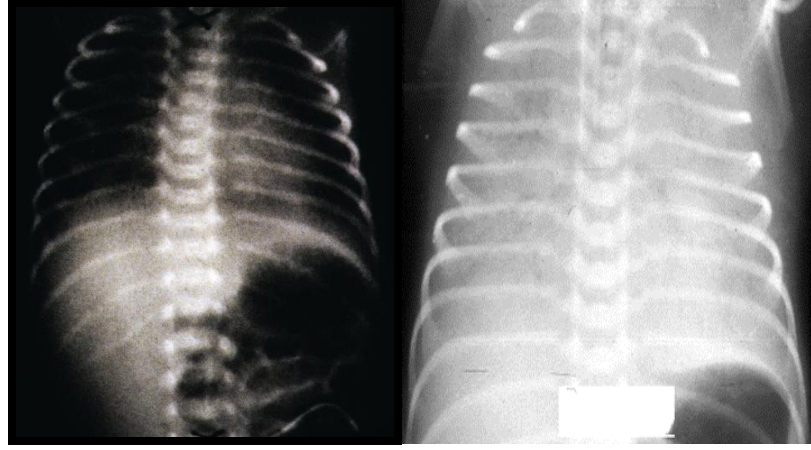
2.2.5. KLİNİK

Respiratuvar distres sendromunda erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Respiratuvar distres sendromu'nun ilk belirtileri genellikle doğumun ilk dakikalarında ortaya çıkar. Bazı hastalar intrapartum asfiksi veya başlangıçtaki ciddi solunum sıkıntısı (özellikle 1000 gr altındaki bebekler) nedeniyle doğumda resüsitasyona ihtiyaç duyarlar. Karakteristik olarak inleme, burun kanadı solunumu, takipne, suprasternal, interkostal ve subkostal retraksiyon ve siyanoz görülür. İnspirasyonda göğüs kafesinin içe çöktüğü ve karnın şiştiği, ekspiryumda ise tam tersi bir durumun gözlemlendiği testere dişi paterni adı verilen solunum şekli ortaya çıkar. Ekspiryum sırasında gözlenen inleme önemli bir klinik bulgudur ve ekspiryum sırasında glottisin kısmi kapanması sonucunda ortaya çıkar. Bebek böylece akciğerlerinde mümkün olduğu kadar fazla hava tutmaya ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi korumaya çalışır. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir. Özellikle derin inspirasyonda akciğer bazalinde raller duyulabilir. Yetersiz tedavi edilen yenidoğanlarda kan basıncı düşer, solunum yüzeyelleşir. Bebek yardımcı solunum kaslarını kullanarak daha etkili bir solunum yapmaya çalışır. Siyanoz artar, inlemeli solunum azalır. Yenidoğan yorulur, düzensiz solunum ve apne ortaya çıkar. Bunlar acil yaklaşımla gerektiren bulgulardır(28,30,32). Hipotansiyon, kan hacminin az olmasına bağlı olabileceği gibi hipoksi ve asidoza bağlı olarak ortaya çıkan miyokard depresyonu sonucu da gelişebilir. İntravasküler sıvının doku arasına geçip ödeme yol açması ve transepidermal su kaybının fazla oluşu da prematürde hipotansiyon

gelişmesini kolaylaştırır. Hipotansiyon ve bunun sonucu ortaya çıkan asidoz, akciğer damar direncinin artışına neden olup, hipoksinin artmasına yol açan bir kısır döngüye neden olur. Hipoksinin neden olduğu intraventriküler hemoraji , böbrek yetersizliği ve nekrozitan enterokolit gibi durumlar da mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkiler (28,30). Bu bebeklerde PDA sıklığı RDS varlığı ve gebelik haftasının küçüklüğü ile artar. Respiratuar distresin ağırlığını çok arttırmamakla birlikte, PDA'nın ekstübasyonu geciktirdiği ve bronkopulmoner displazi riskini arttırdığı bilinmektedir. Surfaktan akciğer direncini çabuk düşürdüğü için, daha fazla sol-sağ duktal şanta neden olur (33). Hastalarda aynı zamanda respiratuar-metabolik asidoz, ödem, ileus ve oligüri gelişebilir. İyileşmenin göstergesi sıklıkla spontan diürez ve düşük oksijen yoğunluklarında siyanozun gözlenmemesidir. Ölüm en sık 2-7. günler arasında gerçekleşir ve genellikle intersitisyel amfizem, pnömotoraks, pulmoner hemoraji veya intraventriküler hemoraji ile ilişkilidir (28,33).

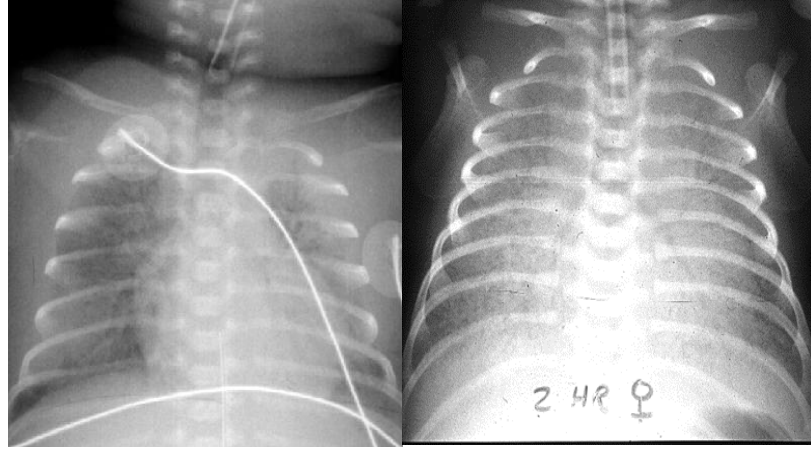
2.2.6. TANI

Klinik seyir, kan gazı, akciğer grafisi ve asit baz değerleri klinik tanıya yardımcı olur. Erken dönemde çekilen akciğer grafisi sıklıkla normaldir. Tipik bulgular 2-6 saatte ortaya çıkar. Akciğer parankimindeki ince retikülogranüler görünüm ve kalp gölgesinin süperimpozisyonu nedeniyle erken dönemde sol alt lobda daha belirgin olan hava bronkogramları karakteristiktir, fakat patogonomik değildir. Hafif vakalarda minimal ince retikülogranüler görünüm mevcut iken, daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeni ile diffüz retikülo-granüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşioollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları mevcuttur. Respiratuar distres sendromunun en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği 'buzlu cam' görünümü ortaya çıkar.



a

b



c

d

Şekil 4 : Prematüre ve RDS’li bebeğin akciğer grafisi **(a)** Normal akciğer grafisi **(b)** Hava bronkogramlarının olmaması ve akciğerin tam opasifikasyonu ile karakterizedir , kalp sınırları izlenemez “buzlu cam görünümü”. **(c)** Çok sayıda retikülogranüler opasitenin biraraya gelmesiyle tüm akciğerde yoğun bir dansite artışı oluşur hava bronkogramları çok fazladır. **(d)** Tipik generalize retikülogranüler patern ile havalanma kaybına bağlı akciğerlerin tamamında hafif dansite artışı izlenir Hava brankogramları kardiyotimik kenarlardan periferine doğru yayılmıştır.

Laboratuar bulguları başlangıçta hipoksemi, hiperkapni ve değişken metabolik asidoz ile karakterizedir. Kan gazı monitorizasyonu RDS’nin yönetiminde gereklidir. Genellikle aralıklı kan gazı monitorizasyonu yapılır. Ortak bir fikir olmasa bile genelde arteriyal oksijen basıncının 50-70 mmHg ve arteriyal karbondioksit basıncının 45-60

mmHg arasında tutulması kabul görmektedir. Ayrıca arteriyal oksijen saturasyonu %88-95 arasında tutulmalıdır. Bu hastalarda transkutanöz oksijen ve karbondioksit monitörleri yada oksijen saturasyonu monitörleri uygulanmalıdır (19,30,31).

2.2.7. AYIRICI TANI

Yenidoğan döneminde RDS'nin yanısıra birçok hastalık solunum sıkıntısı yapar. Bunlardan birisi de grup B streptokokların neden olduğu pnömonilerdir. Sağlıklı gebe kadınların üçte birinin vajinal florasında grup B streptokok bulunur. Anneden bebeğe yeterli miktarda antikorun geçmediği durumlarda, bebek bu enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelir. Grup B streptokok pnömonilerinin klinik ve radyolojik bulgularının RDS'den ayırımı çok zordur. Bu nedenle RDS tanısı alan bebeklere aynı zamanda uygun antibiyotik tedavisi de başlanmalıdır(30,31). Siyanotik konjenital kalp hastalığı (örn:total pulmoner venöz dönüş anomalisi), persistan pulmoner hipertansiyon, aspirasyon sendromları, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon ve kistik adenomatoid malformasyon, pulmoner lenfanjiyektazi, diafragma hernisi ve lobar amfizem gibi konjenital anomaliler ayırıcı tanıda düşünülmeli ve direkt grafi ile değerlendirilmelidir. Yenidoğanın geçici takipnesi ise kısa ve hafif seyriyle, direk grafideki fissür ödemi ile kolayca ayırtedilebilir. Nadir görülen ailesel bir hastalık olan konjenital alveolar proteinozis (konjenital surfaktan protein B eksikliği) term ve preterm bebeklerde ciddi ve ölümcül RDS olarak kendini gösterir(30,31).

2.2.8. TEDAVİ

Respiratuar distres sendromu tedavisinin temel ilkesi eksik olan surfaktanı yerine koyup alveolları açık tutmak ve surfaktan sentezini inhibe eden hipoksi, asidoz, hipotermi gibi faktörleri ortadan kaldırmaktır. İlk tedavi doğum salonunda başlar. Uygun müdahale yapıldıktan sonra bebek 35-36 °C'ye ısıtılmış bir küvöze alınır. Hastaya mümkün olduğunca az girişim yapılır. Yenidoğanın çevre ısısı ve nemi sürekli olarak korunmalıdır. Bebeğin 2-3 saatte bir postürü değiştirilir. Prematüre bebeklerin böbrek fonksiyonları normal yenidoğanlara göre daha bozuk olduğu için ilk günlerdeki sıvı elektrolit tedavisi önem taşır. Hastanın kan gazı monitörizasyonu ve sıvı elektrolit desteği için hastaya umbilikal arter ve ve ven kateteri takılır.

Akciğerdeki hipoksik zedelenme nedeniyle enfeksiyona eğilim arttığından ve endotrakeal entübasyon, göbek kateterizasyonu gibi invazif işlemler yapıldığından; ayrıca grup B streptokok pnömonisinin klinik ve radyolojik olarak RDS'den ayrımı her zaman mümkün olmadığından uygun dozlarda ve kombinasyonlarda antibiyotik başlanır.

Hipotansiyon gelişen bebeklere duruma göre kristalloid ve/veya kolloid infüzyonu yapılır; yanıt alınmazsa pozitif inotropik ajanlarla desteklenir. İlk günlerde total parenteral ve minimal enteral beslenmeye başlanır.

Respiratuvar distres sendromunda eksik olan surfaktanın yerine konması en etkili ve asıl tedavi yöntemidir. Surfaktan tedavisi önleyici ve kurtarıcı tedavi olarak iki şekilde yapılabilir. Önleyici tedavi, bebekte daha RDS gelişmeden doğumhanede yapılır. Kurtarma tedavisi ise RDS bulguları ortaya çıktıktan sonra, sıklıkla 16 dakika-6 saat içinde uygulanır. Erken tedavi ile RDS gelismeyecek bazı bebeklere fazladan surfaktan yapılacağı için ilave maddi yük ortaya çıkabilir. Bu nedenle 30 haftanın altındakilere erken tedavinin uygulanması daha doğrudur.

Surfaktan; **'surface active agent'(surfactant)** yüzey aktif madde anlamına gelip ilk defa 1961 de Klaus ve ark tarafından sığır akciğerinden elde edilmiştir. Bundan 10 yıl sonra Gluck ve ark akciğer matürasyonunu gösteren lesitin /sfingomyelin oranını bulmuşlardır . Fujiwara ve arkadaşları tarafından 1980 yılında on RDS'li bebeğe modifiye sığır surfaktan prepatı başarı ile uygulanmıştır. Daha sonra yaygın kullanılmaya başlanan surfaktan tedavisi 1990 yılından itibaren RDS tedavisinin en etkin ve vazgeçilmez parçası olmuştur. Bazı merkezlerde 30 gebelik haftası ve 1000 gramın altındaki bebeklerin tamamına hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra ilk 15 dakika içinde doğum odasında uygulanmaktadır. Erken tedavi ile RDS gelismeyecek bazı bebeklere fazladan surfaktan yapılacağı için ilave maddi yük ortaya çıkabilir. Bu nedenle 30 haftanın altındakilere erken tedavinin uygulanması daha doğrudur.

Surfaktanın dozu uygulanan preparata göre değişmekte olup 100-200 mg/kg/doz aralığındadır ve gerektiğinde 6-12 saat arayla tekrarlayan dozlar verilebilir. Yapılan çalışmalarda kötüleşen ve ısrar eden RDS bulgularında tekrarlayan dozda surfaktan verilebileceği belirtilmiştir. Soll ve Özek (2009) 'in yaptığı meta- analizde bir dozdan

fazla hayvan kaynaklı surfaktan kullanımı pnömotoraks sıklığında ve ölüm riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir . Birden fazla doz uygulamasında tek doz uygulamaya göre komplikasyon oranlarında bir artış saptanmamıştır(34).

2.2.8.1. Surfaktan çeşitleri:

Surfaktan hayvanlardan elde edilen, protein komponenti olmayan sentetik ve protein komponenti olan sentetik olmak üzere üç çeşittir.

Hayvan kaynaklı surfaktanlar; sığır veya domuz akciğerinden elde edilmektedir. Beractant(Survanta) sığırdan , poractant(Curosorf) domuzdan elde edilmektedir. Beractant ve surfaktan TA (Surfacten) sığırın akciğerinin lipid ekstratına dipalmitoil fosfatidil kolin (DPPC) tripalmitoil gliserol ve palmitik asit eklenmesiyle oluşur. Poractant domuz akciğerinin kloroform metanole maruz bırakılıp likid jel kromatografi ile saflaştırılmasıyla oluşur, % 99 polar lipidler ve %1 hidrofobik düşük ağırlıklı proteinlerden oluşur. Hayvandan elde edilen tüm surfaktanlar SP-B ve SP-C içermektedir. Saflaştırma sırasında kullanılan organik solventler hidrofilik SP-A ve SP-D proteinlerini ortamdaki uzaklaştırır.



Şekil 5 : Ülkemizde kullanılan doğal surfaktan preparatları

Protein komponenti olmayan sentetik surfaktanlar; ilk 1960 larda denenmiş olup sadece DPPC den oluşmaktadır. Fakat DPPC tek başına surfaktanın tüm işlevlerini yerine getirememektedir. Mevcut sentetik surfaktanlar DPPC ve yüzey gerilimini azaltıcı ajanlar içermektedir; Exasurf bunlara örnektir. Bu sentetik surfaktanlar hayvan ekstrelerinde bulunan SP -B ve SP-C yi içermezler.

Protein içeren sentetik surfaktanlar; sentetik fosfolipidler ve SP-B ve SP-C proteinlerine benzer işlev gören peptit sentezi ve rekombinant teknoloji ile üretilen proteinler içermektedir. Profilaktik surfaktan uygulaması sıvı dolu akciğerlerde daha homojen dağılması üzerine ortaya çıkmıştır. Surfaktan eksikliği olan hayvanlarda bronşiyal epitelyumda nekroz ve deskuamasyon 5 dakikalık kısa ventilasyonlarda bile olduğu gösterilmiştir(35).

RDS'de profilaktik veya kurtarıcı surfaktan uygulaması 8 randomize çalışmada karşılaştırılmıştır (36-43).Bütün bu çalışmalar hayvandan elde edilen surfaktan ile yapılmıştır. Çalışmaların bazılarında profilaktik surfaktan ventilasyon başlamadan önce (preventilasyon) bazılarında ventilasyon başladıktan sonra (postventilasyon) olarak uygulanmıştır. Fakat ortak olarak hepsinde en geç 15 dk içinde verilmiştir. Kurtarıcı surfaktan ise 1,5-7,4 saat arasında uygulanmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak profilaktik uygulamada pnömotoraks riskinde azalma pulmoner interstisyel amfizemde azalma neonatal mortalitede azalma ve intraventrilüler kanama riskinde hafif bir azalma gözlenmiştir. Yine bu çalışmaların metanalizinde 30 gebelik haftasının altında profilaktik surfaktan uygulanması neonatal mortalitede ve BPD ve ölümün kombine edilmiş riskinde azalma göstermiştir. Her ne kadar profilaksi RDS'li prematürelere yararlı olsa da RDS olmayan bebeklerin gereksiz yere entübe edilmesine ve gereksiz surfaktan kullanılmasına sebep olmaktadır. Çalışmalardan elde edilen verilere göre bu uygulama 30 gestasyon haftası altındaki bebeklerde 2 kat fazla entübasyona neden olmaktadır (44). Yapılan çalışmalara göre gereksiz uygulamalardan kaçınılıp profilaktik surfaktanın tüm faydalarından yararlanmak için 28-30 gestasyon haftası gibi bir sınır koyulması önerilmektedir (45-47).

Onaltı dakika – 2 saat arasında uygulanan surfaktan tedavisi “Erken kurtarma”, 2 saatten sonraki “Geç kurtarma” tedavisi olarak adlandırılmaktadır. OSIRIS çalışmasına göre erken kurtarıcı tedavide geç kurtarıcı tedaviye göre mortalite, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem ve kronik akciğer hastalığı sıklığında azalma görülmüştür (7). Bu yüzden en büyük risk altında olan ve dış merkezde doğan bebekler referans merkezine uzakta olup bu bebeklere mümkünse doğduğu hastanede surfaktan uygulanması gerekmektedir.

Eksojen surfaktan tedavisinin ilk yıllarında bebekler surfaktan uygulandıktan sonra mekanik ventilatöre bağlanıp, basınç ve oksijen ayarları azaltılıp ekstübe edilmekteydi. Ancak, bu durumda bile bebekler, mekanik ventilasyonun baro ve volutravma riskiyle karşı karşıya kalmaktaydı. Bu nedenle, yıllar içinde daha az mekanik ventilasyonun kullanıldığı ilk bir saat içinde ekstübasyon ve nasal CPAP ile devam eden INSURE (**intubation-surfactant-extubation**) tekniği geliştirildi. Bu yolla çok kısa ventilasyon sürelerinde bile gerçekleşebilecek ventilatör ilişkili akciğer hasarı engellenmeye çalışıldı. INSURE tekniği ile standart ventilasyon terapisinin karşılaştırıldığı 6 çalışmanın met-analizinde mekanik ventilasyon ihtiyacı, hava kaçağı sendromları ve BPD'nin azaldığı gösterilmiştir(48) .

Her ne kadar hayat kurtarsa da, surfaktan tedavisinin yan etkileri de vardır. Bunlar Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4 : Sürfaktan tedavisinin yan etkileri

Akut yan etkiler	Subakut yan etkiler
Geçici hipoksi ve bradikardi	Pulmoner kanama -Etyolojide patent duktus arteriozus nedeniyle artmış pulmoner kan akımı ve pulmoner konjesyon - Sitotoksik etki * Doğal surfaktanda %5-6 * Sentetik surfaktanda %1-3 * Buna bağılı mortalite artışına neden olmamaktadır.
Faringeal reflü	İntraventriküler kanama
Tüp içi regurjitasyon	Kronik yan etkiler
Taşikardi	Enfeksiyöz ajan bulaşı(virus ve prionlar) -Saflaştırma işlemleri
Karbondioksit düzeyinde artma	İmmunolojik yanıt • Değişik kaynaklı surfaktan proteinlerine karşı antikor ve immün kompleks gelişimi?
Geçici hipotansiyon	
Serebral kan akım hızında geçici azalma	
Serebral oksihemoglobin konsantrasyonunda geçici azalma	
EEG' de depresyon	

2.2.8.2. Ventilasyon Desteğı

Nazal CPAP'nin erken kullanımıyla, endotrakeal entübasyon geciktirilebilir veya önlenebilir. Endotrakeal entübasyonun oluşturduğu barotravmaya engel olabilmek

amacıyla yapılan son çalışmalarda oldukça düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile nazal CPAP kullanımının RDS yönetiminde ilk basamak olarak kullanılabilceği belirtilmektedir(6). Bazı merkezlerde bu yöntem başarıyla kullanılmaktadır ve BPD insidansında azalma bildirilmiştir. Ayrıca Avrupa’da gittikçe yaygınlaşan bir uygulama erken dönemde bebeklerin entübe edilip surfaktan uygulanmasının ardından ekstübasyon ve nazal CPAP ile solunum desteğine devam edilmesi şeklindedir (INSURE). Bu yöntem sıklıkla 30 haftadan küçük prematüre bebeklere uygulanmakta olup BPD sıklığını azaltmada yararlı olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (33,49). Nazal CPAP ekstübasyon sırasında kullanılmakta ve tekrarlayan entübasyon riskini azaltmaktadır.

Mekanik ventilasyonda yaklaşım altta yatan duruma göre değişmektedir. Optimal ventilasyon yapmak için hastayı başında değerlendirmek, kan gazı, akciğer grafisi gibi tetkiklere ihtiyaç vardır. Ventilasyon başladıktan sonra da belli aralıklarla kan gazı takibi yapılmalıdır.

RDS için önerilen başlangıç hızı dakikada 60 olup en yüksek inspiratuar basınç (Positive Inspiratory Pressure, PIP) göğsü kaldırabilecek minimal değerde (10-20 mmHg) olmalıdır. Ekspiryum sonu pozitif basınç (Positive End Expiratory Pressure, PEEP) ise 5-6 mmHg aralığında; İnspirasyon zamanı (Ti), 0,3-0,4 saniye arasında olmalıdır. Bu değerler yapılan bir çok çalışmada ortak konsensusla elde edilmiştir.

RDS’de yüksek hız ve düşük inspirasyon zamanı düşük akciğer kompliyansı sebebiyle iyi tolere edilmektedir. Yüksek hız ve düşük Ti ile düşük hız ve yüksek Ti’nin karşılaştırıldığı bir çok çalışma yapılmış (12,15,50) ve düşük hız ve yüksek Ti’nin daha fazla hava kaçağı ve pnömotoraksa sebep olduğu gösterilmiştir. Yine ventilasyonda en önemli belirleyici gösterge PaCO₂ olup ayarlamalar genellikle buna göre yapılmaktadır. Ayarlardaki ilk tercih hızı değiştirmektir. Hızı değiştirmek daha güvenli olup PIP veya PEEP’de yapılan değişiklikler tidal hacmi değiştireceği için barotravma riskini artırmaktadır. RDS’li hastalarda akciğer kompliyansı düşük olduğu için tidal hacim 5-6 ml/kg arasındadır.

Ventilasyonu kesmek spontan solunumun fazlalaştığı ve artık ventilasyonun katkı sağlamadığı durumlarda düşünölmelidir. Bir çalışmada ventilatör desteğinden

kesip ekstübe etmenin bir süre endotrakeal CPAP uygulanarak ekstübe etmeye göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir (47). Yine ekstübasyon sonrasında spontan solunumu destekleyen SIMV gibi modların ekstübasyon başarısını arttırdığını destekleyen çalışmalar vardır (51,52).

2.2.9. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMUNUNUN ÖNLENMESİ

Respiratuvar distres sendromunun oluşmasını engellemenin en iyi yolu erken doğumların önlenmesidir. Bir yandan tokolitik ajanlarla gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken bir yandan da anneye fetusun surfaktan sistemini olgunlaştıran ilaçlar verilmelidir. Bu ilaçlardan en yaygın olarak kullanılanı kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler akciğer fibroblastlarından “Fibroblast Pnömosit Faktör” salınımını artırır. Bu faktör tip II pnömositlerde surfaktan fosfolipidlerinin sentezini uyarır. Steroidler aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak surfaktan proteinlerini artırır (52). Plasentadan iyi geçmesi nedeniyle betametazon veya deksametazon kullanılabilir. Ancak kistik periventriküler lökomalaziye arttırdığının gösterilmesiyle artık deksametazon kullanımı önerilmemektedir. Kortikosteroidlerin 24-34. gebelik haftalarında daha etkili oldukları ve etkilerinin 2-7 günde ortaya çıktığı bilinmektedir (29,30). Antenatal kortikosteroidler RDS sıklığı dışında; RDS’ye bağlı ölüm riskini, hava kaçaklarını ve intraventriküler kanamayı azaltmaktadır (30). Günümüzde standart tedavi olarak antenatal betametazon 12 mg doz başına 12 saat arayla iki doz halinde intramusküler olarak anneye uygulanmaktadır. Üç veya daha fazla doz steroid kullanılmasının uzun dönem nörogelişimi olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Fetusun surfaktan sentezini hızlandırdığı düşünülen ve halen hayvan deneyleri devam eden ilaçlar arasında; opiyatlar, beta mimetikler ve aminofilin sayılabilir.

İntrauterin dönemde fetuse yapay surfaktan uygulamaları da denenmektedir.

2.2.10. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU KOMPLİKASYONLARI

2.2.10.1. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi ilk kez 1967’de Northway tarafından tanımlanmıştır. Postnatal 28. gün veya postkonsepsiyonel 36. haftada ventilatör veya oksijen bağımlılığı devam eden bebeklere BPD tanısı konur(54). Son zamanlarda BPD’nin yeni bir formu tanımlanmıştır ve başlangıçta minimal akciğer hastalığı olan veya olmayan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde gözlenmektedir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi ve modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD’nin ortaya çıkış şekli ve çehresi değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS’lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek ve ancak düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülür hale gelmiştir (23,25,32,33) . Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO2) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo “yeni BPD” olarak isimlendirilmiştir(55,56).

a. İnsidans ve Etyoloji

Bronkopulmoner displazi sıklığı doğum ağırlığı azaldıkça artar. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü(NICHHD) BPD sıklığını, doğum ağırlığı 501- 750g arasında olan bebekler için %52, 751-1000g için %34, 1001-1200g için %15 ve 1201-1500g için %7 olarak bildirmiştir (57).

Etyolojide suçlanan faktörler; genetik yatkınlık, akciğer immatüritesi, oksijen toksisitesi, barotravma, aşırı sıvı yüklenmesi, malnutrisyon, enfeksiyon, inflamasyon, PDA, akciğer ödemi, vitamin A eksikliği, selenyum eksikliğidir(58,59).

b. Patoloji

BPD’nin klinik ve ortaya çıkış bulguları ile önlenebilir ve önlenebilir risk faktörlerindeki değişikliklerle beraber patolojik bulgularında da değişimler gözlemlenmiştir. Klasik (eski) BPD’deki atelettazi ve amfizematöz alanların bir arada bulunduğu ağır hava yolu ve parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal ve

düz kas lezyonları ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlar yerini daha hafif, alveolar yapıda basitleşme, akciğer gelişiminde duraklama ve daha hafif vasküler lezyonlarla karakterli “Yeni BPD”nin patolojik tablosuna bırakmıştır(60). Tablo 5’de eski ve yeni BPD nin karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 5 : Eski BPD ve yeni BPD’nin karşılaştırması

Eski BPD	Yeni BPD
<ul style="list-style-type: none">• Değişken atelektazi ve aşırı havalanma alanları• Şiddetli hava yolu epitelyal lezyonları (hiperplazi, skuamoz metaplazi)• Hava yolu düz kas hiperplazisi• Aşırı fibroproliferasyon• Belirgin vasküler hipertansif lezyonlar• Azalmış iç yüzey alanı ve alveol sayısı	<ul style="list-style-type: none">• Az, geniş, ve basit yapıda alveoller (alveolar hipoplazi, kompleks asiner yapının basitleşmesi)• Az ve dismorfik kapillerler• Değişen derecelerde interstisiyel fibroproliferasyon• Daha az şiddetli arteryel/arteriolar vasküler lezyonlar• Hava yolu epitel lezyonları ihmal edilir düzeydedir• Değişen derecelerde hava yolu düz kas hiperplazisi

c. Klinik

Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde klinik olarak kronik obstruktif akciğer hastalığı bulguları saptanır. BPD’li hastalar 2-3 aylık olduklarında oksijen tedavisine karşın hala dispneiktir ve kilo alamazlar. Ağır olgularda ödem, sağ kalp yetersizliği bulguları ve bronkospazm vardır. Solunum eforunun kronik artışına bağlı Harrison olugu gibi bulgular olabilir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle solunum fonksiyonları daha da bozular. Sekresyonlar sıktır ve kronik karbondioksit retansiyonu vardır. Bulber disfonksiyon; gastroözofageal reflü nedeniyle beslenme bozuklukları ve aspirasyon sıktır (61).

Tablo 6: BPD evrelemesi : Bronkopulmoner displazi NIH konsensusu (62)

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	<%30 oksijen ihtiyacı	<%30 oksijen ihtiyacı
Ağır BPD	≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak	≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı

d. Tedavi

Tedavide sıvı kısıtlaması, diüretik tedavisi, yeterli oksijen desteğinin sağlanması, kalorinin artırılması, bronkodilatatörler ve steroid tedavileri önerilmektedir. Büyüme takip edilmelidir, çünkü iyileşme akciğer dokusunun büyümesine ve akciğer damar yataklarının yapılanmasına bağlıdır. Büyüme için ek kalori (24-30 kalori/ml formula) ve protein (3-3,5 gr/kg/gün) sağlayan besin desteği gereklidir.

2.2.10.2. Prematürite Retinopatisi

Prematüre retinopatisi vasküler ve avasküler retina bileşiminde olan normal anjiogenezin duraklayıp, retinal iskemiye sekonder olarak kan damarlarının anormal proliferasyonu ile karakterize bir durumdur (63).

İlk defa 1942 yılında Terry, prematüre doğum ile retrolental fibrovasküler doku büyümesinin ilişkisine değindi. 1950'lerde yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi

ile prematüre retinopatisi gelişimi sıklığının arttığı görülmüş ve oksijen kullanımı kısıtlanmıştır. Bunun sonucu olarak ciddi ROP sıklığı azalmış; olumsuz nörogelişimsel sonuçlar artmıştır. Son 20 yılda ise, devamlı olarak arteriyal oksijen basıncının izlenmesine rağmen, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı arttığından ve ROP olguları da daha sık görülmeye başlanmıştır (64,65).

Doğum ağırlığı <1250 gr olanlarda %66, <1000 gr olanlarda ise %82 sıklıkta çeşitli evrelerde ROP gelişir. Gebelik yaşı <27 hafta olanlarda %83, <32 hafta olanlarda ise %30 sıklıkla ROP görülür.

ROP'un patogenezi hala bilinmemektedir. Ancak prematürite ve doğumda retinanın yeterince olgunlaşmamış olması temel faktörlerdir. Yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalma ve serbest radikal oluşumuna yol açarak hücrel yıkıma neden olduğu düşünülmektedir.

Tablo 7 : ROP gelişiminde suçlanan risk faktörleri

ROP gelişiminde suçlanan risk faktörleri	
Düşük doğum ağırlığı	Kan transfüzyonu
Düşük gebelik yaşı	Hiperbilirubinemi
Çoğul gebelik	Asidoz
Maternal preeklampsi	İntraventricüler kanama
Maternal diabet	Çoğul gebelik
Bronkopulmoner displazi	Apne
Oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon	Sepsis
E vitamini eksikliği	

a. Sınıflama:

Tablo 8 : Vasküler proliferasyona göre ROP evreleri (66)

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

'Plus' bulgusu arka kutupta vasküler dilatasyon ve kıvrımlanma artışı olarak tanımlanır.

Eşik ROP: Bu aşamaya gelmiş gözlerde körlüğe ilerleme oranı yaklaşık % 50 dir. Krio (CRYOROP) veya lazer tedavisi ile olumsuz sonuç % 50 azaltılabilir .

Eşik ROP tanımı için aşağıdaki 3 komponent birlikte bulunmalıdır:

- Zone 1 veya Zone 2 de stage 3 bulunması
- Stage 3 ün uzanımı: 5 devamlı veya kesik kesik / toplam 8 saat kadranı
- Plus hastalık bulunması

Evre I ve II olguların %90'ında, evre III olguların %50'sinde kendiliginden gerileme ve iyileşme görülmektedir. Plus hastalık gelişmişse tedavi edilse dahi %50 oranında ağır görme kusurunun gelişme riski vardır. Bu nedenle erken tarama, tanı ve tedavi açısından çok önemlidir (67,68).

Tarama kapsamına alınacak bebekler; American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve Strabismus kriterlerine göre 1500 gr ve altında veya 28 hafta ve altında doğan veya 1500 gr ve üzerinde doğup klinik problemleri olanlar (uzun

süre oksijen almıŖ veya perinatal hipoksik iskemik zedelenme dŖsŖnŖlen bebekler) retina uzmanı ve pediatrik oftalmolog tarafından fundus muayenesi yapılmalıdır. Muayene zamanı postkonsepsiyonel 32. hafta veya postnatal 5-6 haftadır. Retina gelismisi bebek 40 haftalık oluncaya kadar takip edilmelidir (69).

CRYO-ROP alıŖmasına gŖre tedavi eŖik hastalık bulgusunun varlığı tedavi gerektirir. Kriyoterapi için uygun gŖrŖlen zamanlama esik hastalık tespitinden sonraki 72 saat olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda diod laser fotokoagŖlasyon da uygulanmaktadır.

ROP'un Ŗnlenmesi, prematŖre doğum ve sonrasında gŖrŖlen sorunların engellenmesine bağlıdır. ROP'un oluŖumunda tek baŖına oksijen suçlanamaz ve gŖvenli oksijen seviyeleri de henŖz belirlenememiŖtir. Bazı araŖtırmacılar ROP riski taŖıyan bebeklerde antioksidan Ŗzelliđinden dolayı vitamin E kullanımı Ŗnerilmektedir, fakat etkinliği henŖz kanıtlanamamıŖtır(70).

2.2.10.3. İnrakranial – İnraventrikŖler Kanama

Gebeliğin 10.-20. haftaları arasında nŖroblast ve glioblastların kaynaklandığı bŖlgeye subependimal germinal matriks adı verilir. Germinal matriksi destekleyen olgunlaŖmamıŖ damarların yetersizliği nedeniyle oluŖan kanamaya germinal matriks kanaması (GMK) denilmektedir. GMK'lı olguların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikŖl tabanı) ve ventrikŖl içerisine de kanama ortaya çıkmaktadır (inraventrikŖler kanama-İVK). Doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında veya gebelik haftası 32 haftanın altında olan bebeklerde %40-50 oranında gŖrŖlmektedir. GMK-İVK olguların %80-90'ında doğumla postnatal 3. gŖn arasında, %50'si ise ilk gŖn gereklesir (71).

Germinal matriks kalınlığı 23-24. haftalarda 2,5 mm iken gebeliğin ilerlemesiyle giderek incelir ve 36. haftada neredeyse tamamen kaybolur. 28-32. gestasyon haftaları arasında germinal matriks, kaudat nŖkleusun bası seviyesinde talamostriat yarığ içerisinde oldukça belirgin olup kanamaların çoğu bu bŖlgeden kaynaklanır. Ŗzellikle anatomik yapısı nedeniyle bu bŖlgede gŖrŖlen kanamalar germinal matrikste kalabildiği gibi, ventrikŖl içine ya da periventrikŖler beyaz cevhere yayılabilir. Germinal matriks hemorajilerinin yaklasık yarısında kan lateral ventrikŖllerden girip ventrikŖler sistem boyunca yayılarak obliteratif araknoidit olusturur ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akısını

engeller (72). İVK sonucu germinal matriks harabiyeti, %15 oranında periventriküler hemorajik infarkt ve kanamanın miktarı ile ilişkili olarak akut veya kronik hidrosefali gibi komplikasyonlar beklenebilir (73).

İntraventricüler kanamaya sıklıkla periventriküler lökomalazi ve pontin nöronal nekroz eslik eder. Periventriküler lökomalazi; iskemik beyaz cevher hasarına bağlı fokal koagülasyon nekrozu ve kistik alanların gelişimi ile karakterizedir. Pontin nöronal nekroz; hipoksik iskemik nöronal hasarın İVK ile birlikte olduğu durumlardan biridir. Pontin nöronal nekrozu olan İVK'lı bebeklerin neredeyse tamamı respiratuvar yetmezlikten dolayı kaybedilir (74,75).

Beyin hasarı çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önemli bir sorundur. Prematüre bebeklerde İVK jelatinimsi subependimal germinal matrikste gelişir. Bu periventriküler alan, kortekse doğru göçen embriyonel sinirlerin ve fetal glial hücrelerin bulunduğu alandır. İmmatür vasküler kan damarlarının yoğun olduğu vasküler yatak, çeşitli kuvvetlerle karşı karşıya kaldığında oldukça zayıf destek dokusu ile beraber prematüre bebeklerde İVK'ya zemin oluşturabilir. İVK için predispozan faktör veya olaylar; prematürite, RDS, hipoksik-iskemik veya hipotansif hasar, zedelenmiş damarların reperfüzyonu, artmış veya azalmış serebral kan akımı, bozulmuş damar bütünlüğü, artmış venöz basınç, hipervolemi, pnömotoraks ve hipertansiyondur.

İntraventricüler kanamada en sık rastlanan semptomlar moro refleksinin azalması veya kaybolması, zayıf kas tonusu, letarji, apne ve uykuya meyildir. Apne atakları, solukluk veya siyanoz, emme güclüğü, anormal göz bulguları, tiz sesle ağlama, nöbetler, azalmış kas tonusu veya paralizisi, metabolik asidoz, şok ve hematokritte düşüş veya transfüzyona rağmen hematokritin yükselmemesi ilk bulgular olabilir. Bazı olgularda hiçbir klinik bulgu görülmeyebilir. PVL süt çocuğu döneminde spastik motor defisit olarak ortaya çıktığı döneme kadar asemptomatiktir(71).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan her prematüre bebek İVK açısından risklidir. Bu nedenle uygun bir tarama programı çerçevesinde değerlendirilmeleri gerekir. Tarama için en sık tercih edilen yöntem ultrasonografidir (76). Doğum tartısı 1500 gr altında, gestasyon yaşı 32 haftadan küçük olan yeni doğanlara mutlaka kranial

ultrasonografi ile tarama yapılmalıdır. Postnatal 4. günde intraventriküler kanamaların %90'ı tespit edilebilir. Kanamanın ağırlığı derecelendirilerek sınıflandırılabilir:

Tablo 9 : Germinal matriks-intraventriküler kanama ağırlığının ultrasonografi ile sınıflandırılması (76).

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

İntraventriküler kanama tedavisinde primer amaç korunmadır. Öncelikle prematüre doğumlar önlenmeye çalışılmalı, bu amaçla yüksek riskli gebelerin yakın takibi ve gerektiğinde spesifik merkezlere inuterotransportu yapılmalıdır. Erken doğum eylemi olan gebelere antenatal glukokortikoid uygulaması RDS'nin şiddetinde azalmaya neden olur. Bu da postnatal İVK sıklığında azalma ile sonuçlanır. Yapılan bir çalışmada antenatal steroid alan annelerin bebeklerinde İVK sıklığının 2-3 kat düşük olduğu gösterilmiştir (77).

2.2.10.4. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Duktus arteriozus, pulmoner arter ile inen aorta arasında sol subklavian arterin 5-10 mm distalinden başlayan bir kanal olup fetal hayatta sağ ventrikülden gelen kanın büyük kısmının aortaya gönderilmesini sağlar. Term bebekte doğumu takiben ilk 12 saat içinde fonksiyonel olarak kapanır. Anatomik kapanma ise 2-3 hafta sonunda tamamlanır.

Çok küçük olmayan preterm bebeklerde de RDS yoksa kapanma termdeki gibidir. %90'dan fazla bebekte 60. saatte duktus kapanmıştır. Duktus 2500 ile 5000

canlı doğumda bir vakada açık kalmaktadır. Bu oran prematürelere 8:1000'e çıkmaktadır. Doğum ağırlığı 1750 gr'ın altında doğanların %45'inde, 1200 gr'dan küçük olanların ise %80'inde PDA görülmektedir. Sıklığı etkileyen önemli bir faktör de RDS varlığıdır. Gebelik yaşı 30 haftadan büyük olan prematürelere RDS yoksa ilk 3-4 günde çoğunun duktusları kapanırken, RDS'li olanların %10 kadarında PDA bulunmaktadır (78).

Premature bebeklerde duktustaki mediyal kas dokusu yetersiz olup, oksijen duyarlılığı azalmış, endojen prostaglandin E2 üretimi ve dilatasyon etkisi fazladır. Bu faktörler duktusun açık kalmasına katkıda bulunmaktadır (78). Doğumdan sonra parsiyel oksijen basıncının artması, fetusta duktusun dilate kalmasını sağlayan prostaglandin E1, E2'nin doğumda katabolize edilmesi, asetilkolin, bradikinin ve endojen katekolaminlerin etkisi duktusun kapanmasında rol oynar (79). Respiratuar distres sendrom olan pretermilerin çoğunda muhtemelen doğumdan itibaren PDA mevcut iken doğumdan hemen sonra başlayan akciğer problemi nedeniyle pulmoner vasküler rezistans yüksek kalmış ve sol- sağ şantı engellemistir. Respiratuar distres sendromu bulguları düzelmekte olan bir bebekte PDA nedeniyle bulgularda kötüleşme olabilir(78,80). Klinik bulgular şant akımının ne kadar sürdüğü ve ne düzeyde kompanse edilebildiği ile ilgilidir. Aynı miktarda şant ilk iki gün bulgu vermezken, 7-10. günlere dek sürdüğünde kalp yetmezliğine neden olabilir. Üfürüm (%75 sistolik, %25 sürekli), sol ventrikül atımında şiddetlenme, nabız basıncında artış (sıçrayıcı artış), respiratuar durumda bozulma, hiperaktif prekordiyum, apekte middiyastolik üfürüm, taşikardi, takipne, hepatomegali gibi klinik bulgular olduğunda PDA'ya yönelik ekokardiyografi ve doppler incelemesi yapılmalıdır. Ekokardiyografi tanı koydurucudur. Akciğer grafisinde ise pulmoner kanlanmada artış, kardiyomegali saptanır(81). Premature bebeklerde duktus seviyesindeki geniş şant, solunum güçlüğü ile çok yakından ilişkili olup, RDS ile benzer klinik bulgular oluşturabilmektedir.

Duktus arteriozus preterm bebeklerde ciddi morbiditeye neden olduğu için semptomatik olan hastalar erken dönemde tedavi edilmelidir. Tedavinin birinci basamağı anemiye tedavi ederek yeterli arteriyal oksijen basıncını sağlamak, sıvı kısıtlaması, diüretik kullanımı, gerekirse kalp yetersizliğini tedavi etmektir. Digital tedavisi kalp yetmezliği ve bozulmuş sol ventrikül fonksiyonunda kullanılmaktadır.

Çoğunlukla sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi ile klinik düzelme sağlanmaktadır. Buna rağmen klinik düzelmezse indometazin ve cerrahi ligasyon düşünülebilir. İndometazin bazı yan etkilerine (böbrek yetersizliği, serebral kan akımında azalma, periventriküler lökomalazi, barsak kanlanmasında azalma, trombosit fonksiyon bozukluğu) rağmen cerrahi ligasyona iyi bir alternatif olmuştur. Son yıllarda ibuprofen kullanımını da yan etkilerinin daha az oluşu nedeniyle yaygınlaştırmıştır. İlaç tedavisine yanıt alınmazsa cerrahi ligasyon seçilmesi uygun olur.

2.2.10.5. Pulmoner Hava Kaçakları

Hava kaçağı sendromları, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, pnömoperikardium, pnömomediastinum ve pnömoperitonium gibi etyolojik olarak birbirini ile ilgili olan tabloları içerir. Bu sendromlar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Tüm yenidoğanların yaklaşık %1-2'sinde asemptomatik pnömotoraks görüldüğü tahmin edilmektedir ve genellikle tek taraflıdır. Semptomatik pnömotoraks ve pnömomediastinum daha nadir görülür. Sıklığı mekonyum aspirasyon sendromu ve RDS olanlarda, yüksek basınçla resüsite edilenlerde, mekanik ventilasyon uygulananlarda ve üriner sistem anomalisi olanlarda artar(28) .

Alveoler ve küçük hava yollarının rüptürü sonucu havanın perivasküler adventisya içinde birikmesi ve interstisyumda toplanması pulmoner interstisyel amfizem (PIA) olarak tanımlanır. Parankimal akciğer hastalığı nedeniyle ventile edilen pretermelerde siktir. Pnömotoraks gelişiminden hemen önce veya pnömotorakstan bağımsız olarak meydana gelebilir ve azalan kompliyans, hiperkapni, hipoksi nedeniyle artan solunum sıkıntısı ile sonuçlanabilir. Pnömotorakstan bağımsız gelişen PIA'nın nedeni artan alveolar-arteryal oksijen gradiyenti ve intrapulmoner şanttır. Şiddetli olgularda PIA bronkopulmoner displaziye neden olabilmektedir(28).

Pnömomediastinum; pnömotoraksı olan olguların yaklaşık %25'inde vardır ve genellikle asemptomatiktir. Sıklıkla boyundaki yumuşak dokular boyunca ilerleyen cilt

altı amfizemi oluşturur. Ciltaltı amfizemin varlığı pnömomediastinum için tanı koydurucudur.

Pnömoerikardiyum; ani hipotansiyon, bradikardi ve siyanoz ile kardiyak tamponada yol açar. Sıklıkla diğer ciddi hava kaçakları ile birlikte ve mortalitesi çok yüksektir.

3. MATERYAL VE METOD

Profilaktik surfaktan tedavisine üniversitemiz Neonatoloji Bilim Dalı'nda Mart 2010'da başlanmıştır. Bu çalışmaya da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi YYBÜ'nde 01 Mart 2010 – 31 Ekim 2012 tarihleri arasında izlenen profilaktik ya da erken kurtarıcı surfaktan tedavisi alan gebelik yaşı ≤ 30 hafta olan prematürelere dahil edildi. Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesi için "Power analizi" yapıldı. Alfa: 0,05, beta: 0,20 olduğunda her iki gruba en az 45 hasta alınması gerektiği saptandı. Araştırmacılar tarafından her iki gruba elli hasta alınması planlandı. Ünite veri tabanından, belirlenen tarihler arasında profilaktik surfaktan alan 108 bebek saptandı. Bu bebeklerden dördü > 30 hafta olduğundan, ikisi de hidrops fetalis olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Her ayın 1'ile 15'i arasında doğan ve profilaktik surfaktan alan ilk 2 bebek çalışmaya alındı. Bu hastaların dosyalarına ulaşılması mümkün olmazsa ilk 15 günde profaktik surfaktan tedavisi verilmemişse, ayın 15'inden sonra doğan ve profilaktik surfaktan uygulanan ilk bebek çalışmaya alındı. Ayın ilk 15 gününde doğan 12 hastanın dosyasına ulaşılamadığından, 12 bebek ayın 2. 15 gününden alındı. Böylelikle profilaktik surfaktan alan 50 bebekle Grup 1 oluşturuldu. Bu bebekler aynı tarihlerde YYBÜ'nde izlenen, benzer gebelik haftası ve doğum ağırlığı olan, erken kurtarıcı surfaktan tedavisi verilen 50 bebekle (Grup 2) eşleştirildi. Dosya bulunamadığı durumda, o ayın 15-25'i arasında doğan ve erken kurtarıcı surfaktan alan diğer bir RDS'li bebek çalışmaya alındı. Etik kurulun 25.04.2013 tarihli onayı ile çalışmaya başlandı.

Çalışmamıza major konjenital/kardiyak anomalisi ve kromozomal anomalisi olan bebekler dahil edilmedi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi YYBÜ'nde doğum salonunda profilaktik surfaktan uygulamasına literatür bilgisi desteğiyle 01 Mart 2010'da başlandı. Profilaktik surfaktan uygulanan bebekler doğum salonunda, hasta stabilize edilir edilmez, entübe edilip, doğumu takip eden ilk 15 dakika içinde surfaktan aldılar. İntratrakeal yoldan uygulanan surfaktan dozu, üretici firma önerilerine uygun olarak belirlendi [Beractant: 100 mg/kg(4cc/kg), Poractant: 100 mg/kg(1,25 mg/kg)]. Hastalar surfaktan uygulaması sonrası YYBÜ'nde alınıp ünitenin standart protokolleri doğrultusunda mekanik ventilatörde izlendiler. Grup 2'deki bebekler ise doğum

salonunda ilk müdahalesi yapıldıktan sonra ihtiyacına göre entübe edilip YYBÜ'nde takibe alınmış bebeklerdi. Bu bebeklere, klinik ve radyolojik takip sonucunda RDS tanısı konularak ilk 2 saat içerisinde erken kurtarıcı surfaktan tedavisi uygulandı. Her iki gruba da hastane eczanesinde hangi surfaktan preparatı varsa [Survanta® (Beractant) veya Curosurf® (Poractant)] o preparat uygulandı . Hastane eczanesinden surfaktan preparatlarının fiyat listesi alındı: Survanta®'nın bir flakonunun fiyatı 678,11 TL , Curosurf® 'un fiyatı ise 585,97 TL idi. Bebeklerin doğum ağırlıkları düşük olduğundan, her iki grupta da başlangıçta bir flakondan fazla doz kullanımı gerekmedi.

Surfaktan Uygulama Yöntemi

Surfaktan preparatı uygulama öncesi avuç içinde ya da oda ısısında bekletilerek ısıtıldı. Kalın uçlu bir iğne ile şişenin içindeki ilaçtan gerekli doz enjektöre çekildikten sonra enjektörün ucu beslenme kateterine takılıp ve kateter surfaktan ile dolduruldu. Hastalar radyant ısıtıcı altına alınıp entübe edildi. Endotrakeal tüp içerisinden, karınanın hemen üzerine ulaşacak şekilde kateter ilerletildi. Kateter içinden surfaktan intratrakeal yolla akciğere verildi. Hava kesesi ile hastanın akciğeri havalandırıldıktan sonra hastalar mekanik ventilatöre bağlanıp monitorize edildi. Hastaların 2. ve 6. saat kan gazı ve akciğer grafi takibi yapıldı.

Bebeğin 6. saatteki mekanik ventilatör ayarlarında ortalama hava yolu basıncı (Mean airway Pressure, MAP) ≥ 7 ve/veya, kan gazı değerlerinde PaCO₂ ≥ 60 ve/ veya akciğer grafisinde artan/ sebat eden buzlu cam görünümü varsa, servis konsültanının kararıyla 2. doz surfaktan uygulaması yapıldı.

Hastaların prenatal ve neonatal döneme ait tıbbi verileri ünite veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi.

Anne yaşı, gebelik haftası, yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, annenin kaçınıcı gebeliği olduğu, çoğul gebelik, gebelik esnasında annede idrar yolu enfeksiyonu, diyabetes mellitus, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımı olup olmadığı belirlendi.

Perinatal/neonatal demografik veriler olarak doğum şekli (sezaryen, normal doğum), doğum ağırlığı, bebeğin cinsiyeti, APGAR skoru, CRIB skoru, surfaktan

uygulama protokolü (profilaktik/erken kurtarıcı), tekrarlayan surfaktan ihtiyacı olup olmadığı, intrakraniyal kanama (evre 3 ve üzeri), BPD, BPD tedavisi alıp almadığı, ventilator ve oksijen tedavisi (SIMV, HFOV, nazal CPAP, hood) aldığı süreler, PDA varlığı ve tedavisi, erken-geç dönem ROP sıklığı, mekanik ventilasyon süresi, mekanik ventilasyon modları, hastanede yatış süresi, YYBÜ’de yatış tanıları ile ilgili veriler için hastaların dosyalarındaki kayıtlar tespit edildi.

İzlem esnasında ortaya çıkan komplikasyonlar aşağıdaki kriterlere göre tanımlandı;

1. Solunum sistemi

a. Pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, pnömomediastinum gibi pulmoner kaçakları akciğer grafi bulgularına göre

b. Pulmoner hemoraji, endotrakeal tüpten kan gelmesi, klinik ve radyolojik bulgular ile

c. Ventilator ilişkili pnömoni; akciğer grafisinde yeni infiltrasyon, klinik durumda kötüleşme, oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksiniminin artması, tam kan sayısında lökositöz bulguları ve trakeal aspirat örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde polimorfo nükleer lökosit görülmesi/ kültürde üreme olmasıyla koyuldu.

d. Bronkopulmoner displazi radyolojik bulgular ve NIH sınıflaması ile(62)

2. Periventriküler-intraventriküler kanama kranial ultrasonografi ve gerekirse bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans inceleme sonuçlarının Papile sınıflamasına göre (76)

3. Prematüre retinopatisi, Uluslararası ROP sınıflamasına göre (66)

4. Patent duktus arteriozus, fizik muayene ve ekokardiyografi (EKO) bulguları ile tanımlandı.

5. Hipotermi: Neonatal hipotermi hayatı tehdit eden ciddi bir sorun olup yenidoğanlarda rektal olarak ölçülen vücut sıcaklığının 36°C altında olması şeklinde tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) tanımlamasına göre hafif hipotermi vücut sıcaklığının 34-36°C, orta hipotermi 32-34°C ağır veya şiddetli hipotermi 32°C altında olmasıdır (82).

Özelikle prematüre bebeklerde vücut sıcaklığını rektal yolla ölçmek intrakranial kanama gibi patolojilere ve kan basıncı değişikliklerine yol açabileceğinden yenidoğan ünitelerinde bu yöntem kullanılmamaktadır. Koltuk altı ve cilt sıcaklığı olarak ölçüm yapılmaktadır. Çalışmamızdaki bebeklerin vücut sıcaklığı koltuk altı ölçüm ile saptandı.

6. Bebeklerin tedavi maliyetleri için hastanemiz İstatistik bürosundan elde edilen fatura bilgileri kullanıldı.

7. Clinical Risk Index for Babies (CRIB) Skorlaması: İlk 12 saat içinde elde edilen altı değişik fizyolojik parametreye (doğum ağırlığı, doğum haftası, konjenital malformasyon varlığı, kan gazında saptanan en yüksek baz açığı değeri, uygulanan en düşük ve en yüksek FiO_2 miktarı) dayalıdır(83). CRIB skorlaması tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10 : CRIB skora sistemi

Parametre	Bulgu	Puan
Doğum ağırlığı	>1350 gr	0
	851-1350 gr	1
	701-850 gr	4
	≤700 gr	7
Doğum haftası	>24 hafta	0
	≤24 hafta	1
Konjenital malformasyon	Yok	0
	Var (hayatı tehdit etmeyen)	1
	Var (hayatı tehdit eden)	3
En yüksek baz açığı (ilk 12 saatte)	>-7.0 mmol/L	0
	-7.0 to -9.9 mmol/L	1
	-10 to -14.9 mmol/L	2
	≤-15 mmol/L	3
En düşük FiO₂ (ilk 12 saatte)	≤0.40	0
	0.41-0.60	2
	0.61-0.90	3
	0.91-1.00	4
En yüksek FiO₂ (ilk 12 saatte)	≤0.40	0
	0.41-0.80	1
	0.81-0.90	3
	0.91-1.00	5

8. APGAR skoru: Yenidoğanın doğumdan hemen sonraki durumunu gösterir. Doğumdan sonra 1. ve 5. dakikalarda bakılır. Beş değişkenin puanları toplanarak Apgar

skoru bulunur. Çalışmamızda bebeklerin 1. ve 5. Dakika APGAR skoru değerleri kaydedildi. Tablo 11’de APGAR skoru puanlama sistemi gösterilmiştir.

Tablo 11 : APGAR skorlaması

Bulgu	0 Puan	1 Puan	2 Puan
Cilt Rengi	Tümüyle mavi-mor	Kollar ve bacaklar mor, diğer bölgeler pembe	Tüm vücut pembe
Nabız	Kalp atımı yok	<100 /dakika	> 100 / dakika
Refleks	Yok	Yüz buruşturma (zayıf cevap)	Hapşırma, öksürme, uyararı elle itme
Kas Tonusu (Aktivite)	Gevşek	Kollar ve bacaklar bükülü	Aktif hareketli
Solunum	Yok	Yavaş ve düzensiz	Düzenli, ağlıyor

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler, SPSS 17.0 (IBM Corp.) paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, minimum- maksimum, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplararası karşılaştırılmasında Oneway Anova testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında değerlendirildi, p <0.05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya profilaktik surfaktan verilen 50 prematüre bebek (Grup 1) ve RDS tanısı alıp erken kurtarıcı surfaktan tedavisi verilen 50 prematüre bebek (Grup 2) olmak üzere toplam 100 bebek alındı.

Grup I'deki bebeklerin doğum ağırlığı ortalama 1037 ± 216 gr (690- 1500), Grup 2'deki bebeklerin doğum ağırlığı ortalama 1050 ± 208 gr (690-1480) idi. İki grubun doğum ağırlıkları benzerdi ($p > 0.05$). Grup 1'de ortalama gebelik yaşı $28,1 \pm 1,5$ (25- 30) hafta, Grup 2'de ise ortalama gebelik yaşı $28 \pm 1,6$ (25- 30) hafta idi. İki grubun gebelik yaşları arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Grup 1'de 8 (%16) bebek in vitro fertilizasyon (İVF) gebelik sonucu doğmuştu. Grup 1'deki çoğul gebelik sonucu doğan bebek sayısı 10 (%20) idi. Grup 2'de ise 2 (%4) bebek İVF gebelik ürünüydü ve tüm bebeklerin 6'sı (%12) çoğul gebelik sonucu doğmuştu. Gruplar arasında İVF gebelik ve çoğul gebelik sıklığı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Grup 1'deki prematürelere 29'u (%58) erkek, 21'i (%42) kızdı. Bu bebeklerin 1'i (%2) vaginal yolla 49'u (%98) sezeryanla doğmuştu. Grup 2'deki bebeklerinin ise 27'si (% 54) erkek, 23'ü (% 46) kızdı ve 5'i (%10) vaginal yol ile, 45'i (%90) sezeryan ile doğmuştu. Cinsiyet ve doğum şekli açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Grup I'deki bebeklerin 11'ne (% 22), grup II deki bebeklerin 9'una (% 18) antenatal steroid uygulanmıştı. Gruplar arasında antenatal steroid uygulanması açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p = 0,803$).

Bebeklerin APGAR skorlarının Grup I'de 1.dakikada ortanca değeri 4 (1-7) , 5.dakikada 5 (3-8) idi. Grup 2'de ise 1. dakika APGAR skoru ortanca değeri 6 (2-7), 5. dakikada ise 7 (4-9) idi. 1.dakika APGAR skoru grup I'de anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,005$). Bebeklerin demografik özellikleri Tablo 12'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 12 : Çalışma grubundaki bebeklerin demografik özellikleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2(n=50)	p değeri
Doğum ağırlığı (gr)	1037± 216 (690-1500)	1050,0 ± 208 (690-1480)	>0,05
Gebelik haftası	28,1 ± 1,5 (25-30)	28 ± 1,6 (25-30)	>0,05
Kız/erkek n (%)	21 / 29 (%42 / %58)	23 / 27 (%46 / %54)	>0,05
Vajinal yol /sezeryan n (%)	1 / 49 (%2/%98)	5 / 45 (%10/%90)	>0,05
Çoğul gebelik n (%)	10 (%20)	6 (%12)	>0,05
Antenatal steroid n (%)	11 (%22)	9 (%18)	>0,05
1.dakika APGAR	4*(1-7)	6*(2-7)	0.005*
5.dakika APGAR	5*(3-8)	7*(4-9)	>0,05

Değerler ortalama + Standart deviasyon (minimum- maksimum) ve ortanca* değeri olarak verilmiştir.

Maternal demografik ve risk faktörleri incelendiğinde: Grup 1’de 13 annede (%32,5) preeklampsi, 1 annede (%2,5) eklampsi, 2 annede (%5) plasenta dekolmanı, 13 annede (%32,5) erken memran rüptürü, 4 annede (%10) preterm eylem, 3 annede (%7,5) an/ oligohidramnios mevcuttu. Yedi (%14) bebeğin annesinin yaşı ≥ 35 veya ≤ 18 yaş idi. Anne yaşı ortanca 31 (17-45) yaş , gebelik sayısı ortanca değeri 2 (1-11) idi. Grup 2’de 21 annede (%42,9) preeklampsi, 4 annede (%8,2) eklampsi, 2 annede (%4,1) plasenta dekolmanı, 4 annede (%8,2) erken memran rüptürü, 12 annede (%24,5) preterm eylem, 1 annede (%2) an/oligohidramnios mevcuttu. Altı (%12) bebeğin annesinin yaşı ≥ 35 veya ≤ 18 yaş idi. Anne yaşı ortalama 29 (19-43) yaş , gebelik sayısı ortanca değeri 2 (1-7) idi. İki grup arasında maternal demografik özellikler ve risk faktörleri açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık tesbit edilmedi (Tümü için $p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13 : Annelerin demografik özellikleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Anne yaşı	31* (17-45)	29* (19-43)	>0,05
Gebelik sayısı	2* (1-11)	2* (1-7)	>0,05
Çoğul gebelik n (%)	10 (%20)	6 (%12)	>0,05
Anne yaşı (≥ 35 veya ≤18) n (%)	7 (%14)	6 (%12)	>0,05
İVF gebelik n (%)	8 (%16)	2 (%4)	>0,05
Preeklampsi n (%)	13 (%32,5)	21 (%42,9)	>0,05
Eklampsi n (%)	1 (%2,5)	4 (%8,2)	>0,05
Plasenta dekolmanı n (%)	2 (%5)	2 (%4,1)	>0,05
Erken membran rüptürü n (%)	13 (%32,5)	4 (%8,2)	>0,05
Preterm eylem n (%)	4 (%10)	12 (%24,5)	>0,05
An/ Oligohidramnios n (%)	3 (%7,5)	1 (%2)	>0,05

Değerler ortalama + Standart deviasyon (minimum- maksimum) ve ortanca* değeri olarak verilmiştir.

Grup 1'deki bebeklerin 50'si (%100), Grup 2'deki bebeklerin ise 40'ı (%80) doğum salonunda entübe edildi. Grup 1'deki bebeklerde (beklendiği üzere) entübasyon oranı daha fazla idi ve gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edildi (p= 0,011).

Doğum ile surfaktan uygulanması arasında geçen süreye bakıldığında Grup 1'de surfaktan uygulama zamanının ortanca değeri 5 (5-15) dakika, Grup 2'de ise ortanca değeri 50 (20-195) dakikadır. Gruplar arası surfaktan uygulama süresi beklenildiği gibi Grup 1'de daha kısadır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p= 0,0001). Uygulanan surfaktan preparatları karşılaştırıldığında: Grup 1'deki bebeklerin 33'üne (%66) Survanta®, 17'sine (%34) Curosurf® verilmiştir. Grup 2'deki bebeklerin ise 37'sine (%74) Survanta®, 13'üne (%26) Curosurf® verilmiş olup gruplar arası

kullanılan surfaktan çeşidi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,51$).

Grup 1’de 15 (%30) bebeğe 2. doz surfaktan uygulandı, ortalama surfaktan dozu $1,30 \pm 0,45$ idi, Grup 2’de ise 10 (%20) bebeğin 2. doz surfaktan ihtiyacı oldu, ortalama surfaktan dozu ise $1,20 \pm 0,38$ idi. Gruplar arasında tekrarlayan surfaktan ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p= 0,35$).

Bebeklerin mekanik ventilatöre bağlanmasına kadar geçen süreye bakıldığında bu süre Grup 1’de ortalama $12,83 \pm 3,5$ dakika (10-20), Grup 2’de ortalama $18,39 \pm 14,60$ dakika(10-100) idi. Gruplar arasında istatistiksel farklılık vardı ($p= 0,001$).

Bebeklerin CRIB skoru karşılaştırıldığında; Grup 1’deki bebeklerin CRIB skoru ortanca değeri 3 (0-11), grup 2’de ise 4 (0-12) olarak tespit edildi. Gruplar arasında CRIB skoru açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p= 0,24$).

Tablo 14 : Bebeklerin surfaktan doz, süre, entübasyon sıklığı ve CRIB skoru açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Doğum salonunda entübasyon sıklığı n (%)	50 (%100)	40 (%80)	0.011*
Doğumda surfaktan uygulanmasına kadar geçen süre (dk)	5* (5-15)	50* (20-195)	0.0001*
Survanta/Curosurf n (%)	33/17 (%66/%34)	37/13(%74/ %26)	>0,05
Tekrarlayan surfaktan gereksinimi n (%)	15 (%30)	10 (%20)	>0,05
Surfaktan doz sayısı	$1,30 \pm 0,45$ (1-2)	$1,20 \pm 0,38$ (1-2)	>0,05
CRIB skoru	3* (0-11)	4* (0-12)	>0,05

Değerler ortalama + Standart deviasyon (minimum- maksimum) ve ortanca* değeri olarak verilmiştir.

Vücut sıcaklıklarına göre bakıldığında Grup 1’de ortalama vücut sıcaklığı 35.6° C (35-37.3) idi ve 32 (%64) bebekte hipotermi vardı. Grup 2’de ortalama vücut sıcaklığı 35.3° C (35-36.7) idi, 35 (%70) bebekte hipotermi mevcuttu. Gruplar arasında vücut sıcaklık değerlerine göre istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p=1,34).

Bebeklerin surfaktan uygulamasından 2 saat sonra bakılan kan gazı örneklerinden PaCO₂ değerleri karşılaştırıldığında Grup 1’de PaCO₂ değeri ortalama 41,26 ± 13,77 (22-87), Grup 2’de PaCO₂ 42,2 ± 14,41 (20-111) idi. Gruplar arasında surfaktan uygulamasının 2. saatinde bakılan kan gazında PaCO₂ değerleri açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi (p=0,78).

Grup 1’deki bebeklerin 15’inin (%30) grup 2’deki bebeklerin ise 26’sının (%52) hipotansiyon nedeniyle vazopressör ihtiyacı oldu. Gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,59).

Bebeklerin mekanik ventilatörde kalma süresi ve oksijen ihtiyacı değerlendirildiğinde Grup 1’deki bebekler mekanik ventilatörde ortalama 11,38 ± 10,06 (0-45) gün entübe olarak SIMV-PSV modunda ,ortalama 6,04 ± 5,54 (0-24) gün nazal CPAP modunda izlenmiş olup , ortalama 22,4 ± 14,82 (0-50) gün hood’da takip edildi. Bebeklerin 5’inin (%10) HFOV ihtiyacı oldu. Grup 2’deki bebekler ise 13,48 ± 10,36 (1-49) gün mekanik ventilatörde entübe SIMV-PSV modunda, ortalama 7,04 ± 6,46 (0-35) gün nazal CPAP modunda izlenmiş olup , ortalama 14,28 ± 10,49 (0-35) gün de hoodda takip edildi. Bebeklerin 6’sının (%12) HFOV ihtiyacı oldu. Gruplar arasında mekanik ventilatörde kalma süresi, nazal CPAP süresi ve HFOV ihtiyacı açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p= 0,23, p=0,33, p= 1). Hood ihtiyacı Grup 1’deki bebeklerde daha fazla idi. Gruplar arasında hood’da kalış süresi açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu (p=0,007). Grupların MV ihtiyacı ve hood’la oksijen alma ihtiyacı Tablo 15’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 15 : Bebeklerin klinik özellikleri, mekanik ventilatörde kalma süresi ve oksijen ihtiyacının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
2. saat PaCO₂	41,26 ± 13,77 (22-87)	42,2 ± 14,41 (20-111)	>0,05
Vücut sıcaklığı	35.6 (35-37.3)	35.3 (35-36.7)	>0,05
Hipotermi n (%)	32 (%64)	35 (%70)	>0,05
Hipotansiyon n (%)	15 (%30)	26 (%52)	>0,05
Mekanik ventilasyon (gün)	11,38 ± 10,06 (0-45)	13,48 ± 10,36 (1-49)	>0,05
HFOV ihtiyacı n (%)	5 (%10)	6 (%12)	>0,05
Nazal CPAP (gün)	6,04 ± 5,54 (0-24)	7,04 ± 6,46 (0-35)	>0,05
Hood ile oksijen (gün)	22,4 ± 14,82 (0-50)	14,28 ± 10,49 (0-35)	0.007*

Değerler ortalama + Standart deviasyon (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

Bebekler pulmoner hava kaçağı sendromları açısından değerlendirildiğinde Grup 1'deki bebeklerin 2'sinde (%4) pnömotoraks, 2'sinde (%4) pulmoner interstisyel amfizem (PİA) mevcutken Grup 2'de 2(%4) pnömotoraks olup PİA mevcut değildi. Gruplar arası pulmoner hava kaçağı sendromları açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p=0,6). Grup 1'deki bebeklerin 5'inde (%10) pulmoner hemoraji tespit edilmişken Grup 2'de 2 (%4) bebekte tespit edildi. Gruplar arasında pulmoner hemoraji açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) sıklığı karşılaştırıldığında; Grup 1'de 17 (%34) bebekte, Grup 2'deki bebeklerin ise 16'sında (%32) VİP saptandı.

Tablo 16: Pulmoner hemoraji, ventilatör ilişkili pnömoni ve hava kaçağı sendromlarının dağılımı ve karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Pnömotoraks n (%)	2 (%4)	2 (%4)	>0,05
PIA n (%)	2 (%4)	0 (%0)	>0,05
Pulmoner hemoraji n (%)	5 (%10)	2 (%4)	>0,05
VİP n (%)	17 (%34)	16 (%36)	>0,05

PIA: Pulmoner interstisyel amfizem ,VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

Bronkopulmoner displazi açısından gruplar karşılaştırıldığında ; Grup 1'deki bebeklerin 7'sinde (%14) Evre 1 BPD, 19'unda(%38) Evre 2 BPD, 5'inde(%10) Evre 3 BPD mevcutken; Grup 2'deki bebeklerin 5'inde (%10) Evre 1 BPD, 7'sinde(%14) Evre 2 BPD, 11'inde (%22) Evre 3 BPD mevcuttu. Bebeklerin tümüne bakıldığında Grup 1'deki bebeklerde toplam BPD sıklığı %62, Grup 2'de % 46 olarak tespit edildi. Grup 1'deki bebeklerden 12'sine(%24) BPD nedeniyle kortikosteroid tedavisi verilirken Grup 2'deki bebeklerin 14'üne(%28) kortikosteroid tedavisi verilmişti. Gruplar arasında BPD sıklığı açısından sadece grup 1'de Evre 2 BPD sıklığı daha fazla idi (p=0,02). Tüm BPD'li hastalar değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Kortikosteroid tedavi ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında yine istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Taburcu olan bebeklerden Grup 1'deki bebeklerden 7'si (%14) oksijen konsantratörü ile taburcu olurken; Grup 2'deki bebeklerin 3'ü (%6) oksijen konsantratörü ile taburcu olmuştu. Gruplar arasında evde oksijen ihtiyacı olması açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi(p>0,05). Tablo 17'de BPD sıklığı ve tedavi gereksinimi karşılaştırılmıştır.

Tablo 17 : Grupların Bronkopulmoner displazi sıklığı ve karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Evre 1 BPD n (%)	7 (% 14)	5 (% 10)	>0,05
Evre 2 BPD n (%)	19 (%38)	7 (% 14)	0,020*
Evre 3 BPD n (%)	5 (% 10)	11 (%22)	>0,05
Kortikostreoid tedavisi n (%)	12 (%24)	14 (%28)	>0,05
Evde oksijen ihtiyacı n (%)	7 (% 14)	3 (%6)	>0,05

BPD: Bronkopulmoner displazi

Transfontanel ultrasonografide Grup 1’de 8 (%16) Evre 1-2 İVK, 8’inde(%16) Evre 3-4 İVK tespit edildi. Grup 2’de ise 5’inde (%10)) Evre 1-2 İVK, 8’inde(%16) Evre 3-4 İVK tespit edilmiştir. Her iki gruptaki bebeklerin 6’sına(%12) İVK’ya bağlı gelişen hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant takılmıştı. Gruplar arasında İVK gelişimi ve şant ihtiyacı açısından istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi (p >0,05).

Tablo 18 : Grupların İVK ve şant operasyonu sıklığının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Evre 1-2 İVK n (%)	8 (% 16)	5(% 10)	>0,05
Evre 3-4 İVK n (%)	8 (% 16)	8 (% 16)	>0,05
Şant ameliyatı n (%)	6 (% 12)	6 (% 12)	>0,05

İVK: İntrakranial kanama

ROP gelişmesi açısından değerlendirildiğinde Grup 1’deki bebeklerin 26’sında (%52) Evre 1-2 , 4’ünde (%8) Evre 3-4 ROP tespit edildi ve 4 (%88) bebeğe lazer tedavisi yapıldı. Grup 2’deki bebeklerin 19’unda (%38) Evre 1-2 , 9’unda (%18) Evre 3-4 ROP tespit edildi ve 7(%14) bebeğe lazer tedavisi yapıldı. Her iki grupta ROP gelişimi açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p >0,05).

Tablo 19 : Grupların ROP sıklığının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Evre 1-2 ROP n (%)	26 (%52)	19 (%38)	>0,05
Evre 3-4 ROP n (%)	4 (%8)	9 (%18)	>0,05
Lazer Tedavisi n (%)	4 (%8)	7(%14)	>0,05

ROP: Prematüre retinopatisi

Bebeklerin servis takibinde Grup 1'deki bebeklerin 24'ü (%48) PDA tanısı almış olup , 16'sına(%32) ibuprofen tedavisi verilmiştir. Grup 2'deki bebeklerin ise 22'sinde (%44) PDA tanısı almış olup, 12'sine (%24) ibuprofen tedavisi verilmiştir. Gruplar arasında PDA sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi(p > 0,05).

Grupların hastanede yatış süreleri Grup I de ortalama 54,62 ± 21,87 (2-102) gün bulunup, grup II' de ortalama yatış süresi 47,74 ± 21,11 (1-91) gündü. Gruplar arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p= 0,080).

Bebeklerin taburculuk sırasındaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında Grup 1'deki bebeklerin vücut ağırlığı 2032 ± 387 gram (1510-2970), Grup 2'deki bebeklerin ise ortalama vücut ağırlığı 1816 ± 348 gram (1500-2550) olarak tespit edildi. Grup 1'deki bebeklerin taburculuk vücut ağırlığı Grup 2'ye göre daha fazlaydı, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (p>0,05).

Mortalite oranlarına bakıldığında Grup I'deki eksitus olan bebek sayısı 2 (%4); Grup 2'de 5 (% 10) idi. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (Tablo 20).

Gruplar maliyet açısından karşılaştırıldığında Grup 1'de fatura tutarı ortalama 31,468 ± 14,130 TL (1,222-63,118), Grup 2'de 26,909 ± 14,124 TL (1,205-68,851) idi. Gruplar arasında maliyet açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (p >0,05).

Tablo 20 : Bebeklerin yatış süreleri, taburculuk anındaki vücut ağırlıkları,mortalite ve maliyet oranlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2(n=50)	p değeri
Yatış süresi (gün)	54,62 ± 21,87 (2-102)	47,74 ± 21,11 (1-91)	>0,05
Vücut ağırlığı (gram)	2032 ± 387 (1510-2970)	1816 ± 348 (1500-2550)	0.005*
Mortalite n (%)	2 (%4)	5 (% 10)	>0,05
Maliyet (TL)	31,468 ± 14,130 (1,222-63,118)	26,909 ± 14,124 (1,205-68,851)	>0,05

Değerler ortalama + Standart deviasyon (minimum- maksimum) olarak verilmiştir

Bebekler uygulanan surfaktan çeşidi ve tedavi yöntemine göre 4 gruba ayrıldı. Profilaktik surfaktan alan bebeklerden Survanta® alan bebeklerin sayısı 33 (%66) idi(Grup a), Curosurf® alan bebeklerin sayısı 17 (%34) (Grup b), erken kurtarıcı surfaktan alan bebeklerden Survanta® alan bebek sayısı 37 (%74) (Grup c) ve Curosurf® alan bebek sayısı 13 (%26) bebek (Grup d) idi. Gruplar tekrarlayan surfaktan ihtiyacı, pulmoner hava kaçakları, BPD sıklığı, ventilatörde kalış süresi, hastanede yatış süresi ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Bu parametreler açısından kullanılan surfaktan preparatının ya da erken ya da geç uygulamanın etkisi olmadığı gösterildi (Hepsi için $p > 0.05$, Tablo 22’de özetlenmiştir) .

Tablo 21 : Uygulanan surfaktan çeşidine göre morbidite ve mortalite oranları

	Proflaktik Survanta (n=33)	Proflaktik Curosurf (n=17)	Erken Kurtarıcı Survanta (n=37)	Erken Kurtarıcı Curosurf (n=13)	p değeri
Surfaktan doz sayısı	1,33 ± 0,47 (1-2)	1,23 ± 0,43 (1-2)	1,24 ± 0,43 (1-2)	1,07 ± 0,27 (1-2)	>0,05
Pnömotoraks n (%)	2 (%6,1)	0 (%0)	1 (%2,7)	1 (%7,7)	>0,05
PİA n (%)	2(%6,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	>0,05
BPD(Tüm evreler) n (%)	18 (%51,6)	13 (%76,5)	16 (%43,2)	7 (%53,9)	>0,05
Evre 3 BPD n (%)	5 (%15,2)	0 (%0)	9 (%24,3)	2 (%15,4)	
Mekanik ventilatörde kalış süresi (gün)	11,42 ± 11,0 (0-45)	11,29 ± 8,25 (2-30)	13,32 ±9,09 (1-32)	13,92 ± 13,79 (3-49)	>0,05
Hastanede yatış süresi (gün)	50,75 ± 23,8 (2-102)	62,11 ± 15,4 (43-102)	45,59 ± 20,89 (1-91)	53,84 ± 21,36 (17-90)	>0,05
Mortalite n (%)	2(%6,1)	0%0	4(%10,8)	1(%7,7)	>0,05

Değerler ortalama + Standart deviasyon (minimum- maksimum) olarak verilmiştir. PİA: Pulmoner interstisyel amfizem, BPD: Bronkopulmoner displazi

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ve ventilatör tedavisindeki son gelişmelere bağlı olarak DDA ve prematüre yenidoğanların mortalite ve morbiditesinde belirgin azalma olmuştur. Buna rağmen yaşam için gerekli gebelik haftası ve vücut ağırlığı alt sınırların azalması ve prematüre doğum sayısının artması nedeniyle RDS olgularının sayısında beklenen azalma olmamıştır (84-89).

Respiratuar distres sendromunun patogeneğinde surfaktan eksikliğinin rol oynadığı 1950'li yıllarda anlaşılmıştır. Surfaktanın keşfedilmesiyle beraber surfaktan replasman tedavisinin erken dönemde solunum fonksiyonlarını düzelttiği, pnömotoraks PİA, mortalite gibi komplikasyonların insidansını %40-60 oranında azalttığı gösterilmiştir. Surfaktan replasmanı etkin fakat pahalı bir tedavidir. Bunun için bebeklerin surfaktan yıkımına neden olan hipoksi, asidoz ve hipotermiden korunması, antenatal kortikosteroid tedavisinin ardından ihtiyaç halinde surfaktan uygulanması yaygın olarak tercih edilen bir yaklaşımdır. Ancak çok küçük prematüre bebeklerde surfaktan eksikliği yanında akciğerlerin yapısal olarak immatür olduğu, bu nedenle surfaktana yanıtlarının yetersiz olabileceği de unutulmamalıdır.

Surfaktan tedavisinin invaziv ve komplike bir yöntem olduğu göz önüne alındığında tedavinin sonuçlarının iyi olması için deneyimli bir ekip tarafından uygulanması ve izlenmesinin uygun olduğu anlaşılır. Amerikan Pediatri Akademisi 1999 önerilerine göre surfaktan tedavisi düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ventilatör yönetimini yapabilecek eğitimli ve deneyimli hekimler tarafından, ventilatör bakımı için gerekli tüm ekipmanın bulunduğu bir ünite, ünitenin protokolüne göre uygulanmalı, tüm personel bu konuda eğitilmiş olmalı, ayrıca hastanede, ortaya çıkabilecek multisistem bozukluklarını takip ve tedavi edebilecek olanak ve cihaz bulunmalıdır (90). "Avrupa 2010 Yönergesi" ne göre 27 gebelik haftasının altındaki prematüre bebeklerin düzey 3 yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan merkezde doğması hayatının ilk yılında ölüm riskini %50 azaltmaktadır (91,92).

Surfaktanın sağ kalım ve klinik sonuçlardaki olumlu etkisi bu güne kadar birçok çalışmayla gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarla surfaktanın profilaktik veya kurtarıcı tedavi olarak kullanılabileceğini göstermiştir(4). Her ikisi de tedavi açısından başarılı

stratejiler olmasına rağmen avantajları ve dezavantajları tartışılmaya devam edilmektedir. Avrupa'da 2007-2008 yıllarında 21 ülkede 44 YYBÜ'nde yapılan çalışmada profilaktik surfaktan kullanan ünite oranı % 39'dur. Bu ünitelerde genellikle <1000 gr bebeklere uygulanmaktadır. Onyeddi YYBÜ ise ≤ 28 gebelik haftası bebeklerde, entübasyon gereksinimi varsa surfaktan kullanımını önermektedir(93).

Profilaktik tedavide akciğerlerde mekanik ventilatörlere bağlı volutravma ve oksijene bağlı oksitravmanın daha az olduğu bildirilmişse de, RDS gelişmeyecek hastalarda gereksiz kullanım söz konusu olabilir. Bu nedenle çok küçük (26-28 haftalık) bebeklerde profilaktik uygulanması, daha büyük bebeklerde RDS geliştikten sonra ilk 2 saatte uygulanmasını öneren yazarlar da vardır (7,94,95). Ancak bu konuda da kesin görüş birliği yoktur. Genel olarak birçok merkezde erken tedavi yaklaşımı kabul görmektedir. İki tedavi şeklini karşılaştıran geçmiş yıllara ait çalışmalarda, surfaktanın profilaktik uygulamasının kurtarma tedavisine göre mortalite ve BPD riskinde anlamlı azalmaya yol açtığı görülmüştür (95-97). Ancak yeni yapılan çalışmalarla profilaktik surfaktan uygulamasının BPD'de azalma sağlamadığı gösterilmiştir(108) . Profilaktik tedavi almayan ve RDS gelişen prematüre bebeklerde surfaktanın ilk dozunun mümkün olan en kısa sürede verilmesi gerekmektedir. Avrupa 2013 Yönergesi'ne göre stabilizasyon için doğum odasında entübe edilmesi gereken bebeklerin RDS tanısını radyolojik olarak almadan erkenden surfaktan verilmesi önerilmektedir (6). 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 (99-101). Sonuç olarak erken kurtarıcı tedavi, geç kurtarıcıya oranla avantajlıdır; ancak profilaktik tedavinin erken kurtarıcıya göre avantajlı mı dezavantajlı mı olduğu halen net değildir.

Çalışmamızda fakültemizde 25 ile 30 gebelik haftasında doğmuş; doğum salonunda profilaktik olarak ya da YYBÜ'ne yatırıldıktan sonra klinik ve radyolojik veriler sonucunda ihtiyaç durumunda erken kurtarıcı surfaktan tedavisi alan prematüre bebeklerin yatışları sırasında gelişen komplikasyonlar incelenmiştir. Literatürdeki tüm çalışmalara 26-30 gebelik haftası doğan bebekler alınmıştı ve çalışılan grup bizim çalışmamızla benzerdi. Sadece Bevilacqua ve ark. yaptığı çalışmaya en küçük 23 hafta

doğan prematüre bebekler alınmıştır(103). Profilaktik surfaktan replasmanı ile ilgili 30 gebelik haftasının üzerindeki bebeklerle yapılan bir çalışma henüz yoktur.

Çalışmamızda da olduğu gibi yapılan bir çok klinik çalışmada surfaktanın endotrakeal tüpten bolus verilmesi standart olarak kullanılmıştır (105). Son zamanlarda endotrakeal tüp takmadan sadece ince bir kateter yardımıyla bebek spontan CPAP’da solurken surfaktan uygulanmış fakat normal metotla arasında fark tespit edilmemiştir(104,105). Yeni modern membran nebulizatörlerle surfaktan verilmesi de mümkün olup CPAP’daki bebekler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır(35).

Preterm doğum eylemi öncesi anneye uygulanan steroid tedavisinin mortalite, sepsis, RDS, NEK ve intraventriküler kanama riskini azalttığıın gösterilmesinden sonra, 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü 24- 34 hafta arasındaki preterm doğum riski olan tüm gebelere antenatal steroid kullanımını önermiştir (107). Cochrane (2012), Rojas (2009) ve Finer (2004) e göre son yıllarda antenatal steroid kullanımının artması, doğum odalarında daha iyi ve erken CPAP uygulanması nedeniyle RDS riski yüksek hastalarda profraktik surfaktan ve entübasyon uygulamasının kar-zarar oranının değiştiği görülmektedir(108). Son zamanlarda ENSURE’un yaygınlaşması ile mekanik ventilasyon sıklığında ve BPD sıklığında azalma olmaktadır. ENSURE ne kadar erken yapılırsa mekanik ventilatöre bağlanmaktan kurtulma şansı o kadar artmaktadır. Fakat surfaktan kullanımında artışa neden olmaktadır(103).

Surfaktan son 20 yılda RDS’nin standart tedavisi olmasına rağmen, kullanım şekli ve dozu konusunda halen fikir ayrılıkları vardır . Tekrarlayan surfaktan dozu konusunda literatürde iki yaklaşım dikkati çekmektedir. Birinci yaklaşım belli zaman aralıkları ile sınırlayıcı kriterlere göre surfaktan uygulanmasını önerirken, ikinci görüş hekim gözlemine dayanan esnek surfaktan uygulamasını önermektedir. İkinci görüş daha yaygın olmasına rağmen, en erken altı saat aralıklar ile surfaktan uygulaması ve her uygulamadan sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir(102,110). Önceleri tek doz surfaktan uygulama protokolleri kullanılmasına rağmen, birçok çalışma tekrar dozların mortaliteyi azaltıcı etkisinin tek dozdan daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Çoklu doz surfaktan uygulamasının genel prognozu iyileştirdiği, mortalite oranını, pnömotoraks riskini ve mekanik ventilasyon desteğini azalttığı,

ayrıca oksijenizasyonu tek doza göre daha olumlu etkilediği bildirilse de çoklu dozdaki doz sayısının ne olması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur (111). Yapılan bir çalışmada surfaktanın iki doz verilmesinin tek doz surfaktan verilmesinden daha iyi olduğu gösterilmiştir(34). Yine Poractant alfa ile yapılan çalışmalarda 3 doz surfaktan uygulamasının tek doza göre mortaliteyi (%13/%21) ve hava kaçağı sendromlarını (%9/%18) azalttığı gösterilmiştir (112). Yine ENSURE yapılan ve CPAP'da idare edebilen fakat sonradan oksijen ihtiyacı artan bebeklere de tekrarlayan ENSURE yapılabileceği belirtilmiştir(113).

Bevilacqua ve ark (2003) çalışmasında profilaktik surfaktan alan bebeklerin %37,7'sine; kurtarma surfaktan alan bebeklerinse %34,1'ine ikinci doz surfaktan verilmiştir. Profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında uygulanan surfaktan dozu açısından istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir(102). Koch (2010) çalışmasında ise profilaktik surfaktan alan grupta ortalama surfaktan dozu 1,3 olup kurtarma surfaktan grubunda 1,8 bulunmuştur. Benzer şekilde profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında doz sayısı açısından fark bulunmamıştır(114). Bizim çalışmamızda da Grup 1'deki bebeklerin %30'una ikinci surfaktan verilmiş olup ortalama surfaktan sayısı 1,30 idi. Grup 2'deki bebeklerin ise %20'sine ikinci surfaktan dozu verilmiş olup ortalama surfaktan sayısı 1,1 idi. Profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında tekrarlayan surfaktan dozu ve sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak, profilaktik surfaktan tedavisinin, tekrarlayan doz uygulamaları açısından bir avantaj sağlamadığını gösterdi.

Kendig ve ark(1991) yaptığı çalışmada 30 gebelik haftası altında doğan, profilaktik surfaktan alan 235 bebek ile kurtarıcı surfaktan alan 244 bebek karşılaştırılmış; pnömotoraks profilaksi alan grupta %7, kurtarıcı surfaktan alan grupta %12 oranında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 26 gebelik hafası altında doğan bebekler ayrı bir grup yapılarak karşılaştırıldığında pnömotoraks sıklığı profilaksi grubunda %7, kurtarıcı surfaktan grubunda %18 bulunmuş ve profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında istatistiksel farklılık tespit edilmiştir(42). Egberts ve ark(1993) yaptığı çalışmada, profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında pulmoner hava kaçağı sendromları

açısından istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir(40). Bevilacqua ve ark (2003) yaptığı çalışmada ise, profilaksi grubunda pnömotoraks oranı %3,6, PİA oranı % 4; kurtarıcı surfaktan grubunda pnömotoraks %6,5, PİA %11,6 oranında tespit edilmiş olup profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında pnömotoraks açısından anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Pulmoner interstisyel amfizem kurtarıcı surfaktan alan grupta istatistiksel anlamlı olarak fazla bulunmuştur(102). Koch ve ark (2010) çalışmasında 23- 27 gebelik haftasında doğmuş profilaktik surfaktan alan 31 bebek ile kurtarıcı surfaktan alan 34 prematüre bebek morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Profilaktik surfaktan alan grupta %3 pnömotoraks izlenmişken, hiçbir vakada PİA saptanmamıştır. Kurtarıcı surfaktan alan grupta ise pnömotoraks oranı %9, PİA oranı ise %9 olarak tespit edilmiştir. Profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler karşılaştırıldığında pulmoner hava kaçağı sendromları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(114). Cochrane Database(2012)'ye göre de benzer çalışmaların yapılan meta-analizinde gruplar arasında pnömotoraks açısından sınırdan anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmişken; PİA açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir(108). Çalışmamızda, yapılan çalışmalara benzer olarak profilaktik surfaktan alan grupta pnömotoraks oranı %4, PİA oranı % 8, kurtarıcı surfaktan alan grupta ise pnömotoraks oranı %4 olup PİA yoktu ve her iki grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Profilaktik surfaktan tedavisinin pulmoner hava kaçakları açısından bir avantaj sağlamadığı sonucuna varıldı.

Soll (2001) çalışmasında <30 gebelik haftası profilaktik surfaktan uygulamasının kurtarıcı surfaktan tedavisine oranla BPD'yi azaltma üzerine istatistiksel bir farklılık olmadığını göstermiştir(109). Bevilacqua ve ark (2003) çalışmasında ise, profilaktik surfaktan alan bebek grubunda BPD sıklığı %16,1, kurtarıcı surfaktan alan bebek grubunda ise %23,1'dir profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur(102). Koch (2010) çalışmasında BPD sıklığı profilaksi grubunda %26, kurtarıcı surfaktan grubunda %38'dir ve yine gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır(114). Çalışmamızda profilaktik surfaktan uygulanan bebeklerde BPD sıklığı %62, kurtarıcı surfaktan alan bebeklerde ise %46'dır ve profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Cochrane Database

(2012)'de yapılan on çalışmanın meta-analizi yapıldığında, BPD sıklığı açısından her iki surfaktan uygulaması açısından istatistiksel farklılık olmadığı tespit edilmiştir(108).

Çalışmamızda bebeklerin İVK oranlarını karşılaştırdık; Grup1'deki bebeklerin %16'inde evre1-2 İVK, %16'inde evre 3-4 İVK tespit edilmiş olup %12 bebeğe şant operasyonu uygulanmıştır. Grup 2'de ki bebeklerin ise %10'unda Evre 1-2 İVK, %16'inde evre3-4 İVK tespit edilmiş olup %12 bebeğe şant operasyonu uygulanmıştır. Gruplar arasında İVK açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Walti'nin (1995) 25-31 gebelik haftası arasındaki 256 bebek ile yaptığı çalışmasında İVK oranı profilaktik surfaktan alan grupta %3, kurtarıcı surfaktan alan grupta %16 bulunmuştur, kurtarıcı surfaktan alan gruptaki bebeklerde daha fazla İVK gözlenmiş olup profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir (43). Bevilacqua (2003)'ün çalışmasında evre 3-4 İVK oranı profilaktik surfaktan alan grupta %14,3, kurtarıcı surfaktan alan grupta %13,3 bulunmuştur. Gruplar arasında ciddi İVK açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(102). Koch(2010) çalışmasında ise profilaksi grubunda %13, kurtarıcı surfaktan grubunda %9 bulunmuş, profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir(114). Çalışmamızın evre 3-4 İVK sıklığı diğer çalışmalarla benzer olarak tespit edilmiştir. Cochrane Database (2012) göre yapılan benzer çalışmaların meta-analizleri yapılmış olup profilaktik surfaktan uygulanmasının bebeklerde ciddi İVK sıklığını azalttığıve sınırda istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir(108).

Pematüre retinopatisi açısından çalışmamız değerlendirildiğinde grup1'de %8 oranında Evre 3-4 ROP tespit edilmişken grup 2'de %18 oranında Evre 3-4 ROP tespit edilmiştir. Walti(1995) çalışmasına göre profilaksi grubunda %2 , kurtarıcı surfaktan grubunda %11 evre 3-4 ROP tespit edilmiş olup profilaktik surfaktan alan grupta daha az ROP tespit edilmiştir(43). Bevilacqua'nın çalışmasında evre 3-4 ROP sıklığı %5,7'ye %5,2 tespit edilmiştir (100). Cochrane Database (2012)'de 10 çalışmanın meta-analizlerine göre; Evre 3-4 ROP sıklığı açısından profikatik surfaktan ve kurtarıcı surfaktan tedavisi arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (108).

Egberts (1993)'in çalışmasında profilaktik surfaktan alan grupta kurtarıcı surfaktan alan grup arasında PDA sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit

edilmemiştir(40). Bevilacqua (2003) çalışmasında da PDA sıklığı %31'e %38 olarak tespit edilmiş olup, profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında farklılık yoktur (102). Koch (2010)'un çalışmasında PDA sıklığı profilaksi alan grupta %71, kurtarıcı surfaktan alan grupta %82'dir; gruplar arasında fark yoktur (114). Çalışmamızda PDA sıklığı Grup1'de %48, Grup 2'de %44 olup, diğer çalışmalara benzer olarak PDA sıklığında farklılık bulunmamıştır.

Kendig ve ark (1991) çalışmasında profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekleri mekanik ventilasyonda kalış süresi açısından karşılaştırmış, profilaksi alan grupta ortalama MV'de kalış süresi $17 \pm 1,5$ gün, diğer grupta ise ortalama $16,5 \pm 1,5$ gün olarak tespit edilmiştir ve iki grup arasında fark yoktur (42). Koch'un çalışmasında ise MV'de kalış süresi profilaksi alan grupta ortalama 74 ± 26 saat, kurtarıcı surfaktan grubunda 171 ± 35 saat olarak tespit edilmiş olup, profilaktik surfaktan grubunda MV süresi anlamlı olarak daha kısadır (114). Bevilacqua'nın çalışmasında MV süresi profilaksi grubunda 166 ± 244 saat, kurtarıcı surfaktan grubunda 216 ± 316 saat olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında fark yoktur (103). Çalışmamızda Grup 1'de MV'de kalış süresi $11,38 \pm 10$ gün, Grup 2'de $13,48 \pm 10$ gün olarak bulunmuştur ve gruplar arasında MV'de kalış süresi açısından istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda bebeklerin hastanede yattığı süredeki tedavi maliyetleri hastanemiz istatistik bürosundan alınarak yapılan ekonomik analizlerinde profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan grubundaki bebeklere hastanede yatış süresinde yapılan harcama benzer bulunmuştur. Ancak, unutulmaması gereken nokta, toplam maliyette farklılık olmamasına rağmen profilaksi grubundaki bebeklerin %10'luk bölümüne gereksiz surfaktan replasmanı uygulanmış olduğu gerçeğidir.

Kendig; 30 gebelik haftası altındaki benzer özellikli bebeklerle yaptığı çalışmada profilaktik surfaktan alan bebeklerin sağkalım oranını %88 kurtarıcı surfaktan alan bebeklerin sağkalım oranını %80 olarak bulmuştur ve profilaktik surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada sadece 26 gebelik haftası altında doğan bebekleri karşılaştırıldığında ise profilaktik surfaktan alan bebeklerin sağkalım oranını %75, kurtarıcı surfaktan alan bebeklerin sağkalım oranını %54 olarak bulmuştur. Profilaktik

surfaktan alan bebeklerle kurtarıcı surfaktan alan bebekler arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre 26 hafta ve altı doğan tüm bebeklere profilaktik surfaktan verilmesi gerektiğini belirtmiştir (42). Walti'nin (1995) çalışmasına göre BPD'siz sağ kalım profilaksi grubunda %60, kurtarıcı surfaktan grubunda %46 olarak tespit edilmiş olup profilaktik surfaktan alan grupta sağkalım daha yüksektir(43). Çalışmamızda ise profilaksi grubunda sağkalım oranı %96, kurtarıcı surfaktan grubunda %90 idi ve iki grup arasında fark yoktu. Sağ kalım oranının diğer çalışmalara oranla daha yüksek olmasının, aradan geçen yaklaşık 15 yıllık süredeki bakım kalitesindeki düzelmeye bağlı olduğu düşünüldü. Cochrane 2012 meta-analiz sonucunda da profilaktik surfaktan alan bebeklerde sağkalım oranlarının kurtarıcı surfaktan alan bebek grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tablo 22'de çalışmamızla, benzer dizaynda olan çalışmalardan elde edilen sonuçların karşılaştırılması izlenmektedir.

Antenatal deksametazon kullanımı üzerine yapılan kohort çalışmalarda PVL artışına neden olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, Cochrane Database meta-analizlerinde böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (115,117). Bhutani ve ark. çalışmasında antenatal steroid uygulama sıklığını %65.3 olarak bildirmiştir (116). Çalışmamızda profilaktik surfaktan alan bebeklerin %22'sine , erken kurtarıcı surfaktan alan bebeklerin ise %18 'ine antenatal steroid uygulandığı tespit edilmiştir. Ülkemizden bildirilen yayınlarda antenatal steroid uygulanma sıklığının %19-24 arasındadır (117,118). Antenatal steroid uygulama sıklığının, gelişmiş ülke oranlarına göre düşük olmakla birlikte, ülkemizdeki diğer merkezlerdeki oranlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Antenatal steroidlerin kanıtlanmış yararı nedeniyle, ülkemiz genelinde uygulamanın artırılması konusunda çabaların arttırılmasının, mortalite ve morbiditelerin azaltılmasında faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Tablo 22 : 1991-2010 arasında, aynı çalışma dizaynıyla yapılan benzer çalışmaların sonuçlarının çalışmamızla karşılaştırılması

	Kendig (1991) Proflaktik / Kurtarıcı	Bevilacqua (2003) Proflaktik / Kurtarıcı	Koch (2010) Proflaktik/ Kurtarıcı	Çetinkol(2013) Proflaktik / Kurtarıcı
Profilaktik/ kurtarıcı surfaktan alan bebek n (%)	235/244 (49,1/50,9)	244/721 (25,3/74,7)	31/34 (47,7/52,3)	50/50 (50/50)
Ortalama gebelik haftası	27,4 ± 2,1/ 27,5 ± 2,0	26,8 ± 1,7 / 27,5 ± 2,0	25+1/ 25+3	28,1 ± 1,5/ 28,0 ± 1,6
Ortalama doğum ağırlığı (gram)	1023 ± 332/ 1040 ± 295	905 ± 257/ 1007 ± 293	709 ± 1164/ 701 ± 159	1037 ± 216/ 1050 ± 208
Pnömotoraks (%)	7 / 12	3,6 / 6,5	3 / 9	4 / 4
PİA (%)	-	4 / 11,6	0 / 9	4 / 0
Evre3 BPD (%)	-	16,1 / 23,1	26 / 38	10 / 22
Evre3-4 ROP (%)	-	5,7 / 5,2	-	8 / 18
PDA (%)	-	31,1 / 38,4	71 / 82	48 / 44
Evre3-4 İVK (%)	-	14,3 / 13,3	13 / 9	16 / 16
Mortalite (%)	12 / 20	29 / 23,9	16 / 18	4 / 10

Tüm oranlar Proflaktik/ Kurtarma Tedavisi olarak verilmiştir. PİA: Pulmoner interstisyel amfizem, PDA: Patent duktus arteriozus, BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematüre retinopatisi , İVK: İntraventricüler kanama

Surfaktan gerekliyse en erken sürede verilmesi sağkalımı artırmaktadır. Ağır RDS gelişip gelişmeyeceğini bilinmediği için erken CPAP ve kurtarıcı surfaktan kullanılmasının rutin profilaksi verilmesinden daha iyi olduğunu gösteren yayınlar da vardır. Entübasyon, BPD ve mortalitede de azalma sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalarda bebekler çalışmaya antenatal dönemde dahil edilmiş olup yüksek oranda antenatal steroid kullanılmış ve optimal şartlarda doğurtulmuşlardır (111,119,120).

Çalışmamızda ise bebeklerin çoğu gece ve acil şartlarında, anne stabilize edilmeden doğmuştur ve antenatal steroid uygulama oranı düşüktür.

İkibin yılından önce yapılan çalışmalar profilaktik surfaktan kullanımının yararlı olduğunu gösterse de yeni yapılan çalışmalar gelişen tedavi yöntemleri, iyileşen yoğun bakım şartları, mekanik ventilasyondaki değişiklikler sonucunda profilaktik surfaktan tedavisinin, gereksiz surfaktan kullanımına yol açtığı, toplam tedavi maliyetini artırdığı; fakat buna rağmen neoanatal mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi olmadığını desteklemektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde gruplar arasında morbidite ve mortalite açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ülkemiz şartlarında hem surfaktan tedavisinin hem de morbiditelerin takip ve tedavi maliyeti yüksek olmasından dolayı profilaktik tedavi uygulanacak hasta grubu dikkatli seçilmelidir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi YYBÜ'nde 01 Mart 2010 – 31 Ekim 2012 tarihleri arasında izlenen profilaktik ya da erken kurtarıcı surfaktan tedavisi verilen gebelik yaşı ≤ 30 hafta olan prematürelere dahil edildi. Bu bebeklerden aynı tarihlerde YYBÜ'nde izlenen, benzer gebelik haftası ve doğum ağırlığı olan, profilaktik surfaktan verilen 50 bebekle (Grup1) erken kurtarıcı surfaktan tedavisi verilen 50 bebekle (Grup 2) eşleştirildi. Bebeklerin erken dönem neonatal morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılması yapıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

1. Grup 1'deki bebeklerin gebelik haftası ortalama $28,1 \pm 1,5$ (25-30,4) hafta
Grup 2'deki bebeklerin gebelik haftası ortalama $28 \pm 1,6$ (25-30,6) hafta idi.
2. Grup 1'deki bebeklerin doğum ağırlığı 1037 ± 216 (690-1500) gram, Grup 2'deki bebeklerin doğum ağırlığı $1050,0 \pm 208$ (690-1480) gram idi.
3. Grup I'deki bebeklerin 11'ne (% 22), grup II deki bebeklerin 9'una (% 18) antenatal steroid uygulanmıştı.
4. Her iki grup maternal demografik özellikler (yaş, doğum sayısı, gebelik sayısı), çoğul gebelik oranı, yardımcı üreme teknikleri kullanımı, doğum şekilleri açısından benzerdi.
5. Grup 1'deki bebeklerin 50'si (%100) surfaktan uygulanması için; Grup 2'deki bebeklerin ise 40'ı (%80) doğum salonunda entübe edildi.
6. Doğum ile surfaktan uygulanması arasında geçen süre Grup1'deki bebeklerde $5,6 \pm 1,92$ (5-15) dakika, Grup 2'deki bebeklerde ise $6,51 \pm 43,09$ (20-195) dakika idi ve istatistiksel olarak farklıydı.
7. Hastane eczanesinde hangi surfaktan preparatı varsa, o preparat RDS tedavisinde kullanıldı. Grup 1'deki bebeklerin %66'sına Survanta®, %34'üne Curosurf®; Grup 2'deki bebeklerin ise %74'üne Survanta®, %26'sına Curosurf® verildi.

8. Grup 1'deki bebeklerin %30'una 2. doz surfaktan uygulandı; ortalama surfaktan dozu $1,30 \pm 0,45$ idi, Grup 2'de ise %20 bebeğe 2. doz surfaktan verildi; ortalama surfaktan dozu $1,20 \pm 0,38$ idi. Profilaktik surfaktan uygulanan grupla erken kurtarıcı surfaktan uygulanan grup arasında 2. doz surfaktan uygulaması ve kullanılan ortalama surfaktan dozu açısından fark bulunamadı.

9. Bebeklerin mekanik ventilatöre bağlanmasına kadar geçen süre Grup 1'de ortalama $12,83 \pm 3,5$ (10-20) dakika, Grup 2'de ortalama $18,39 \pm 14,60$ dakika (10-100) idi. Bu süre Grup 1'de daha kısaydı ve istatistiksel olarak farklıydı.

10. Her iki grubun servise kabul anında hipotermik bulunmaları açısından fark yoktu. Bu durumda, uygun koşullar sağlandığında doğum salonunda profilaktik surfaktan uygulamasının hipotermi açısından ek bir risk oluşturmadığı sonucuna varıldı.

11. Her iki grubun servis takibinde bakılan kan gazı örneklerinde 2. saat PaCO_2 değerleri arasında istatistiksel fark yoktu.

12. Bebeklerin mekanik ventilatörde kalış süresi, HFO ventilasyon ihtiyacı, nazal CPAP'de kalış süresi açısından her iki grup arasında fark yoktu. Grup 1'deki bebekler daha uzun süre hood ile oksijen almıştı ve bu istatistiksel olarak farklıydı.

13. Pulmoner hava kaçakları (Pnömotoraks, PİA) açısından her iki grup arasında fark bulunamadı.

14. Bronkopulmoner displazi(tüm evreler) açısından her iki grup arasında fark bulunamadı. Evre 2 BPD grup 1'de daha fazlaydı ve istatistiksel olarak farklıydı.

15. İntraventriküler kanama (tüm evreler veya evre 3-4 İVK) açısından her iki grup arasında fark bulunamadı.

16. Prematüre retinopatisi açısından (tüm evreler) açısından her iki grup arasında fark bulunamadı.

17. Patent duktus arteriozus sıklığı her iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel fark tespit edilmedi.

18. Bebeklerin taburculuk sırasındaki vücut ağırlıkları Grup 1’de 2032 ± 387 gram (1510-2970), Grup 2’de 1816 ± 348 gram (1500-2550) idi. Grup 1’deki bebeklerin taburculuk vücut ağırlığı Grup 2’ye göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak farklıydı.

19. Mortalite oranları, Grup 1’de %4 ,Grup 2’de % 10 idi. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel fark yoktu.

20. Hastanede yatış süresindeki maliyet; profilaksi ve erken kurtarıcı grup arasında benzerdi ve istatistiksel fark yoktu.

21. Gruplar kullanılan surfaktan preparatına göre gruplandırıldığında, tekrarlayan surfaktan ihtiyacı, pulmoner hava kaçakları, BPD sıklığı, ventilatörde kalış süresi, hastanede yatış süresi ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Bu parametreler açısından kullanılan surfaktan preparatının ya da erken ya da geç uygulamanın etkisi olmadığı gösterildi.

Bu çalışmayla profilaktik surfaktan kullanımı ile erken kurtarıcı surfaktan kullanımının erken neonatal morbidite ve mortalite açısından karşılaştırıldığında farklılık oluşturmadığı ve profilaktik surfaktan alan bebeklerde entübasyon sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir. Antenatal steroid kullanımının artmasıyla, profilaktik surfaktan tedavisi için daha küçük gebelik haftasındaki bebeklerin seçimi uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Klaus MH, Clements JA, Havel RJ. Composition of surfaceactive material isolated from beef lung. Proc Natl Acad Sci USA. 1961; 47:1858-1859.
2. Gluck L, Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. Am J Obstet Gynecol. 1976; 125(5):613-617.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet. 1980; 1(8159):55-9.
4. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000510
5. Sweet DG , Carnielli V , Greisen G , Hallman M , Ozek E, Plavka R , Saugstad OD , Simeoni U , Speer CP, Vento M , Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2010 Update. Neonatology 2010; 97:402–417
6. Sweet DG , Carnielli V , Greisen G , Hallman M , Ozek E, Plavka R , Saugstad OD , Simeoni U , Speer CP, Vento M , Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. Neonatology 2013; 103:353–368
7. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant--the judgment of OSIRIS. Lancet. 1992 ; 340(8832):1363-9.
8. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Prematurity and Intrauterine Growth Restriction. Nelson Textbook of Pediatrics 19th editon W.B. Saunders Company. 2011; 555-564.

9. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E,Çevik N(ed).Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuar Distres Özel Sayısı.1991; 12:299-370.
10. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual study of vital statistics: 2007. Pediatrics 2010; 125:4-15.
11. Prematüre ve Sorunlarına Genel Bakış. Hayata Prematüre Başlayanlar.(Ed.Okumuş N.). 2012; 1:13-20.
12. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2004. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Yurdakök M.), Türk Neonatoloji Derneği. 2005; 12:10-14.
13. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2010. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Yurdakök M.), Türk Neonatoloji Derneği. 2012; 24:60-61.
14. Ward RM, Beachy JC. Neonatal Complications Following Preterm Birth. BJOG 2003; 110-120.
15. Hathaway, Jessie R. Groothuis Prematüre Baby: CURRENT Diagnosis & Treatment:Pediatrics, 19th Edition:71-85.
16. 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.
17. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye’de yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde mortalite 2005. 2006; 4:10-14.
18. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. JAMA 1959; 97(5, Part 1):517-23.

19. Gomella T L. Neonatology. 5Th Ed, USA : Appleton & Lange, 2004; 524-553 .
20. Dagoglu Türkan, Ovalı Fahri. Neonatoloji 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
21. Neyzi Olcay, Ertugrul Türkan. Pediatri 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
22. Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C, Joseph D. Screening Guidelines for Retinopathy of Prematurity: The Need for Revision in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2001; 107:656-9.
23. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Neonatal –Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St.Louis, 2002; 973-991.
24. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic Disorders of Neonatal Respiratory Function. Pediatr Res 2001; 50(2):157-162.
25. Lenfant C (Eds). Lung surfactants. Marcel Dekker, New York, 2000; 130-206.
26. Pryhuber GS. Regulation and Function of Pulmonary Surfactant Protein B. Molecular Genetics and Metabolism, 1998; 64:217-228.
27. Çoban A, Solunum güçlüğü sendromu. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds) Pediatri, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 368-74
28. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Respiratory Distress Syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics 19th editon W.B. Saunders Company, 2011; 578-580.
29. Haataja R, Ramet M, Martila R, Hallman M. Surfaktant proteins A and B as interactive genetics determinants of neonatal respiratory distress syndome. Human Molecular Genetics 2000; 9:2751-2760

- 30.** Yigit S. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonataloji Derneği. Neonataloji. Ankara.Ofset yayıncılık, 2004; 439-443.
- 31.** 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.
- 32.** Bland R. The respiratory system. In:Rudolph A. Rudolph's Pediatrics. 20th Ed. Connecticut. A Simon & Schuster, 1996; 1597-1617.
- 33.** Gross I. Respiratory system. In:Mc Millan J. Oski's Pediatrics. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 249-269.
- 34.** Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009
- 35.** Nillson R, Grossmann G, Robertson B. Bronchiolar epithelial lesions induced in the premature rabbit neonate by short periods of artificial ventilation. Acta Pathol Microbiol Scand (A) 1980; 88(6):359-367.
- 36.** Merrit TA , Halmann M, Berry C, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity.J.Pediatr 1991; 118(4):581-594.
- 37.** Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth:A multicentre prospective randomized trial. J Perinat Med. 1996; 24(6):609-620.

- 38.** Bevilacqua G, Chernev T, Parmigiani S. Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome: Experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997; 68(Suppl 1):47-54.
- 39.** Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, et al. Bovine surfactant replacement therapy—a comparison of 2 retreatment strategies in premature infants with RDS. *Pediatr Res.* 1991; 29:212A.
- 40.** Egberts J, de Winter JP, Sedin G, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: A randomized trial. *Pediatrics.* 1993; 92 (6):768-774.
- 41.** Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1993; 92(1):90-98.
- 42.** Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as a rescue therapy in newborns less than 30 weeks' gestation (see comments). *N Engl J Med.* 1991; 324(13):865-871.
- 43.** Walti H, Paris-Llado J, Breart G, Couchard M. Porcine surfactant replacement therapy in newborns 25-31 weeks' gestation: A randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The French collaborative multicentre study group. *Acta Paediatrica.* 1995; 84(8):913-921.
- 44.** Vermont Oxford Network: 2007 Very low birth weight quality management report. Burlington, Vermont. 2007
- 45.** Kattwinkel J. Surfactant, evolving issues. *Clin Perinatol.* 1998; 25(1):17-32.

- 46.** Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate*. 2006; 89(4):323-329.
- 47.** Spafford PS, Kendig JW, Maniscalco WM. Use of natural surfactants to prevent and treat respiratory distress syndrome. *Semin Perinatol*. 1993; 17(4):285-294.
- 48.** Stevens TP, Hrrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. Selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or a risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003063.
- 49.** Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Haris MC, Polin RA. Tracheal lavage and plasma fibrinogen: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *JPediatr*, 1986; 108:601-606
- 50.** Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. The High-Risk Infant. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edition W.B. Saunders Company, 2011; 550-553.
- 51.** Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol*. 2004; 24(6):360-365.
- 52.** Sitler CG, Turnage CS, McFadden BE, et al : Pump administration of exogenous surfactant: Effects on oxygenation, heart rate and chest wall movement of premature infants. *Journal of Perinatology*. 1993; 13(3):187-200.
- 53.** Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distress Syndrome. In: *Neonatal Respiratory Disorders*. Second Ed. 2012; 245-528
- 54.** Bancalari E, Claire N.. Definitions and Diagnostic Criteria for Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:164-170.

- 55.** Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126:605-610.
- 56.** Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63-71.
- 57.** Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116(6):1353–60.
- 58.** 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.
- 59.** Whitfield MF, Grunau RVE, Holsti L. Extremely premature (<800gr) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch. Dis.Child.* 1997; (77):85-90.
- 60.** Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8:73-81.
- 61.** Çoban A. Kronik akciğer hastalığı. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds) *Pediatrici*, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 380-2.
- 62.** Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729.
- 63.** Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50:77-87
- 64.** McNamara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. In: Al E, Freeman WR, editors. *Ophthalmology Clinics of North America- New Developments in Retinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company. 3, 1990; 413-442

- 65.** Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity (Major Review). *Survey of Ophthalmology* 1988; 33:1-16
- 66.** Bradford JD. Retinopathy of prematurity. In: Roy FH (ed) .*Master Techniques in Ophthalmic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995; 1140-51
- 67.** A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1997;104 (5):888-889.
- 68.** Stuart W, Teplin M, Burchinal M. Neurodevelopmental, health and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. *Pediatrics* 1991; 118(5):768-776.
- 69.** Screening examination of premature infants for retionopathy of prematurity. American academy of pediatrics section on ophtalmology. *Pediatrics* 2013; 131:189-195.
- 70.** Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Disorders of the retina and vitreous. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th editon W.B. Saunders Company, 2011; 2174-2181
- 71.** Stoll BJ, Kliegman RM. Nervous system disorders.in “*Nelson Textbook of Pediatrics*.” (Ed. Behrman RE, Kiegman RM, Jenson HB. 19th ed. W.B. Saunders Company, U.S.A.2011; 565-574
- 72.** Walker M, Hull A. Preterm labor and birth. “*Avery’s Diseases of the Newborn*” (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R. A.)’da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A.,1998; 144-153.
- 73.** Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspescts, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:135-151.

- 74.** Armstrong DL, Sauls CD, Goddard- Finegold J. Neuropathologic findings in short term survivors of intraventricular hemorrhage. *Am J Dis Child* 1987;141:617-621.
- 75.** Bhutta A.T.,Cleves M.A.,Casey P.H.,Cradock M.M.,Anand K.J. Cognitive and behaviorial outcomes of school-aged children who were born preterm:a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288 (6):728-785.
- 76.** Çoban A. İntrakranial kanamalar. In: Yurdakök M, Erdem G (eds) Neonatoloji, 2. baskı,Alp Ofset, Ankara, 2004; 738-52
- 77.** Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002; 29:745-763.
- 78.** Gürakan B. Patent duktus arteriosus. In:Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. (eds) Yenidoğanda solunum desteği, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005; 513-7
- 79.** Ömeroğlu RE. Yenidoğanda duktus arteriosus açıklığı. In:Dağoğlu T (ed) Neonatoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 4095-9
- 80.** Clyman R.I. Patent ductus arteriosus in the premature infant. In: Taeusch W, Ballard R, Gleason C. (eds) Avery's Diseases of the Newborn, 8th edition, Elsevier Saunders, 2005; 816-27
- 81.** Gürakan B. Patent duktus arteriosus. In: Yurdakök M, Yigit S, Tekinalp G. (eds) Yenidoganda solunum destegi, Günes Kitabevi, Ankara, 2005; 513-517
- 82.** Rutter N. Temperature control and its disorder. In: Rennie JM, Robertson NRC, (ed). *Textbook of Neonatology*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1999; 289-302.

- 83.** The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342:193-198.
- 84.** Donn SM, Sinha SK. Newer techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7:401-407.
- 85.** Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48:279-286.
- 86.** Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* 2004; 31:613-628.
- 87.** Krauss AN. New methods advance treatment for respiratory distress syndrome. *Pediatr Ann* 2003; 32:585-591.
- 88.** Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:149-154.
- 89.** Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271:26-32.
- 90.** American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1999; 103:684-5.
- 91.** Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, Hallman M, Andersson S, Gissler M, Leipälä J, Tammela O, Häkkinen U; PERFECT Preterm Infant Study Group: The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birthregister study. *Pediatrics* 2007; 119:e257–e263.

- 92.** Blennow M, Ewald U, Fritz T, Holmgren PA, Jeppsson A, Lindberg E, Lundqvist A, Lindeberg SN, Olhager E, Ostlund I, Simic M, Sjörs G, Stigson L, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Holmström G, Laurini R, Stjernqvist K, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M, Nilstun T, Olausson PO, Strömberg B: One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301:2225–2233.
- 93.** Van Kaam AH, De Jaegere AP, Borensztajn D, Rimensberger PC; Neovent Study Group: Surfactant replacement therapy in preterm infants: a European survey. *Neonatology*. 2011; 100(1):71-7
- 94.** Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, et al. Acute respiratory disorders. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Ed. Avery GB, Fourth Edition, JB Lippincott Company, Philadelphia. 1994; 429-52.
- 95.** 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; 101:1006-1112.
- 96.** Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001456. Review.
- 97.** Halliday, HL Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006; 89:323-329.
- 98.** Timothy P. Stevens, MD, Sinkin RA.. MPH surfactant replacement therapy. *Chest* 2007; 131:1577-1582.
- 99.** 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.

- 100.** 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.
- 101.** 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.
- 102.** G. Bevilacqua, S. Parmigiani, on behalf of the OBSERVES Group. An observational study of surfactant treatment in infants of 23–30 weeks' gestation: comparison of prophylaxis and early rescue. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine* 2003; 14:197– 204
- 103.** 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.
- 104.** Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Moller J, Hartel C, Haller S, Roth B, Herting E, German Neonatal Network: Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378:1627–1634.
- 105.** Dargaville PA: Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology* 2012; 101:326–336.
- 106.** Pillow JJ, Minocchieri S: Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012; 101:337–344.

- 107.** 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.
- 108.** Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants (Review). *The Cochrane Library*, 2012
- 109.** Rich W, Finer NN, Gantz MG, Newman NS, Hensman AM, Hale EC, Auten KJ, Schibler K, Faix RG, Laptook AR, Yoder BA, Das A, Shankaran S, SUPPORT and Generic Database Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Enrollment of extremely low birth weight infants in a clinical research study may not be representative. *Pediatrics* 2012; 129:480–484.
- 110.** Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000; 105:538-541.
- 111.** Verlato G, Cogo PE, Benetti E, Gomirato S, Gucciardi A, Carnielli VP. Kinetics of surfactant in respiratory diseases of the newborn infant. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16 (2):21-24.
- 112.** Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, Harms K, Herting E, McClure G, Reid M, 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.
- 113.** Dani C, Corsini I, Bertini G, Pratesi S, Barp J, Rubaltelli FF: Multiple INSURE procedures in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24:1427-1431.

- 114.** Koch L, Frommhold D, Beedgen B, Ruef P, Poeschl J. Prophylactic Administration of Surfactant in Extremely Premature Infants. *Critical Care Research and Practice* Volume 2010.
- 115.** Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454.
- 116.** 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: 4:323-331.
- 117.** 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.
- 118.** Gülcan H, Üzüm 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; 11:19-23.
- 119.** SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, et al: Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1970–1979.
- 120.** Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday HL, CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125:e1402–e1409.