T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

PRETERM İNFANTLARDA İKİ FARKLI SÜRFAKTAN UYGULAMA METODUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ragıp Afşin ALAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr.Üyesi Mustafa KARA

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : Dekanlık Makamının 12.06.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900169645 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Ragıp Afşın ALAY'ın; " Preterm İnfantlarda İki Farklı Surfaktan Uygulama Metodunun Değerlendirilmesi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **15 KASIM 2019** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
15.11.2019

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KARA
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 05.06.2017 tarih ve 1 nolu kürsü kurulu kararı " Preterm İnfantlarda İki Farklı Surfaktan Uygulama Metodunun Değerlendirilmesi'' adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ragıp Afşin ALAY tarafından çalışılması uygun görülmüş. Seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.05.2019 tarih ve 04 .nolu toplantısında 12 karar nosu ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 28.03.2019 tarih ve 2 nolu oturumunda 10 karar nosu ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir**.**

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Prematürite 2
2.1.1. İnsidans 2
2.1.2. Risk Faktörleri 3
2.1.3. Prematüre bebeklerde erken dönem komplikasyonları 4
2.2. Resiratuar Distres Sendromu 5
2.2.1. İnsidans 5
2.2.2. Etyoloji 6
2.2.3. Akciğer Gelişimi Ve Surfaktan 6
2.2.4. Patofizyoloji 8
2.2.4.1. Enflamasyon ve Akciğer Hasarı 8
2.2.4.2. Pulmoner Ödem 8
2.2.4.3. Sürfaktan İnaktivasyonu 9
2.2.4.4. Solunum Fonksiyonu ve Gaz Değişimi 9
2.2.4.5. Hipoksemi 9
2.2.5. Klinik 10
2.2.6. Tanı 11
2.2.7. Ayırıcı Tanı 12
2.2.8. Tedavi 12
2.2.8.1. Surfaktan Tedavisi 13
2.2.8.2. Oksijen Desteği 16
2.2.8.3. Solunum Desteği 16

2.2.8.4. Diğer Tedaviler 17
2.2.9. Respiratuar Distres Sendrom Komplikasyonları 18
2.2.9.1. Endotrakeal Tüp Komplikasyonları 18
2.2.9.2. Bronkopulmoner Displazi 18
2.2.9.3. Prematüre Retinopatisi 20
2.2.9.4. İntrakranial ve İntraventriküler Kanama 22
2.2.9.5. Pulmoner Hava Kaçakları 23
3. MATERYAL VE METOT 25
3.1.Surfaktan preparatları ve dozu 25
3.2.Uygulama Yöntemleri 26
3.2.1. ENSURE Yöntemi İle Uygulama 26
3.2.2. LISA Yöntemi İle Uygulama 26
3.3. İstatistiksel Analiz 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 56
KAYNAKLAR 58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Prematürite sınıflandırması 2
Tablo 2. Preamtüre doğuma neden olabilecek risk faktörleri..... 3
Tablo 3. Prematürite komplikasyonları 4
Tablo 4. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri (21) 14
Tablo 5. BPD evrelemesi; 2001 NICHD tanı kriterleri 20
Tablo 6. ICROP'a göre ROP evrelemesi..... 21
Tablo 7. BT ve USG'ye göre kanama derecelendirilmesi..... 23
Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri..... 28
Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması..... 29
Tablo 10. Gruplarda uygulanan surfaktan preparatlar..... 32
Tablo 11. Grupların klinik özelliklerinin ve yatış sürelerinin karşılaştırılması..... 34
Tablo 12. Gruplarda gelişen komplikasyonlar 35
Tablo 13 . Tekrarlayan surfaktan ihtiyacı ile komplikasyonların karşılaştırılması 36
Tablo 14. CRIB skorunun tekrarlayan surfaktan ihtiyacı ile karşılaştırılması 37
Tablo 15. CRIB skorlarının BPD ve ROP komplikasyonları ile karşılaştırılması 37
Tablo 16. Gruplarda cinsiyete göre BPD ve ROP gelişme riski 38
Tablo 17. İki grupta poractant tedavisi verilen bebeklerdetekrarlayan surfaktan ihtiyacı 38
Tablo 18. Poractant tedavisi sonrası gruplar arasında risk faktörleri ve komplikasyonlarin değerlendirilmesi 39
Tablo 19. İlk doz 200 mg/kg surfaktan ile 100 mg/kg surfaktan verilen bebeklerde tekrarlayan doz ihtiyacının karşılaştırılması..... 40
Tablo 20. Grup I'de farklı surfaktan preparatlarinin tekrarlayan doz ihtiyaci ile karşılaştırılması..... 41
Tablo 21. Grup I'deki hastaların sursaktan türlerine göre risk raktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi..... 42
Tablo 22. Grup I'deki hastaların poractant ve beraktant alma durumlarına göre risk faktörleri ve morbiditenin değerlendirilmesi..... 43
Tablo 23. Grup I'deki hastaların poractant ve kalfaktant alma durumuna göre risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi..... 44

Tablo 24. Grup I'deki hastaların beractant ve kalfaktant alma durumuna göre risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi 45
Tablo 25. Grup I (Beraktant) ve grup II (Poraktant)'deki hastaların risk faktörleri ve kompliksayon karşılaştırmaları 46
Tablo 27. Benzer çalışma dizaynına sahip çalışmalarla, çalışma sonuçlarımızın karşılaştırılması 53
Tablo 28. LISA ve ENSURE tekniklerinin sekonder sonuçlarının karşılaştırılması 53

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Neonatal Respiratuvar Distres Sendrom'da Akciğer Grafisi (A) Şiddetli (B) Orta, her iki akciğer grafisinde düşük akciğer hacmi ve hava bronkogramları ile birlikte diffüz retikülonoduler görünüm mevcut. 11
Grafik 1. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı 30
Grafik 2. Çoğul gebelik oranlarının gruplar arasındaki dağılımı 30
Grafik 3. Doğum kilolarının ve gebelik haftalarının gruplara göre dağılımı 31
Grafik 4. 1.Dk ve 2.Dk APGAR skorlarının karşılaştırılması 31
Grafik 5. Surfaktan preparatlarının kullanım oranları (%) 32
Grafik 6. Gruplardaki tekrarlayan surfaktan ihtiyacı 33
Grafik 7. Gelişen komplikasyon oranları 36

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AACO : Amerika Sertifikalı Ortotoptistler Birliği
AAO : Amerika Oftalmoloji Akademisi
AAP : Amerika Pediatri Akademisi
AAPOS : Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği
ABCA3 : ATP bağlayıcı kaset A alt ünit 3
ADDA : Aşırı düşük doğum ağırlıklı
APGAR : Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration
BPD : Bronkopulmoner displazi
BT : Bilgisayarlı tomografi
CRIB : Clinical Risk of Babies
ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlıklı
DDA : Düşük doğum ağırlıklı
ENSURE : Entubation surfactant and extubation
HFOV : High Frequency Oscillatory Ventilation
ICROP : Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırması
IVK : Intraventriküler kanama
LISA : Less Invasive Surfactant Administration
MAP : Mean airway pressure
MIST : Minimally Invasive Surfactant Therapy
NCPAP : Nasal sürekli pozitif havayolu basıncı
NEC : Nekrotizan enterokolit
PDA : Patent Duktus Arteriozus
PEEP : Positive End Expiratory Pressure
PIP : Peak Inspiratory Pressure
RDS : Respiratuar Distres Sendromu
ROP : Prematür retinopatisi
SP-B : Surfaktan protein-B
SP-C : surfaktan protein-C
USG : Ultrasonografi
VIP : Ventilatör ilişkili pnömoni

TEŞEKKÜR

Zuhal Hocam ile sohbetimizin birinde ortaokul ve lise dönemlerimi anlattığım birgün ‘o kadar dayak yemeseydin bugün burada olamazmışsın’ demişti. Hesapladığımda 21 yıllık eğitim öğretim hayatımda bugünlere gelmemde emeği olan başta annem ve babam; kuzum Ece doğduğunda tanıştığım, sonrasında defaatlerce beraber çalıştığım ve en sonunda tez danışman hocam olarak bana desteğini esirgemeyen Mustafa Kara hocam olmak üzere tüm öğretmenlerime; ekstradan tüm hayatım boyunca beni her halimle seven annem ve babama; hayatıma girdiği 2000 yılından bu yana her alanda bana desteğini esirgemeyen, benimle sevinen benimle üzülen,arkamda değil her zaman yanımda olan Cancan’a, çocuk hekimliğini bana sevdiren hocalarıma; asistanlığım süresince bana saygı ve sevgisini hissetiren tüm mesai arkadaşlarıma, bu fasikülü çıkarabilmeme yardım eden Turgay’a teşekkür ederim…

Dr. Ragıp Afşin ALAY

ÖZET

Preterm Infantlarda İki Farklı Sürfaktan Uygulama Metodunun Değerlendirilmesi

Giriş: Respiratuar Distres Sendromu (RDS) akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanan bir durumdur. Tedavisinde ciddi ilerlemelere rağmen prematüre bebekler için ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Eksojen surfaktan tedavisi RDS'li bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Eksojen surfaktan uygulama esnasında daha az alveoler hasar oluşturmak için daha az invaziv surfaktan uygulama teknikleri araştırılmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda 36.gebelik haftası ve altında doğmuş, RDS tanısı alan bebeklerde daha az invaziv surfaktan uygulama metodlarından ENSURE ve LISA yöntemlerini komplikasyon gelişimi açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.06.2018-01.10.2019 tarihleri arasında izlenen, gebelik yaşı <36 hafta olan ve iki ayrı yöntemle surfaktan tedavisi uygulanan prematüreler dahil edildi. ENSURE yöntemi ile surfaktan uygulanan bebekler Grup I, LISA yöntemi ile surfaktan uygulanan bebekler Grup II olarak adlandırıldı. Hastalara ait demografik veriler, doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyet, APGAR skoru, surfaktan uygulama metodu (ENSURE, LISA), tekrarlanan surfaktan ihtiyacı olup olmadığı, pulmoner hava kaçağı, IVK, BPD ve ROP gelişip gelişmediği, Clinical Risk of Babies (CRIB) skoru, ventilatör ve oksijen tedavi süresi ve hastanede yatış süresi takipleri sırasında kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmamıza ENSURE yöntemi (Grup I) ile surfaktan tedaisi verilen 44 prematüre bebek ve LISA yöntemi (Grup II) ile surfaktan tedavisi verilen 49 prematüre bebek olmak üzere toplam 93 bebek alındı. Bebeklerin 37 (%39.8)'i kız, 56 (%60.2)'sı erkek idi. 77 (%82.8)'inde çoğul gebelik yokken 16 (%17.2)'ında çoğul gebelik mevcuttu. Doğum kiloları ortalama 1610.91 ± 585.38/gr, gebelik haftaları ortalama 30.8 ± 3.07/hafta idi. Birinci dakika APGAR skorları ortalama 4.87 ± 1.18, 5.dakika APGAR skorları ortalama 6.68 ± 0.8 idi. Grup I'deki bebeklerin 12

(%27.3)'sine Poractant, 24 (%54.5)'üne Beractant, 8 (%18.2)'ine Kalfaktant surfaktan preaparatları uygulandı. Grup II'deki bebeklerin tamamına ise Poractant surfaktant preparatı kullanıldı. Grup I ve II'deki hastalar tekrarlayan surfaktan ihtiyacı, CRIB skoru, PaCO2, vücut sıcaklığı, mekanik ventilasyon günü, nazal CPAP günü, hood ile oksijen alma süresi ve yatış süresi açısından karşılaştırıldığında istatiksel anlam tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup I ve II'deki hastalar takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar yönüyle (pnömototaraks, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner dispilazi (BPD), intraventriküler kanama ve prematür retinopatisi (ROP) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). CRIB skoru yüksek olan bebeklerde BPD ve ROP gelişme riskinin anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (sırasıyla p:0.0003, p:0.03).

Sonuç: Prematüre bebeklerin hassas durumları ve yapılan her türlü invaziv girişim sonrası gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle, her geçen gün daha az girişimsel ve invaziv uygulamalar ön plana çıkmaktadır. Daha az invaziv teknikler arasında yer alan çalışmamızdaki her iki teknikde, gelişen komplikasyonlar açısından istatiksel fark yoktu. Yeni yaklaşımlar, tedavi şekilleri, uygulanabilirlikleri ve daha fazla vakanın değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: respiratuvar distres sendromu, prematürite, surfaktan, LISA, ENSURE

ABSTRACT

An Evaluation of Two Different Surfactant Application Methods in Preterm Infants

Introduction: Respiratory Distress Syndrome (RDS) is a disorder arising from alveolar surfactant deficiency accompanying structural immaturity in the lung. Despite significant advances in treatment, RDS results in severe mortality and morbidity for premature babies. Exogenous surfactant therapy reduces mortality and morbidity in babies with RDS. Less invasive surfactant application techniques are being investigated in order to minimize alveolar injury during exogenous surfactant application.

Aim: To compare the less invasive surfactant application methods ENSURE and LISA in terms of complication development in babies born at 36 weeks or less and diagnosed with RDS.

Material-Method: Premature babies with gestational ages of <36 weeks, undergoing surfactant application using the two methods and followed-up at the Atatürk University Medical Faculty Health Research and Application Center Neonatal Intensive Care Unit between 01.06.2018 and 01.10.2019 were included. Babies undergoing surfactant application with ENSURE were classified as Group I, and those receiving application using LISA were classified as Group II. Patients' demographic data, type of delivery, birth weight, sex, APGAR score, surfactant application method (ENSURE or LISA), repeat surfactant requirements, and development of pulmonary air leak, intravenous catheterization (IVC), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and retinopathy of prematurity (ROP), Clinical Risk of Babies (CRIB) score, duration of ventilation and oxygen therapy, and length of hospital stay were recorded during follow-up.

Results: Ninety-three premature babies were included in this study, 44 receiving surfactant therapy with the ENSURE method (Group I) and 49 receiving surfactant therapy with the LISA method (Group II). Thirty-seven (39.8%) were girls

and 56 (60.2%) were boys. Multiple pregnancy was not present in 77 (82.8%) cases, but was present in 16 (17.2%). Mean birth weight was 1610.91 ± 585.38/g, and mean duration of pregnancy was 30.8 ± 3.07 weeks. The mean first-minute APGAR score was 4.87 ± 1.18, and the mean APGAR score at 5 min was 6.68 ± 0.8. Twelve (27.3%) babies in Group I received Poractant, 24 (54.5%) received Beractant, and eight (18.2%) received Calfactant surfactant preparates. All babies in Group II used Poractant surfactant preparates. No statistically significant difference was determined between patients in groups I and II in terms of repeat surfactant requirements, CRIB score, PaCO2, body temperature, days of mechanical ventilation, days of NCPAP, duration of oxygen by hood, or length of stay ($p>0.05$). In terms of complications during follow-up, no significant difference was observed between Groups I and II in terms of pneumothorax, pulmonary hemorrhage, BPD, IVH, or ROP ($p>0.05$). Babies with high CRIB scores were at significantly greater risk of developing BPD and ROP (p:0.0003, and p:0.03, respectively).

Conclusion: Due to the susceptibility of premature babies and the possibility of complications developing after all types of invasive intervention, less interventional and invasive procedures are rapidly growing in importance. There was no statistically significant difference in terms of developing complications in the two methods, constituting less invasive techniques, in this study. Prospective studies evaluating new approaches and types of treatment, and their applicability, and with larger case numbers are now needed.

Keywords: Respiratory distress syndrome, prematurity, surfactant, LISA, ENSURE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar Distres Sendromu (RDS) akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanan bir durumdur. Tedavisinde ciddi ilerlemelere rağmen prematüre bebekler için ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Alveollerde yüzey gerilimini azaltarak açık kalmasını sağlayan surfaktan fosfolipid yapıda bir maddedir. Eksikliğinde akciğerde atelektaziler meydana gelmekte ve bunun sonucunda ventilasyon perfüzyon dengesi ve gaz değişimi bozulmaktadır (1-3).

Klinik olarak, doğum sonrası takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları mevcuttur. Akciğer grafisinde klasik buzlu cam görünümü ve hava bronkogramları, kan gazı değerlerinde solunum yetmezliği bulguları tanıyı desteklemektedir (4). Eksojen surfaktan tedavisi RDS'li bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (5).

Surfaktan ilk kez 1961 yılında sığır akciğerinden elde edilmiş ve 1980 yılında modifiye sığır surfaktan preparatı RDS'li bebeklere başarılı bir şekilde uygulanmıştır (6, 7). Şu anda surfaktan tedavisi için en yaygın uygulanan teknik, endotrakeal entübasyon ve kısa süreli mekanik ventilasyondur (ENSURE, entubation surfactant and extubation). Fakat prematüre bebeklerin akciğerleri özellikler mekanik ventilatöre bağlı akciğer hasarına karşı oldukça hassastır (8). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki daha az invaziv sürfaktan uygulaması (Less Invasive Surfactant Administration, LISA), endotrakeal tüp yoluyla mekanik ventilasyonla surfaktan uygulamasına kıyasla daha az alveoler hasara yol açmaktadır (9, 10) .

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ettiğimiz, 36.gebelik haftası ve altında doğmuş, RDS tanısı almış hastalarda ENSURE ve LISA yöntemleri ile surfaktan uygulanan prematüre bebeklerde sürfaktan ihtiyaçları, mekanik ventilasyon ihtiyaçları, NCPAP (Nasal sürekli pozitif havayolu basıncı) ihtiyaçları, hastanede kalış süreleri kayıt edilerek BPD (Bronkopulmoner displazi), ROP (Prematür retinopatisi) IVK (Intraventriküler kanama), Pnömotoraks, VIP (Ventilatör ilişkili pnömoni)'ye etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Prematürite 37.gebelik haftasından önce doğumun gerçekleştiği doğum olarak tanımlanmaktadır (11). Gebelik yaşı veya doğum ağırlığına göre prematürite sınıflandırılması tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Prematürite sınıflandırması

	Doğum kilosu
Düşük doğum ağırlıklı (DDA)	<2500
Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)	<1500
Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA)	<1000
	Gestasyonel yaş
Geç preterm	34-37 hafta
Orta preterm	32-34 hafta
Çok erken preterm	≤32 hafta
Aşırı erken preterm	<28 hafta

2.1.1. İnsidans

Dünya çapında, erken doğum oranının yaklaşık yüzde 11 (Avrupa'da %5, Afrika'da %18) olduğu ve yaklaşık 15 milyon çocuğun her yıl preterm olarak doğduğu (12-18 milyon) tahmin edilmektedir (12). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012'de 184 ülkenin yer aldığı erken doğum hakkında küresel eylem raporuna göre dünyada prematüre oranlarının %5-18 arasında değişmekte olduğu ifade edilirken ülkemizin 2010 yılı canlı doğum sayısı 1.298.000, prematüre doğum oranı ise %11,97 olarak belirtilmiştir (13).

Çoklu doğum oranları giderek artış göstermektedir. Bunun başlıca nedenlerinden biri yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak çoklu gebelik oranlarının artmasıdır. Çoklu gebelik bebekleri erken doğma eğilimindedir. İkiz gebelik, üçüz gebelik

ve çoklu gebelik sayısı arttıkça erken doğum ihtimali artmaktadır (14). 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 beraberinde getirmiştir (15, 16).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada sağ kalım oranı 23-28. Haftalar arası her hafta %6-9 oranında artmakta, bu oran 28. haftada %90'a, 33 haftada ise % 95'lere kadar çıkmaktadır (17). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada doğum ağırlıkları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70 olarak bildirilmiştir. Doğum ağırlığının 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışta mortalite oranı sırası ile %45, %21, %10 olarak azalmaktadır (18).

2.1.2. Risk Faktörleri

Prematür doğuma neden olabilecek birçok risk faktörü vardır. Bazıları geri dönüşümlü iken bazıları ise kalıcıdır. Preterm doğuma neden olabilecek risk faktörleri tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. Preamtüre doğuma neden olabilecek risk faktörleri

Obstetrik ve Jinekolojik Öykü • Önceki preterm doğum • Servikal cerrahi • Çoklu dilatasyon ve evakuasyon • Uterin anomaliler
Maternal Özellikler • < 17 yaş veya > 35 yaş • Düşük eğitim düzeyi • Düşük sosyoekonomik durum • İki gebelik arası sürenin kısa olması (< 6 ay) • Diğer (fiziksel istismar, tıbbi bakıma erişim yetersizliği vb.)
Beslenme durumu/Fiziksel aktivite • Beden kitle indeksi <19 kg/m^2 veya gebelik öncesi kilo < 50 kg • Kötü beslenme durumu • Uzun süre çalışma (>80 saat/hafta) • Zorlu çalışma şartları (vardiyalı çalışma, >8 saat ayakta çalışma vb)

Tablo 2. (Devamı)

Maternal ve Gebelik
• Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma • Çoklu gebelik • Fetal anomaliler • Vajinal kanama • Poli/oligohidroamniyos • Maternal tıbbi durumlar (hipertansiyon, diyabet, tiroid hastalığı vb) • Gebelikte maternal abdominal cerrahi • Psikolojik sorunlar (stres, depresyon vb) • Olumsuz davranışlar (sigara içmek, alkol tüketimi, kokain, eroin) • Enfeksiyon (Bakteriyel vajinoz, Trichomoniasis, Chlamydia, üriner sistem efeksiyonu vb) • 14-28 hafta arası kısa servikal uzunluk • 22-34 hafta arası pozitif fetal fibronektin • Uterin kontraksiyonlar

2.1.3. Prematüre bebeklerde erken dönem komplikasyonları

Preterm bebekler yenidoğan döneminde anatomik veya fonksiyonel immatüriteden kaynaklanan kısa vadede çeşitli komplikasyonların gelişmesi için risk altındadırlar. Komplikasyon gelişme riski gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar (19). Prematüre bebeklerde gelişen komplikasyonlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Prematürite komplikasyonları

Erken Dönem Komplikasyonlar	**Uzun Dönem Komplikasyonlar**
Hipotermi	Tekrarlayan hastaneye yatışlar
Respiratuar anormallikler • Respiratuar Distres Sendromu • Bronkopulmoner displazi • Apne • Pulmoner hemoraji	Nörogelişimsel problemler
Kardiovasküler anormallikler	Kronik böbrek hastalığı
İntraventriküler hemoraji	Büyüme bozukluğu
Glukoz anormallikleri	Akciğer fonksiyonlarında bozulma
Nekrotizan enterokolit	
Enfeksiyon	
Retinopati	

2.2. Resiratuar Distres Sendromu

Respiratuar Distres Sendromu, tedavisindeki ciddi ilerlemelere rağmen prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Akciğerlerdeki yapısal immatürite ve surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Bir fosfolipid karışımı olan surfaktan yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Surfaktan eksikliğine bağlı olarak prematüre bebeklerde yaygın atelektaziler gelişmektedir. Bunun sonucunda ventilasyon-perfüzyon dengesi ve gaz değişim bozukluğu meydana gelmektedir (1-3).

Respiratuar distres sendromu ilk defa 1903 yılında prematürite nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünüme dayanılarak "hyalen membran hastalığı" olarak adlandırılmıştır. Amniyon mayi aspirasyonu sonucu olduğu düşünülmüştür. 1950'lerin ortalarında akciger sıvısı içindeki köpükte bulunan surfaktanın akciger fonksiyonu için önemi belirlenmiştir.1959 yılında Avery ve Mead, prematür doğup ölen bebeklerin akciğerlerinde surfaktanın eksik olduğunu göstermişlerdir (20).

Klinikte, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyonozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkmaktadır. Tanı kan gazında solunum yetmezliği bulguları, akciğer grafisinde buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir (4).

2.2.1. İnsidans

Respiratuar distres sendromu gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır (4). Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yılları arasında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre hastalık insidansı <32 hafta 3490 prematüre bebekte %70.3, <28 hafta 1539 prematüre bebekte %86.5 olarak tespit edilmiştir (21).

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Ağı'nın 2003-2007 yılları arası 9575 aşırı prematüre bebeklerde (<28 hafta) yaptığı kohort çalışmada RDS insidansı %93 olarak bildirilmiştir (22). Geç pretermlerde

görülme sıklığı daha azdır. 233844 doğumun Güvenli Çalışma Konsorsiyum raporuna göre 34, 35, 36, 37 ve ≥38 haftalık pretermlerde RDS görülme insidansı sırasıyla %10.5, %6, %2.8, %1 ve %0.3 olarak verilmiştir (23).

2.2.2. Etyoloji

Respiratuar Distres Sendromunun ortaya çıkmasındaki en önemli faktör prematüreliktir. RDS sıklığını artıran sebepler arasında asfiksi, maternal diyabet, çoğul gebelik, göbek kordonunun erken veya geç klemplenmesi, sezaryen doğum, hızlı ilerleyen doğum ve önceki gebeliklerinde RDS olması öyküsü yer almaktadır (24). Respiratuar distres sendromu erkeklerde kızlara göre iki kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (17).

2.2.3. Akciğer Gelişimi Ve Surfaktan

Respiratuvar distres sendromu patofizyolojisini anlamak için öncelikle normal fetal akciğer gelişimini bilmek önemlidir. Normal fetal alveoler gelişim aşamaları aşağıdaki gibi gerçekleşmektedir (25).

1. Embriyonik evre: Yaklaşık 26 günlük gebelikte fetal akciğerin ilk görünümü başlar. Akciğerin ilk dallanması 33.günde ortaya çıkar.
2. Psödoglandüler evre: 5-12.gebelik haftasına denk gelen bu dönemde ana segmental bronşlardan terminal bronşiollere uzanan 15-20 hava yolu dallanması meydana gelir. Solunum yolları birkaç kan damarı içeren gevşek bir şekilde mezenşim ile çevrilidir.
3. Kanaliküler evre (16-25 hafta): Bu dönemde akciğerin gaz değişim bölgesi olan respiratuar bronşioller ve alveoler duktuslar oluşur. Etrafını çevreleyen mezenşim daha vasküler bir yapıdadır ve hava yollarının çevresinde yoğunlaşır.
4. Sakküler evre: yaklaşık olarak 24.gebelik haftasına denk gelen bu dönemde alveollerin oluşumu gerçekleşir. Her bir akciğerdeki alveollerin sayısı 32. Gebelik haftasına kadar 150 milyon alveole ulaşır. Alveoler büyüme

doğumdan sonra en az iki yıl devam eder. Erişkinlerde 300 milyona yükselir.

Respiratuar distres sendromu'nun ana nedeni gelişimsel olarak düzenlenen pulmoner surfaktan eksikliğidir. Fetal akciğerler sıvıyla doludur ve doğuma kadar solunum fonksiyonu sağlamaz. Solunum hazırlığı için gebeliğin 20.haftası civarında akciğerden surfaktan sentezlenmeye başlar (26). Surfaktan üretiminin gelişimsel olarak düzenlenmesi nedeniyle, surfaktan eksikliğinin en yaygın nedeni erken doğumdur. Ek olarak surfaktan proteinlerini kodlayan surfaktan protein-B (SP-B), surfaktan protein-C (SP-C) ve ATP bağlayıcı kaset A alt ünit 3(ABCA3) gen mutasyonları surfaktan eksikliğine ve/veya disfonksiyonuna ve term infantlarda herediter respiratuvar yetmezliğe neden olabilir (27-29).

Pulmoner surfaktan, fosfolipidler (%90) olmak üzere lipid ve yaklaşık %10 proteinlerden oluşan kompleks bir yapıdır. Lipid yapının yaklaşık %70'i fosfotidilkolin oluşturur. Bunun da yakaşık %60'ı alveoler yüzey gerilimini azaltan, surfaktanın ana komponenti olan "palmitolfosfatidil kolin"dir (30). Dört adet surfaktan proteini tanımlanmıştır. Hidrofobik yapıda olan SP-B ve SP-C ile hidrofilik yapıda olan SP-A ve SP-D proteinleridir (25, 31).

Surfaktan sentezi alveolar tip II hücrelerinde gerçekleşir. Endoplazmik retikulumda sentezlenen fosfolipid daha sonra golgi apartından lameller cisimciğe iletilir. Lameller gövdede fosfolipidler surfaktan proteinleri ile birleşir. Lameller gövdeler tip II alveoler hücrelerin apikal yüzeyine lokalizedir. Ve buradan eksositoz yolu ile alveollere salınır. Solunum yolu ve alveollerde yüzey gerilimini azaltır (31).

Salgılanan surfaktan hava boşluklarından tip II alveoler hücrelere geri hareket eder. Re-sirküle olan bu surfaktan akciğerlerdeki surfaktan havuzuna önemli bir katkıda bulunmaktadır (32).

Preterm bebeklerde surfaktanın miktarında ve kalitesinde azalma mevcuttur. Surfaktan aktivitesinde azalma ve sonuçta RDS'ye neden olmaktadır. Gebelik yaşı azalmasıyla görülen düşük surfaktan üretimine ilaveten, preterm bebeklerde üretilen

surfaktan term bebeklerle karşılaştırıldığında lipid-protein kompleksindeki farklılıklar nedeniyle azalmış aktiviteye sahiptir. Yetersiz surfaktan, düşük akciğer volümüne ve azalmış kompliyans ile sonuçlanır (33).

Akciğer fonksiyonundaki bu değişiklikler ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna, atelektaziye, intrapulmoner ve ekstrapulmoner sağ-sol şant oluşumu sonucu hipoksiye neden olur. Surfaktan eksikliği ayrıca respiratuvar epitel hücre hasarı ve akciğer inflamasyonuna yol açarak pulmoner ödem ve hava yolu direncinin artmasına neden olmaktadır (33).

2.2.4. Patofizyoloji

2.2.4.1. Enflamasyon ve Akciğer Hasarı

Respiratuar distres sendromunun patogenezindeki enflamasyon hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Surfaktan eksikliği sonucunda akciğerde hızlı bir nötrofil göçü olmakta ve akciğer ödemi oluşmaktadır. Çalışılan bu modelde nötrofil deplesyonunun akciğer ödemini azalttığı gösterilmiştir (34). Ayrıca surfaktan eksikliği sitokin aracılı enflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan solunum epitelinin ve alveoler kılcal endotelin hasarına ve atelektaziye neden olmaktadır. İleri dönemde hastalara verilen pozitif basınçlı ventilatör desteği veya aşırı oksidanlara maruziyet de hasara neden olabilir (35-37). Enflamasyon ve akciğer hasarı mevcut olan surfaktanın aktivitesini de baskılayan proteinden zengin sıvı birikimine yol açar. Böylece zaten var olan surfaktan eksiliğinin dahada kötüleşmesine neden olmaktadır (38).

2.2.4.2. Pulmoner Ödem

Respiratuar distres sendromu'lu bebeklerde görülen pulmoner ödemin birkaç sebebi vardır (34, 39, 40).

1. Enflamasyon ve akciğer hasarı,
2. Azalmış pulmoner sıvı absorpsiyonu: Fetüsde akciğer sıvısı klor kanallarıyla aktif olarak hava boşluklarına taşınır. Doğumda ve havanın

solunmasıyla birlikte akciğerler sekretuar formdan epitelyal hücrelerdeki sodyum kanalları aracılığıyla emici forma döner. Epitelyal hücrelerdeki sodyum kanallarının ekspresyonu gebelik yaşına paralel olarak artmaktadır. Prematüre bebeklerdeki yetersiz sodyum kanalları nedeniyle yenidoğanın geçici takipnesinde görülene benzer şekilde sıvı retansiyonuna neden olmaktadır.

3. İdrar çıkışının azalması: RDS'li bebekler yaşamın ilk birkaç gününde pulmoner ödemi alevlendiren düşük idrar çıkışına sahiptirler. Bazı bebeklerde artmış serbest su miktarının neden olduğu hiponatremi vardır.

2.2.4.3. Sürfaktan İnaktivasyonu

Surfaktan üretiminin ve aktif surfaktan sentezinin azalmasına ilaveten surfaktan inaktivasyonu da etkin surfaktan havuzunu azalmaktadır. Surfaktan inaktivasyonuna katkıda bulunan faktörler şunlardır (37, 41):

1. Alveollerdeki mekonyum ve kan,
2. Proteinden zengin sıvı ve inflamatuvar ürünler.

2.2.4.4. Solunum Fonksiyonu ve Gaz Değişimi

Surfaktan eksikliğinin pulmoner fonksiyon üzerine majör yan etkisi düşük kompliyans ve düşük akciğer volümü (fonksiyonel rezidüel kapasite)'dür. Akciğer kapasitesindeki düşüklüğün nedeni pulmoner ödem ve inflamasyonun yanında asıl olarak atelektazidir. Total akciğer direnci, interstisyel ödem, hava yolu kompresyonu ve kötü alveolleri genişletmek için gerekli olan artmış hava yolu basıncı nedeniyle artar (42-44).

2.2.4.5. Hipoksemi

Respiratuar distres sendromun'da ortaya çıkan hipoksemi temel olarak kötü havalanan akciğerlerdeki kanın sağdan sola şantı ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Hipoksi sonucu endotelde hasar ve pulmoner periferik

ödem meydana gelir. Bunun sonucunda pulmoner basınç artar ve hipoksi derinleşir. Hipoksi ve karbondioksit retansiyonu başlangıçta respiratuar asidoza, ileri dönemde anaerobik glikoliz sonucu laktik asidoza neden olur. Sonuçta myokard fonksiyonları bozulur ve hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon başta beyin, böbrekler ve bağırsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır hasara neden olur (45, 46).

2.2.5. Klinik

Respiratuar distres sendromu'nun klinik belirti ve bulguları asıl olarak solunum fonksiyon bozukluğu ve hipoksemiden kaynaklanmaktadır. Primer olarak surfaktan üretiminin gelişimsel bozukluğu nedeniyle, klinik bulgular doğumdan sonraki ilk dakika veya saatler içerisinde ortaya çıkar. Tedavi edilmediği takdirde ilk 48 saat içerisinde progresif bir şekilde kötüleşir. Bazı hastalar intrapartum asfiksi veya ağır solunum sıkıntısından dolayı (özellikle doğum ağırlığı <1000 gr bebekler) doğumda resusitasyona gerek duyulmaktadır. Klinikte taşipne, inleme, interkostal ve subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve siyanoz karakteristik özellikleridir. Dinlemekle solunum sesleri normal veya kabalaşmış ve azalmış olabilir. İnspiryumda ince raller duyulabilir (47).

İnsipirasyonda göğüs kafesi içeri çöker ve karın şişer, ekspiryumda ise tam tersi durum (testere dişi paterni) gelişir. Ekspiryumda gözlenen inleme önemli bir klinik bulgudur. Ekspiryumda glottisin kısmi kapanması sonucu gelişir. Bebek akciğerlerinde mümkün olduğu kadar fazla hava tutar ve fonksiyonel reziduel kapasiteyi korumaya çalışır. Siyanoz ve dispne tedavi edilmediğinde kan basıncı düşer, siyanoz ve solukluk artar, hastanın klinik durumu kötüleşir, inleme azalır veya kaybolur. Apne ve düzensiz solunum şekli acil tedavi gerektiren önemli bulgulardır (45, 47, 48).

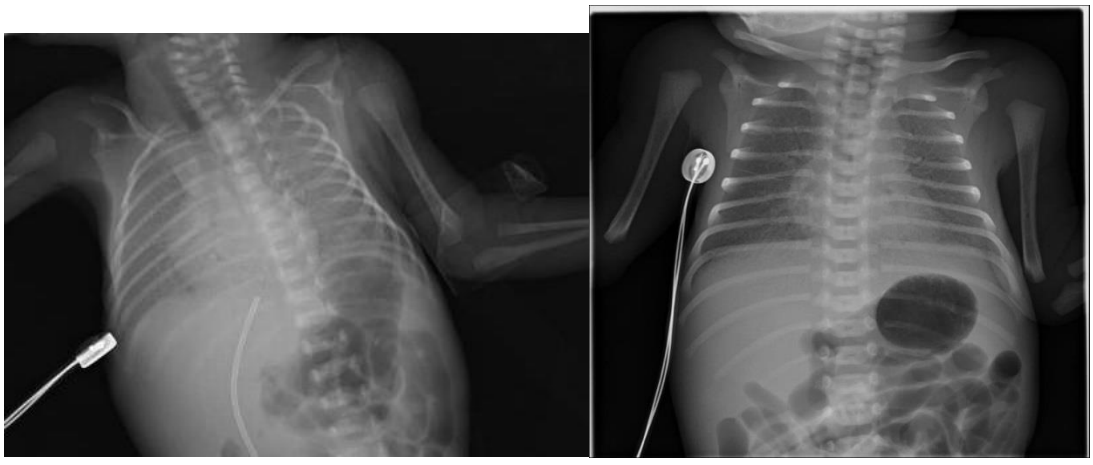
Kan hacminin az olması ve myokard depresyonu sonucu hipotansiyon olabileceği gibi intravasküler sıvının dokular arasına geçip ödeme neden olması ve transepidermal su kaybının fazla olması da hipotansiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Hipotansiyon ve asidoz sonucu ortaya çıkan hipoksi, intraventriküler kanama, böbrek yetersizliği ve nekrotizan enterokolit morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (45).

RDS'li bebeklerde, gebelik haftasınında düşük olmasına bağlı olarak Patent Duktus Arteriozus (PDA) sık görülmektedir. PDA, bu bebeklerde ekstübasyonu geciktirmekte ve bronkopulmoner displazi riskini artırmaktadır (49).

Hastalarda respiratuvar-metabolik asidoz, ödem, ileus ve oligüri de görülebilir. Spontan diürez, düşük oksijen seviyelerinde ve/veya düşük ventilasyon desteğinde kan gazı bulgularının düzelmesi iyileşmenin habercisidir. Ölüm genellikle ağır hipoksi, intersitisyel amfizem, pnömotoraks, pulmoner hemoraji veya intarakranial kanamadan dolayı olmaktadır (47).

2.2.6. Tanı

Respiratuar Distres Sendromu tanısı, doğumdan kısa süre sonra progresif solunum yetmezliği ile birlikte olan klinik seyir, akciğer bulguları ve kan gazı değerleri ile konulmaktadır. Akciğer radyografisinde hava bronkogramları ile birlikte olan diffüz retikülonoduler "buzlu cam görünümü" tipiktir (Şekil 1). Akciğer grafisi görünümü başlangıçta normal olabilir fakat 6-12 saat içerisinde tipik bulgular görülür. Hafif vakalarda minimal düzeyde ince retikülonoduler görünüm, ağır vakalarda ise yaygın atelektazilere bağlı olarak diffüz retikülonoduler görünüm, bronşiollerin hava ile dolduğu hava bronkogramları görülür (24, 47).



Şekil 1. Neonatal Respiratuvar Distres Sendrom'da Akciğer Grafisi (A) Şiddetli (B) Orta, her iki akciğer grafisinde düşük akciğer hacmi ve hava bronkogramları ile birlikte diffüz retikülonoduler görünüm mevcut.

Aarteryal kan gazında hipoksemi (ileri dönemde ilave oksijen desteğine rağmen progresif hale gelir) vardır. Parsiyel karbondioksit basıncı başlangıçta normal olup giderek yükselir ve metabolik asidoz ile karakterizedir. Hastalara aralıklı olarak kan gazı monitorizasyonu yapılır (24, 47). Güncel kanıtlar sonucunda prematüre bebeklerde hedef oksijen satürasyonu değeri %90-94 aralığında olması önerilmektedir (21).

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Respiratuar distres sendromu'nun ayırıcı tanısında diğer solunum sıkıntısı nedenlerini içermektedir. Yenidoğanın geçici takipnesi, RDS ile karşılaştırıldığında genellikle daha matür bebeklerde görülmektedir. Kısa süreli ve hafif klinik seyri, düşük oksijen ihtiyacı veya olmaması ile RDS'den ayırt edilebilir. Neonatal pnömoninin hem klinik hem de radyografi bulguları RDS ile benzerlik gösterir. Erken başlangıçlı sepsisde maternal grup B streptekok kolonizasyonu, gastrik veya trakeal aspiratta etken mikroorganizmanın gösterilmesi, belirgin nötropeni varlığı ipuçları oluşturabilir. Siyanotik kongenital kalp hastalığı'nda RDS'li hastalarda görülenden daha hafif solunum sıkıntısı vardır. Surfaktan tedavisine cevap vermeyen bebeklerde kongenital kalp hastalığını ekarte etmek ve pulmoner vasküler direnci değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır (47). Persistan pulmoner hipertansiyon, aspirasyon sendromu, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon ve kistik adenoid malformasyon, pulmoner lenfanjiektazi, diyafragma hernisi gibi kongenital anomaliler RDS ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Radyolojik olarak genellikle ayırt edilebilir. Konjenital alveoler proteinoz nadir görülen, ölümcül seyreden ailesel bir hastalıktır ve konjenital surfaktan B eksikliği mevcuttur (45, 47).

2.2.8. Tedavi

Respiratuar distres sendromu riski olan prematüre bebeklerin doğumu, gerekli solunum desteğinin sağlanabildiği merkezlerde gerçekleşmelidir (50). Doğum acil şartlarda gerçekleşmiş ise bebeğin stabilizasyonu sağlandıktan sonra bakımının uygun şartlarda sağlanabileceği bir üst merkeze 112 Komuta Kontrol Merkezi ile irtibata geçerek nakli sağlanmalıdır (21).

Erken doğum tehdidi olan 23-34 hafta arası tüm gebelere antenatal steroid tedavisi önerilmektedir. Antenatal steroid kullanımı RDS riskini ve neonatal mortaliteyi azaltmaktadır. Buna bağlı olarak nekrotizan enterokolit (NEC) gelişme riski, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranı da azalmaktadır (21).

Respiratuvar distres sendromu'lu bebeğin tedavisi doğum salonunda başlar. Plasental transfüzyon resusitasyonun ilk basamağıdır. Kordun geç klemplenmesi daha az oranda NEC ve intrakranial kanama gelişmesine imkan sağladığından bebek en az 30 saniye anne seviyesinde veya altında tutularak plasental-fetal kan akımına izin verilmelidir (21).

Doğum sonrası hipotermiyi önlemek için, bebeğe yapılacak müdahaleler için doğum salonu sıcaklığı en az 26ºC oda ısısında ve radyant ısıtıcı altında yapılmalıdır. Radyant ısıtıcı ve küvöz 15-20 dakika önceden ısıtılmalıdır. 30 hafta ve altında doğan prematüre bebekler doğum sonrası kurulanmadan plastik torbaya alınmalı, başlarına şapka giydirilip, radyant ısıtıcı altına yada küvöze konulmalıdır (51).

2.2.8.1. Surfaktan Tedavisi

Respiratuar distres sendromu tedavisinde temel ilke eksik olan surfaktanı yerine koyarak alveolleri açık tutmaktır. Eksojen olarak verilen surfaktan RDS'li prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (21).

Respiratuar distres sendromu'lu bebeklerde doğal surfaktanlar tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalar hayvan kaynaklı surfaktanların sentetik olanlara göre hava kaçakları ve mortaliteyi önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir (52, 53). Ülkemizde üç adet doğal surfaktan preparatı bulunmaktadır. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri Tablo 4'de verilmiştir (21).

Tablo 4. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri (21)

Surfaktan	**Kaynak**	**Fosfolipid konsantrasyonu**	**Protein konsantrasyonu**	**Başlangıç dozu**	**Tekrarlayan doz şeması**
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)	1.25-2.5 ml/kg	1.25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması DPPC, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar. İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0.7 mg/ml (0.26 mg/ml surfaktan protein B ve 0.44 mg/ml surfaktan protein C)	3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

Surfaktan preparatlarının RDS'de tedavi etkinliğinde, bronkopulmoner displazi ve uzun dönem nörogelişim açısından farklılık yoktur (21). Surfaktan başlangıç dozları Tablo 4'de yer almaktadır.

Surfaktan uygulaması aseptik tekniklere dikkat edilerek yapılmaktadır. İşlem esnasında ve sonrasında hasta monitörize edilmelidir. Endotrakeal tüpte tıkaç, apne, bradikardi, taşikardi, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve pulmoner hemoraji gibi belirteçler yönüyle hasta takip edilmelidir. Surfaktan uygulamasından sonra hastanın kliniği izin veriyorsa 1-6 saat trakeal aspirasyon yapılmamalıdır. Hastanın surfaktan tedavisine yanıtını değerlendirmek için FiO_2 ihtiyacı, solunum iş yükü, pulmoner mekanikler, solunum destek parametreleri; Peak Inspiratory Pressure (PIP), Positive

End Expiratory Pressure (PEEP), mean airway pressure (MAP), kan gazı ve radyolojik (Akciğer grafisi, ultrasonografi) parametreleri değerlendirilir (21).

Profilaktik surfaktan uygulaması antenatal steroid tedavisi uygulanmamış <26 gebelik haftası prematürelerde veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürelere önerilmektedir (21). 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 tespit edilmiştir (54). RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı olan bebeklerde tedavinin en kısa sürede (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) uygulanması akciğeri korumak için önerilen güncel bir yaklaşımdır (55).

Klinik bulguları gerilemeyen ve FiO_2 ihtiyacı ≥%40 olan bebekler tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyaç duyabilirler. Mevcut ticari surfaktan preparatlarının tekrarlama aralıkları ve önerilen maksimum dozları birbirinden farklıdır (Tablo 4) (21). Poraktant alfa için başlangıç dozunun 200 mg/kg olarak kullanılması tekrarlayan surfaktan ihtiyacını azalttığı belirtilmektedir (56).

Surfaktan tedavisi deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalıdır (21). Surfaktan uygulama yöntemi olarak, birçok prematüre bebek uygulama sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğinden ve sonrasında CPAP veya nazal aralıklı basınçlı ventilasyon ile solunum desteği gerekebileceğinden ENSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi kullanılmaktadır (57). ENSURE yöntemi ile aşırı prematüre bebeklerin kısa süreli de olsa pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalmaları ve CPAP başarısızlığı oranlarında düşüş olmaması nedeniyle farklı surfaktan uygulama teknikleri geliştirilmiştir (58). Daha az invaziv uygulama tekniklerinden biri olan LISA (Less Invasive Surfactant Administration) Kribs ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde entübasyon uygulanmadan daha ince bir kateter (beslenme sondası) ile spontan solunum sırasında surfaktan uygulaması yapılmaktadır (59). İkinci bir yöntem ise rijid bir 16G vasküler kateter ile surfaktanın uygulandığı MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy)'dir (60). Bunun yanında invaziv olmayan surfaktan

uygulama yöntemlerinden faringeal damlatma, laringeal maske ve nebulizatör ile uygulama teknikleri çalışma düzeyinde olup öneri boyutuna henüz ulaşamamıştır (61).

2.2.8.2. Oksijen Desteği

Prematüre bebeklerde hedef oksijen saturasyonunun %90-94 aralığında olması önerilmektedir. Oksijen saturasyonunu, hedef saturasyon aralığında tutmak prematüre bebeklerde hiperoksi veya hipoksiye bağlı zararlı etkilerden korunmak için oldukça önemlidir (21). Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, düşük hedef oksijen saturasyon (%85-89) aralığında izlenen bebeklerde mortalitenin arttığı, 18-24. ay nörogelişimsel sonuçlarda fark olmadığı bildirilmiştir. Düşük hedef oksijen saturasyon grubunda oksidatif hasar sonucu oluşabilecek BPD ve görme hasarında azalma olmadığı, nekrotizan enterokolit ve ölüm sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (62).

2.2.8.3. Solunum Desteği

Respiratuar distres sendromu riski olan prematüre bebeklere doğum sonrası non-invaziv yöntem olan nazal CPAP başlanmalıdır. Böylece hastaların hem mekanik ventilasyon ihtiyacı hem de surfaktan tedavi gereksinimi azalmaktadır. Non-invaziv yöntemlere rağmen aşırı prematüre bebeklerin yaklaşık yarısında entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekebilmektedir (21).

Non-invaziv solunum desteğine rağmen; respiratuvar asidoz (arteryel pH <7.2 ve parsiyel karbondioksit basıncı-PaCO2 >60-65mmHg), hipoksemi (Parsiyel oksijen basıncı-PaO_2 <50mmHg) ve tekrarlayan apne varlığında entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir. Mekanik ventilasyonda PEEP değerinde yapılan her bir değişiklik için solunan havadaki oksijen yüzdesi (FiO_2) ve karbondioksit (CO_2) düzeyleri yakından takip edilmelidir. Alveollerin açık tutulması için optimal PEEP/CPAP değerleri önemlidir. RDS klinik seyrinde kompliyans değişiklikleri oluşabilir. Özellikle surfaktan tedavisi sonrası oluşabilecek değişikliklere hızlı müdahaleler gerekebilir. Başlangıç tidal volümü 4-6 ml/kg olarak ayarlanır. Mekanik ventilasyon, akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Konvansiyo-

nel mekanik ventilasyon tedavisinde ortalama hava yolu basıncı 7-8 cm H_2O ve High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) 8-9 cm H_2O olduğunda ekstübasyon düşünülmelidir (21).

Mekanik ventilasyona ihtiyacı azaltmak için <1250 g prematüre bebeklere kafein tedavisi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda ekstübasyon başarısızlığını önlediği, BPD'yi azalttığı, Patent duktus arteriozus tedavisine ihtiyacı azalttığı ve 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda erken dönemde başlanması geç başlananlara göre BPD sıklığını azalttığı rapor edilmiştir. Önerilen kafein sitrat dozu 20 mg /kg yükleme ve 5-10 mg/kg idame şeklindedir (63-65).

2.2.8.4. Diğer Tedaviler

Respiratuar distres sendromu'lu bebeklerde konjenital pnömoniden ayırt edilemediği durumlarda profilaktik antibiyotik (ilk seçenek penisilin ya da ampisilinin + aminoglikozid ile kombinasyonu) tedavisi başlanmalıdır. Konjenital pnömoni ekarte edildiğinde antibiyotikler kesilmelidir (66). Otuz hafta altı bebekleri ısıtmak için plastik/poliüretan torbalar kullanılır. Prematüre bebeklerin vücut ısısı 36.5-37.5ºC arasında tutulmalıdır. Vücut ısısını 36.5ºC'de tutan servo kontrollü küvözler de mevcuttur. İntravenöz sıvı tedavisine 70-80 ml/kg/gün olarak başlanır. Sıvı ihtiyacı ve elektrolit düzeyleri her bebek için vücut ağırlığına göre bireysel olarak ayarlanır (21). Bütün prematüreler için en iyi besin kendi anne sütüdür. Klinik olarak stabil olan bebeklerde 0.5-1 ml/öğün olarak başlanır, sonraki günlerde klinik durumuna göre 20-30 ml/kg/gün artışlar yapılır (67).

Arteriyel hipotansiyon ve doku perfüzyonunun azaldığı durumlarda (oligüri, asidoz, uzamış kapiller dolum zamanı gibi) inotropik ajanlar (dopamin, dobutamin)'la tedavi edilmesi gerekir. Dirençli durumlarda epinefrin ve hidrokortizon kullanılabilir. RDS'li prematürelerin hemoglobin düzeyleri de normal sınırlarda tutulmalıdır. İlk haftada 12 g/dl, ikinci haftada 11 g/dl, üçüncü haftada 10 g/dl ve sonrasında 9 g/dl üzerinde olmalıdır. Patent duktus arteriozuslu prematürelerde siklooksijenaz inhibitörleri ve cerrahi tedavi seçenekler arasındadır. RDS tedavisi alan ve me-

kanik ventilörde takip edilen stabil bebeklerde rutin olarak sedasyona gerek yoktur. Bu bebeklerde mümkün olduğunca ağrılı girişimler azaltılmalı, çok ağrılı işlemler gerekli ise parasetamol ve opioidler aneljezi için kullanılabilir (21).

2.2.9. Respiratuar Distres Sendrom Komplikasyonları

Antenetal kortikosteroid ve surfaktan tedavileri ile RDS ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmakla birlikte komplikasyonlar ve ölümler hala görülebilmektedir (68). Komplikasyonlar arteriyel kateter yerleştirilmesi, oksijen tedavisi, pozitif basınçlı ventilasyon ve endotrakeal tüpe bağlı olarak tedavi amaçlı müdahalelerden kaynaklanabilir.

2.2.9.1. Endotrakeal Tüp Komplikasyonları

Endotrakeal tüplerin yerinden çıkması veya yanlış yerleştirilmesi meydana gelebilir. En sık görülen komplikasyon endotrakeal tüpün ana bronşa (sıklıkla sağ tarafa) yerleştirilmesidir. Bu durum ventile olan akciğerde hiperinflasyon ve karşı akciğerde atelektazi ile sonuçlanmaktadır . Entübasyona bağlı diğer komplikasyonlar arasında subglottik stenoz, ekstübasyon sonrası atelektazi, nadiren de mediasten ve plevral boşluğa uzanan özefagial ve farengeal perforasyonlar görülebilir (69, 70).

Entübasyon işlemi ve bakımı deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Ayrıca uygun tüp kullanılmalıdır. Polivinil yapıda, lokal basınç ve iskemiyi azaltmak için etkili ventilasyonu sağlayan en küçük tüp kullanılmalı, tüpün sık değiştirilmesinden ve hareketinden kaçınılmalı, çok sık ve derin aspirasyondan kaçınılmalı ve aseptik tekniğe dikkat edilerek bu komplikasyonların sıklığını azaltacak tedbirler alınmalıdır (47).

2.2.9.2. Bronkopulmoner Displazi

Mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı olan bebeklerdeki akciğer hasarı sonucu oluşur. 1967 yılında ilk kez tanımlanan BPD, postnatal 28. gün veya postkonsepsiyonel 36.haftada ventilatör veya oksijen ihtiyacı olan bebeklerde görülmektedir

Yeni BPD formu, başlangıçta minimal akciğer hastalığı olan veya çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde görülmektedir. Yeni teknolojik gelişmeler, antenatal steroid uygulamaları, surfaktan tedavileri ve daha az invaziv ventilasyon tekniklerinin kullanıma girmesi ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve tanımlamalar da değişmiştir. BPD patogenezinde yer alan yüksek basınç, yüksek oksijen ve mekanik ventilasyonla karşılaşmayan bebeklerde gelişen tablo "yeni BPD" olarak adlandırılmıştır (71).

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) raporlarına göre BPD sıklığı, doğum ağrılığı 501-750g arasında olan bebekler için %52, 751-1000g için %34, 1001-1200g için %15 ve 1201-1500g için %7 olarak bildirilmiştir (72).

Etyolojik faktörler arasında genetik yatkınlık, akciğer immatüritesi, oksijen toksisitesi, PDA, enfeksiyon, akciğer ödemi, malnutrisyon, selenyum eksikliği ve vitamin A eksikliği yer almaktadır (73, 74).

Bronkopulmoner displazi'nin patogenezinde birçok faktör yer almaktadır. Alveoler hipoplazi, sakküler duvarlarda fibrozis ve minimal hava yolu hastalığı yeni BPD'li bebeklerin morfolojik özellikleridir. Pulmoner mikrodamarsal gelişimde azalma da görülebilir. Histopatolojisinde, akciğerin büyüme ve gelişmesini engelleyerek anatomik yapıda duraksamalar görülmektedir. RDS tedavisinde kullanılan mekanik ventilasyon ve oksijen, alveoler ve vasküler gelişimi etkileyerek akciğer hasarı oluşturur. Kanda ve alveoler sıvıdaki nötrofiller ve proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle akciğer hasarı daha da ilerler (47).

Respiratuvar Distres Sendromu'nun doğal seyri esnasında üçüncü ve dördüncü günlerde klinik düzelme yerine, oksijen ve ventilatör destek ihtiyacında artış görülür. Hipoksi, hiperkapni, oksijen bağımlılığı ve ağır olgularda sağ kalp yetmezliği bulguları ile klinik kötüleşir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle solunum fonksiyonları bozulur. Bulber disfonksiyon, gastroözefageal reflü sonucu beslenme bozuklukları ve aspirasyon sık görülür (47, 75). Bronkopulmoner displazi oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Tanı kriterleri tablo 5'de yer almaktadır (76).

Tablo 5. BPD evrelemesi; 2001 NICHD tanı kriterleri

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

Bronkopulponer displazi tedavisi beslenme desteği, sıvı kısıtlaması, ilaç tedavisi, yeterli oksijenizasyon ve enfeksiyon tedavisinden oluşmaktadır. Büyüme takip edilmelidir, çünkü iyileşme akciğer dokusunun büyümesine ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesine bağlıdır. Büyüme için ilave kalori (24-30 kalori/30ml), protein (3-3.5 g/kg/24 saat) ve yağ (3g/kg/gün) içermelidir. Diüretik tedavi akciğerlerde kısa süreli iyileşme sağlar, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltır. İnhale bronkodilatörler hava yolu direncini azaltarak akciğer mekaniklerini düzeltir. Postnatal deksametazon ile BPD önleme tedavisi, ekstübasyon zamanını kısaltabilir ve BPD riskini azaltabilir (47).

2.2.9.3. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), retina vaskülarizasyonu tam olmayan prematüre bebeklerin retinasında ortaya çıkan gelişimsel proliferatif vasküler bir hastalıktır. İlk kez 1942 yılında prematüre doğum ve retrolental fibrovasküler doku büyümesi ilişkisi kurulmuş, 1950 yıllarında ise yüksek konsantrasyonda oksijen verilen bebeklerde prematür retinopatisi gelişimi sıklığında artış görülmüş ve oksijen kullanımı

kısıtlanmıştır. Bunun sonucunda retinopati sıklığı azalmasına karşın nörogelişisimler yan etki sıklığı artmıştır. Son 20 yılda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı artmakta fakat retinopati sıklığında da artış görülmeye başlanmıştır (77, 78). Yapılan bir çalışmada, ROP insidansı 1990'da doğum ağırlığı 1000 düşük doğum ağlırlıklı bebekde (doğum ağırlığı <1500g) %12.8 iken, 2011'de bu oran %125.5'e yükselmiştir (79).

Prematür retinopatisi gelişimindeki en önemli risk faktörü prematüritedir. Bunun yanında 50'den fazla farklı risk faktörü tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik haftası, bir haftadan uzun süren destekli ventilasyon, surfaktan tedavisi, yüksek volümlü kan transfüzyonu, kümülatif hastalık şiddeti, düşük kalori alımı, hiperglisemi ve insülin tedavisi artmış ROP oranlarında ilişkili bulunmuştur. Ayrıca olası risk faktörleri arasında kan gazı değişiklikleri, intraventriküler kanama, BPD, sistemik mantar enfeksiyonu ve eriropoetin tedavisi yer almaktadır (80-83).

Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırması (ICROP)'na göre hastalık hafiden şiddetli forma kadar beş evrede sunulmaktadır (Tablo 6) (84).

Tablo 6. ICROP'a göre ROP evrelemesi

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

Amerika Pediatri Akademisi (AAP), Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği (AAPOS) ve Amerika Sertifikalı Ortotoptistler Birliği (AACO) doğum ağırlığı ≤ 1500g veya doğum haftası ≤ 30 hafta olan tüm bebekleri ve klinik takibinde artmış ROP riski olan doğum ağırlığı 1500g ile 2000g arasında veya doğum haftası > 30 hafta olan bebeklere ROP taraması önermektedir (85). ROP tedavisi hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Laser foto-koagulasyon ve antivasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ajanların intravitreal enjeksiyonları tedavi önerilerinde yer almaktadır. Tedavi seçimi hastalığın şiddetine, bebeğin tıbbi durumuna ve oftalmoloğun tedavi deneyimine bağlıdır (86, 87).

2.2.9.4. İntrakranial ve İntraventriküler Kanama

Gebeliğin 10-20. haftaları arası gelişen, nöroblast ve glioblastlarlardan oluşşan germinal matriksdeki olgunlaşmamış damarların yetersizliği sebebiyle germinal matriks kanaması (GMK) oluşmaktadır. Bu olgulardaki kanamanın ependim boyunca ve ventrikül içerisine ilerlemesiyle de intraventriküler kanama (İVK)ortaya çıkmaktadır. Gebelik haftası < 32 hafta ve doğum kilosu < 1500g olan bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. Olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3.gün arasında, %50'si ise ilk günde görülmektedir (88).

Bebeklerin çoğunda klinik semptom saptanmaz. Ciddi İVK gelişen bebeklerde yaşamın 2-3.gününde klinikte ani bozulma görülür. Klinikte hipotansiyon, apne, solukluk/siyanoz, emme güçlüğü, nöbetler, kas tonusunda azalma, tiz sesli ağlama, metabolik asidoz ve hematokrit değerlerinde düşme ilk klinik bulgular arasında yer alır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan tüm prematüre bebekler İVK açısından risk altındadırlar. Bu nedenle uygun bir tarama metodu ile değerlendirilmeleri gerekir. Tarama için en sık ultrasonografi (USG) yöntemi tercih edilmektedir. 1000g'ın altındaki bebeklere yaşamın ilk 3-7.günlerinde kraniyal USG yapılmalıdır. Kanamanın ağırlığı bilgisayarlı tomografi (BT) ve USG ile derecelendirilmektedir (Tablo 7) (88).

Tablo 7. BT ve USG'ye göre kanama derecelendirilmesi

Evre	**BT**	**USG**
Evre I	Subependimal alanda kanama	Kanama germinal matriks-subependimal bölgeye sınırlıdır veya ventrikülün %10'dan azında saptanır.
Evre II	Ventriküllerde genişleme olmaksızın ventrikül içine kanama	Ventrikülün %10-50'sini dolduran İVK
Evre III	Ventriküler dilatasyonun eşlik ettiği İVK	Ventriküllerde dilatasyonla birlikte ventrikülün %50den fazlasında kanama saptanır.
Evre IV	İVK ve parankimal kanama	

İntraventriküler kanama tedavisinde öncelikli amaç korunmadır. Prematüre doğumlar önlenmeye çalışılmalı ve riskli gebelerin uygun merkezlere inutero transportu sağlanmalıdır. Antenatal steroid uygulaması RDS şiddetini azaltmakta ve sonuç olarak postnatal İVK sıklığı azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada antenatal uygulanan steroid tedavisi alan annelerin bebeklerinde İVK sıklığının 2-3 kat düşük olduğu tespit edilmiştir (89). İVK için spesifik bir tedavi olmamakla birlikte komplikasyonların tedavisi yapılmalıdır. Nöbetler için antikonvulzan ilaçlar; anemi ve koagulopati durumunda eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma; sıvı ve elektrolit ile şok ve asidoz tablosu tedavi edilir. Ventrikülоperitoneal şant, ilerleyici ve semptomatik posthemorajik hidrosefali tedavisinde gerekebilir (88).

2.2.9.5. Pulmoner Hava Kaçakları

Pulmoner hava kaçağı yenidoğan döneminde daha sık görülen, havanın normalde olmayan ekstra alveoler alana kaçması sonucu meydana gelen bir durumdur. En sık görülen formlar pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner interstisyel amfizem ve pnömoperikardiyumdur. Hava kaçağı aşırı gerilmiş alveollerin yırtılması sonucu oluşur. Çoğu hava kaçağı olguları altta yatan akciğer hastalığı olan, özellikler mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde ortaya çıkar. RDS'u olan prematüre bebekler artmış risk altındadır (90).

Pnömotoraks, parietal ve visseral plevra arasındaki boşlukta havadan oluşur. Küçük pnömotorakslı bebekler asemptomatik olabilir. Taşipne, hırıltılı solunum, solukluk ve siyanoz gibi solunum sıkıntısı belirtileri hastalığa eşlik eder. EKG'de QRS kompleksinde voltaj düşüklüğü pnömotoraksın erken bir belirtisi olabilir (91).

Mediastinal boşlukta hava hapsi sonucu pnömomediastinum görülür. Çoğu vaka asemptomatikdir. Büyük miktarda hava toplanması sonucu taşipne ve siyanoz görülür. Rutin yenidoğan muayenesi sırasında kalp seslerinin uzaktan gelmesi ile şüphelenilir (92).

Pulmoner interstisyel amfizem, akiciğerin perivasküler dokularında sıkışan havadan oluşur. Tipik olarak mekanik ventilasyondaki aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür. Genellikle doğumdan sonraki 96 saat içinde, giderek kötüleşen hipoksemi ve hiperkarbi ile kendini gösterir (93).

Pnömoperikardiyum hayatı tehdit eden, kariyak tamponada neden olabilen nadir bir durumdur. Ciddi RDS'u olan mekanik ventilasyondaki preterm bebeklerde görülür. Ani olarak gelişen taşikardi, daralmış nabız basıncı, bradikardi, hipotansiyon, artmış solunum sıkıntısı ve siyanoz görülür (94).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.06.2018-01.10.2019 tarihleri arasında izlenen, gebelik yaşı <36 hafta olan ve iki ayrı yöntemle surfaktan tedavisi uygulanan prematüreler dahil edildi. Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesinde %80 güç için toplamda 93 bebeğin yeterli olduğu güç analizi ile hesaplandı. ENSURE yöntemi ile surfaktan uygulanan bebekler Grup I, LISA yöntemi ile surfaktan uygulanan bebekler Grup II olarak adlandırıldı. Grup I'de 44 bebek ve grup II'de 49 bebek olmak üzere toplamda 93 bebek çalışmamıza dahil edildi

Çalışma konusu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nca değerlendirildi ve etik kurulun 30.05.2019 tarih ve 04 sayılı oturumunun 12 numaralı kararı ile tez çalışması olarak kabul edildi.

Doğum sonrası ortaya çıkan takipne, inleme, çekilme ve siyanozu olan, akciğer grafisinde hipoaerasyon, yaygın retikülogranüler opasite ve hava bronkogramları olan hastalara RDS tanısı konuldu. RDS tanısı konulan hastalarda FiO2 ihtiyacı ≥ %40 üzerinde olduğunda surfaktan uygulandı, RDS klinik bulguları gerilemeyen ve FiO2 ihtiyacı ≥%40 seyreden bebeklere pozolojiye uygun olarak her preparat için belirlenen süreler geçtikten sonra tekrar surfaktan tedavisi uygulandı.

3.1.Surfaktan preparatları ve dozu

Üç ayrı surfaktan tipi kullanıldı;

1. Poraktant (Curosurf®,Chiesi İlaç Ticaret A.Ş , Via Palermo, 26 A (ingresso Via G. Chiesi 1) 43122 Parma): Farmositik şekil 80 mg/ml. Yapılan çalışmalarda Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterildiğinden İlk doz 200 mg/kg ve gerektiğinde ikinci ve üçüncü dozlar 100 mg/kg olarak uygulandı (56).

2. Beraktant (Survanta®, AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Abbvie Inc, North Chicago-IL 60064 ABD): Farmösitik şekil 25 mg/ml.100 mg/kg dozda uygulandı. Gerektiğinde aynı dozdan uygulama tekrarlandı.
3. Kalfaktant (Infasurf®, ONY Inc. 1576 Sweet Home Road Amherst, New York 14228 USA):): Farmösitik şekil 35 mg/ml. 100 mg/kg uygulandı. Gerektiğinde aynı dozdan uygulama tekrarlandı.

3.2.Uygulama Yöntemleri

3.2.1. ENSURE Yöntemi İle Uygulama

Grup I'de ki bebeklerde ENSURE yöntemi ile üç farklı sürfaktan preparatı uygulandı. Bebeklere endotrakeal entübasyon uygulanıp endotrakeal tüp içinden surfaktan, yaklaşık bir dakika içerisinde yavaşça uygulandı. Ardından 30 saniye süre ile kendinden şişen balon pozitif basınçlı ventilasyon uygulanıp entübasyon tüpü geri çekilerek bebek CPAP'a alındı. ENSURE yönteminde 100 mg/kg doz için surfaktan preparatları rastgele sıra ile her üç preparattan seçildi.

3.2.2. LISA Yöntemi İle Uygulama

Grup II'deki bebeklere LİSA yöntemi ile sadece poractant verildi. Bebek CPAP'ta iken, LISAcath (130 mm uzunluk, 1.7 mm kalınlık, Chiesi İlaç Ticaret A.Ş, Via Palermo, 26 A (ingresso Via G. Chiesi 1) 43122 Parma) yardımı ile laringoskop kullanılarak vokal kord aralığı geçildi ve sürfaktan uygulması yapıldı.

Hastalarda mekanik ventilatör gereksinimi invaziv ve invaziv olmayan olarak ikiye ayrıldı. İnvaziv olmayan yöntem olarak CPAP, invaziv yöntem olarak endotrakeal entübasyon kabul edildi.

Demografik veriler, doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyet, APGAR skoru, surfaktan uygulama metodu (ENSURE, LISA), tekrarlanan surfaktan ihtiyacı olup olmadığı, pulmoner hava kaçağı, IVK, BPD ve ROP gelişip gelişmediği, Clinical

Risk of Babies (CRIB) skoru, ventilatör ve oksijen tedavi süresi ve hastanede yatış süresi) takipler sırasında kayıt altına alındı.

İzlem sırasında oluşan komplikasyonlar tanı kriterlerine göre konuldu; pulmoner hava kaçağı klinik ve akciğer bulgularına göre, BPD radyoloji ve NCHID kriterlerine göre, IVH kranial USG ve gerekirse BT/MR inceleme sonucuna göre, prematüre retinopatisi uluslararası ROP sınıflamasına göre, CRIB skorlamasında ilk 12 saat içinde elde edilen fizyolojik parametreler (doğum kilosu, doğum haftası, konjenital malformasyon varlığı, kan gazında en yüksek baz açığı değeri, uygulanan en yüksek ve en düşük FiO2 miktarı) değerlendirildi. APGAR skorlaması doğumdan sonra 1. ve 5.dakikalarda bebeğin cilt rengi, nabız, refleks, kas tonusu ve solunumu değerlendirilerek hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler için SPSS 22 paket program kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, ortalama(minumum-maksimum), sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin gruplara göre normal dağılımını One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. $p> 0.05$ normal dağılımlı kabul edildi. Normal dağılımdaki veriler One–Way ANOVA testi ile, normal dağılımda olmayan veriler Mann-Whitney U ve Ki-karetestleri ile değerlendirildi $p<0,05$ istatiksel olarak anlamlı fark olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ENSURE yöntemi (Grup I) ile surfaktan tedaisi verilen 44 prematüre bebek ve LISA yöntemi (Grup II) ile surfaktan tedavisi verilen 49 prematüre bebek olmak üzere toplam 93 bebek alındı.

Çalışmamıza alınan bebeklerin 37 (%39.8)'i kız, 56 (%60.2)'sı erkek idi. 77 (%82.8)'inde çoğul gebelik yokken 16 (%17.2)'ında çoğul gebelik mevcuttu. Doğum kiloları ortalama 1610.91 ± 585.38 gr, gebelik haftaları ortalama 30.8 ± 3.07 hafta idi. Birinci dakika APGAR skorları ortalama 4.87 ± 1.18, 5.dakika APGAR skorları ortalama 6.68 ± 0.8 idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 8'de verildi.

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet (n,%)	**Kız** 37(%39,8) **Erkek** 56(%60,2)
Coğul gebelik (n,%)	**Var** 16(%17,2) **Yok** 77(%82,8)
	Ort±SD
Doğum kilosu	1610,91±585,38
Gebelik haftası	30,8±3,07
1.Dk APGAR	4,87±1,18
5.Dk APGAR	6,68±0,8

Grup I'deki bebeklerin 19 (%43,2)'u kız, 25 (%56,8)'i erkek; Grup II'deki bebeklerin 18 (%36,7)'i kız ve 31 (%63,3)'i erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatiksel fark tespit edilmedi (p>0.05). Grup I'de çoğul gebelik sonucu doğan bebek sayısı 6 (%13,6), grup II'de çoğul gebelik sonucu doğan bebek sayısı 10 (%20,4) idi. Gruplar arasında çoğul gebelik sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,08). Her iki gruptaki bebeklerin doğum şekli sezeryan ile gerçekleşti.

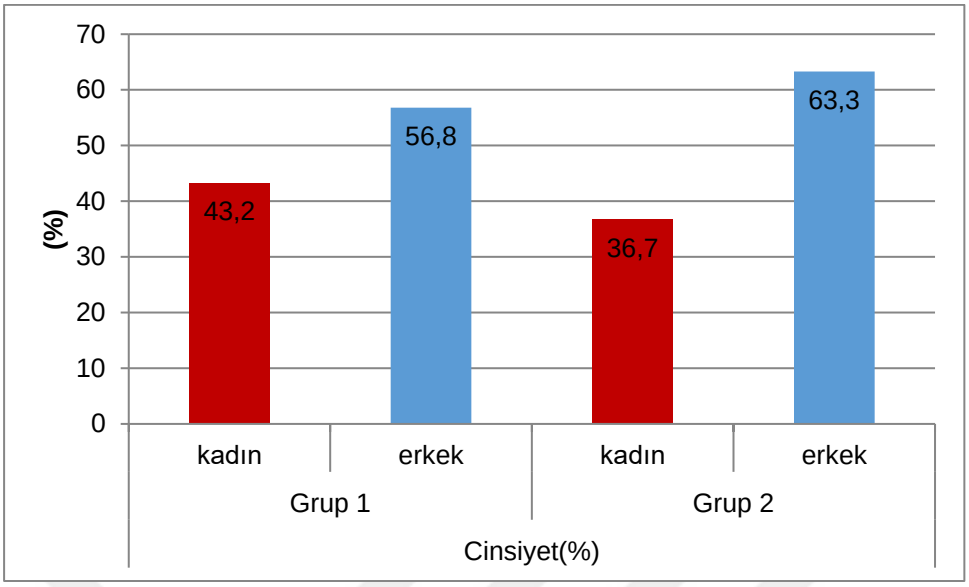
Grup I'deki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1727 ± 455 gr (655 – 2800), grup II'deki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1506 ± 669 gr (650 – 3500) idi. Her iki grubun doğum ağırlıkları açısından istatiksel fark vardı, Grup II'deki bebeklerin

doğum ağırlıkları daha düşüktü (p=0.02). Grup I'in ortalama gebelik yaşı 31,4 ± 2,8 hafta (23 – 36), grup II'nin ortalama gebelik yaşı 30,3 ± 3,3 (25 – 36) idi. İki grubun gebelik yaşları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,57).

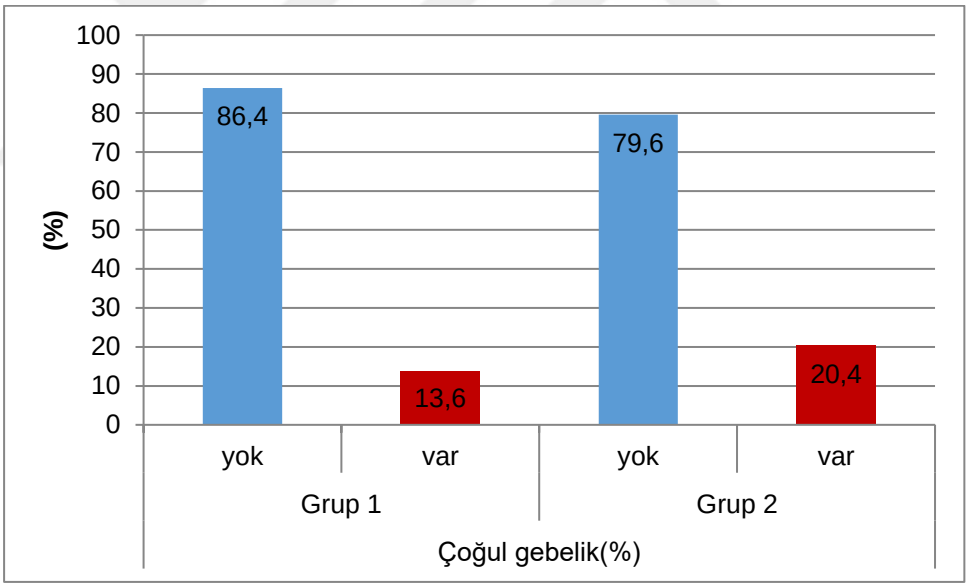
Bebeklerin APGAR skorları değerlendirildi. Grup I'de 1.dk APGAR skoru ortalama değeri 4,66±1,14, 5.dk APGAR ortalama değeri 6,39±0,86 idi. Grup II'deki bebeklerin 1.dk APGAR skoru ortalama değeri 5,06±1,19, 5.dk APGAR skoru ortalama değeri 6,94±0,62 idi. 1.dk APGAR skorları her iki grupta benzer iken (p>0.05) 5.dk APGAR skoru grup I'de daha düşüktü (p=0.01). Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması **tablo9'da** verilmiştir.

Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

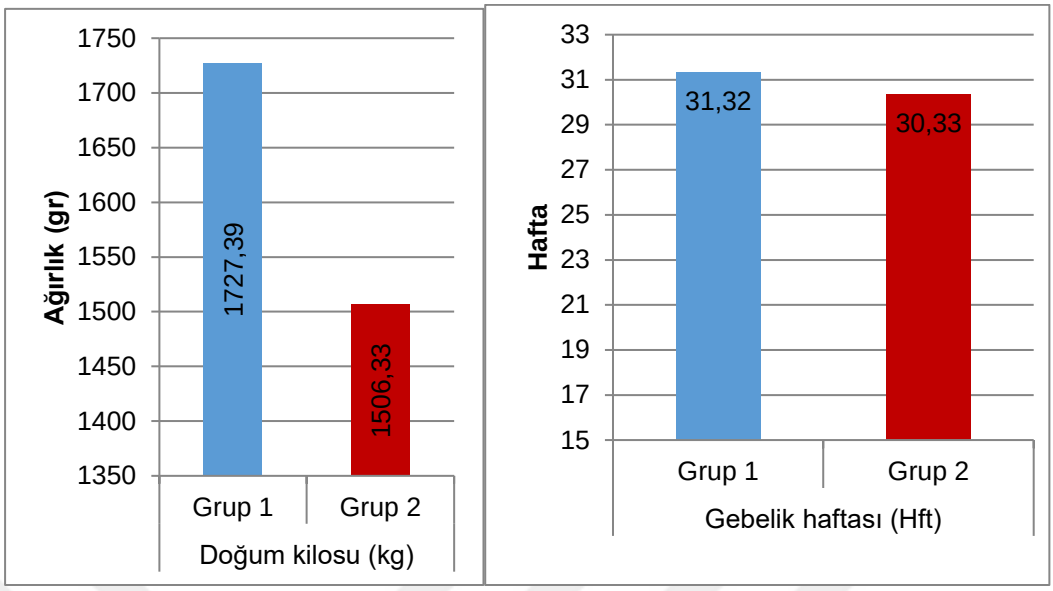
			n (%)	**p**
Cinsiyet	Grup 1(n=44)	Kız	19(%43,2)	0,23
		Erkek	25(%56,8)	
	Grup 2(n=49)	Kız	18(%36,7)	
		Erkek	31(%63,3)	
Çoğul gebelik	Grup 1(n=44)	Yok	38(%86,4)	0,08
		Var	6(%13,6)	
	Grup 2(n=49)	Yok	39(%79,6)	
		Var	10(%20,4)	
			Ort±SD	**p**
Doğum kilosu	Grup 1(n=44)		1727,39±455,25	0,04
	Grup 2(n=49)		1506,33±668,96	
Gebelik haftası	Grup 1(n=44)		31,32±2,79	0,57
	Grup 2(n=49)		30,33±3,26	
1.Dk.APGAR	Grup 1(n=44)		4,66±1,14	0,62
	Grup 2(n=49)		5,06±1,19	
5.Dk.APGAR	Grup 1(n=44)		6,39±0,86	0,01
	Grup 2(n=49)		6,94±0,62	



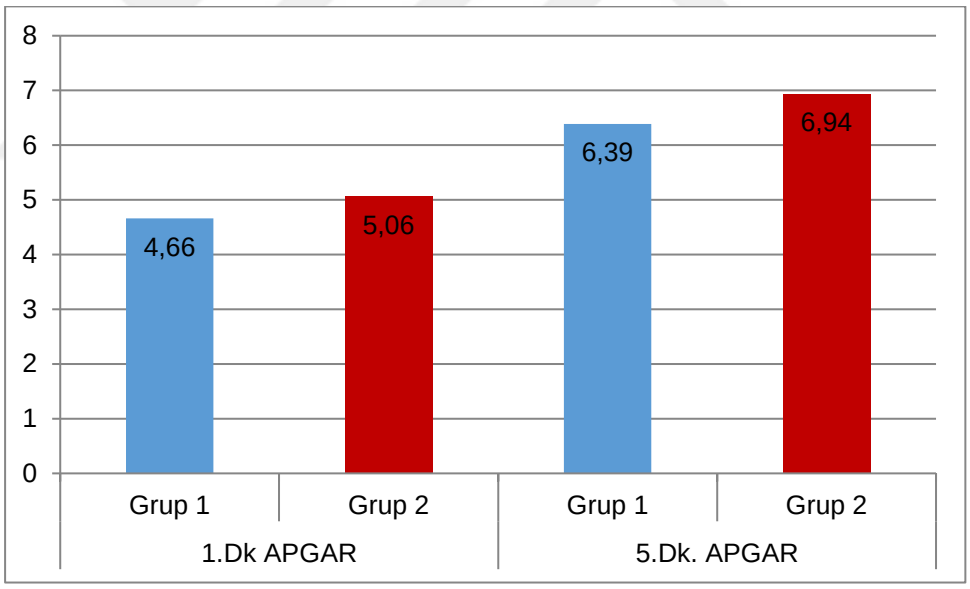
Grafik 1. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı



Grafik 2. Çoğul gebelik oranlarının gruplar arasındaki dağılımı



Grafik 3. Doğum kilolarının ve gebelik haftalarının gruplara göre dağılımı



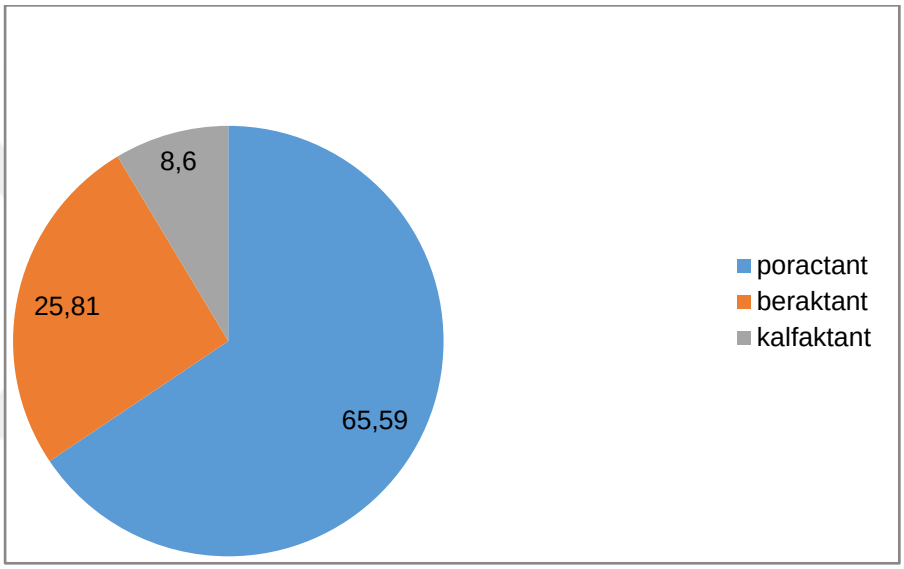
Grafik 4. 1.Dk ve 2.Dk APGAR skorlarının karşılaştırılması

Grup 1'deki bebeklerin 12 (%27.3)'sine Poractant, 24 (%54.5)'üne Beractant, 8 (%18.2)'ine Kalfaktant surfaktan preaparatları uygulandı. Grup 2'deki bebeklerin tamamına ise Poractant surfaktant preparatı kullanıldı. Uygulanan surfaktan preparatları Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10. Gruplarda uygulanan surfaktan preparatlar

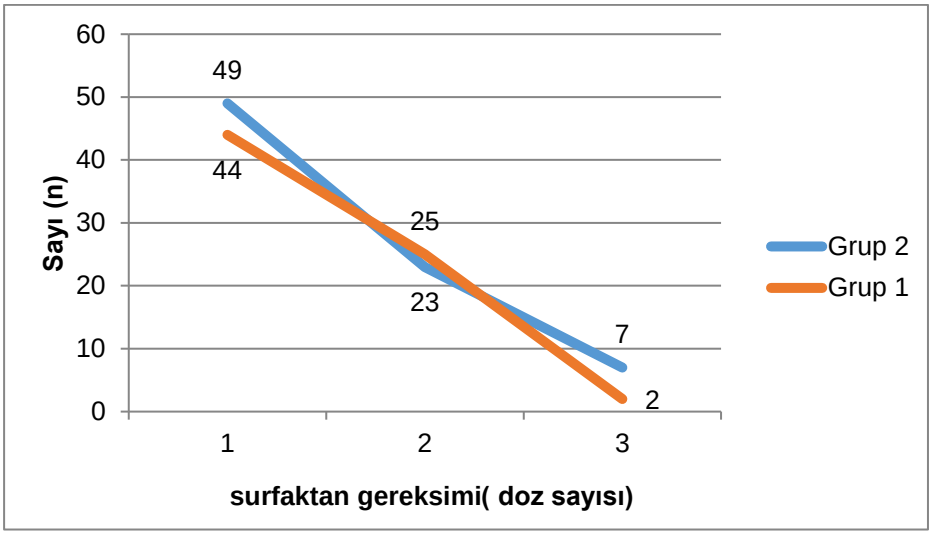
	Poractant n(%)	**Beraktant n(%)**	**Kalfaktant n(%)**
Grup 1 (n=44)	12(27,3)	24(54,5)	8(18,2)
Grup 2 (n=49)	49(100)	-	-

Çalışmada toplamda kullanılan surfaktan preparatlarının dağılımı Grafik 5 verildi.



Grafik 5. Surfaktan preparatlarının kullanım oranları (%)

Grup I'de 25 (%56,8) bebeğe 2. doz surfaktan uygulandı. Grup II'de ise 23 (%46,9) bebeğin 2. doz surfaktana ihtiyacı oldu. Grup I'de 2 (%4.5) Grup II'de 7 (%14.3) hastaya 3.doz surfaktan verildi (Grafik 6). Gruplar arasında tekrarlayan surfaktan ihtiyacı açısından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).



Grafik 6. Gruplardaki tekrarlayan surfaktan ihtiyacı

Grupların CRIB skorları değerlendirildi. Grup I'deki bebeklerin CRIB skoru ortalama değeri 3,75±1,69, grup II'de ise 4,39±2,3 olarak tespit edildi. Gruplar arasında CRIB skoru açısından istatiksel farklılık yoktu (p=0,19).

Vücut sıcaklıklarına göre gruplara bakıldığında Grup I'de ortalama vücut sıcaklığı 35,69±0,61°C idi ve 15 (%34.1) bebekte hipotermi vardı. Grup II'de ortalama vücut sıcaklığı 35,81±0,41°C idi, 13 (%26.5) bebekte hipotermi mevcuttu. Gruplar arasında vücut sıcaklık değerlerine göre istatiksel farklılık tespit edilmedi (p=0.32).

Bebeklerin surfaktan uygulamasından önce bakılan kan gazı örneklerinden PaCO2 değerleri karşılaştırıldığında Grup I'de $PaCO_2$ değeri ortalama 53,7 ± 7,7, Grup II'de PaCO2 52,7 ± 7,8 idi. Gruplar arasında surfaktan uygulamasından önce bakılan kan gazında PaCO2 değerleri açısından istatiksel bir farklılık tespit edilmedi (p=0,44).

Bebeklerin mekanik ventilatörde kalma süresi ve oksijen ihtiyacı değerlendirildiğinde GrupI'deki bebeklerin mekanik ventilatörde SIMV-PSV modunda kalma süresi ortalama 6±6,5 gün idi. Nasal CPAP modunda kalma süresi ortalama 6,5±6,2 gün, hood ile takip edilme süresi ortalama 7±6,2 gün idi. GrupII'deki bebeklerin mekanik ventilatörde SIMV-PSV modunda kalma süresi ortalama 5,6±4.8 gün idi. Nasal CPAP modunda kalma süresi ortalama 6,2±7,2 gün, hood ile takip edilme süresi

ortalama 9,8±5.7 gün idi. Grupların mekanik ventilatörde kalma süreleri, nazal CPAP süresi ve Hood'da kalış süreleri açısından istatiksel farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0,44, p=0,53, p=0,41)).

Grupların hastanede yatış süreleri Grup I'de ortalama 37,8±27 gün, grup II'de 41,5±30,3 gün idi. Gruplar arasında hastanede yatış süresi açısından istatiksel farklılık tespit edilmedi (p=0,59). Grupların klinik özelliklerinin ve yatış sürelerinin karşılaştırılması **Tablo 11'de** verilmiştir.

Tablo 11. Grupların klinik özelliklerinin ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

		Tek doz	İkinci doz	P
Sürfaktan	Grup 1(n=44)	19(%43,2)	25(%56,8)	0,34
	Grup 2(n=49)	26(%53,1)	23(%46,9)	
		Ort±sd		**P**
CRIB skoru	Grup 1(n=44)	3,75±1,69		0,19
	Grup 2(n=49)	4,39±2,30		
PaCo2	Grup 1(n=44)	53,75±7,65		0,44
	Grup 2(n=49)	52,75±7,84		
Vücut sıcaklığı	Grup 1(n=44)	35,69±0,61		0,32
	Grup 2(n=49)	35,81±0,41		
Mekanik ventilasyon günü	Grup 1(n=44)	6±6,5		0,44
	Grup 2(n=49)	5,6±4.8		
Nazal CPAP günü	Grup 1(n=44)	6,5±6,2		0,53
	Grup 2(n=49)	6,2±7,2		
Hood ile O2 günü	Grup 1(n=44)	7±6,2		0,41
	Grup 2(n=49)	9,8±5.7		
Yatış süresi	Grup 1(n=44)	37,8±27		0,59
	Grup 2(n=49)	41,5±30,3		

Bebekler pulmoner hava kaçağı sendromları açısından değerlendirildiğinde Grup I'deki bebeklerin 1 (%2,3)'inde pnömotoraks gelişirken, Grup II'deki bebeklerin 3 (%6)'ında pnömotoraks gelişti. Pnömotoraks gelişimi açısından gruplar arasın-

da istatiksel fark tespit etmedik (p:0,36). Grup I'deki bebeklerde pulmoner hemoraji gelişmezken, Grup II'deki bebeklerden 1 (%2)'inde pulmoner hemoraji gelişti. Gruplar arasında pulmoner hemoraji açısından istatiksel farklılık tespit edilmedi (=:0,34).

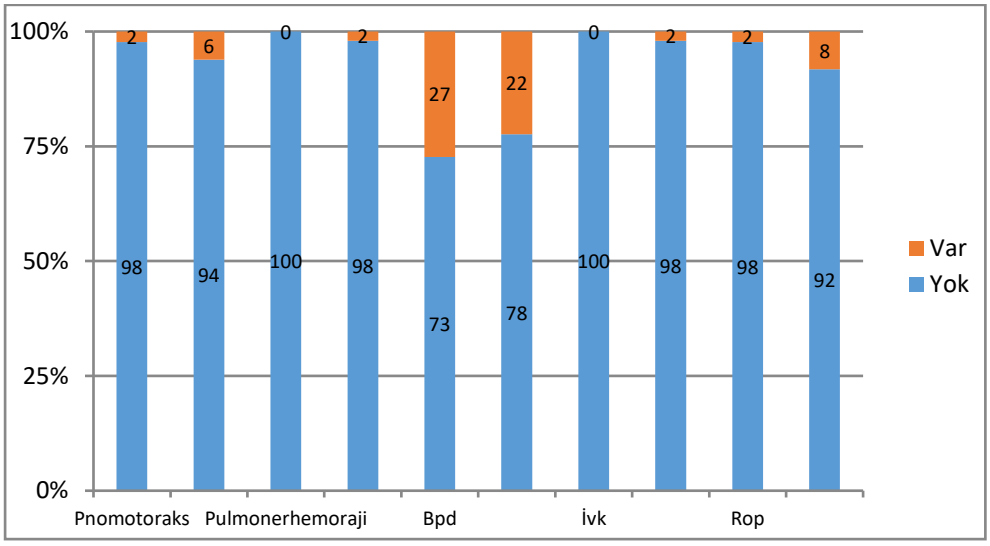
Bronkopulmoner displazi açısından gruplar karşılaştırıldığında; Grup I'deki bebeklerin 12 (%27,7)'inde, Grup II'deki bebeklerin 11 (%22,4)'ünde bronkopulmoner displazi gelişti. Gruplar BPD gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak farklılık tespit etmedik (p=0,59).

Grup I'deki bebeklerde intraventriküler kanama gelişmezken, Grup II'deki bebeklerden sadece 1 (%2)'inde intraventriküler kanama gelişti. İstatiksel olarak anlamlılık tespit etmedik (p=0,34).

Prematür retinopatisi gelişimi açısından gruplar değerlendirildi. Grup I'deki bebeklerin 1 (%2,3)'inde ROP gelişirken, Grup II'deki bebeklerin 4 (%8,2)'inde ROP tespit edildi. Her iki grupta ROP gelişimi açısından istatiksel anlamlılık tespit edilmedi (p=0,21). Bebeklerde gelişen komplikasyon sıklıkları Tablo 12 ve Grafik 7'de verilmiştir.

Tablo 12. Gruplarda gelişen komplikasyonlar

		Yok(n,%)	**Var(n,%)**	**p**
Pnomotoraks	Grup 1(n=44)	43(%97,7)	1(%2,3)	0,36
	Grup 2(n=49)	46(%93,9)	3(%6,1)	
Pulmoner hemoraji	Grup 1(n=44)	44(%100)	0	0,34
	Grup 2(n=49)	48(%98)	1(%2)	
Bronkopulmoner Displazi	Grup 1(n=44)	32(%72,7)	12(%27,3)	0,59
	Grup 2(n=49)	38(%77,6)	11(%22,4)	
İntraventriküler Kanama	Grup 1(n=44)	44(%100)	0	0,34
	Grup 2(n=49)	48(%98)	1(%2)	
Premetür retinopatisi	Grup 1(n=44)	43(%97,7)	1(%2,3)	0,21
	Grup 2(n=49)	45(%91,8)	4(%8,2)	



Grafik 7. Gelişen komplikasyon oranları

Çalışmamızda birden fazla surfaktan ihtiyacı olan bebekler, takipleri sırasında gelişen komplikasyonlarla karşılaştırıldı. İkinci doz surfaktan ihtiyacı olan bebeklerde BPD görülme sıklığı daha fazla olup fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). İkinci doz surfaktan alan bebeklerdeki ROP ve İVK görülme sıklığı karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (sırasıyla p=0,7, p=0,3). Üçüncü doz surfaktan alan bebekler BPD, ROP ve İVK yönüyle karşılaştırıldı. İstatiksel fark yoktu (sırasıyla p=0,1, p=0,4, p=0,7)). Birden fazla surfaktan ihtiyacı olan bebekler ile takipleri sırasında gelişen komplikasyonların karşılaştırılması tablo 13'te verildi.

Tablo 13 . Tekrarlayan surfaktan ihtiyacı ile komplikasyonların karşılaştırılması

		BPD			**ROP**			**İVK**		
		Yok n(%)	Var n(%)	p	Yok n(%)	Var n(%)	p	Yok n(%)	Var n(%)	p
İkinci Doz surfaktan	Verilmedi(n=45)	42(93,3)	3(6,7)	<0,001	43(95,6)	2(4,4)	0,7	44(97,8)	1(2,2)	0,3
	Verildi(n=48)	28(58,3)	20(41,7)		45(93,8)	3(6,3)		48((100)	-	
Üçüncü Doz Surfaktan	Verilmedi(n=84)	65(77,4)	19(22,6)	0,1	79(94)	5(6)	0,4	83(98,8)	1(1,2)	0,7
	Verildi(n=9)	5(55,6)	4(44,4)		9(100)	-		9(100)	-	

Birden fazla surfaktan ihtiyacı olan bebeklerin CRIB skoru ortalaması tek doz surfaktan verilen bebeklere göre daha yüksekti. Fark istatiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Surfaktan doz sayıları ile CRIB skoru karşılaştırılması tablo 14'te yer almaktadır.

Tablo 14. CRIB skorunun tekrarlayan surfaktan ihtiyacı ile karşılaştırılması

		CRIB skoru(ort±sd)	**p**
Tekrarlayan Surfaktan Gereksinimi	1 kez verildi(n=45)	3,07±1,27	<0,001
	birden fazla verildi(n=48)	5,04±2,18	

Değerlendirmede CRIB skoru yüksek olan bebeklerde BPD gelişme riski daha fazla idi. Farkı istatiksel olarak anlamlı bulduk (p<0,001). CRIB skoru yüksek olan bebeklerde ROP gelişme riski daha fazla olup fark istatiksel olarak anlamlı idi (p=0,03). CRIB Skoru ile BPD ve ROP komplikasyonları ile karşılaştırılması Tablo 15'de verildi.

Tablo 15. CRIB skorlarının BPD ve ROP komplikasyonları ile karşılaştırılması

		CRIB skoru(ort±sd)	**p**
BPD	**yok(n=68)**	3,34±1,29	<0,001
	var(n=25)	5,96±2,31	
ROP	**yok (n=86)**	3,9±1,9	0,03
	var(n=5)	5,8±2,17	

Bronkopulponer displazi gelişen Grup I'deki bebeklerin 8 (%32)'i erkek, 4 (%21.1)'ü kız; Grup II'deki bebeklerin 6 (%19.4)'sı erkek, 5 (%27.8)'i kız idi. Fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). ROP gelişen Grup I'deki bebeklerin 1 (%4)'i erkek, 0 (%0)'ı kız; Grup II'deki bebeklerin 2 (%6.5)'sı erkek, 2 (%11.1)'i kız olup istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 16. Gruplarda cinsiyete göre BPD ve ROP gelişme riski

		grup 1		grup 2	
		Kız(n=19)	Erkek(=25)	Kız(n=18)	Erkek(n=31)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
BPD	yok	15(78,9)	17(68)	13(72,2)	25(80,6)
	var	4(21,1)	8(32)	5(27,8)	6(19,4)
	p	0,42		0,5	
ROP	yok	19(100)	24(96)	16(88,9)	29(93,5)
	var	-	1(4)	2(11,1)	2(6,5)
	p	0,37		0,57	

Grup I'de poractant tedavisi verilen bebeklerin 6 (%50)'sına tekrarlayan surfaktan dozu verilirken, 6 (50)'sına tek doz surfaktan verildi. Grup II'de Poractant tedavisi verilen bebeklerin 25 (%51)'inin tekrarlayan surfaktan ihtiyacı olurken, 24 (49)'üne tek doz surfaktan verildi. Her iki grupta da istatiksel anlam tespit etmedik (p:0,94). Poractant tedavisi verilen bebeklerdeki tekrarlayan surfaktan ihtiyacı tablo 17'de verildi.

Tablo 17. İki grupta poractant tedavisi verilen bebeklerdetekrarlayan surfaktan ihtiyacı

		1 kez verildi	birden fazla verildi	p
Grup 1(n=12)	n(%)	6(50)	6(50)	0,94
Grup 2(n=49)	n(%)	24(49)	25(51)	

Ayrıca grup 1'de poroctant tedavisi sonrası mekanik ventilatörde kalma süresi; Grup I'de ortalama 6±6,5 gün iken Grup II'de ortalama 5,6±4,82 gün, NCPAP' ta kalma süresi; Grup I'de ortalama 6,4±6,21 gün, Grup II'de ortalama 6,24±7,2 gün, Hood ile O2 alma günü; Grup I'de ortalama 7±6,22 gün, Grup II'de 9,89±5,67 gün, yatış süresi; Grup I'de ortalama 37,81±27,06 gün, Grup II'de ortalama 41,53±30,29

gün idi. Poractant tedavisi sonrası gruplar arasında mekanik ventilasyon günü, nazal CPAP günü, hood ile oksijen alma günü ve yatış süresi açısından istatiksel olarak fark tespit etmedik (sırasıyla p=0,91, p=0,86, p=0,28, p=0,33).

Grup I'de poractant tedavisi verilen bebeklerin 3 (%25)'ünde BPD gelişirken 9(%75)'unda BPD gelişmedi. Grup II'de ise 11(%22.4) bebekte BPD gelişirken 38(%77.6)'inde BPD gelişmedi. Grup I'de poractant tedavisi verilen bebeklerin hiçbirinde ROP gelişmedi. Grup II'de ise 4(%8.2) bebekte ROP gelişirken 45(%91,8)'inde ROP gelişmedi. Poractant tedavsi sonrası gruplar arasında BPD ve ROP gelişimi açısından anlamlı fark tespit etmedik (sırasıyla p:0,56, p:0,4). Poroctant tedavisi sonrası gruplardaki morbidite ve komplikasyonların karşılaştırılması Tablo 18'de verildi.

Tablo 18. Poractant tedavasi sonrası gruplar arasında risk faktörleri ve komplikasyonlarin değerlendirilmesi

		Ort±sd		**P**
Mekanik ventilasyon günü	**Grup 1 (n=12)**	6±6,5		0,91
	Grup 2 (n=49)	5,6±4,82		
Nasal cpap	**Grup 1 (n=12)**	6,4±6,21		0,86
	Grup 2 (n=49)	6,24±7,2		
Hood ile o2 günü	**Grup 1 (n=12)**	7±6,22		0,28
	Grup 2 (n=49)	9,89±5,67		
Yatış süresi	**Grup 1 (n=12)**	37,81±27,06		0,33
	Grup 2 (n=49)	41,53±30,29		
		Yok n(%)	Var n(%)	P
BPD	**Grup 1 (n=12)**	9(75)	3(25)	0,56
	Grup 2 (n=49)	38(77,6)	11(22,4)	
ROP	**Grup 1 (n=12)**	12(100)	-	0,4
	Grup 2 (n=49)	45(91,8)	4(8,2)	

İlk doz surfaktan dozunu 200 mg/kg'dan alan bebekler ile 100 mg/kg'dan alan bebekler, gruplar arası ve grup içinde karşılaştırıldı. Gruplar arasına bakıldığında ilk dozu 200 mg/kg surfaktan alan 49 bebekten 23(%46)'ü tekrarlayan surfaktan

gereksinimine ihtiyaç duyarken, 100 mg/kg'dan surfaktan alan 32 bebekten 19(%59.4)'u tekrarlayan surfaktan ihtiyacı oldu fakat istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,27).

Grup I'de 100mg/kg'dan surfaktan alan 32 bebekten 19 (%59,4)'unun tekrarlayan surfaktan ihtiyacı oldu. Grup II'de 200mg/kg'dan surfaktan alan 49 bebekten 23 (%46,9)'ünün tekrarlayan surfaktan ihtiyacu oldu. Tekrarlayan surfaktan ihtiyacı açısından gruplar karşılaştırıldı. İstatiksel fark yoktu (p=0,27). Grup I'de 200 mg/kg'dan ilk doz surfaktan alan 12 bebeğin 6(%50)'sı tekrarlayan surfaktan ihtiyacı duyarken, beraktant+kalfaktant'ı 100 mg/kg'dan alan 32 bebeğin 17(%51.3)'si tekrar surfaktan ihtiyacı mevcuttu. Fark istatksel olarak anlamlı değildi (p=0,85).

Tablo 19. İlk doz 200 mg/kg surfaktan ile 100 mg/kg surfaktan verilen bebeklerde tekrarlayan doz ihtiyacının karşılaştırılması

	Tekrarlayan surfaktan ihtiyacı yok n(%)	**Tekrarlayan surfaktan ihtiyacı var n(%)**	**P**
Grup 1ilk doz 100 mg kg(n=32) (Beraktant + Kalfant)	13(40,6)	19(59,4)	0,27
Grup 2 ilk doz 200mg kg(n=49) (poraktant)	26(53,1)	23(46,9)	
Grup 1ilk doz 100 mg kg(n=32) (Beraktant + Kalfant)	15(46,9)	17(53,1)	0,85
Grup 1 ilk doz 200mg kg(n=12) (poraktant)	6(50)	6(50)	

Grup I'deki hastalarda kullanılan farklı surfaktan preparatları, tekrarlayan surfaktan ihtiyacı açısından karşılaştırıldı. Poractant verilen 12 bebekten 6(%50)'sı , Beractant verilen 24 bebekten 15(62.5)'i, Kalfaktan verilen 8 bebekten 4(%50)'ü tekrarlayan surfaktan ihtiyacı oldu. İstatiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (p=0,9). Grup I'deki hastalarda kullanılan farklı sufaktan preparatlarının, tekrarlayan surfaktan ihtiyacı ile karşılaştırılması Tablo 20'de verildi.

Tablo 20. Grup I'de farklı surfaktan preparatlarinin tekrarlayan doz ihtiyaci ile karşılaştırılması

	Tekrar doz verilmedi n(%)	Tekrar doz verildi n(%)	P
Poractant (n=12)	6(50)	6(50)	
Beraktant(n=24)	9(37,5)	15(62,5)	0,9
Kalfaktant(n=8)	4(50)	4(50)	

Grup I'deki bebeklerde, mekanik ventilasyonda kalma süresi poractant alanlarda ortalama 0,42±1,44 gün, beractant alanlarda 0,96±3,68 gün, kalfaktan alanlarda 1,75±4,2 gün idi. NCPAP'ta kalma süreleri; poractant alanlarda 4±2,76 gün, beractant alanlarda 7,96±7,69 gün, kalfaktant alanlarda 5,75±3,49 gün idi. Hood ile O2 alma günleri; poractant alanlarda 1,3±2,43 gün, beractant alanlarda 2,8±5,65 gün, kalfaktant alanlarda 0 gün idi. Yatış süreleri; poractant alanlarda 32,6±17,7 gün, beractant alanlarda 42,1±32,4 gün, kalfaktant alanlarda 32,5±20,28 gün olup, istatiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (sırasıyla p=0,68, p=0,18, p=0,51).

Grup 1'de poroctant alan 12 bebekten 3(%25)'ünde , beractant alan 24 bebekten 8(%33.7)'inde, kalfaktant alan 8 bebekten 1(%12.5)'inde BPD gelişti. İstatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,64). Grup 1'de poroctant ve kalfaktant alan bebeklerin hiçbirinde ROP gelişmezken, beractant alan 24 bebekten 1(%4.')'inde ROP gelişti Fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,58). Grup I'de farklı surfaktan preparatları alan bebeklerdeki risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi Tablo 21'de verildi.

Tablo 21. Grup I'deki hastaların sursaktan türlerine göre risk raktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi

		Ort±SD		P
Mekanik ventilasyon günü	poractant (n=12)	0,42±1,44		0,68
	beraktant(n-=24)	0,96±3,68		
	kalfaktant(n=8)	1,75±4,2		
nazal cpap günü	poractant (n=12)	4±2,76		0,18
	beraktant(n=24)	7,96±7,69		
	kalfaktant(n=8)	5,75±3,49		
Hood ile o2 günü	poractant (n=12)	1,3±2,43		-
	beraktant(n=24)	2,8±5,65		
	kalfaktant(n=8)	-		
yatış süresi	poractant (n=12)	32,6±17,7		0,51
	beraktant(n=24)	42,1±32,4		
	kalfaktant(n=8)	32,5±20,28		
		yok n(%)	**var n(%)**	**P**
BPD	poractant (n=12)	9(75)	3(3)	0,64
	beraktant(n=24)	16(66,7)	8(33,7)	
	kalfaktant(n=8)	7(87,5)	1(12,5)	
ROP	poractant (n=12)	12(100)	-	0,58
	beraktant(n=24)	23(95,8)	1(4,2)	
	kalfaktant(n=8)	8(100)	-	

Grup I'de poractant ve beraktant alan bebekler, mekanik ventilasyonda kalma, nazal CPAP günü, hood ile oksijen alma süresi, yatış süresi, BPD ve ROP gelişimi açısından karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (sırasıyla

p=0,62, p=0,09, p=0,38, p=0,35, p=0,61, p=0,47). Grup I'de poractant ve beraktant preparatları alan bebeklerdeki risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi Tablo 22'de verildi.

Tablo 22. Grup I'deki hastaların poractant ve beraktant alma durumlarına göre risk faktörleri ve morbiditenin değerlendirilmesi

		Ort±sd		**P**
Mekanik ventilasyon günü	Poractant (n=12)	0,42±1,44		0,62
	Beraktant(n=24)	0,96±3,68		
Nazal cpap günü	Poractant (n=12)	4±2,76		0,09
	Beraktant(n=24)	7,96±7,69		
Hood ile o2 günü	Poractant (n=12)	1,3±2,43		0,38
	Beraktant(n=24)	2,8±5,65		
Yatış süresi	Poractant (n=12)	32,6±17,7		0,35
	Beraktant(n=24)	42,1±32,4		
		Yok n(%)	Var n(%)	P
BPD	Poractant (n=12)	9(75)	3(25)	0,61
	Beraktant(n=24)	16(66,7)	8(33,3)	
ROP	Poractant (n=12)	12(100)	-	0,47
	Beraktant(n=24)	23(95,8)	1(4,2)	

Grup I'de poractant ve kalfaktant alan bebekler, mekanik ventilasyonda kalma, nazal CPAP günü, hood ile oksijen alma süresi, yatış süresi, BPD ve ROP gelişimi açısından karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (sırasıyla p=0,85, p=0,22, p=0,98, p=0,49,). Grup I'de poractant ve beraktant preparatları alan bebeklerdeki risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi Tablo 23'de verildi.

Tablo 23. Grup I'deki hastaların poractant ve kalfaktant alma durumuna göre risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi

		Ort±sd		**P**
Mekanik ventilasyon günü	Poractant (n=12)	0,42±1,44		0,85
	Kalfaktant(n=8)	1,75±4,2		
Nazal cpap günü	Poractant (n=12)	4±2,76		0,22
	Kalfaktant(n=8)	5,75±3,5		
Hood ile o2 günü	Poractant (n=12)	1,3±2,43		-
	Kalfaktant(n=8)	-		
Yatış süresi	Poractant (n=12)	32,6±17,7		0,98
	Kalfaktant(n=8)	32,5±20,28		
		Yok n(%)	Var n(%)	P
BPD	Poractant (n=12)	9(75)	3(25)	0,49
	Kalfaktant(n=8)	7(87,5)	1(12,5)	
ROP	Poractant (n=12)	12(100)	-	-
	Kalfaktant(n=8)	8(100)	-	

Grup I'de beraktant ve kalfaktant alan bebekler, mekanik ventilasyonda kalma, nazal CPAP günü, hood ile oksijen alma süresi, yatış süresi, BPD ve ROP gelişimi açısından karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (sırasıyla p=0,86, p=0,44, p=0,43, p=0,26, p=0,55). Grup I'de poractant ve beraktant preparatları alan bebeklerdeki risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi Tablo 24'de verildi

Tablo 24. Grup I'deki hastaların beractant ve kalfaktant alma durumuna göre risk faktörleri ve komplikasyon gelişiminin değerlendirilmesi

		Ort±sd		P
Mekanik ventilasyon günü	Beraktant(n=24)	0,96±3,68		0,86
	Kalfaktant(n=8)	1,75±4,2		
Nazal cpap günü	Beraktant(n=24)	7,96±7,69		0,44
	Kalfaktant(n=8)	5,75±3,49		
Hood ile o2 günü	Beraktant(n=24)	2,8±5,65		-
	Kalfaktant(n=8)	-		
Yatış süresi	Beraktant(n=24)	42,1±32,4		0,43
	Kalfaktant(n=8)	32,5±20,28		
		Yok	Var	P
BPD	Beraktant(n=24)	16(66,7)	8(33,3)	0,26
	Kalfaktant(n=8)	7(87,5)	1(12,5)	
ROP	Beraktant(n=24)	23(95,8)	1(4,2)	0,55
	Kalfaktant(n=8)	8(100)	-	

Grup I'de beraktant alan bebekler ile grup II'de poraktant alan bebekler risk faktörleri ve komplikasyon gelişimi açısından değerlendirildi. Grup II'de poraktant alan bebeklerin ortalama mekanik ventilasyon günü Grup I'deki beraktant alan bebeklerden daha fazlaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,02). Grup II'de poraktant alan bebeklerin ortalama hood ile oksijen alma günü Grup I'deki beraktant alan bebeklerden daha fazla olup, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003). Grup I'de beraktant alan bebeklerle grup II'de poraktant alan bebekler nazal CPAP günü, yatış süresi, BPD ve ROP gelişimi açısından karşılaştırıldıklarında istatiksel fark yoktu (sırasıyla p=0,35, p=0,93, p=0,32, p=0,52). Grup I'de beraktant alan bebekler grup II'de poraktant alan bebeklerle risk faktörleri ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılması Tablo 25'de verildi.

Tablo 25. Grup I (Beraktant) ve grup II (Poraktant)'deki hastaların risk faktörleri ve kompliksayon karşılaştırmaları

		Ort±sd		P
Mekanik ventilasyon günü	Grup1(beraktant(n=24))	0,96±3,68		0,02
	Grup 2 (poractant (n=49))	5,6±4,82		
Nazal cpap günü	Grup1(beraktant(n=24))	7,96±7,69		0,35
	Grup 2 (poractant (n=49))	6,2±7,2		
Hood ile o2 günü	Grup1(beraktant(n=24))	2,8±5,65		0,003
	Grup 2 (poractant (n=49))	9,8±5,7		
Yatış süresi	Grup1(beraktant(n=24))	42,1±32,4		0,93
	Grup 2 (poractant (n=49))	41,5±30,3		
		Yok n(%)	Var n(%)	P
BPD	Grup1(beraktant(n=24))	16(66,7)	8(33,3)	0,32
	Grup 2 (poractant (n=49))	38(77,6)	11(22,4)	
ROP	Grup1(beraktant(n=24))	23(95,8)	1(4,2)	0,52
	Grup 2 (poractant (n=49))	45(91,8	4(8,2)	

5. TARTIŞMA

Respiratuar Distres Sendromu prematüre bebeklerde sık görülen bir yenidoğan hastalığıdır. Tedavide surfaktanların kullanıma girmesiyle bu hasta grubunda BPD ve mortalite riski azalmıştır (5, 90). Surfaktanın sağ kalım ve klinik sonuçlar üzerine olumlu etkisi bir çok çalışmayla gösterilmiştir. En yaygın surfaktan uygulama tekniği endotrakeal entübasyon ve kısa süreli mekanik ventilasyon yöntemleridir. Fakat prematüre bebeklerin akciğerleri ventilatöre bağlı akciğer hasarına karşı oldukça hassastır (8, 95, 96).

Çalışmalarda ENSURE yöntemi ile surfaktan uygulama metodu hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (97, 98). Endotrakeal entübasyon gerektiren bu yöntemde sedatif uygulama, SpO_2'da azalma ve travma gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu yöntemde ayrıca, yüzey aktif maddenin uygulanmasından sonra kısa bir süre için de olsa pozitif basınçlı havalandırma gerektirmektedir. Bu yüzden de araştırmacılar, endotrakeal entübasyona ihtiyaç duymadan surfaktan uygulama yöntemlerini araştırmaktadırlar (99).

Yapılan çalışmalarda non-invaziv ventilasyon ile surfaktan kullanımının, endotrakeal tüp yoluyla yapılan mekanik ventilasyonla karşılaştırıldığında daha az alveol hasarına neden olduğu gösterilmiştir (100-102). Entübasyon ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemek için daha az invaziv surfaktan uygulama (LISA) teknikleri tanımlanmıştır(103-105). Bu yöntemler arasında, nebulizasyonla, laringeal maske ile veya intrapartum faringeal (bebek nefes almaya başlamadan önce) olarak surfaktan uygulamaları yer almaktadır (105-108).

Entübasyon olmadan ve özellikle mekanik ventilasyondan kaçınarak surfaktan uygulanan bu tekniklerden iki temel yöntem (Hobart ve Cologne metodu) vardır. Her iki yöntemde de kısa trakeal kataterizasyon ile surfaktan uygulanmaktadır (60, 109). Standart endotrakeal entübasyon yöntemi ile bu yeni yöntemin etkinliği ve avantajları üzerine çalışmalar sınırlı sayıdadır (99, 106). Çalışmaların çoğu retrospektif veya prospektif gözlemsel çalışmalardır (109-112).

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, gebelik haftası <36 hafta doğmuş erken kurtarıcı tedavi olarak surfaktan tedavisi verdiğimiz bebekler prospektif olarak takip edildi. Surfaktan tedavisi iki farklı yöntemle (ENSURE ve LISA) verildi. Her iki gruptaki prematüre bebeklerin yatışları sırasındaki değerleri ve gelişen komplikasyonlar incelendi.

"Take Care" çalışmasında, ENSURE yöntemi ile LISA yöntemlerinden olan Cologne metodunun modifiye şekli karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada LISA ve ENSURE yöntemi karşılaştırıldığında, LISA yöntemi ile daha düşük entübasyon oranı, anlamlı derecede CPAP ve mekanik ventilasyon sürelerinde azalma ve daha düşük BPD oranlarına sahip olduğu görüldü (113). Başka bir çalışmada (SONSURE) ENSURE yöntemi ile Cologne yönteminin bir modifiye şekli karşılaştırılmıştır. İlk 72 saat içinde entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (114). Nazal CPAP'ta surfaktan tedavisi gereken RDS'li prematürelere, endotrakel tüp veya ince bir kataterle trakeaya surfaktan uygulama tekniklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, CPAP ile tedavi süresinde, mekanik ventilasyon ihtiyacında ve mekanik ventilasyon süresi açısından fark tespit edilmemiştir (115). Çalışmamızda endotrakeal entübasyon (ENSURE) ve ince bir katater ile trakeaya surfaktan (LISA) uyguladığımız prematüre bebekleri mekanik ventilasyonda kalış sürelerine göre değerlendirdik. Grup II'de mekanik ventilasyonda kalış süresi Grup I'e göre daha az olduğunu kaydettik. Fakat bu istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.44). Nazal CPAP'da kalma sürelerini değerlendirdiğimizde iki grup arasında fark yoktu (p=0.53).

Sürekli pozitif havayolu basıncı, RDS tedavisinde etkili ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kabul edilmektedir (116). Erken CPAP kullanımı, RDS'nin ilerlemesini önlemekte ve surfaktan ihtiyacını da azaltmaktadır (117). Yapılan başka bir çalışmada, ENSURE VE LISA tekrarlayan surfaktan gereksinimi açısından değerlendirilmiş. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. O_2 ihtiyacı süresi değerlendirildiğinde, LISA tekniği ile surfaktan alan grupta daha düşük bulunmuştur. Fark istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (115). Mirnia ve arkadaşlarının, ENSURE ile LISA surfaktan uygulama metotlarını karşılaştırdığı çalışamalarında, tekrarlayan surfaktan ihtiyacı ve O_2 tedavi süreleri açısından istatiksel anlam tespit etmemişlerdir

(118). SONSURE çalışmasında, LISA tekniği ile surfaktan tedavisi alan bebeklerin ikinci doz surfaktan ihtiyacı ve O_2 tedavi süresi anlamlı derecede yüksek bulunmuş (114). Bu yükseklik surfaktan uygulama tekniğinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmemesine bağlanabilir. Surfaktan ve tekrarlayan surfaktan ihtiyacı hayati bir öneme sahip olduğu kadar, uygulayan personelin de uygulama teknikleri konusunda eğitime ihtiyacı vardır. Bu nedenle deneyimli personel tarafından uygulanmalıdır. Çalışmamızda LISA yöntemi ile surfaktan tedavisi alan bebeklerdeki ikinci kez surfaktan alma ihtiyaçları ve oksijen ihtiyaç süreleri, ENSURE yöntemine kıyasla daha az olmasına karşın istatiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri; 0.34, 0.41). Çalışmamızda ayrıca tekrarlayan surfaktan ihtiyacı olan bebeklerin takibi sırasında gelişen komplikasyonları değerlendirdik. İkinci doz surfaktan ihtiyacı olan bebeklerde BPD görülme sıklığı daha fazla idi ve istatiksel olarak fark anlamlıydı. Tekrarlayan surfaktan ihtiyacı olan bebeklerin CRIB skorları tek doz surfaktan alan bebeklerin CRIB skorlarından anlamlı derecede yüksekti.

Almanya'da yapılan bazı gözlemsel araştırmaların sonucunda, geçmişe göre daha düşük BPD ve ventilasyon ihtiyacı oranlarına sahip olduğu görülmüştür (109, 111). Bunun sonucunda LISA yöntemi üzerine randomize kontrollü çalışma ihtiyacı doğmuştur. 2007-2010 yılları arasında, çok merkezli ilk randomize kontrollü çalışma (AMV çalışması) gerçekleştirildi. AMV çalışmasında, LISA ile surfaktan tedavisi alan bebeklerde oksijen tedavi gereksinimi ve mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin daha az olduğu tespit edildi. Ayrıca bu çalışmada mortalite ve yan etkiler değerlendirildi. Mortalite ve ciddi yan etkiler (intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, intestinal perforasyon, prematüre retinopatisi)'de bir fark tespit edilmedi. İlginç bir şekilde LISA ile surfaktan tedavisi alan grupta ciddi yan etki oranı daha düşük bulundu (109). AMV çalışması, LISA ile verilen surfaktan tedavisinin iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu göstermektedir. LISA ile surfaktan tedavisi alan grup ile ENSURE ile surfaktan tedavisi alan grupların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, intraventriküler hemoraji, kronik akciğer hastalığı ve mortalite gelişiminde iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Ayrıca çalışmada surfaktan tedavisi uygulama sırasında gelişen yan etkilere bakılmıştır. LISA ile surfaktan uygulanan grupta yan etki sıklığı daha az tespit edilmiştir (115).

Less Invasion Surfactant Administriation surfaktan uygulama metodunun etkinlik ve güvenirliğinin değerlendirildiği bir çok çalışma mevcuttur (59, 109, 111, 112, 119). Bu çalışmaların sonucunda, LISA uygulanan bebeklerde, doğumdan sonra mekanik ventilasyon ihtiyacında ve mekanik ventilasyon süresinde, oksijen tedavi süresi, kronik pulmoner akciğer hastalığı ve mortalite oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir.

AMV çalışmasına benzer olan randomize, kontrollü bir çalışma da 2009-2012 yılları arasında çok merkezli olarak yürütüldü (NINSAPP çalışması). Çalışmanın primer sonucu BPD'siz sağkalım idi. İkincil sonuçları ise BPD'siz sağkalım yüzdesinin fazla, intraventriküler hemoraji, ROP, NEC, mekanik ventilasyon, CPAP ve oksijen ihtiyacı süresinin kontrol grubuna göre az olmasıdır (120). NINSAPP çalışması, LISA'nın geleneksel tedaviyle surfaktan uygulamasına güvenli bir alternatif olduğunu ve aşırı preterm bebeklerin ciddi komplikasyonlar olmadan hayatta kalabileceklerini göstermektedir.

Ülkemizde Kanmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, spontan solunum sırasında LISA surfaktan uygulama tekniğinin etkinliğini, uygulanabilirliğini ve uzun süreli etkilerini ENSURE yöntemi ile karşılaştırdılar. Neonatal morbidite insidansının (PDA, NEC, IVK, ROP) her iki grupta benzer olduğunu gösterdiler. Ancak taburcu olan hastalardaki orta ve ciddi BPD insidansını ENSURE grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit ettiler (113). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde "Take Care" tekniğinin RDS tedavisi için uygun olduğu sonucuna varılan bu çalışmada, LISA'nın ENSURE'dan daha iyi sonuçlara sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızda ENSURE ve LISA teknikleri ile surfaktan alan bebeklerdeki neonatal morbiditeyi karşılaştırdık. Pulmoner hava kaçağı sendromlarından olan pnömotoraks, LISA'da daha fazla tespit edildi fakat istatiksel anlamlı değildi (p=0.36). Ayrıca pulmoner hemoraji gelişimi açısından değerlendirdiğimizde, LISA yöntemi ile surfaktan uygulanan grupta sadece bir bebekte komplikasyon gelişti. İstatiksel fark tespit edilmedi (p=0.34). LISA yönteminde pulmoner komplikasyon gelişen bebek sayısının fazla olması, bu gruptaki bebeklerin doğum ağırlıklarının

ENSURE'daki bebeklere göre daha düşük olmasına bağlanabillir. Mirnia ve arkadaşlarının ENSURE ve endotrakeal kateter tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, pnömotoraks gelişimi açısından iki grup arasında fark olmadığını göstermişlerdir (120). Metaanaliz çalışmalar LISA tekniği ile surfaktan uygulanan gruplarda daha az pnömotoraks geliştiğini göstermişlerdir (59, 113, 118, 120, 121).

Yapılan metaanaliz çalışmalarda, LISA tekniği ile surfaktan uygulanan bebeklerde intraventriküler hemoraji ve ROP gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde, LISA ve ENSURE grupları arasında intraventriküler hemoraji ve ROP açısından istatiksel anlam tespit etmedik (sırasıyla p değerleri; 0.34;0.21). CRIB skoru yüksek olan bebeklerde gelişen BPD ve ROP komplikasyon riskleri anlamlı düzeyde daha yüksekti. Cinsiyete göre BPD ve ROP gelişme riskini değerlendirdiğimizde ise farklılık tespit etmedik.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda poraktant tedavisi ile tekrarlayan surfaktan tedavisi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Fakat istatiksel bir anlam tespit etmedik. Grup I ve II'de poraktant tedavisi alan bebeklerdeki komplikasyonlar ve risk faktörlerini değerlendirdiğimizde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Poraktant tedavisinin her iki surfaktan uygulama metodunda etkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Grup I hastalarda faklı surfaktan preparatlarının kompliksayon ve risk faktörlerine etkisini kendi aralarında karşılaştırdık. Farklı surfaktan preparatlarının kompliksayon ve risk faktörleri üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığını gördük.

Çalışmamızda grup I ve II'de farklı surfaktan preparatları alan hastaları risk faktörleri ve komplikasyon gelişme durumuna göre karşılaştırdık. Grup I'de beraktant alan hastaların hood ile oksijen sürelerini grup II'de poraktant alan hastalara göre daha az olduğunu bulduk. Yine grup I'de kalfaktant alan bebeklerde hood ile oksijen alma sürelerini grup II'de poraktant alan bebeklere göre daha az olduğunu gördük. Grup I'de böyle bir farklılığın olması surfaktan preparatlarındaki farklılıktan değil de, bu gruptaki bebeklerin doğum kilolarının ve gebelik haftalarının daha fazla olmasından kaynaklanığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ENSURE ve LISA tekniği ile surfaktan tedavisi alan bebeklerin hastanedeki yatış süreleri değerlendirildi. Her iki grup arasında istatiksel fark tespit edilmedi (p=0.59). Grup II'deki bebeklerin gebelik haftaları ve doğum kilolarının Grup I'e göre daha düşük olması, hastanede yatış sürelerinin uzaması bu sonuca neden olabilir. Yapılan bir çalışmada, ENSURE ve LISA yöntemiyle surfaktan uygulanan bebeklerde hastanede yatış süreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında, çalışmamızdakine benzer şekilde, istatiksel fark tespit edilmemiştir (118).

Respiratuar Distres Sendrom tanılı preterm infantlarda LISA tekniği ile surfaktan uygulanan ve entübasyon tekniklerinin karşılaştırıldığı bir metaanaliz çalışması sonucunda, LISA tekniği ile surfaktan tedavisi uygulanması, BPD ve mortalitenin bileşik sonucunu ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığından faydalı bulunmuştur. Ayrıca LISA ile daha düşük pnömotoraks oranları elde edilmiştir. Metaanaliz sonuçlarına göre mortalite ve ya diğer neonatal morbidite sonuçlarında fark tespit edilmemiştir (122). Daha önceden yayınlanan bir derlemede ise BPD ile LISA tekniği arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (123). Çalışmamızda gruplar arasında BPD gelişme açısından anlamlı bir sonuç çıkmamıştır, ancak tekrarlayan surfaktan uygulmasına ihtiyaç gösteren hastalarda BPD gelişme açısından anlamlı artış olduğu görülmüştür.

Çalışmamızla benzer dizayna sahip, LISA ve ENSURE tekniğinin karşılaştırıldığı çalışmalarla, çalışma sonuçlarımızın karşılaştırılması Tablo 12 ve 13'de verilmiştir.

Tablo 26. Benzer çalışma dizaynına sahip çalışmalarla, çalışma sonuçlarımızın karşılaştırılması

	Çalışma sonuçlarımız	Göpel et al [61]	Kanmaz et al[115]	Mirnia et al [120]	Bao et al [123]	Mohammadizadeh et al [117]	Kribs et al [122]
Gebelik haftası	<36 hf	26-28hf	<32hf	27-32hf	28-32hf	<34hf	23-27hf
LISA/ENSURE (n)	49/44	108/112	100/100	66/70	47/43	19/19	107/104
Ortalama Doğum Kilosu (LISA/ENSURE)	1506/1727	975/938	1093/1121	1339/1304	1034/1087	1289/1428	711/674
Mekanik ventilasyon süresi (LISA/ ENSURE)	0.57±2.2/ 0.96±3.29 gün	0(0-3)/ 2(0-5) gün	35.6(0-756)/ 64.1(0-489) saat	25.2±8.7/ 13.44±3.7 saat	6.7(3.5)/ 7.4(%4.3) gün	36±16.9/ 144±109.9 saat	5(0-17)/ 7(2.5-19.5) gün
	P:0.44	P<0.0001	P:0.006	P:0.2	P:0.4	P:0.2	P:0.03

Tablo 27. LISA ve ENSURE tekniklerinin sekonder sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma sonuçlarımız LISA/ENSURE	Göpel et al [61] LISA/ENSURE	Mirnia et al [120] LISA/ENSURE	Bao et al [123] LISA/ENSURE	Mohammadizadeh et al [117] LISA/ENSURE	Kribs et al [122] LISA/ENSURE
Birden fazla surfaktan ihtiyacı	23(%46,9)/ 25(%56,8)	-	25(%37.9)/ 22(%31.4)	8(%17)/ 5(%11.4)	11(%57.9)/ 9(%47.4)	-
	P:0.34		P:0.4	P:0.68	P:0.52	
BPD	11(%22,4)/ 12(%27,3)	8(%8)/ 14(%13)	5(%7.5)/ 5(%7.1)	6(%12.8)/ 6(%14)	4(%21.1)/ 3(%15.8)	14/97(%14.4)/ 23/(%25)
	P:0.59	P:0.268	P:0.9	P:0.87	P:0.99	P:0.04
Pnömotoraks	3(%6,1)/ 1(%2,3)	4(%4)/ ^8(%7)	3(%4.5)/ 4(%5.7)	4(%8.9)/ 3(%7)	-	5/105(%4.8)/ 13/103(%12.6)
	P:0.36	P:0.375	P:0.75	P:0.79		P:0.04
IVH	1(%2)/0	8(%7)/ 6(%5)	13(%19.7)/ 14(%20)	24(%51)/ 21(%47.7)	1(%5.2)/ 1(%5.2)	11(%10.3)/ 23(%22.1)
	P:0.34	P:0.59	P:0.96	P>0.05	P:1	P:0.02
ROP	4(%8,2)/ 1(%2,3)	3(%3)/ 1(%1)	6(%9.1)/ 7(%7.4)	-	-	2(%1.9)/ 7(%6.7)
	P:0.21	P:0.363	P:0.26			P:0.10
CPAP süresi	6,25±7,20/ 6,48±6,22 gün	25(11-38)/ 29(16-41) gün	135±106.8/ 9.35±82.8 saat	10.9(%7.8)/ 12.3(%8.4) gün	84.7±54.3/ 77.8±69.8 saat	-
	P:0.53	P:0.069	P:0.13	P:0.41	P:0.3	
Oksijen tedavi süresi	1,82±4,5/ 1,91±4,45	5(2-32)/ 19(2-42) gün	29.7±216.3/ 26.1±204 saat	20.7(%5.2)/ 22.3(%6.9) gün		-
	P:0.41	P:0.059	P:0.75	P:0.22		
Hastanede kalış süresi	41,53±30,26/ 37,82±27,06 gün	-	32.7±209/ 2±27.04 gün	68.5(%17.3)/ 70.1(%22.5) gün		-
	P:0.59		P:0.11	P:0.7		

LISA tekniği ile surfaktan uygulama tekniğinin akciğer üzerine faydaları birkaç faktörle ilişkili olabilir. Entübasyon ile surfaktan uygulanan teknikte hayvan çalışmalarında da gösterildiği gibi akciğer hasarına neden olabilir (124). LISA tekniği ile surfaktan uygulama esnasında, kesintisiz nazal CPAP desteğinin sürdürülmesine izin vermekte ve sekonder olarak da akciğerde fonksiyonel kapasite kaybı ve atelektazi nedeniyle oluşabilecek akciğer hasarını önlemektedir (125). LISA tekniği ile surfaktan uygulanmasında surfaktanın akciğer dokusunda dağılımı, yenidoğanın kendiliğinden nefes alma çabasına bağlıdır. Tekrarlayan pozitif basınçlı hava uygulanan ENSURE tekniği ile kıyaslandığında, LISA ile surfaktan daha hızlı ulaşmakta ve akciğer dokusu ile bütünleşmektedir (126, 127).

LISA, prematüre bebeklerde surfaktan tedavisi için noninvaziv bir metod ve CPAP başarısızlık oranını azaltmayı amaçlamaktadır. "Tüm hastalar için en uygun yöntemdir" demek mümkün değildir. Çünkü bebeklerin hemen doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyaçları olabilir. Örneğin AMV çalışmasında, bebeklerin yaklaşık %15'inin doğum sonrası bebeklerin stabilizasyonu CPAP'la mümkün olmayıp, entübasyona ihtiyacı oldukları belirtilmektedir (109). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bu bebeklere ilk etapda LISA ile surfaktan uygulamak LISA'nın başarısızlığı ile sonuçlanabilir.

Çalışmalardan da anlaşılacağı üzere, LISA ile surfaktan uygulama metodu spontan solunumu olan bebeklerde uygulanabilir bir yöntem olarak görünmektedir. Entübasyon ve mekanik ventilasyonla takip edilen hastaların LISA yöntemi ile karşılaştırıldığı çalışmalara genel olarak baktığımızda; mortalite, intraventriküler kanama ve pulmoner intersitisyel amfizem, katater grubunda anlamlı derecede düşük (111); Almanya'da 12 merkezin katıldığı, çok merkezli, prospektif çalışmada, LISA tekniğinin kullanıldığı grupta, ilk 72 saat mekanik ventilasyon prevalansının daha az, pulmoner sonlanımlarının daha iyi ve mortalitenin daha az olduğu tespit edilmiştir (109).

Çalışmamızda bebekler uzun dönem etkiler açısından değerlendirilmedi. Fakat yapılan bir çalışma yöntemlerin uzun dönem nörogelişimsel etkileri, erken okul yaşı döneminde değerlendirmiştir. 27 hafta ve altında, LISA ile tedavi edilen 32 be-

bek entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanan 22 bebek ile karşılaştırılmıştır. Her iki grupta minör ve majör anormallikler açısından istatiksel fark izlenmemiştir (128).

Dargaville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada daha az invaziv surfaktan uygulama tekniğini vasküler katater kullanarak uygulamışlardır. Çalışmada vasküler kataterin uygulanabilirliği ve verilen surfaktanın etkinliği değerlendirilmiştir. 25-34 hafta arasındaki 25 bebeğin değerlendirildiği bu çalışmada, uygulanan yöntemin etkin olduğu ve verilen surfaktanın RDS tedavisinde etkin olduğu belirtilmiştir (60). Yine Dargaville ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 25-32 hafta arasındaki 61 bebek, aynı yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. Daha önceki çalışmalarındaki gibi işlemin uygulanabilir ve etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca 25-28 hafta arası bebeklerde yöntemin entübasyon ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir (119).

6. SONUÇ

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen surfaktan uygulanan bebeklerin sık karşılaşılan komplikasyonlardan olan pnömotorks Grup I'de bir hastada, Grup II'de 3 hastada görüldü. Pulmoner hemoraji Grup I'de görülmez iken Grup II'de 1 hastada görüldü. İntraventiküler kanama Grup I'de görülmedi, Grup II'de bir hastada görüldü. Bronkopulmoner displazi Grup I'de 12 hastada, Grup II'de 11 hastada ve prematür retinopatisi Grup I'de bir hastada, Grup II'de 4 hastada görüldü. Çalışmamızda komplikasyonların sık görülmemesi LISA ve ENSURE yöntemlerinin prematür bebeklerde güvenli surfaktan uygulama yöntemleri olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdan da anlaşılacağı gibi prematür bebeklerde surfaktan uygulama sayısı arttıkça bronkopulmoner displazi gelişme riski artmaktadır. Daha az invaziv surfaktan uygulama metotlarının geliştirilmesi komplikasyon gelişime riskini azaltacaktır.

Respiratuar Distres Sendromu literatürde olduğu gibi çalışmamızda da erkek bebeklerde sık görüldü. Ayrıca BPD ve ROP erkeklerde daha fazla görüldü ancak LISA ve ENSURE yöntemleri arasında BPD ve ROP gelişme riski açısından anlamlı fark yoktu.

Her iki grupta poraktant alan bebekler oksijen ihtiyacı, yatış süresi ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit etmedik.

Surfaktan ilk dozu 200 mg/kg ile 100 mg/kg alan bebekler tekrarlayan doz ihtiyacı ve gelişen komplikasyon açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamı bir fark tespit etmedik. Yöntemler arasında birbirlerine üstünlük oluşturacak fark yoktu.

Çalışmamızda görüldüğü gibi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen prematür bebeklerde CRIB skoruna bakıldığında skoru yüksek olan bebeklerde surfaktan ihtiyacının ve geç komplikasyonların anlamlı derecede yüksek olması gebelik izlemlerinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Klasik entübasyon ve mekanik ventilasyon tekniğine göre LISA ve ENSURE tekniği başarılı görünmektedir. Mekanik ventilasyon ihtiyacını, mortalite ve morbiditeyi azalttığı tespit edilmiştir. Uluslararası literatürde ve ülkemizde de ENSURE ve LISA tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamız her iki tekniğin karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmalardan biridir. Çalışmamızda her iki teknikde gelişen komplikasyonlar açısından anlamlı fark kaydetmedik.

Daha az invaziv girişimlerin hedeflendiği prematüre bebeklerde, endotrakeal surfaktan uygulama teknikleri de gündemde kalmaya devam edecektir. Yeni yaklaşımlar, tedavi şekilleri, uygulanabilirlikleri ve daha fazla vakanın değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, Uras N, Demirel N, Kırimi E, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. 2014;27(4):411-5.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. 2017;111(2):107-25.
3. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB, et al. Surfactant need by gestation for very preterm babies initiated on early nasal CPAP: a Danish observational multicentre study of 6,628 infants born 2000-2013. 2017;111(4):331-6.
4. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. 2012;29(02):95-100.
5. Seger N, Soll RJCDoSR. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. 2009(2).
6. Klaus MH, Clements JA, Havel RJJPotNAoSotUSoA. Composition of surface-active material isolated from beef lung. 1961;47(11):1858.
7. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe TJTL. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. 1980;315(8159):55-9.
8. Brew N, Hooper SB, Allison BJ, Wallace MJ, Harding RJAJoP-LC, Physiology M. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. 2011;301(6):L917-L26.
9. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AAJP-EE. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? 2004;114(3):697-702.
10. Polin RA, Sahni R, editors. Newer experience with CPAP. Seminars in Neonatology; 2002: Elsevier.
11. Kliegman R, Stanton B, Geme JJE, Saunders. Clinical manifestations of transplacental intrauterine infection. Nelson textbook of pediatrics. 2011;12(6):103.

12. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. 2012;379(9832):2162-72.
13. Prematüre ve Sorunlarına Genel BakıĢ. Hayata Prematüre BaĢlayanlar.(Ed.OkumuĢ N.). 2012; 1:13-20.
14. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: Final Data for 2015. Natl Vital Rep 2017. https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr66/nvsr66_01.pdf
15. Ward RM, Beachy JCJBAIJoO, Gynaecology. Neonatal complications following preterm birth. 2003;110:8-16.
16. Hathaway, Jessie R. Groothuis Prematüre Baby: CURRENT Diagnosis & Treatment:Pediatrics, 19th Edition:71-85.
17. 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.
18. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye‟de yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde mortalite 2005. 2006; 4:10-14.
19. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. 2007;196(2):147.
20. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. JAMA 1959; 97(5, Part 1):517-23.
21. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi. 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. 2010;126(3):443.
23. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. 2010;304(4):419.
24. Gomella T L. Neonatology. 5Th Ed, USA : Appleton & Lange, 2004; 524-553 .

25. Jobe AH. Lung Development and maturation. In: Neonatal-Perinatal Medicine, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St Louis 2010. Vol 2, p.1075.
26. Frank L, Sosenko RIJTJop. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. 1987;110(1):9-14.
27. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JAJNEJoM. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. 2001;344(8):573-9.
28. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean MJNEJoM. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. 2004;350(13):1296-303.
29. Wert SE, Whitsett JA, Nogee LMJP, Pathology D. Genetic disorders of surfactant dysfunction. 2009;12(4):253-74.
30. Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. Clin Perinatol 2001; 28:655.
31. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TEJArom. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. 2010;61:105-19.
32. Verlato G, Cogo PE, Balzani M, Gucciardi A, Burattini I, De Benedictis F, et al. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. 2008;122(1):102-8.
33. Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck LJAjoo, gynecology. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. 1976;125(5):613-7.
34. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RDJJoAP. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. 1997;83(4):1307-17.
35. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BAJTJop. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. 2001;139(4):478-86.
36. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. 2001;164(3):494-8.

37. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson SJP. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. 2006;117(2):448-54.
38. Nitta K, Kobayashi TJRp. Impairment of surfactant activity and ventilation by proteins in lung edema fluid. 1994;95(1):43-51.
39. Smith DE, Otulakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E, O'BRODOVICH HMJA-JoR, et al. Epithelial Na+ channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. 2000;161(4):1322-31.
40. Helve O, Pitkänen OM, Andersson S, O'Brodovich H, Kirjavainen T, Otulakowski GJP. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. 2004;113(5):1267-72.
41. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow JJN. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. 2008;94(3):190-6.
42. Edberg K, Sandberg K, Silberberg A, Ekström-Jodal B, Hjalmarson OJPr. Lung volume, gas mixing, and mechanics of breathing in mechanically ventilated very low birth weight infants with idiopathic respiratory distress syndrome. 1991;30(5):496.
43. NELSON NM, PROD'HOM LS, CHERRY RB, et al. Pulmonary function in the newborn infant. II. Perfusion--estimation by analysis of the arterial-alveolar carbon dioxide difference. Pediatrics 1962; 30:975.
44. Goldsmith J, Karotkin E. Assisted Ventilation of the Neonate, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2003.
45. Yigit S. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonataloji Dernegi. Neonataloji. Ankara.Ofset yayıncılık, 2004; 439-443.
46. 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.
47. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Respiratory Distress Syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics 19th editon W.B. Saunders Company, 2011; 578-580.
48. Bland R. The respiratory system. In:Rudolph A. Rudolph‟s Pediatrics. 20th Ed. Connecticut. A Simon & Schuster, 1996; 1597-1617.

49. Gross I. Respiratory system. In:Mc Millan J. Oski‟s Pediatrics. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 249-269.
50. Saugstad ODJN. Delivery room management of term and preterm newly born infants. 2015;107(4):365-71.
51. Oygür N, Önal EE, Zenciroğlu AJTPA. Türk Neonatoloji Derneği ulusal doğum salonu yönetimi rehberi. 2018;53(Supp: 1):3-17.
52. Ardell S, Pfister RH, Soll RJCDoSR. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. 2015(8).
53. Ricci F, Murgia X, Razzetti R, Pelizzi N, Salomone FJPr. In vitro and in vivo comparison between poractant alfa and the new generation synthetic surfactant CHF5633. 2017;81(2):369.
54. Group TOCJTL. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant—the judgment of OSIRIS. 1992;340(8832):1363-9.
55. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD001456.
56. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MXJCDoSR. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. 2015(12).
57. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD000510.
58. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene JJJ. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. 2016;316(6):611-24.
59. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. 2011;378(9803):1627-34.

60. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AGJAoDiC-F, Edition N. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. 2011;96(4):F243-F8.
61. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan RJPr. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. 2017;81(1-2):240.
62. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). 2014;165(2):240-9. e4.
63. Henderson-Smart DJ, De Paoli AGJCDoSR. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. 2010(12).
64. McPherson C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TEJPr. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. 2015;78(2):198.
65. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. 2012;307(3):275-82.
66. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJJTl. Neonatal sepsis. 2017;390(10104):1770-80.
67. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FHJTL. Advances in nutrition of the newborn infant. 2017;389(10079):1660-8.
68. Suresh GK, Soll RFJJop. Overview of surfactant replacement trials. 2005;25(S2):S40.
69. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, Walsh WF, Markham MH, Whitney GM, et al. Endotracheal intubation in neonates: a prospective study of adverse safety events in 162 infants. 2016;168:62-6. e6.
70. Ratner I, Whitfield JJAJoDoC. Acquired subglottic stenosis in the very-low-birth-weight infant. 1983;137(1):40-3.
71. Bancalari E, Claure N, editors. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. Seminars in perinatology; 2006: Elsevier.
72. 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. 2005;116(6):1353-60.

73. Davis P. Thorpe G, Roberts K, Schmidt R, Doyle B, Kirpalani LW, TIPP H investigators. Evalating “old” definitions for the “new” bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. 2002; 140:555-560.
74. Whitfield MF, Grunau RVE, Holsti LJAoDiC-F, Edition N. Extremely premature (⩽ 800 g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. 1997;77(2):F85-F90.
75. Çoban A. Kronik akciger hastalıgı. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds) Pediatri, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 380-2.
76. Jobe AH, Bancalari EJAjor, medicine cc. Bronchopulmonary dysplasia. 2001;163(7):1723-9.
77. McNamara JA,Tasman WS. Rethinopathy 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.
78. Sira IB, Nissenkorn I, Kremer IJSoo. Retinopathy of prematurity. 1988;33(1):1-16.
79. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. 2005;115(5):e518-e25.
80. Seiberth V, Linderkamp OJO. Risk factors in retinopathy of prematurity. 2000;214(2):131-5.
81. Hagadorn J, Richardson D, Schmid C, Cole CJJoP. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. 2007;27(8):502.
82. Kaempf J, Kaempf A, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier GJJoP. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. 2011;31(4):251.
83. Sjöström ES, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf MJAoDiC-F, et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. 2016;101(2):F108-F13.

84. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991.
85. Pediatrics AAoPJ. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2018; 142 (6): e20183061. 2019;143(3):e20183810.
86. Sankar MJ, Sankar J, Chandra PJCDoSR. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. 2018(1).
87. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, Contant Jr CF, Steinkuller PGJJoAAfPO, Strabismus. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. 1999;3(4):234-40.
88. 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.
89. Shalak L, Perlman JMJCip. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. 2002;29(4):745-63.
90. Soll R, Blanco FJCDoSR. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. 2001(2).
91. Merenstein GB, Dougherty K, Lewis AJTJop. Early detection of pneumothorax by oscilloscope monitor in the newborn infant. 1972;80(1):98-101.
92. Morrow III G, Hope JW, Boggs Jr TRJTJop. Pneumomediastinum, a silent lesion in the newborn. 1967;70(4):554-60.
93. Lerman-Sagie T, Davidson S, Wielunsky EJApH. Pulmonary interstitial emphysema in low birth weight infants: characteristics of survivors. 1990;30(3-4):383-9.
94. Cools B, Plaskie K, Van de Vijver K, Suys BJR. Unsuccessful resuscitation of a preterm infant due to a pneumothorax and a masked tension pneumopericardium. 2008;78(2):236-9.

95. Hillman NH, Kallapur SG, Pillow JJ, et al. Airway injury from initiating ventilation in preterm sheep. Pediatr Res 2010;67:60–5.
96. Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, et al. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. J Pediatr 2008;153:741–5.
97. Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362:1970-9.
98. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008;358:700-8.
99. Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. Chest 2007;131:1577-82.
100. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. Neonatology 2013;103:353–68.
101. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f5980. . Review. Erratum in: BMJ. 2014;348:g58.
102. Fischer HS, Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. Pediatrics 2013;132:e1351–60.
103. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally invasive surfactant therapy: an update. Neoreviews 2014;15:e275–85.
104. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. Neonatology 2012;101:337–44.
105. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, et al. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. Am J Perinatol 2013;30:201–6. .
106. Shah S. Exogenous surfactant: Intubated present, nebulized future? World J Pediatr 2011;7:11-5.

107. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD008311.
108. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. J Perinatol 2004;24:360-5.
109. Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: First multi-center data. Klin Padiatr 2010;222:13-7.
110. Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, Eifinger F, Welzing L, Stützer H, et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants – a single centre four year experience. Acta Paediatr 2008;97:293-8.
111. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: Feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age </=27 weeks). Paediatr Anaesth 2007;17:364-9.
112. Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. Acta Paediatr 2012;101:1232-9.
113. Kanmaz G, Erdeve O, Canpolat E, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: a randomized controlled trial.Pediatrics 2013;131:e502.
114. Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Instillation of surfactant by tracheal catheterization with an orogastric tube versus standard INSURE technique: a prospective observational study. Acta Paediatr 2014;103:e229–33.
115. Mohammadizadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia ARJJoripp. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. 2015;4(1):31.

116. Kandraju H, Murki S, Subramanian S, Gaddam P, Deorari A, Kumar PJN. Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. 2013;103(2):148-54.
117. Bohlin K. RDSeCPAP or surfactant or both. Acta Paediatr Suppl 2012;101:24e8.
118. Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini MB, Sadeghnia A, Balila M, Ghojazadeh MJMJoIWAoS. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with InSurE. 2013;109(1007):1-6.
119. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F122-6. .
120. Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2015;169:723–30.
121. Bao Y, Zhang G, Wu M, et al. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. BMC Pediatr 2015;15:21.
122. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar MJAoDiC-F, Edition N. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2017;102(1):F17-F23.
123. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. JAMA Pediatr 2014;168:901–8.
124. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. Pediatr Res 1997;42:348–55.
125. Sinclair SE, Chi E, Lin HI, et al. Positive end-expiratory pressure alters the severity and spatial heterogeneity of ventilator-induced lung injury: an argument for cyclical airway collapse. J Crit Care 2009;24:206–11.

126. Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. Neonatology 2012;101:326–36.
127. Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C, et al. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. Pediatr Res 2005;57:624–30.
128. Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants ≤ 27 weeks. Acta Paediatr. 2011;100:352-9.