

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU BEBEKLERİN
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yasemin ÇOBAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erdal TAŞKIN**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erdal TAŞKIN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam; Yenidoğan Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Erdal Taşkın'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, yetişmemde katkıları olan tüm hocalarıma, bu süreçte bana destek olan asistan arkadaşlarıma, yan dal uzmanlığı eğitimi gören ağabeylerime ve ablalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma,

Tezimin yazımı süresinde ve istatistiklerinin yapılanmasındaki desteğinden dolayı Doç.Dr. Ömer Çoban'a,

Çalışmaya katılan tüm çocuk ve ailelerine,

Tüm eğitim sürecim boyunca hep bana destek olan, maddi ve manevi her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Yasemin ÇOBAN

ÖZET

Respiratuvar distresli yenidoğanlarda başlıca tedavi entübe edilip sürfaktan verilmesi ve mekanik ventilatör desteğinin sağlanmasıdır. Bu yaklaşım hayat kurtarıcı olsa da entübasyonun ve mekanik ventilatörün komplikasyonlarına bağlı sekeller ve hatta ölümler önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada; RDS'li bebeklerde yeni geliştirilen ve daha az invaziv sürfaktan uygulama yöntemlerinin (ince kateter yöntemi, INSURE) etkinliğini değerlendirmesi ve bu yöntemlerin birbiriyle karşılaştırılması amaçlandı.

Araştırma, gestasyon haftası >24 ve <34 olan spontan soluyup, sürfaktan ihtiyacı olan yenidoğanlarda yapıldı. Spontan soluyan ve sürfaktan ihtiyacı olan 685-2100 gr arasında 15 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara nazal CPAP'ta iken 200mg/kg/doz dan proktant alfa uygulandı. Hastaların 7'sine ince kateter yöntemi, 8'ine ise INSURE yöntemi ile sürfaktan uygulandı. Hastaların doğum şekli, kilo, cinsiyeti, prenatal öyküleri, steroid kullanımları, APGAR skorları ve hasta taburcu edilinceye kadar tüm veriler kaydedildi. Minimal invaziv sürfaktan tedavisi uygulanan grupta %71 (5/7), INSURE uygulanan grupta %87,5 (7/8) 3-4 dakika süren desaturasyon ve bradikardi gözlemlendi. INSURE grubunda 8 hastanın 4'ünde bradikardi gözlemlendi ve pozitif basınçlı ventilasyona ihtiyaç duyuldu. Entübasyon-Süpfaktan-Ekstübasyon grubundan 3 hasta hayatını kaybetti; 15 hastanın birinde, ROP gelişti ve bu hasta da INSURE uygulanan gruptaydı. Gruplar arasında, MV'de kalış süresi ve mortalitede istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.01$). Hastanede kalış süresi ve O_2 ihtiyaç süreleri arasında farklılığın olmadığı belirlendi ($P<0.05$). İnce kateter yönteminde mekanik ventilatörde kalış süresi ve mortalite oranları daha düşük olarak belirlendi ($p<0.05$).

Sonuç olarak; spontan soluyan ve sürfaktan ihtiyacı olan prematüre bebekler sürfaktan tedavisi için entübe edilmesine gerek yoktur. Uygulanan her iki yöntem sürfaktan verilmesi açısından uygundur. Bu çalışmada entübe edilmeden sürfaktan uygulama metotları içerisinde, hasta sonuçları açısından en uygun ve başarılı metotun ince kateter yöntemi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Respiratuvar Distres Sendromu, sürfaktan, komplikasyon, verilmiş yöntemi, CPAP

ABSTRACT

EVALUATION OF RESULTS IN NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Surfactant is usually given to mechanically ventilated preterm infant via an endotracheal tube to treat respiratory distress syndrome. Even if this approach is life saving method, mechanical ventilation and intubation are risk factors for mortality and morbidity. This study was conducted to evaluate and compare the effectiveness of new developed minimal invasive methods of surfactant administration (thin catheter method by using magill forceps, INSURE)

The research has been performed on spontaneously breathing infants, whose gestational age was >24 and <34 weeks and since May 2013. The research was conducted on 15 patients between 685-2100 gr weights, needed surfactant administration. Poractant alpha, dosed 200 mg/kg was administered to the patients on spontaneous breathing with continuous positive airway pressure support. 7 of 15 patients were administrated surfactant by using thin catheter whereas 8 of them were recieved by INSURE method. The groups were defined randomly. The data, regarding the delivery method, birth weight, gender, prenatal history, usage of steroids, APGAR scores and the other data, obtained from the patients until hospital discharge, were recorded. Desaturation and bradycardia for 3-4 minutes were observed in %71 (5/7) of MIST and %87,5 (7/8) of INSURE ones. Bradycardia was observed in 4 of 8 patients from INSURE group and positive ventilation was needed. From INSURE group, 3 patients dead; one of 15 had ROP and this patient was from INSURE group. No difference was found among groups, regarding O₂ required duration and days of hospital stay ($p<0,05$). The thin catheter group had significantly fewer median days on mechanical ventilation and lower rate of mortality ($p<0.05$).

As a result; when there was no need for mechanic ventilation, intubation for surfactant administration was determined not to be necessary, in the present study. The thin catheter method was observed to be the best way for surfactant administration among the methods without intubation.

Key Word: Respiratory distress syndrome, surfactant, complication, new method, CPAP

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Respiratuar Distres Sendromu	2
1.1.1.1 Respiratuar Distres Sendromunun Tanımı	2
1.1.1.2. Respiratuar Distres Sendromunun İnsidansı	3
1.1.1.3. Respiratuar Distres Sendromunun Patofizyolojisi	3
1.1.1.4. Respiratuar Distres Sendromu Risk Faktörleri	6
1.1.1.4.1. Prematürelilik	6
1.1.1.4.2. Cinsiyet	6
1.1.1.4.3. Irk	6
1.1.1.4.4. Çoğul gebelik	6
1.1.1.4.5. Sezaryen	7
1.1.1.4.6. Maternal diyabet	7
1.1.1.4.7. Gebeliğin intrahepatik kolestazi	7
1.1.1.4.8. Genetik predispozisyon	7
1.1.1.4.9. Diğer risk faktörleri	7
1.1.1.5. Respiratuar Distres Sendromunun Klinik Bulguları	8
1.1.1.6. Respiratuar Distres Sendromunun Laboratuar Bulguları	9
1.1.1.7. Respiratuar Distres Sendromunun Radyolojik Bulguları	9
1.1.1.8. Respiratuar Distres Sendromunun Ayırıcı Tanısı	11
1.1.1.9. Respiratuar Distres Sendromunun Komplikasyonları	11

1.1.1.9.1. Havayolu	11
1.1.1.9.2. Akciğer	12
1.1.1.9.2.1. Ventilatör ilişkili pnömoni	12
1.1.1.9.2.2. Hava Kaçakları	13
1.1.1.9.2.3. Kronik Akciğer Hasarı(Bronkopulmoner Displazi)	15
1.1.1.9.3. Patent Duktus Arteriosus	17
1.1.1.9.4. İntraventrikuler Kanama ve Periventrikuler Lökomalazi	18
1.1.1.9.5. Prematüre Retinopatisi	19
1.1.1.10. Respiratuar Distres Sendromunun Tedavisi	20
1.1.1.10.1. Respiratuar Distres Sendromundan Korunma	20
1.1.1.10.2. Genel destek tedavisi	21
1.1.1.10.3. Mekanik Ventilatör Desteği	24
1.1.1.10.3.1. Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon	24
1.1.1.10.3.2. HFOV (Yüksek Frekans Salınımlı Ventilasyon)	25
1.1.1.10.3.3.CPAP (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı)	26
1.1.1.10.4. Kafein Tedavisi	27
1.1.1.10.5. Permisif Hiperkarbi	27
1.1.1.10.6. Sürfaktan Tedavisi	28
1.1.1.10.6.1. Sürfaktan Uygulama Zamanı	28
1.1.1.10.6.1.1. Profilaktik tedavi	28
1.1.1.10.6.1.2. Kurtarma tedavisi	29
1.1.1.10.6.2. Sürfaktan Uygulama Şekilleri	30
1.1.1.10.6.2.1. Geleneksel (Klasik) Yöntem	30
1.1.1.10.6.2.2. INSURE (Entübasyon–Sürfaktan-Ekstübasyon) Yöntemi	31
1.1.1.10.6.2.3. İnce Kateter İle Sürfaktan Tedavisi	35
1.1.1.10.6.2.4.Nebülizasyon Yöntemi	37
2. GEREÇ ve YÖNTEM	39
2.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşturulması	39
2.2. Sürfaktan Tedavisi	39
2.2.1. İNSURE yöntemi	40
2.2.2. İnce kateter yöntemi	41

2.3. Hastaların İzlemi	41
2.4. Verilerin Toplanması	42
2.5. İstatistik Analiz	43
3. BULGULAR	44
4. TARTIŞMA	52
5. KAYNAKLAR	61
6. EKLER	73
7. ÖZGEÇMİŞ	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Silverman-Anderson Skoru	9
Tablo 2. Downes skoru	9
Tablo 3. Kronik akciğer hastalığının derecelendirilmesinde kullanılan kriterler	16
Tablo 4. Doğumdaki gestasyonel yaşa göre ilk göz muayene zamanı	20
Tablo 5. Hastaların antenatal ve natal özellikleri.	45
Tablo 6. Uygulama esnasında desaturasyon miktarları	45
Tablo 7. Grupların zaman ile FiO ₂ ve kan gazı düzeyleri.	46
Tablo 8. Gruplar arasında mekanik ventilatör ihtiyacı, oksijen tedavi süreleri ve hastanede kalış süreleri	49
Tablo 9. Gruplara göre komplikasyonlar ve mortalite oranları	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gruplar arasında zaman içindeki FiO ₂ değerindeki değişim	47
Şekil 2. Gruplar arasında zaman ile pH arasındaki değişim	48
Şekil 3. Gruplar arasında zaman ile PaCO ₂ arasındaki değişim	48
Şekil 4. Gruplar arasında zaman ile PaO ₂ arasındaki ilişki	49

KISALTMALAR LİSTESİ

BPD	: Bronkopulmoner Displazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C/S	: Cesarean Section(Sezeryan doğum)
ECMO	: Ekstra Korporal Membran Oksijenizasyonu
EKO	: Ekokardiyografi
FİO₂	: Fraksiyone İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu
GBS	: Grup B Streptokok
HFOV	: Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon
INSURE	: Intubation-Surfactant-Reextubation(Entübasyon-Süfaktan-Ekstübasyon)
IPPV	: İntermittan Pozitif Basıncı Ventilasyon
IVK	: İnvaziv İntraventriküler Kanama
MIST	: Minimal İnvaziv Süfaktan Tedavisi
MV	: Mekanik Ventilatör
NCPAP	: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
NIPPV	: Nazal Aralıklı Pozitif Basıncı Ventilasyon
NIRS	: Near infrared spektroskopi
PaCO₂	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PEEP	: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PIP	: Tepe İspiratuar Basıncı
PİA	: Pulmoner İnterstisyel Amfizem
RDS	: Respiratuar Distres Sendrom
ROP	: Premature Retinopatisi
SP-A	: Süfaktan protein-A
SP-B	: Süfaktan protein-B
SP-C	: Süfaktan protein-C
USG	: Ultrasonografi
VIP	: Ventilatör ilişkili pnomoni

1. GİRİŞ

Respiratuar distres sendromu prematüre bebeklerde görülen ve esas olarak surfaktan eksikliği nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Gestasyonel yaşın küçüklüğü ve düşük doğum ağırlığı ile RDS riski artmaktadır. Son dönemde ise elektif sezaryan artmasıyla birlikte RDS insidansında artış görülmeye başlanmıştır. Prematüre bebeklerin morbidite ve mortalitesinden sorumlu en yaygın nedendir (1). Nitekim son dönemde çok immature bebekler yaşamaya başlamış ve RDS ye sekonder komplikasyonlar belirgin bir şekilde görülmeye başlanmıştır. Bu komplikasyonların en önemlileri BPD, IVK, PDA, ROP, sepsis ve pulmoner kanamadır. Bu nedenle RDS' ye yaklaşım, tedavi aşamasında sürekli yeni çalışmalar yapılmaktadır (1).

Son 25 yılda eksojen surfaktan tedavisi yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (2). Literatürler erken veya profilaktik surfaktan uygulamasının geç (kurtarma) tedavisinden daha faydalı olduğunu göstermektedir. Bu standart bir uygulama olmuştur ve RDS riskli prematüre bebekler sıklıkla ilk stabilizasyon esnasında 28 gebelik haftasından küçük premtüreler doğum odasında dahi profilaktik surfaktan almaktadırlar (3). Bununla birlikte bu yaklaşım invazivdir, çünkü surfaktan uygulaması için endotrakeal entübasyon gerekir.

Entübasyon esnasında ve bolus surfaktan esnasında oluşan bradikardi, hipoksi ve hipotansiyon içeren surfaktan uygulamasının komplikasyonları ve non-invaziv solunum desteğine olan ilgi surfaktan replasman tedavisinin alternatif formlarını araştırma ihtiyacını ortaya koymuştur (1). Bu nedenle erken CPAP kullanılarak bebeğin stabilizasyonu için non invaziv yaklaşımlara ait yayınlar artmış ve rutin surfaktan verilmesi sorgulanmaya başlanmıştır (4). Aynı dönemde Verder ve ark. (5) yeni bir yaklaşım olan INSURE (entübasyon-surfaktan uygulaması ve ekstübasyon) denemişlerdir. Böylece surfaktan uygulamasının faydalarını sağlamak ve devam eden mekanik ventilasyonda ortadan kaldırmak amaçlanmıştır. Ancak bununla birlikte yine hasta entübe edilmiş olacak ve entübasyon esnasında glottise ve hava yollarına travma potansiyeli olacaktı. Ayrıca bolus surfaktan uygulama esnasında da pozitif basınçlı ventilasyon uygulanacak böylece akciğer volutravma ve barotravmaya yine maruz kalacaktı.

Bunun üzerine hem trakeal entübasyonun komplikasyonlarından kaçınmak hem de yetersiz olan surfaktanı uygulamak amacıyla; klinisyenler farklı surfaktan

tedavi metotları geliştirmişlerdir. Genel olarak minimal invaziv surfaktan tedavisi olarak isimlendirilen ve trakeal entübasyon olmaksızın mekanik ventilatörde nazal CPAP'tayken surfaktanın verildiği çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Bu tür stratejiler; preterm doğum esnasında spontan membran rüptürü sonrası amniyotik kavite içine servikal kanal içerisinden steril bir şekilde fiberoskop ile kateter ilerletip bebeğin ağzına surfaktan uygulaması (6), bebek doğarken, omuzların doğumundan önce, nazofarinksin aspire edilmesini takiben nazofarinks içerisine surfaktan verilmesi (7), ince kateter uygulaması (8-12), nebül surfaktan uygulaması (13, 14) gibi yöntemler denenmiştir.

Bu yöntemler arasında en fazla ince kateter yöntemine klinisyenler yönelmiş bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Genellikle ince kateter yöntemi klasik yöntem (entübasyon ile surfaktan uygulanımı) ile karşılaştırılmıştır. INSURE yönteminde bile entübasyon zorluğundan bahsedilirken (15), aşına olunmayan bir forceps ile (veya forcepssiz) ince yumuşak bir kateterin trakeaya yerleştirilmesi alışkanlık ve beceri gerektirmektedir.

Burada yapılan çalışmada; 34 haftanın altı aşık RDS'li infantlar üzerinde ince kateter ve INSURE yöntemi değerlendirildi. İnce kateter yöntemi ile INSURE yönteminin; yöntemin iyileştirilmesi, işlem esnasında oluşabilen komplikasyonlar, mekanik ventilatör başarısı, tedaviye cevap başarısı ve RDS'na sekonder komplikasyonlar açısından karşılaştırılması planlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Respiratuar Distres Sendromu

1.1.1.1 Respiratuar Distres Sendromunun Tanımı

Respiratuar Distres Sendromu, daha önceden hyalen membran hastalığı veya surfaktan eksikliği sendromu olarak da isimlendirilmekteydi. Bu durum prematüre doğumların en yaygın morbidite ve mortalite nedenidir. Respiratuar distres sendromu genel olarak bir hastalık değil erken doğum ile ilişkili bir gelişim bozukluğudur. Respiratuar distres sendromu akciğerlerde surfaktan üretimi ve fonksiyonundaki gelişimsel yetersizliğin yanı sıra yapısal immaturite nedeniyle gelişir. Surfaktan proteinlerinin genetik bozuklukları da RDS nedeni olabilir.

Respiratuar distres sendromu doğumda veya doğumdan sonraki ilk birkaç saat içerisinde görülen takipne, inleme, retraksiyon ve siyanozun görüldüğü, giderek oksijen ihtiyacının arttığı tanısının klinik olarak konduğu bir durumdur (16).

1.1.1.2. Respiratuar Distres Sendromunun İnsidansı

Respiratuar distres sendromunun insidansı, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Tüm yenidoğanların %1'ini etkilemektedir. Yirmi sekiz haftanın altındaki yenidoğanlardaki insidansı %60-80, 32-36 hafta arasındaki infantlarda %15-30, 37 haftanın üzerinde ise oldukça düşük oranda görülmektedir. RDS insidansı; diyabetli annelerde, çoklu doğumlarda, zor doğum, C/S doğum, asfiksi, soğuk stresi, daha önceden RDS'li bebek doğuran anne hikâyesi ile artmaktadır. Ayrıca beyaz ırk ve erkek yenidoğanda RDS riski yüksektir. Kronik ya da gestasyonel hipertansiyon varlığında, maternal eroin kullanımında, uzamış membran rüptüründe ve antenatal steroid profilaksisinde ise RDS insidansı azalmaktadır (17).

1.1.1.3. Respiratuar Distres Sendromunun Patofizyolojisi

Respiratuar distres sendrom (RDS); prematür bebeklerin surfaktan eksikliği, immatür havayolları ve akciğer parankimi ile karakterize bir hastalıktır. Surfaktan eksikliği nedeniyle alveolde yüzey gerilimi azalır, akciğerde atelektazik alanlar oluşur ve gerekli olan fonksiyonel reziduel kapasite oluşturulamaz (18).

Surfaktan %90 fosfolipid ve %10 proteinden oluşur. Fosfatidilkolin içerisinde esas fosfolipid sınıfıdır ve bunun en yaygın grubu ise dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC)'dir. DPPC'den olan tek katlı yapı ekspirasyon esnasında alveolar yüzey gerilimini neredeyse sıfır düzeyine getirir, böylece alveolar kollaps önlenir (19). Bununla birlikte bir sonraki alveoler inflasyon için gereken basıncı azaltır ve normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlar.

Surfaktan protein A, B, C ve D ise şu ana kadar tanımlanmış olan surfaktanın yapısındaki anahtar proteinlerdir. Surfaktanın küçük bir kısmını oluşturmasına rağmen bu proteinler surfaktanın stabilizasyonu ve fonksiyonu açısından oldukça önemlidir. Bu proteinler olmaksızın, DPPC tek başına olsaydı ekspirasyon esnasında yarı kristal bir yapı haline gelirdi (20). Surfaktan protein A (SP-A) ve Surfaktan protein D (SP-D) akciğer savunma sisteminde (host defence) rol alan büyük hidrofilik lektin proteinlerdir. Kalsiyum bağımlı katmana apoptotik hücrelerin

bağlanmasıyla, SP-A ve SP-D molekülleri alveolar makrofajları reaktif oksijen ve nitrojen artıklarıyla aktive eder (21). Ayrıca sekretuar lökoproteaz inhibitörleri (SLP1)'ni de upregüle eder (22). SLP1 matriks metalloproteinazların azalmasına engeller ve proteolitik aktiviteyi sağlayarak antijen apoptozuna neden olur. SP-A tip 2 pnömositlerden nötrofil kemotaktik faktörlerin salınımını düzenler. SP-A ve SP-D eksikliği oluşturulan hayvan çalışmalarında bu bulgular desteklenmiştir (23).

Surfaktan protein B, SP-C ile birlikte, DPPC'nin polar yüzey aktif tabakasını oluşturur. Böylece yüzey gerilimi azalır ve alveol yapısı korunmuş olur. SP-B surfaktanın maturasyonu için daha önemlidir. SP-B gen ekspresyonu 24. gestasyonel haftada başlamakta ve 30. haftada tam olarak maturasyonu sağlanmaktadır (24). Bu proteinin yüksek hidrofobik düzeyi diğer moleküllerle sıkı bağlar oluşturmasını sağlamaktadır (25). SP-B ve SP-C ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda sağlam stabil tabakanın oluşmasını sağlayan yapının SP-B olduğu anlaşılmıştır (26, 27). SP-B geni hasarlandırılmış rat deneylerinde fonksiyonu bozuk surfaktan olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda, SP-B'nin antimikrobiyal özellikleri de saptanmıştır (28).

Respiratuar distres sendromunda akciğerlerde yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir. Ekspirasyon sonunda, alveoller kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk artar ve solunum işi çok artar. Alveoler ventilasyonu sürdürüebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakikada ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır. Özellikle mekanik ventilasyon yapılan bebeklerde akciğerlerde atelektazi ile aşırı havalanan alanlar birlikte bulunabilir ve bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine, sağdan-sola intrapulmoner şantlara neden olabilir. Bu durum gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olur. Persistan hipoksemi, metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açar. Bu nedenle ağır RDS'de miks metabolik ve respiratuar asidoz görülür. Gelişen asidoz, surfaktan üretimini daha da azaltır, pulmoner hipertansiyona yol açar. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara

neden olur ve bu artmış solunum işinin en belirgin göstergesidir. Prematüre bebeklerin çoğunluğu düşük surfaktan rezervleri ile doğar. Akut akciğer zedelenmesinin erken evrelerinde alveollere sızan proteinler bu az miktardaki surfaktanın da inhibe olmasına neden olur. Hipoksemi ve asidoz da surfaktan sentezini ve fonksiyonunu etkiler. Bunun yanında çok prematüre bebeklerde (24-25 hafta) alveol veya terminal bronşiol ile en yakın kapiller damar arasındaki mesafe uzundur ve bu yapısal özellik diffüzyon bariyerini arttırarak akciğerden kana oksijen transportunu olumsuz etkiler. Surfaktan normal akciğer fonksiyonları için gerekli olurken, preterm bebekte normal gaz değişimini sağlamak için yeterli değildir. Preterm bebekte surfaktan eksikliğini alveolarizasyon, havayolu gelişimi ve pulmoner vaskülaritenin gelişimi gibi akciğer gelişiminin diğer problemlerinden ayırmak kolay değildir. Prematüre doğan bebeklerde surfaktan eksikliği ile birlikte altta yatan akciğer hipoplazisi mevcut olabilir. Pulmoner interstisyel amfizemin gelişiminin yatkınlığına delil olarak havayolu gelişimi gebelik yaşı kıyaslanabilen bebekler arasında farklılık gösterir (4).

Surfaktan sentezi normal pH, ısı ve perfüzyona bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi, hipovolemi, hipotansiyon ve soğuk stresinde surfaktan sentezi azalır. Yüksek oksijen konsantrasyonları, akciğerde epitel hücresine zarar verecektir ve bu durum surfaktan sentezi üzerinde negatif etki gösterecektir.

Respiratuar distres sendromu nedeniyle oluşan hiyalen membran, alveolar atelektaziler, interstisyel ödem akciğer kompliansını engelliyerek, alveolar ve küçük hava yollarının ekspansiyonu için gerekli olan basınç artacaktır.

Alt göğüs duvarı diyaframı aşağı doğru çeker ve intratorasik alanda negatif bir basınç oluşturur, ancak prematürde bu basınç düşük olacağından atelektaziler oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca prematüre bebeğin akciğer duvarı daha fazla kompliansa sahip olduğundan ekspiryum sonunda akciğerler kolaylıkla kollabe olabilir. Bu nedenle toraks ve akciğer volümünün az olması nedeniyle reziduel volüm oluşumu zorlaşacak dolayısıyla atelektaziye eğilim yaratacaktır.

Surfaktan sentez ve salınımındaki yetersizlik, hava yollarının ve akciğer duvar kompliansının küçük olması perfüzyonu sağlayacak ancak ventilasyon sağlamayacaktır. Bu durumda ise hipoksi gelişecektir. Akciğer kompliansının azalması, küçük tidal volüm, fizyolojik ölü boşluğun artması ve yetersiz alveolar

ventilasyon hiperkapni oluşturur. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz, pulmoner arterde vazokonstriksiyona neden olur. Bunun sonucu olarak ta foramen ovale, duktus arteriosus da sağdan sola şant olur ve akciğer içinde kendi kendine dolaşım oluşur. Pulmoner kan akımı azalır, surfaktan üreten hücrelerde ve pulmoner vasküler yatakta iskemik hasar oluşur ve buna bağlı alveolar alanda proteinöz materyal birikir (18).

1.1.1.4. Respiratuvar Distres Sendromu Risk Faktörleri

1.1.1.4.1. Prematürelilik

Gebelik yaşı 23-25 hafta olan bebeklerde %91, 26-27 hafta arası %88, 28-29 hafta arası %74, 30-31 doğum haftası %52 ve gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde ise %5-30 oranında gelişir (29).

1.1.1.4.2. Cinsiyet

Üçüncü trimestirda erkek fetüs gelişimi kız fetüse göre bir hafta geriden gider. Androjenik hormonlardan kaynaklandığı düşünülen bu durum erkeklerde RDS görülme sıklığının kızlara göre daha fazla olmasına neden olmaktadır [erkek: kız oranı yaklaşık 1.3:1'dir] (1, 16, 30).

1.1.1.4.3. Irk

Respiratuvar distres sendromu beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülmektedir. Gebelik yaşının 23-32 hafta olan bebeklerde RDS oranları beyaz, Latin ve siyah ırklar için sırası ile %75, %54 ve %40 olarak bildirilmiştir (31).

1.1.1.4.4. Çoğul gebelik

İkiz gebeliklerde, ikinci ve/veya doğum ağırlığı yüksek olan bebeklerde RDS gelişme riski daha yüksektir. Bu risk gebelik yaşı ile doğru ilişkilidir ve özellikle 29. haftadan sonra önemlidir. Bu artmış riskin ikinci ikiz eşindeki gecikmiş akciğer maturasyonu kaynaklı mı yoksa artmış hipoksi/asidoz riski ile ilişkili olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir (1, 30, 32).

1.1.1.4.5. Sezaryen

Herhangi bir gebelik haftasında, özellikle doğum eylemi olmadan sezaryen ile doğurtulan bebeklerde, normal spontan vajinal yol ile doğan bebeklere göre RDS insidansı yüksektir. Elektif sezaryen ve preterm doğum kombinasyonu RDS riskini önemli derecede arttırır. Bu artmış respiratuar morbiditenin nedenleri olarak akciğer sıvısının gecikmiş emilimi ve spontan doğum ile ilişkili kortizol yanıtının yokluğu sayılabilir (1, 16, 30).

1.1.1.4.6. Maternal diyabet

Diyabetik anne bebeklerinde aynı gebelik yaşındaki sağlıklı anne bebeklerine göre RDS gelişme riski çok daha yüksektir. Bu bebeklerde fosfatidilgliserolun gecikmiş maturasyonu ile birlikte anormal bir surfaktan sentezi vardır. İnsülinin tip II pnömositlerin maturasyonunu geciktirdiği ve surfaktandaki doymuş fosfatidilkolin oranını azalttığı belirlenmiştir. Buna karşılık diyabetik anne bebeklerinde 36-37. gebelik haftası yerine zamanında doğum ağır RDS riskini azaltır (1, 16, 30).

1.1.1.4.7. Gebeliğin intrahepatik kolestazi

Maternal intrahepatik kolestazın yenidoğanda RDS gelişmesi ile önemli düzeyde ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir. Safra asitlerinin alveollerde surfaktan depleksiyonuna neden olduğu öne sürülmüştür (1, 16, 30).

1.1.1.4.8. Genetik predispozisyon

Surfaktan protein-B'nin parsiyel veya tam eksikliğine neden olan genetik mutasyonlar term bebeklerde RDS'na yol açar. Surfaktan-B'nin tam eksikliği yoğun bakım ve surfaktan tedavisine rağmen fatal seyreder (1, 16, 30).

1.1.1.4.9. Diğer risk faktörleri

İntrapartum asfiksi, pulmoner enfeksiyonlar (ör: grup B streptokok pnömonisi), pulmoner kanama, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazide sekonder surfaktan eksikliği gelişebilir. Ayrıca surfaktan sentezini ve salınımını inhibe eden hipotermi, hipoksi ve asidoz gibi önlenilebilir veya tedavi edilebilir faktörler de RDS şiddetini arttırır (1, 16, 30).

Buna karşılık RDS riskinin azaldığı durumlar ise intrauterin büyüme geriliği (özellikle gebelik yaşı 28 haftadan büyük olan bebeklerde), erken membran rüptürü ve maternal madde bağımlılığı olarak sayılabilir (1, 16, 30).

1.1.1.5. Respiratuar Distres Sendromunun Klinik Bulguları

Bebeğin gebelik yaşına ve uygulanan tedavi girişimlerine göre RDS'nin klinik bulguları farklılık göstermektedir. İlk olarak 1960 yılında Rudolph ve Smith RDS tanısı için kriterleri; yaşamın ilk 4 saati içinde ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden ekspiratuar inleme, takipne (>60/dakika), interkostal ve subkostal retraksiyon, santral siyanoz olarak tanımlamıştır (33). Bu klinik duruma ek olarak burun kanatlarının solunuma katılması, solunum seslerinde azalma, raller, sistemik hipotansiyon, periferik ödem, oligüri eşlik edebilir. Ekspiratuar inleme kısmen kapanan glottise bağlı vücudun yapmaya çalıştığı doğal "Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)"dir. Önceleri hastalık ilerledikçe inleme artar. Ancak hastalığın çok daha ileri aşamalarında solunum işinin giderek artması ve prematürenin yorulması nedeniyle inleme azalır, düzensiz solunum hareketleri ve apneler görülür (1, 16, 34).

Respiratuar distres sendromuna bağlı solunum sıkıntısı doğumdan sonraki ilk 1-3 gün içinde ağırlaşır, sonraki günlerde düzelme başlar. Komplike olmayan RDS vakalarında üç-beş günde düzelme olur. Periferik ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması, spontan diürez düzelme işaretleridir. RDS'li vakaların küçük bir kısmı doğumdan sonra beş-yedi günde pulmoner kanama, intraventriküler kanama veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) ile ölür (16, 34).

Respiratuar distres sendromunun ciddiyetini belirlemek amacıyla Silverman-Anderson ve Downes skoru kullanılmaktadır (35). Silverman-Anderson skoru prematureler için oldukça uygundur (35). Downes skoru tüm yenidoğanlarda gestasyonel yaş fark etmeksizin kullanılabilir bir metottür (35). Her iki skorlama yöntemi için 6' nın üzeri solunum yetmezliğini göstermektedir. Bu skorlama hayatın ilk 30 dakikası içerisinde yapılmalıdır. Ayrıca premature bebekler için SaO₂ % 90-92 arasında, matür bebekler için SaO₂ % 94-96 arasında kalmasını sağlayan FiO₂ nin giderek artması da RDS'nin şiddeti ve progresyonu açısından oldukça duyarlı bir belirteçtir (16).

Tablo1. Silverman-Anderson Skoru (36).

Skor	Üst Göğüs Kafesi Retraksiyonu	Alt Göğüs Kafesi Reraksiyonu	Ksifoid Retraksiyon	Burun Kanadı Solunumu	Hırıltı
0	Senkronize	Yok	Yok	Yok	Yok
1	İnspirasyon esnasında görülmesi	Gözle görülebilir	Gözle görülebilir	Minimal	Steteskop ile duyulur
2	Sürekli Görülmesi	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Çıplak Kulak İle Duyulabilir

Tablo 2. Downes skoru (37).

Skor	Solunum Hızı	Siyanoz	Hava Girişi	Retraksiyon	Hırıltı
0	<60/min	Yok	Normal	Yok	Yok
1	60-80/min	Oda havasında	Hafif	Minimal	Steteskop ile duyulur
2	>80/min	>FiO ₂ %40	Belirgin	Orta	Çıplak kulak ile Duyulabilir

1.1.1.6. Respiratuar Distres Sendromunun Laboratuar Bulguları

Başlangıçta oksijen saturasyon takiplerinde desaturasyon ve kan gazı analizinde hipoksemi genellikle görülmektedir, başlangıçta kan gazı PaCO₂ düzeyleri takipnden dolayı normal olabilir. Ancak zaman içerisinde prematüre bebeğin yorulması nedeniyle PaCO₂ yükselecek ve respiratuar asidoz gelişecektir. Periferik dokulara oksijen sunumunun yetersiz olması nedeniyle bu respiratuar asidoz metabolik asidoza dönüşür (16).

Doğumdan hemen sonra saptanan çok yüksek PaCO₂ pulmoner hipoplazi, tansiyon pnomotoraks, konjenital diafragma hernisi veya hava yollarındaki obstrüksiyona bağlanır. Takipne, siyanoz ve düşük PaCO₂ düzeyi ise yenidoğanın geçici takipnesine veya siyanotik konjenital kalp hastalığına bağlanabilir. Pozitif kan kültürü neonatal pnömoni veya sepsisi düşündürür. Düşük kan şekeri (<40 mg/dl) semptomatik hipoglisemiyi, yüksek hematokrit (>%65) semptomatik hipoglisemiyi düşündürür (16).

1.1.1.7. Respiratuar Distres Sendromunun Radyolojik Bulguları

Respiratuar distres sendrom tanısı daha önceden anlatılan klinik bulgular, prematurite, diğer respiratuar distress nedenleri dışlanarak ve karakteristik radyolojik bulgular ile tanı konulmaktadır. Respiratuar Distres Sendromunun tipik radyolojik bulgusu retikulo granuler görünüm ve bunun klasik ve özel adlandırılması buzlu cam

görünümüdür. Respiratuar Distres Sendromunun radyolojik görüntüsü tipik olarak simetrik ve homojendir. Ancak özellikle surfaktan uygulanan olgularda olmak üzere tek taraflıda bulgu verebilir.

Retikulo granüler görünüm ilk olarak alveolar atelektaziler nedeniyle oluşmakla birlikte pulmoner ödeminde bir parçası olabilmektedir. Havalanmayan alveoller ile havalanan bronşiollerin superpoze olmaları nedeniyle hava bronkogramları sık görülmektedir. Bu hava bronkogramları kardiyak silüet nedeniyle normal olarak sol alt lobda görülmekle birlikte RDS'de bu tüm akciğerde ve özellikle üst loblarda da görülebilmektedir. Çok ciddi vakalarda akciğer tamamen beyaz görülebilmektedir ve kardiyak silüet silinmiştir. Diğer ana bulgu ise yaygın alveoler kollapsa ve düşük fonksiyonel reziduel kapasiteye bağlı olarak akciğer volümünün az olmasıdır (örn; diyafram 8. veya daha yüksek bir kostada değildir). Kalp büyüklüğü normal veya hafif artmış olabilir. Oluşan kardiyomegali PDA'dan dolayı konjestif kalp yetmezliğinin habercisi olabilir. Surfaktan tedavisi sonrası genellikle bilateral bazen tek taraflı olmak üzere havalanmanın düzeldiği belirgin şekilde farkedilmektedir (1, 16).

Yapılan çalışmalara göre; RDS'li infantlarda normal infantlara göre timüs radyografide daha büyük olarak belirlenmiştir. Bu ise antenatal dönemde RDS'li bebeklerin daha az steroidle karşılaştığını düşündürmektedir.

Respiratuar distres sendromunun tipik ya da atipik radyolojik bulgusu; sıklıkla grup B streptokokların neden olduğu neonatal pnömoni ile ayırt edilememektedir. Bu nedenle RDS'li hastalarda yaygın olarak antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır.

İnterstisyel sıvı paterni olan normal akciğer hacmine sahip bebeklerde geçici yenidoğan takipnesi olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda RDS'li hastalarda görülen kıvrımlı siyah çizgilerin yerine hiler bölgeden başlayan periferde doğru ışınal beyaz çizgilenmeler görülür (1, 16).

Ekokardiyografi; RDS'li hastada PDA, pulmoner arter basıncının değerlendirilmesi ve konjenital kalp hastalığını (örn; total pulmoner venöz dönüş anomalisi) dışlamak amacıyla kullanılabilir (1).

1.1.1.8. Respiratuar Distres Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Respiratuar distres sendromunun ilk 6 saatte ayırıcı tanısı anamnez (gestasyonel yaş), fizik muayene, kan gazı ve akciğer grafisi ile yapılabilmektedir. Ancak RDS ile enfeksiyon birbirinden ayırmak imkansız olmakla birlikte çoğunlukla birbirine eşlik edebilmektedir. Bu nedenle her RDS'li bebek kültür sonucu çıkana kadar antibiyoterapi almak zorundadır. Primer pulmoner hipertansiyon akciğer grafisinde parankimal hastalık bulgusunun olmaması ve ekokardiyografi bulgularının desteklemesi ile RDS'den ayrımı yapılabilir. Pulmoner hipertansiyon saptanmış RDS'li bebeklerde pulmoner vazodilatator tedavi oldukça etkili olabilir. Bu tür infantlar çoğunlukla oksijen ihtiyacı olan, akciğer direk grafi bulgusu normal olan ve surfaktan tedavisine yanıtı az olan hastalardır. Dört ile altı saat sonra ortaya çıkan solunumsal yetmezlik ise; konjenital kalp hastalığına sekonder kardiyak yetmezliğe veya pnömoniye işaret eder. Ayırıcı tanıda yer alabilecek diğer durumlar ise nadir olmakla birlikte beslenmenin aspire edilmesi, bazı malformasyonlar (diafragmatik herni, kist efüzyonu, agenezi), küçük pnömotoraks ve pnömomediasten, metabolik bozukluklar, üst hava yolları obstrüksiyonları, primer nörolojik ve kas hastalıkları, masif pulmoner hemoraji ve ağır asfiksidir. Bunlar ise çoğunlukla yaşamın 6. saatinden sonra ortaya çıkar (1, 16, 30).

1.1.1.9. Respiratuar Distres Sendromunun Komplikasyonları

1.1.1.9.1. Havayolu

Endotrakeal tüp havayollarında tıkaç oluşturarak mukozal ve submukozal alanda hasar yaratır, diğer fonksiyonlarında bozukluk oluşturur ve kozmetik problemlere yol açar. Bu sorunlar idiyosenkrazik bir şekilde ortaya çıkar (1, 16).

Endotrakeal entübasyon esnasında nazofarenks, orofarenks, trakea ve larinks mekanik travmaya bağlı olarak mukozal hasar oluşur, özefagusta ve trakeada perforasyonlar, vokal kordlarda hasar ileri ki dönemlerde dişlerde deformite oluşabilmektedir. Uzun dönem nasotrakeal entübasyon nedeniyle nasal septumda erezyon ve nazal deformite oluşur. Uzun dönem orotrakeal entübasyon sonrasında damakta oluklar hatta yarık damak bile olduğu rapor edilmiştir (1, 16).

Trakea, larinkste mukozal metaplaziler, subglottik kist, trakeobronkomalaziler görülebilir. Subglottik stenoz yaşamı tehdit eden ve

trakeostomi açılması gereken bir durumdur. Nekrotizan trakeobronşit ise çok küçük prematürelde görülen bir komplikasyon olmakla birlikte mekanik ventilatöre nemlendiricilerin eklenmesi ile sıklığı azalmıştır (1, 16).

1.1.1.9.2. Akciğer

1.1.1.9.2.1. Ventilatör ilişkili pnömoni

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalan en az 48 saat ventile edilmiş yenidoğanın radyografisinde yeni oluşan ve persiste olan infiltrasyon alanlarının görülmesiyle tanı konulan bir hastalıktır. Bu durum ya mukozadaki ya da mide aspiratındaki mikroorganizmalar nedeniyle görülebilmektedir. Tekrarlı ve uzun dönem entübasyon ve sonunda mukozadaki hasar mikroorganizmanın yayılmasına neden olacaktır. 1000 ventilatör gününde 6.5 ventilatör ilişkili pnömoni vaka insidansı bildirilmiştir. Diğer risk faktörleri; prematurite, steroid kullanımı, H2 blokerler, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, hasta yoğunluğu, yetersiz personel ve tam sterilize edilmemiş ekipmanlarıdır (1, 16).

Ventilatör ilişkili pnömoni ventile olan bebekte solunumda bir bozulma varsa ve bu durum başka bir şekilde açıklanamıyorsa düşünülmelidir. Tanıda kan kültürü pozitifliği veya negatifliği, trakeal aspiratta mikroorganizmanın üretilmesi veya gösterilmesi anlamlı değildir. Ayrıca geç infantta oluşan radyografik görüntüler pnömoneye sekonder mi yoksa kronik akciğere bağlı olup olmadığı ayırt edilememektedir. Akut faz reaktanlarının yükselmesi, anormal kan değerleri, vücut ısısının instabil olması, hipoglisemi, asidoz, beslenme intoleransı, batın distansiyonu sepsisi veya pnömoneyi düşündürür. Bu durumda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, antifungal tedaviye eklenmesi gerekebilir. Hastanın durumuna göre gerekliyse respiratuar destek devam etmelidir. Yüksek ventilatör desteğine rağmen halen hipoksemi bulguları varsa term bebekte veya geç dönem pretermelerde inhale nitrik oksit ve ECMO kullanılabilir. Ayrıca net olmamakla birlikte surfaktanın uygulanabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Surfaktan içerisindeki SP-A ve SP-D nin tedavide etkili olduğu belirtilmiştir. Aly tarafından yapılan bir çalışmada bebeklerin sırtüstü yerine yüzüstü yatırılmasının VIP insidansını azalttığı gösterilmiştir (1, 16).

1.1.1.9.2.2. Hava Kaçakları

Pulmoner havanın olması gereken pulmoner hava alanının dışına çıkmasıdır. Pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömoperitonyum, pulmoner interstisyel amfizem ve subkutan amfizem bu grup içinde sayılan durumlardır. Pnömotoraks çoğunlukla yüksek inspiratuar basınca ve dengesiz ventilasyona sekonder gelişir. Pnömotorakstan sorumlu tutulan parametreler; I/E oranının ters dönmesi, yüksek PIP, artmış akım hızı, hasta-ventilatör uyumsuzluğudur (1, 38).

Yirmibeş-yirmisekiz gestasyonel haftada doğan prematürelere elektif olarak yüksek NCPAP (8cmH₂O) olan grup ile surfaktan tedavisi gören entübe bebekler hava kaçağı açısından karşılaştırılmış. Sonuç olarak hava kaçağı görülme insidansı %3 ten %9 a yükseldiği görülmüştür (38). Son dönemde yapılan bir çalışmada; çok düşük gestasyonel yaşa sahip prematürelere doğum odasında NCPAP (5 cmH₂O)'a alınmış ve takiplerinde entübasyon ihtiyacı, BPD için steroid kullanımı, mekanik ventilatörde kalış süresi entübe edilen ve ilk bir saat içerisinde surfaktan uygulanan gruba göre daha düşük bulunmuştur ve bu grup içinde pnömotoraksta artış görülmemiştir (39).

Pnömotoraks başlıca 3 şekilde görülebilir.

- 1) Rutin akciğer grafisinde saptanan ve hiçbir klinik bulgu vermeden,
- 2) Hastanın klinik durumunda belirgin farklılık oluşturmadan monitörlerdeki düşme, kan gazındaki şüpheli kötüleşme ve ventilatör ihtiyacının artması,
- 3) Tansiyon pnömotoraks; hızlı kötüye gidiş, ajitasyon, solunum sıkıntısının artması, hipotansiyon ve kardiyovasküler kollapstır. Etkilenen tarafta solunum sesinin alınamaması, kalbin karşı tarafa şift yapması ve gittikçe kötüye gidişte etkilenmemiş tarafta da solunum seslerinin giderek azalması, kan gazında respiratuar veya miks asidozun görülmesi, ışık transilluminasyonun etkilenen tarafta artmış olması klinik ve laboratuvar bulgularıdır. Acil olarak torasentez veya çoğunlukla tüp torakostomi gerekmektedir. Küçük gaz kaçakları ise çoğunlukla kendi kendine gerilemektedir (1, 16).

Pnömotoraks insidansı zaman içerisinde azalmıştır. Bu durum, antenatal steroid kullanımı, surfaktan tedavisi, perinatal USG' nin artması ve böylece konjenital diyafagma hernisi/ pulmoner hipoplazi gibi durumların daha önceden

farkedilmesi gibi nedenlere bağlanabilir. Ayrıca çeşitli ventilator stratejilerinin geliştirilmiş olması da bu durumu azaltmış olabilir. Örneğin; dakikada solunum sayısının 60/dakikanın üzerine çıkılması ve inspiriyum süresinin kısaltılması gerekli tidal volümü sağlamakla birlikte asenkronize solunumu engellemektedir. Ancak hızlı oranlı ventilasyon uygunsuz PEEP ve gaz tutulmasına neden olabilir. Hasta-ventilator uyumunu sağlamak için SIMV (Senkronize aralıklı zorunlu solunum) veya A/C (yardımlı/kontrollü solunum) mod kullanılabilir. Hasta mekanik ventilatör ile savaşıyor ise norömskuler paralizi oluşturmak amacıyla sedatizasyon yapılabilir. Böylece pnömotoraks riski azalacaktır (1, 16).

Pulmoner interstisyel amfizem ise sıklıkla pnömotoraksla birlikte görülen kompliansı yüksek terminal hava yollarının rüptürü ile birlikte interstisyel alanda hava birikimiyle oluşur. Bilateral veya tek taraflı akciğerde görülebilir. İnterstisyumda hava birikmesiyle birlikte hava yollarına ve komşu alveollere baskı yapar, pulmoner komplians azalır, resistans azalır, gaz dağılımı bozulur ve ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur. PİA pulmoner kan akımını da bozar. Tanısı radyografide lineer ya da radial radyolusen alanlar ile konur. Tek taraflı PİA da yan yatıştan fayda görebilir ve daha az ciddi bir durumdur. Sol tarafta PİA tedavisinde tek taraflı AC havalanması ile ventilasyon gerçekleşebiliyorsa sadece sağ akciğer entübe edilmesi tedavi seçeneği olabilir. Yaygın PİA tedavisinde ise inspiratuar zamanı ve PIP mümkün olduğunca azaltmak gerekmektedir. Diğer sık kullanılan bir yöntem ise PEEP'i yüksek tutarak ekspirasyon esnasında alveolleri daha uzun süre boş olması sağlanabilir. Ayrıca HFOV kullanımının yüksek solunum sayısı ile karşılaştırmalı çalışmalarda çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda resolusiyonun ve infantın yaşamının iyileştirilmesinde çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (1, 16).

Pnömomediastinum; genellikle küçük hava kaçakları olup müdahale edilmeye gerek duyulmaz. Yalnızca takip eden doktorun uyanık olması ve bu gaz kaçağının artmasına engel olması gerekmektedir. Semptomatik hastalarda nitrojen içermeyen %100 oksijen solutulması gerekmektedir. Bu tedavi yöntemi hastanın hava kaçağını azaltacaktır. Ancak %100 oksijen solutulmasının pratik uygulanımı konusunda herhangi bir kanıt yoktur (1, 16).

Pnömoperikardiyum ise ya plevral alandan ya mediasten girişinden ya da pulmoner ven açıklığındaki bir defekten perikardiyal keseye hava girmesiyle oluşur.

Hızlı klinik gidişin bozulması, solunumsal yetmezlik ve kardiyovasküler kollaps, dar nabız basıncı, perfüzyon azalmasıyla bulgu verir. Radyografi ile bulgu verir. Kardiyak tamponat yaşamı tehdit eder ve acil drenajın sağlanması gerekmektedir (1, 29).

1.1.1.9.2.3. Kronik Akciğer Hasarı (Bronkopulmoner Displazi)

İlk olarak 1967 yılında Nortway ve ark. (40) tarafından tanımlanmış ve bronkopulmoner displazi terimini kullanmışlardır. Orjinal tanımlamada şiddetli RDS bulgusu olup uzun dönem yüksek FiO₂ ve PIP maruz kalmış mekanik ventilasyon tedavisi almış bebeklerde tanımlamışlardır. Bu hastaların klinik ve radyolojik olarak hipoksemi, hiperkapni, kor pulmonale ve akciğer grafisinde hiperinflasyon olan bölgelerin etrafında fibrosise ve kollapsa bağlı dansite artışları görülmüştür.

Son dönemlerde yeni uygulanan mekanik ventilatör uygulama yöntemlerini değişmesi (mümkün düzeyde düşük FiO₂ ve PIP) nedeniyle çok fazla prematüre bebek doğmasına rağmen sık olarak görülmemektedir (1, 41, 42).

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir “workshop” ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır (43). Buna göre kronik akciğer hastalığı terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada “BPD” teriminin tercih edilmesi gerektiği ve tanımlamada mutlaka hafif/orta/ ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. BPD’nin ortaya çıkış yaşı da etkili olduğu için 32. gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebeklerin ayrı ayrı ele alınması gerektiği, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi yanında toplam olarak 28 günden fazla oksijen bağımlılığının bulunması gerektiği vurgulanmıştır (Tablo 3).

Bu çalışmayı daha sonra Ehrenkranz ve ark. (44) 2001’de yayımlanan BPD tanımını kullanarak büyük bir çalışma yaptı. Tüm BPD vakalarında %46’ dan %77’ ye yükseliş olduğu tespit edildi. Ayrıca hastalığın şiddetine göre beraberinde eşlik eden zihinsel ve akciğer gelişimindeki ko-morbiditelerinde arttığı belirlendi.

Genellikle BPD gelişimi 10-14 gün süreyle MV desteği almış infantlarda gelişmektedir. Bu hastalarda zaman içerisinde araya giren enfeksiyon, PDA gibi nedenlerle MV ihtiyacı artmakta ve BPD gelişmektedir. Baro/volutravmanın olumsuz etkileri surfaktanı eksik veya daha önceden enflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Baro/volutravma ile akciğerlerde oluşan aşırı gerilme endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve enflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Öte yandan endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanır. Prematüre bebeğe verilen oksijende serbest O₂ radikalleri oluşturacak ve immatür yapıya sahip olan infantta henüz gelişmemiş olan antioksidan mekanizmasında yeteri kadar çalışmayacaktır. Ayrıca genetik (surfaktan yapısındaki bozukluk), antenatal steroid kullanımı, annede olan enfeksiyonlar, erkek cinsiyet BPD gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (1).

Tablo 3. Kronik akciğer hastalığının derecelendirilmesinde kullanılan kriterler (43)

	Gebelik haftası	
	< 32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	36.hafta veya taburculuk	Postnatal >28 gün olmak üzere <56 gün veya taburculukta**
KAH Şiddeti*		
Hafif	Oda havasında soluma	Oda havasında soluma
Orta	<%30 oksijen gereksinimi	<%30 oksijen gereksinimi
Ağır	≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi	≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi

*Tüm bebekler en az 28 gün süreyle oksijen(FiO₂ > %21) tedavisi almış olup süregelen solunum sıkıntısı bulguları göstermelidir. **Hangisi daha önce olursa, KAH: Kronik akciğer hastalığı

Radyolojik bulgu olarak değerlendirildiğinde; ciddi BPD vakalarında hiperinflasyon, non-homojen akciğer parankimi, çok sayıda çizgisel şekilde ya da büyük perifere doğru dansite artışları görülür. PDA'nında eşlik ettiği BPD'de ise akciğer grafisinde hafif, diffüz ve homojen bir bulanıklık görülür (1).

Birçok vakada lobar veya segmental atelektaziler görülebilir. Ciddi hava yolları zedelenmesine karşın bronkomalazi gelişir, intratorasik basınç artar, sistemik dolaşım ile pulmoner dolaşım arasında anastomozlar oluşur ve pulmoner hipertansiyon gelişir (1).

Bronkopulmoner displazili infantların kronik hipoksi ve solunum işi için fazla enerji harcamaları nedeniyle kilo alımları azalmıştır. Bu hastalarda sağ kalp

yetmezliği de geliŖeceđi için sıvıdan kısıtlı ancak enerjisi yüksek mamalarla beslenmelidir (1).

1.1.1.9.3. Patent Duktus Arteriosus

Prematüre bebekte oldukça yaygın görülen bir problemdir. İnsidansı gestasyonel yaŖ ile ters orantılıdır, 30 gestasyonel haftanın üzerindeki sağlıklı prematrede yaŖamının ilk 4 günü içerisinde kapanacaktır. 30 gestasyonel haftanın altındaki infantlarda görülme sıklığı %65 olarak belirlenmiŖtir. Nemerofsky ve ark. (45) 1000-1500gr ağırlığındaki infantlarda %67 oranında görülmekle birlikte hastaneden taburculuk esnasında %94 oranında kapandığı saptanmıŖtır. 1000gr altındaki bebeklerde ise spontan kapanma %30-35 oranında saptanmıŖtır (45, 46). Premature infantta henüz kapanma mekanizması tam geliŖmemiŖtir. Artan O₂ konsantrasyonu ve PGE2 düzeyine infant yeterli cevap oluŖturamaz ve bu nedenle duktus açık kalır. Diğer açık kalma nedenleri arasında; ciddi akciğer hastalığı, surfaktan tedavisi, fototerapi, aŖırı sıvı yükleme, erken furosemid kullanımı, antenatal dönemde steroid maruziyetinden eksiklik sayılabilir (1, 47).

Duktus arteriosus fetal yaŖam için mutlaka olması gereken bir açıklıktır. Çünkü sağ ventrikülden atılan kan yüksek basınçlı akciğere gidemeyecek ve bu açıklık sayesinde kanın yaklaŖık %90'ı inen aortaya gönderilecektir. Bu süreç doğumdan sonraki kısa süre sonra kapanır ve sağ ventrikül akımı pulmoner artere doğru olur. Eğer bu kapanma gerekleŖmezse pulmoner vaskuler resistans dŖer ve kan aortadan pulmoner artere doğru akar. Pulmoner arter basıncı aortik basınçtan dŖk olacağından hem sistol hem diastol boyunca akciğere kan akımı olacaktır. Bu durumda akciğere giden kan artacak, pulmoner mekanizma bozulacak, daha çok oksijen ihtiyaı ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyacak ve kardiyak iŖ yükü artacaktır. Organlara giden kan akımı azalacak ve iskemik komplikasyonlar oluŖacaktır. Akciğer resistansının arttığı durumlarda (rn; RDS, mekonyum aspirasyon sendromu) Ŗant sağdan sola dönecek deoksijene kan ile oksijenize kan karıŖacak ve hipoksemi meydana gelecektir. Persistan patent duktus arteriyozus (PDA)'ta; apne, BPD, konjestif kalp yetmezliği, kilo alım azlığı görülme sıklığı artar (1, 47).

Klinik olarak; RDS düzelen infantta açıklanamayan sürekli apne, aktif ve kabaran prekordiyum, periferik nabızın dolgun ve sıçrayıcı olması, geniş nabız basıncı, sistolik üfürüm, CO₂ retansiyonu, O₂ bağımlılığının artması, röntgende kardiyomegali, pulmoner vasküler damarlanmada artış ve hepatomegalidir (1, 47).

Semptomatik PDA tedavisinde prostaglandin sentezini non selektif inhibe eden COX-1 ve COX-2 inhibitorleri indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. İndometazin kullanımı sonrasında mezenter kan akımının, serebral kan akımının azaldığını ve oliguri, böbrek yetmezliğine yol açtığı böylece NEK, GİS perforasyonu, ROP, KAH, beyaz cevherde lökomalazi insidansını arttırdığı yapılan çalışmalar sonucunda bilinmektedir. İbuprofenin ise böyle bir yan etkisi bilinmemektedir. Doz ve verilme süresi ile ilgili kesin bir karara varılmamıştır (47). Bazı ülkelerde I.V. formu bulunmakta zorluk yaşansa da oral formunda daha fazla etkin olduğunu gösteren Gökmen ve ark. (48) bir çalışması mevcuttur. Ancak prematüre bebeklerde medikal tedaviyle kapatılan bazı olgularda zaman içerisinde veya taburculuk esnasında yapılan EKO da tekrar açıldığı gözlemlenmiştir. Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda ise cerrahi ligasyon gerekebilir.

1.1.1.9.4. İntraventriküler Kanama ve Periventriküler Lökomalazi

Prematüre bebekte mekanik ventilator ihtiyacı beyinde hasar oluşturma riskini oldukça arttırmıştır. Prematürede henüz tam gelişmemiş beyin kan akımı oto regülasyonu sistemik hipotansiyon ve hipertansiyona oldukça duyarlı hale getirecektir. Beyin perfüzyonu düşük pH aralığına ve PaCO₂ düzeyine göre değişir. Prematüre bebeğin hayatının ilk 3-4 günü içinde oluşacak PaCO₂ düzeyindeki artış periventriküler-IVK için açıklanmış bir risk faktörüdür. PaCO₂ azalma; serebral iskemiyeye ve periventriküler lökomalaziye neden olmaktadır. Bebeğin MV ile boğuştuğu durumlarda beyin kan akımı artacak ve IVK gelişecektir. Yine yüksek PIP ve PEEP düzeylerinde intratorasik basınç artacak beyinin venöz dönüşü engellenecek ve buna bağlı kanamalar oluşacaktır. Diğer risk faktörleri; PDA, soldan-sağa şant yapan durumlar, fokal yada sistemik enfeksiyonlar sonucu beyaz cevherde hasar yapacak inflamatuvar cevap, pnömotoraks, pulmoner intersitisyel amfizem ve hatta günlük yapılan entübasyonlar sayılabilir (1).

Prematürelerde özellikle aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır ve gestasyon yaşı <34 hafta olan prematüre bebeklerde İVK insidansı ortalama %10-20'dir. Klinik sessiz, saltatuar ve hızlı ilerleyen tablo olarak görülebilir. Bazen sadece hematokritte düşme bazen hipotonikleşme ve bazen de hızla komaya gidiş, metabolik dengenin bozulması, konvülziyon, fontanel kabarıklığı olabilir. Tanı yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrason ve son dönemlerde near infrared spektroskopisi kullanılmaya başlanmıştır. Yine de rutin olarak kullanılan yöntem kranial USG'dur ve yaşamın 7. gününde yapılması gerekmektedir (49).

1.1.1.9.5. Prematüre Retinopatisi

Çocukluk çağı körlüğünün başlıca nedenlerinden biridir. Prematüre Retinopatisi (ROP) şiddetini belirleyen başlıca risk faktörleri ise prematüritenin derecesi ve arteriyel oksijen düzeyindeki yüksekliktir. Nitekim retinanın vaskularizasyonu 15. gebelik haftasında başlar ve optik diskten retinanın periferine doğru ilerler ve damarlanma nazalden temporale doğru olur ve 37-40. gebelik haftasında tamamlanır. Fetal yaşamda arteriyel oksijen basıncı 30-35 mmHg iken bebek doğar doğmaz aldığı soluklarla bu değer 60-80 mmHg'ya ulaşır. Ek olarak prematüre bebeklerin önemli bir sorunu olan respiratuar distres sendromu ve diğer solunum problemleri nedeniyle uygulanan solunum destek tedavilerinin oluşturduğu hiperoksi, prematür retina damarlarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını baskılar ve retina damarlanması durur. Prematüre retinopatisinin bu ilk başlangıç evresi faz 1 (hiperoksik faz) olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan apneler, BPD, anemi gibi prematüre bebeklerde hipoksiye yol açan çeşitli faktörlerin varlığında retinanın metabolik aktivitesinin artış sonucunda, VEGF salınımı yeniden artar. VEGF'deki bu artış retinada genellikle anormal yeni damarlanmanın başlamasına yol açar. Yeniden damarlanma normal olursa ROP geriler. Anormal damarlanma sonucunda ise ilerleyici retinopati meydana gelir. VEGF artışıyla yeniden damarlanmanın olduğu bu evre faz 2 (hipoksik faz) olarak tanımlanmaktadır (50).

Dolayısıyla hipoksemi ve hiperoksi hatta normal aralıkta dahi olsa arteryel oksijen düzeylerindeki oynamalar en önemli risk faktörleridir. Diğer başlıca risk faktörleri; vitamin E eksikliği, kan transfüzyonları, RDS komplikasyonları, NEK, PDA tedavisidir (1, 50).

Yenidoğan bakımı ne kadar iyi olsa da ROP gelişimi engellenemez. Oksijen tedavisi alan infantlarda arteryal oksijen basıncını 60-80 mmHg arasında ve oksijen saturasyonunu % 88-92 arasında tutmak ROP insidansını azaltacaktır. Ancak henüz bu konuda net bir fikir birliği olmamakla birlikte büyük klinikler hasta takiplerinde bu değerleri baz almaktadırlar (1). Ancak bu hedef oksijen düzeyleri mortalitede artışa neden olmuştur.

Tablo 4. Doğumdaki gestasyonel yaşa göre ilk göz muayene zamanı (51).

Doğumdaki Gebelik Yaşı	Postmenstruel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Premature bebeğin ilk göz muayenesi yukarıdaki tabloya göre bu konuda tecrübeli göz doktorları tarafından yapılmalı ve göz doktorları tarafından muayene bulgusuna göre tekrar muayene zamanları belirtilmeli tedaviye yine onlar belirlemelidir (51).

1.1.1.10. Respiratuar Distres Sendromunun Tedavisi

1.1.1.10.1. Respiratuar Distres Sendromundan Korunma

Respiratuar distres sendromundan korunmak için öncelikle preterm doğumları engellemek gerekmektedir. Bu da ancak iyi bir prenatal bakım ile mümkün olabilmektedir. Prenatal bakıda erken doğum tehdidi ile karşılaşıldığında doğumu geciktirmede anne veya bebek sağlığı açısından risk yoksa tokolitik tedavi

ile mümkün olan en ileri tarihe doğumu ertelemek veya en azından antenatal steroidden fayda görmesini sağlayacak zamanı ve bebek için en uygun hastaneye anneyi transfer etme zamanını kazandırmalıdır (3).

Amerika'da 2008 verilerine göre yılda 500.000 üzerinde (tüm doğumların %12,3) preterm doğum meydana gelmekte ve bunların %29'u 34 gestasyonel haftanın altındadır (52). Türkiye'de bu oran benzerlik göstermektedir (53). Bu nedenle preterm doğum genel bir sağlık sorunudur ve prematüre doğan bebeklerin ise 2/3 mortalite ile seyretmektedir. Tokolitik tedavi ile preterm doğum 48 saat ertelediği belirlenmiştir (54).

Ayrıca preterm eylemi olan hastaya 24 saat öncesinde ve 7 gün içerisinde uygulanan steroid tedavisiyle prematüre bebekte belirgin olarak mortaliteyi ve RDS insidansını azalttığı bilinmektedir. Ancak tedavinin dozu, haftalık veya 14 günde bir tekrarı gibi konular üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır ve tartışma konusudur (55). Garite ve ark. (56) yaptığı 437 hasta üzerinden yapılan çalışmada tek doz 24 mg betametazon verilmiş ve takibi yapılmıştır. RDS, mekanik ventilator desteği, surfaktan tedavisinde belirgin azalma olduğu ve bununla birlikte perinatal mortalite ve diğer morbiditelerde, doğum kilosu ve baş çevresinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte Murphy ve ark. (57) yaptığı 1858 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada 14 gün aralarla uygulanan 24 mg betametazon morbidite ve mortalite üzerinde tek dozla karşılaştırıldığında fark olmadığı, bebeğin kilo, boy ve baş çevresinde gerileme olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, kabul edilen ve uygulanan standart prenatal steroid tedavisi 24 saat arayla 2 kez 12 mg betametazon veya 12 saat aralarla 4 kez 6 mg deksametazon intramuskuler uygulanması şeklindedir. En uygun doğum zamanı ise steroid tedavisi başlandıktan 24 saat sonra ve 7 gün içerisinde olmasıdır (3).

Tedavinin temel ilkesi RDS'deki solunum yetersizliğini kontrol altına almaktır. Bu amaçla uygulanan tedavi başlıca 2 başlık altında incelenir.

1.1.1.10.2. Genel destek tedavisi

Prematüre ve RDS doğan bir yenidoğanda tedavi doğum salonunda başlar. Bebek doğar doğmaz hemen radyant ısıtıcının altına konulmalı, kurutulmalı ve böylece hastanın enerji üretmesi için O₂ harcamasını minimal düzeye getirmek

gerekmektedir (58). Günümüzde 28 haftadan küçük prematüre bebekler kurulanmadan radyant ısıtıcının altında boyuna kadar plastik poşet içine konulması, başlık giydirilmesi önerilmektedir (59).

Prematüre bebekte doğumunun ilk 15 dakikası oldukça önemlidir. Bu dönemde prematürenin akciğeri volutravma, barotravma ve hiperoksiden korunmalıdır. Resusitasyona %100 O₂ ile başlanmamalıdır. %30 O₂ ile resusitasyona başlanmalı ve ilk dakikalarda saturasyon %40-60 arasında 5. dakikada %50-80 arasında ve 10 dakikada ise %85 üzerinde tutmak gerekmektedir. Stabilizasyon sağlandıktan sonra ise prematüre bebeklerde saturasyonun %85-92 arasında tutmak yeterli olacaktır (3). Spontan solunumu yeterli olan prematüre bebeklere 5-6 cmH₂O CPAP uygulanmalıdır. Eğer hastanın spontan solunumu yeterli değilse aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon uygulamaktansa desteklenmiş T parçalı canlandırıcı ile CPAP veya PPV uygulanmalıdır. Entübasyon ise pozitif basınçlı ventilasyona cevap vermeyen ve surfaktan verilmesi gereken bebeklere uygulanmalıdır (60).

Hastanın durumu stabilize olduktan sonra nötral ısı içerisinde ve O₂ ihtiyacı karşılanmış ve IV yoldan sıvı desteği başlanmış olarak yenidoğan ünitesine transferi yapılmalıdır. Hasta yenidoğana geldiğinde önceden ısıtılmış 35-36⁰ C olan küvöze alınır, monitorize edilir umbilikal arter ve ven kateteri takılır, akciğer grafisi, kan gazı, kan grubu ve tam kan sayımı yapılır, ölçümleri alınır ve sonrasında minimal girişim ile hasta takibine başlanmalıdır (58).

Solunum sıkıntısı olan bebekte stetoskopi dinlemek, karın palpasyonu yapmak gibi basit dokunuşlar bile bebeği rahatsız eder ve solunumu düzensizleştirir, hatta durabilir, sağdan-sola şantlar artar ve PaO₂ basıncı düşer. Ayrıca RDS' li bebeğin postürünün yüz üstü olduğunda kan gazlarının daha iyi olduğu ve solunumlarının daha düzenli olduğu bilinmektedir. Ancak rutin fizyoterapi ve aspirasyonda yine önerilmemektedir (3, 58).

Respiratuar distres sendromlu hastanın mayisi kısıtlı olmalıdır. Nitekim bu hastalarda sıvı yüklenmesi fazla görülmekte ve KKY neden olabilmektedir. Ayrıca aşırı sıvı yüklenmesi BPD, NEK ve IVK riskini de artırmaktadır (1, 7, 58).

Son dönemlerde RDS'li hastalarda diüretik kullanımı gündeme gelmiş ve tek doz kullanımının mekanik ventilatör düzeylerinde düşme yaptığı ve oksijenizasyonu kısa sürede düzelttiği gösterilmiştir. Ancak uzun süre kullanımında semptomatik

PDA, nefrokalsinozise ve polisitemik hastada hemokonsantrasyona neden olacağından rutin olarak önerilmemektedir (58).

Respiratuar Distres Sendromun'da kan pH, PaCO₂, PaO₂ değerlerini normal sınırlar içerisinde tutmak gereklidir. RDS'da genellikle respiratuar asidoz görülür ve bu mekanik ventilatör tedavisine olumlu cevap verir. Respiratuar alkaloz ise metabolik asidozu ve beyin hasarına sekonder gelişebilirse de sıklıkla iyatrojeniktir ve ventilatörde uygulanan yüksek hızlar sonucunda ortaya çıkar. PaCO₂ düzeyi 25mmHg' nin altına düştüğü zaman kardiyak output ve beyin kan akımı azalır. Bu nedenle respiratuar alkalozdan kaçınmak gereklidir. Ancak persistan pulmoner hipertansiyon ve post-asfiktik beyin ödeminin tedavisinde hiperventilasyon faydalı olabilir (58).

Respiratuar distres sendromunda respiratuar asidoz (PaCO₂>50mmHg) daha siktir. PaCO₂'deki her 7.5 mm Hg'lik artışa karşılık beyin kan akımı %50 artacağı için bu artışa paralel olarak IVK riskide artar. Bu nedenle PaCO₂ basıncını 70 mmHg'nin üzerine çıkmasını önlemek gerekir. Aynı zamanda ağır RDS'de yüksek hız ve basınçlardaki mekanik ventilatör ayarları BPD riskini artıracığı için bebek stabilse pH, PaO₂ ve baz fazlası normal sınırlar içerisindeyse PaCO₂ fazlalığı biraz daha fazla tolere etmek gerekebilir. RDS'li bebekte PaO₂ basıncı 40-60 mmHg arasında tutmak gerekmektedir. PaO₂ artış serbest oksijen radikallerine ve dolayısıyla ROP eğilimini artıracığı bilinmelidir. 1000 gr altındaki bebeklerde PaO₂ nin 75 mmHg'nin altında tutulması gerektiği öne sürülmektedir (54).

Respiratuar distres sendromlu bebekte GBS pnömonisinden ayırt edilemeyeceği için antibiyotik başlanmalıdır. Antibiyoterapi kültürler alındıktan sonra başlanmalı ve kültür sonuçları negatif gelene kadar devam edilmelidir. Ancak kültürler negatif gelse de hasta mekanik ventilatöre bağımlıysa ve ventilatörden ayrılıncaya kadar veya 14 güne kadar antibiyoterapiye devam edilmesi gerekmektedir (1, 7, 58).

Hastanın hipotansiyon açısından da yakın takibi yapılmalıdır, nitekim sıvının kısıtlı verilmesi sık tetkik amaçlı kan alınması gibi durumlar nedeniyle hipovolemi ve periferik dokularda perfüzyon bozukluğu oluşabilir. Bunu engellemek için ilk olarak kan ve plazma transfüzyonları yapılmalıdır. Özellikle mekanik ventilatöre bağlı bebekte hematokrit düzeyini periferik perfüzyonun sağlanabilmesi için %40'ın

üzerinde tutulması gerekmektedir. Şayet transfüzyona rağmen hipotansiyon devam ediyorsa dopamin infüzyonu 5-8 mcq/kg/dk olacak şekilde başlanması ve en fazla 10 mcq/kg/dk kadar çıkılması önerilmektedir, ısrarla devam eden hipotansiyonda ise tedaviye dobutamin, isoprenalin ve adrenalin infüzyonlarına geçilebilir (58).

1.1.1.10.3. Mekanik Ventilatör Desteği

Mekanik ventilatördeki amaç hastanın kabul edilebilir kan gazlarını, hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve bu esnada minimum akciğer hasarı oluşturmak, hipokapninin meydana getireceği nörolojik bozuklukları engellemektir. Sürfaktanın kullanılmasıyla birlikte mekanik ventilatörün RDS nedenli ölümleri belirgin derecede azalttığı belirlenmiştir (61).

Mekanik ventilatörde tüm konvansiyonel modlar (örneğin IPPV, HFOV) kullanılabilir. Önemli olan tüm respiratuar döngü esnasında optimum akciğer kapasitesini sağlayacak, yeterli PEEP düzeyi oluşturmaktır. Metot MV modundan daha önemlidir ve kliniğin kendi MV uygulama yöntemi en iyi yöntemdir (62). HFOV ciddi respiratuar yetmezliği olan IPPV de izlenen hastada önemli bir kurtarma tedavisidir. HFOV kurtarma tedavisinin hava kaçağı sendromlarını belirgin azalttığı bunun yanı sıra IVH riskini artırdığı bilinmektedir (63). Ayrıca tüm mekanik ventilatör modları akciğer hasarı oluşturabilir, kısa vadede pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem şeklinde uzun vadede ise kronik akciğer oluşturmaktadır.

Entübe edilmiş MV ile BPD ve nörolojik gelişim arasında ilişki kesin olarak belirlenmiştir. Bu nedenle MV kaçınma veya MV de kalma süresini kısa tutmak amaçlı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler; kafein tedavisi, surfaktan tedavisi ile birlikte veya ayrı CPAP veya nazal intermittant pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), INSURE, permissif hiperkapni ve agresif erken ekstübasyondur (59).

1.1.1.10.3.1. Nazal Aralıklı Pozitif Basınçlı Ventilasyon

Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), preterm bebekleri mekanik ventilasyondan uzak tutabilecek bir diğer ümit verici yeni tedavi yöntemidir. NIPPV primer solunum desteği veya ekstübasyon modu olarak kullanılabilir. Primer solunum desteği olarak kullanıldığında solunumsal gidişleri iyileştirdiği yönünde kanıtlar mevcuttur (64). Ekstübasyon modu olarak ise, NCPAP ile karşılaştırıldığında tekrar entübasyon sıklığını azalttığı sonucuna varan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır

(65). Ancak NIPPV uygulama şekilleri arasında oldukça fazla farklılıklar vardır ve KAH'ı azalttığına dair yeterince güçlü kanıtlar yoktur (59).

1.1.1.10.3.2. HFOV (Yüksek Frekans Salımlı Ventilasyon)

Başlangıçta HFOV neonatologlar tarafından büyük büyük bir ilgiyle karşılandı. Bu teknik başlangıçta büyük umutlar doğursa da yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda çok farklı sonuçlar elde edildi. Hatta kullanımında ciddi prematüre bebeklerde kullanımının güvenilir olmadığını ifade eden güçlü çalışmalar sunuldu (66). Wiswell ve ark. (67) yaptığı bir çalışmada HFOV'nun konvansiyonel mekanik ventilatöre göre çok daha fazla IVH ve periventrikuler lökomalazi yaptığı ve buna neden olan sebebin ise hipokarbi olabileceği belirtildi. Cochrane metaanalizinde ise; 17 merkezden 3652 infantın yer aldığı değerlendirmede konvansiyonel ventilatör ile HFOV arasında mortalite açısından farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuç kendi subgrupları içerisinde ve diğer çalışmalarla tutarsızlık göstermektedir. HFOV ile diğer tüm yeni geliştirilen (akciğer volumu korumalı konvansiyonel ventilasyon) stratejiler karşılaştırıldığında; kronik akciğer gelişme insidansını düşük miktarda da olsa azalttığı ve 3. ve 4. derecede IVK, PVL arttırdığı ve belirgin derecede ROP insidansını azalttığı belirlenmiştir (62). Son dönemde yapılan 2 büyük çalışmada; United Kingdom Oscillation Study Group (UKOS çalışması) ve Amerika'da yapılan Courtney ve ark. (68) yaptığı çalışmada, nörolojik yan etkilerle HFOV arasında ilişki gösterilmemiş ancak BPD'ye neden olduğu belirtilmiştir. Amerika'da yapılan çalışmada HFOV ile intermittan zorunlu ventilasyon ile karşılaştırılmış ve HFOV de izlenen bebeklerin daha erken ekstübe oldukları (12 ve 21 gün) ve oksijen ihtiyaç sürelerinin belirgin azaldığı belirtilmiştir. İngiltere'de yapılan çalışmada ise HFOV'nun 3 değişik modu kullanılmış ve sonuç olarak BPD, mortalite ve diğer komplikasyonlar arasında belirgin bir fark izlenmemiştir (69).

Sonuç olarak mekanik ventilasyon uygulanımı yenidoğan yoğunbakım merkezlerinde kendi içinde farklılıklar göstermektedir ve farklı sonuçlar oluşmaktadır. En iyi yöntem neonatologun bildiği ve başardığı yöntem olduğu belirtilmiştir (62).

1.1.1.10.3.3.CPAP (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı)

Gregory ve ark. (70) ilk olarak CPAP prensiplerini geliştirdi ve yenidoğanda başarılı bir şekilde CPAP uygulanımını anlatmışlardır. Bundan sonra CPAP kullanımı yaygınlaşmıştır. Erken nazal CPAP ise tüm gestasyonel yaş için entübasyon ve mekanik ventilasyona alternatif olarak düşünülmüştür. CPAP;

- 1- Fonksiyonel residuel kapasiteyi artırır,
- 2-Hızlı stabilizasyon ve oksijenizasyonu sağlar,
- 3-Havayolu resistansını ve solunum işini azaltır,
- 4- Diyafram fonksiyonunu iyileştirir,

5- Üst hava yolları direncini azaltır ve böylece obstrüktif apne sıklığını azaltmış olur (71).

Yapılan birçok çalışmada 3.basamak 8 yenidoğan merkezinde nazal CPAP ile invaziv mekanik ventilasyon karşılaştırıldığında; NCPAP'ın BPD oranını azalttığı gösterilmiştir. Yine birçok gözlemsel çalışmada erken CPAP'ın entübasyon ve surfaktan tedavisine ihtiyacının azaldığı BPD ve IVH gelişim oranının daha az olduğu belirlenmiştir (72-77).

Otuz gestasyonel haftadan küçük 27 prematüre bebekten oluşan randomize bir çalışmada profilaktik surfaktan sonrası kısa süre sonra hastalar ekstübe edilmiş ve CPAP'a alınmış ve sonuçları değerlendirilmiş. Mekanik ventilator ihtiyacı, yoğun bakımda kalış süresi ve ikinci surfaktan ihtiyacının azaldığı saptanmış ancak ölüm ve BPD açısından farklılık saptanmamıştır (78). Sandri ve ark. (79) yaptığı bir çalışmada ise profilaktik CPAP ile kurtarma CPAP 28-31 gestasyonel haftadaki doğum odasında entübasyon ihtiyacı olmayan 230 premature bebek üzerinde randomize olarak profilaktik veya kurtarma CPAP uygulanmış ve gruplar arasında mekanik ventilatör ve surfaktan ihtiyacı, hava kaçağı sendromları açısından fark izlenmemiştir. Ancak erken CPAP uygulanan grupta 3. ve 4. derecede IVK gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur (62).

Fuchs ve ark. (80) çalışmasında, erken NCPAP uygulanan 23-28 haftalık bebeklerin ilk 48 saati retrospektif olarak incelenmiş ve incelenen 225 bebeğin % 49'unun ilk 72 saatte nazal CPAP ile takip edildiği gösterilmiştir. Yüzde 51'inde ise ortalama 5.6 saatte CPAP başarısızlığı izlenmiştir. Erken CPAP başarısızlığını tahmin etmek için bir belirteç olmadığı ancak eşik FiO_2 'nin >0.6 yerine $>0.35-0.45$

şeklinde kullanılmasının, CPAP başarısızlık grubunda entübasyon zamanını erkene çekeceği ancak entübasyon oranlarını artırmayacağı yorumu yapılmıştır.

1.1.1.10.4. Kafein Tedavisi

Santral sinir sistemi stimulanı olan metilksantinler (aminofilin, kafein) 30 yılı aşkın bir süreden beri prematürite apnesinin tedavisinde ve MV'dan başarılı ekstübasyonu hızlandırma amaçlı kullanılmaktadır. Ancak yakın zamana kadar kısa dönem faydaları bilinirken uzun dönem faydaları bilinmemekteydi. Nitekim CAP (Cafein for Apnea of Prematurity) randomize plasebo-kontrollü çalışmasında uzun dönem faydalarını araştırdı. Bu büyük perinatal çalışmada 2006 bebek (<1250 gr) hayatın ilk 10 gününde kafein veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Kafein grubundaki bebekler bir hafta daha erken ekstübe edilmişler ve KAH insidansı daha düşük bulunmuştur. Kafein grubunda tedavi sırasında geçici bir kilo kaybı izlense de 18 aylık takiplerinde nörogelişimsel bozukluk, serebral palsy ve ölüme daha az rastlanmıştır. Altgurup analizlerinde mekanik ventilasyonda olan bebeklerden, daha erken kafein başlananların daha fazla fayda gördükleri sonucuna varılmıştır (81).

Kafein, RDS'li küçük preterm bebeklerde ekstübasyonu hızlandırmak için rutin bakımın bir parçası olmalıdır ve ventilasyon ihtiyacı riski yüksek olan, NCPAP veya NIPPV'de takip edilen <1250 gram tüm bebeklere başlanmalıdır (82).

1.1.1.10.5. Permisif Hiperkarbi

Erken ekstübasyonu sağlamak için mekanik ventilasyondan kurtarma aşamasında yüksek CO₂ değerlerinin tolere edilmesi denenmiştir. Her ne kadar klinik deneylerde elde edilen bilgiler kısıtlı olsada, klinisyenler MV süresini kısaltmak için bu yöntemi kullanma eğilimindedir. Kanada'da yapılan bir retrospektif çalışmada mekanik ventilasyonda başarılı olma ve erken ekstübasyon için yapılması gerekenler mekanik ventilatör stratejileri geliştirilmiştir. Başarı oranları, gelişebilecek komplikasyonlar (BPD, nörolojik gelişim, tekrar entübasyon ihtiyacı) baz alınarak yapılmıştır. MV süresini kısaltmak için, ilk 5 gün için pH > 7.22 olacak ve takip eden günlerde pH > 7.20 tutulması mekanik ventilatörden ayırt etmek için başarılı olduğu belirtilmiştir. Orta dereceli hiperkarbinin (PaCO₂'nin 50-70mmHg) tolere

edilebileceği bildirilmiştir (83). Permisif hiperkarbi; PCO₂ düzeyi 50-60mmHg arasında tutulmasıdır (16).

1.1.1.10.6. Sürfaktan Tedavisi

Respiratuar distres sendromlu sürfaktan uygulaması, RDS tedavisinin önemli bir parçasıdır. İlk olarak 1959 yılında Avery ve Mead (84) RDS'li prematürelere akciğerlerinde yüzey aktif maddelerinin eksik olduğunu bildirmiştir. Enhörning ve ark. (85) ise 1972'de RDS'deki esas sorunun sürfaktan eksikliği olduğunu göstermiş ve doğal sürfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve ark. (86) tarafından uygulanmıştır. Bu çalışmada 10 ağır RDS'li infanta 10mg/doz tek doz şeklinde sürfaktan endotrekeal tüpden verilmiş ve FiO₂ de ve ventilatör basınçlarında belirgin bir düşme görülmüştür. Bu tarihten itibaren RDS tedavisinde çeşitli doğal, yapay ve yarı-yapay sürfaktan preparatları kullanılmış; neonatal mortalite ve morbiditede anlamlı azalma sağlanmıştır. Ülkemizde sürfaktan 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve mekonyum aspirasyon sendromu tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır (87).

1.1.1.10.6.1. Sürfaktan Uygulama Zamanı

Sürfaktan tedavisi sürfaktanın uygulama zamanına göre üç gruba ayrılmaktadır; ilk 15 dakika içinde yapılan uygulamalar profilaktik, 15 dakika- ilk 2 saat arası uygulamalar erken kurtama, doğumu takip eden 2 saatten sonraki dönem yapılan tedaviler ise geç kurtarma şeklinde adlandırılır.

Profilaktik ve kurtarma tedavilerini değerlendiren meta analizlerde profilaktik uygulama ile RDS, pnömotoraks, pulmoner intertisyel amfizem, mekanik ventilatörde kalış süresi, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır (87, 88).

1.1.1.10.6.1.1. Profilaktik tedavi

Doğum odasında neonatal resüsitasyonun ilk aşamalarından sonra (pozisyon, havayolunun açılması, kurulama) hayatın ilk 15 dakikası içinde sürfaktan verilmesidir. Profilaktik uygulama özellikle 28 haftalıktan küçük bebekler için düşünülmelidir; bu yaş grubunda RDS olasılığı çok yüksek olduğundan profilaktik uygulamanın tedavi gecikmelerini önleyeceği düşünülmektedir (1, 89).

Avrupa çalışma grubu kılavuzu, 2013 yılında, yüksek RDS riski taşıyan 26 haftadan küçük pretermlere ilk 15 dakika içinde profilaktik süfaktan verilmesi önerilmektedir. Ancak aynı kılavuzda, profilaktik süfaktan, stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklere de önerilmektedir (3).

1.1.1.10.6.1.2. Kurtarma tedavisi

Respiratuar distres sendromu tanısı konulan hastaya ilk 6 saat içinde süfaktan tedavisi verilmesidir. Selektif süfaktan tedavisi olarak da bilinir. İlk 2 saatte verildiğinde “erken kurtarma”, 2 saatten sonra verildiğinde ise “geç kurtarma” tedavisi olarak isimlendirilir.

Respiratuar distres sendromunun tedavisinde amaç, RDS gelişme riski yüksek olan tüm bebekleri tedavi etmek olduğundan, genel kabul edilen görüş 28 haftanın altındaki bebeklere süfaktan uygulamasıdır. Ancak antenatal steroid tedavisi kullanım özelliklerine göre uygulamalar merkezler arasında değişebilmektedir. Profilaktik süfaktan yüksek basınçlara bağlı barotravma ve akciğer hasarını azaltmaktadır. Dezavantajı ise bazen gereksiz ilaç kullanımı ve gereksiz entübasyona sebep olabilmesidir (90).

Profilaktik ve kurtarma tedavilerini değerlendiren metaanalizlerde profilaktik uygulama ile RDS, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, mekanik ventilasyon süresi, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken; intraventriküler kanama, PDA, nekrotizan enterokolit insidansında farklılık olmadığı saptanmıştır (89, 90). Çok merkezli bir çalışmada Kendig ve ark. (91) premature bebek doğar doğmaz hemen süfaktan uygulamanın, doğumdan sonra stabilize edildikten ve en az 10 dk geçtikten sonra uygulanan süfaktan tedavisiyle fark olmadığını belirtmişlerdir. Profilaksi grubunda pnömotoraks hafif azdı. Yazarlar profilaktik tedavide bebeğin stabilize olmadan müdahaleye uğramasının beraberinde bir takım riskler de doğuracağını fakat bebeğin stabil hale getirilir getirilmez erken süfaktan yapılmasının morbidite ve mortaliteyi azalttığını bildirdiler (89, 92, 93). Erken kurtarma tedavisinin geç kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, PDA, ROP,

pulmoner kanama üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuçta profilaktik veya erken sürfaktan tedavisinin geç kurtarma tedavisinden daha faydalı olduğu kanaatine varılmıştır (88).

Sürfaktan uygulanan bebekte bir süre sonra tekrar sürfaktana ihtiyaç duyabilir. Randomize bir çalışmada 2 doz sürfaktan uygulananın tek doza göre daha faydalı olduğu belirtilmiştir (89). Ayrıca yine başka bir çalışmada proktant uygulanan bir grupta 3 dozun tek doz uygulananına göre mortaliteyi (%13 vs %21), hava kaçağı sendromlarını (%9 vs %18) azalttığı belirtilmiştir (94). Eskiden tek doz uygulama oldukça katı kurallarla sabitlenmişti. Ancak zaman içinde bebeğin klinik durumuna ve oksijen ihtiyacına göre oldukça güvenilir bir şekilde rahatlıkla sürfaktan uygulama dozları tekrarlanmaktadır. Nitekim bu durum birçok farmakokinetik çalışma sonucunda desteklenmektedir (95).

1.1.1.10.6.2. Sürfaktan Uygulama Şekilleri

1.1.1.10.6.2.1. Geleneksel (Klasik) Yöntem

Sürfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesidir. Endotrakeal tüpün ucundan karinanın hemen üzerine kadar olan mesafe hesaplanır. Steril koşullarda 5 no. french kateter kısaltılır. Kalın uçlu bir iğneyle daha önceden avuç içinde veya oda ısısında ısıtılmış şişenin içindeki ilacın tümü enjektöre çekilir ve ölçülerek kısaltılan kateterin ucuna ilaçlı enjektör takılır. Hesaplanan total dozdan fazlası atılır, enjektörde uygulanacak total doz bırakılır. İlacı vermeden önce ET tüpün yerinde olduğundan emin olunmalı ve ilaç ana bronşlara verilmemelidir. Uygulamadan önce trakea aspire edilmeli ve ardından MV ayarları, hız: 60/dk, FiO₂: %100, inspiriyum süresi: 0,5 saniye olacak şekilde değiştirilir. Bebeğin başı orta hatta duracak şekilde pozisyon verildikten sonra, hesaplanan miktar dört eşit dozda verilir. Hesaplanan dozun ¼'ü 2-3 saniye içerisinde verilir, bebek stabilleninceye kadar MV ye bağlanır. Aynı işlemler bebeğin pozisyonu değiştirilmeden 4 kez tekrarlanır ve kateter çıkarılır. Belirgin hava yolu obstrüksiyon bulguları gelişmedikçe bebek 1 saat süre ile aspire edilmez (96).

İlaç verme işlemi tamamlandıktan sonra bebek yakından gözlenmeli, göğüs hareketleri yakından izlenmelidir. Uygulamadan kısa süre sonra oksijenizasyon düzeleceğinden, hiperoksiden kaçınmak için oksijen saturasyonları monitorize

edilmeli, saturasyon %92-96 arasında olacak şekilde FiO_2 düşülmelidir. Ventilatör basınçları, kan gazları ve göğüs ekspansiyonu göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır. Yüksek basınçların pnömotoraks riskini artıracığı, düşük basınçları ise ilacın yeterince distale ulaştırılmamasına yol açacağı bilindiğinden optimal değerler yakın izlem ile belirlenmelidir. Hedeflenen kan gazı değerleri $PaCO_2$ 'nin 50-60 mmHg, PaO_2 'nin 50-70 mmHg arasında tutulmasıdır. İnspiryum süresi tedavi öncesi değere değiştirilmelidir (96).

Bebek entübe ve PaO_2 'yi normal sınırlarda tutmak için en az %30 oksijen almak ihtiyacıdaysa ve ilk dozun üzerinden 6 saat geçtiyse 2. doz verilebilir. Yaşamın ilk 72 saatinde en fazla 4 doz surfaktan uygulanabilir (96).

1.1.1.10.6.2.2. INSURE (Entübasyon–Süfaktan-Ekstübasyon) Yöntemi

Doğumhanede ve erken postnatal hayatta entübasyondan kaçınmak için preterm bebeklerde çok yaygın bir şekilde NCPAP kullanılmıştır. Bu yaklaşım ile son zamanlarda ince kateterle surfaktan uygulamasına kadar belirgin bir şekilde surfaktan tedavisinden kaçınılmış veya geciktirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların hemen hemen hepsinde primer olarak hasta NCPAP'a alınmış ancak takiplerinde çoğunlukla RDS'ye sekonder entübasyon ihtiyacı duymuştur. İlk 72 saat içerisinde entübasyon ihtiyacı olan bebeklerde başta BPD olmak üzere bir çok komplikasyon geliştiği bilinmektedir. Bu nedenle CPAP'te takip edilen hastanın oksijen ihtiyacı temel alınarak etkin bir hasta izlemi yapılmalı, ciddi RDS'li infantlara surfaktan uygulanmalıdır (2, 5, 10).

Aynı zamanda erken surfaktan uygulamasının faydaları belirlenmesiyle, NCPAP' taki premature bebekler üzerine minimal invaziv yöntemler denendi (88).

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) altında olan ve surfaktan tedavisi yapılması gereken hastalar ilk olarak çift lümenli endotrakeal tüp ile entübe edilecek bolus şeklinde surfaktan kilosuna uygun dozlarda uygulanacak ve hasta stabil olduğu en kısa sürede ekstübe edilecektir ve NCPAP'a alınacaktır (84).

İlk olarak Dani ve ark. (78) 30 gestasyonel haftanın altındaki infantlar üzerinde erken ekstübasyon ve NCPAP çalışmasında; yaşamın ilk 0-6 saat içinde SaO_2 %88'in ve PaO_2 >50 mmHg'nin üzerinde tutacak NCPAP ihtiyacı olanlar çalışmaya alınmıştır. RDS tanısı klinik ve radyolojik olarak konulmuştur. Yaşamının

ilk 6 saat içerisinde MV ihtiyacı duyanlar ve ilk 6 gün içinde 2. derece IVK olanlar çalışmadan dışlanmışlar. Mekanik ventilatör olarak Drager babylog 800 plus kullanılmış. Tüm hastalar surfaktan almak için entübe edilmişler ve poraktant 2 defa da total dozu 200mg/kg'dan uygulanmıştır, devamında ise hastalar 1 dakika boyunca resüsitasyon balonuyla ventile edilmişlerdir. Daha sonra hastalar randomize şekilde SURF-NCPAP ve SURF-MV olarak ayrılmıştır. Tüm hastalar için, 12 saat sonra hastanın halen FiO_2 ihtiyacı >0.50 nin üzerinde ise 2. doz surfaktan 100mg/kg'dan uygulanmıştır (78).

Grup SURF-NCPAP'da 5 dakika içinde ekstübe edilmiştir. SURF-MV grubu ise 20 mg/kg'dan kafein başlandıktan sonra $FiO_2 < \%40$, $PaCO_2 < 65$ mmHg, $PaO_2 > 50$ mmHg, ortalama havayolu basıncı 6 cmH₂O altında ise MV'den hastalar ayrılmıştır. NCPAP'tan ayrılma kriteri olarakta aynı kriter kullanılmıştır. 40 hasta ile çalışmaya başlanmış ancak 27 hasta ile çalışmaya devam edilebilmiştir. Çalışmadan çıkarılan hastalardan 7'si ilk 6 saat içerisinde MV ihtiyacı duymuş, 3 hastanın ailesi onam vermemiş, 2 hastada ise 3. derece IVK, 1 hastada ise fallot tetralojisi belirlenmiştir. Geriye kalan 27 hastanın 13 tanesi SURF-NCPAP'ta, 14 tanesi SURF-MV grubuna alınmışlar (78).

Grup SURF-NCPAP'da 2 hastada MV ihtiyacı duymuş. Bunlardan biri yaşamının 24. saatinde, biri ise 3. günde MV ihtiyacı duymuştur (76).

Yedince günde MV ihtiyacı SURF-NCPAP'ta hiç yokken, SURF-MV grubunda 6 hasta MV bağımlı olarak saptanmıştır (78).

Her 2 grup içerisinde surfaktan tedavi sonrası 6. saatte a/A PaO_2 değeri birbirine benzer bulunmuştur (0.49 ± 0.17 ve 0.48 ± 0.13 ; $p = .864$)

Grup SURF-NCPAP'ta 12 hastada (%92) oksijen tedavi süresi 7.00 ± 2.90 gün, NCPAP'ta kalış süresi 3.20 ± 2.40 gün olarak belirlenmiştir. Bu gruptan 2 hastada (%15) MV ihtiyacı olmuş ve MV'de kalış süresi ortalama 2.00 ± 1.40 gün olarak belirlenmiştir. Hiç bir hastanın 2. doz surfaktan ihtiyacı olmamıştır.

Grup SURF-MV'da oksijen tedavi süresi 11.30 ± 5.60 gün olarak belirlenmiştir. 9 hastada (%64) NCPAP alınmış ve bu hastaların ortalama NCPAP alma süreleri 6.20 ± 3.00 gün, 14 hastanın hepsi (%100) MV tedavisi almış. Bunlardan 5'i HFOV'da, 9'u PTV (patient triggered ventilation) takip edilmiş ve MV'de ortalama kalış süresi 5.60 ± 3.10 gün olarak belirlenmiştir.

Grup SURF-MV’de 2 hastada (%14) ekstübasyon sonrası 2. kez entübasyon ihtiyacı duymuştur. Ayrıca 7 hastaya (%50) 2. kez surfaktan uygulanmıştır.

Oksijen tedavi alma süresi ($p=.025$), NCPAP ($p=.009$), MV ($p=.031$), 2. doz surfaktan uygulanma insidansı ($p=.006$) SURF-MV grubunda belirgin derecede yüksektir.

Patent duktus arteriosus, BPD, pnömotoraks, IVH, PVL, ROP, NEK ve hastanede kalış süreleri her 2 grup içinde benzer bulunduğu belirtilmiştir. Sadece yoğunbakım kalış süreleri bakımından SURF-CPAP grubunda daha kısa olduğu görülmüştür (21.7 ± 10.1 vs 29.90 ± 8.0 gün; $p=.027$) (78).

Yapılan başka bir metaanaliz çalışmasında prematüre bebeklerde NCPAP’ın BPD, ölüm, hastanede kalış süresi ve oksijen ihtiyacının belirgin derecede azaldığı belirtilmiştir (97).

Verder ve ark. (98) 1994 yılında NCPAP+surfaktan alan grupta MV’de kalış süresinin kısalacağını belirtmişlerdir. Aynı grup (99) daha sonraki yıllarda 2. çalışma yapmış. Bu çalışmada ise; 30 gestasyonel hafta altındaki ve NCPAP’ta izlenen infantlara erken (ortalama 5.2 saat) ve geç (ortalama 9.2 saat) surfaktan tedavisi tek doz verilmiş. Erken surfaktan alan grupta MV’de kalış süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir.

Blennow ve ark. (100) surfaktan verildikten sonra erken ekstübasyonu denemiş ve MV ihtiyacının azaldığı ve NCPAP’ın MV engellemede iyi bir yöntem olduğu belirtmişlerdir.

Yayınlanan başka bir çalışmada ise 2011 yılında 27 Vermont Oxford Network merkezinden 2003–2009 yılları arasında 648 hasta üzerinde 3 grup oluşturulmuştur. 1. grup profilaktik surfaktan+MV (PS), 2.grup profilaktik surfaktan+ hızlı ekstübasyon+NCPAP (ISX), 3. grup ise CPAP+selektif surfaktan (CPAP) verilmiştir. 2. ve 3. gruplar 1.grup ile karşılaştırılmıştır. Her grubun demografik özellikleri birbirine benzer olarak tespit edilmiştir (101).

Profilaktik surfaktan grubunda %36.5, ISX grubunda %28.5 ve CPAP grubunda ise %30.5 oranında BPD veya ölüm geliştiği belirlenmiştir. ISX BPD veya ölüm 0.78 (%95 güvenilirlik ile: 0.59–1.03) iken NCPAP grubunda 0.83 (%95 güvenilirlik ile: 0.64-1.09)’tür. Bu durum istatistiksel olarak farklılık ifade etmemektedir (101).

İlk bir hafta içerisinde entübe edilmek zorunda kalınan hasta oranı CPAP grubunda %45.1, ISX grubunda ise %51.4 olarak belirlenmiştir. Ancak bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bunun dışında hastanede kalış süreleri, MV de kalış süreleri, oksijen tedavi görme süreleri gruplar arasında karşılaştırılmamıştır. Prematüriteye sekonder gelişen komplikasyonlar (ROP, NEK, sepsis ve PDA) açısından ise gruplar arasında fark görülmemiştir (101).

Colombian Neonatal Research Network (102) çalışmaları da Vermont Oxford Network çalışmalarına benzer çalışmalar yapıldı, sonuçlarında benzer olduğu belirtildi.

Texas Neonatal Research Group (103) 5 merkezli bir çalışma yapmış. Toplamda 132 RDS'li infant çalışmaya alınmıştır. Bir gruba surfaktan sonrası hızlı ekstübasyon yapılmış diğer gruba ise ekstübasyon kriterlerini karşılaması beklenmiştir. Her 2 grubun demografik özellikleri kaydedilmiş ve 2 grup arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir.

Takiplerinde ise hızlı ekstübe edilen grupta kontrol grubuna göre; sırasıyla CPAP'ta kalma süresi ortalama 46.3 saat, 36.2 saat, oksijen tedavi alma süresi ortalama 4.3 gün, 4.7 gün, hastanede kalış süreleri ortalama 20 gün, 19 gün olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar da; istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Aynı zamanda hava kaçağı, pulmoner hemoraji, intrakraniyel kanama, ölüm ve hava yolu komplikasyonları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak ise; hem hastalarının matür bebeğe yakın olması (ortalama ağırlıkları \geq 1250 gram) ve nadir görülen komplikasyonlar olması nedeniyle hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak ise; MV gerekmeyen hastalara surfaktan uygulaması için entübasyona gidilmemesi ve bu çalışmaların birlikte değerlendirileceği bir meta-analiz çalışması yapılması böylece daha anlamlı verilere ulaşılması önerilmiştir (103).

Bu çalışmadan sonra ise INSURE isimli ilk randomize kontrollü çalışmada gebelik haftaları 25–35 arasında değişen, orta-ağır RDS'li 68 bebek, sadece nazal CPAP veya nazal CPAP ile beraber sürfaktan almak üzere (INSURE gurubu) randomize edilmiş ve çalışma sonucunda INSURE gurubunda mekanik ventilasyon ihtiyacının yaklaşık yarıya indiği görülmüştür. Takip eden çalışmalarda yöntem hem

sadece CPAP hem de primer entübasyon ve sürfaktan uygulamaları ile karşılaştırılmış ve hepsinde INSURE yönteminin mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (8).

Ancak birçok araştırmacı entübasyondan sonra ekstübasyonun zorluğuna dikkat çekti. Bu sınırlamalar ve entübasyonun tek başına zorluğu, birçok klinikçiyi INSURE yöntemini kullanmaktan vazgeçirdi (88, 104).

1.1.1.10.6.2.3. İnce Kateter İle Sürfaktan Tedavisi

İnce kateter ile sürfaktan tedavisi; hasta entübe edilmeden trakeaya ince kateter ile sürfaktan verilmesidir. Literatürde “entübasyon yapılmadan sürfaktan tedavisi” (SWI-surfactant without intubation) “kateterle sürfaktan tedavisi”, MIST ve TAKE-CARE gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır.

İnce kateterle sürfaktan ilk olarak Victorin ve ark. (9) tarafından uygulanmış, ancak bilimsel çalışma şeklinde ilk olarak Kribs ve ark. (10) tarafından ‘Avoidence of mechanical ventilation (AMV) olarak isimlendirdikleri çalışmaya 2001-2002 yılları arasında denemeye başlamıştır. 2007 yılında yayınlanan bu fizibilite çalışmasında gebelik haftaları 23-27 arasında olan CPAP ile stabilize edilmiş 42 bebek değerlendirmeye alınmış, yöntem bunlardan 29 tanesine uygulanmıştır. Çalışmada kateter (beslenme sondası) direk laringoskopi altında trakeaya yerleştirilmiş, sonda sabitlenmiş, laringoskop geri çekilmiş ve 100 mg/kg sürfaktan 1-3 dakika içinde hastaya verilmiştir. Uygulama bittikten sonra ise kateter çekilmiştir. Bu esnada hastaya atropin (5 mcg/kg dan) ile sedasyon uygulanmış, işlem esnasında oluşan apne için NCPAP’tan faydalanılmıştır. Takiplerinde hasta NCPAP’te iken FiO₂ ihtiyacı 0.40’ın üzerinde ise sürfaktan tedavisi tekrarlanmıştır. Sonuç olarak; ince kateter ile sürfaktan uygulama yönteminin spontan solunumu olan preterm bebeklere uygulanabilir olduğu raporlanmıştır. Klasik yöntem ile tedavi edilen hastaların kontrol grubunu oluşturduğu bu çalışmada, mortalite, pulmoner intersitisyel amfizem ve ciddi İVK oranları, kateter grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (10). Bu çalışmada entübasyon ihtiyacı, MV’de kalış süreleri, NCPAP’ te kalış süreleri ve hastanede kalış süreleri belirtilmemiştir.

Daha sonra, Almanya’da 12 merkezin katıldığı prospektif, çok merkezli çalışmada, 31 hafta ve 1500 gramdan küçük 1541 hasta değerlendirilmiş, bu

hastalardan 319 hastaya ince kateter yöntemi denenmiş, 1222 hasta ise standart tedavi uygulanmıştır. İnce kateter grubunda ilk 72 saatte MV ihtiyacı kontrol grubuna göre (%29 - %53, $p<0.001$), BPD oranı ise (%10.9 - %17.5, $p=0.004$) olarak belirlenmiştir. Mekanik ventilatör ihtiyacının daha az, akciğer sonuçlarının daha iyi, ölüm veya KAH'ın daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca bu grupta surfaktan, teofilin, doxapram, kafein kullanımı daha fazla, analjezik, deksametazon kullanımı ise klasik yöntemle göre daha az bulunmuştur (105).

Başka bir çalışmada ise, 27 hafta ve altındaki bebeklerde, erken okul yaşı döneminde nöro-gelişimsel etkileri değerlendirilmiştir. Yöntemin uygulanmaya başladığı tarihten itibaren MİST ile tedavi edilen 32 bebek bir önceki dönemde entübasyon ve MV uygulanan 22 bebek ile karşılaştırılmış, minör ve majör anormallikler açısından istatistiksel farklılık izlenmemiştir (106).

Dargaville ve ark. (107) 2012'de yayınlanan çalışmalarında 'MİST tekniği' vasküler kateter kullanılarak uygulanmış ve verilen sürfaktanın etkinliğinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 25-34 hafta arasındaki 25 bebeğe sürfaktan direk laringoskop altında, premedikasyon kullanmadan, trakeaya 16 gauge vasküler kateter yerleştirilerek verilmiştir. İşlem CPAP tedavisi almakta olan bebeği nazal pronglardan kısa süreli ayırarak yapılmış, sürfaktan gestasyon yaşı 25-28 hf bebeklere tek seferde bolus şeklinde, gestasyon yaşı 29-34 hf olan bebeklere 10 sn aralıklı iki bolus şeklinde verilmiştir. İşlem tüm bebeklerde bir veya iki denemede başarılmış ve verilen sürfaktanın RDS tedavisinde etkin olduğu gözlenmiştir.

Yine Dargaville ve ark. (107), 25-32 hafta arasındaki 61 bebekte, 25-28 gestasyon haftasındaki 38 yenidoğan ve 29-32 gestasyonel hafta arası 23 yenidoğan üzerinde çalışma yapmış, MİST uygulanan grupta hızlı bir şekilde FiO_2 'nin düştüğü saptanmıştır.

25-28 gestasyon haftasındaki MİST uygulanan grupta kontrol grubuna göre ilk 72 saat içerisinde entübasyon ihtiyacı %32 - %68; OR 0.21 %95 CI 0.083-0.55 olarak belirlenmiştir. 29-32 gestasyon haftasında ise bu oran %22 - %45; OR 0.34, %95 CI 0.11-1.1'dir. Mekanik ventilasyonda kalış süresi ve BPD gelişimi her 2 grupta da benzer olmakla birlikte MİST grubunda O_2 tedavi süresi daha kısadır. Sonuç olarak ise; MİST yönteminin uygulanabilir kolay ve etkin bir yöntem olduğu ve bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (8). Ayrıca Dargaville

(8) Kribs ve ark. (10) uyguladığı yöntemde kullanılan beslenme sondasına göre, daha rijid bir kateter kullanılması ve Magill forsepsi gerektirmemesi nedeniyle, bu yöntemin daha kolay uygulanabilir olduğunu savunmuşlardır.

Minimal invaziv sürfaktan tedavisi yönteminin başlıca sorunu hem magill forsepsi hemde laringoskopun kullanılmasıdır. Forceps kullanımı travmatik bir işlem olacaktır ve ayrıca sedatize edilmemiş bir yenidoğanda kateterin trakeada kalmasını sağlamak hem zor bir işlem hem de travmatik bir o kadar da rahatsızlık verici bir işlem olacaktır. Aynı zamanda bu çalışmalar Benevista gas jet valvi CPAP ile uygulanmıştır, balon CPAP veya infant flow driver CPAP ile uygulamanın nasıl sonuçlar doğuracağı bilinmemektedir (2).

1.1.1.10.6.2.4. Nebülizasyon Yöntemi

Respiratuar distres sendromu tedavisinde eksojen sürfaktan uygulanımı oldukça başarılı olmuş ve bir süre sonra hastalar solunum yetmezliğinden çıkmıştır. Ancak sürfaktan uygulanım esnasında ve sonrasında meydana gelen kan basıncındaki ve serebral kan akımındaki değişiklikler periventriküler lökomalaziye ve IVK'ya neden olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle daha nazik bir yol aranmış ve nebülizasyon yöntemi denenmiştir. Başlangıçta sadece dipalmitoilfosfatidilkolin nebülize halde verilmiş ve bir sonuç alınamamıştır (108, 109). Sonrasında ise doğal sürfaktan preparatları nebülize formda büyük hayvan çalışmalarında kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. Ancak verilen nebül sürfaktan miktarı bolus sürfaktan miktarına göre daha fazla miktarın uygulanması gerektiği belirtilmiştir (98, 110).

İsveç'te bulunan 6 yenidoğan merkezinde 34 yenidoğandan oluşan bir çalışmada hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmış bir gruba curosurf 5ml, 2ml SF ile sulandırılarak (kuru ağırlığı: 480 mg-totali 34 ml) yaklaşık 3 saatte verilmiştir. Kontrol grubu ise sadece NCPAP'te takip edilmiş. NCPAP uygulaması infant flow sistem ve nebülizatör ise jet nebülizatör kullanılmış. Bu iki grup arasında A/a PO₂ basıncı karşılaştırılmış ve nebül yönteminde daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmamıştır. Nebülizasyonla sürfaktan uygulanan grupta 2 hastada KAH, kontrol grubunda ise 1 hastada IVK saptanmıştır. Pnömotoraks ve PDA açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Bu grup yaptığı çalışmada başarılı olmadıklarını belirtmiştir. Bergrenn ve grup. (13) yaptığı İsveç

çalışmasında öz eleştiri olarak NCPAP ile nebül surfaktan uygularken nebülün çok fazla miktarda dışarı kaçmış olması ve surfaktan tedavisini geç saatte (postnatal 19. saatte, düşük a/A PO₂ düşük olanlara) uygulamış olmalarına bağlamışlardır. Bu çok merkezli çalışmanın içindeki Winbladh yönettiği 5 hastadan oluşan grupta başarılı olduğu görülmüştür. Winbladh nebül surfaktan uygulanımı sırasında yüze sıkıca oturan bir maske kullanmıştır (13). Yine bu çalışmaya benzer Jorch ve grup (14) nasofaringeal tüp ile nebülizasyonu uygulamış ve başarılı olduğunu raporlamıştır. Nebül surfaktan verilirken miktar konusunda ise tam bir karara varılamamıştır. Miktar her ne kadar optimize edilerek verilmiş olsa da sonuçlara bakılırsa alveolar alan için yetersiz olmuş olabilir. Nebülize surfaktanın etkinliğinin azalmadığı yine bu çalışmada Wilhemly balance sistemi ile gösterilmiştir (13).

Nebül surfaktan için en iyi nebülizatör olarak vibrasyon membran nebülizatörü olduğu Arzhavitina ve Steckel (111)'nin yaptığı in vitro çalışmada belirtilmiştir.

Ayrıca nebül surfaktan için de sentetik surfaktandan ziyade doğal surfaktanların daha etkin olduğu Bahlman (112) yapmış olduğu fare çalışmasında gösterilmiştir. Ancak proktant alfa (curosurf) veya beraktant alfa (survanta) arasında nebülize formları arasında farklılık olup olmadığını gösteren bir çalışma yoktur.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan onay alınmış (30.10.2013/Karar no: 04) ve her hastanın ebeveyninden çalışma öncesinde bilgilendirilip onay alınmıştır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Basamak Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, 2013 Mayıs ile 2014 Mart ayı arasında yatan RDS tanısı konulan, 34 haftadan küçük premature hastalar çalışmaya alınmıştır.

Respiratuar distres sendrom tanısı; ilk olarak 34 haftadan küçük SaO₂ %90-95 arasında tutmak için FiO₂ ihtiyacı 0.40 üzerinde olması, takipne, retraksiyonun, inleme ve burun kanadı solunumunun olması, akciğer grafisinde aşikar RDS görünümünün olması ile tanı konulmuştur. Kan gazında saptanan asidoz tanısı desteklemiştir.

Doğum odasında PPV ihtiyacı olanlar, ilk 24 saat içerisinde entübe edilenler, ilk üç gün içerisinde hayatını kaybedenler ve konjenital anomalisi olanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Bütün gruplarda surfaktan uygulamaları erken kurtarma tedavisi olarak uygulanmıştır. Entübe edilmek zorunda kalanlara geleneksel yöntemle surfaktan verilmiştir. Diğer gruplar ise randomize olarak ayrılmış ve 1. grup INSURE (entübasyon-surfaktan-ekstübasyon), 2. gruba ince kateter yöntemiyle surfaktan uygulanmıştır.

Surfaktan uygulama esnasında görülen tüm komplikasyonlar (bradikardi, saturasyon düşüklüğü, boğulma, öksürük) kaydedilmiştir. Desaturasyon kriteri olarak; ilk saturasyon değerinin %10' nun altına düşmesi olarak kabul edilmiştir.

2.2. Surfaktan Tedavisi

Hastalar doğum odasındaki ilk müdahaleleri sonra yenidoğan servisine pulse oksimetre ile monitorize edilmiş ve önceden ısıtılmış transport küvez içinde T parçalı canlandırıcı desteği ile taşınmıştır.

Doğum odasında entübe edilenler yenidoğan servisinde konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulamasına (SIMV veya A/C) alınmıştır. Entübe edilmeyen grup ise SLE 5000 mekanik ventilatör (SLE Ltd, Londra, İngiltere) ile binazal kısa

pronglarla NCPAP (PEEP 6 cmH₂O) tedavisine alınmıştır ve takibi boyunca hastanın PEEP değeri sabit tutulmuştur. Yirmi altı haftadan küçük olanlara profilaktik surfaktan uygulanmıştır. Yirmi altı gestasyonel haftadan büyük olanlar veya entübe edilmemiş tüm prematürelde akciğer grafi bulgusu, klinik değerlendirme (Silverman-Anderson skoru), oksijen saturasyonunu %90-95 arasında tutmak için gerekli olan FiO₂'nin %40'ın üzerinde olması ile RDS kararı verildi ve yaşamının ilk 15 dakikasından sonra 2 saat içinde surfaktan uygulaması yapılmıştır.

Hastanın NCPAP takibinde; FiO₂'nin %60 ve CPAP değerinin 6 cmH₂O olmasına rağmen oksijen saturasyonunun %90'nın altında seyretmesi, kan pH < 7.20 olması durumunda hasta entübe edilmiştir. Bu durum NCPAP başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncından ayrılma kriteri olarak; SaO₂ > %90 üzerinde tutacak FiO₂ < %30 altında olması, ortalama havayolu basıncının < 6 cmH₂O ve kan gazında PaCO₂ < 55 mmHg olarak standardize edilmiştir.

Surfaktan preparatı olarak doğal proktant alfa (Curosurf; Chiesi Farmaceutici, Parma SPA, İtalya) 200mg/kg dozdan uygulanmıştır. Bu işlem için 2 farklı yöntem kullanılmıştır. Tüm hastalar için, 12 saat sonra hastanın halen FiO₂ ihtiyacı > 0.50'nin üzerinde ise 2. doz surfaktan 100mg/kg'dan uygulanmıştır.

2.2.1. İNSURE yöntemi

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncında olan ve surfaktan tedavisi yapılması gereken hastalar bu grupta kısa süreliğine nazal pronglardan ayrılmıştır. Rutin endotrakeal entübasyon işlemi uygulanmış, tüp sabitlenmiştir. Proktant 200mg/kg dozda endotrakeal tüp içinden tek seferde uygulanmış ve ardından geri kaçıışı engellemek için kısa bir süre balon ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmıştır. Endotrakeal tüp içinde sürfaktan kalmadığı izlendiğinde ve hasta stabilize olduğu anda hasta ekstübe edilmiştir. Hasta hemen tekrar nazal CPAP'e alınmış, surfaktan öncesi değerlerle ventilasyonuna devam edilmiştir. Gerektiği durumlarda oksijen saturasyonlarına göre FiO₂ değerinde değişiklikler yapılmıştır. Hasta CPAP' te takip edilmesi nedeniyle mide orogastrik drenajına alınmıştır. Ancak işlem sonrası mide lavajı yapılmamıştır. Hastanın entübasyon işleminin 30 saniyeden uzun sürmesi durumunda; hastanın genel durumu toparlanana kadar (ortalama 1-2

dakika) işleme ara verilmiştir. Sürfaktan uygulama esnasında desaturasyonun (saturasyon <%80) 20 saniyenin üzerinde sürmesi, bradikardi (kalp tepe atımının <100)'nin gözlenmesi durumunda PPV uygulanmıştır.

2.2.2. İnce kateter yöntemi

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncında iken surfaktan uygulaması; NCPAP' te iken hasta 6 numara besleme sondası Magill forseps yardımıyla vokal kord hizasında trakeaya yerleştirilmiştir. İnce ve yumuşak kateter trakeaya yerleştirildikten sonra 2. kişi tarafından Magill forceps ağız içerisinden çıkarılmış, laringoskop ve blade geri çekilmemiştir. Birinci kişi laringoskop blade ve ince kateteri sabit tutup faringeal bölgeyi gözlemleyerek 2. kişiye surfaktanı puşeleme hızı için komut vermiştir, 2. kişi önceden ısıtılmış ve enjektöre çekilmiş olan surfaktan (proktant) kateter arkasına yerleştirmiş ve yavaş bir şekilde uygulamıştır. Daha sonra kateter içinde kalan surfaktanı akciğere göndermek için enjektör içine hava çekilip surfaktanın ardından puşelenmiştir. Yaklaşık bu işlem 3 dakika sürmüştür. Bu yöntemde de hasta orogastrik drenaja alınmıştır. Bu yöntemde mide lavajına ihtiyaç duyulmamıştır. Çünkü faringeal bölge bu yöntemde surfaktan uygulama esnasında gözlemlenmiş ve surfaktan regürjitasyonu saptanmamıştır. İşlem esnasında ciddi öksürük boğulma yaşanmamıştır. Uygulamadaki en büyük sıkıntı magill forcepsi kullanmak olmuştur. İşlem magill forcepsiz denemeye çalışılmış ancak kateterin yumuşak olması nedeniyle yerleştirilememiştir. Kateter yerleştirilmesi esnasında yaşanan desaturasyon (SaO₂ <%80) ve bradikardi (KTA <100/dk) esnasında işleme ara verilmiş ve hastanın değerleri eski değerlerine ulaşana kadar beklenmiştir. Bu esnada ise NCPAP'ten faydalanmaya devam edilmiştir.

2.3. Hastaların İzlemi

Tüm hasta gruplarının 0., 1., 6., 12., 24., 48. ve 72. saat MV modu, solunum sayısı, PIP, PEEP, inspiratuar süresi, FiO₂, SaO₂, kan gazları ve hastanın takibinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne ampisilin, amikasin ve genel destek tedavisi uygulanmıştır. Gestasyon yaşı 28 haftanın veya ağırlığı 1250g altında olan hastalara ayrıca 20 mg/kg'dan yükleme, 10 mg/kg'dan idame doz olacak şekilde kafein tedavisi başlanmıştır.

Kan gazlarının değerlendirilmesi amacı ile hastalardan arteriyel, venöz veya kapiller kan örnekleri alınmıştır. Mekanik ventilatör olarak SLE 5000 (SLE Ltd, Londra, İngiltere) kullanılmıştır. Nazal prong olarak Hudson bilateral kısa nazal pronglarından (Hudson-RCI, Amerika Birleşik Devletleri) yararlanılmıştır.

Hastaların ROP muayeneleri gestasyonel yaşı 27 hafta altı olanlarda 31. haftada ve 27. haftanın üzeri olanlar postnatal 4. haftasında göz doktorları tarafından yapılmıştır. Kontrol aralıkları ve tedavi kararları yine göz doktorları tarafından verilmiştir. ROP evrelemesi Uluslararası ROP Sınıflandırmasına göre yapılmıştır.

Postnatal 28 günden sonra halen oksijen ihtiyacının olması halinde kronik akciğer hastalığı tanısı düşünülmüş ve derecelendirilmiştir.

İntraventriküler kanama varlığı ve derecesi ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Kranial ultrasonografi, radyoloji doktorları tarafından yatak başı yapılmıştır. Şüphe duyulmadığı durumlarda görüntüleme rutin olarak 7. günde yapılmış ve daha sonra klinik durumuna göre tekrarı ya da başka bir görüntüleme kullanılmıştır.

Hastaların diğer tedavileri servis konsültanı önderliğinde ünite protokollerine göre yapılmıştır. Hasta bilgi ve verileri daha önceden oluşturulan hasta kayıt formuna kaydedilmiştir (Ek 1). Hastanın anne-babasına yazılı ve sözlü olarak uygulanacak tedavi hakkında bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır (Ek 2).

2.4. Verilerin Toplanması

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mayıs 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında gestasyonel yaşı 26-34 hafta arası olan 74 prematüre bebek doğmuştur. Yirmi (%27) prematüre bebekte solunum problemi olmamıştır. Geriye kalan 54 (%72) prematüre bebek RDS tanı kriterlerine uymuştur. Altı (%8.10) hastada ek konjenital anomali gözlenmiştir. Otuz (%40) hasta doğum odasında entübe edilmiştir. Entübe edilen prematüre bebeklere geleneksel yöntemle surfaktan uygulanmıştır. Çalışma sonuçları etkilenebileceği kanısı ile konjenital anomalisi olanlar çalışma gruplarına dâhil edilmemiştir. Geriye kalan 24 hasta randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır. INSURE grubunda 8 hasta, ince kateter grubunda 7 hasta toplanmıştır.

2.5. İstatistik Analiz

Surfaktantan uygulama yöntemlerinin, bazı antenatal ve natal özelliklerin (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, 1. Apgar ve 5. Apgar skoru, 1. saat ve 4. saat akciğer grafileri ve Silverman-Skorlaması), uygulama esnasında SaO₂ düzeyi, desaturasyon süresi ve ilk SaO₂ düzeyine göre yüzde düşüş, MV kalış süresi, oksijen tedavisine alma süresi ve hastanede kalış süreleri üzerine etkileri Two – Independent – Samples – t testi ile analiz edilmiştir.

Non-parametrik özellik gösteren; doğum şekli, gestasyonel diyabetes mellitus, ilaç kullanımı, preeklampsi, steroid kullanımı, PPRM, asfiksi ile gelişen bazı komplikasyonlardan; mortalite, BPD, PDA, sepsis, ROP, IVK ve pnömotoraks surfaktan uygulama yöntemlerinin etkisinin incelenmesinde ise Mann – Whitney U testi kullanılmıştır.

İki farklı grupta bulunan hastaların; 0., 1., 2., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen FiO₂, kan kapiller pH'sı, PaCO₂ ve PaO₂ değerlerine ait verilerin analizinde Genel Linear Modelin tekrarlı ölçümler prosedürü kullanılmıştır. Yukarıda anlatılan bütün istatistik analizler için SPSS versiyon 21.0 paket programından yararlanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışma gruplarında bulunan toplam 15 hastadan 4'si kız ve 11'si ise erkek bebektir. INSURE yönteminde 5'i kız, 3'ü erkek, ince kateter yönteminde 6'sı kız, 1'i erkek bebek şeklinde dağılım olmuştur. Ortalama olarak gestasyonel haftası, INSURE yönteminde 28.10 ± 0.80 , ince kateter yönteminde 30.60 ± 1.10 hafta olduğu belirlenmiş, gruplar arasındaki gestasyon yaşı istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 5). Doğum ağırlıkları, INSURE ve ince kateter gruplarında sırası ile; 1239.40 ± 168.83 g, 1465.00 ± 137.80 g olarak saptanmıştır ($p > 0.05$) (Tablo 5). INSURE yönteminde uygulandığı grupta olan bebeklerin dördü normal spontan vajinal yolla doğum (NSVY), 4'ü sezeryan (C/S), ince kateter yönteminde 3'ü NSVY ve 4'ü C/S şeklinde doğmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 5). Steroid kullanımı ise; INSURE grubunda 8/8 (%100), ince kateter grubunda 2/7 (%29) olarak tespit edilmiştir ($p < 0.01$) (Tablo 5). Diğer antenatal özellikler tablo 5'de sunulmuştur.

Respiratuar distres sendrom tanı kriterlerinde kullanılan parametrelerden akciğer grafisi ve silverman-anderson skorlaması ise tablo 5'de verilmiştir. Gruplar arasında birinci saat akciğer grafi bulgusu arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). 1. grubun Silverman skorlaması 7.80 ± 0.50 (median 8), 2. grubun skorlaması 7.90 ± 0.30 (median 9) belirlenmiş ($p > 0.05$) (Tablo 5), her iki grup arasında Silverman-Anderson skorları birbirine benzer olarak bulunmuş ve istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır.

Surfaktan verilmesi esnasında görülen komplikasyonlar ve işlemin uygulama başarısı arasında farklılıklar oluşmuştur. INSURE yönteminde işlem ilk denemede başarılı olurken, ince kateter yönteminde 1. kez denemede 3/7 (%42.85) oranında, 3/7 (%42.85) oranında ikinci kez uygulamada, 1/7 (%14.20) de ise üçüncü kez uygulamada başarılı olunmuştur. Her başarısızlık sonrası hastanın saturasyonlarının ve KTA'larının normal aralığa gelmesi beklenmiştir. Aynı zamanda işlem uygulandığı esnada KTA düşme ve saturasyonlarındaki düşme miktarı ve süresi kaydedildi. INSURE yönteminde ortalama SaO_2 78.50 ± 4.32 'e (ilk değerine göre 17.75 ± 12.27 oranında), MIST yönteminde SaO_2 78.29 ± 7.55 'e (ilk değerine göre 18.33 ± 18.69 oranında) olarak belirlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 6). İki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Desaturasyon süresi, INSURE yönteminde

ortalama olarak 69.38±19.42 saniye, ince kateter yönteminde ise 85.71±22.13 saniye olarak belirlenmiştir. Desaturasyon süresi, yüzdesi ve düştüğü değer açısından bakıldığında ince kateter ve INSURE grupları arasında istatistiksel farklılık olmayıp eşit oranlarda saturasyon düşüklüğü görülmüştür. Saturasyon düşüklüğü yaşayan hasta sayısı açısından bakıldığında; INSURE grubunda %75 (6/8), ince kateter grubunda %85.70 (6/7) hastada saturasyon düşüklüğü görülmüştür. Her iki grubumuzda uygulama esnasında boğulma, solunum ve kardiyak arrest görülmedi.

Tablo 5. Hastaların antenatal ve natal özellikleri.

		INSURE	İnce kateter	p
Gestasyon yaşı		28.10±0.80	30.60±1.10	0.090
Doğum Ağırlığı		1239.40±168.83	1465.00±137.80	0.328
Cinsiyet	Erkek	3 (%38)	1 (%14)	0.327
	Kız	5 (%63)	6 (%86)	
Doğum Şekli	NSVY	4(%50)	3(%60)	0.789
	C/S	4 (%50)	4 (%40)	
GDM	Var	2 (%29)	2 (%29)	1.000
	Yok	5 (%71)	5 (%71)	
İlaç kullanımı	Var	2 (%25)	2 (%29)	0.880
	Yok	6 (%75)	5 (%71)	
Preeklampsi	Var	1 (%13)	3 (%43)	0.200
	Yok	7 (%88)	4 (%57)	
Antenatal steroid kullanımı	Var	8 (%100)	2 (%29)	0.005
	Yok	0 (%0)	5 (%71)	
EMR	Var	5 (%63)	1 (%14)	0.066
	Yok	3 (%38)	6 (%86)	
Asfiksi	Var	1 (%13)	3 (%43)	0.200
	Yok	7 (%88)	4 (%57)	
1. Apgar		6.10±0.50	5.30±0.90	0.415
5. Apgar		8.00±0.40	7.40±0.50	0.386
0.AC grafi		2.40±0.20	2.90±0.10	0.063
4. AC grafi		1.00±0.00	1.00±0.00	
sil-skor		7.80±0.50	7.90±0.30	0.060

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, EMR: Erken membran rüptürü, 0.AC grafi: surfaktan öncesi akciğer grafisi, 4.AC grafi: dördüncü saat çekilen akciğer grafisi, sil-skor: silverman skoru

Tablo 6. Uygulama esnasında desaturasyon miktarları

		Hasta sayısı	Mean	Minimum	Maximum	p
Uygulama esnasında SaO2 düzeyleri (%)	INSURE	8	78.50±4.32	60.0	95.0	0.980
	İnce kateter	7	78.29±7.55	45.0	98.0	
Desaturasyon süresi (saniye)	INSURE	8	69.38±19.42	0.0	120.0	0.587
	İnce kateter	7	85.71±22.13	0.0	120.0	
Uygulama esnasında İlk SaO2 göre düşme oranı(%)	INSURE	8	17.75±12.27	0.00	33.00	0.944
	İnce kateter	7	18.33±18.69	0.00	50.00	

Aynı sütünde farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistik olarak (P<0,05) önemlidir.

Entübasyon-Sümfaktan-Ekstübasyon (INSURE) yönteminde 1/8 (%12.50) hastada ikinci kez sümfaktan verilme ihtiyacı duyulurken ince kateter yönteminde 2. kez sümfaktana ihtiyaç duyulmamıştır. İlk 72 saat içerisinde entübasyon ihtiyacı INSURE grubunda bir hasta için gerekmiştir ve bu hastanın CPAP başarısızlığı 72. saatte oluşmuştur.

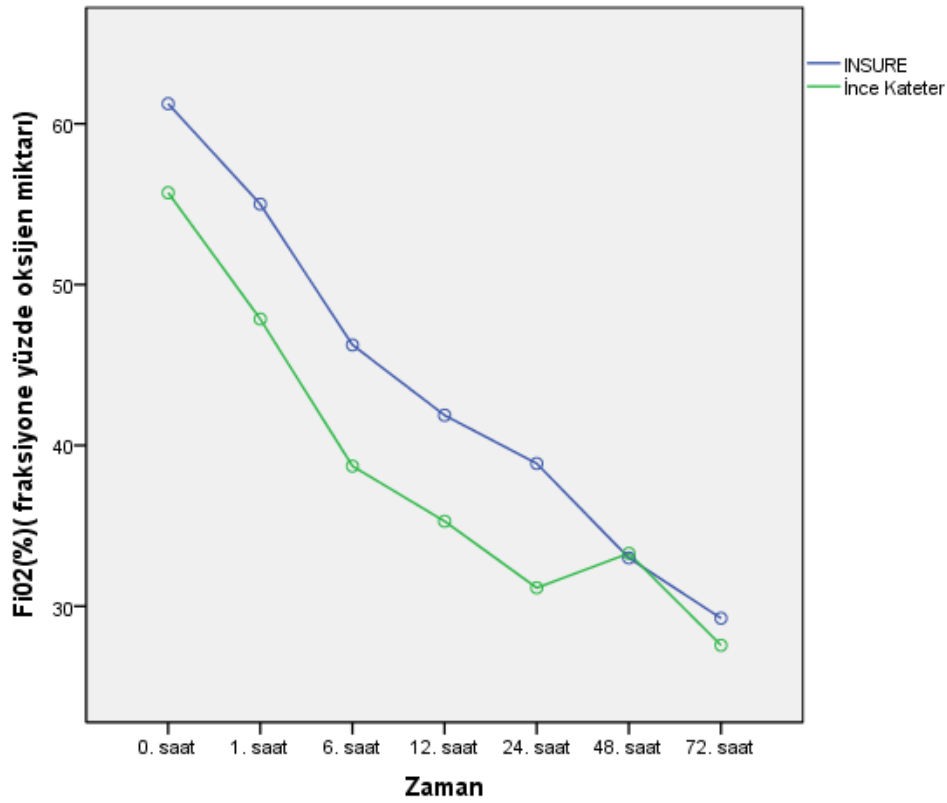
Hastaların kaydedilen FiO₂ değeri bütün gruplarda zamanla azalmıştır (p<0.01) (Tablo 7). INSURE ve ince kateter grubunda FiO₂ değerleri aynı sıra ile sümfaktan öncesi ortalama değerleri; 61.25±2.26, 57.71±4.28 olarak belirlenmiş, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 7). Aynı zamanda FiO₂ %40'ın altına düştüğü zaman ortalama olarak INSURE yönteminde 24. saatte, ince kateter yönteminde 12. saat olarak belirlenmiştir.

Tablo 7. Grupların zaman ile FiO₂ ve kan gazı düzeyleri.

	Zaman	INSURE	İnce kateter	P	
				Yöntem	Zaman
FiO ₂	0.saat	61.25 ±3.19	55.71 ±3.41	0.29	0.00
	1.saat	55.00 ±4.48	47.86 ±4.79		
	6.saat	46.25 ±3.71	38.71 ±3.97		
	12.saat	41.88 ±4.14	35.29 ±4.43		
	24.saat	38.88 ±4.05	31.14 ±4.33		
	48.saat	33.00 ±5.69	33.29 ±6.08		
	74.saat	29.25 ±3.76	27.57 ±4.02		
pH	0. saat	7.33 ±0.02	7.31 ±0.02	0.44	0.01
	1.saat	7.38 ±0.03	7.41 ±0.03		
	6.saat	7.41 ±0.03	7.46 ±0.03		
	12.saat	7.42 ±0.01	7.44 ±0.02		
	24.saat	7.41 ±0.03	7.43 ±0.03		
	48.saat	7.40 ±0.02	7.41 ±0.02		
	74.saat	7.39 ±0.01	7.43 ±0.02		
PaCO ₂	0.saat	31.13 ±3.65	34.23 ±3.91	0.87	0.01
	1.saat	31.38 ±2.95	27.66 ±3.16		
	6.saat	30.06 ±3.09	26.97 ±3.30		
	12.saat	22.98 ±2.29	25.14 ±2.45		
	24.saat	24.38 ±2.44	25.57 ±2.60		
	48.saat	24.50 ±2.43	26.29 ±2.60		
	74.saat	25.13 ±2.79	27.29 ±2.99		
PaO ₂	0.saat	58.13 ±8.05	57.90 ±8.60	0.67	0.58
	1.saat	53.13 ±8.24	66.66 ±8.81		
	6.saat	55.19 ±3.32	54.30 ±3.55		
	12.saat	57.75 ±4.98	55.87 ±5.33		
	24.saat	56.13 ±5.87	59.09 ±6.28		
	48.saat	58.38 ±5.47	61.14 ±5.854		
	74.saat	60.13 ±4.98	63.00 ±5.323		

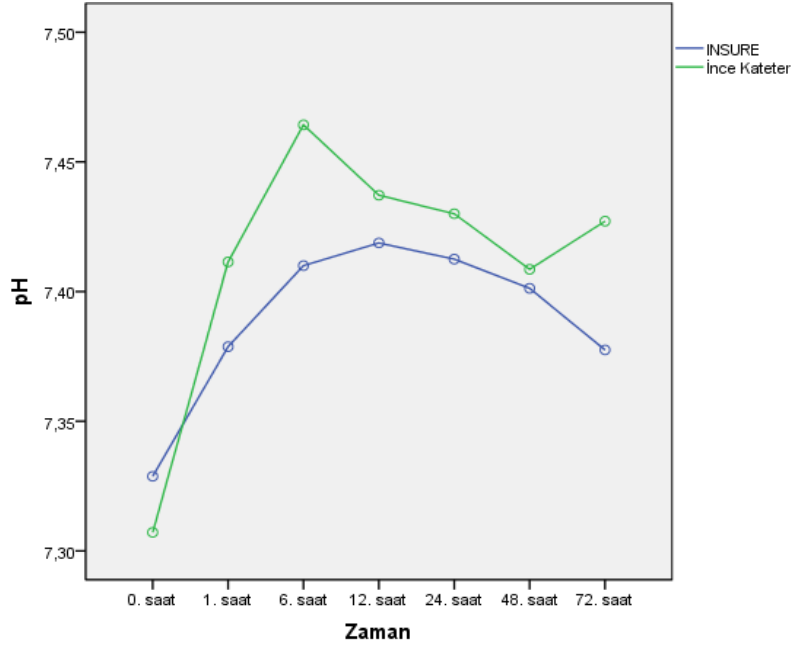
p değeri tüm saatlerdeki ortalama değeri için verilmiştir.

Ince kateter ve INSURE yöntemleriyle surfaktantan verilmesi FiO_2 , kan pH'sı, $PaCO_2$ ve PaO_2 parametrelerinin ortalamalarında istatistiksel olarak farklılık oluşturmamıştır ($p>0.05$). FiO_2 değeri her iki grup hastada 0. saatten 72. saate kadar olan zaman süresince lineer olarak azalış göstermiştir ($p<0.01$). Kan pH'sı ince kateter yönteminde 0 saatten (7.31) 6 saate kadar artarak en yüksek (7.46) değere ulaşmış, INSURE yönteminde ise en yüksek değerine (7.42) ulaşmış daha sonra her iki grupta azalış trendine girerek quadratik bir yol izlemiştir ($p<0.01$). $PaCO_2$ değeri her iki grupta en düşük değerine 12 saate ulaşmış ve daha sonraki zaman diliminde hafif bir artış göstermiştir ($p<0.01$). PaO_2 değerinin zaman ile değişimi istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 7).



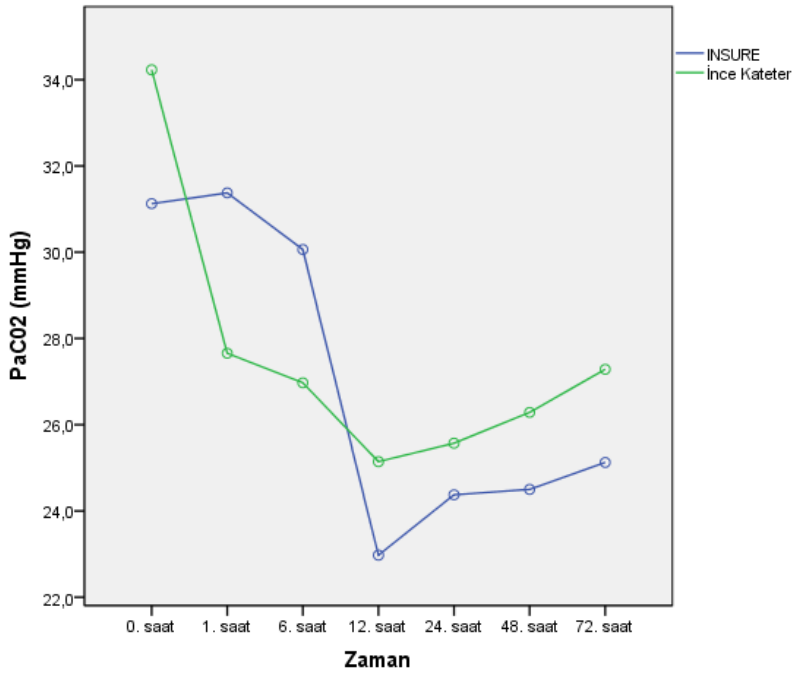
Şekil 1. Gruplar arasında zaman içindeki FiO_2 değerindeki değişim

Kan pH'sı bütün gruplarda ilk 6 saat içinde artış göstermiş daha sonra hafif bir düşüş göstermiştir ($p<0.01$) (Şekil 2). 0. saat kan gazı pH'sı 1. grupta 7.33 ± 0.03 , 2. grupta 7.31 ± 0.02 olarak belirlenmiştir. Tüm kan pH 'sı ilk bir saat içinde düzelme görülmüştür. Tüm bu değerler fizyolojik düzeyler içerisinde.



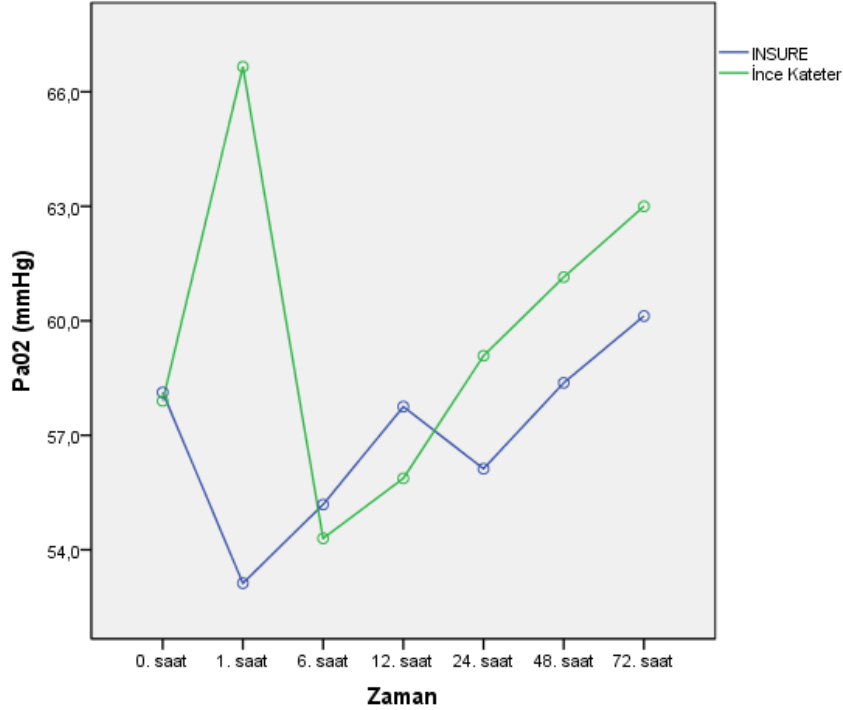
Şekil 2. Gruplar arasında zaman ile pH arasındaki değişim

Parsiyel arteriyel karbondioksit basınç değeri INSURE grubunda ortalama en düşük PaCO₂ değeri 12. saatte ölçülürken, ince kateter grubunda 48 saate kadar sürekli bir azalış gözlenmiştir (p<0.01) (Şekil 3). INSURE ve ince kateter grubunda 0. saatte PaCO₂ değerleri sırasıyla 31.13±3.40, 34.20±4.20 (p >0.05) olarak ölçülmüştür. Birinci saatte PaCO₂ değeri ortalama olarak aynı sırasıyla 31.40±3.70, 27.70±1.80 olarak belirlenmiştir (p >0.05) (Tablo 7).



Şekil 3. Gruplar arasında zaman ile PaCO₂ arasındaki değişim

PaO₂ değeri zaman ile değişimi istatistik olarak önemsiz bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 7). Benzer şekilde gruplar arasında da farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 7).



Şekil 4. Gruplar arasında zaman ile PaO₂ arasındaki ilişki

Ayrıca tüm hastaların bu dönemde NCPAP ya da serbest oksijen (hood içi veya küvöz içi) aldığı düşünülürse ve mekanik ventilatörün hasta saturasyonunu %90-95 arasında tutacak şekilde ayarlandığı bilindiği için kan gazlarının uygun düzeylerde tutulduğu ve solunum yetmezliğinin olmadığı görülmektedir.

Tablo 8. Gruplar arasında mekanik ventilatör ihtiyacı, oksijen tedavi süreleri ve hastanede kalış süreleri

	INSURE	İnce kateter	P
MV kalış süresi (gün)	6.75 ± 1.56	2.57 ± 0.57	0.03
Oksijen tedavi alma süresi (gün)	11.25 ± 2.90	5.43 ± 0.43	0.09
Hastanede kalış süresi (gün)	22.00 ± 5.50	26.00 ± 3.80	0.57

Hastaların MV de kalış süreleri, O₂ tedavi alma süreleri ve hastanede kalış süreleri hesaplanırken takibinde mortalite ile seyreden hastalar istatistiksel hesaplamalardan çıkarıldı. Çünkü bu hastalar yaşamlarının 4. gününde, 7. gününde

ve 13.gününde ex olmuşlardı. Bu nedenle istatistiksel analizde dahil olduğu grupta süreleri daha kısalmış gibi görünmesine neden olacaktı.

Hastaların MV'de kalış süreleri; INSURE yönteminde ortalama 6.75 ± 1.56 gün, MIST yönteminde 2.57 ± 0.57 gün olarak belirlendi ($p < 0.033$) (Tablo 8). 2 grup arasında MV'de kalış süreleri istatistiksel açıdan anlamlıydı. O₂ tedavi süreleri ise sırasıyla; 1. grupta 11.25 ± 2.90 gün, 2. grupta 5.43 ± 0.43 gün olarak belirlendi ($p > 0.05$) (Tablo 8). Hastanede kalış günleri ise; INSURE yönteminde 22.00 ± 5.50 gün, ince kateter yönteminde 26.00 ± 3.80 gün idi ($p > 0.05$) (Tablo 8). Aralarında istatistiksel fark yoktu ve hastanede kalış nedenlerine bakılacak olursa hastaneden taburcu edilecek ağırlığa ulaşamadıkları içindi.

Ölüm oranları ise; INSURE yönteminde; 3/8 (%38), ince kateter yönteminde 0/6 (%0) idi (Tablo 9).

Komplikasyonlar açısından ise en fazla komplikasyon INSURE yönteminde görüldü. Hiçbir grupta BPD gözlenmedi. INSURE yönteminde 1/8 (%12.50) oranında IVK, 1/8 (%12.50) oranında pulmoner kanama, 2/8(%25) NEK, 1/8 (%12.50) PDA, 2/8 (%25) sepsis gelişti. Komplikasyon gelişen hastalardan sadece birinde ilk 24 saat içerisinde entübe edilmek zorunda kalınmıştı. Bu hastalardan birinde hem PDA, NEK ve devamında sepsis gelişti. Birinde ise sepsis ve sepsise sekonder pulmoner hemoraji gelişti. Birinde ise IVK gelişti. Bu 3 hasta mortalite ile sonuçlandı. Diğer NEK gelişen bir hasta ise hayatta kaldı. INSURE yönteminde 4 hastada komplikasyon gelişmiş ve 3 ü hayatını kaybetmiştir (Tablo 9).

MIST yönteminde ise 1/7 (%14.20) hastada sepsis ve 1/7 (%14.20) hastada ise PDA saptandı. Komplikasyon gelişen bu 2 hasta ayrı 2 hasta idi. MIST yönteminde 2 hastada komplikasyon gelişmiş ancak mortalite izlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre komplikasyonlar ve mortalite oranları

Komplikasyon		INSURE	İnce kateter	p
Mortalite	Yaşıyor	5(%63)	7 (%100)	0.04
	Öldü	3 (%38)	0 (%0)	
NEK	Var	2 (%25)	0 (%0)	0.17
	Yok	6 (%75)	7 (%100)	
BPD	Var	0 (%0)	0 (%0)	1.00
	Yok	8(%100)	7 (%100)	
PDA	Var	1 (%13)	0 (%0)	0.35
	Yok	7 (%88)	7 (%100)	
Sepsis	Var	2 (%25)	0 (%0)	0.17
	Yok	6 (%75)	7 (%100)	
ROP	Var	1 (%13)	0 (%0)	0.35
	Yok	7 (%88)	7 (%100)	
IVK	Var	1 (%13)	0 (%0)	0.35
	Yok	7 (%88)	7 (%100)	
PNMX	Var	0 (%0)	0 (%0)	1.00
	Yok	8 (%100)	7 (%100)	

NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, PDA: Patent duktus arteriosus, ROP: Prematurite Retinopatisi, IVK: İntraventricüler kanama, PNMX: Pnömotoraks

4. TARTIŞMA

Prematüre doğan bebekler solunum yetmezliği nedeniyle, 1960'tan itibaren doğum odasında entübe edilmeye ve mekanik ventilatör tedavisine alınmış, 1980'li yıllarda surfaktan tedavisi bu uygulamaya dahil edilmiştir. 1989 yılında surfaktan preparatlarının FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almasıyla kullanımı yaygınlaşmıştır. Böylece RDS'de surfaktan uygulanımı ve mekanik ventilatör desteği temel tedavi yaklaşımı olmuştur. Zamanla prematüre bakımının artmasıyla, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerin yaşam oranları artmış ancak BPD ve ROP gibi morbiditelerde artış görülmüştür. Bu durum invaziv mekanik ventilatör uygulamalarına bağlanmıştır. Bu dönemden sonra ise spontan solunumu olan prematüre bebekler doğum odasında NCPAP'e alınmaya başlanmış ve BPD, pulmoner hemoraji, hastanede kalış süreleri, mekanik ventilatöre ihtiyaç sürelerinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak erken NCPAP solunum yetmezliği olan prematüre bebekte tedavi yöntemi olarak benimsenmiş ve invaziv mekanik ventilatörün yerini almıştır (4, 10, 39, 40, 113). NCPAP' te takip edilen hastalarda gelişebilecek ciddi apne atakları için kafein tedavisi rutin yeni uygulamaya girmiştir (3) .

Daha sonraki yıllarda NCPAP'te takip edilen RDS'li prematüre bebeklerde surfaktan uygulanımı için daha az invaziv yöntemler denenmiştir. Bu yöntemler arasında başarıyla uygulanan ve neonatologlar tarafından kabul görenler ise; INSURE (5, 8) veya minimal invaziv yöntemler [LİSA (114), MIST (107) veya TAKE-CARE (11)]'dir. Nebülizasyon yöntemi de bu yöntemler arasında sayılmış ancak neonatologlar tarafından çok fazla denenmemiştir.

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncında takip edilen hastalarda; özellikle 29 haftanın altındaki prematüre bebeklerde sonuçlar istenen düzeyde olmamıştır (115). NCPAP başarısızlığı ile birlikte özellikle ilk 24 saat içerisinde entübasyona gidiş görülmüş ve bu hastalarda pnömotoraks, IVK ve BPD oranlarının arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda ise CPAP başarısızlığı olan gruplarda bazı demografik risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bu demografik risk faktörleri; gestasyon yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı ve erkek cinsiyettir. CPAP başarısızlığı için tespit edilen risk faktörleri ve gelişen komplikasyonlar RDS'nin risk faktörleri ve komplikasyonlarıyla örtüşmekteydi. Böylece CPAP başarısızlığının ana

nedeni RDS olarak görülmüştür (80, 116, 117). Bu sonuçlardan sonra hastalara surfaktan verilmesi tekrar gündeme gelmiştir. Hem NCPAP'ın etkinliğinden yararlanmak hemde surfaktan uygulayabilmek için hastalar kısa süreliğine entübe edilmiş, surfaktan uygulanmış ve tekrar ekstübe edilerek NCPAP'a devam edilmiştir. Bu yöntem ile ilgili yalnız NCPAP veya entübasyon+surfaktan tedavisiyle karşılaştırmalı birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar halen devam etmektedir. Günümüzde gelişmekte olan ülkelerde NCPAP'ta takip edilen ancak orta-ağır şiddetli RDS'li hastalara bu yöntem (INSURE) ile surfaktan uygulaması yapılmaktadır.

Bizim çalışmadaki INSURE grubu ile ilk olarak bu yöntemi uygulayan Dani ve ark. (78)'nin SURF-NCPAP olarak oluşturduğu yöntem karşılaştırılacak olursa her iki çalışma da uygulama yöntemi birbiriyle aynıydı. Her iki çalışmada da hastaya 200 mg/kg'dan proktant uygulanmış ve 1 dakika kadar hasta ambulandıktan sonra ekstübe edilmiştir. MV ihtiyacı SURF-NCPAP grubunda %15, bu çalışmamızda %12.50 olarak belirlenmiştir. SURF-NCPAP grubunda NCPAP'tn ayrılma kriteri olarak $FiO_2 < \%40$, $PaCO_2 < 65$ mmHg kullanılmıştır. Çalışmamızda ise; NCPAP'ten ayrılma kriteri olarak $FiO_2 < \%30$, $PaCO_2 < 55$ mmHg kullanılmıştır. Belki bu nedenle çalışmamızda MV (NCPAP+invaziv MV)'de kalış süresi ortalama 6.75 ± 1.56 gün iken, SURF-NCPAP grubunda NCPAP'te kalış süresi 3.20 ± 2.40 gün, MV'de kalış süresi ise; 2.00 ± 1.40 gün olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda INSURE grubunda sadece bir hasta invaziv MV'e ihtiyaç duyduğu için mekanik ventilatörde kalış süresi ile NCPAP'ta kalış süreleri ayrılmamıştır. O_2 ihtiyacı; SURF-NCPAP'ta 7.00 ± 2.90 , bu çalışmada 11.25 ± 2.90 olarak belirlenmiştir. SURF-NCPAP çalışmasında 2. doz surfaktana hiç ihtiyaç duymamıştır. Bizim çalışmamızda da ikinci doz surfaktana ihtiyaç olmamıştır. SURF-NCPAP çalışmasında BPD %23, ROP %8 oranında görülürken ölüm, PVL, NEK ise %0 oranında görülmüştür. SURF-MV grubuyla yapılan karşılaştırmada bu komplikasyonlar açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, BPD %0, ROP %13, ölüm %38, IVK %13, NEK %25 oranında görülmüştür.

Dani ve ark. (78)'nin yaptığı çalışmada SURF-NCPAP grubunda yoğunbakımda kalış süresi 21.70 ± 10.10 , hastanede kalış süresi 58.30 ± 21.50 iken SURF-MV grubunda sırasıyla bu değerler; 29.90 ± 8.00 , 68.80 ± 17.60 olarak

belirlenmiştir. Her iki grup arasında yoğun bakımda kalış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Oxford Study grubunun (101) yaptığı çalışmada 3 grup oluşturulmuş, bir gruba MV+surfaktan uygulamış, bir gruba NCPAP+surfaktan uygulanmış, bir gruba ise NCPAP+gerektiğinde surfaktan verilmiştir. ISX (NCPAP+surfaktan) grubunda NCPAP' ta kalış süresi 15.20 ± 13.00 ve MV'de kalış süresi ise; 9.20 ± 13.80 olarak belirlenmiştir. ISX grubunda tüm hastalar için BPD veya ölüm oranları birlikte verilmiş ve bu oran %28.50 olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada gruplar gestasyonel haftasına göre ikiye ayrılmış ve bu gruplarda ölüm veya BPD görülme oranları; 26-27 hafta arasında %43.40, 28-29 hafta arasında ise %15.20 olarak belirlenmiştir. ISX grubundaki hastalar için mortalite %7, ROP %33.90, IVK %20.90, NEK %7.40 olarak sunulmuştur. Bu çalışmada ISX grubu MV+surfaktan ve NCPAP+ gerektiğinde surfaktan tedavisi ile karşılaştırıldığında BPD veya mortalite oranlarının daha düşük olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer komplikasyon ve ölüm açısından ise gruplar arasında istatistiksel farklılık belirlenmemiştir.

Oxford Study grubunun yaptığı çalışmadaki ISX ile bizim çalışmadaki INSURE grubunun karşılaştırılmasında; bizim çalışmamızda NEK ve ölüm oranları hariç diğer tüm oranlar (MV'de veya NCPAP'ta kalış süreleri, BPD, IVK, PDA) daha düşük bulunmuştur.

Colombia çalışmasında (102) ise BPD oranları NCPAP+surfaktan yöntemiyle %49, entübasyon+surfaktan yönteminde ise %59 olarak belirlenmiştir.

Burada yapılan çalışmada ise; kontrol grubu sadece NCPAP veya geleneksel yöntem çalışma dışı tutulduğu için karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak bizim çalışmamızda elde edilen veriler daha önce yapılan INSURE çalışmalarındaki sonuçlarla karşılaştırıldığında; Dani ve ark. (78) yaptığı çalışmadaki SURF-NCPAP grubundaki sonuçlar birbirine benzerdi, Oxford Study grubunun (101) yaptığı çalışma ile Colombia çalışmasındaki (102) sonuçlara göre de daha iyi oranlar elde ettik.

Kısacası; INSURE yöntemiyle elde edilmek istenen sonuçlar kısmen gerçekleşmiştir. BPD oranlarının halen istenen düzeye inmemesi, surfaktan için entübe edilen immatür bebeklerin MV'den ayrılamaması, işlem esnasında PPV

uygulanması ve böylece akciğerin barotravmaya maruz kalması araştırmacıların yeni yöntemler aramalarına neden olmuştur. Bu nedenle ilk olarak Kribs ve ark. (10) ince kateter yöntemini denemişler devamında ise Dargaville (107) yöntemi biraz daha geliştirmiştir ve yöntem bir çok klinikçinin dikkatini çekmiştir. Bu konuda halen araştırmalar yapılmaktadır ve yöntem gittikçe daha kullanılabilir hale getirilmeye çalışılmaktadır.

Bizim buradaki çalışmamızda yapılan ince kateter yönteminde ise; daha önceki çalışmalara benzer yapılmış ancak uygulamada bazı farklılıklar oluşturulmuştur.

İnce kateter yöntemiyle ilgili yapılan ve dünyada dikkat çekmeyi başarmış çalışmalardan biri olan Zekai Tahir Burak Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinde, Kanmaz ve grubunun (11) yaptığı çalışmada 100 hasta (<32 gestasyonel hafta), 2 gruba randomize edilmiş. Bir gruba INSURE bir gruba ise kendilerinin isimlendirdiği 'TAKE CARE' yöntemini uygulamışlardır. Bu yöntemde; Dargaville (8)'nin MIST olarak adlandırdığı yönteme benzemekte ancak nüans farkları bulunmaktadır. Bu yöntemde Dargaville'nin çalışmasındaki gibi hastaya sedasyon uygulanmamış, forceps kullanılmadan hazırlanan kateter trakeaya yerleştirilmiştir. Ancak yöntemde Dargaville (8)'nin MIST yönteminden farklı olarak kateter belirli bir oranda kısaltılmış, surfaktan ise biraz daha kısa bir sürede (30-60 saniye içerisinde) uygulanmıştır. Ayrıca Dargaville magill forcepsi kullanmamak için semi-rijit özel bir kateter kullandığını belirtmekteyken, Kanmaz ve ark. (11) 5 f nazogastrik sonda kullanmışlardır ve sonda belirli bir oranda kısaltılmıştır.

Çalışmamızda ince kateter yöntemi; Kanmaz (11) ve Dargaville (8)'nin uyguladığı yöntem modifiye edilmiş ve 6 numaralı beslenme sondası kullanılmıştır, kateterin uzun olmasıyla, surfaktan verilişi daha iyi yönetilmesini sağlanmıştır, ancak her iki yöntemin aksine magill forceps kateter yerleştirilirken kullanılmıştır. Çünkü kullanılan nasogastrik sonda oldukça yumuşak olup elle yönlendirilememiştir. Ayrıca çalışmamızda; kateterlerin ucu mukozaya zarar vermeyecek özellikte yapılmış olması nedeniyle kateterde kısaltma yapmak uygun görülmemiştir. Hatta kateterin uzunluğundan faydalanılmıştır, 2. kişi surfaktan verirken kontrol çok daha kolay sağlanmıştır.

Dargaville (8) yaşanan desaturasyonda yüz maskeli NCPAP'ten faydalanırken, Kanmaz ve ark. (11) T-parçalı aracı ile PPV uygulandığı belirtilmiştir. Burada yapılan çalışmada da yüz maskeli NCPAP'ten faydalanılmıştır.

Dargaville (8)'nin çalışmasında uygulama esnasında NCPAP'ten hasta ayrılırken, Kanmaz (11)'in çalışmasında uygulama esnasında NCPAP'ten faydalanılmaya devam edilmiştir. Bu çalışmada ise tüm işlemler esnasında hasta hiç NCPAP'ten ayrılmamıştır.

Bizim çalışmamızda kateter yerleştirildikten sonra magill forcepsi çıkarılmıştır, fareks gözlemlenerek 200mg/kg dozda proktant trakeadan verilmiştir. Bu şekilde regürjitasyonun olmadığından emin olunmuştur. Dargaville (107)'de yine faringeal bölgeyi gözlemleyerek surfaktanı uygulamıştır.

Kanmaz ve ark. (11) TAKE-CARE yönteminde surfaktan uygulama süresini 30-60 saniye olarak tutmuşlardır. Bunu ise; surfaktan çeşidi olarak proktant kullanılması dolayısıyla surfaktan miktarının düşük tutulmasıyla sağlamışlardır. Dargaville (8) 'de yine proktant alfa kullanmışlardır. Ancak miktar olarak 100 veya 200 mg/kg'dan kullanmışlardır. İşlem esnasında desaturasyon ve bradikardiden korunmak amaçlı 29-34 hafta arasına 2 bolus şeklinde surfaktan uygulamışlardır.

Çok yakın zamanda yapılan 5 randomize çalışmanın meta-analizinde proktant ile beraktant karşılaştırılmış. Her 2 surfaktan çeşidi de aynı dozda 100mg/kg verildiğinde mortalitede ve tekrar surfaktan ihtiyacı arasında fark bulunmamıştır (18). Ancak proktant 200mg/kg'dan verildiğinde mortalite ve tekrar surfaktan ihtiyacının belirgin olarak beraktant göre azaldığı saptanmıştır (118).

Burada yapılan çalışmada ise tüm bu bilgiler ışığında, şu ana kadar yayınlanan minimal invaziv yöntemlerin hepsinde 100mg/kg curosurf kullanmalarına rağmen 200 mg/kg'dan proktant uygulanmıştır. Total mortalite oranı %12.50 olarak belirlenmiştir. Fakat çalışma içerisinde surfaktan çeşidi açısından kontrol grubu oluşturulmadığı için bu konuda yorum yapılamamıştır.

TAKE-CARE (11) çalışmasında desaturasyondan korunmak amacıyla surfaktan dozu azaltılmış, Dargaville (8) 3-4 defada bolus şeklinde surfaktan vermiştir. Dargaville çalışmasında işlem esnasında NCPAP'ten faydalanmamıştır. Burada yapılan çalışmada ise, desaturasyondan korunmak amaçlı işlem esnasında NCPAP ile oksijen desteğine devam edilmiştir. Bu çalışmada böylece desaturasyonu

bir miktar engellenmiş olduğu düşünülmüştür. Ancak desaturasyon yüzdeleri, süreleri ve düzeyleri diğer çalışmalarda tam olarak gösterilmediği için karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca ince kateter grubumuzda hiç pozitif basınçlı ventilasyona ihtiyaç duyulmamıştır. Burada yapılan çalışmada Dargaville (8)'nin çalışmasındaki gibi gestasyon haftasına göre bolus uygulamasını 3-4 defaya çıkarılmadı. Sürfaktan yavaş infüzyon şeklinde uygulandı ve bu dönemde hastaya NCPAP aracılığı ile oksijen desteği sağlandığı için PPV ihtiyaç duyacak düzeyde desaturasyon, bradikardi, boğulma ve solunum durması gözlenmedi. Ayrıca gestasyon yaşı 28 hafta altı olan bebeklerle, 28 haftanın üstünde olan bebekler arasında desaturasyon düzeyi arasında da fark görülmedi.

Çalışmamızda, TAKE-CARE (11) ve MIST (8) yöntemindeki gibi kateter yerleştirilirken hastaya sedasyon uygulanmamıştır. Böylece Kanmaz ve ark. (11) düşüncesinin aksine hastalarda sedasyonun meydana getireceği yan etkilerden korunulmuştur, hastalarda solunum yetmezliği gelişmediği ve dolayısıyla MV ihtiyaç duyulmadığı düşünülmüştür.

İnce kateterle surfaktan uygulama yöntemlerinden, AMV (119) çalışmasında surfaktan uygulama başarısı 1. denemede %95, 2. denemede %5, Dargaville'nin çalışmasında (8) 1. denemede %68.20, 2. denemede %32 oranında başarılı olunmuştur. Kanmaz'ın çalışmasında (11) TAKE CARE yönteminde 1.denemede başarısızlık oranı %18 olarak verilmiştir. Çalışmamızdaki ince kateter grubunda; 1. kez denemede %42.80 oranında, %42.80 oranında ikinci kez uygulamada, %14.20 de ise üçüncü kez uygulamada başarılı olunmuştur. TAKE-CARE (11) ve Dargaville (8) çalışmasında uygulama esnasındaki başarı oranının düşük olmasının nedeni; Dargaville (8)'nin semirijit kateter kullanması ve çocuk hekimlerinin ve neonatologların alışık olmadığı ve kullanmasının gerçekten zor olduğu Magill forcepsi kullanmamalarına bağlanmıştır. Ancak AMV (119) çalışmasında saptanan sonuç ise yapılan çalışmalara uymamaktadır. Çalışma esnasında beslenme sondası Magill forcepsiz kullanılmaya çalışılmış ancak kateterin çok yumuşak olması nedeniyle yerleştirilememiştir. Kanmaz (11) ve Dargaville (8)'nin de savunduğu hafif sert ve dar bir tüpün bu işlem için kullanılmasının uygun olduğu düşünülmüştür.

İlk 72 saat içerisinde MV ihtiyacı Kanmaz ve ark. (11) yaptığı çalışmada TAKE-CARE yönteminde %30, Göbel ve ark. (119) çalışmasında %29, Dargaville ve ark.(8) yaptığı çalışmada %32 bulunmuştur. Çalışmamızda yapılan ince kateter yönteminde ise ilk 72 saat MV ihtiyacı hiçbir hastada gözlenmemiştir.

Pozitif basınçlı ventilasyona ihtiyaç, Kanmaz ve ark. (11) çalışmasında TAKE-CARE yönteminde %12, Dargaville (8) çalışmasında %12 oranında, AMV çalışmasında ise 4/108 hastada bradikardi ve saturasyon düşüklüğü görülmüş ancak PPV ihtiyaç duymamışlardır. Bu durumu Göbel ve ark. (119) sedasyon uygulamalarına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da PPV ihtiyaç duyulmamıştır, çalışmamızda sedasyon kullanılmadı. Çalışmamızda PPV ihtiyaç duymama nedeni; tüm işlemler (sonda trakeaya yerleştirilirken ve surfaktan uygulanımı) esnasında NCPAP'ten yararlanılmıştır. Ayrıca tüm hastalara kafein yüklemesi işlem öncesinde yapılmıştır. Farenks gözlemlenerek surfaktan verilmesi böylece regürjitasyonun engellenmesi ve surfaktanın infüzyon şeklinde verilmesi hastayı apneden korumuştur.

Nazal CPAP' te kalış süreleri ise TAKE-CARE (11) yönteminde 78 saat, AMV (119) çalışmasında ise ortalama 25 gün olarak verilmiştir. Dargaville (8)'nin çalışmasında NCPAP'ta kalış süresi belirtilmemiştir. Oksijen ihtiyaç süresi; TAKE-CARE'de 40.50 saat, Dargaville çalışmasında 14 gün, AVM çalışmasında 5 gün olarak verilmiştir. Çalışmamızdaki ince kateter grubunda NCPAP kalış süresi; 2.57 gün, O₂ ihtiyaç süresi; 5.43 olarak belirlenmiştir. Yapılan tüm çalışmalarda ortalamalar oldukça farklı bulunmuştur. Bu durumun nedeni bilinmemektedir.

Komplikasyonlar açısından; TAKE- CARE çalışmasında BPD %1, mortalite % 16, ROP %3, PDA %28, NEK %5, IVK %10 saptanmıştır. AMV çalışmasında BPD %8, mortalite+BPD %14 olarak belirlenmiş, ROP, PDA, NEK ve IVK açısından değerlendirme yapılmamıştır. Dargaville çalışmasında bu oranlar 28 haftanın altında ve üzerinde olarak iki grup halinde verilmiştir. Çalışmamızdaki ince kateter grubunda ise; hiç komplikasyon gelişmemiştir.

Göbel ve ark. (119) yaptığı çalışma sonucunda; AMV grubu kontrol (standart tedavi alan) grubuna göre; mekanik ventilatörde kalış süresi, mekanik ventilatöre ihtiyaç ve O₂ tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Mortalite ve diğer komplikasyonlar açısından farklılık saptanmamıştır.

Dargaville ve ark. (8) yaptığı çalışma sonucunda MIST grubunda kontrol grubuna göre FiO₂ oranlarında hızlı düşme, ilk 72 saat içerisinde entübasyon ihtiyacı azaldığı, PDA oranlarında ise artış görülmüştür. Diğer mortalite ve morbidite açısından gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir.

İlk kez 2 minimal invaziv yöntem Kanmaz ve ark. (11) tarafından yapılmış ve karşılaştırmalarında uygulama esnasında desaturasyon ve bradikardi açısından 2 grup (1.grup TAKE-CARE, 2.grup INSURE) arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda Kanmaz ve ark. (11) çalışmasındaki gibi INSURE ile ince kateter yöntemi karşılaştırılmıştır. Desaturasyon düzeyi ve süresi (1. grup INSURE, 2. grup ince kateter) sırasıyla 1. ve 2. grup arasında farklılık görülmemiştir. Bu sonuçlar, Kanmaz ve ark. (11) desaturasyon yüzdeleri bulguları ile uyum göstermektedir.

Kanmaz ve ark. (11) yaptığı çalışmada 2 grup arasında erken entübasyon, geç entübasyon, pnömotoraks gelişimi, NCPAP'ta kalış süresi ve O₂ ihtiyacı süresi karşılaştırıldığında TAKE-CARE yönteminin INSURE yöntemine kıyasla daha başarılı olduğu görülmüştür. Mevcut çalışma sonucunda; MV'de kalış süresi açısından, ince kateter ile INSURE arasında istatistiksel farklılık mevcuttur. Komplikasyon gelişimi, mortalite oranları da belirgin derecede INSURE yönteminde yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda FiO₂ düzeyleri her iki grupta zaman içerisinde azalmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı değildi. FiO₂ düzeyi < %40 ince kateter grubunda 6.saatte inerken INSURE grubunda 12. saatte inmiştir. FiO₂'nin erken saatte düşüş göstermesi ince kateter yönteminin INSURE'a göre etkinliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir. PaCO₂ düşme oranları ise her 2 grupta eşit görülmektedir.

Çalışmamızda INSURE yönteminde ilk 72 saat içerisinde MV ihtiyacı %12.5 olarak saptanmıştır. Birçok çalışma ilk 24 saat içerisindeki CPAP başarısızlığını yonteme (entübe edilerek surfaktan uygulamasına) bağlamışlardır ve INSURE yöntemindeki hasta 72. saatinde entübe edilmek zorunda kalmıştır. Bu bilgi dâhilinde ince kateter yönteminin MV ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde oldukça başarılı bir yöntem olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda gruplarda BPD görülmedi, Kanmaz ve ark. (11) yaptığı çalışmada TAKE-CARE yönteminde %9, INSURE yönteminde %17 oranında BPD geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda BPD'nin görülmemesi hem proktanı 200

mg/kg'dan verilmesi hemde hiç PPV uygulanmaması olabilir. INSURE grubunda %38 oranında mortalite görülmüştür. Bu oran çalışmamızdaki iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Sonuç olarak; ince kateter yöntemine kıyasla INSURE yönteminde mekanik ventilasyonda kalış süresi, MV ihtiyacı ve mortalite oranları belirgin yüksek saptanmıştır. Bu durum daha önceki çalışmaları desteklemektedir.

Özellikle hayatın ilk saatlerinde PPV'a ihtiyaç duymadan surfaktan verilmesi ince kateter yöntemini INSURE'a göre üstün tutmaktadır.

Ancak ince kateter yönteminin gelişebilmesi için yeni malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Nitekim belki sadece ince kateter yöntemi için kullanılabilen içerisinde kılavuzu bulunan ve üzerinde uzunluklarının daha belirgin olabileceği bir kanül üretilebilir.

İnce kateter yöntemi için yapılan ve yapılacak olan her yeni çalışma uygulama şeklinin biraz daha modifiye edecek ve sonuç olarak standardizasyon sağlanmış olacaktır.

İnce kateter yönteminde kateter yerleştirme esnasında sürekli olarak NCPAP ile oksijen desteğini sağlamak desaturasyonu belirli ölçüde engelliyecektir. Ayrıca surfaktan verilmesi esnasında farinksin gözlenmesi regürjitasyonu tamamen engellediği ve verilen surfaktan %100 yararlandırdığından emin olunacaktır.

İnce kateter yönteminde surfaktan uygulaması bolus şeklinde uygulanmasından ziyade infüzyon şeklinde uygulanması hastada desaturasyon oranlarını düşürecektir.

İnce kateter yöntemiyle INSURE yöntemi kıyaslanacak olursa, ince kateter yönteminde istatistiksel açıdan anlamlı MV'de kalış ve mortalite görülmüştür. Ayrıca INSURE yönteminde istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da hasta takibi esnasında komplikasyonlar ince kateter yönteminden daha fazla görülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. Fanaroff & Martin's Neonatal Perinatal Medicine 9th. edition, Elsevier Mosby, 2011:1075-116.
2. Gupta S, Donn SM. Novel approaches to surfactant administration. Crit Care Res Pract 2012; 2012: 278483.
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. European Association of Perinatal Medicine. Neonatology 2013; 97: 402-417.
4. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Myth: mechanical ventilation is a therapeutic relic. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2011; 16: 275–278.
5. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1994; 331: 1051-1055.
6. Petrikovsky BM, Lysikiewicz A, Markin LB, Slomko Z. In utero surfactant administration to preterm human fetuses using endoscopy. Fetal Diagn Ther 1995; 10: 1271-1230.
7. 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: 360-365.
8. 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: 122-126.
9. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease—a pilot study. Biol Neonate 1990; 58: 121–126.
10. 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: 364–369.

11. Kanmaz G, Erdevi Ö, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Am Pediatrics* 2013; 131: 502 -509.
12. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol* 2012; 29: 95–100.
13. Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 200; 89: 460-464.
14. Jorch G, Hartel H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 3: 222–224.
15. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rates, duration, and adverse effects. *Pediatrics* 2006; 117: 16-21.
16. Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. Gleason CA, Devaskar SU (Eds). *Avery's diseases of newborn*. 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 577-633.
17. Waldemar AC. Namasivayam Ambalavanan, Respiratory Distress Syndrome (Hyaline Membrane Disease), Chapter 95: Respiratory Tract Disorders, Kliegman: 19th ed, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2011.
18. Ma CC, Ma S. The Role of Surfactant in Respiratory Distress Syndrome. *Open Respir Med J* 2012; 6: 44-53.
19. Seuryneck-Servoss SL, Brown NJ, Dohm MT, Wu CW, Barron AE. Lipid composition greatly affects the in vitro surface activity of lung surfactant protein mimics. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2007; 57: 37-55.

20. Gerber F , Krafft MP, Vandamme TF, Goldmann M, Fontaine P. Potential use of fluorocarbons in lung surfactant therapy. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2007; 35: 211-220.
21. Sano H, Kuroki Y. The lung collectins, SP-A and SP-D, modulate pulmonary innate immunity. *Mol Immunol* 2005; 42: 279-287.
22. Ramadas RA, Wu L, LeVine AM. Surfactant protein A enhances production of secretory leukoprotease inhibitor and protects it from cleavage by matrix metalloproteinases. *J Immunol* 2009; 182: 1560-1567.
23. Kresch MJ, Block M, Karim MR, Zhu L, Hussain N, Thrall RS, Sha'afi RI. Surfactant protein A stimulates release of neutrophil chemotactic factors by alveolar type II pneumocytes. *Lung* 2010; 188: 491-497.
24. Ballard PL, Merrill JD, Godinez RI, Godinez MH, Truog WE, Ballard RA. Surfactant protein profile of pulmonary surfactant in premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1123-1128.
25. Antharam VC, Farver RS, Kuznetsova A, Sippel KH, Mills FD, Elliott DW, et al. Interactions of the C-terminus of lung surfactant protein B with lipid bilayers are modulated by acyl chain saturation. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 2544-2554.
26. Schurch D, Ospina OL, Cruz A, Perez-Gil J. Combined and independent action of proteins SP-B and SP-C in the surface behaviour and mechanical stability of pulmonary surfactant films. *Biophys J* 2010; 99: 3290-3299.
27. Wallot M, Wagenvoort C, deMello D, Muller KM, Floros J, Roll C. Congenital alveolar proteinosis caused by a novel mutation of the surfactant protein B gene and misalignment of lung vessels in consanguineous kindred infants. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 513-518.
28. Williams GD, Christodoulou J, Stack J, Symons P, Wert SE, Murrell MJ, Nogee LM. Surfactant protein B deficiency: clinical, histological and molecular evaluation. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 214-220.
29. EuroNeoStat Annual Report for Very Low Gestational Age Infants 2006. The ENS Project. Hospital de Cruces, Unidad Neonatal 5-D, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Spain. Info.euroneonet @ euskalnet.net

30. Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distress Syndrome. Neonatal Respiratory Disorders. 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). London: Arnold, The Hodder Headline Group, 1996: 238-279.
31. Hulsey TC, Alexander GR, Robillard PY, Annibale DJ, Keenan A. Hyaline membrane disease: the role of ethnicity and maternal risk characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 572-576.
32. Marttila R, Haataja R, Ramet M. Evaluation of the genetic susceptibility to RDS in monozygotic and dizygotic twins. *Pediatr Res* 2001; 49: 387.
33. Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic RDS of the newborn. *J Pediatrics* 1960; 57: 905-921.
34. Yurdakök M. Yenidoğanda respiratuar distress sendromu.
http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2004-02/html/2004-4-2-077-083.html. Erişim Tarihi: 20.02.2014.
35. Surg CD, Mathai SS, Raju U, Kanitkar M. Management of respiratory distress in the Newborn. *Emergency Medicine, MJAFI* 2007; 63: 269-272.
36. Silverman WC, Anderson DH. Controlled clinical trial on effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics* 1956; 17: 1-4.
37. Wood DW, Downes' JJ, Locks HI. A clinical score for the diagnosis of respiratory failure. *Amer J Dis Child* 1972; 123: 227-229.
38. Morley CJ. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants, *N Engl J Med* 2008; 58: 700.
39. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD, Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl Med* 2010; 362: 1970.
40. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia *N Engl J med* 1967; 276: 357-68

41. Jobe A. The New BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 6.
42. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605.
43. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723.
44. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353.
45. Nemerofsky SL1, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am JPerinatol.* 2008; 25: 661-666.
46. Koch J1, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006; 117: 1113-1121.
47. Clyman RI. Patent Ductus Arteriosus. *The Preterm Infant. Chapter 54. Avery's diseases of newborn. 9th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 751-761.*
48. Gokmen T, Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Dilmen U, ve ark. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomized controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: 279-283.
49. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventrüküler kanama. *İst Tıp Fak Derg* 2011; 74: 2.
50. Özkan H. Prematüre retinopatisi. *Güncel Pediatri* 2005; 2: 24-28.
51. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2013; 131: 189.

52. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 58: 1-17.
53. Derbent A, Turhan NÖ. Erken Doğum Riski ve Tahmini. *Yeni Tıp Dergisi* 2009; 26: 139-144.
54. Haas MD, Caldwell MD. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: 6226.
55. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 1-9.
56. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a rescue course of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 1–9.
57. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. MACS Collaborative Group Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2143–2151.
58. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji. 2. Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 317-403.
59. McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: 4210.
60. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics* 2007; 120: 322–329.
61. Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: 2770.
62. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants (Cochrane Review). *Neonatology* 2013; 103: 7.

63. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The PROVO multicenter early high frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 98: 1044–1057.
64. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007; 150: 521-526.
65. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: 3212.
66. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48: 279–286.
67. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996; 98: 918–924.
68. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 643–652.
69. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, Calvert SA; United Kingdom Oscillation Study Group. High frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002; 347: 633–642.
70. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1941; 284: 1333–1340.
71. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP review. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1441-1448.

72. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; 114: 697–702.
73. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005; 115:1660–1665.
74. De Klerk A.M, De Klerk R.K. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 161–167.
75. Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*1997; 156: 384–388.
76. Miksch RM, Armbrust S, Pahnke J, Fusch C. Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 909–916.
77. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; 103: 961–967.
78. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants<30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004; 113: 560–563.
79. Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, Tagliabue P, Colnaghi M, Ventura ML, et al. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28–31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 394–398.
80. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: 343-347.
81. Dukhovny D, Lorch SA, Schmidt B, Doyle LW, Kok JH, Roberts RS, et al. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. *Pediatrics* 2011; 127; 146.

82. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 2008; 93: 284–287.
83. Hermeto F, Bottino MN, Vaillancourt K, Sant'Anna GM. Implementation of a respiratory therapist-driven protocol for neonatal ventilation: impact on the premature population. *Pediatrics* 2009; 123: 907–916.
84. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-523.
85. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972; 50: 58-66.
86. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 12: 55-59.
87. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O. Yenidoğanda surfaktan uygulaması: Güncel derleme. *Van Tıp Dergisi* 2010; 17:62-68.
88. Dargaville AP. Innovation in surfactant therapy 1: Surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology* 2012; 101: 326-336.
89. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: 1079.
90. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: 510.
91. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM, Notter RH, Guillet R, et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1998; 101:1006-1012.
92. Soll K. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 4: 1456.

93. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: 3063.
94. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992; 89: 13–20.
95. Carnielli VP, Zimmermann LJ, Hamvas A, Cogo PE. Pulmonary surfactant kinetics of the newborn infant: novel insights from studies with stable isotopes. *J Perinatol* 2009; 29: 29–37.
96. Özek E, Bilgen H. Yenidoğan Döneminde Surfaktan Kullanımı. Yenidoğan Döneminde Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon Kitabı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
97. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: 5980.
98. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103: 24.
99. Bahlman H, Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant recovery and vascular to alveolar leakage of albumin in lung lavaged rats treated with aerosolized surfactant: correlations with physiological parameters. *Biol Neonate* 1997; 71: 62.
100. Blennow M, Jonsson B, Dahlstrom A, Sarman I, Bohlin K, Robertson B. Lung function in premature infants can be improved: surfactant therapy and CPAP reduce the need of respiratory support. *Lakartidningen* 1999; 96: 1571–1576.
101. Oxford Network DRM Study Group Diantha Howard, Karla Ferrelli, Jeanette O'Connor, Roger F. Soll and for the Vermont Michael S. Dunn, Joseph Kaempf, Alan de Klerk, Rose de Klerk, Maureen Reilly. Management of Preterm Neonates

- Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory, *Pediatrics* 2011; 168; e1069.
102. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123: 137-142.
 103. The Texas Neonatal Research Group. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatrics* 2004; 144: 804- 808.
 104. Richard AP, Waldemar AC, FAAP. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Am Acad Pediatrics* 2014; 133: 156–163.
 105. 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 PEDIATR* 2010; 222: 13–17.
 106. 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: 352-359.
 107. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: 243-248.
 108. Robillard E, Alane Y, Dagenais-Perusse P, Baril E, Guilbeault A. Microaerosol administration of synthetic b, g-dipalmitoyl-L-a- lecithin in respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1964; 90: 55–57.
 109. Chu J, Clemens JA, Colton EK, Klaus MH, Sweet AY, Tooley WH. Neonatal pulmonary ischemia: clinical and physiological studies. *Pediatrics* 1969; 40: 709–782.
 110. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH, Tabor B. Aerosolized surfactant treatment of preterm lambs. *J Appl Physiol* 1991; 70: 869–876.
 111. Arzhavitina A, Steckel H. Surface active drugs significantly alter the drug output rate from medical nebulizers. *Int J Pharma* 2010; 384: 128-136.

112. Bahlmann H, Sun B, Nilsson G, Curstedt T, Robertson B. Aerosolized surfactant in lung-lavaged adult rats: factors influencing the therapeutic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 612-622.
113. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB. Is chronic lung disease in low-birth-weight infants preventable?. *Pediatrics* 1987; 79: 26–30.
114. Herting E. Less Invasive Surfactant Administration (LISA)-Ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Human Development* 2013; 89: 875-880.
115. Gallimore V. The report of the Australian and New Zealand Neonatal Network, 2007.
116. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 341-347.
117. De Jaegere AP, Lee JH, Cante C, Kaam AH. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatr* 2011; 101: 374-379.
118. Ramanathan R, Bhatia J.J, Sekar K, Ernst FR. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. *J Perinatol*. Feb 2013; 33: 119–125.
119. Göbel W, Kribs A, Ziegler A. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2011; 378: 1627-1634.

6. EKLER

7.1.Ek A.

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Ad Soyad:

Dosya No:

Gestasyonel yaş :

Telefon:

Cinsiyet:

1- erkek

2-kız

Adres:

Doğum şekli:

1-NSVY

2-C/S

Dış merkezde doğum:

Doğum kilosu:

Prenatal öykü:

Annede GDM:

1- var

2- yok

Anne hamilelik döneminde ilaç kullanım öyküsü : 1-var 2-yok

Varsa kullandığı ilaç:.....

Annede preeklampsi öyküsü: 1- var 2- yok

Antenatal steroid kullanımı: 1- var 2-yok

Varsa ne zaman verildiği:.....

PPROM öyküsü:

1- var

2- yok

Asfiksi öyküsü :

1- var

2- yok

1.ve 5.dakika APGAR skoru:

Direk grafi bulgusu:

4.saatteki Direk grafi bulgusu:

Silverman-anderson skoru:

Skor	Üst Göğs Kafesi Retraksiyonu	Alt Göğs Kafesi Reraksiyonu	Ksifoid Retraksiyon	Burun Kanadı Solunumu	Hırıltı
0	Senkronize	Yok	Yok	Yok	Yok
1	İnspirasyon Esnasında Görülmesi	Gözle Görülebilir	Gözle görülebilir	Minimal	Steteskop ile duyulur
2	Sürekli Görülmesi	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Çıplak kulak ile duyulabilir

Surfaktan uygulama tekniğinden hangisi kullanıldı?

1) GELENEKSEL 2) INSURE 3)MIST 4)İNHALER

Surfaktan 1)profilaktik 2)erken kurtarma 3)geç kurtarma

Surfaktan formu:1)Curosurf 2)Survanta

Kord kanı ph: pco2: po2:

Zaman	MV mod u	Fio 2	Sao 2	P h	Pco 2	Po 2	Komplia ns	Resizta ns	C20/ C	Mea n P
Surfaktan öncesi										
Surfaktan uygulaması dan 1.saat sonra										
6.saatinde										
12.saatinde										
24.saatinde										
48.satinde										
72.saatinde										

GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR:

1-ROP:

2-İNTRAVENTRİKULER KANAMA:

3-BPD:

4-PNOMOTORAKS:

5-PULMONER KANAMA:

6-HAVA KAÇAĞI:

7-MEKANİK VENTİLATÖRDE KALIŞ SÜRESİ:

8-NCPAP TA KALIŞ SÜRESİ:

9-OKSİJEN TEDAVİ SÜRESİ:

10-HASTANEDE KALIM SÜRESİ:

11-İLK 28 GÜNDE GELİŞEN SEPSİS ATAĞI:

12-PDA:

13-MORTALİTE:

14-ÖNEMLİ NOTLAR:

7.2.EK B.

HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; Yenidoğan respiratuvar distres sendromlu hastalarda surfaktanın farklı veriliş yöntemlerinin değerlendirilmesi.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin surfaktan uygulanması gereken hastalara sizin rızanızla farklı yollarla surfaktan verilecektir. Çocuğunuzda prematurite nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlar kaydedilecektir. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzun respiratuvar distres sendromu tanısı almış olmasıdır. Çalışmanın amacı dünya çapında kabul gören ve rutin olarak uygulanan yöntemlerin içerisinde; en ideal yöntemi belirlemektir.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Yapılacak olan çalışmada sadece hastalar rutin takibi yapılacak ve kayıtları tutulacaktır. Bu çalışma için ek bir müdahaleye maruz kalmayacaktır. Yinede çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız. Katılımcının/ailesinin Beyanı:

Sayın Doç. Dr. Erdal Taşkın başkanlığında Sayın Dr.Yasemin Çoban tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Yenidoğan respiratuvar distres sendromlu hastalarda surfaktanın farklı veriliş yöntemlerinin değerlendirilmesi" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin

yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yasemin Çoban'a 05069139910 nolu telefon ile veya F.Ü. Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının

Görüşme tanığı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adı soyadı, unvanı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

İmza:

7. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Malatya’da doğdum. İlk ve orta dereceli öğretimimi Malatya’da tamamladım. Malatya Anadolu Lisesinden 2001 yılında mezun oldum, aynı yıl İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine öğrenime başladım. 2008 yılında bu okuldan mezun oldum.

Şırnak Cizre 112 Acil servisinde 6 ay süreyle pratisyen hekimlik yaptım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ‘nı kazanarak araştırma görevlisi oldum ve halen aynı görevde bulunmaktayım.