TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA ÇOK ERKEN PROFİLAKTİK SÜRFAKTAN UYGULAMASININ KLİNİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emel OKULU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Saadet ARSAN

ANKARA
2012

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA ÇOK ERKEN PROFİLAKTİK SÜRFAKTAN UYGULAMASININ KLİNİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emel OKULU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Saadet ARSAN

'Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Ofisi tarafından 10B3330010 Proje numarası ile desteklenmiştir'

ANKARA
2012

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Prematüre Yenidoğanlarda Çok Erken Profilaktik Sürfaktan Uygulamasının Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi"
başlıklı
Uzm. Dr. Emel Okulu'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02/04/2012

Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Saadet ARSAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr. Begüm ATASAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emeği olan, her alanda bana yol gösteren ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Saadet ARSAN'a, eğitimimde bilgi ve emeğini esirgemeyen ve beni içtenlikle her zaman destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Begüm ATASAY'a, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tomris TÜRMEN'e, yan dal uzmanlık eğitimimde de emekleri ve katkıları olan Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Semra ATALAY başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Birlikte yan dal eğitimi aldığım ve ileride de beraber çalışmayı umut ettiğim arkadaşım Uzm. Dr. İlke MUNGAN AKIN'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Serdar ALAN ve Uzm. Dr. Atila KILIÇ'a, gece-gündüz beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, sevgili Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi hemşireleri ve personeline bütün desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme, bana her zaman destek olan sevgili eşim Emrah'a, canım kızım Ece ve canım oğlum Emre'ye çok teşekkür ederim.

Dr. Emel OKULU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL ve ONAY ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Akciğer Gelişimi 3
2.2. Sürfaktan 4
2.2.1. Sürfaktan Protein-A (SP-A) 6
2.2.2. Sürfaktan Protein-B (SP-B) 7
2.2.3. Sürfaktan Protein-C (SP-C) 7
2.2.4. Sürfaktan Protein-D (SP-D) 7
2.3. Respiratuvar Distres Sendromu 8
2.3.1. Sıklık 8
2.3.2. Etyoloji 8
2.3.3. Patogenez 9
2.3.4. Klinik Bulgular ve Tanı 10
2.4. Respiratuvar Distres Sendromunun Önlenmesi 12
2.4.1. Prenatal Bakım 12
2.4.2. Antenatal Steroid Uygulanması 12
2.5. Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi 14
2.5.1. Doğum Salonu Müdahaleleri 14
2.5.1.1. Göbek Kordonu Klemplenmesi 14
2.5.1.2. Doğum Salonu Canlandırması 15
2.5.1.3. Hipoterminin Önlenmesi 17
2.5.2. Sürfaktan Tedavisi 17

2.5.3. Solunum Destek Tedavisi 22
2.5.3.1. İnvaziv Olmayan Solunum Desteği 22
2.5.3.1.1. Sürekli Hava Yolu Basıncı (CPAP) Uygulaması 22
2.5.3.1.1.1. CPAP Uygulama Parçaları ve Aygıtları 23
2.5.3.1.1.2. CPAP Endikasyonları 25
2.5.3.1.1.3. CPAP Ayarları 27
2.5.3.1.2. İnvaziv Olmayan Nazal Ventilasyon 28
2.5.3.2. Mekanik Ventilasyon 29
2.5.4. Diğer Destekleyici Tedaviler 30
2.5.4.1. Isı Dengesinin Korunması 30
2.5.4.2. Sıvı ve Elektrolit Dengesi, Beslenme 31
2.5.4.3. Antibiyotik Tedavisi 32
2.6. Respiratuvar Distres Sendromununda Görülen Sorunlar 33
2.6.1. Hava Kaçağı 33
2.6.2. Akciğer Kanaması 33
2.6.3. Patent Duktus Arteriozus 34
2.6.4. İntraventriküler Kanama 35
2.6.5. Nekrotizan Enterokolit 36
2.6.6. Prematüre Retinopatisi 37
2.6.7. Bronkopulmoner Displazi 38
2.7. Prematüre Yenidoğanlarda Akciğer Hasarı 40
3. GEREÇ ve YÖNTEM 42
3.1. Olguların Seçimi 42
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 42
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 42
3.2. Yöntem 43
3.2.1. Olgu Verilerinin Kaydı 43
3.2.2. Çalışma Protokolü 43
3.2.3. Çalışmaya Alınacak Olgu Sayısının Belirlenmesi 47
3.3. Tanımlar 47
3.4. İstatistiksel Analiz 49
3.5. Etik Onay 50

3.6. Mali Destek 50
4. BULGULAR 51
5. TARTIŞMA 70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 79
ÖZET 81
SUMMARY 82
KAYNAKLAR 83
EKLER 100
Ek 1. 100

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Kadın Doğum Doktorları Birliği)

ANS : Antenatal Steroid

BPD : Bronkopulmoner Displazi

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli pozitif hava yolu basıncı)

CS : Ceserean Section (Sezaryen)

DPFK : Dipalmitoil Fosfatidil Kolin

EDE : Erken Doğum Eylemi

EMR : Erken Membran Rüptürü

$Fİ O_2$: Fraction of Inspired Oxygen (Solunan oksijen yoğunluğu)

HFV : High Frequency Ventilation (Yüksek frekanslı ventilasyon)

İVK : İntraventriküler Kanama

İUGG : İntrauterin Gelişme Geriliği

NCPAP : Nasal Continious Positive Airway Pressure (Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı)

NEK : Nekrotizan Enterokolit

NIH : National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

NIPPV : Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon)

$PaCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı

PBV : Pozitif Basınçlı Ventilasyon

PDA : Patent Duktus Arteriosus

PEEP : Positive End Expiratory Pressure (Ekspirasyon sonu pozitif basınç)

PIP **:** Peak Inspiratory Pressure (Tepe inspirasyon basıncı)

POF **:** Palmitoil-oleil Fosfatidilgliserol

PTV **:** Patient Triggered Ventilation (Hasta tetikli ventilasyon)

PVL **:** Periventriküler Lökomalazi

RDS **:** Respiratuvar Distres Sendromu

ROP **:** Retinopathy of Prematurity (Prematüre retinopatisi)

SGA **:** Small for Gestational Age (Gebelik haftasına göre küçük)

SiPAP **:** Synchronized bilevel CPAP (Senkronize iki seviyeli CPAP)

SNIPPV **:** Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon)

SP **:** Sürfaktan Protein

YYBÜ **:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Akciğer gelişim evreleri 4

Şekil 2.2. Sürfaktanın yapısı 5

Şekil 2.3. RDS ve akciğer hasarına neden olan akut ve kronik olaylar 10

Şekil 2.4. RDS'de akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları 11

Şekil 2.5. RDS'de akciğer grafisinde buzlu-cam görünümü 11

Şekil 2.6. İkili ve kısa nazal 'prong' 24

Şekil 2.7. Yenidoğanda ikili ve kısa nazal 'prong' ile NCPAP uygulaması 24

Şekil 2.8. Prematüre bebeklerde akciğer hasarı 41

Şekil 4.1. Çalışma gruplarının oluşturulması 51

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. RDS gelişimini etkileyen faktörler 9

Tablo 2.2. Sürfaktan preparatları 19

Tablo 2.3. Mekanik ventilasyon endikasyonları 29

Tablo 2.4. İVK ağırlığının ultrason ile evrelendirilmesi 36

Tablo 2.5. Modifiye Bell Evrelemesi..... 37

Tablo 2.6. BPD sınıflaması..... 39

Tablo 4.1. İlk nefesle sürfaktan grubundaki (Grup 1) hastaların verileri-1..... 52

Tablo 4.2. İlk nefesle sürfaktan grubundaki (Grup 1) hastaların verileri-2..... 54

Tablo 4.3. 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) hastaların verileri-1 56

Tablo 4.4. 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) hastaların verileri-2 58

Tablo 4.5. Çalışma gruplarında gebelik haftası dağılımı..... 60

Tablo 4.6. Çalışma gruplarında doğum ağırlığı dağılımı..... 60

Tablo 4.7. Grup 1 ve 2'deki hastaların demografik ve doğum özellikleri..... 61

Tablo 4.8. Grup 1 ve 2'deki hastaların prenatal özellikleri 62

Tablo 4.9. ANS uygulama oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımı 62

Tablo 4.10. Doğum salonundan itibaren CPAP uygulanabilen ve ekstübe edilemeyen bebekler..... 63

Tablo 4.11. Doğum salonunda ekstübe edilemeyen bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımı..... 64

Tablo 4.12. Doğum salonundan itibaren CPAP uygulanan bebeklerin özellikleri..... 64

Tablo 4.13. İlk üç günde mekanik ventilasyon gereksinimi olan bebeklerin demografik ve ventilasyon özellikleri 65

Tablo 4.14. Grupların solunum desteği açısından değerlendirilmesi 66

Tablo 4.15. Yaşayan bebeklerde morbidite oranları 66

Tablo 4.16. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ikincil sonuçlarının değerlendirilmesi 67

Tablo 4.17. Mortalite oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımı 68

Tablo 4.18. 28 hafta ve altında doğan bebeklerin ikincil sonuçlarının değerlendirilmesi 69

1. GİRİŞ

Respiratuvar distres sendromu (RDS), sürfaktan eksikliği ve solunum sisteminin yapısal olgunlaşmamasına bağlı gaz değişiminin bozulması sonucu gelişen, tipik klinik ve radyolojik bulguları olan, ölümle sonuçlanabilen solunum yetmezliği tablosudur. Prematüre yenidoğanların en sık görülen hastalığı olup, hastalığın kendisi ve ilişkili sorunlar prematüreler için en önemli mortalite ve morbidite nedenlerini oluşturmaktadır. Tüm yenidoğanların ortalama % 1-2'sinde RDS görülmektedir. Bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlıkları azaldıkça RDS sıklığı artmaktadır (1-4).

Sürfaktan alveol yüzeylerinde yer alır, yüzey gerilimini azaltmakta ve atelektazi oluşumunu önlemektedir (2,5,6). Sürfaktan tedavisi ile, akciğer esnekliği artmakta, alveoller stabilize olmakta, pulmoner vasküler direnç azalmakta, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu düzelmekte ve ventilatör ilişkili akciğer hasarı azalmaktadır (5). Sürfaktan tedavisi, RDS gelişme riski olanlarda doğumdan hemen sonra koruyucu (profilaktik) veya RDS bulguları gelişenlerde kurtarma (rescue) tedavisi olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır (7). Yapılan çalışmalarda, profilaktik sürfaktan uygulamasının, geç kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığında hava kaçağı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (8). Yine yüksek riskli prematüre bebeklerde profilaktik sürfaktan ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) uygulamalarının yararı gösterilmiştir (9-12).

Prematüre bebeklerin doğumda ekstrauterin solunuma uyumları güç olabilmekte ve genellikle bu geçiş döneminde desteklenmeleri gerekmektedir. Doğumdan hemen sonra destek amaçlı uygulanan yardımcı ventilasyondan önce, akciğer sıvısı tam olarak geri emilmeden uygulanan sürfaktanın daha homojen dağıldığı, daha iyi akciğer işlevlerine yol açtığı bilinmektedir. Doğum salonu canlandırması sırasında uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) ile uygulanan büyük solukların ilk

solukla bile, akciğer hasarına ve sürfaktan yanıtsızlığına neden olduğu gösterilmiştir (13-15).

Çalışmamızda, yüksek riskli prematüre bebeklerde profilaktik sürfaktanın ilk nefes ile çok erken uygulanmasının, henüz fetal akciğer sıvısı geri emilmeden sürfaktanın daha iyi dağılmasını sağlayarak, PBV'nun yaratacağı hacim ve basınç hasarından akciğerleri koruyacağını ve daha iyi klinik sonuçlar elde edileceğini öngörmekteyiz.

Bu hipotez doğrultusunda planlanan prospektif, randomize kontrollü çalışmada;

1. Doğum salonunda çalışmaya alınacak ve profilaktik sürfaktan uygulanacak bebeklerin, ilk nefesle veya canlandırma protokolü sonrası 15. dakikada sürfaktan almak üzere randomize edilmesi, sürfaktan sonrası solunum desteği amacıyla NCPAP uygulanması planlanmıştır.

2. Doğum salonunda ilk nefesle profilaktik sürfaktan uygulanan bebekler ile standart canlandırma protokolü sonrası 15. dakikada sürfaktan uygulanan bebeklerin yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimi açısından,

3. Aynı bebeklerin hava kaçağı, patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), sepsis, prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), toplam oksijen tedavisi süresi, toplam solunum desteği süresi, postnatal steroid ve kafein kullanımı, mortalite ve hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

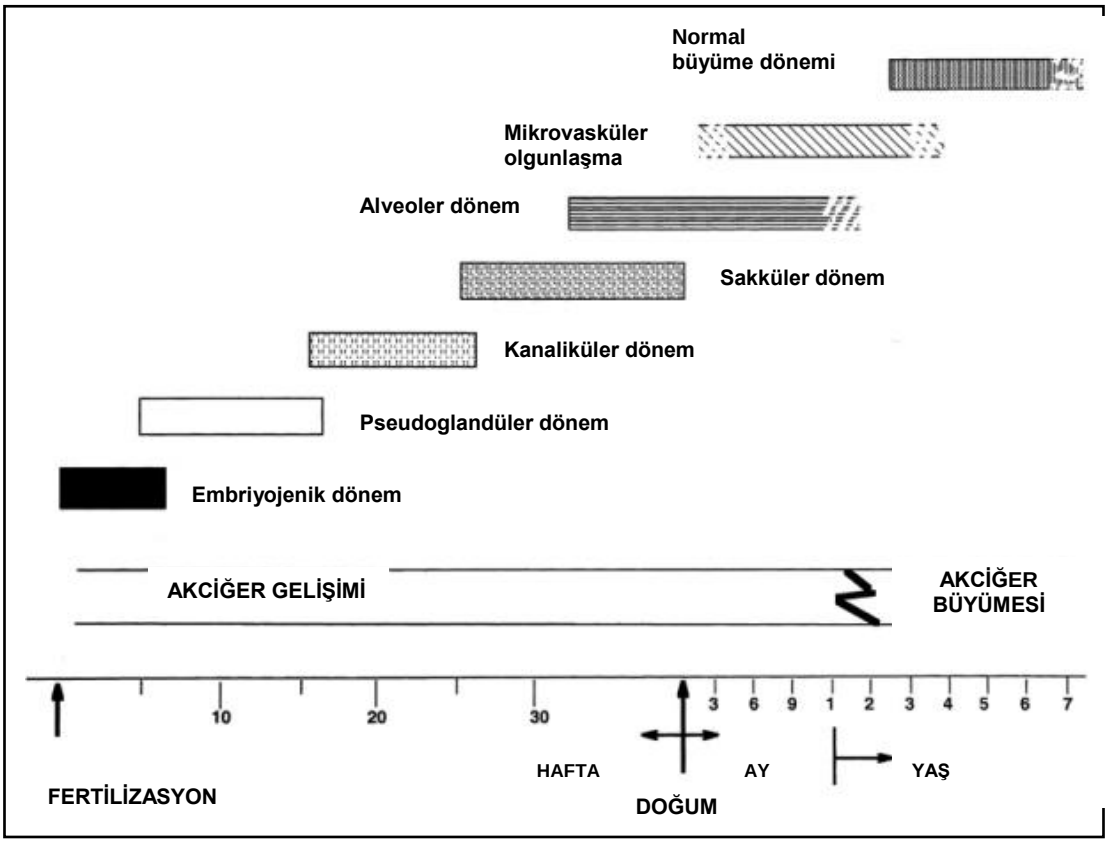
Prematüre bir bebeğin hayatta kalabilmesi için solunum işlevlerini yerine getirebilmesi büyük önem taşımaktadır. Yenidoğanların, özellikle de prematüre bebeklerin solunum sistemi ve hastalıklarını anlayabilmek için öncelikle akciğerlerin embriyolojisi ve fetal gelişim basamaklarının anlaşılması gerekir.

2.1. Akciğer Gelişimi

İnsan akciğeri ilkel ön bağırsaktan gebeliğin 3. haftasında gelişmeye başlar. Yapısında ortaya çıkan anatomik değişikliklere göre bu gelişim beş döneme ayrılır (Şekil 2.1) (2,5,6) :

1. **Embriyojenik dönem:** Gebeliğin 3-7. haftalarında büyük hava yolları gelişir. Embriyonik akciğer oluşumundaki defektler trakeoözefageal atrezi/fistül, pulmoner ageneziyi de içeren hastalıklara neden olurlar.
2. **Pseudoglandüler dönem:** Gebeliğin 7-17. haftalarını içerir. Bu dönemde bronş ağacı ve asiner tübüller gelişir. Plevral ve peritoneal boşluk kapanır, diyafram kalınlaşır. Kapanmasındaki defektler diyafragmatik herni ve aynı taraflı akciğer hipoplazisine neden olur.
3. **Kanaliküler dönem:** Gebeliğin 16-26. haftalarında hava ile kan arasındaki mezenşim dokusu ve damar yapıları gelişir. Bronş ve alveol epitelindeki hücresel farklılaşma tamamlanır. Sürfaktan fosfolipidleri depolanmaya başlar.
4. **Sakküler dönem:** Gebeliğin 22-36. haftalarını kapsar. Uç hava yollarının alveol kesesi şeklinde gelişimi tamamlanır, interstisyel doku kalınlığı azalır, alveoller arası septa oluşumunun ilk basamağı olan elastin birikimi başlar. Yine bu dönemde tübüler miyelin miktarı artar ve hava yollarında sekretuvar formda sürfaktan görülür. Prematüre doğumdan sonra periferik sakküller solunumu sağlayabilirler.

5. **Alveolar dönem:** Gebeliğin 36. haftasından itibaren başlar ve alveoler septasyon tamamlanana kadar sürer. İnce sekonder alveoler septa gelişimi ve kapiller remodelizasyon dönemidir. Bu süreçte erişkindeki akciğer yapısı oluşur. Erişkin akciğeri yaklaşık 300 milyon alveolden oluşur ve gaz değişimi için 10 m^2'lik bir alan yaratır. Böylece akciğerler gazın alveolden kana geçişi için maksimum yüzey alanı ve minimum alveol duvar kalınlığı oluşturacak şekilde yapılanır.

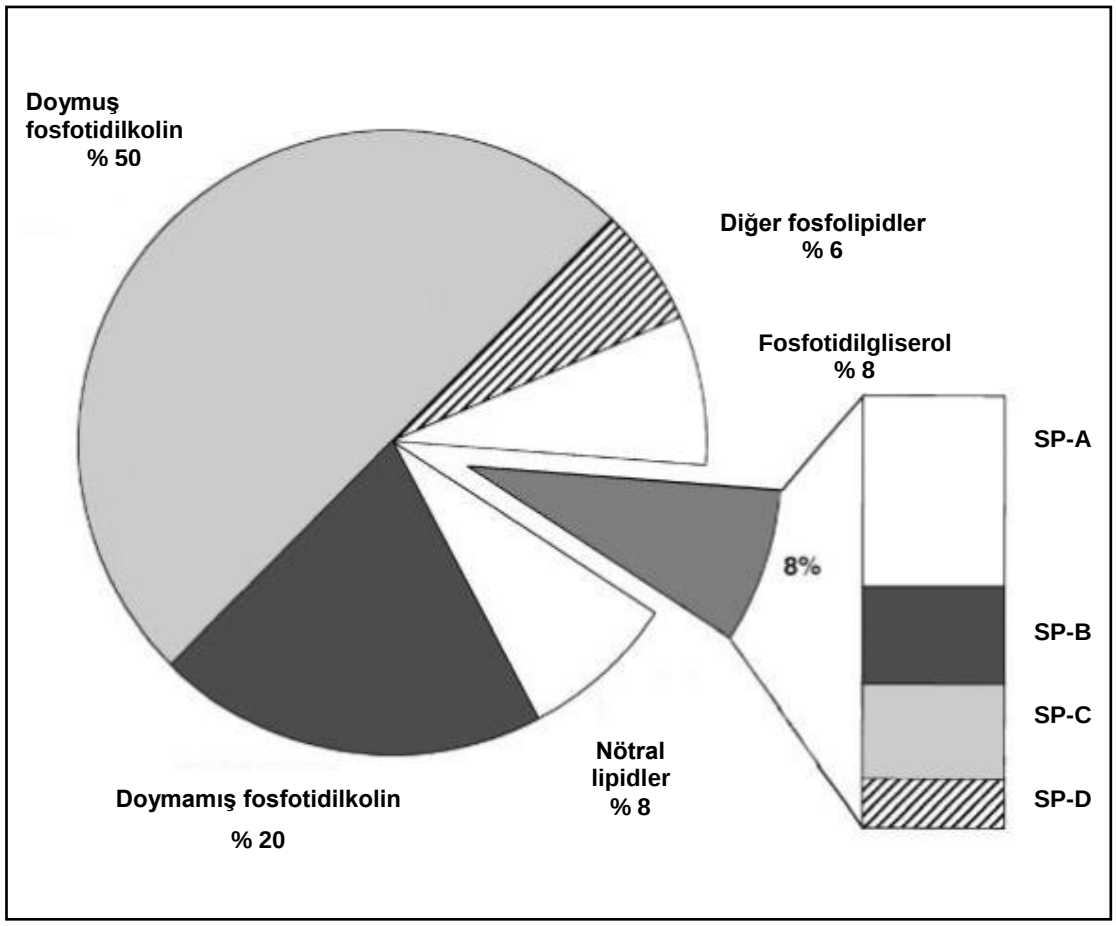


Şekil 2.1. Akciğer gelişim evreleri

2.2. Sürfaktan

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

fosfotidilkolin ise sürfaktan ile ilişkili değildir ve lipidle ilgili bölümlerinde bulunur (5).



Şekil 2.2. Sürfaktanın yapısı

Akciğer alveollerinin yüzeyini skuamöz epitel hücreleri (tip I) döşer. Alveoler epitel arasında küboidal hücreler bulunur. Yüzey gerilimi artarsa alveoler kollaps olur ve inspirasyon sırasında alveollerin açılması zorlaşır, sonuçta RDS ortaya çıkar. Sürfaktan fosfolipidleri tip II hücrelerin endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra golgi cisimciklerine transport edilir. Buradan küçük veziküllerin oluşturduğu lameller cisimcikler halinde atılır. Tübüler miyelin fosfolipid kompleksi olarak da adlandırılan bu yapı, alveolde hava ile sıvının karşılaştığı yüzeyde tek katlı bir tabaka oluşturur ve yüzey gerilimini düzenler. Sürfaktanın ana görevi, alveollerin yüzey gerilimini azaltmak ve atelektaziyi önlemektir. Sürfaktan yokluğunda, akciğerlerde yüzey gerilimi yaklaşık 70 mN/m iken, sürfaktan bu gerilimi yaklaşık 1 mN/m'ye

indirir. Klinik olarak, yokluğunda küçük hava yolları kapanır, ilerleyici atelektazi ve proteinöz materyalin alveollere dolmasıyla gaz değişimi bozulur. Tedavi edilmediğinde hasta genellikle solunum yetmezliği ile kaybedilir (2,5,6).

Sürfaktan üretimi esas olarak tip II alveol hücrelerinin yapısal ve biyokimyasal olarak farklılaşmasıyla ilişkilidir. Parakrin ve endokrin faktörler bu farklılaşmaya katkıda bulunurlar. İnvivo çalışmalarda özellikle glukokortikoidlerin yapısal farklılaşma ve sürfaktan sentezinde rol aldıkları gösterilmiştir. Tiroid hormonları, östrojen, prolaktin, epidermal büyüme faktörü ve β-adrenerjik ajanlar da akciğer olgunlaşmasında rol alırlar. Doğum olayı, ventilasyon şekli ve katekolaminler sürfaktan salınımını artırırken, hiperglisemi ve hiperinsülinemi sürfaktan fosfolipidlerinin salınımını engeller. Alveollere salınan sürfaktanın büyük kısmı tip II epitel hücrelerince tekrar alınır ve döngüye katılır. Çok az bir kısım ise alveoler makrofajlarca yıkıma uğrar (2,5,6,16,17). Sürfaktan protein (SP)'leri, SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olmak üzere dört proteinden oluşur.

2.2.1. Sürfaktan Protein-A (SP-A):

Onuncu kromozomda kodlanan (10q22-q23.1), suda eriyebilen kollajen tip lektin (kollektin) yapısında, 248 aminoasitten oluşan büyük bir proteindir (18). İki fonksiyonel alt grubu olan SP-A1 ve SP-A2, aynı kromozom üzerinde, birbirlerine yakın, her biri dörder ekzondan oluşan iki farklı gen tarafından kodlanır. SP-A üçüncü trimesterde erken dönemde eksprese edilir. SP-A ve RDS arasındaki ilişki, gen-gen, gen-çevre etkileşimiyle veya intraselüler sürfaktan proteini işleyişiyle ilişkilidir (19). SP-A, sürfaktanın tübüler myelin şekillenmesi için gereklidir ve yüzey etkinliğini azaltan inhibitörlere karşı sürfaktanın direncini artırır. En önemli özelliklerinden biri de kollajen-karbonhidrat bağlayan uçlarının olmasıdır ve bu özelliği nedeniyle akciğerde immünolojik işlevlerden sorumludur. SP-A, bir dizi patojenin aglütinasyonunda opsonin gibi davranır, klirensi arttırarak fagositozla patojenleri öldürür ve mukozal immünitede yer alır. Yine pek çok patojenin

makrofajlar tarafından fagozite edilmelerini ve hava yolundan temizlenmelerini sağlar, bu özelliği nedeniyle inflamatuvar aracı rolü de üstlenir (5,6,16,20,21).

2.2.2. Sürfaktan Protein-B (SP-B):

İkinci kromozomda kodlanan suda erimeyen 79 aminoasitten oluşan küçük bir peptiddir (18). Lameller cisimcikteki fosfolipidlerle beraber depolanır. SP-B ve öncülü olan proSP-B, SP-C'nin öncülü olan proSP-C'nin yapımı, lameller cisimcik oluşumu, tübüler miyelin yapımı, aktif sürfaktan tabakası oluşumu, sürfaktan lipid ve proteinlerinin tekrar döngüsünün gerçekleşebilmesi için gereklidir. SP-B gen mutasyonunun yenidoğan fare ve insanlarda akciğer yapısını bozarak ölümcül RDS'ye yol açtığı gösterilmiştir (22,23).

2.2.3. Sürfaktan Protein-C (SP-C):

Sekizinci kromozomda kodlanan, 35 aminoasitten oluşan, suda erimeyen küçük bir proteindir (18). SP-B ve SP-C birbirlerinden güçlükle ayrılabilirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalığına neden olan 12'den fazla mutasyon bildirilmiştir (24). Şimdiye kadar SP-C geninde 25'den fazla mutasyon tanımlanmış, ancak SP-C geninin her iki alelinde eksiklik yapan bir mutasyon insanlarda tanımlanmamıştır. SP-C'nin sürfaktan parçalarının yeniden kullanılmasındaki görevinin yanı sıra bağışıklık sisteminde de etkisi bilinmektedir (25).

2.2.4. Sürfaktan protein-D (SP-D):

Onuncu kromozomda kodlanan, 335 aminoasiti olan, kollektin yapısında bir proteindir (16,18). Tip II alveol hücreleri ve klara hücrelerinde bulunur. Patojen

mikroorganizmalara bağlanarak konakçı savunmasında rol aldığı ve salınımı arttırdığı düşünülmektedir. Kalıtsal SP-D eksikliği insanlarda tanımlanmamıştır, ancak kistik fibrozisli hastalarda SP-A ve SP-D değişiklikleri bildirilmiştir (26).

2.3. Respiratuvar Distres Sendromu

Prematüre yenidoğanların en sık görülen hastalığıdır. Prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini RDS ve buna bağlı olarak gelişen sorunlar oluşturmaktadır (1).

2.3.1. Sıklık

Tüm yenidoğanların ortalama % 1-2'sinde RDS görülmektedir. Bebeklerin gebelik haftası azaldıkça RDS sıklığı artar. RDS, 23-25. gebelik haftasındaki bebeklerin % 91'inde, 26-27. gebelik haftalarında % 88, 28-29. gebelik haftasında % 74, 30-31. gebelik haftasında % 52 olarak bildirilmiştir (3).

Fanaroff ve arkadaşları 501-750 g arası bebeklerdeki RDS sıklığını % 71, 751-1000 g arasındaki sıklığı % 54, 1001-1250 g arasındaki sıklığı % 36 ve 1251-1500 g arasındaki sıklığı % 22 olarak vermektedir (4).

2.3.2. Etyoloji

Respiratuvar distres sendromunun ana nedeni, yapısal olarak olgunlaşmamış akciğerler ve sürfaktan sisteminin yetersizliğidir. Bu yetersizliğe katkıda bulunan bazı risk faktörleri gösterilmiştir. En önemli risk faktörleri, gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Erkek cinsiyet, annede diyabet öyküsü ve perinatal asfiksi ise diğer risk faktörlerindendir (1,2) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. RDS gelişimini etkileyen faktörler

Riski artıran faktörler	Riski azaltan faktörler
- Prematürite - Erkek cinsiyet - Koryoamniyonit - Perinatal asfiksi - Maternal diyabet - Hidrops fetalis - Doğum eylemi başlamadan sezaryen yapılması - Ailesel yatkınlık	- Kronik intrauterin stres - Uzamış EMR - Maternal hipertansiyon - IUGG veya SGA olmak - Kortikosteroidler - Tiroid hormonu - Tokolitik ajanlar - Narkotik/kokain kullanımı

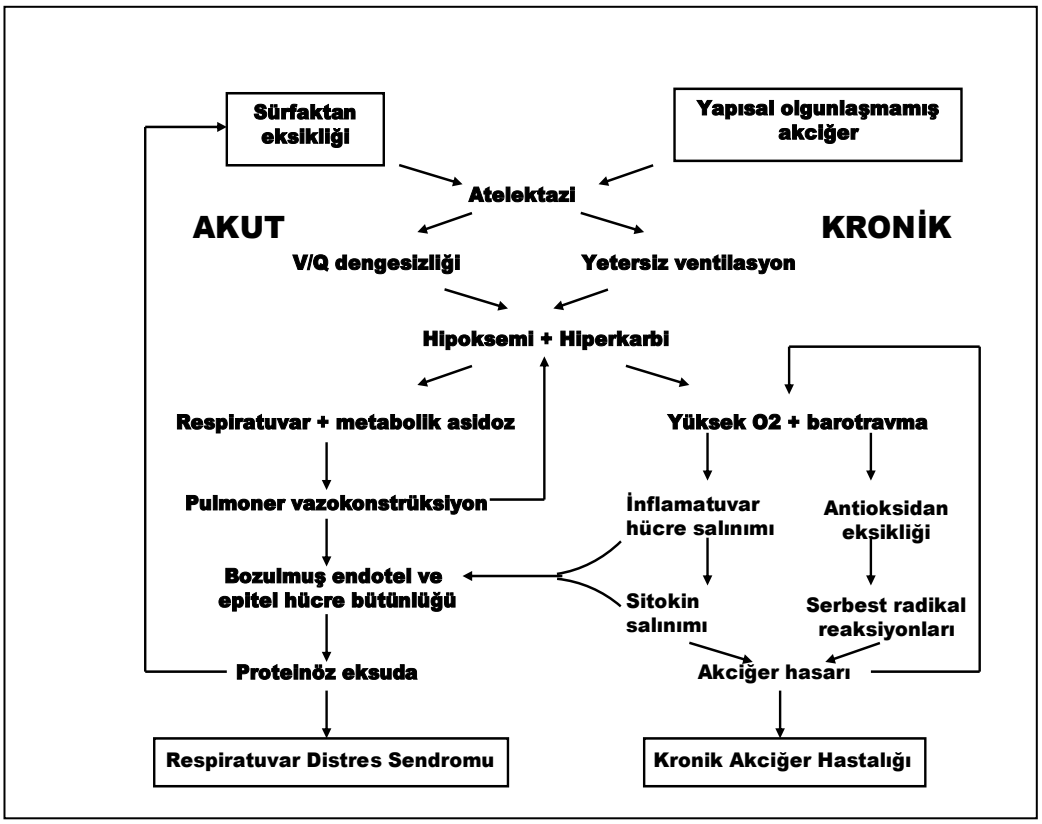
EMR: Erken membran rüptürü, **IUGG:** İntrauterin gelişme geriliği,
SGA: Gebelik yaşına göre küçük

Son yıllarda sürfaktan ve spesifik proteinlerindeki genetik bozuklukların, sürfaktan eksikliği ve ölümcül solunum yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir. Örneğin SP-B eksikliği, otozomal resesif bir hastalık olup ekzojen sürfaktan tedavisine yanıt vermemektedir (27,28). Yine SP-C eksikliği, otozomal dominant geçişli, çeşitli klinik bulgularla seyreden interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkilidir (29).

2.3.3. Patogenez

Respiratuvar distres sendromu, sürfaktan üretimi veya döngüsünde yetersizlik nedeniyle gelişir. Sürfaktan sentezi dinamik bir süreçtir. Hipotermi, hipovolemi, hipoksi, hiperoksi, asidoz, barotravma ve volütravma gibi pek çok faktör proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını tetikleyerek alveol epitel hücresi hasarına, dolayısıyla sürfaktan sentez ve işlevinde azalmaya yol açar. Endotel geçirgenliğinin artması ve kompleman sisteminin uyarılması ile fibrin gibi plazma proteinlerinin alveol boşluğuna geçmesi, sürfaktan inaktivasyonu ile eksikliğine neden olur. Sürfaktan eksikliği akciğer esnekliğini azaltır, alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon oranında dengesizliğe neden olur. Ortaya çıkan hipoksemi

ve sistemik dolaşım bozukluğu laktik asidoza neden olur. Gelişen hipoksemi ve asidoz, pulmoner vazokonstrüksiyona ikincil pulmoner dolaşım bozukluğunu, bu durum ise duktus ve foramen ovale düzeyinde, akciğer içinde sağdan sola şantların oluşmasını kolaylaştırır (Şekil 2.3) (1).



Şekil 2.3. RDS ve akciğer hasarına neden olan akut ve kronik olaylar

2.3.4. Klinik Bulgular ve Tanı

Bebeklerdeki bulgular, doğumdan hemen sonra veya ilk saatlerde başlayan takipne (solunum sayısı > 60/dk), interkostal ve subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu, inleme ve siyanoz olarak özetlenebilir. Ayrıca fizik muayenede bu bulgulara ek olarak, akciğer havalanmasında azalma veya ral, apne, bradikardi, solukluk, hipotansiyon ve ödem görülebilir (1).

Akciğer grafisinde hava bronkogramları ve yaygın retikülogranüler görüntü görülmektedir (Şekil 2.4). Retikülogranüler görüntü, çok hafif olabileceği gibi çok ağır da olabilir ve bu durumda akciğer-kalp sınırını izlemek imkansız olabilir (buzlu cam görüntüsü, Şekil 2.5). Bebek doğar doğmaz çekilen akciğer grafisinde bir miktar havalanma olmasına karşın, zaman geçtikçe, klinik bulguların ağırlaşmasına paralel olarak akciğer grafisi bulguları da ağırlaşabilir. Diğer yandan, ilk saatlerde belirgin solunum sıkıntısı olmamasına rağmen akciğerlerde yaygın opaklaşma görülen bazı bebeklerde, zaman içinde fetal akciğer sıvısının emilimine bağlı olarak akciğer grafisinde havalanma artışı da görülebilir. PBV uygulanan ve sürfaktan tedavisi alan bebeklerde de akciğer grafisinde iyileşme gözlenir (1,2).



Şekil 2.4. RDS'de akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları



Şekil 2.5. RDS'de akciğer grafisinde buzlu-cam görünümü

Alveoler hipoventilasyonun göstergesi olarak kan gazında hipoksi ve hiperkarbi bulunur. Çoğu olguda respiratuvar asidoza metabolik asidoz da eşlik etmektedir (1,2).

Tanı, klinik bulgular yanında, prematürelik, solunum yetmezliği yapan diğer nedenlerin dışlanması ve radyolojik bulguların birleştirilmesiyle konulmaktadır (1,2).

2.4. Respiratuvar Distres Sendromunun Önlenmesi

2.4.1. Prenatal Bakım

Respiratuvar distres sendromunun önlenmesine yönelik girişimler, perinatal dönemde başlamaktadır. Bebek ne kadar terme yakın doğarsa, RDS veya diğer solunum sistemi sorunlarının gelişme ihtimali de o kadar düşük olmaktadır. Erken doğum eylemi (EDE) durdurulamıyorsa, gebenin ve bebeğin uygun bakım ve tedavi alabilecekleri merkezlere naklinin zamanında sağlanması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, 27. gebelik haftasının altındaki bebeklerin, üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım hizmeti veren hastanelerde doğmasının, bu bebeklerin ilk bir yılda sağkalım oranlarını % 50 arttırdığını göstermiştir (30-32).

Erken membran rüptürü (EMR) varlığında, gebede antibiyotik kullanımının erken doğum riskini azalttığı bilinmektedir (33). Tokolitik ajanlar ile doğumun kısa süre için ertelenmesi, hem gebenin uygun merkeze nakline, hem de antenatal steroid (ANS) uygulamasının etkisini gösterebilmesine izin vermektedir (34-37).

2.4.2. Antenatal Steroid Uygulanması

Fetüsün akciğer gelişimi farmakolojik olarak ANS kullanımı ile hızlandırılabilir. ANS'ler, dört SP'nin salınımını, lipojenik enzim aktivasyonunu, iyon ve su transport

proteinleri ile elastin ve diğer pek çok proteinin salınımını uyarır. Ayrıca siklik adenozin monofosfat artışı ile tip II alveol hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, sürfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B'lerinin üretimini uyarır (38).

İlk kez 1972 yılında, EDE olan gebelere ANS uygulaması sonucunda bebeklerde RDS sıklığı ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (39). Sonraki yıllarda RDS'nin önlenmesinde ANS'lerin etkinliği ve güvenilirliği üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün ilk kez 1994 ve en son 2000 yılında yayınlanan rehberlerinde, EDE olan 24-34. gebelik haftalarındaki gebelere, fetüsün cinsiyeti, ırkı, EMR varlığı ve postnatal sürfaktan tedavisi olasılığına bakılmaksızın, doğumdan önceki yedi gün içinde, tek kür antenatal steroid verilmesi önerilmiştir (40,41).

Meta-analizler, ANS uygulamasının RDS riskini azalttığı, ancak bu etkinin, uygulamadan 24 saat sonra başlayıp, sonraki yedi gün boyunca en iyi olduğu bildirilmiştir. Yine ANS'lerin mortaliteyi azalttığı, tek kür uygulamanın maternal veya fetal yan etkiye neden olmadığı, İVK ve NEK riskini de azalttığı gösterilmiştir (42,43).

Fetal akciğer olgunlaşması için etken madde olarak, deksametazon ve betametazon kullanılabilmektedir. Gözlemsel çalışmalarda deksametazon kullanılan gebelerin bebeklerinde kistik periventriküler lökomalazi (PVL) riskinin arttığı gösterilmiş olsa da, son yayınlanan meta-analize göre deksametazon kullanımı ile İVK'nın daha az olduğu, bu durumda hangi etken maddeyi içeren steroid preparatının seçileceği ile ilgili önerinin yapılamayacağı bildirilmiştir (44-46).

Antenatal steroid kürünün tekrarı ile ilgili belirsizlik halen sürmektedir. İlk kürden 7 gün sonrasında, erken doğum riski süren gebeye tekrarlanan dozların, doğumdan sonraki ilk haftada RDS riskini azalttığı, ancak bu bebeklerin daha düşük doğum ağırlığı ile doğduğu, erken çocukluk döneminde ne faydasının ne de önemli bir zararının olmadığı bildirilmiştir (47).

Sonuç olarak, Amerikan Kadın Doğum Doktorları Birliği (ACOG)'nin 2011 yılı rehberinde ANS uygulamaları ile ilgili şunlar önerilmektedir (48):

- Kullanılacak steroid preparatlarından,
  - Betametazon (12 mg), intramüsküler, 24 saat ara ile iki doz veya
  - Deksametazon (6 mg), intramüsküler, 12 saat ara ile, dört dozda uygulanması,
- 24-34. gebelik haftalarında, yedi gün içinde erken doğum riski olan gebelere tek kür ANS uygulanması,
- 32. gebelik haftasından önce EMR'ü olan gebelere, RDS riski, perinatal mortalite ve diğer morbiditeleri azaltmak için tek kür ANS uygulanması,
- $32^{6/7}$ gebelik haftasının altında, önceki steroid kürünün üzerinden iki haftadan fazla zaman geçmişse ve bir hafta sonrasında doğumun gerçekleşeceği düşünülüyorsa, bir kür daha kurtarıcı ANS uygulanabileceğidir.

2.5. Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi

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

2.5.1. Doğum Salonu Müdahaleleri

2.5.1.1. Göbek Kordonu Klemplenmesi

Erken ve geç kordon klemplenmesinin tanımları net değildir. Genel olarak term yenidoğanda erken kordon klemplenmesi, doğumdan hemen sonra veya ilk dakika içinde, geç kordon klemplenmesi doğumdan 2-3 dakika sonra veya pulsasyon bitince kordun klemplenmesi olarak tanımlanmaktadır. Prematüre yenidoğanda ise net olmamakla birlikte doğumdan sonra 5-10 saniye içinde kordun klemplenmesi erken,

30 ila 45 saniye içinde klemplenmesi geç kordon klemplenmesi olarak tanımlanmaktadır. Kordon klemplenmesinin 30 ila 45 saniye geciktirilmesi, bebeğin kan volümünü % 8-24 oranında arttırmaktadır. Meta-analizler, prematüre bebeklerde geç kordon klemplenmesinin yüksek hematokrit düzeyi sağladığını, geç transfüzyon gereksinimini ve İVK'yı azalttığını göstermiştir (49-51).

2.5.1.2. Doğum Salonu Canlandırması

Yenidoğanların yaklaşık % 5-10'unda doğum salonunda çeşitli düzeylerde, % 1'inde ise yoğun canlandırma gereksinimi olmaktadır. Prematüre bir bebeğin doğumu için ise öncelikle canlandırma konusunda deneyimli bir ekibin ve uygun malzemelerin doğum salonunda hazır bulunması gerekmektedir.

İntrauterin dönemde fetüsün arteryel oksijen basıncı 15 ila 30 mmHg aralığında olup, % 45-55 oksijen satürasyonuna denk gelmektedir. Bu değerler, doğumu takiben akciğerlerin yapısı ve dolaşımı ile doğumdaki diğer risk faktörlerine bağlı olarak kademeli artmaktadır. Doğumdan sonraki geçiş döneminde çok erken gebelik haftalarında doğan bebeklerde oksijen satürasyonu % 60'dan % 80'e beş dakikada, % 85'e ise yaklaşık 10 dakikada ulaşmaktadır (52-54).

Prematüre bebeğin stabilizasyonu sırasında kullanılacak en uygun oksijen konsantrasyonu halen net olarak bilinmemektedir. Term ve terme yakın doğan bebeklerde, canlandırma sırasında % 100 oksijen kullanımının, oda havası kullanımıyla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (55). Prematüre bebeklerde oda havasının yeterli olmayacağı, rutin olarak % 100 oksijen konsantrasyonundan kaçınarak, oksijen hava karıştırıcılarının kullanılması, bebeğin durumuna ve pulse oksimetre takibine göre olabilecek en düşük oksijen konsantrasyonu ile stabilizasyonun sağlanması önerilmektedir (56-58).

Prematüre bebeğin ilk stabilizasyon aşamasından itibaren, oksijen desteği alan bebeklerde oksijen satürasyonunun % 85-93 aralığında tutulması, ROP ve BPD riskini azaltmak için % 95'i geçmemesi önerilmektedir (59-62). Oksijen satürasyonunda hangi alt limit hedeflerinin güvenli olduğuna dair veri bulunmamaktadır. Yine oksijen satürasyonundaki dalgalanmaların da ROP sıklığını arttırdığından zararlı olduğu bilinmektedir (63).

Doğum salonu canlandırmasında akciğerlerin havalandırılması için, yıllardır kendi şişen balon veya akımla şişen anestezi balonu kullanılmakta iken son zamanlarda bunların yerini T-parçalı alet almıştır. Kendi şişen balonlar, gaz kaynağına ihtiyaç duymadan hava akımı sağlamakta, ancak sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) vermemekte ve tepe inspirasyon basıncı (PIP) genellikle 40 cmH_2O basınca ayarlanmış güvenlik valvinin kullanımı haricinde kontrol edilememektedir. Akımla şişen balonlar ise, tam olarak CPAP vermemekte ve akciğer havalanması sırasında kullanıcıya bağlı değişken gaz hacmi üretmektedir. T-parçalı alet ile bebeğe ayarlanabilir PIP ile CPAP verilebilmektedir. Diğer manuel araçlarda ise CPAP uygulanamamakta ve uygulanan PIP ise kontrollü ve güvenilir olmamaktadır. Kullanılan T-parçalı alet ile uygulanan ekspirasyon sonu pozitif basıncın (PEEP) özellikle çok prematüre bebeklerde, akciğerin genişlemesini destekleyerek, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağladığı ve oksijenizasyonu düzelttiği gösterilmiştir. Canlandırma sırasında kullanılan bu manuel araçların karşılaştırıldığı bir çalışmada, T-parçalı aletin, istenen hava yolu basıncını sağlamasıyla diğer araçlara göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kullanım kolaylığının da etkinliğini artırdığı düşünülmektedir (64-66).

Canlandırma sırasında aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler, solunum çabasının yetersizliği veya yokluğunda, maske veya balonun akciğerlerin havalandırılmasında etkisiz olduğu durumlarda veya işlem uzadığında, sürfaktan uygulaması sırasında entübe edilmektedirler. Entübasyon, gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe güçleşebilen bir girişimdir. Endotrakeal entübasyonun yenidoğan bebekte, bradikardi, kan basıncında dalgalanma, hipoksi ve intrakraniyal basınç artışı gibi pek çok olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir (67).

Laringeal bölgede krikoid halka ile etrafındaki kıkırdak yapıların gelişimi ve boyutu gebelik haftası ile ilişkilidir. Yenidoğanlarda larinks daha önde yerleşimlidir. Özellikle prematüre bebeklerde larinks daha küçüktür ve vokal kordlar tam olarak görülememektedir, ayrıca boyun yapıları daha kısadır. En küçük boy laringoskoplar kullanılsa da, endotrakeal tüp ağız içine yerleştirildiğinde larinks görülemez hale gelmekte, genelikle tüpün arka ösefagusa yerleştirilmesi söz konusu olmaktadır. Çok prematüre bebeklerde larinks ve ağız boşluğunun küçük olması, 1000 g altı, özellikle de 700 g altı veya 25 haftanın altındaki bebeklerin entübasyonunu güçleştirmekte, tekrarlayan girişimlere, her girişim ise olumsuz fizyolojik etkilere neden olmaktadır (68,69).

2.5.1.3. Hipoterminin Önlenmesi

Doğum salonu müdahaleleri esnasında, hipotermiden kaçınmak ve ısı kaybının önlenmesi sağkalımı etkilemektedir (70). Yirmisekiz haftanın altındaki bebeklerde doğum salonu bakımı ve yoğun bakıma nakli sırasında radyant ısıtıcı altında polietilen torba veya örtü kullanımı hipotermiyi azaltmaktadır (71).

2.5.2. Sürfaktan Tedavisi

Respiratuvar distres sendromunda eksik olan sürfaktanın yerine konulması en etkili tedavi yöntemidir. Sürfaktan, tedavi amaçlı ilk kez 1980'de Fijuwara ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve sonrasında da yenidoğanın solunum sistemi bakımında yerini almıştır (71).

Ekzojen sürfaktan tedavisi ile akciğer esnekliği artar, alveoller stabilize olur, atelektatik alveoller açılarak solunuma katılır, pulmoner vasküler direnç azalır, ventilasyon-perfüzyon dengesi tekrar kurulur ve ventilatör ilişkili akciğer hasarı

azalır. Alveollerin açılması ve açık tutulması ile fonksiyonel rezidüel kapasite artar (5).

Sürfaktan tedavisi iki şekilde yapılmaktadır (7):

1. RDS gelişme riski olanlarda doğumdan hemen sonra koruyucu (profilaktik) sürfaktan uygulaması: Solunum yetmezliği bulguları gelişmeden, yaşamın ilk 15 dakikasında entübasyon ve sürfaktan verilmesi olarak tanımlanmaktadır.
2. RDS bulguları gelişenlerde tedavi edici veya kurtarıcı (rescue) sürfaktan uygulaması: RDS tanısı almış prematüre bebeklere ilk 6-24 saat içerisinde entübasyon ve sürfaktan verilmesi olarak tanımlanmaktadır. Kurtarma tedavisi erken ve geç olarak yapılabilmektedir. Erken kurtarma tedavisi, ilk iki saat içinde, geç kurtarma tedavisi 2. saatten sonra sürfaktan uygulaması olarak tanımlanmaktadır.

Yapılan çok sayıdaki randomize kontrollü çalışma göstermiştir ki, RDS gelişme riski olan veya gelişen bebeklerde, profilaktik veya kurtarıcı tedavi olarak sürfaktan uygulanması, hava kaçağı ve mortaliteyi azaltmaktadır (73,74). Otuzbirinci gebelik haftasından önce doğan bebeklerde profilaktik sürfaktan uygulamasının, geç kurtarıcı tedavi ile karşılaştırıldığında hava kaçağı ve mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (8).

Sürfaktan tedavisi, RDS'nin erken döneminde uygulandığında daha etkilidir. Erken sürfaktan kararı, daha fazla sürfaktan kullanımına yol açsa da, mekanik ventilasyondan kaçınma fırsatını verir. Sürfaktan gereksinimi olan bebeklerde, INSURE (INtubate-SURfactant-Extubate to CPAP) tekniği kullanılarak mekanik ventilasyondan kaçınılabilir, ve bu tekniğin mekanik ventilasyon gereksinimi ile BPD gelişimini azalttığı gösterilmiştir (9-12).

Günümüzde kullanılan ekzojen sürfaktan preparatları doğal, sentetik ve yarı-sentetik sürfaktan olmak üzere üç grupta toplanabilir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Sürfaktan preparatları

	İçeriği	**Jenerik Adı**	**Piyasa Adı**
Doğal Sürfaktanlar	Sığır kaynaklı	Bovactant	Alveofact®
		BLES	BLES®
		Calfactant	İnfasurf®
	Domuz kaynaklı	Poractant alfa	Curosurf®
	İnsan amnios ekstresi kaynaklı		
Sentetik sürfaktanlar	DPFK + fosfatidilgliserol		ALEC®
	DPFK + heksadekanol + tyloxapol	Kolfoseril palmitat	Exosurf®
	DPFK + POF + sinapultid + palmitik asit	Lucinactant	Surfaxin®
	DPFK + POF + palmitik asit + rekombinan SP-C		Venticute®
Yarı-sentetik sürfaktanlar	Sığır akciğer ekstresi + DPFK + tripalmitin + palmitik asit	Beractant	Survanta®
		Surfactant-TA	Surfacten®

DPFK: Dipalmitoil Fosfatidil Kolin, **POF:** Palmitoil-oleil fosfatidilgliserol
SP-C: Sürfaktan protein-C

Doğal sürfaktan preparatları, memeli akciğerlerinden elde edilen preparatlardır. Yarı-sentetik preparatlar da, memeli sürfaktanlarından elde edilmiştir. Sentetik preparatlarda ise biyolojik bir kısım yoktur. Yarı-sentetik ve doğal sürfaktan preparatlarında, sentetik sürfaktanlardan farklı olarak SP-B ve SP-C bulunur. Bu nedenle, alveollerde bulunan plazma proteinlerinin aktiviteyi kısıtlayıcı fonksiyonlarından daha az etkilenirler. Ancak inaktivasyondan koruyan en önemli SP'i olan SP-A bu preparatlarda bulunmamaktadır (75,76).

Bugüne kadar değişik sürfaktan preparatları kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmıştır. Doğal sürfaktanların, sentetik sürfaktanlardan daha iyi olduğu hava kaçağı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (77). Profilaktik veya kurtarıcı tedavide sığır kaynaklı 'calfactant' ve 'beractant' kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda

ise fark gösterilememiştir (78,79). Domuz kaynaklı ‘proctant alfa’nın sığır kaynaklı ‘beractant’a göre kurtarıcı tedavide daha iyi oksijenizasyon sağladığı, bir çalışmada ise mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (80,81). Bir meta-analizde genel sağkalım açısından bakıldığında, RDS tedavisinde 200 mg/kg ‘poractant alfa’nın, 100 mg/kg ‘poractant alfa’ ve 100 mg/kg ‘beractant’a göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (82).

Sürfaktan dozu en az 100 mg fosfolipid/kg olarak verilmektedir (83). Ancak, bazı çalışmalar 200 mg fosfolipid mg/kg dozun daha uzun yarı ömrünün olduğunu ve yüksek dozda daha hızlı yanıt alındığını bildirmektedir (80,84).

Avrupa’nın değişik ülkelerinden Neonatoloji uzmanlarının katılımı ile 2007 yılında yapılan panelde RDS’de prenatal ve postnatal kanıta-dayalı tedavi yaklaşımları değerlendirilmiş ve bir rehber hazırlanmış, 2010 yılında ise bu rehber güncellenmiştir (58,85). Amerikan Pediatri Akademisi’nin Fetüs ve Yenidoğan Komitesi tarafından 2008 yılında yayınlanan raporunda ise vurgulanan bazı noktalar şunlardır (86):

1. Profilaktik veya kurtarıcı olarak verilen sürfaktan tedavisi, RDS, hava kaçağı ve mortalite oranlarını azaltmaktadır.
   a. 30 haftanın altında doğan, ANS oranları düşük olan bebeklerde profilaktik sürfaktan uygulaması, plasebo veya kurtarıcı sürfaktan alanlarla karşılaştırıldığında mortalite, RDS, hava kaçağı, BPD ve ölüm birlikteliği oranlarını azaltmaktadır.
   b. 30 haftanın altında doğan, ANS oranları düşük olan bebeklerde erken kurtarıcı tedavi (doğumdan sonra 2 saat içinde), geç kurtarıcı tedaviye göre olumsuz solunum sistemi sonuçlarını azaltmaktadır.
2. Hayvan ve sentetik sürfaktanlar, solunum morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır.
3. BPD sıklığı, 30 haftanın altında doğup sürfaktan alanlarda almayanlara göre aynı, 30 hafta ve üzerinde sürfaktan alanlarda almayanlara göre daha düşüktür.

4. Sürfaktan tedavisinin nörolojik, gelişimsel, davranışsal, medikal ve eğitsel sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir.
5. a. ANS uygulaması 34 haftanın altında doğanlarda mortalite, RDS şiddeti, sürfaktan kullanımı ve İVK'yı, 28-34 hafta arasında RDS sıklığını azaltmaktadır.

   b. ANS ve doğum sonrası sürfaktan uygulaması, prematüre bebeklerde RDS şiddeti, mortalite ve hava kaçağını azaltmaktadır.
6. CPAP, sürfaktanla birlikte veya değil, ek sürfaktan gereksinimi ve morbiditeyi arttırmadan BDP sıklığını azaltabilir.

Sürfaktan tedavisi ile ilgili son Avrupa görüş birliği önerileri ise şu şekilde özetlenebilir (85):

a. Gebelik haftası 26 haftanın altında olan bütün bebeklere profilaktik sürfaktan tedavisi (doğumdan sonra 15 dk içinde) verilmelidir. Stabilizasyon için entübasyon gereksinimi olan RDS'li preterm bebeklere de profilaktik sürfaktan tedavisi verilmelidir.
b. Eğer doğumda profilaktik sürfaktan tedavisi verilmediyse ve RDS bulguları varsa, erken kurtarıcı tedavi verilmelidir.
c. RDS'li veya RDS riski olan bebeklere doğal sürfaktan preparatları verilmelidir.
d. Orta ve ağır RDS tedavisinde 200 mg/kg 'poractant alfa', 100 mg/kg 'poractant alfa' veya 'beractant'a göre daha iyidir.
e. Bebek stabil ise, sürfaktan tedavisi sonrası hemen (veya erken) ekstübasyon yapılarak invaziv olmayan solunum desteğine [NCPAP veya nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV)] geçilmelidir.
f. Devam eden oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi gibi RDS'nin devam ettiğine dair kanıtlar varsa, ikinci ve bazen üçüncü sürfaktan dozu verilmelidir.

2.5.3. Solunum Destek Tedavisi

2.5.3.1. İnvaziv Olmayan Solunum Desteği

Son yıllara kadar, prematüre bebeklerin bakımında sürfaktan yerine koyma tedavisi ve mekanik ventilasyon standart tedavi yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Ancak endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyonun BPD riskini artırdığı gösterilmiştir. Günümüzde NCPAP veya NIPPV ile invaziv olmayan ventilasyon yöntemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (87-89). İnvaziv olmayan ventilasyon yöntemlerinin, prematüre apnesi, ekstübasyon başarısızlığını önleme ve RDS'nin ilk tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (10,90,91).

2.5.3.1.1. Sürekli Hava Yolu Basıncı (CPAP) Uygulaması

Sürekli hava yolu basıncı ile non invaziv ventilasyon, kendiliğinden soluyan bir bebeğe endotrakeal entübasyon yapılmaksızın, altta yatan hastalığı tedavi ederken, akciğer ve hava yollarına en az hasar vermeyi hedefleyen ve son yıllarda kullanımı yaygınlaşan solunum destek yöntemidir.

Hem inspirasyon, hem ekspirasyon sırasında pozitif basınç uygulaması ile solunum işini kolaylaştırmaktadır. İnspirasyon sırasında uygulanan pozitif basınç solunum iş yükünü azaltmakta, ekspirasyon sırasında uygulanan basınç ise fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak hava yolları ve alveollerin kapanmasını önlemektedir (92).

Yenidoğanlarda RDS'de CPAP kullanımı, ilk kez 1970'li yıllarda bildirilmiştir (93,94). Bu yıllarda sert nazal 'prong'ların uygulama zorluğu, hava kaçağı ve gastrik perforasyon gibi komplikasyonlara rağmen NCPAP yaygın olarak kullanılmıştır. 1980'li ve 90'lı yıllarda ANS kullanımı ve sürfaktan tedavisi ile RDS'ye bağlı mortalite azalmış, CPAP uygulamaları yerini yüksek frekanslı ventilasyon (HFV) ve hasta tetikli ventilasyon (PTV) gibi yeni geliştirilen ventilatör modlarına bırakmış,

bununla birlikte BPD, ROP ve serebral palsi gibi morbiditelerin sıklığı artmış veya değişmemiştir. Mekanik ventilasyonun akciğer hasarı ve ilişkili sorunların sıklığını arttırması, invaziv olmayan solunum destek yöntemlerinin tekrar yoğun bir şekilde kullanılmasına neden olmuştur (92).

2.5.3.1.1.1. CPAP Uygulama Parçaları ve Aygıtları

İnvaziv olarak endotrakeal tüp aracılığıyla CPAP uygulaması, yenidoğan bebeklerde ilk kullanılan yöntemdir. Basıncın akciğere doğrudan iletimini sağlar, ancak hava yollarında ölü boşluğun ve direncin artmasına yol açarak bebeğin solunum iş yükünü arttırmaktadır.

Günümüzde CPAP, tekli veya ikili kısa nazal 'prong', uzun nazofaringeal tüp, burun maskesi ve nadiren de trakeal tüp yardımıyla uygulanabilmektedir. CPAP'ın burun bağlantı parçaları ile uygulanması NCPAP olarak tanımlanmaktadır (92, 95-97).

- Uzun nazofaringeal tüp, endotrakeal tüpün kısaltılarak tek burun deliğinden geçirilip farinkse yerleştirilmesi ile uygulanmaktadır. Bazı merkezler tarafından halen kullanılmaktadır, ancak yüksek direnç ve basıncın yeterli iletilememesi, aspirasyon güçlüğü yaratması gibi olumsuzlukları vardır.
- Tekli kısa nazal 'prong', kısaltılmış endotrakeal tüpün tek burun deliğinden 1-2 cm içeriye itilmesi ile uygulanmaktadır. Burun deliğinin dışında kalan tüp uzunluğu yaklaşık üç cm kadardır. Uygulaması kolaydır, ancak verilen basınçlı hava diğer burun deliğinden kaçabilir. Hava yolu direnci nazofaringeal tüpe göre az, ikili ve kısa nazal 'prong'lara göre ise daha fazladır.
- Burun maskesinin, etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Burun deliklerine daha az travma yaptığı düşünülmektedir, ancak yerleştirmek güçtür ve daha fazla basınç uygulamak gerekir.

- Kısa ikili nazal ‘prong’, günümüzde en sık kullanılan NCPAP uygulama yöntemidir. Kullanılan malzemenin farklı biçimlerde tasarlanmış şekilleri olsa da, hepsinin ortak özelliği her iki burun deliğine birlikte uygulanan 6-15 mm’lik kısa ve yumuşak kanülünün olmasıdır (Şekil 2.6 ve 2.7). Tekli nazal ‘prong’lara göre direnç daha azdır. İkili nazal ‘prong’ ile uygulanan CPAP’ın daha etkili olduğu, ekstübasyonu kolaylaştırdığı ve tekrar entübasyonu önlediği gösterilmiştir (96).



Şekil 2.6. İkili ve kısa nazal ‘prong’



Şekil 2.7. Yenidoğanda ikili ve kısa nazal ‘prong’ ile NCPAP uygulaması

Hava karışımı, CPAP uygulamalarında sürekli veya değişken akımla iletilir. Buna göre aygıtlar iki grupta yer alır (92):

1. Sürekli akım ilkesiyle çalışan aygıtlar
   - Ventilatörler
   - 'Bubble' CPAP
2. Değişken akım ilkesiyle çalışan aygıtlar
   - Infant flow driver
   - Benveniste kapakçık sistemi

Değişken akım ilkesiyle çalışan aygıtlar üç ayrı fizyolojik etki ile (Bernoulli etkisi, Venturi hareketi ve Coanda etkisi) bebeğe iletilen basıncın devamını, gerektiğinde ek akımı ve ekspirasyon sırasında hava akımının yönünün burun deliklerinden ekspirasyon kanalına dönmesini sağlar. Bu şekilde daha az hava yolu direnci ve sabit basınç sağlanarak solunum iş yükü azalmaktadır (92,98). Uzun dönem sonuçlar açısından CPAP aygıtları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (99,100).

Yüksek akımlı nazal kanül, kullanımı kolay bir tekniktir. Klinik kullanımda, kanülün burun deliklerine tam oturmamasından dolayı, ağız ve burundan kaçakların farklı düzeylerde basınca neden olması ve bunun ölçülememesi teknikle ilgili önemli sorunlardır (92,101).

2.5.3.1.1.2. CPAP Endikasyonları

Yenidoğanlarda NCPAP kullanımı şu gruplarda olmaktadır:

1. Doğum salonu canlandırması
2. RDS tedavisi
3. Ekstübasyon sonrası bakım
4. Apne
5. Hafif üst hava yolu obstürksiyonu tedavisi

Sürekli pozitif hava yolu basıncının yenidoğan canlandırmasında kullanıldığı tek randomize çalışmada, bebeklerin CPAP'a rağmen yaklaşık yarısının entübe edildiği görülmüştür. Entübasyon gereksiniminin gebelik haftasına bağlı olduğu, 23 haftalık bebeklerin hepsinin, 27 haftalık bebeklerin % 18'inin doğum salonunda, tüm bebeklerin % 80'inin ise yaşamın ilk yedi günü içinde entübe edildiği bildirilmiştir (65).

Respiratuvar distres sendromu tedavisinde CPAP kullanımı ile ilgili gözlemsel çalışmalara dayanarak, CPAP'ın bazı bebeklerde sürfaktan gereksinimini azaltıp entübasyondan koruyabileceği düşünülmektedir (92). Bir sistemik derlemede yedi prospektif kontrollü klinik çalışmanın meta-analizi yapılmış ve küçük prematüre bebeklerde, erken profilaktik sürfaktan uygulamasının ardından ekstübasyon ve NCPAP uygulanmasının, mekanik ventilasyon ve geç sürfaktan uygulamasına göre daha az mekanik ventilasyon gereksinimine, daha az BPD, PDA ve hava kaçağına yol açtığı, ancak bu yöntemle daha fazla bebeğe sürfaktan verildiği, mortalitenin ise değişmediği sonucuna varılmıştır (10).

Yakın zamanda yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada, doğum salonunda NCPAP'ın entübasyona bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (102). Yine 'SUPPORT' (SUrfactant, Positive Pressure and Pulse Oxymetry Randomized Trial) çalışmasında çok prematüre bebeklerde, erken NCPAP uygulamasının, entübasyon ve sürfaktan uygulamasına alternatif olabileceği bildirilmiştir (103).

Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması, ekstübasyon sonrası solunum desteği amacıyla da kullanılmaktadır. Pek çok çalışma, ekstübasyon sonrası CPAP uygulamasının, ekstübasyon başarısını arttırdığı ve tekrar entübasyon gereksinimini azalttığını göstermiştir (91,92).

2.5.3.1.1.3. CPAP Ayarları

Sürekli pozitif hava yolu basıncı, solunumun hem inspirasyon hem ekspirasyon fazında hava yollarına basınç uygulayan bir tekniktir. Alveol boyutunu artırarak, atelektaziyi önleyerek ve sönmüş alveolü açarak akciğer hacmini artırır. Hacmi artan akciğerde ventilasyon-perfüzyon dengesi düzelir, intrapulmoner sağ-sol şantlar azalır ve sonuçta daha iyi oksijenizasyon sağlanır. CPAP'ın akciğer esnekliğine etkisi değişkendir, yüksek basınçlarda esneklik düşebilir.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması sırasında, hava yoluna uygulanması gereken basınç, akım ve oksijen miktarı ayarlanmalıdır. Bütün bebeklerin CPAP uygulama nedenleri aynı olmadığı için, uygulanacak tek bir basınç değeri belirlemek doğru değildir. Hatta aynı bebekte dahi izlem sırasında gelişebilecek değişikliklere göre farklı basınç değerleri uygulamak gerekebilir. Optimal CPAP ayarları, kardiyak debiyi olumsuz etkilemeden, uygun oksijen satürasyonunu sağlayan hava yolu basıncı olarak tanımlanır. Günümüzde CPAP uygulaması sırasında hava yoluna 5-10 cmH_2O arasında basınç verilmesi önerilmektedir. Genel olarak RDS tedavisinde 5 cmH_2O değerindeki bir basınçla başlanmalı, daha sonra bebeğin oksijen gereksinimi ve solunum işinin klinik değerlendirmesine göre en iyi basınç değerine karar verilmelidir. Prematüre apnesinde 4-7 cmH_2O gibi daha düşük basınçlar yeterli olmaktadır.

Uygun basınç ayarlarını anlamak için, çekilen akciğer grafisinde diyaframın 7-8. kostalar hizasında olduğunun görülmesi en kolay ve etkin yaklaşımdır.

Akciğer hacminin azaldığı akciğer dokusu ile ilgili sorunlarda CPAP değerinin arttırılması oksijenlenmeyi düzeltecektir. Hastalığın ağırlık derecesine göre CPAP değerinin artırılması gerekebilir. Ancak yüksek basınçlara bağlı olarak alveollerde aşırı gerilmenin ortaya çıkabileceği ve oksijenlenmenin bozulabileceği unutulmamalıdır. En yüksek CPAP değerinin ne olabileceği bilinmemekle birlikte akciğer dokusundaki hasarın ağır olması durumunda 10 cmH_2O'nun üzerine

çıkılabileceği bildirilmektedir. CPAP değerinin yüksek olarak uygulandığı durumlarda, akciğer esnekliği iyi ise, parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) düzeyinde artış meydana gelebilir. Böyle bir durumda oksijenlenmedeki düzelme ve karbondioksit düzeyindeki artış arasında denge kurmak gerekir. CPAP uygulanan bir bebekte oksijenlenme iyi iken, $PaCO_2$ düzeyinde artış meydana gelirse basıncı azaltmak yararlı olacaktır.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması sırasında ayarlanması gereken bir diğer öğe ise, oksijen yoğunluğudur. Bebeğin oksijen satürasyonunu % 88-92 aralığında tutacak en düşük yoğunlukta oksijen verilemelidir (92,104,105).

2.5.3.1.2. İnvaziv Olmayan Nazal Ventilasyon

İnvaziv olmayan ventilasyon tanımlaması henüz tam olarak oturmamıştır. Bu yöntemle, NCPAP uygulanmakta olan bebeklerin solunumuna yardımcı olmak amacıyla solunum döngüsü boyunca verilen pozitif basınca ilaveten aralıklı olarak inspirasyon yaptırılmaktadır. Kullanılan sisteme bağlı olarak hava yolu basıncındaki bu ek artışlar, bebeğin solunumu ile eş zamanlı olabileceği gibi bebeğin solunumundan ayrı da olabilir. NIPPV, senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SNIPPV), senkronize iki seviyeli CPAP (SiPAP) nazal non invaziv ventilasyon yöntemleridir.

Prematüre apnesinin tedavisinde senkronize olmayan NIPPV ile NCPAP'ı karşılaştıran pek çok çalışmada NIPPV'nin NCPAP'a bir üstünlüğü saptanmamıştır. RDS tedavisinde NIPPV'nin kullanıldığı çalışmalarda daha iyi karbondioksit atılımı, daha az apne ve daha kısa ventilasyon süreleri saptanmıştır. Ancak çalışmalarda az sayıda hastaya farklı protokollerin uygulanmış olması nedeniyle, bu konuda öneri üretebilmek için henüz yetersizdir (92,105,106).

2.5.3.2. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon, kendiliğinden etkin gaz değişimi yapamayan bebeklerde, solunumu desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Mekanik ventilasyonun kesin ve göreceli endikasyonları vardır (Tablo 2.3). Kesin endikasyonlar, doğum salonu değerlendirmesinde balon-maske ventilasyona rağmen kendiliğinden solumayı devam ettiremeyen, PBV'ye rağmen bradikardisi düzelmeyen ve diyafram hernisi veya ağır hidrops fetalis gibi her an solunum yetmezliği gelişebilecek ağır anomalisi olan bebekleri içermektedir. Yine YYBÜ'de maske ventilasyonla düzelmeyen apne ve bradikardinin eşlik ettiği ani dolaşım veya dolaşım yetmezliği ve masif akciğer kanaması diğer mekanik ventilasyon endikasyonlarıdır (92).

Tablo 2.3. Mekanik ventilasyon endikasyonları

Kesin Endikasyonlar
Kendiliğinden solunumu başlatamama veya devam ettirememe
Balon-maske ventilasyona rağmen dirençli bradikardi
Major hava yolu veya akciğer anomalileri
Apne/bradikardinin eşlik ettiği ani solunum veya dolaşım yetmezliği
Göreceli Endikasyonlar
Solunum yetmezliği gelişme olasılığı
Sürfaktan uygulaması
Akciğer gaz değişiminde bozulma
Diğer yöntemlere yanıt vermeyen apnenin kötüleşmesi
Hava yolu açıklığının gerekliliği
Karbon dioksit atılımını kontrol etme gerekliliği

Mekanik ventilasyonda amaç, en az akciğer hasarı ile hemodinamik bozulma ve hipokapniden kaçınarak kabul edilebilir kan gazını elde etmek, uygun PEEP ile en uygun hacmi sağlayarak akciğerleri sağaltmaktır.

Mekanik ventilasyon sırasında aşağıdaki noktalar göz önüne alınmalıdır:

- Mekanik ventilasyon süresi, akciğer hasarını en aza indirmek için mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Uygun kan gazları elde edildiğinde, hastanın kendiliğinden solunum çabası da varsa, hemen ayırmaya başlanmalıdır (107).
- BPD ve PVL riskini arttırdığı bilindiği için hipokapniden kaçınılmalıdır (108,109).
- Apnesi olan ve ventilatörden ayrılması planlanan bebeğe kafein tedavisi verilmeli, hatta RDS'si olan çok prematüre bebeklerde ekstübasyonu hızlandırmak için kafein tedavisi bu bebeklerin rutin bakımı içinde yer almalıdır (110). Kafein ile ilgili şimdiye kadar yapılmış, en geniş çalışmada, 1250 g altı olup, yaşamın ilk 10 gününde kafein başlanan bebeklerin ventilasyon desteğinin daha erken kesildiği, dolayısıyla BPD oranının anlamlı düşük olduğu, tedavi süresince kilo alım hızları geçici olarak düşse de, 18. ay sonuçlarının ölüm/özürlülük, serebral palsi, kognitif fonksiyonlar açısından daha iyi olduğu gösterilmiştir (111-113).
- Kısıtlı veri olmasına karşın, ılımlı hiperkapni, mekanik ventilasyon süresini kısaltıp, ekstübasyonu hızlandırabilir (114,115).

2.5.4. Diğer Destekleyici Tedaviler

2.5.4.1. Isı Dengesinin Korunması

Oksijen tüketimi ve gereksinimini arttırmamak için en uygun ısı ortamı sağlanmalıdır (1). Radyant ısıtıcılar, yoğun bakım ünitelerinde vücut ısısını koruma amaçlı kullanılmakta, ancak küvözlerle karşılaştırıldığında daha fazla insensible sıvı kaybına yol açmaktadır. Tüm yenidoğanlarda vücut ısısının 36,5 ile 37,5 ºC aralığında tutulması önerilmektedir. Küvözde izlenen prematüre bebeklerde vücut ısısının 36 ºC civarında tutulması mortaliteyi azaltmaktadır (116,117).

2.5.4.2. Sıvı ve Elektrolit Dengesi, Beslenme

Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde sıvı dengesinin takibi önemlidir. Nemli küvöz içinde bakılan bebeğe ilk gün 60-80 ml/kg sıvı başlanmalıdır. İlk beş günde tüm vücut ağırlığının % 15'inin kaybı (günde % 2-4 kayıp) normaldir. Sodyum dengesinin sağlanabilmesi için 48-72 saatten sonra 2-4 mEq/kg sodyum eklenmelidir. Normal böbrek fonksiyonları ve idrar çıkımı varlığında, ikinci günden itibaren 1-2 mEq/kg potasyum eklenmelidir (1).

Prematüre bebeğin bakımının en önemli kısımlarından biri de enteral beslenmedir. Mümkün olduğunca erken minimal enteral veya trofik beslenme (≤ 20 ml/kg/gün, anne sütü) başlanması, gastrointestinal sistemin olgunlaşmasını ve işlevini arttırmakta, beslenme intoleransını azaltmakta, tamamen enteral beslenmeye geçiş süresini kısaltmakta, kilo alımını arttırmakta ve hastanede yatış süresini kısaltmaktadır. Erken trofik beslenmenin NEK riskini arttırmadığı gösterilmiştir (118-120).

Pozitif nitrojen dengesinin sağlanması, büyümenin desteklenmesi için enteral beslenme miktarları kısıtlı olabileceğinden gerekli enerji ve aminoasitin parenteral yoldan verilmesi gerekmektedir. Parenteral beslenmenin, 28-30 haftalık RDS'li prematüre bebeklerde sağkalımı % 40 arttırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir. İlk günde başlanan parenteral beslenmede protein 3,5 g/kg/g, lipid 2,5-3 g/kg/g'e kadar çıkılabilir, glukoz kan şekeri takibi ile 6-18 g/kg/g aralığında verilmelidir (121-127).

2.5.4.3. Antibiyotik Tedavisi

Konjenital pnömoni (genellikle Grup B streptokokların neden olduğu), klinik ve radyolojik olarak RDS'den ayırt edilemeyebilir. Enfeksiyon, genelikle doğum esnasında asendan yolla veya kolonize genital yoldan bulaşmaktadır. RDS ile pnömoni ayırımının güç olması, klinisyenleri ağır solunum sıkıntısı olan özellikle prematüre bebeklerde uygun kültür örneklerinin alınmasını takiben antibiyotik başlamaya yönlendirmektedir (1). Grup B streptokok ile kolonize olduğu bilinen gebede, intrapartum antibiyotik profilaksisi ile mortaliteyi etkilemeksizin erken neonatal sepsis sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir (128). Son yıllarda *E.Coli* gibi gram negatif mikroorganizmalar, erken yenidoğan döneminde pnömoni ve sepsis etkeni olarak bildirilmektedir.

Dirençli hipotansiyon, metabolik asidoz, erken başlayan apne, lökopeni, lökositoz, periferik yaymada sola kayma gibi klinik ve laboratuar bulgularının varlığı sistemik enfeksiyonu işaret etmektedir. Ayrıca, bu bulguların olmaması da pnömoniyi dışlamamaktadır. Penisilin ile bir aminoglikozit kombinasyonu uygun tedavi seçeneğidir, kültür üremesi olmadığı takdirde 48 saat sonra kesilmesi planlanmalıdır (1).

Yoğun bakımdaki izlem sürecinde mantar sepsisi, prematüre bebeklerde önemli bir sorun olup, yüksek mortalite ve kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir (129). Ünitelerin sıklık ve risk faktörlerine göre prematüre bebekler için antifungal profilaksi protokolü oluşturmaları önerilmektedir (58).

2.6. Respiratuvar Distres Sendromununda Görülen Sorunlar

Respiratuvar distres sendromlu bebekte görülen sorunların bir kısmı prematüreliğe, bir kısmı RDS'ye ve bir kısmı da uygulanan tedavilere bağlıdır.

2.6.1. Hava Kaçağı

Tüm zamanında olan canlı doğumların % 1-2'sinde hava kaçağı görülebilmektedir. Gebelik haftası küçüldükçe sıklığı artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 5, 500-750 g arası bebeklerde % 13 oranında sıklık bildirilmiştir (4). Yirmibeş ve 28. gebelik haftaları arasında elektif yüksek basınçla (8 cmH_2O) NCPAP uygulaması ile hava kaçağı oranının arttığı bildirilmiştir (102). Hava kaçağı gelişen bebeklerde morbidite ve mortalite daha fazladır (130).

2.6.2. Akciğer Kanaması

Ağır akciğer kanaması çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 5, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 10,2 sıklıkta görülmektedir. Prematürite, sürfaktan uygulaması, sol-sağ şantlı PDA, çoğul gebelik ve erkek cinsiyet akciğer kanaması için risk yaratmaktadır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 50 civarında yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (130).

2.6.3. Patent Duktus Arteriozus

Patent duktus arteriozus, prematüre bebeklerde önemli bir sorundur. Görülme sıklığı, gebelik haftasına göre değişmekte, 28 haftanın altında doğan bebeklerde % 60 gibi yüksek bir oranda görülmektedir. Prematüre bebeklerin duktus kapanma mekanizmaları olgunlaşmamıştır, oksijen gibi konstrüktörlere yanıtları zayıf, prostaglandin E_2'ye duyarlılıkları fazladır. Ağır akciğer hastalığı, sürfaktan tedavisi, fototerapi, fazla sıvı verilmesi, erken dönemde furosemid kullanımı ve ANS uygulanmamış olması PDA ile ilişkilendirilmiş diğer risk faktörleridir (92).

Respiratuvar distres sendromunun akut döneminde hipoksi, hiperkarbi ve asidoz nedeniyle akciğer yatağında vazokonstrüksiyon olması, duktustan akımın az olmasına neden olmaktadır. Ancak RDS düzeldikçe akciğer yatağında damar direnci düşmekte ve duktustan soldan sağa şant artmaktadır. Bu nedenle PDA genellikle bebeğin oksijen ve ventilatör gereksiniminin azaldığı, doğumdan sonraki 3-5. günlerde bulgu vermektedir. PDA'ya bağlı kalp yetersizliği ve akciğer ödemi gelişebilir. Hiperkapni ve hipoksemi solunum işlevlerinde bozulmaya yol açmaktadır. Bu amaçla oksijen düzeyinin ve uygulanan basınçların arttırılması da kronik akciğer zedelenmesine yol açmaktadır (1,92).

Duktusun açık kalması ile gelişen diyastolik çalma, organlara kan akımını azaltmakta ve iskemik komplikasyonlara neden olmaktadır. Semptomatik hale gelen duktusun medikal olarak kapatılması için indometazin veya ibuprofen tedavileri kullanılabilmektedir. İndometazin ve ibuprofenin etkinliklerinin aynı, ibuprofenin daha az renal yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (131). Medikal tedavinin kontrendike veya tedaviye yanıtsızlık olduğu durumlarda cerrahi ligasyon söz konusudur.

2.6.4. İntraventriküler Kanama

Prematüre bebeklerde gelişen beyin hasarı, periventriküler-intraventriküler kanama ve PVL şeklinde görülmektedir. Nedeni, anatomik ve fizyolojik olarak olgunlaşmamış beynin, kanamalı veya iskemik beyin hasarına yatkınlığının artmış olmasıdır. Beyin kan akımı otoregülasyonunun olmaması veya azalması, sistemik hipotansiyon ve hipertansiyon süreçlerinde beynin hasar görmesine neden olmaktadır. Ayrıca beyin kan akımı, $PaCO_2$ ve daha az olarak da pH'dan etkilenmektedir. Yaşamın ilk üç-dört gününde hiperkapni periventriküler-intraventriküler kanama için risk faktörüdür. Tam tersi hipokapni ise, serebral iskemi ve PVL'ye neden olmaktadır. Özellikle ventilatörde izlem sırasında hızlı karbondioksit düşüşleri oldukça tehlikelidir. Yine ventilatörde izlenen bebeklerin senkronize olmayan solunumlarına bağlı değişen beyin kan akımı, kanama riski oluşturmaktadır. Yüksek PIP ve PEEP kullanımı, akciğer şişmesine ve beyin venlerine yansıyacak şekilde santral venöz basınçta artışa neden olmaktadır. PDA, beyaz cevher hasarı yaratacak inflamatuvar yanıtı başlatan sistemik veya fokal enfeksiyonlar, solunum yetmezliği ve hemodinamik dengeyi bozan durumlar santral sinir sistemi işlevlerinde sorun yaratmaktadır. Entübasyon, endotrakeal tüp aspirasyonu gibi rutin müdahaleler sırasında da beyin perfüzyonu etkilenmektedir (92).

Kanamalı bebeklerde başlıca klinik bulguları konvülziyonlar, apne, bradikardi, letarji, koma, hipotansiyon, kabarık fontanel, metabolik asidoz ve anemidir. Tanı kranial ultrasonografi ile konulmakta ve kanamanın ağırlığına göre evrelendirilmekte ve semptomatik tedavi yapılmaktadır (Tablo 2.4) (132). İzlemde posthemorajik hidrosefali gelişebilir. Şiddetli İVK'lar ve/veya periventriküler kistik lezyonlar kötü prognozu gösterir.

Tablo 2.4. İVK ağırlığının ultrason ile evrelendirilmesi

Sınıflama	***Tanımlama***
Evre I	Germinal matriks kanaması, çok az İVK var veya yok (parasagital kesitte ventrikül alanının < % 10'u)
Evre II	İVK (parasagital kesitte ventrikül alanının % 10-50'si), ventriküler dilatasyon yok
Evre III	İVK (parasagital kesitte ventrikül alanının > % 50'si, lateral ventrikülde genişleme)
İntraparankimal lezyon	Periventriküler ekodansite, parankimal kanama

2.6.5. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, prematüritelik en önemli risk faktörüdür. Hastalarda hafif beslenme intoleransından, ağır gastrointestinal sistem bulgularına kadar klinik belirtiler görülebilmektedir. Klinik evrelemede 'Modifiye Bell Evrelemesi' kullanılmaktadır (Tablo 2.5). Tedavinin asıl amacı devam eden hasarı önlemek, komplikasyonları azaltmaktır. NEK evresine göre tedavi yaklaşımı sadece medikal olabileceği gibi ileri evrede cerrahidir (133,134).

Tablo 2.5. Modifiye Bell Evrelemesi

Evre	Sistemik bulgular	Karın bulguları	Radyolojik bulgular
IA	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	Rezidü, karın distansiyonu, kusma, dışkıda gizli kan (+)	Normal veya barsak segmentlerinde dilatasyon, ileus
IB	IA ile aynı	Dışkıda kan (+)	IA ile aynı
IIA	IA ile aynı	IB+ barsak sesleri yok, karında hassasiyet ±	Barsaklarda dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis
IIB	IA + hafif metabolik asidoz, trombositopeni	IIA + karında hassasiyet, selülit ±, sağ alt kadranda ele gelen kitle ±	IIA + asit
IIIA	IIB + hipotansiyon, bradikardi, apne, asidoz, nötropeni, DİK	IIB + peritonit bulguları, belirgin hassasiyet ve distansiyon	II B ile aynı
IIIB	IIIA ile aynı	IIIA ile aynı	IIIA + batında serbest hava

2.6.6. Prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde yeterince olgunlaşmamış retinal damarların serbest oksijen radikalleri, enfeksiyon, hipoksi veya hiperkarbi gibi çevresel faktörlerle anormal proliferasyonudur. Sıklığı 1250 g altında doğan bebekler için % 65, 1000 g altı doğan bebekler için % 80 olarak bildirilmiştir (135).

2005 yılında yeniden düzelenen sınıflama üç özelliğe göre yapılmaktadır. İlk özellik, hastalığın yerleşim yerini önden arkaya doğru üç zon üzerinde tariflemektedir ki, bu en güçlü prognostik öneme sahiptir. İkincisi hastalığın tutulum miktarına göre yayıldığı alanı saat kadranı olarak tariflemektedir. Üçüncüsü ise ‘plus’ hastalık olarak tanımlanan hastalığın agresif seyrinde gelişen arka polde venöz dilatasyon ve arteriyel tortiyozite değişikliklerini tariflemektedir. Daha önceki sınıflamada ise

vaskülopatinin derecesi evrelere ayrılmıştır. Buna göre evre 1: demarkasyon hattı varlığı, evre 2: 'ridge' oluşumu, evre 3: ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon, evre 4: parsiyel retina dekolmanı, Evre 5: total retina dekolmanını tariflemektedir (136).

Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği, 30. gebelik haftasından önce veya 1500 g altında doğan tüm bebekler ile 1500-2000 g arası doğup kötü klinik seyri olan bebeklere, düzeltilmiş 31. gebelik haftasında veya doğumda dört hafta sonra, hastaneden taburcu olmadan önce ilki yapılmak üzere oftalmolojik muayene önermektedir (137).

Prematüre retinopatisinin önlenmesinde en etkili önlem, erken doğumların önlenmesidir. Ciddi oksijen monitorizasyonu, ROP sıklığını azaltmak için gereklidir. Düşük oksijen hedefleri, ağır ROP'u azaltmada faydalı olacaktır (138). ROP saptandığında tedavide laser tedavisi veya kriyoterapi ile ablasyon tedavisi uygulanmaktadır. Şu kriterler varlığında ablasyon tedavisi uygulanmaktadır (139):

- Zon 2: 'plus' hastalık ve evre 2 veya 3 ROP
- Zon 1: 'plus' hastalık ve evre 1 veya 2 ROP
- Zon 1: evre 3 ROP

2.6.7. Bronkopulmoner Displazi

Mekanik ventilasyonun 1960'lı yıllarda RDS tedavisinde kullanımı, hastalığın seyrini değiştirmiş, daha küçük ve hasta bebeği yaşamasını sağlamış ancak çoğunda da kronik akciğer hasarına neden olmuştur. İlk kez 1967 yılında Northway ve arkadaşları bu durumu bronkopulmoner displazi olarak tanımlamışlardır (140). Çeşitli merkezlerden farklı sıklık oranları bildirilmiştir (87). Bu farklılık, değişik

BPD tanımlarının kullanılmasıyla da ilişkilidir. NIH 2001 yılında, BPD'yi süre ve oksijen tedavi gereksinimine göre 3 kategoride tanımlamıştır (Tablo 2.6) (141).

Tablo 2.6. BPD sınıflaması

Gebelik haftası	**< 32 hafta**	**≥ 32 hafta**
Değerlendirme zamanı	Postkonsepsiyonel 36 hafta, veya taburcu olurken	Postnatal 28-56 günde veya taburcu olurken
En az 28 gün ve üzeri > % 21 oksijen gereksinimi		
Hafif BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oda havasında solunum	Postnatal 56. günde veya taburculukta oda havasında solunum
Orta BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta % 30'un altında oksijen gereksinimi	Postnatal 56. günde veya taburculukta % 30'un altında oksijen gereksinimi
Ağır BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta % 30 ve üzeri oksijen, ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. günde veya taburculukta % 30 ve üzeri oksijen, ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi

Tanı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanır, ancak bunlar özgün değildir. Başlangıçta solunum sistemi bulguları hafif olan veya hiç olmayan bebeklerde, birkaç gün veya hafta sonra akciğer işlevlerinde ilerleyici bir bozulma, oksijen gereksiniminde artış ile BPD gelişimi gözlenebilmektedir. Bu bozulma, sistemik veya akciğer enfeksiyonu veya PDA'ya ikincil akciğere kan akımında artış ile tetiklenebilmektedir. Akciğer grafilerinde daha hafif bulgular görülmektedir. Bu durum atipik BPD veya yeni BPD olarak tanımlanmaktadır (142). BPD'ye yaklaşımda esas nokta daha fazla akciğer hasarının önlenmesidir. Çeşitli düzeylerde solunum desteği, sıvı tedavisinin yönetimi, enfeksiyon kontrolü, uygun kalori ve protein alımını sağlayacak beslenme, steroidler BPD yaklaşımında kullanılmaktadır (143). BPD'den ölüm oranı düşüktür. Ölüm genellikle solunum yetmezliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, dirençli pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale

nedeniyle olmaktadır. BPD'li çocuklarda ilk 1 yılda alt solunum yolu enfeksiyonları sık görülmektedir. Ağır BPD'li bebeklerin daha fazla nörogelişimsel sorunları olduğu bildirilmiştir (144).

2.7. Prematüre Yenidoğanlarda Akciğer Hasarı

Prematüre akciğer yapısı, erişkin akciğer yapısından pek çok yönüyle farklıdır. Olgunlaşmamış akciğerler daha az kollajen ve elastin içerdiği için daha az bağ dokusu ve esnekliğe sahiptir. Prematüre bebeğin göğüs duvarı akciğerlerin genişlemesini kısıtlayamayacak kadar esnektir. Hava yollarının çapı kollajen destek dokunun azlığından dolayı değişkendir. Sürfaktan üretimi ve salınımı yetersizdir. Prematüre bebekler, fetal akciğerler kanaliküler evreyi tamamlayıp, sakküler veya alveoler evrenin başında iken doğarlar. Sakküler evredeki distal akciğerler doğumda sıvı ile doludur ve akciğer hacmi başına düşen sürfaktan alanı daha azdır (145,146).

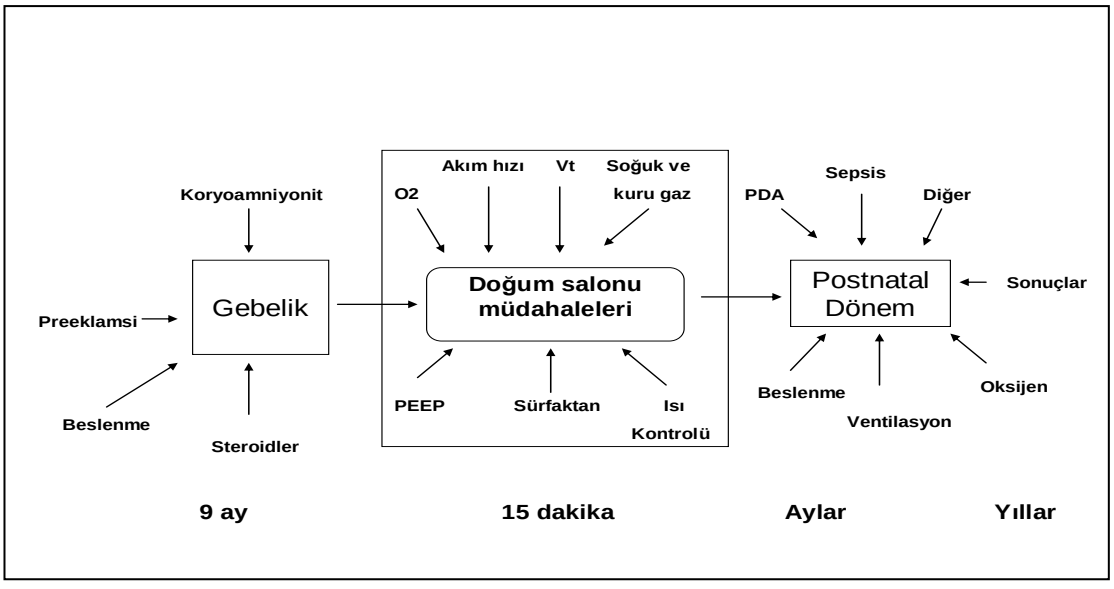
Yapısal ve fizyolojik olarak olgunlaşmamış prematüre akciğerleri hasarlanmaya yatkındır. Mekanik ventilasyon veya sürfaktan alamadan RDS nedeniyle ölen bebeklerde, epitel hücreleri ile hiyalen membranlarda hasar ve alveol içi kanama olduğu, bebeğin kendi solunumunun bile hasar oluşturabildiği görülmüştür. Doğum sonrası solunuma uyumun başladığı kritik ilk 15 dakikada akciğer hasarına neden olabilecek faktörlerin ne olduğu araştırılmaktadır (147).

Prematüre bebeklerin doğumda solunum uyumları güç olabilmekte ve genellikle bu geçiş döneminde destek gerekmektedir (13). Kısa süreli PBV, uygulanan basınç miktarı ile doğru orantılı olarak akciğer epitel hücre hasarına neden olabilmektedir (148). Doğum salonu canlandırması sırasında uygulanan PBV'nun ilk solukla bile, akciğer hasarına ve sürfaktan yanıtsızlığına neden olduğu gösterilmiştir (15,149).

Doğumdan hemen sonra, hava boşlukları ve interstisyum fetal akciğer sıvısı ile doludur. Yaşamın devamı için fetal akciğerlerin hızla gaz değişimi yapabilir hale

gelmesi gerekmektedir. Bu sıvının hareketi küçük hava yollarındaki epitelyum hücrelerini hasarlayabilmektedir. PEEP, sıvının distale doğru hareketine ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşmasına yardımcı olmaktadır. Sürfaktan, sıvıyı küçük hava yollarına itmek için gerekli basınç miktarını azaltarak, hava yollarının daha az hasarlanmasını sağlamaktadır. Ventilasyon uygulandığında ise, sürfaktan, basıncın alveollere eşit dağılmasını sağlamakta, distal hava yollarının aşırı şişmesini önlemekte ve akciğer hacmini dengelemektedir (150,151). Yapılan hayvan çalışmalarında, doğumdan hemen sonra ventilasyondan önce, akciğer sıvısı tam emilmeden uygulanan sürfaktanın daha homojen dağıldığı, daha iyi akciğer işlevi sağladığı gösterilmiştir (14).

Doğum öncesi dönemdeki maruziyetler etkisini sürdürürken, doğum salonunda ve sonraki dönemde akciğer gelişimini olumsuz etkileyebilecek ve akciğer hasarına neden olabilecek faktörler şekilde gösterilmiştir (Şekil 2.8) (152).



Şekil 2.8. Prematüre bebeklerde akciğer hasarı

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde Aralık 2009 ve Aralık 2011 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.1. Olguların Seçimi

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışma süresi içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğan ve YYBÜ'ne yatırılan;

- 28. gebelik haftasından önce doğan, ANS uygulanmış veya uygulanmamış, tek veya çoğul gebelikten doğan bebekler,
- 29-30. gebelik haftalarında doğan, ANS uygulanmamış veya kürü tamamlanmamış, tek veya çoğul gebelikten doğan bebekler
- Yukarıdaki kriterlere uyan aile onayı alınmış bebekler çalışmaya dahil edilmiştir.

Aile onayı için bilgilendirilmiş gönüllü onam formu kullanılmıştır (Ek 1).

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Doğum salonunda kaybedilen bebekler,
- Yaşamla bağdaşmayan veya yaşamı tehdit eden doğumsal anomalisi olan bebekler,
- Dış merkezde doğumu gerçekleşmiş ve ünitemize nakledilmiş bebekler,

- Aile onayı alınamamış bebekler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Olgu Verilerinin Kaydı

Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri, prenatal özellikleri, doğum bilgileri ve postnatal dönemdeki verileri kaydedilmiştir. Kaydedilen prenatal özellikler; ANS uygulaması, EMR öyküsü, koryoamniyonit öyküsü, preeklamsi/eklamsi ve kronik hastalık (diyabet, kronik hipertansiyon) öyküsüdür. Kaydedilen doğum bilgileri; anne yaşı, çoğul gebelik öyküsü, gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, 5. dakika APGAR skorlarıdır. Postnatal dönem için doğum salonunda sürfaktan uygulaması sonrası ekstübasyon oranı, ünitede NCPAP'a bağlanma ve süresi, yaşamın ilk 3 günü içinde mekanik ventilasyon gereksinimi ve süresi, toplam solunum desteği süresi, toplam oksijen tedavisi süresi, hava kaçağı, pulmoner kanama, PDA, İVK, NEK, sepsis, ROP, BPD, hastanede kalış süresi ve mortalite durumu kaydedilmiştir.

3.2.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınması planlanan bebek/bebeklerin hangi gruba alınacağına (Grup 1 veya 2) doğum gerçekleşmeden önce, doğum salonunda kapalı zarf yöntemi kullanılarak basit randomizasyon yöntemi ile karar verilmiştir.

Grupların tanımlanması:

Grup 1- İlk nefesle sürfaktan grubu:

- Doğduktan sonra kalp atımı olan bebek entübe edildi,
- Endotrakeal tüp seviyesi gebelik haftasına göre uygun pozisyona getirildi,
- İlk nefesi ile eş zamanlı endotrakeal tüp yoluyla sürfaktan uygulandı.

- Curosurf (proctant alfa) (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy), 100 mg/kg/doz, tek pozisyonda verildi.
- T-parçalı alet aracılığıyla (Neopuff Infant Resuscitator, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zeland), PIP: 20-25 cmH_2O, PEEP: 5-8 cmH_2O, solunan oksijen yoğunluğu ($FİO_2$) % 21-40 ile 1 dakika PBV uygulandı.

- Sürfaktan uygulaması ile beraber bebek canlandırma gereksinimi açısından değerlendirildi ve canlandırma protokolü basamakları uygulandı.
- Doğduğu andan itibaren bebeğe pulse oksimetre bağlandı, ve bu müdahaleler sırasında 10. dakikadan itibaren oksijen satürasyonu % 88-92 arasında tutuldu.
- Sürfaktan uygulandıktan sonra yeterli solunum çabası varsa bebek ekstübe edildi. Yeterli solunum çabası olmayan bebeğin entübe halde üniteye nakli sağlandı.
- Bebeğin YYBÜ'ne nakli T-parçalı alet monte edilmiş nakil küvözü aracılığıyla yapıldı.
- Nakil sırasında, ekstübe edilmiş bebeğe T-parçalı alet ile maske aracılığıyla, entübe bebeğe endotrakeal tüp aracılığıyla yine aynı alet ile solunum desteğine devam edildi.
- Ekstübe edilmiş bebek ünitede NCPAP (Infant Flow®, SiPAP™, Viasys Healthcare, Yorba Linda, California, USA)'ta, PEEP 5-6 cmH_2O, oksijen satürasyonunu % 88-92 aralığında tutacak FİO2: % 21-40 ile izleme alındı. Entübe halde nakledilen bebek mekanik ventilasyon desteği almak üzere uygun ayarlarla ventilatöre bağlandı.

Grup 2- 15. dakika sürfaktan grubu (Kontrol grubu):

- Bebek, doğum salonunda canlandırma gereksinimi açısından değerlendirilerek standart yenidoğan canlandırma protokolü uygulandı. Canlandırma sırasında PBV, T-parçalı alet aracılığıyla (Neopuff Infant Resuscitator, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zeland), PIP: 20-25 cmH_2O, PEEP: 5-8 cmH_2O, $FİO_2$: % 21-40 ile yapıldı.

- Doğum anından itibaren bebeğe pulse oksimetre bağlandı ve 10. dakikadan itibaren oksijen satürasyonu % 88-92 arasında tutuldu.
- Bebek stabilize olduktan sonra, doğumdan sonraki 15. dakikada endotrakeal tüp yoluyla sürfaktan uygulandı.
    - Curosurf (proctant alfa) (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy), 100 mg/kg/doz, tek pozisyonda verildi.
    - T-parçalı alet aracılığıyla (Neopuff Infant Resuscitator, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zeland), PIP: 20-25 cmH_2O, PEEP: 5-8 cmH_2O, $FİO_2$: % 21-40 ile 1 dakika PBV uygulandı.
- Sürfaktan uygulandıktan sonra yeterli solunum çabası varsa bebek ekstübe edildi. Yeterli solunum çabası olmayan bebeğin entübe halde üniteye nakli sağlandı.
- Bebeğin YYBÜ'ne nakli T-parçalı alet monte edilmiş nakil küvözü aracılığıyla yapıldı.
- Nakil sırasında, ekstübe edilmiş bebeğe T-parçalı alet ile maske aracılığıyla, entübe bebeğe endotrakeal tüp aracılığıyla yine aynı alet ile solunum desteğine devam edildi.
- Ekstübe edilmiş bebek ünitede NCPAP (Infant Flow®, SiPAP™, Viasys Healthcare, Yorba Linda, California, USA)'ta, PEEP 5-6 cmH_2O, oksijen satürasyonunu % 88-92 aralığında tutacak FİO2: % 21-40 ile izleme alındı. Entübe halde nakledilen bebek mekanik ventilasyon desteği almak üzere uygun ayarlarla ventilatöre bağlandı.

Çalışmada bebeklere müdahale eden sağlık ekibi, 'Neonatal Resüsitasyon Programı' aracılığıyla eğitim almış, T-parçalı aleti ve nakil küvözünü kullanmayı bilen, biri Neonatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi veya yan dal araştırma görevlisi, diğeri ise kıdemli Pediatri araştırma görevlisi olmak üzere iki kişiden oluşmuştur. Çoğul gebeliklerin doğumuna katılmak üzere bebek başına ikişer kişilik ekipler oluşturulmuştur.

Grup 1'e randomize edilen bebek doğum sonrası 20 saniye içerisinde entübe edilememiş ise bebek grup 1'e dahil edilmemiş, canlandırma gereksinimi karşılandıktan sonra grup 2'ye dahil edilmiştir.

Her iki grupta bir üst basamak solunum destek tedavisi gereksinimi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştr;

1. Solunum yetmezliği klinik bulguları,
2. Oksijen satürasyonunu % 88-92 aralığında tutabilmek için gerekli FiO_2'nun % 40 ve üzerinde olması,
3. Kan gazında pH < 7,22, pCO_2 > 65 mmHg olması

Bu kriterlere sahip olan bebekler, NCPAP modundan önce SiPAP moduna geçilmiş, izlem ve gereksinimine göre entübe edilerek mekanik ventilatörde PTV modunda ve yine gereksinimine göre son aşama olarak HFV modunda izlendi.

Her iki grup için tekrarlayan sürfaktan dozu uygulaması;

- 2. doz sürfaktan ilk dozdan 4-12 saat sonra hastanın,
  - RDS semptomları devam ediyorsa,
  - $F\dot{I}O_2$ > %40 ise
  - Ortalama hava yolu basıncı > 7 cmH_2O ise uygulanmıştır.
- 3. doz sürfaktan uygulaması, 12 saat sonrasında yukarıda tanımlanan kriterler varsa uygulanmıştır.

İlk nefes ile sürfaktan uygulamasının etkinliğinin değerlendirilmesi için çalışma ve kontrol grubu birincil olarak yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimi açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın ikincil sonuçları olarak her iki grup;

- Hava kaçağı, akciğer kanaması, PDA, İVK, NEK, sepsis, toplam oksijen tedavisi süresi, toplam solunum desteği süresi, ROP, postnatal dönemde steroid ve kafein kullanımı, BPD, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları açısından karşılaştırılmıştır.

3.2.3. Çalışmaya Alınacak Olgu Sayısının Belirlenmesi

Ünitemizde yapılmış olan ön çalışmanın sonuçlarına dayanarak (153), mekanik ventilasyon gereksinimini % 50 oranında azaltma hedef alınarak, güç analizine göre % 70 güçte her iki gruba 40'ar bebek, % 80 güçte 50'şer bebeğin alınması planlanmıştır.

3.3. Tanımlar

Gebelik haftası: Anne son adet tarihini kesin olarak biliyorsa, Neagle formülü kullanılarak hesaplanmış ve yeni Ballard skorlaması ile teyit edilmiştir.

Neagle formülü: Son adet tarihi + 7 gün, - 3 ay

Anne son adet tarihini bilmiyorsa, ilk trimestr ultrason sonucu ile ve/veya yeni Ballard skorlaması yapılarak gebelik haftası belirlenmiştir.

Doğum ağırlığı: Hastaların doğum ağırlıkları doğumdan hemen sonra YYBÜ'ne getirildiklerinde Air Shields Vickers marka dijital tartı ile çıplak olarak ölçülmüştür.

- Çok düşük doğum ağırlıklı: <1500 g
- Aşırı düşük doğum ağırlıklı: <1000 g

Antenatal steroid: 24-34. gebelik haftasında erken doğum riski olan tüm gebelere 24 saat ara ile iki defa 12 mg betametazon veya 12 saat ara ile dört defa 6 mg deksametazon şeklinde yapılması önerilmektedir. Son dozun üzerinden en az 24 saat, en fazla yedi gün süre geçmiş ise kür tamamlanmış olarak kabul edilmiştir.

Erken membran rüptürü (EMR): Doğum eylemi başlamadan önce fetal membranların açılmasıdır. Eğer membran açılmasını takiben 18 saat içerisinde doğum gerçekleşmezse, bu durum uzamış membran rüptürü olarak tanımlanmaktadır.

Koryoamniyonit: İntrauterin dönemde koryodesidual bölgenin veya koryoamniyotik zarların, amniyotik sıvının ve umblikal kordun inflamasyonudur. Histolojik koryoamniyonit, normalde steril olan dokuları patojenlerle invazyonu ile birliktedir. Histolojik bulguların yanı sıra mikrobiyolojik ve biyokimyasal belirtiler tanı için gereklidir. Doğumdan önce annede iki kez 38 °C'yi, bir kez 39 °C'yi aşan ateş, akut faz reaktanlarında yükselme, kötü kokulu veya bulanık vajinal akıntı, uterus hassasiyeti, doğum sırasında amniyon sıvısının berraklığını kaybetmiş ve kötü kokulu olması veya plasentanın histopatolojik incelemesinde veya kültüründe enfeksiyon saptanması koryoamniyonit olarak kabul edilmiştir.

Patent duktus arteriozus: Çalışmaya dahil edilen bebeklere postnatal 24. saatte Pediatrik Kardiyolog tarafından hasta başı ekokardiyografik değerlendirme yapılmıştır. Duktus iç çapının bebeğin doğum ağırlığına oranı (mm/kg) > 1,5 ve/veya sol atriyum/aorta oranı > 1,5 olması ve bebekte klinik bulguların (taşikardi, solunum sıkıntısı, diyastolik tansiyon düşüklüğü, nabız basıncında artma, vurucu femoral nabızlar, beslenme intoleransı gibi) olması durumunda medikal tedavi ile (oral veya intravenöz ibuprofen) kapatılmasına karar verilmiştir. Klinik bulgu yok ise günlük ekokardiyografik değerlendirme yapılmıştır.

Sepsis: Sepsise özgün veya özgün olmayan klinik bulguların görüldüğü bebeklerde ayrıntılı fizik muayene ile enfeksiyon odağı arandı ve septik skorlama yapılarak kan, BOS, idrar kültürleri alındı. Beyaz küre sayısı (< 5000/mm³ veya > 25000/mm³), immatür granülosit/total granülosit oranı ≥ 0.2, sedimentasyon > 15 mm/saat) ve C-reaktif protein yüksekliğine (> 0.8 mg/dl) dayanan Phillip-Hewitt Skorlaması kullanıldı. Bu parametrelerden ikisi pozitif ise 'sepsis şüphesi' olarak kabul edilmiştir. Alınan kültürlerde mikroorganizma üremesi olanlar 'kanıtlanmış sepsis', üreme olmayanlar 'klinik sepsis' olarak kabul edilmiştir.

Nekrotizan enterokolit: Kusma, karında distansiyon, beslenme intoleransı gelişen bebekler NEK açısından değerlendirilmiştir. NEK evrelemesi, modifiye Bell evrelemesi kullanılarak yapılmıştır.

İntraventriküler kanama: Çalışmaya alınan tüm bebeklere postnatal 1-3. günlerde radyolog tarafından hasta başında kraniyal ultrasonografi yapılmıştır.

Prematüre retinopatisi: Çalışmaya alınan tüm bebeklere postnatal 4. haftada veya postkonsepsiyonel 31-32. haftada bu konuda yetişmiş Göz Hastalıkları uzmanı tarafından indirekt oftalmoskopik muayene ile retina muayenesi yapılmıştır. Evrelendirmede uluslar arası ROP evrelendirmesi kullanılmıştır. Hastalar risklerine göre 1-2 hafta aralıklarla yeniden değerlendirilmiştir. Tedavi kararı alındığında, üniversitemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır.

Bronkopulmoner displazi: Çalışmaya alınan tüm olguların postkonsepsiyonel 36. haftalarında, ek oksijen veya mekanik ventilasyon gereksiniminin devam etmesi durumunda BPD evrelendirmesi için değerlendirilmesi planlanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ölçümlü değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma veya ortanca biçiminde gösterilmiştir. Sürekli ölçümlü değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı One Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Gruplar arasındaki ortalamaların farkının önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerlerin farkının önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değerlerin farkının önemliliği Paired Samples testi ile hesaplanmıştır.

Nominal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri olgu sayısı ve % şeklinde ifade edilmiştir. Nominal değişkenlerin gruplar arasındaki farkının önemliliği Pearson's Ki-Kare veya Fisher's Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar

arasındaki farkın $p < 0.05$ olması durumunda karşılaştırılan parametreler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Onay

Bu çalışma için Ankara 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak, 21 Aralık 2009'da 06-79 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

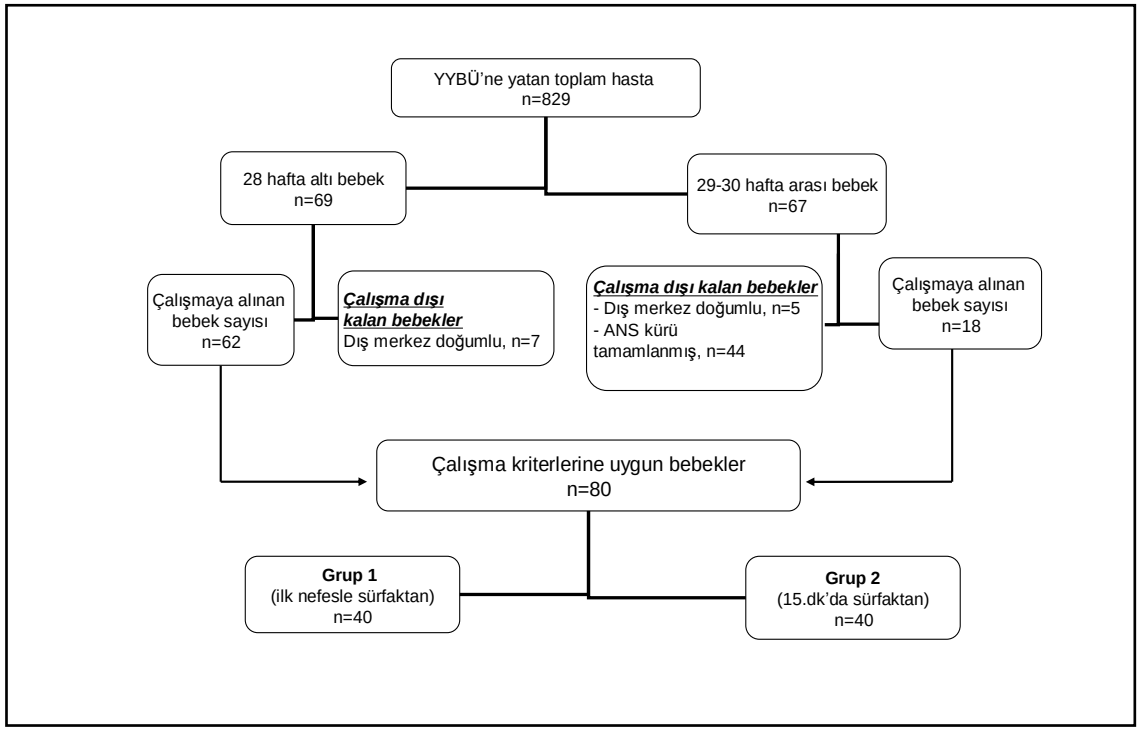
3.6. Mali Destek

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Ofisi tarafından 3 Mart 2010 tarihinde onaylanan 10B3330010 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, YYBÜ'ne yatan 28 hafta altı bebekler ile 29-30 hafta arası ANS almamış bebeklerde prospektif, randomize, kontrollü olarak 1 Aralık 2009 tarihinde başlatılmış ve hedeflenen olgu sayısına ulaşılan 31 Aralık 2011 tarihinde sonlandırılmıştır.

Çalışma süresi içerisinde YYBÜ'ne toplam 829 bebek yatırılmıştır. Dış merkezde doğan 12 bebek, 29-30. gebelik haftalarında doğup ANS kürü tamamlanmış 44 bebek çalışma dışında kalmıştır (Şekil 4.1). Seksen bebek basit randomizasyon yöntemlerinden zarf yöntemi kullanılarak, ilk nefesle sürfaktan (Grup 1) grubuna 40 bebek, 15. dakikada sürfaktan (Grup 2) grubuna 40 bebek dahil edilmiştir. Gruplardaki hasta verileri Tablo 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'te sunulmuştur.



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Tablo 4.1. İlk nefesle sürfaktan grubundaki (Grup 1) hastaların verileri-1

Bebek adı	Anne yaşı	GH	DA	SGA	Cinsiyet	ANS	EMR	Koryo-amniyonit	Preeklamsi/ Eklamsi	Kronik Hastalık	Çoğul gebelik	Doğum şekli	APGAR 5.dk
Bebek T 2	31	28,2	1330	0	1	0	1	1	0	0	1	C/S	8
Bebek A	28	26,3	570	1	1	0	0	0	1	0	0	C/S	8
Bebek A	27	26,5	870	0	1	0	1	1	0	0	0	NVY	9
Bebek T 1	31	28,2	1250	0	1	0	1	1	0	0	1	C/S	8
Bebek K	32	26	970	0	1	0	1	1	0	0	0	NVY	8
Bebek D	29	26,2	830	0	1	0	1	1	0	0	0	C/S	8
Bebek D 2	26	27,4	1080	0	1	1	0	0	0	0	1	C/S	9
Bebek T	30	29	1390	0	1	0	1	0	0	0	0	C/S	9
Bebek Ö	29	27,5	1470	0	0	1	1	0	0	0	0	NVY	8
Bebek P	37	26,5	870	0	1	1	1	0	0	1	0	C/S	9
Bebek N	28	24,6	1010	0	1	1	0	0	0	0	0	C/S	9
Bebek S	24	26,6	710	0	1	1	0	0	0	0	0	C/S	8
Bebek M 1	32	28,2	1080	0	0	1	0	0	0	0	1	C/S	9
Bebek M 2	32	28,2	970	0	1	1	0	0	0	0	1	C/S	7
Bebek D	25	25,2	790	0	0	0	1	0	0	0	1	NVY	7
Bebek S	39	28,2	1100	0	0	0	0	0	0	0	1	C/S	9
Bebek K 1	28	28,4	940	0	1	1	1	1	0	0	1	C/S	8
Bebek K 2	28	28,4	1060	0	0	1	1	1	0	0	1	C/S	9
Bebek Ö	36	30,5	1500	0	1	0	1	0	0	0	0	C/S	9
Bebek C 2	29	30,3	1630	0	1	0	0	0	0	0	1	C/S	9

SGA: 0: SGA değil, 1: SGA, **Cinsiyet:** 0: kız, 1: erkek, **ANS:** 0: hiç almamış veya eksik kür, 1: tamamlanmış kür, **EMR:** 0: yok, 1: var, **Koryoamniyonit:** 0: yok, 1: var, **Preeklamsi:** 0: yok, 1: var, **Kronik hastalık:** 0: yok, 1: var, **Çoğul gebelik:** 0: yok, 1: var

Tablo 4.1. İlk nefesle sürfaktan grubundaki (Grup 1) hastaların verileri-1 (devamı)

Bebek adı	Anne yaşı	GH	DA	SGA	Cinsiyet	ANS	EMR	Koryo-amniyonit	Preeklamsi/ Eklamsi	Kronik Hastalık	Çoğul gebelik	Doğum şekli	APGAR 5.dk
Bebek Ş 2	26	28,3	1140	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	9
Bebek Ş 3	26	28,3	1280	0	1	0	1	0	0	0	1	C/S	9
Bebek B	30	26,1	680	1	0	1	1	1	0	0	0	C/S	7
Bebek T	26	26,4	790	0	0	0	1	0	0	0	0	C/S	9
Bebek Ş 1	26	28,2	990	0	0	1	1	1	0	0	1	C/S	8
Bebek Ş 3	26	28,2	1000	0	0	1	1	1	0	0	1	C/S	8
Bebek O	43	28,6	980	0	0	0	0	0	1	0	0	C/S	8
Bebek G	26	27,3	1030	0	0	0	0	0	1	0	0	C/S	9
Bebek T 1	28	29	1070	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	8
Bebek B	37	23	550	0	0	0	0	0	0	0	0	NVY	6
Bebek A 2	29	25,1	750	0	0	0	1	1	0	0	1	NVY	5
Bebek A 1	29	23,4	620	0	1	0	0	0	0	0	1	C/S	7
Bebek A 1	25	23,5	520	0	1	0	1	0	0	0	1	NVY	9
Bebek Ç 1	33	23,5	650	0	1	1	1	1	1	1	1	C/S	7
Bebek Y 1	20	24,2	660	0	1	0	0	1	1	0	1	C/S	5
Bebek B	32	29	1340	0	1	0	0	0	0	0	0	NVY	9
Bebek S	30	29,6	860	1	0	0	0	0	0	0	0	C/S	7
Bebek T 2	31	25,6	645	1	0	0	1	1	0	0	1	NVY	8
Bebek Ö	28	24,5	685	0	1	0	0	1	0	0	0	NVY	8
Bebek K	24	26,4	660	1	0	0	0	0	1	1	1	C/S	8

SGA: 0: SGA değil, 1: SGA, **Cinsiyet:** 0: kız, 1: erkek, **ANS:** 0: hiç almamış veya eksik kür, 1: tamamlanmış kür, **EMR:** 0: yok, 1: var, **Koryoamniyonit:** 0: yok, 1: var, **Preeklamsi:** 0: yok, 1: var, **Kronik hastalık:** 0: yok, 1: var, **Çoğul gebelik:** 0: yok, 1: var

Tablo 4.2. İlk nefesle sürfaktan grubundaki (Grup 1) hastaların verileri-2

Bebek adı	Doğum sonrası MV	MV süresi (saat)	Doğum sonrası CPAP	CPAP süresi (saat)	İlk 3 günde MV	Toplam vent süre (saat)	Sürfakek doz	Toplam O2 süre (saat)	Hava Kaçağı	Pulm Kanama	PDA	NEK	İVK	Sepsis	Sist steroid	ROP	BPD	Mort	Yatışı süresi (gün)
Bebek T 2	0	-	1	1	0	1	0	432	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	33
Bebek A	1	144	0	-	-	144	1	144	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	6
Bebek A	0	-	1	2	0	2	0	552	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	54
Bebek T 1	1	20	0	-	-	52	0	168	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	7
Bebek K	0	-	1	24	0	24	0	1248	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	58
Bebek D	1	6	0	-	-	9	0	168	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	67
Bebek D 2	0	-	1	4	0	4	0	288	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	50
Bebek T	0	-	1	2	0	2	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Bebek Ö	0	-	1	12	0	12	0	528	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	43
Bebek P	0	-	1	60	0	60	0	72	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	14
Bebek N	0	-	1	144	0	144	0	1728	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	91
Bebek S	1	16	0	-	-	24	1	1248	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	78
Bebek M 1	0	-	1	4	0	4	0	480	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	20
Bebek M 2	0	-	1	6	0	6	0	720	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51
Bebek D	1	192	0	-	-	192	1	192	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	8
Bebek S	0	-	1	12	0	12	0	432	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	46
Bebek K 1	0	-	1	8	0	8	0	336	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45
Bebek K 2	0	-	1	93	0	93	0	1008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45
Bebek Ö	0	-	1	8	0	8	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28
Bebek C 2	0	-	1	4	0	4	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16

Doğum sonrası MV: 0:yok, 1: var, **Doğum sonrası CPAP:** 0: yok, 1: var, **Sürfaktan ek doz:** 0: yok, 1: var, **Hava kaçağı:** 0: yok, 1: var, **Pulmoner kanama:** 0: yok, 1: var, **PDA:** 0: yok, 1: var, **NEK:** 0: yok, 1: var, **İVK:** 0: yok, 1: var, **Sepsis:** 0: yok, 1: var, **ROP:** 0: yok, 1: var, **BPD:** 0: yok, 1: var, **Mortalite:** 0: hayır, 1: evet

Tablo 4.2. İlk nefesle sürfaktan grubundaki (Grup 1) hastaların verileri-2 (devamı)

Bebek adı	Doğum sonrası MV	MV süresi (saat)	Doğum sonrası CPAP	CPAP süresi (saat)	İlk 3 günde MV	Toplam vent süre (saat)	Sürfak ek doz	Toplam O2 süre (saat)	Hava Kaç	Pulm Kanama	PDA	NEK	İVK	Sepsis	Sist steroid	ROP	BPD	Mort	Yatışı süresi (gün)
Bebek Ş 2	0	-	1	14	0	14	0	96	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	41
Bebek Ş 3	0	-	1	34	0	34	0	384	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	41
Bebek B	0	-	1	4	0	4	0	1440	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	85
Bebek T	0	-	1	4	0	4	0	1344	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	58
Bebek Ş 1	0	-	1	20	0	10	0	1008	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	49
Bebek Ş 3	0	-	1	72	0	72	0	1008	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	49
Bebek O	0	-	1	6	0	6	0	168	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40
Bebek G	0	-	1	12	0	12	0	120	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	52
Bebek T 1	0	-	1	48	0	48	0	288	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	53
Bebek B	1	96	0	-	0	96	1	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
Bebek A 2	1	4	0	-	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Bebek A 1	1	120	0	-	0	120	1	120	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	5
Bebek A 1	1	8	0	-	0	8	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Bebek Ç 1	1	60	0	-	0	60	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Bebek Y 1	1	48	0	-	0	48	0	48	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
Bebek B	0	-	1	24	1	96	0	96	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	4
Bebek S	0	-	1	48	1	96	1	96	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	4
Bebek T 2	0	-	1	48	1	216	0	216	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9
Bebek Ö	0	-	1	12	1	36	1	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Bebek K	0	-	1	36	1	72	1	72	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3

Doğum sonrası MV: 0:yok, 1: var, **Doğum sonrası CPAP:** 0: yok, 1: var, **Sürfaktan ek doz:** 0: yok, 1: var, **Hava kaçağı:** 0: yok, 1: var, **Pulmoner kanama:** 0: yok, 1: var, **PDA:** 0: yok, 1: var, **NEK:** 0: yok, 1: var, **İVK:** 0: yok, 1: var, **Sepsis:** 0: yok, 1: var, **ROP:** 0: yok, 1: var, **BPD:** 0: yok, 1: var, **Mortalite:** 0: hayır, 1: evet

Tablo 4.3. 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) hastaların verileri-1

Bebek adı	Anne yaşı	GH	DA	SGA	Cinsiyet	ANS	EMR	Koryo-amniyonit	Preeklamsi/ Eklamsi	Kronik Hastalık	Çoğul gebelik	Doğum şekli	APGAR 5.dk
Bebek Ç	25	30	1140	0	0	0	0	0	1	0	0	C/S	8
Bebek G 1	31	30,3	1390	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	9
Bebek G 2	31	30,3	1640	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	9
Bebek A 1	26	30	1470	0	1	0	0	0	0	0	1	NVY	9
Bebek A 2	26	30	1490	0	0	0	0	0	0	0	1	NVY	9
Bebek C 1	29	30,3	1650	0	1	0	0	0	0	0	1	C/S	8
Bebek Ş 1	26	28,3	1200	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	6
Bebek Ö	32	27,1	970	0	1	1	1	1	0	0	0	C/S	7
Bebek Ş 2	26	28,2	1100	0	1	1	1	1	0	0	1	C/S	8
Bebek E	23	27,2	1020	0	1	1	1	0	0	0	0	C/S	8
Bebek K	31	27,5	1240	0	0	1	1	0	0	0	0	C/S	9
Bebek A 1	29	25,1	730	0	1	0	1	1	0	0	1	NVY	9
Bebek A 3	29	25,1	780	0	0	0	1	1	0	0	1	NVY	8
Bebek K 1	29	29,3	1030	0	0	0	0	0	0	0	1	NVY	7
Bebek E 1	35	29,4	750	1	0	0	0	0	1	0	1	C/S	9
Bebek E 2	35	29,4	770	1	0	0	0	0	1	0	1	C/S	9
Bebek A 1	28	27,3	840	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	8
Bebek A 2	28	27,3	950	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	8
Bebek Ç	34	25,6	545	1	0	0	0	0	1	0	0	C/S	8
Bebek K	35	25,1	790	0	1	0	1	1	0	0	0	C/S	8

SGA: 0: SGA değil, 1: SGA, **Cinsiyet:** 0: kız, 1: erkek, **ANS:** 0: hiç almamış veya eksik kür, 1: tamamlanmış kür, **EMR:** 0: yok, 1: var, **Koryoamniyonit:** 0: yok, 1: var, **Preeklamsi:** 0: yok, 1: var, **Kronik hastalık:** 0: yok, 1: var, **Çoğul gebelik:** 0: yok, 1: var

Tablo 4.3. 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) hastaların verileri-1 (devamı)

Bebek adı	Anne yaşı	GH	DA	SGA	Cinsiyet	ANS	EMR	Koryo-amniyonit	Preeklamsi/ Eklamsi	Kronik Hastalık	Çoğul gebelik	Doğum şekli	APGAR 5.dk
Bebek Y	31	26,4	960	0	1	0	1	0	0	0	0	C/S	8
Bebek B	23	28,4	640	1	0	0	0	0	0	0	0	C/S	8
Bebek A	31	27,4	740	1	0	0	0	0	1	0	0	NVY	9
Bebek Ö	24	26,2	619	1	0	1	0	0	1	0	0	C/S	9
Bebek T 2	28	29	1200	0	0	0	1	0	0	0	1	C/S	9
Bebek A	24	28,2	1100	0	1	1	1	1	0	0	0	C/S	10
Bebek E	31	26,3	1000	0	0	0	1	1	0	0	0	C/S	6
Bebek H	23	30,5	990	1	0	0	0	0	1	0	0	C/S	8
Bebek B	28	26,2	700	0	0	1	1	0	0	1	0	C/S	8
Bebek T	31	29,6	1036	0	0	0	1	0	0	0	0	C/S	8
Bebek Ö	31	25,2	790	0	0	0	0	0	0	0	1	C/S	5
Bebek K	29	23,1	520	0	0	0	1	1	0	0	0	NVY	4
Bebek Ç 2	33	23,5	650	0	1	1	1	1	1	1	1	C/S	5
Bebek A 2	29	23,4	670	0	1	0	0	0	0	0	1	C/S	6
Bebek A2	25	24,1	540	1	1	1	1	1	0	0	1	NVY	9
Bebek B	24	25,1	590	1	1	0	0	1	0	0	0	NVY	5
Bebek T 1	31	25,6	720	0	0	0	1	1	0	0	1	NVY	6
Bebek Ş	33	23	400	1	1	0	1	0	0	0	0	NVY	6
Bebek A	19	25,3	600	0	0	0	0	0	0	0	0	C/S	7
Bebek O	34	23,4	640	0	1	0	0	0	0	0	0	C/S	3

SGA: 0: SGA değil, 1: SGA, **Cinsiyet:** 0: kız, 1: erkek, **ANS:** 0: hiç almamış veya eksik kür, 1: tamamlanmış kür, **EMR:** 0: yok, 1: var, **Koryoamniyonit:** 0: yok, 1: var, **Preeklamsi:** 0: yok, 1: var, **Kronik hastalık:** 0: yok, 1: var, **Çoğul gebelik:** 0: yok, 1: var

Tablo 4.4. 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) hastaların verileri-2

Bebek adı	Doğum sonrası MV	MV süresi (saat)	Doğum sonrası CPAP	CPAP süresi (sa)	İlk 3 günde MV	Toplam vent süre (sa)	Sürfakek doz	Toplam O2 süre (sa)	Hava Kaçağı	Pulm Kanama	PDA	NEK	İVK	Sepsis	Sist steroid	ROP	BPD	Mort	Yatış süresi (gün)
Bebek Ç	0	-	1	2	0	2	0	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28
Bebek G 1	0	-	1	36	0	36	1	96	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	15
Bebek G 2	0	-	1	72	0	72	1	192	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	15
Bebek A 1	0	-	1	4	0	4	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Bebek A 2	0	-	1	14	0	14	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Bebek C 1	0	-	1	4	0	4	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Bebek Ş 1	1	40	0	-	-	234	1	816	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	41
Bebek Ö	0	-	1	16	0	16	0	720	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51
Bebek Ş 2	0	-	1	96	0	96	0	1008	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	49
Bebek E	0	-	1	4	0	4	0	8	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	52
Bebek K	0	-	1	4	0	4	0	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42
Bebek A 1	0	-	1	70	0	70	1	2880	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	137
Bebek A 3	1	336	0	-	-	336	1	336	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	14
Bebek K 1	0	-	1	96	0	96	1	144	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50
Bebek E 1	0	-	1	8	0	8	0	12	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	65
Bebek E 2	0	-	1	2	0	2	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	65
Bebek A 1	0	-	1	2	0	2	0	12	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	67
Bebek A 2	0	-	1	12	0	12	0	12	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	67
Bebek Ç	1	3	0	-	-	3	1	72	0	1	0	0	0	0	-	-	-	1	3
Bebek K	1	48	0	-	-	720	1	2400	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	92

Doğum sonrası MV: 0:yok, 1: var, **Doğum sonrası CPAP:** 0: yok, 1: var, **Sürfaktan ek doz:** 0: yok, 1: var, **Hava kaçağı:** 0: yok, 1: var, **Pulmoner kanama:** 0: yok, 1: var, **PDA:** 0: yok, 1: var, **NEK:** 0: yok, 1: var, **İVK:** 0: yok, 1: var, **Sepsis:** 0: yok, 1: var, **ROP:** 0: yok, 1: var, **BPD:** 0: yok, 1: var, **Mortalite:** 0: hayır, 1: evet

Tablo 4.4. 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) hastaların verileri-2 (devamı)

Bebek adı	Doğum sonrası MV	MV süresi (saat)	Doğum sonrası CPAP	CPAP süresi (sa)	İlk 3 günde MV	Toplam vent süre (sa)	Sürfakek doz	Toplam O2 süre (sa)	Hava Kaçağı	Pulm Kanama	PDA	NEK	İVK	Sepsis	Sist steroid	ROP	BPD	Mort	Yatış süresi (gün)
Bebek Y	0	-	1	120		120	0	1200	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	68
Bebek B	1	384	0	-	-	384	1	384	0	1	1	0	1	0	0	-	-	1	20
Bebek A	1	48	0	-	-	140	1	1440	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	68
Bebek Ö	1	28	0	-	-	480	1	1200	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	81
Bebek T 2	0	-	1	24	0	24	0	144	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	53
Bebek A	0	-	1	4	0	4	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	47
Bebek E	0	-	1	48	0	48	0	768	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	58
Bebek H	0	-	1	4	0	4	0	12	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	64
Bebek B	0	-	1	144	0	144	0	1008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	64
Bebek T	0	-	1	4	0	4	0	12	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	42
Bebek Ö	1	48	0	-	-	48	0	48	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
Bebek K	1	6	0	-	-	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Bebek Ç 2	1	528	0	-	-	528	1	528	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	22
Bebek A 2	1	96	0	-	-	96	1	96	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	4
Bebek A2	1	24	0	-	-	24	0	96	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	4
Bebek B	1	4	0	-	-	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
Bebek T 1	1	84	0	-	-	84	0	84	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4
Bebek Ş	1	54	0	-	-	54	0	54	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3
Bebek A	1	8	0	-	-	8	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Bebek O	1	48	0	-	-	48	0	48	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2

Doğum sonrası MV: 0:yok, 1: var, **Doğum sonrası CPAP:** 0: yok, 1: var, **Sürfaktan ek doz:** 0: yok, 1: var, **Hava kaçağı:** 0: yok, 1: var, **Pulmoner kanama:** 0: yok, 1: var, **PDA:** 0: yok, 1: var, **NEK:** 0: yok, 1: var, **İVK:** 0: yok, 1: var, **Sepsis:** 0: yok, 1: var, **ROP:** 0: yok, 1: var, **BPD:** 0: yok, 1: var, **Mortalite:** 0: hayır, 1: evet

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ortalama gebelik haftası 27,0 ± 2,1 hafta, ortalama doğum ağırlığı 936,5 ± 299,1 g idi. Çalışmaya alınan bebeklerin % 30'u 26 haftanın altında doğmuştur. Bebeklerden 4'ü hariç tümü çok düşük doğum ağırlıklı, % 60'ı ise aşırı düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerdi (Tablo 4.5 ve 4.6).

Tablo 4.5. Çalışma gruplarında gebelik haftası dağılımı

Gebelik haftası	**Tüm bebek sayısı**	**Grup 1**	**Grup 2**
23^0 -23^6	9 (11,2)	4 (10)	5 (12,5)
24^0 -24^6	4 (5)	3 (7,5)	1 (2,5)
25^0 -25^6	11 (13,8)	3 (7,5)	8 (20)
26^0 -26^6	13 (16,3)	9 (22,5)	4 (10)
27^0 -27^6	9 (11,2)	3 (7,5)	6 (15)
28^0 -28^6	16 (20)	12 (30)	4 (10)
≥ 29^0	18 (22,5)	6 (15)	12 (30)
Toplam, n (%)	80 (100)	40 (100)	40 (100)

Tablo 4.6. Çalışma gruplarında doğum ağırlığı dağılımı

Doğum ağırlığı	**Tüm bebek sayısı**	**Grup 1**	**Grup 2**
< 500 g	1 (1,2)	0	1 (2,5)
500-750 g	25 (31,3)	11 (27,5)	14 (35)
750-1000 g	22 (27,5)	12 (30)	10 (25)
1000-1250 g	19 (23,8)	9 (22,5)	10 (25)
1250-1500 g	9 (11,2)	6 (15)	3 (7,5)
≥ 1500 g	4 (5)	2 (5)	2 (5)
Toplam, n (%)	80 (100)	40 (100)	40 (100)

İlk nefesle sürfaktan grubu (Grup 1) ve 15. dakikada sürfaktan grubundaki (Grup 2) bebekler, demografik ve doğum özellikleri açısından değerlendirildiğinde, her iki gruptaki ortalama anne yaşlarının (sırası ile 29,4 ± 4,4 ve 28,7 ± 3,9 yıl), gebelik haftalarının (sırası ile 26,9 ± 1,9 ve 27,0 ± 2,3 hafta) ve doğum ağırlıklarının (sırası ile 958 ± 283,4 ve 915 ± 316,2 g) benzer olduğu saptanmıştır. Grup 1'de erkek cinsiyette bebek sayısı daha fazlaydı (p=0,04). Her iki grupta doğum şekilleri, çoğul gebelikten doğma ve SGA'lık oranları benzerdi. Beşinci dakika APGAR skorları ortancası her iki grupta 8 idi ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup 1 ve 2'deki bebeklerin demografik ve doğum özellikleri

	Grup 1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**p**
Anne yaşı (yıl) (Ort ± SD) (en az-en fazla)	29,4 ± 4,4 (20-43)	28,7 ± 3,9 (19-35)	0,69
Gebelik haftası (hf) (Ort ± SD) (en az-en fazla)	26,9 ± 1,9 (23-30,5)	27,0 ± 2,3 (23-30,5)	0,8
Doğum ağırlığı (g) (Ort ± SD) (en az-en fazla)	958 ± 283,4 (520-1630)	915 ± 316,2 (400-1650)	0,5
Cinsiyet (Erkek) (n) (%)	24 (60)	15 (37,5)	**0,04**
Doğum şekli (CS), n (%)	30 (75)	29 (72,5)	0,8
5. dakika APGAR (ortanca)	8	8	0,1
SGA doğan bebek, n (%)	5 (12,5)	10 (25)	0,1
Çoğul gebelikten doğan bebek, n (%)	22 (55)	22 (55)	1,0

SGA: Gebelik haftasına göre küçük, **CS:** Sezaryen

Doğum öncesi döneme ait özelliklerden maternal preeklamsi/eklamsi, kronik hastalık varlığı, EMR ve koryoamniyonit öyküsü açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup 1 ve 2'deki hastaların prenatal özellikleri

	Grup 1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**p**
Erken membran rüptürü, n (%)	23 (57,5)	23 (57,5)	1,0
Koryoamniyonit, n (%)	15 (37,5)	12 (30)	0,6
Preeklamsi/Eklamsi, n (%)	6 (15)	8 (20)	0,7
Kronik hastalık, n (%)	3 (7,5)	2 (5)	0,64

Antenatal steroid uygulaması değerlendirildiğinde; ANS kürü tamamlanmış bebek oranı grup 1'de % 32,5, grup 2'de % 22,5 idi ve iki grup arasında fark yoktu (p=0,45). ANS kürü tamamlanmadığı için çalışmaya alınan 29 hafta üzeri 18 bebek (grup 1'den 6, grup 2'den 12 bebek) çıkarıldığında, ANS kürü tamamlanma oranları grup 1'de % 37,1, grup 2'de % 32,1 idi. ANS uygulamalarının gebelik haftalarına göre dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. ANS uygulama oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımı

Gebelik haftası	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**
23^0 -23^6	1	1
24^0 -24^6	1	1
25^0 -25^6	0	0
26^0 -26^6	3	2
27^0 -27^6	2	3
28^0 -28^6	6	2
≥ 29^0	-	-
Toplam, n (%)	13 (32,5)	9 (22,5)

Çalışmaya alınan hiçbir bebekte entübasyon güçlüğü yaşanmamıştır, önerilen sürede entübe edilememe nedeniyle grubu değiştirilen veya canlandırma basamaklarının uygulanmasında gecikilen bebek olmamıştır.

Çalışma protokolüne göre sürfaktan uygulaması sonrası grup 1'den 10 bebek (% 25), grup 2'den ise 13 bebek (% 32,5) doğum salonunda ekstübe edilememiş, üniteye entübe halde getirilmiş ve mekanik ventilasyon uygulanmıştı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerden, doğum salonunda ekstübe edilemeyen bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlıklarının doğum salonunda ekstübe edilebilen bebeklere göre düşük olduğu ($p < 0.001$), ancak gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Doğum salonundan itibaren CPAP uygulanabilen ve ekstübe edilemeyen bebekler

	Grup-1 (n=40)	**Grup-2 (n=40)**	**p**
Doğum salonunda CPAP, n (%)	30 (75)	27 (67,5)	0,4
GH	27,6 ± 1,5	28,3 ± 1,5	0,08
DA	1040 ± 257	1050 ± 291,3	0,8
Doğum salonu ekstübe edilemeyen ve mekanik ventilasyon uygulanan, n (%)	10 (25)	13 (32,5)	0,6
GH	25 ± 1,7	24,4 ± 1	0,3
DA	711 ± 211,6	633 ± 117,8	0,2

CPAP: Sürekli hava yolu basıncı, **GH:** Gebelik haftası, **DA:** Doğum ağırlığı

Doğum salonunda ekstübe edilemeyen bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımına bakıldığında, 23 haftalık doğan bebeklerin hiçbirinin, 24 haftalık doğanların yarısının, 25 haftalık doğanların % 72,7'sinin, 26 haftalık doğanların % 23'ünün, 28 haftalık doğanların % 6,2'sinin ekstübe edilemediği saptanmıştır. Yirmiyedinci haftada ve 29 hafta üzerinde doğan bebeklerin tümü doğum salonunda ekstübe edilmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Doğum salonunda ekstübe edilemeyen bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımı

Gebelik haftası	**Grup 1**	**Grup 2**
23^0 -23^6	4	5
24^0 -24^6	1	1
25^0 -25^6	1	7
26^0 -26^6	3	-
28^0 -28^6	1	-
Toplam, n (%)	10 (25)	13 (32,5)

Doğum salonunda ekstübe edilemeyen ve mekanik ventilasyon uygulanan toplam 23 bebeğin, ventilasyon süreleri grup 1 ve grup 2 için sırasıyla 34 saat ve 48 saat (median) olup, istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0,68).

Çalışmaya katılan bebeklerden grup 1'den 24, grup 2'den 23 bebeğe sürfaktan sonrası sadece NCPAP uygulanmıştır. Bu bebeklerin demografik özellikleri ve CPAP süreleri farklı değildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Doğum salonundan itibaren CPAP uygulanan bebeklerin özellikleri

	Grup-1 (n=24)	**Grup-2 (n=23)**	**p**
Gebelik haftası (hft)	27,8 ± 1,3	28,4 ± 1,6	0,15
24^0 -24^6	1	0	
25^0 -25^6	0	1	
26^0 -26^6	5	3	
27^0 -27^6	3	5	
28^0 -28^6	12	2	
$\geq 29^0$	3	12	
Doğum ağırlığı (g)	1093 ± 232	1094,1 ± 277,1	0,98
Cinsiyet (Erkek), n (%)	14 (58,3)	8 (34,7)	0,14
Doğum şekli (CS), n (%)	21 (87,5)	19 (82,6)	0,47
ANS, n (%)	11	6	0,16
5 dk. APGAR (median)	9	8	0,5
CPAP süresi, saat (median)	10	12	0,41

CPAP: Sürekli hava yolu basıncı, **CS:** Sezaryen

Çalışmamızda doğum salonundan itibaren CPAP uygulanabilen 57 bebekten, grup 1'den 6 bebeğin (% 25), grup 2'den 4 bebeğin (% 17,4) yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştur. Bu bebeklerin demografik özellikleri benzerdi. Ventilatöre bağlanma zamanı grup 1'de 24 saat (median), grup 2'de 54 saat (median) olup istatistiksel fark saptanmamıştır ve bu bebeklerin toplam mekanik ventilasyon süreleri de benzerdi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. İlk üç günde mekanik ventilasyon gereksinimi olan bebeklerin demografik ve ventilasyon özellikleri

	Grup 1 (n=6)	**Grup 2 (n=4)**	**p**
Gebelik haftası (hft)	26,7 ± 2,1	27,5 ± 1	0,4
24^0 -24^6 **25^0 -25^6** **26^0 -26^6** **27^0 -27^6** **28^0 -28^6** **≥ 29^0**	1 2 1 0 0 2	0 0 1 1 2 0	
Doğum ağırlığı (g)	830 ± 263,3	799 ± 272	0,6
Cinsiyet (Erkek), n (%)	2 (33,3)	0	0,3
Doğum şekli (CS), n (%)	2 (33,3)	3 (75)	0,2
5 dk. APGAR (median)	8	8	0,8
ANS kürü tamamlanmış, n	0	1	
Ventilatöre bağlanma zamanı, saat (median)	24	54	0,1
Mekanik ventilasyon süresi, saat (median)	60	44	0,9

CS: Sezaryen, **ANS:** Antenatal steroid

Toplam solunum destek tedavi süreleri, grup 1 ve 2'de sırasıyla 19 saat ve 42 saat (median) olup grup 1'de bu süre anlamlı düşüktü. Her iki grup arasında ikinci doz sürfaktan kullanım oranı ve yaşayan bebeklerde toplam oksijen desteği süresi ise benzerdi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Grupların solunum desteği açısından değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**p**
Solunum destek tedavi süresi (tüm bebekler), saat (median, aralık)	19 (1-216)	42 (2-720)	**0,04**
Solunum destek tedavi süresi (yaşayanlar), saat (median, aralık)	9,5 (1-144)	16 (2-720)	**0,05**
Toplam oksijen tedavi süresi (yaşayanlar), saat (median, aralık)	18 (1-72)	4 (1-120)	0,6
İkinci doz sürfaktan, n (%)	8 (20)	11 (27,5)	0,4

Çalışmayı sağ olarak tamamlayan bebekler için gruplar arasında PDA, İVK, ROP, NEK, BPD ve hastanede kalış süreleri açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Yaşayan bebeklerde morbidite oranları

	Tüm bebekler (n=49)	**Grup 1 (n=24)**	**Grup 2 (n=25)**	**p**
PDA, n (%)	12 (24,5)	5 (20,8)	7 (28)	0,6
İVK (Evre ≥ 3), n (%)	1 (2)	0	1 (4)	1,0
ROP (Lazer fotokoagülasyon uygulananlar), n (%)	8 (16,3)	3 (12,5))	5 (20)	0,7
NEK, n (%)	11 (22,4)	6 (25)	5 (20)	0,6
Cerrahi uygulananlar	3 (6,1)	2 (8,3)	1 (4)	0,7
BPD , n (%)	8 (10)	5 (12,5)	3 (7,5)	0,4
Hafif BPD, n (%)	2 (25)	-	2 (5)	
Orta BPD, n (%)	6 (75)	5 (12,5)	1 (2,5)	
Hastanede kalış süresi (gün)		49,7 ± 17,7	48,9± 20,1	0,8

PDA: Patent duktus arteriozus, **İVK:** İntraventriküler kanama, **ROP:** Prematüre retinopatisi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi

Çalışmaya katılan tüm bebekler değerlendirildiğinde, gruplar arasında hava kaçağı, akciğer kanaması, PDA, NEK, İVK, sepsis, BPD, ROP, postnatal dönemde steroid kullanım, kafein kullanım ve mortalite oranları ile hastanede kalış süresi açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ikincil sonuçlarının değerlendirilmesi

	Tüm bebekler (n=80)	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**	**p**
Hava kaçağı, n (%)	0	0	0	-
Akciğer kanaması, n (%)	5 (6,2)	2 (5)	3 (7,5)	0,6
PDA, n (%)	21 (26,2)	9 (22,5)	12 (30)	0,4
Medikal Tedavi				
İV İbuprofen	9	5	4	
Oral İbuprofen	12	4	8	
Cerrahi ligasyon uygulanan	2	-	2	
NEK, n (%)	16 (20)	8 (20)	8 (20)	1,0
Cerrahi uygulananlar	5 (6,2)	2 (5)	3 (7,5)	
Sepsis, n (%)	41 (51)	22 (55)	19 (47,5)	0,3
İVK (≥ Evre 3), n (%)	11 (13,8)	4 (10)	7 (17,5)	0,3
ROP (Lazer fotokoagülasyon uygulananlar), n (%)	8 (10)	3 (7,5)	5 (12,5)	0,7
Postnatal sistemik steroid kullanımı, n (%)	7 (8,8)	3 (7,5)	4 (10)	0,6
Kafein kullanımı, n (%)	52 (65)	27 (67,5)	25 (62,5)	0,7
BPD , n (%)	8 (10)	5 (12,5)	3 (7,5)	0,4
Hafif BPD, n (%)	2 (25)	-	2 (5)	
Orta BPD, n (%)	6 (75)	5 (12,5)	1 (2,5)	
Hastanede kalış süresi, gün	49,3 ± 18,8	49,7 ± 17,7	48,9± 20,1	0,8
Mortalite, n (%)	31 (38,7)	16 (40)	15 (37,5)	0,4

PDA: Patent duktus arteriozus**, İVK:** İntraventriküler kanama, **ROP:** Prematüre retinopatisi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi

Mortalite oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımına bakıldığında 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin tümünün, 24. gebelik haftasında doğanların % 75'inin, 25. gebelik haftasında doğanların % 91'inin, 26. gebelik haftasında doğanların % 30,8'inin, 28. gebelik haftasında doğanların % 17,6'sının, 29 hafta ve üzerinde doğanların % 11,8'inin kaybedildiği, 27. gebelik haftasında doğan bebeklerden kaybedilen bebek olmadığı saptanmıştır. Gebelik haftalarına göre mortalite oranları Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Mortalite oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımı

Gebelik haftası	**Tüm bebekler, (n, %)**	**Grup 1 (n, %)**	**Grup 2, (n, %)**
23^0 -23^6 (n=9)	9 (100)	4 (100)	5 (100)
24^0 -24^6 (n=4)	3 (75)	2 (66,7)	1 (100)
25^0 -25^6 (n=11)	10 (91)	3 (100)	7 (87,5)
26^0 -26^6 (n=13)	4 (30,8)	3 (33,3)	1 (25)
27^0 -27^6 (n=9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
28^0 -28^6 (n=17)	3 (17,6)	2 (15,4)	1 (25)
$\geq 29^0$ (n=17)	2 (11,8)	2 (40)	0 (0)
Toplam, n (%)	31 (38,8)	16 (40)	15 (37,5)

Çalışma süresince doğan 28 hafta ve altında doğan ve çalışmaya alınan toplam 62 bebeğin ikincil sonuçları değerlendirilmiş ve iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. 28 hafta ve altı bebeklerin ikincil sonuçlarının değerlendirilmesi

	Tüm bebekler (n=62)	**Grup 1 (n=34)**	**Grup 2 (n=28)**	**p**
Hava kaçağı, n (%)	0	0	0	-
Akciğer kanaması, n (%)	5 (8)	2 (5,9)	3 (10,8)	0,5
PDA, n (%)	14 (22,5)	6 (17,6)	8 (28,5)	0,3
NEK, n (%)	15 (24,2)	8 (23,5)	7 (25)	0,8
Sepsis, n (%)	33 (53,2)	19 (55,8)	14 (50)	0,3
İVK (≥ Evre 3), n (%)	9 (14,5)	3 (8,8)	6 (21,4)	0,2
ROP (Lazer fotokoagülasyon uygulananlar), n (%)	7 (11,2)	3 (8,8)	4 (14,2)	0,6
Postnatal sistemik steroid kullanımı, n (%)	7 (11,2)	3 (8,8)	4 (16,6)	0,6
BPD, n (%)	8 (12,9)	5 (14,7)	3 (10,7)	0,7
Hastanede kalış süresi, gün	35,6 ± 30,3	34,1 ± 26,7	37,5 ± 34,6	0,6
Mortalite, n (%)	29 (46,7)	14 (41,1)	15 (53,5)	0,3

PDA: Patent duktus arteriozus**, İVK:** İntraventriküler kanama, **ROP:** Prematüre retinopatisi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **BPD:** Bronkopulmoner displazi

5. TARTIŞMA

Respiratuvar distres sendromu, prematüre yenidoğanların en sık görülen hastalığıdır. Prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini RDS ve buna bağlı olarak gelişen sorunlar oluşturmaktadır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça sıklığı artmaktadır (1,3,4). RDS'de en etkili tedavi sürfaktan yerine koyma tedavisidir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2008 yılında yayınlanan raporunda, ANS oranları düşük 30 hafta altında doğan bebeklerde profilaktik sürfaktan uygulamasının daha iyi sonuçlar sağladığı vurgulanmıştır (86). 2010 yılı Avrupa görüş birliği önerileri ise, 26. gebelik haftasının altında doğan tüm bebeklere ve stabilizasyon için entübasyonu gereken bebeklere profilaktik sürfaktan uygulanması yönündedir (58).

Prematüre bebeklerin hem yapısal hem fizyolojik olarak olgunlaşmamış akciğerleri, doğum öncesi dönemde maruz kaldıkları faktörler, doğum salonu canlandırma müdahaleleri ve doğum sonrası süreçteki sorunları nedeniyle hasarlanmaya yatkındırlar. RDS nedeniyle ölen henüz sürfaktan veya solunum desteği almamış bebeklerin ilk nefeslerinin bile akciğer hasarı yarattığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerin doğumda solunum uyumları güç olabilmekte, bu kritik geçiş döneminde çeşitli düzeylerde destek gereksinimleri olabilmektedir. Doğum salonu canlandırması sırasında uygulanan PBV'nun ilk solukla bile, inflamatuvar sitokin salınımı, sürfaktan yanıtsızlığı ve akciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Sürfaktan, akciğerlere uygulanan basınç ve havanın alveollere eşit dağılmasını sağlayarak, distal hava yollarının aşırı şişmesini önlemekte ve akciğer hacmini dengelemektedir. Hayvan çalışmalarında, doğumdan hemen sonra ventilasyondan önce, akciğer sıvısı tam resorbe olmadan uygulanan sürfaktanın daha homojen dağıldığı, daha iyi akciğer işlevi sağladığı gösterilmiştir (13-15,147-152).

Bu bilgiler ışığında planladığımız çalışmamızda, yüksek riskli prematüre bebeklerde profilaktik sürfaktanın ilk nefes ile çok erken uygulanmasının, henüz fetal akciğer

sıvısı geri emilmeden sürfaktanın daha iyi dağılmasını sağlayarak, PBV'nun yaratacağı hacim ve basınç hasarından akciğerleri koruyacağını ve daha iyi klinik sonuçlar elde edileceğini öngörmekteydik. Bu hipotez şimdiye dek hiçbir insan çalışmasında araştırılmamıştır. Hipotezimiz doğrultusunda planladığımız, tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmada, doğum salonunda ilk nefesle profilaktik sürfaktan uygulamasının, standart canlandırma protokolü sonrası profilaktik sürfaktan uygulamasına göre yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimi, morbiditeler ve mortalite açısından önemli bir fark yaratmadığını saptadık.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerileri doğrultusunda çalışmamıza 28 haftanın altında doğan tüm bebekler ile 29-30 hafta arasında olup ANS almamış/kürü tamamlanmamış bebekleri aldık. Tek merkezli yürüttüğümüz çalışmamıza, yapılan güç analizi sonucunda yeterli sayıda olgu katılmıştır. Çalışmaya katılan tüm bebeklerin en büyük kısmını (% 30) 26 haftanın altında doğan bebekler oluşturmaktaydı. Yine doğum ağırlıklarına göre dağılımına bakıldığında, bebeklerin yarısından fazlasını aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler oluşturmaktaydı. Erken sürfaktan uygulamasının CPAP uygulaması ile karşılaştırıldığı önemli çalışmaların ise çok merkezli yürütüldüğü ve hasta gruplarını genel olarak 25 ile 29. haftalar arasında doğan bebeklerin oluşturduğu görülmektedir (11,12,102,103,154,155). Bu önemli çalışmalar şöyle özetlenebilir:

Verder ve arkadaşlarının 11 YYBÜ'nin katıldığı, 25-35 hafta arası orta-ağır RDS tanısı olan bebeklerde NCPAP ile sürfaktan ve NCPAP tedavisinin karşılaştırıldığı çalışması, sürfaktan alan grupta istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlandığının görülmesi üzerine durdurulmuş, sonuçta 68 bebek (35 bebek sürfaktan, 33 bebek kontrol grubunda) değerlendirilmiştir. NCPAP tedavisi alan orta ve ağır RDS'de sürfaktan uygulamasının mekanik ventilasyon gereksinimini azalttığı, İVK, PVL, hava kaçağı, akciğer kanaması, PDA, NEK, ROP, 28. günde oksijen gereksinimi ve ölüm oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (11). Aynı grubun birkaç yıl sonra, bu kez NCPAP tedavisi alan RDS'li 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde erken ve geç sürfaktan uygulamasını (30 dakikadan sonra) karşılaştırdığı

çalışmasında, erken sürfaktan uygulanan bebeklerde (n=33), geç sürfaktan uygulanan bebeklere göre (n=27) daha iyi oksijenizasyon, mekanik ventilasyon gereksiniminde azalma ve benzer BPD, İVK, PVL, ROP oranları gösterilmiştir (12).

Çok merkezli yapılan 'COIN' çalışmasında, 25-28 hafta arasındaki 610 bebek, doğumun 5. dakikasında NCPAP veya entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği gruplarına alınmıştır. Gruplar arasında ölüm ve BPD oranlarının benzer, erken CPAP grubunda pnömotoraks sıklığının daha fazla, 28. günde oksijen gereksinimi olan bebek sayısının ise daha az ve ventilasyon sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (102).

'SUPPORT (SUrfactant, Positive Pressure and Pulse Oxymetry Randomized Trial)' çalışma grubu, erken CPAP uygulaması ile erken sürfaktan uygulaması ve ardından mekanik ventilasyon uygulamasını, 24-27$^{6/7}$ hafta arası doğan 1316 bebekte karşılaştırmış, sonuçta CPAP'ın entübasyon ve sürfaktan uygulamasına alternatif olabileceğini bildirmişlerdir (103).

Profilaktik sürfaktan uygulaması sonrası NCPAP ile erken NCPAP ve erken selektif sürfaktan uygulamasının karşılaştırıldığı çok merkezli yürütülen, 25-28$^{6/7}$ hafta arası doğan toplam 208 bebeğin alındığı 'CURPAP' çalışmasında, profilaktik sürfaktan uygulamasının NCPAP ile erken selektif sürfaktan uygulamasına ilk beş günde mekanik ventilasyon gereksinimi ve diğer morbiditeler açısından üstün olmadığı bildirilmiştir (154).

Prematüre yenidoğanlarda üç ayrı solunum müdahalesinin karşılaştırıldığı çok yeni bir başka çalışmaya (VON-DRM), 27 merkezin katılımıyla 26-29$^{6/7}$ haftalarda doğan 648 bebek alınmış, bir gruba profilaktik sürfaktan uygulaması sonrası kısa süreli mekanik ventilasyon (n=209), bir gruba profilaktik sürfaktan sonrası ekstübe edilerek NCPAP (n=216), diğer gruba ise NCPAP sonrası selektif sürfaktan tedavisi (n=223) uygulanmıştır. Bu üç grupta benzer klinik sonuçların görüldüğü, erken NCPAP

uygulamasının entübasyon ve sürfaktan uygulanan bebek sayısında azalmaya neden olacağı vurgulanmıştır (155).

Respiratuvar distres sendromunun önlenmesine yönelik erken sürfaktan, erken NCPAP ve erken sürfaktanla birlikte NCPAP gibi koruyucu yaklaşımların karşılaştırıldığı 1994'ten günümüze dek yapılan tüm çalışmaların ortak amacı, küçük prematürelerin olabildiğince az endotrakeal tüp ve mekanik ventilasyona maruz kalmalarını sağlamaktır. Çünkü, İVK, NEK, ROP, BPD, nozokomiyal enfeksiyon gibi morbiditeleri arttıracak faktörlerin neredeyse tümünün RDS ve tedavisinde kullanılan yoğun solunum desteği olduğu bilinmektedir.

Günümüzde invaziv olmayan ventilasyon uygulamalarının giderek yaygınlaşması, prematüre bebekleri entübe halde mekanik ventilasyona uzun süre maruz kalmaktan korumaya başlamıştır. Artık hedef neredeyse hastayı hiç entübe etmemeyi başarmaktır. Tüm çalışmalarda yararı gösterilmiş olan sürfaktan uygulaması, bebeğin kısa süreli de olsa entübasyonunu gerektirmektedir. Erken NCPAP uygulamalarının klinik yararlarının en az erken sürfaktan kadar olabileceğini gösteren 'COIN', 'SUPPORT' ve 'VON-DRM' (102,103,154,155) gibi, bizim çalışmamızın sürdüğü dönemde sonuçları yayınlanan büyük ve önemli çalışmaların amacı da, bebeklerin sürfaktan için entübe edilmekten korunabilip korunamayacaklarının araştırılmasıdır. Bu önemli çalışmalarla, erken NCPAP ve erken sürfaktan uygulamalarının birbirine büyük bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.

Erken sürfaktan uygulanacaksa, ne kadar erken uygulanmalı sorusu bizim temel araştırma sorumuzdur. Bizim çalışmamız erken sürfaktan ve erken NCPAP uygulamalarını karşılaştırmamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarıyla ilk nefesle eş zamanlı sürfaktan uygulamanın, solunum işlevlerini olumlu etkilediği gösterilmiştir (14,149,151). Çalışmamız bu konunun araştırıldığı ilk insan çalışmasıdır ve diğer çalışmalardan farklı olarak hem çalışma hem de kontrol grubundaki bebekler erken sürfaktan almışlardır. Erken sürfaktan alan bu grupta, daha erken alan çalışma

grubunun toplam solunum destek tedavi süresi kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuş, ancak bu durum ikincil sonuçları değiştirmemiştir.

Gebeliğin 24-34. haftalarında erken doğum riski olan gebelere ANS uygulanması önerilmektedir (40). Bu uygulamanın RDS, İVK, NEK, solunum destek gereksinimi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (43). Yapılmış randomize kontrollü çalışmalar 24. gebelik haftasından önce doğan bebekleri içermediği için, bu konudaki rehberler 24. gebelik haftasından önce steroid kullanımını önermemektedir (40,48). Ancak yakın zamanda yayınlanan bir kohort çalışmada ANS uygulamasının 22-25. gebelik haftalarında doğan bebeklerde etkisi değerlendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 23 merkezde, 401-1000 g arası, 22-25. gebelik haftalarında doğan 10541 bebeğin verileri toplanmış, ANS oranı % 74,1 olarak bildirilmiştir. Ölüm oranının ve 18-22. aydaki nörogelişimsel sorunların 23, 24, 25. gebelik haftalarında doğup ANS uygulanmış olanlarda daha düşük, 22. gebelik haftasında doğanlarda benzer olduğu bildirilmiştir. Yine 23, 24 ve 25. gebelik haftalarında ANS uygulanmış bebeklerde 18-22 aylarda ölüm, hastanede ölüm, ölüm, İVK veya PVL, ve ölüm veya NEK, 22. gebelik haftasında doğup ANS uygulanmış olanlarda ölüm veya NEK oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (156). Antenatal steroid uygulaması yıllar içinde artmış, son NIH verilerinde çok küçük prematürelerde % 80 civarında oranlar bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda tüm bebekler ANS yapılması önerilen gebelik haftalarında doğmalarına rağmen, 28 haftanın altında doğan bebeklerin (n=62), ancak yaklaşık % 35'inde doğumdan önce ANS kürü tamamlanmıştı, gruplar arasında ANS uygulanma oranları benzerdi. Uygulanan uygun RDS tedavi edici yaklaşıma karşın, NIH verileriyle karşılaştırıldığında mortalite oranlarımızın yüksek tarafta olması, düşük ANS uygulama oranlarına bağlanabilir.

Sürfaktan tedavisinin çok erken uygulanmasına yönelik aynı araştırıcıların yaptığı iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birisi, 1985-1988 yılları arasında, çok merkezli, 30 haftanın altında doğan 479 bebeğin yer aldığı, bir kısmına doğar doğmaz, diğer kısmına RDS tanısı konulduktan sonra sürfaktan tedavisi uygulanan çalışmadır. Doğar doğmaz entübe edilerek sürfaktan uygulanan grupta sağkalım oranının daha

yüksek, 26. gebelik haftasından önce doğup hemen sürfaktan alanlarda hava kaçağı oranın daha az olduğu bildirilmiştir (158). Yine aynı grup, birkaç yıl sonra, 29 haftanın altında doğan 651 bebeğin bir grubuna doğar doğmaz, diğer gruba ise standart canlandırma protokollerini uygulayıp doğum sonrası 10. dakikada sürfaktan uygulamışlardır. Her iki grupta sağkalım ve diğer sorunlar benzer, canlandırma sonrası 10. dakikada sürfaktan verilen daha az bebeğin postkonsepisyonel 36. haftada oksijen gereksinimi olduğu bildirilmiş, sonuçta 29 haftanın altında doğan bebekler için profilaktik sürfaktanın canlandırma müdahaleleri sonrası uygulanması önerilmiştir (159). Aynı grup tarafından yapılan bu iki çalışmada, doğar doğmaz hemen sürfaktan uygulamasının teknik zorluğu olduğu, standart canlandırma protokolüne başlamada gecikmeye neden olabileceği, endotrakeal tüpün yerinin doğrulanmadan verilen sürfaktanın sağ ana bronşa veya ösefagusa gidebileceği gibi olumsuzlukları olduğu bildirilmiştir. Yine bu iki çalışmada, çalışmaya alınan hastaların canlandırma müdahaleleri ve sürfaktan uygulamaları sırasında PBV için anestezi balonu kullanılmış, yenidoğan ünitesine alındıktan sonra tüm bebeklere solunum desteği amacıyla akciğer hasarı yaptığı kanıtlanan mekanik ventilasyon uygulanmıştır.

İnvaziv olmayan bir yöntemle sürfaktan uygulamak amacıyla Avustralya'da yapılan 'MIST' olarak adlandırılan bir çalışmada, 25-34 hafta arası bir grup bebeğe, endotrakeal tüp yerine vasküler kateter aracılığıyla sürfaktan uygulama tekniği tarif edilmiştir. Ancak az sayıda prematüre bebek içermesi, çalışmanın randomize olmaması ve historik kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmış olması, bu tekniğin kabul edilebilirliğini kısıtlamaktadır (160).

Yine inhale sürfaktan uygulaması da invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle gündemdedir. Çok merkezli yürütülen, faz 2 pilot bir çalışmada, 28-32 hafta arası az sayıda prematüre bebeğe inhale sürfaktan uygulanmış ve güvenli bir yöntem olabileceği bildirilmiştir (161).

Sonuçta, sürfaktanın endotrakeal tüp aracılığıyla uygulanması halen geçerli olan yöntemdir. Bizim çalışmamızda, bebeklerin doğumuna her bebek için, bir Neonatoloji uzmanı veya yan dal asistanının eşlik ettiği iki kişiden oluşan ekip katılmıştır. Çalışmaya alınan her iki gruptan hiçbir bebekte, entübasyon güçlüğü yaşanmamış ve canlandırma basamaklarının uygulanmasında gecikme olmamıştır. Ayrıca tüm bebeklere sürfaktan uygulaması ve canlandırma sırasında PBV, PEEP sağlayan üstünlüğü gösterilmiş T-parçalı alet aracılığıyla yapılmıştır. Her iki grupta da sürfaktan uygulaması sonrası solunum çabası olan bebekler ekstübe edilerek NCPAP'a alınmıştır. Dolayısıyla profesyonel ekiplerle uygulamada güçlük olacağını düşünmemekteyiz.

Yenidoğan canlandırmasında erken sürfaktan uygulaması olmaksızın CPAP'in kullanımı ile ilgili tek randomize kontrollü çalışma Finer ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Yirmisekiz haftanın altında doğan toplam 104 bebeğin alındığı çalışmada, bir gruba doğum salonunda T-parçalı alet aracılığıyla % 100 oksijen ile maske CPAP ve PBV gereksinimi olursa PEEP ile PBV uygulanmış, diğer gruba ise sadece CPAP'siz % 100 oksijen uygulanmış ve PBV gereksiniminde PEEP olmadan PBV uygulanmıştır. Her iki gruptaki bebekler üniteye getirildiğinde 5-6 cmH_2O basınçla CPAP'a alınmıştır. CPAP grubunun % 49'unun, kontrol grubunun % 41'inin doğum salonunda entübe edildiği, grup ayırt etmeksizin 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin tümünün, 27. gebelik haftasında doğan bebeklerin % 18'inin doğum salonunda, çalışmaya alınan tüm bebeklerin ise % 80'inin yaşamın ilk yedi günü içinde entübe edildiği kalan % 20'sinin ise entübasyondan korunduğu bildirilmiş, sonuçta çok küçük prematüre bebeklerde doğum salonunda CPAP'in uygulanabilir bir müdahale olduğu, entübasyonu önlemese de azaltabileceği vurgulanmıştır (65).

Bizim çalışmamızda, doğum salonunda canlandırma ve sürfaktan uygulaması sırasında T-parçalı alet aracılığıyla CPAP uygulanmış ve solunum eforu olanlarda, ekstübe edilerek NCPAP ile solunum desteğine devam edilmişti. Çalışmamızda her iki gruptaki bebeğe sürfaktan uygulaması, Verder ve arkadaşlarının çalışmalarında (11,12) kullanılan INSURE yöntemiyle uygulanmıştır. İlk nefesle veya 15. dakikada

profilaktik sürfaktan uygulaması sonrası doğum salonunda ekstübe edilemeyen bebeklerin, gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları ekstübe edilebilen bebeklere göre düşüktü, bu özellikler gruplar arasında farklı değildi. Finer ve arkadaşlarının çalışmasında düşük sürfaktan uygulama oranları bildirilmiş olmasına rağmen (65), iki profilaktik sürfaktan uygulama yöntemini karşılaştırdığımız çalışmamızda, benzer şekilde 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin hiçbiri, 24. gebelik haftasında doğan bebeklerin yarısı ve 25. haftada doğan daha fazla bebek (% 72) ekstübe edilememişti. Bu çalışmadan, farklı olarak çalışmamızda doğum salonunda CPAP etkinliğini araştırmamıştık, ancak sonuçlarımız, sürfaktan profilaksisinin zamanlamasından bağımsız olarak, 26 haftanın altında doğan çok prematüre bebeklerin doğum salonunda NCPAP'a ekstübe edilebilmelerinin çok güç olduğunu düşündürmektedir. Düşük oranda erken sürfaktan uygulanmış olan Finer ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, bizim çalışmamızla da 26 haftanın altında doğan prematürelerin doğum salonunda çok kolay ekstübe edilemedikleri gösterilmiştir. NCPAP'ın en az erken sürfaktan uygulaması kadar RDS için koruyucu olduğu sonucuna varan 'COIN', 'SUPPORT', 'CURPAP' ve 'VON-DRM'çalışmaları genellikle 25 hafta ve üzeri prematüreleri içermektedir (102,103,154,155). Çok küçük gebelik yaşına sahip prematüre bebekler için yalnızca NCPAP'ın yeterli olmayacağı görüşünü taşıyoruz. Bu bebekler, çoğu canlandırma için doğum salonunda zaten entübe edilmek zorunda kalındığından, Amerika ve Avrupa önerileri doğrultusunda erken sürfaktan uygulamalarından da yoksun bırakılmamalıdır.

Çalışmamızda tüm bebeklere profilaktik sürfaktan ve doğum salonunda ekstübe edilebilen bebeklere NCPAP uygulanmıştı. NCPAP uygulanan bebeklerden, ilk nefesle veya 15. dakikada sürfaktan uygulanan gruplar arasında, ilk üç günde mekanik ventilasyon gereksinimi açısından fark saptanmamıştır. Toplam solunum destek tedavi süresinin Grup 1'de anlamlı düşük olması dışında, RDS ile ilişkili sorunlar, mortalite ve hastanede yatış oranları gruplar arasında benzerdi. Çok erken sürfaktan uygulaması ile toplam ventilasyon süresi kısalmış, ancak ikincil sonuçlar değişmemiştir. Bu durum, ilk nefesle endotrakeal entübasyon girişiminin sitokin salınımını artırarak inflamasyonu tetiklemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan bebeklerde mortalite oranlarının özellikle küçük gebelik haftalarında oldukça yüksek olduğu görülmüştür. NIH'ın son verilerine göre 23, 24, 25, 26, 27 ve 28. gebelik haftalarında mortalite oranları sırasıyla % 74, % 45, % 28, % 16, % 12 ve % 8 olarak bildirilmiş iken (157), bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla % 100, % 75, % 91, % 30,8, % 0 ve % 17,6 saptanmıştır. Mortalite oranları gruplar arasında benzerdi.

Çalışmamızda gruplar arasında hava kaçağı, akciğer kanaması, PDA, NEK, İVK (Evre ≥ 3), sepsis, ROP (lazer fotokoagülasyon uygulanan) ve BPD oranları, postnatal steroid ve kafein kullanımı ile hastanede yatış süresi açısından fark saptanmamıştı. Bu çalışma, çalışma tarihi aralığında doğan 28 hafta ve altı tüm bebeklerin verilerini değerlendirme olanağı sağlaması açısından da önem taşımaktadır. Yirmidokuz haftanın altında doğan 62 bebekte hava kaçağı, akciğer kanaması, PDA, NEK, İVK (Evre ≥ 3), sepsis, ROP (lazer fotokoagülasyon uygulanan), postnatal steroid kullanımı, BPD ve mortalite oranları sırasıyla % 0, % 8, % 22,5, % 24,2, % 14,5, % 53,2, % 11,2, % 11,2 % 12,9 ve % 46,7 olarak saptanmıştı. Bu oranlar NIH'ın 28 hafta ve altı bebeklerin son verileri (156) ile karşılaştırıldığında, akciğer kanaması (% 8), postnatal steroid kullanımı (% 10), İVK (% 16), ROP (tedavi uygulanan, % 12) oranlarımızın benzer, hava kaçağı (% 7), PDA (% 46), BPD (hafif ve orta BPD, % 25) oranlarımızın daha düşük, NEK (% 11) ve sepsis (% 36) oranlarımızın daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile profilaktik sürfaktan uygulamasının faydalı olduğunu bildiren daha önceki çalışmalardan farklı olarak, ilk nefesle çok erken profilaktik sürfaktan uygulaması, 15. dakikada sürfaktan uygulaması ile karşılaştırılmıştır. Benzer demografik özelliklere sahip bebeklerde, ilk nefesle sürfaktan uygulamasının, canlandırma sonrası 15. dakikada sürfaktan alan bebeklere göre ilk üç gün göz önüne alındığında mekanik ventilasyon gereksinimi, diğer RDS ile ilişkili morbiditeler, hastanede yatış süresi ve mortalite açısından önemli bir fark yaratmadığı ve 26 haftanın altındaki bebeklerde doğum salonunda sürfaktan uygulaması için endotrakeal tüpün çıkarılarak NCPAP'a geçişin güç olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prematüre yenidoğanlarda, RDS ve ilişkili sorunlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. RDS gelişme riski yüksek olan prematüre bebeklerde prenatal dönemdeki müdahalelerin yanı sıra, profilaktik sürfaktan ve NCAP uygulamasının faydalı olduğu gösterilmiştir. Sürfaktan uygulamasının çok erken ilk nefesle uygulanmasının klinik sonuçlarının araştırılması bu bebeklere yaklaşımda yeni bir öneri getirebileceği için önem taşımaktadır.

Bu prospektif, randomize kontrollü çalışmayla, 28 haftanın altında doğan tüm bebekler ile 29-30 hafta arasında doğup ANS uygulanmamış veya kür tamamlanmamış bebeklerde, ilk nefesle çok erken profilaktik sürfaktan uygulamasının, canlandırma sonrası 15. dakikada sürfaktan uygulamasına göre ilk üç günde mekanik ventilasyon gereksinimi, RDS ilişkili morbiditeler, hastanede kalış süresi ve mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, her grupta 40'ar bebek yer almış ve bebekler klinik sonuçlar açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları şöyle özetlenebilir:

- Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyet dışında demografik ve klinik özellikleri benzerdi. ANS uygulanma oranları grup 1 ve 2'de sırasıyla % 32,5 ve % 22,5 olup benzerdi. Bu oran çok prematüre bebeklerde bildirilen oranların oldukça altındadır. Bu oranın artması halinde tüm örneklem grubunun mortalitesinde önemli azalma olacağı düşüncesindeyiz.

- Çalışma protokolüne göre sürfaktan uygulaması sonrası grup 1'den 10 bebek, grup 2'den ise 13 bebek doğum salonunda ekstübe edilememiş, üniteye entübe halde getirilmiş ve mekanik ventilasyon uygulanmıştı. Bu bebeklerin çoğunluğu 26 haftanın altında doğan bebekler olup, ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlıklarının doğum salonunda ekstübe edilebilen ve NCPAP uygulanan bebeklere göre düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, özellikle 26

haftanın altında doğan bebeklerin profilaktik sürfaktan uygulamasına rağmen doğum salonunda ekstübe edilemeyebileceğini düşündürmektedir.

- Çalışmaya alınan ilk nefesle veya 15. dakikada profilaktik sürfaktan uygulanan, doğum salonundan itibaren NCPAP uygulanan demografik özellikleri benzer bebeklerin yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimleri ve süreleri benzerdi. NCPAP'ta izlenip ventilatöre bağlanmayan bebeklerin toplam NCPAP süreleri gruplar arasında farklı değildi.

- İlk nefesle sürfaktan uygulanan bebeklerde toplam solunum destek tedavisi süresi anlamlı düşüktü, toplam oksijen tedavisi süresi ve ek doz sürfaktan kullanımı gruplar arasında benzerdi. Yine gruplar arasında hava kaçağı, akciğer kanaması, PDA, İVK, NEK, sepsis, ROP, BPD, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları açısından fark saptanmamıştı.

- Çalışmamızda ilk nefesle çok erken sürfaktan uygulamasının, % 70 güçte yoruma izin verecek sayıdaki hasta grubunda klinik sonuçlar açısından önemli bir farka neden olmadığı görülmüştür. Çalışma süresince karşılaşılmamış olsa da, ilk nefesle sürfaktan uygulaması yanlış entübasyon, doğum salonunda canlandırmaya başlamayı geciktirme gibi potansiyel riskler taşır. Endotrakeal entübasyon girişimi, bu bebeklerde erken dönemde sitokin salınımını arttırıyor olabilir. Sürfaktan profilaksisi endikasyonu olan prematüre bebeklere doğum salonu stabilizasyonu sonrası sürfaktan verilmesinin uygulama kolaylığı açısından da tercih edilmesi sakıncalı görünmemektedir.

ÖZET

Prematüre Yenidoğanlarda Çok Erken Profilaktik Sürfaktan Uygulamasının Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Respiratuvar distres sendromu ve ilişkili hastalıklar, prematüre yenidoğanlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. RDS'li veya gelişme riski yüksek olan bebeklerde profilaktik sürfaktan ve CPAP uygulamasının faydalı olduğu gösterilmiştir. Sürfaktan doğumdan hemen sonra uygulandığında, fetal akciğer sıvısına karışarak, doğum salonunda ilk PBV ile oluşabilecek akciğer hasarı başlamadan alveollere ulaşabilir. Bu çalışmanın amacı, ilk nefesle çok erken profilaktik sürfaktan uygulamasının klinik etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışma, prospektif, randomize kontrollü olarak 28 hafta altında doğan tüm bebekler ve 29-30 hafta arası ANS almamış veya kür tamamlanmadan doğmuş bebeklerde yapılmıştır. Bebekler doğmadan önce ilk nefesle sürfaktan grubu (Grup 1) ve 15. dakikada sürfaktan uygulanacak grup (Grup 2) olarak randomize edildiler. Çalışmaya alınan tüm bebeklere canlandırma ve sürfaktan uygulaması T-parçalı alet aracılığıyla yapıldı, sürfaktan uygulaması sonrası tüm bebekler NCPAP'a bağlandı. Hastalar birincil olarak yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimi, ikincil olarak neonatal morbiditeler, hastanede yatış süresi ve mortalite açısından değerlendirildi.

Toplam 80 bebeğin alındığı çalışmada grup 1'e 40, grup 2'ye 40 bebek randomize edildi. Grupların prenatal özellikleri, ortalama gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları benzerdi. Grup 1'den 10, grup 2'den 13 bebek doğum salonunda ekstübe edilememişti. Doğum salonundan itibaren NCPAP uygulanabilen bebeklerden Grup 1'den 6, grup 2'den 4 bebeğin yaşamın ilk üç gününde mekanik ventilasyon gereksinimi oldu. Gruplar arasında hem mekanik ventilasyon, hem NCPAP süreleri benzerdi. Grup 1'de toplam solunum destek tedavi süresi anlamlı düşüktü. Her iki grup arasında ikincil sonuçlar açısından fark yoktu, hastanede yatış süreleri ve mortalite oranları benzerdi.

Çalışmamız, ilk nefesle çok erken profilaktik sürfaktan uygulamasının, 15. dakikada sürfaktan uygulamasına göre önemli bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: prematüre, yenidoğan, çok erken, profilaktik sürfaktan, klinik etkinlik

SUMMARY

Evaluation of the Clinical Efficacy of Very Early Prophylactic Surfactant Administration in Premature Newborns

Respiratory distress syndrome and associated diseases are the most important causes of morbidity and mortality in preterm newborns. Surfactant given as prophylactically and CPAP use have been shown to be benefical in babies with or at risk of developing RDS. When administered immediately after delivery, surfactant mixes with the fetal lung fluid and reaches the alveoli before the onset of lung injury potentially created by the first applied positive pressure ventilation in the delivery room. The purpose of this study was to determine the clinical effects of very early prophylactic surfactant administration with first breath.

The study was designed as a prospective, randomized controlled trial in infants born before 28 weeks' gestation and infants born at 29 to 30 weeks' gestation who did not receive or complete antenatal steroid dose. Babies were randomized before delivery to receive either immediate bolus (group 1) or surfactant at 15 minutes after birth (group 2). During resuscitation and surfactant administration infants were ventilated with a T-piece device. After surfactant treatment, infants were extubated to NCPAP. The primary outcome was the need for mechanical ventilation within the first three days of life, the secondary outcomes were neonatal morbidities, duration of hospitalization and mortality.

A total of 80 newborns were enrolled and 40 were randomized to group 1 and 40 to group 2. The prenatal features, mean gestational ages and birth weights of the groups were similar. Ten infants in group 1, 13 infants in group 2 could not be extubated at delivery room. Six infants in group 1, and 4 infants in group 2 needed mechanical ventilation during the first 3 days. Median hours of both mechanical ventilation and NCPAP of groups were similar. Duration of total respiratory support was significantly lower in group 1. There were no significant differences between the groups with a respect to the other secondary outcomes. Mortality rates and mean duration of hospitalization were similar.

Our study did not demonstrate a major superiority of the immediate bolus of surfactant prophylaxis with first breath compared to the administration of surfactant at 15 minutes.

Key Words: preterm, newborn, very early, prophylactic surfactant, clinical efficacy

KAYNAKLAR

1. Hamvas A, Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Pathophysiology and Management of Respiratory Distress Syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1106-1116.
2. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute Respiratory Disorders. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. Avery's Neonatology, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 554-577.
3. 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. euroneonat@euskalnet.net
4. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality in very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 147.e1-8.
5. Jobe AH. Lung Development and Maturation. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1075-1092.
6. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: 69-74.
7. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993; 328: 861-868.
8. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD000510.
9. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with

early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2009; 123: 137-142.

10. 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: CD003063.
11. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. NEJM 1994; 331: 1051-1055.
12. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics 1999; 103: E24.
13. Stenson BJ, Boyle DW, Szyld EG. Initial ventilation strategies during newborn resuscitation. Clin Perinatol 2006; 33: 65-82.
14. Cummings JJ, Holm BA, Nickerson PA, Ferguson WH, Egan EA. Pre- versus post-ventilatory surfactant treatment in surfactant-deficient preterm lambs. Reprod Fertil Dev 1995; 7: 1333-1338.
15. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, Vilstrup CT. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. Pediatr Res 1997; 42: 348-355.
16. Notter RH. In: Lenfant C, ed. Lung surfactant: Basic Science and Clinical Applications. New York: Marcel Dekker, 2000: Vol 149.
17. Pryhuber GS. Regulation and function of pulmonary surfactant protein B. Mol Genet Metab 1998; 64: 217-228.
18. Mallory GB Jr. Surfactant proteins: role in lung physiology and disease in early life. Paediatr Respir Rev 2001; 2: 151-158.
19. Marttila R, Haataja R, Guttentag S, Hallman M. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1216-1222.

20. Cole FS, Hamvas A, Nogee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. Pediatr Res 2001; 50: 157-162.
21. Rämet M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. Am J Hum Genet 2000; 66: 1569-1579.
22. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. Biol Neonate 2005; 87: 283-287.
23. Lyra PP, Vaz FA, Moreira PE, Hoffmann JW, Demello DE, Diniz EM. Comparison of surfactant protein B polymorphisms in healthy term newborns with preterm newborns having respiratory distress syndrome. Braz J Med Biol Res 2007; 40: 779-786.
24. Mulugeta S, Beers MF. Processing of surfactant protein C requires a type II transmembrane topology directed by juxtamembrane positively charged residues. J Biol Chem 2003; 278: 47979-47986.
25. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 229-246.
26. deMello DE. Pulmonary pathology. Semin Neonatol 2004; 9: 311-329.
27. Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, Whitsett JA, Colten HR, Nogee LM. Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. J Pediatr 1994; 125: 356-361.
28. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. N Eng J Med 1993; 328: 406-410.
29. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. N Eng J Med 2001; 344: 573-579.
30. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective ceserean section: cohort study. BMJ 2008; 336: 83-87.

31. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, Hallman M, Andersson S, Gissler M, Leipälä J, Tammela O, Häkkinen U: PERFECT Preterm Infant Study Group. The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth register study. Pediatrics 2007; 119: e257-e263.
32. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA 2009; 301: 2225-2233.
33. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD 001058.
34. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4:CD004352.
35. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD001992.
36. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD002255.
37. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD004452.
38. Gross I, Ballard PL. Hormonal Therapy for Prevention of Respiratory Distress Syndrome. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: Saunders, 2004: 1069-1074.
39. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50: 515-525.
40. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement 1994; 12: 1-24.
41. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consens Statement 2000; 17: 1–18.

42. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol. 1995 Jul;173(1):322-335.
43. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004454.
44. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. N Engl J Med 1999; 341: 1190-1196.
45. Jobe AH, Soll RF.Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol 2004; 4: 878-881.
46. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2008; 4: CD006764.
47. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2011; 6: CD003935.
48. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2011; 117(2 Pt 1): 422-424.
49. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. Pediatrics 2006; 117: 93-98.
50. Arca G, Botet F, Palacio M, Carbonell-Estrany X. Timing of umbilical cord clamping: New thoughts on an old discussion. J Maternal-Featl and Neonatal Med 2010; 23: 1274-1285.
51. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD003248.
52. Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. Pediatr Res 2009; 65: 375-380.

53. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. J Pediatr 2006; 148: 585-589.
54. Saugstad OD. Oxygen saturations immediately after birth. J Pediatr 2006; 148: 569-570.
55. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. Neonatology 2008; 94: 176-182.
56. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. Pediatrics 2008; 121: 1083-1089.
57. Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, tePas AB, O'Donnell CP, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94: F87-F91.
58. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. Neonatology 2010; 97: 402-417.
59. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM.Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2003; 349: 959-967.
60. Saugstad OD. Optimal oxygenation at birth and in the neonatal period. Neonatology 2007; 91: 319-322.
61. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS 2006; 10: 445-448.
62. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants < or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. J Perinatol 2006; 26: 700-705.
63. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy

of prematurity in very low birth weight infants? Pediatrics 2003; 111: 339-345.

64. O'Donnell CP. 'Resuscitation' of extremely preterm and/or low-birth-weight infants - time to 'call it'? Neonatology 2008; 93: 295-301.

65. Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandefer S, Poole WK; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. Pediatrics 2004; 114: 651-657.

66. Finer NN, Rich W, Craft A, Henderson C. Comparison of methods of bag and mask ventilation for neonatal resuscitation. Resuscitation 2001; 49: 299-305.

67. Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. J Pediatr 1984; 105: 303-309.

68. Fishman RA, Pashley NR. A study of the premature neonatal airway. Otolaryngol Head Neck Surg 1981; 89: 604-607.

69. Finer N, Rich W. Neonatal resuscitation for the preterm infant: evidence versus practice. J Perinatol 2010; 30: S57-S66.

70. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. Pediatrics 1958; 22: 876-886.

71. McCall EM, Alderdice F, 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: CD004210.

72. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet 1980; 1: 55-59.

73. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD001079.

74. Soll RF. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants. Neonatology 2009; 95: 368-372.

75. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy: An update on applications. Pediatr Clin North Am 1998; 45: 549-572.
76. Kotecha S. Lung development: implications for the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: F69-74.
77. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD000144.
78. Bloom BT, Clark RH; Infasurf Survanta Clinical Trial Group. Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Pediatrics 2005; 116: 392-399.
79. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egan EA, Trout JR, Malloy MH, Brown DR, Holzman IR, Coghill CH, Carlo WA, Pramanik AK, McCaffree MA, Toubas PL, Laudert S, Gratny LL, Weatherstone KB, Seguin JH, Willett LD, Gutcher GR, Mueller DH, Topper WH. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. Pediatrics 1997; 100: 31-38.
80. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Am J Perinatol 2004; 21: 109-119.
81. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L, Harms K, Herting E, Boenisch H, Windeler J, Robertson B. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 72: F8-13.
82. Halliday HL. History of surfactant from 1980. Biol Neonate 2005; 87: 317-322.
83. Verlato G, Cogo PE, Benetti E, Gomirato S, Gucciardi A, Carnielli VP. Kinetics of surfactant in respiratory diseases of the newborn infant. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 16 Suppl 2: 21-24.

84. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, Toffolo GM, Carnielli VP. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. Pediatrics. 2009 Nov;124(5):e950-957.

85. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-I-Soler A, Halliday H; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. J Perinat Med 2007; 35: 175-186.

86. Engle WA; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics 2008; 121: 419-432.

87. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, Hodson A, James LS, Kitterman JA, NNielsen HC, Poirier TA, Truog WE, Wung J-T. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics 1987; 79: 26-30.

88. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. J Pediatr 2001; 138: 198-204.

89. De Paoli AG, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F168-F172.

90. Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for apnea of prematurity. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD002272.

91. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD000143.

92. Donn SM, Sinha SK. Assisted Ventilation and its Complications. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1116-1140.

93. Harrison VC, Heese Hde V, Klein M. The significance of grunting in hyaline membrane disease. Pediatrics 1968; 41: 549-559.

94. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med 1971; 284: 1333-1340.

95. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 14-20.

96. De Paoli AG, Morley CJ, Davis PG, Lau R, Hingeley E. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 87: F42-45.

97. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD002977.

98. Courtney SE, Barrington KJ. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation. Clin Perinatol 2007; 34: 73-92. 98.

99. Liptsen E, Aghai ZH, Pyon KH, Saslow JG, Nakhla T, Long J, Steele AM, Habib RH, Courtney SE. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: a comparison of bubble vs variable-flow devices. J Perinatol 2005; 25: 453-458.

100. Gupta S, Sinha SK, Tin W, Donn SM. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 2009; 154: 645-650.

101. Morley CJ, Davis PG. Continuous positive airway pressure: scientific and clinical rationale. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 119-124.

102. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008; 358: 700-708.

103. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG,

Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362: 1970-1979.

104. Greenspan JS, Shaffer TH, Fox WW, Spitzer AR. Assisted Ventilation: Physiologic Implications and Complications. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: Saunders, 2004: 961-978.

105. Davis PG, Morley CJ. Non-invazive Respiratory Support: An alternative to Mechanical Ventilation in Preterm infants. In: Bancalari E, ed. The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia: Saunders, 2008: 361-376.

106. 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.

107. Bancalari E, Claure N. Weaning preterm infants from mechanical ventilation. Neonatology 2008; 94: 197-202.

108. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. J Paediatr Child Health 2002; 38: 560-562.

109. Greisen G, Vannucci RC. Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain. Biol Neonate 2001; 79: 194-200.

110. 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.

111. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006; 354: 2112-2121.

112. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007; 357: 1893-1902.
113. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, Sinha S, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. J Pediatr 2010; 156: 382-387.
114. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD002061.
115. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 21-27.
116. Flenady VJ, Woodgate PG. Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD000435.
117. Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD001074.
118. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and 'minimal enteral feeding'. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 719-723.
119. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: F29-33.
120. Bombell S, McGuire W.Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD000504.
121. Adamkin DH, McClead RE Jr, Desai NS, McCulloch KM, Marchildon MB.Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study. J Perinatol 1991; 11: 375-382.
122. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. Pediatr Res 1993; 33: 106-111.

123. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD005256.
124. Moyer-Mileur L, Chan GM. Nutritional support of very-low-birth-weight infants requiring prolonged assisted ventilation. Am J Dis Child 1986; 140: 929-932.
125. Parish A, Bhatia J. Early aggressive nutrition for the premature infant. Neonatology 2008; 94: 211-214.
126. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. Neonatology 2008; 94: 245-254.
127. Ehrenkranz RA.Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? Semin Perinatol 2007; 31: 48-55.
128. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD007467.
129. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A, Goldberg R; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics 2006; 117: 84-92.
130. Abu-Shaweesh JM. Respiratory Disorders in Preterm and Term Infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1141-1170.
131. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; 4: CD003481.
132. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978; 92: 529-534.
133. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 179-201.
134. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. Drugs 2008; 68: 1227-1238.

135. Crytherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy of prematurity: 3 ½-year outcome-structure and function. Arch Ophthalmol 1993; 111: 339-344.
136. International Committee for Classification of ROP: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-999.
137. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2006; 117: 572-576.
138. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F106-110.
139. ETROP Cooperative Group: Revised indications fort he treatment of retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003; 121: 1684-1694.
140. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Eng J Med 1967; 276: 357-368.
141. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729.
142. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res 1999; 46: 641-643.
143. Bancalari E, Walsh MC. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1179-1191.
144. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercsmar C, Baley J, Singer LT. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. Pediatrics 2003; 112: e359.

145. Shaffer TH, Bhutani VK, Wolfson MR, Penn RB, Tran NN. In vivo mechanical properties of the developing airway. Pediatr Res 1989; 25: 143-146.
146. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald JA (ed). Lung Growth and Development. New York: Dekker; 1997: 1-35.
147. Robertson D. Pathology and Pathophysiology of Neonatal Surfactant Deficiency. In: Robertson B, Van Golde L, Batenburg JJ, eds. Pulmonary Surfactant. Amsterdam: Elsevier Science, 1984: 383-418.
148. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. Pediatr Res 1978; 12: 249-525.
149. Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, Bachurski C, Pillow JJ; Polglase GR, Nitsos I, Kramer BW, Jobe AH. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 575-581.
150. Jobe AH. Why surfactant Works for respiratory distress syndrome. Neoreviews 2006; 7: e95-e105.
151. Hillman NH, Kallapur SG, Pillow JJ, Moss TJ, Polglase GR, Nitsos I, Jobe AH. Airway injury from initiating ventilation in preterm sheep. Pediatr Res 2010; 67: 60-65.
152. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. Neonatology 2008; 94: 190-196.
153. Okulu E, Arsan S, Akın İM, Atasay B, Türmen T. Doğum salonunda resüsitasyon öncesi sürfaktan ve CPAP uygulamasının klinik sonuçları. 17. Ulusal Neonatoloji Kongresi, İzmir, 27-30 Nisan 2009.
154. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125: e1402-1409.

155. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Conor J, Soll RF, for the Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics 2011; 128: e1069-1076.

156. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WA; Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz III IID, Higgins RD, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA 2011; 306: 2348-2358.

157. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea M, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz III ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126: 443-456.

158. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM, Sinkin RA, Bartoletti A, Dweck HS, Horgan MJ, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. N Engl J Med 1991; 324: 865-871.

159. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM, Notter RH, Guillet R, Cox C, Dweck HS, Horgan MJ, Reubens LJ, Risemberg H, Phelps DL. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. Pediatrics 1998; 101: 1006-1012.

160. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. P,reliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96: F243-F248.

161. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with NCPAP to prevent RDS in preterm neonates. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23: 303-309.

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Zamanından önce doğan bebeklerde, akciğerlerinin yeterince gelişmemesi ve akciğerlerinde sürfaktan isimli akciğerlerin havalanmasını sağlayan, hava boşaldığında akciğerin büzüşmesini önleyen maddenin eksikliği sonucu oluşan hastalığa respiratuvar distres sendromu denir. Bebek zamanından ne kadar önce doğar ve ne kadar küçük doğarsa bu hastalığın görülme sıklığı o kadar artmaktadır. Tedavi olarak ise doğum sonrası sürfaktan isimli bu madde, özel bir tüp aracılığıyla bebeğin soluk borusuna verilmektedir.

Zamanından önce doğan bebekler, doğduktan sonra canlandırma gereksinimi duyabilirler. Bu bebeklere canlandırma müdahalesi sonrası ilk yarım saat içerisinde sürfaktan maddesinin verilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak doğum salonunda bebeğin canlandırılması sırasında yapılan müdahaleler de, akciğerine hasar verebilmektedir. Zamanından erken doğan bebeklere canlandırma müdahalesi gereksinimine bakmadan, doğar doğmaz daha ilk nefesi ile sürfaktan maddesinin soluk borusuna verilmesi akciğer hasarını azaltabilir.

Araştırmamızda iki grup, her grupta da 50'şer bebeğin yer almasını planlamaktayız. Birinci gruptaki bebekler çalışma grubunu oluşturacak, bu grupta olacağı belirlenen bebeğe doğar doğmaz, canlandırma müdahalesi gereksinimine bakmadan, sürfaktan isimli madde, soluk borusuna bir tüp yerleştirerek ilk nefesi ile verilecek ve gereksinimi olan canladırma müdahalesi beraberinde uygulanacaktır. İkinci gruptaki bebekler kontrol grubunu oluşturacak, bu grupta olacağı belirlenen bebeğe önce gereksinimi kadar canlandırma müdahalesi uygulanacak, müdahale bittikten sonra sürfaktan maddesi soluk borusuna verilecektir. Birinci grupta yer alacağı belirlenen bebeğin soluk borusuna tüp yerleştirme işlemi 20 saniyeden uzun sürerse, bebek bu gruptan çıkarılacak, gereksinimi olan canlandırma müdahalesi uygulanacak, müdahale sonrası sürfaktan maddesi verilecek ve bebek 2.gruba alınacaktır. Araştırmamızda, canlandırma müdahalesinden önce soluk borusuna

sürfaktan verilemesinin, bebeklerde başta akciğerlere ait olmak üzere diğer sistemlere ait hastalıklılık durumlarına etkisini incelemeyi planlanmaktayız..

Bebeğin hangi grupta yer alacağı doğumdan hemen önce içinde grup numarası yazılı zarf açılarak belirlenecektir.

Velisi olarak bebeğinizin bu araştırmaya katılmasını red etme hakkına sahipsiniz, ayrıca bebeğinizin çalışmaya katılması yönündeki olur kararınızı istediğiniz zaman geri çekebilirsiniz. Araştırıcılar sizin bilginiz dışında çeşitli nedenlerle bebeğinizi çalışma dışı bırakabileceklerdir. Velisi olarak bebeğinizin araştırmaya katılmasını kabul etmemeniz, bebeğinizin tarafımızdan izlemini ve alması gereken tedavi yöntemini hiçbir şekilde değiştirmeyecektir. Araştırma kapsamında yer alan müdahaleler ve uygulanan sürfaktan maddesi her türlü sosyal güvenlik kurumu tarafından zaten karşılanmaktadır, bununla ilgili, bebeğin kendisi, ailesi ve sosyal güvencesini sağlayan kurum ek hiçbir yük altına girmeyecektir.

Bu araştırma Prof.Dr. Saadet Arsan sorumluluğunda Uzm.Dr. Emel Okulu tarafından yürütülmektedir. Araştırma ile ilgili her türlü sorularınızı Uzm.Dr.Emel Okulu'ya yöneltebilirsiniz. Her an ulaşabileceğiniz numarası aşağıda verilmiştir.

Bu araştırma bana anlatıldı. Araştırma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu bilgiler ışığında bebeğimin araştırmaya gönüllü olarak katılmasını kabul ediyorum.

Tarih:

Bebeğin Adı	**Bebeğin velisinin adı-soyadı**	**Hekim**
		Uzm.Dr.Emel Okulu
	İmza	**İmza**

Ulaşılabilecek cep tel no: 0505 253 09 74