

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRE BEBEKLERE SÜRFAKTAN  
UYGULANMASINDA İNCE KATATER YÖNTEMİ İLE  
ENTÜBASYON YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nihal AKÇAY**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2015**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRE BEBEKLERE SÜRFAKTAN UYGULANMASINDA İNCE  
KATATER YÖNTEMİ İLE ENTÜBASYON YÖNTEMİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nihal AKÇAY**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖKALP**

**Étik Kurul Onay Tarihi:13.3.2014 KAEK2014/99**

**2015**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
TEŞEKKÜR.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	- 1 -
2. GENEL BİLGİLER.....	- 3 -
2.1 Respiratuar Distres Sendromu.....	- 3 -
2.1.1 Tanımı.....	- 3 -
2.1.2 Patofizyolojisi.....	- 3 -
2.1.3 RDS Riskini Arttıran Etkenler.....	- 4 -
2.1.4 RDS’de Klinik Bulgular.....	- 6 -
2.1.5 RDS’de Radyolojik Bulgular.....	- 7 -
2.1.6 RDS’de Laboratuvar Bulguları.....	- 8 -
2.1.7 Ayırıcı Tanı.....	- 8 -
2.1.8 RDS’de Görülen Komplikasyonlar.....	- 9 -
2.1.8.1 Bronkopulmoner Displazi.....	- 9 -
2.1.8.2 Akciğer kanaması.....	- 10 -
2.1.8.3 Patent Duktus Arteriyozus.....	- 11 -
2.1.8.4 İntraventriküler Kanama.....	- 12 -
2.1.8.5 Prematürel Retinopatisi.....	- 13 -
2.1.8.6 Nekrotizan Enterokolit.....	- 15 -
2.1.9 Respiratuar Distres Sendromunun Tedavisi.....	- 16 -
2.1.9.1 Respiratuar Distres Sendromundan Korunma.....	- 16 -
2.1.9.2 Preterm Doğumdan Korunma.....	- 16 -
2.1.9.3 Antenatal Kortikosteroid Tedavisi.....	- 16 -
2.1.9.4 Doğum Odası Stabilizasyonu.....	- 17 -
2.1.9.4 Ventilasyon Desteği.....	- 18 -
2.1.9.5 Kafein Tedavisi.....	- 18 -
2.1.9.6 Sürfaktan Uygulanması.....	- 18 -
3.MATERYAL METOT.....	- 20 -
3.1 Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	- 20 -

3.2 Anneye ait özellikler yönünden değerlendirme .....	- 20 -
3.3 Bebeğe ait özellikler yönünden değerlendirme .....	- 20 -
3.4 Sürfaktan Uygulaması .....	- 20 -
3.5 Genel Tedavi ve Takipler .....	- 22 -
3.6 İstatiksel Analiz .....	- 22 -
4. BULGULAR .....	- 24 -
5. TARTIŞMA.....	- 33 -
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	- 39 -
7. ÖZET .....	- 41 -
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	- 43 -
EK 1.....	- 45 -
EK 2.....	- 46 -
EK-3 .....	- 48 -
9. KAYNAKLAR .....	- 49 -

## TEŞEKKÜR

Pediatric eğitim sürem boyunca bana her zaman destek olan başta tez çalışmam süresince yardım ve desteğiyle yanımda olan hocam Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Şükrü Hatun'a, Neonatoloji Bilim Dalı ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Birlikte çalıştığımız tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca benden sevgi ve ilgisini esirgemeyen, her düştüğümde beni kaldıran, her ağladığımda gözyaşlarımı silen, koşulsuz ve şartsız beni seven, benden daha çok bir diploma hak eden annem Senem Akçay'a, her zaman yanımda olan kardeşlerim Zuhâl, Meral, Y. Ali, Hilal, B. Dursun, Nagihan'a ve babam Şahmerdan Akçay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nihal Akçay

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**APGAR:** Activity and muscle tone, Pulse, Grimace response, Appearance, Respiration

**BPD:** Bronkopulmoner Displazi,

**CPAP:** Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

**EMR:** Erken Membran Ruptürü

**FiO<sub>2</sub>:** Fraksiyone İnspiratuar Oksijen Yüzdesi

**FMF:** Ailevi Akdeniz Ateşi

**GDM:** Gebelik Diyabet Melliti

**GH:** Gebelik Haftası

**GHT:** Gebelik Hipertansiyonu

**HCO<sub>3</sub>:** Bikarbonat

**HELLP:** Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni

**HFOV:** Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon

**H<sub>2</sub>O:** Dihidrojen Monoksit

**InSurE:** Entübasyon-Sürfaktan-Ekstübasyon

**İVK:** İntraventriküler Kanama

**MIST:** Minimal İnvaziv Sürfaktan Tedavisi

**MV:** Mekanik Ventilasyon

**nCPAP:** Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

**NEK:** Nekrotizan Enterokolit

**nIMV:** Nazal Aralıklı Zorunlu Ventilasyon

**NVY:** Normal Vajinal Yol

**O<sub>2</sub>:** Oksijen

**PaCO<sub>2</sub>**: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

**PDA**: Patent Duktus Arteriyozus

**PEEP**: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı

**PIP**: Tepe İnspiratuar Basıncı

**PaO<sub>2</sub>**: Parsiyel Oksijen Basıncı

**PVL**: Periventriküler lökomalazi

**RDS**: Respiratuar Distres Sendromu

**ROP**: Prematüre Retinopatisi

**SD**: Standart Sapma

**SIMV**: Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon

**SLE**: Sistemik Lupus Eritematozis

**SpO<sub>2</sub>**: Oksijen Saturasyonu

**VEGH**: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo I.** Bronkopulmoner displazinin derecelendirilmesinde kullanılan kriterler

**Tablo II.** Anneye ait özellikler

**Tablo III.** Bebeklerin demografik özellikleri

**Tablo IV.** Erken dönem izlem verileri

**Tablo V.** Erken dönem komplikasyonlar

**Tablo VI.** Geç dönem komplikasyonlar

**Tablo VII.** İzlem sürecindeki veriler

**Tablo VIII.** 32 haftanın altındaki bebekler için anneye ait özellikler

**Tablo IX.** 32 haftanın altındaki bebeklere ait özellikler



## 1.GİRİŞ VE AMAC

Respiratuar distres sendromu ( RDS ) prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en önemli nedenidir. Gebelik haftası azaldıkça RDS sıklığı artar; 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde risk oldukça yüksektir. Respiratuar distres sendromunda, yetersiz ve olgunlaşmamış sürfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve solunum yetmezliği oluşur. Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde gözlenen başlıca komplikasyonlar bronkopulmoner displazi ( BPD ), intraventriküler kanama ( İVK ), prematürel retinopatisi ( ROP ) ve ölümdür.<sup>1</sup>

RDS'nin tedavisinde genel prensipler hastanın metabolik ve dolaşım-solunum dengesinin, yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonunun ve sürfaktan replasman tedavisinin sağlanmasıdır. Mekanik ventilasyon ( MV ) yaşam kurtarıcı olsa da MV kullanımı ile BPD ve nörogelişimsel sekeller arasında belirgin bir ilişki vardır.<sup>2</sup> Özellikle de küçük prematüre bebeklerde, immatür akciğerlerin mekanik ventilasyon uygulamasında uzun süre yüksek basınç ve oksijen kullanımı BPD gelişmesi için zemin hazırlamaktadır. Dolayısıyla, MV süresini kısaltmaya veya mekanik ventilasyonu engellemeye yönelik girişimler gündeme gelmiştir. Bunlar kısaca sürfaktan ile beraber veya yalnız başına nazal sürekli pozitif havayolu basıncı ( nCPAP ) veya nazal aralıklı zorunlu ventilasyon ( nIMV ), entübasyon-süpfaktan-ekstübasyon ( InSurE ) yöntemi, permisif hiperkapni, agresif kurtarma ve erken ekstübasyon ve kafein uygulaması şeklindedir. Son yıllarda prematüre bebeklere erken nCPAP uygulaması, RDS olasılığı yüksek olan prematüre bebeklerin erken dönemde entübe edilerek sürfaktan verilmesi ve hemen ekstübe edilerek nCPAP'e geçilmesi şeklinde uygulanan InSurE yöntemi ile tedavisi yaygınlık kazanmıştır.<sup>3-4</sup>

Süpfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesi ve ardından pozitif basınçlı ventilasyon uygulanarak akciğerlere dağılımının sağlanmasıdır. Süpfaktanın potansiyel etkisinin pozitif basınçlı ventilasyon nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimali, eskiden beri literatürde pozitif basınçlı ventilasyon kullanılmadan alternatif süpfaktan verilmesi yöntemlerini araştırmaya zorlamıştır.<sup>5</sup> Bu amaçla süpfaktanın nebülizasyonu, larengeal maske<sup>6</sup> kullanarak veya başın çıkmasından hemen sonra orofarenkse süpfaktan uygulama<sup>7</sup> gibi yöntemler denenmiş ancak teknik kısıtlılıklar nedeniyle geniş kullanım alanı bulamamıştır. Süpfaktan tedavisinin bu nedenle entübasyon-süpfaktan-ekstübasyonu içeren şekilde ( Intubation, Surfactant, Extubation ) tekniği ile uygulanması gündeme gelmiş ve bu teknikle mekanik ventilasyon gereksinimi azaltmıştır.

“Minimal invaziv sürfaktan tedavisi ( MIST )” veya “entübasyon yapılmadan sürfaktan tedavisi” veya “ince kateterle sürfaktan tedavisi” gibi isimlendirmelerle anılan yöntemde ise hastaya entübasyon tüpü takılmadan trakeaya ince kateter ile sürfaktan verilmektedir. Bu yöntem ilk olarak 2001 yılından itibaren Almanya’da Kribs ve arkadaşları tarafından yaygın Şekilde uygulanmaya başlanmış ve çeşitli olumlu sonuçları yayınlanmıştır.<sup>8-10</sup>

Bu alışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım nitesi’nde, sürfaktan tedavisi verilmesi gereken 34 haftadan küçük bebeklerde, InSurE ve ince kateterle sürfaktan tedavisi yöntemlerinin, bebeklerin morbidite ve prognozları üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Respiratuar Distres Sendromu**

#### **2.1.1 Tanımı**

RDS, daha çok preterm bebeklerde görülen, akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromu olup bu bebeklerdeki en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Daha önceleri “hiyalen membran hastalığı” olarak da bilinen respiratuar distres sendromunda; yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir.

Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde % 60-80 iken, gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde % 5-30 oranında gelişir.<sup>11</sup>

#### **2.1.2 Patofizyolojisi**

Respiratuar distres sendromunun temel nedeni, immatür akciğer yapısı ve sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan eksikliği genel olarak sürfaktan birleşenlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşmamasına veya sürfaktanı üreten tip 2 pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır.<sup>12</sup>

Sürfaktan, fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Önemli yapıtaşları dipalmitoil fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerdir. Sürfaktan apoproteinleri SP-A, B, C, D olmak üzere dört çeşittir.

Tip II pnömositler, sürfaktan üretimi ve fonksiyonunda çok önemlidir. Yirmidördüncü gebelik haftası ile birlikte, akciğerde tip I ve tip II pnömositleri farklılaşmaya ve lamellar inklüzyon cisimcikleri içinde sürfaktan partikülleri belirmeye başlar. Tip II pnömositlerdeki lamellar inklüzyon cisimcikleri içindeki sürfaktan, ekzositoz ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salgılanır. Alveol içinde fosfolipidler SP-A ve SP-B ile birlikte tübüler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C, fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır ve özellikle ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimde alveoler kollaps önlenir. Aynı zamanda bir sonraki alveoler inflasyon için gereken basınç azalır ve normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanır.

RDS’de akciğerlerdeki yetersiz ve olgunlaşmamış sürfaktan nedeniyle ilerleyici solunum sıkıntısı gelişir. Alveoller, ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar.

Alveoler ventilasyonu sürdürebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır. Özellikle mekanik ventilasyon yapılan bebeklerde akciğerlerde atelektazi ile birlikte aşırı havalandırılan alanlar bulunabilir ve bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine, intrapulmoner sağdan-sola şantlara neden olabilir. Bu değişiklikler gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olur. Persistan hipoksemi; metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açar. Bu nedenle ağır RDS’de metabolik ve respiratuar asidoz birlikte görülür. Asidoz sürfaktan üretimini daha da azaltır, pulmoner hipertansiyona yol açar. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur ve bu bulgular artmış solunum işinin en belirgin göstergesidir.<sup>13</sup>

Açık olan alveollerin aşırı gerilmesi ve kapanan alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmaları sonucunda, zaten hassas olan akciğer mimarisi hasara uğrar ve havayollarına proteinöz debris ( hiyalin membran ) salınımı oluşur. Mevcut olan az miktarda sürfaktan da bu debris ile inaktive olabilir. Eğer destekleyici tedavi başarılı olursa hayatın ikinci gününde tamir fazı başlar. Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler belirir, debris fagosite edilir, hasarlı epitel rejenerer olur. İnterstisyumdaki ödem sıvısı lenfatiklere hareket eder ve yüksek idrar çıkışı ile karakterize, RDS’nin diüretik fazı oluşur. Komplike olmamış RDS’de birinci haftanın sonunda hasta iyileşir, ancak 1250 gramdan küçük ve yüksek oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren ağır RDS’li daha büyük bebeklerde oluşabilecek inflamasyon ve tamir yetersizliği nedeniyle amfizem ve fibrozis gelişebilir.<sup>1</sup>

### **2.1.3 RDS Riskini Arttıran Etkenler**

**Prematürite:** RDS riski, gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. Gebelik yaşı 30 haftadan küçük bebeklerin yaklaşık yarısında RDS görülürken, bu oran 35-36 haftalık bebeklerde % 2 civarındadır.<sup>14</sup> Gebelik haftası ile sürfaktan sentezi ve matürasyonu artar. Çok küçük preterm bebeklerde, solunum sıkıntısı ve hipoksinin patofizyolojisinde immatür akciğer ve alveol yapısı da yer alır. Preterm bebeklerde akciğer epitelinin zayıflığı nedeniyle protein kaçağına yatkınlık söz konusudur. Alveollere sızan proteinli sıvı sürfaktan yapımını ve fonksiyonlarını inhibe eder. Bu hastalar asfiksi, hipoksi, hipotermi ve hipotansiyona yatkındırlar. Tüm bu olumsuz koşullarda ayrıca sürfaktan sentez ve

salınımını azaltarak alveollerdeki kapiller damarlardan protein kaçağının artmasına katkıda bulunurlar.<sup>1</sup>

**Cinsiyet:** Erkek bebeklerde kızlara göre RDS görülme ve RDS nedeniyle ölüm oranı daha yüksektir.<sup>15</sup> Erkek fetüslerde androjen nedeniyle lesitin/sfingomyelin oranında matürasyonun geciktiği ve fosfotidil gliserolün daha geç olgunlaştığı gösterilmiştir.<sup>16</sup>

**İrk:** Siyah ırkta RDS sıklığı beyaz ırktaki bebeklere göre daha azdır. Sürfaktan protein A geninde farklı ırklarda genetik yapıda değişiklikler olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

**Doğum Şekli:** Doğum eylemi başlamadan sezaryen ile doğurtulan bebeklerde RDS gelişme riskinin artmış olduğu bildirilmektedir.<sup>18</sup> Gebelik yaşı 32-34 haftadan daha büyük sezaryen ile doğan bebeklerde hem RDS hem de yenidoğanın geçici takipnesinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Sezaryen ile doğumlarda gebelik haftası da solunum sıkıntısı riski açısından önemlidir. Doğumum 37-38. Gebelik haftasında eylemsiz sezaryen ile gerçekleşmesi durumunda mekanik ventilasyon gereksinimi 39-41. haftada gerçekleşen sezaryen doğumlara göre 120 kat artacaktır.<sup>20</sup>

**Perinatal Asfiksi:** Gebelik yaşı 32 haftadan düşük bebeklerde APGAR skorunun düşüklüğü RDS sıklığını anlamlı düzeyde arttırmaktadır. Perinatal asfiksi, sürfaktan aktivitesini azaltması yanı sıra pulmoner kapiller yatakta iskemik hasara yol açarak akciğer perfüzyonunu da azaltır.<sup>21</sup>

**Diyabetik Anne Bebeği:** Diyabetik annelerin fetüslerinde sürfaktan sentezi bozular. İnsülin, akciğerlerdeki tip 2 pnömositlerin matürasyonunda gecikmeye neden olur ve sürfaktanın yapısındaki doymuş fosfotidilkolin miktarının azalmasına yol açar. Diyabetik anne bebeklerinin amniyon sıvısında sürfaktan protein A düzeyi, normal gebeliklere göre daha azdır.<sup>22</sup>

**Hipotiroidi:** Sürfaktan sisteminin prenatal gelişmesinde tiroid aktivitesi önemlidir. RDS gelişen preterm bebeklerin kord kanında tiroid hormon düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>23</sup>

**Genetik Yatkınlık:** RDS'li preterm bebeği olan annelerin, daha sonraki bebeklerinde RDS gelişme riski 3 kat artar. Sürfaktan protein B eksikliği bazı ailelerde bildirilmiş olup, otozomal resesif kalıtılan, ölümcül, RDS'ye neden olan ve histopatoloji olarak konjenital alveolar proteinozise benzer bir klinik tablodur. Protein B'nin parsiyel eksikliğinin ise yaşla bağdaştığı bildirilmiştir. Sürfaktan protein B'yi kodlayan gendeki bazı

polimorfizmlerin, RDS'nin klinik gidişini etkilediği, ağır RDS ve BPD görülmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>24</sup>

**İkiz Gebelik:** İkiz gebeliklerde ikinci doğan bebekte RDS gelişme riski daha fazladır.<sup>25</sup>

**Hipotermi:** Hipotermi sürfaktan fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Ayrıca hipoterminin pulmoner hipotansiyonu arttırdığı ve oksijen basıncında düşmeye neden olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup>

**Beslenme:** Deneysel çalışmalarda malnutrisyonlu annelerin bebeklerinde sürfaktan sentezi ve akciğer gelişiminin bozulduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup>

**İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı:** Ağır derecede intrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde RDS sıklığı fazladır ve daha ağır seyreder.<sup>28</sup>

**Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı:** Ağır etkilenmiş yenidoğanın hemolitik hastalığı olgularında akciğer matürasyonunda gecikme vardır.<sup>29</sup>

**Göbek Kordonunun Bağlanma Zamanı:** Göbek kordonu erken bağlanan preterm bebeklerde, dolaşımda daha az miktarda eritrosit olur ve bu bebekler deprese doğdukları takdirde RDS gelişimine daha yatkın olurlar.<sup>30</sup>

#### 2.1.4 RDS'de Klinik Bulgular

Klinik bulgular bebeğin gebelik yaşına ve uygulanan tedavi girişimlerine göre değişir ancak RDS gelişen bir bebek doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları gösterir. RDS'de klinik bulgular hipoksemi ve akciğer fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır ve tedavi edilmeyen hastalarda ilk 48 saat içinde klinik durum giderek bozulur.

RDS'li bebeklerin hemen hemen tamamı preterm bebeklerdir ve hastalarda takipne, burun kanadı solunumu, inleme, interkostal, subkostal, subksifoid çekilmeler ve siyanoz görülür. Fizik muayenede dinlemekle akciğer solunum sesleri azalmıştır, bebek soluk görünümündedir ve periferik nabızlar zayıftır. İdrar çıkışı genellikle ilk 24-48 saatte azalmıştır ve periferik ödem sık olarak görülür. Bebek, oksijen karbondioksit değişimini sağlayabilmek için solunum sayısını artırır. İnleme, bebeğin kapalı glottise karşı ekspirasyon yaparak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağlama çabası sonucunda oluşur. Hastalık ilerledikçe takipne ve inleme artar, ancak çok ileri aşamada solunum işinin giderek artması ve yorulma nedeniyle azalır ve sonunda solunum kaslarının yorulmasıyla düzensiz solunum hareketleri ve apneler görülmeye başlar.

Prematüre bebeklerde göğüs kafesi çok esnek olduğundan inspirasyon sırasında derin sternal retraksiyon izlenir. Siyanoz, yetersiz oksijenizasyon; solukluk ise yetersiz karbondioksit atılımı nedeniyle oluşur. Semptomların başlaması doğumdan sonra saatler içinde olabileceği gibi, ağır vakalarda doğumdan hemen sonra izlenebilir. Ayrıca intrapartum asfiksiye maruz kalan veya aşırı preterm bebeklerde belirtilerin zamanla ilerlemesi şart değildir, doğumdan hemen sonra direk apne izlenebilir.

Genelde RDS'ye bağlı solunum sıkıntısı doğumdan sonraki ilk 1-3 gün içinde ağırlaşır, sonraki günlerde düzelme başlar. Komplike olmayan RDS vakalarında üç-beş günde düzelme olur. Spontan diürez, periferik ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelme işaretleridir. Ağır RDS'li vakaların bir kısmı doğumdan sonra beş-yedi gün içinde pulmoner kanama, intraventricüler kanama veya pulmoner hava kaçakları ( interstisyel amfizem, pnömotoraks ) nedeniyle kaybedilebilir.<sup>1</sup>

### **2.1.5 RDS'de Radyolojik Bulgular**

Respiratuar distres sendromunun patognomonik radyolojik bulguları yoktur. Bulgular bebeğin gebelik yaşına, hastalığın şiddetine, uygulanan ventilasyon tipine, ekzojen sürfaktan tedavisine ve birlikte olan diğer hastalıklara göre değişir.

Respiratuar distres sendromunun klasik radyolojik bulguları retikülogranüler ( buzlu cam ) görünüm ve hava bronkogramlarıdır. RDS'de radyolojik bulgular çoğunlukla iki taraflıdır. Retiküler görüntü, çevresinde interstisyel ve alveoler sıvı bulunan açık küçük havayollarının göstergesidir. Akciğer havalanmasında azalma ve yaygın atelektaziler izlenir. İnspirasyonda sağlıklı bebeklerde 8-9. torasik vertebralar düzeyine kadar havalanma olurken, RDS'li bebeklerde havalanma 5-7. torasik vertebralar düzeyinde kalır. Daha ağır vakalarda hava bronkogramları olur. Bunlar hava ile dolu sekonder ve tersiyer bronşlar etrafındaki akciğer parankiminin kollabe olmasına bağlı olup, en iyi akciğerin sol üst lobunda görülür. Ancak çok ağır vakalarda yaygın akciğer kollapsı nedeniyle hava bronkogramları görülmez hale gelebilir. Uniform retikülogranülarite ve diffüz opaklaşma şiddetli RDS için karakteristiktir. RDS'de bazı alveoller kollabe durumda iken, inspire edilen hava, direncin daha az olduğu alveollere girer. Bu nedenle yaygın atelektazi zemininde yer yer gergin hava yolları ve alveollere bağlı olarak ince granüler görünüm meydana gelir. Diffüz opasite ise tüm akciğer dokusunun havalanmamasına bağlıdır. Kalp-akciğer sınırı seçilemez.<sup>12</sup>

Radyolojik bulgulara göre yapılan BOMSEL sınıflandırması en yaygın kullanılan sınıflandırmadır.<sup>31</sup> Buna göre;

- **Evre 1:** Yalnızca kardiyotimik sınırdaki görünen hava bronkogramları ve akciğer parankiminde çok ince granüler görünüm izlenir. Kalp sınırları belirgin olarak seçilebilir.

- **Evre 2:** Yaygın retikülogranüler görünüm ile birlikte havalanma kaybına bağlı olarak akciğerlerin tamamında hafif dansite artışı izlenir. Hava bronkogramları kardiyotimik kenarlardan periferik doğru uzanmıştır.

- **Evre 3:** Çok sayıda retikülogranüler opasitenin bir araya gelmesiyle tüm akciğerde yoğun bir dansite artışı görülür, hava bronkogramları çok fazladır.

- **Evre 4:** Hava bronkogramlarının olmaması ve akciğerin opak görünümü ile karakterizedir, kalp sınırları izlenemez, buzlu cam görünümü olarak ifade edilir.

Doğumdan sonra 6-12 saat içinde çekilen akciğer grafisi normal olmasına rağmen daha sonra RDS bulguları gelişebilir. Ekzojen sürfaktan verilmesi ile radyolojik bulgularda kısa sürede düzelme olur.<sup>12</sup>

#### **2.1.6 RDS'de Laboratuvar Bulguları**

RDS tanısında özgün bir laboratuvar testi yoktur. Başlangıçta arteriyel kan gazlarında hipoksemi ve oksijen saturasyon monitöründe desaturasyon izlenebilir. PaCO<sub>2</sub> takipne nedeniyle normal olabilir ancak çoğunlukla yüksektir. Daha sonraları bebek yorulur ve PaCO<sub>2</sub> daha da yükselir, respiratuar asidoz oluşur. Dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik ve kötü periferik perfüzyon nedeniyle metabolik asidoz bulunabilir. Hastalığın daha ileri safhalarında hiponatremi gelişebilir. Hiponatreminin nedeni sıvı retansiyonudur ve genellikle sıvı kısıtlaması ile düzelir.<sup>1</sup>

#### **2.1.7 Ayırıcı Tanı**

Özellikle grup B streptokok pnömonisi; klinik ve radyolojik bulguları ile RDS'den ayırt edilemeyebilir. Koryoamniyonit veya uzamış membran rüptürü hikâyesi varsa pnömoni ihtimali yükselir. Yenidoğanın geçici takipnesi, klinik bulguları ile RDS'ye benzeyebilir. Ancak klinik gidişi hem daha hafif, hem de daha kısadır. Ayrıca geç preterm veya matür bebeklerde gözlenir ve doğumdan sonraki ilk 12 saatte düzelme eğilimi izlenir. Ayırıcı tanıda siyanotik konjenital kalp hastalıkları, persistan fetal dolaşım, aspirasyon sendromları, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon, diyafragma evantrasyonu ve konjenital anomaliler de göz önüne alınmalıdır.<sup>11</sup>



### **2.1.8 RDS'de Görülen Komplikasyonlar**

RDS'de erken ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilir. Bunların çoğu preterm doğumunun komplikasyonları ile içiçedir:

#### **Erken dönemdeki komplikasyonlar**

1. Hava kaçağı sendromları
2. Pulmoner kanama
3. Kalp yetmezliği
4. Böbrek yetmezliği
5. İntraventricüler kanama
6. Periventricüler lökomalazi
7. Sepsis
8. Elektrolit bozuklukları
9. Patent duktus arteriyozus

#### **Geç dönemdeki komplikasyonlar**

1. Kronik akciğer hastalığı
2. Prematüre retinopatisi
3. Nörogelişimsel bozukluk
4. Reaktif hava yolu hastalığı
5. Büyüme geriliği
6. Beslenme güçlükleri

#### **2.1.8.1 Bronkopulmoner Displazi**

İlk kez 1967'de Northway ve ark. tarafından tanımlanmıştır. BPD ciddi respiratuar distress sendromu nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan prematüre bebeklerde görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterizedir.<sup>32</sup> Daha sonra bu tanım modifiye edilmiş, neonatal dönemde daha önce tanımlanan radyolojik anormalliklere ek olarak en az üç gün yardımcı ventilasyon gereksinimine yol açan solunum yetmezliği, devam eden solunumsal semptomlar, postnatal 28. günde devam eden oksijen bağımlılığı tanıma eklenmiştir.<sup>33</sup> En çok kabul edilen tanımlama bebeğin postnatal 28 günden veya postkonsepsiyonel 36 haftadan sonra

oksijen bağımlılığının devam etmesidir. BPD'nin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 1'de verilmiştir.<sup>2</sup>

**Tablo I. Bronkopulmoner displazinin derecelendirilmesinde kullanılan kriterler**

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

**Bu değerlendirme “en az 28 gün, %21’den yüksek” konsantrasyonda oksijen gereksinimi olan bebeklerde yapılmalıdır.**

Günümüzde gelişen teknolojiye paralel olarak RDS’den kurtulup yaşayan bebeklerin sayısında ve buna paralel olarak da BPD sıklığında artış olmuştur. RDS geçiren bebeklerin % 40’ında ve doğum ağırlıkları 1500 gramın altında olan bebeklerin % 40’ında BPD gelişmektedir.<sup>34</sup> Özellikle küçük prematüre bebeklerde immatür akciğerlerin mekanik ventilasyon uygulamasında uzun süre yüksek basınçta gerilmesi ve oksijenle karşılaşmış olmaları BPD gelişmesi için zemin hazırlamaktadır. Bebeğin yeterli beslenememesi, araya giren enfeksiyonlar klinik gidişi ağırlaştırmaktadır. BPD gelişen bebeklerde takipne, retraksiyonlar, raller, hipoksi, kompensatuar hiperkapni, yeterli kilo alamama gibi bulgular görülür. Hastalık ilerledikçe mukoz tıkaçlarla veya fibrozis ile solunum yollarının tıkanması hava tutulmasına yol açabilir. Akciğerde fibrozisin ilerlemesi ile akciğer kompliyansı azalır. Solunum yetmezliğinin artması, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale sonucu ölüm gelişebilir. Genel olarak, yaşamın ilk haftasında düzelmeyen RDS’li bebeklerde BPD gelişebileceğinden şüphe edilir.<sup>12</sup>

#### **2.1.8.2 Akciğer kanaması**

Prematürite, RDS, hipoksi, hipervolemi, ciddi Rh uygunsuzluğu, ağır hemolitik anemi, pnömoni, Yenidoğanın hemorajik hastalığı, intrauterin büyüme geriliği, ciddi hipotermi, sürfaktan tedavisi, MV ve PDA’ya bağlı kalp yetersizliği, pulmoner kanamaya eğilim yaratır. Pulmoner kanama genellikle 1. ve 3. günler arasında görülür. Pulmoner kanama sonrası mortalite yüksektir ( %75-90 ). Klinik tipik olarak düşük doğum ağırlıklı MV’de izlenen prematüre bebeklerde solunumda ani bozulma, ani gelişen hipoksi, ciddi retraksiyon, solukluk,

şok, apne, bradikardi ve siyanozun gelişmesidir.<sup>35</sup> Tanı, bebekte solunum fonksiyonlarının bozulması, üst solunum yolları sekresyonlarının kanlı olması, akciğer grafisinde nonspesifik yaygın radyolojik opasifikasyonlar izlenmesi ve hematokritte düşme ile konur. Gebelik yaşı küçüldükçe görülme ihtimali yükselir. PDA nedeniyle gelişen artmış soldan sağa şant pulmoner kılcal damarlarda hasara ve kanamaya yol açar. Sürfaktan tedavisi sonrasında akciğer kompliyansı artışını takiben, ventilatör parametrelerinde yeterince azaltma yapılmaması ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Tedavisinde sürfaktan kullanılabilir.<sup>36</sup>

### **2.1.8.3 Patent Duktus Arteriyozus**

Özellikle gebelik yaşı 28 haftanın veya doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozusa sık rastlanır ve önemli bir morbidite nedenidir. Term bebeklerde sıklığı % 0,2 olduğu düşünüldüğünde prematüre bebeklere göre oldukça nadirdir. Term bebekte duktus geniş değilse nadiren belirti oluşturur. Duktusun normal kapanması iki basamakta oluşur. Doğumdan sonra genellikle 12-24saat içinde fonksiyonel kapanma gerçekleşir. Daha sonra 2-3 hafta içinde duktus kalıcı olarak kapanır ve ligamentum arteriyozusa dönüşür. Prematüre bebeklerde ise başlangıçtaki fonksiyonel kapanma genellikle olmaz ve ilk günlerde pulmoner vasküler direncin düşmesi duktus üzerinde soldan sağa şantın artmasına sebep olur.

Duktus arteriyozusun fonksiyonel kapanması ve prematüre bebeklerdeki kapanmama sorunu pek çok araştırmacının ilgi konusu olmuştur. İmmatür duktus, prostoglandinlerin vazodilatör etkilerine karşı oldukça hassas olmasına karşın oksijenin vazokonstrüktör etkisine daha az hassastır. Gebelik yaşı ilerledikçe, duktus olgunlaşır oksijene daha duyarlı, prostoglandinlere daha az duyarlı hale gelir. Dolayısıyla oksijen konsantrasyonundaki artış term bebekte duktusun kapanmasını indüklerken, preterm bebekte böyle olmayabilir. Özellikle prostoglandin düzeylerinin term bebekte daha hızlı azalması da duktusun kapanmasını kolaylaştırır. Preterm bebeklerde pulmoner vasküler kaslar daha az gelişmiştir, pulmoner vasküler direnç daha düşüktür ve geniş çaplı şantlar daha çabuk gelişebilir. Bunlara ek olarak pulmoner kapiller geçirgenlik daha fazla olabilir, bu durum pulmoner kan akımındaki artışlara cevap olarak daha fazla ödem oluşmasına sebep olur. Belirtilen sebeplerle duktus arteriyozusdaki orta derecede bir soldan sağa şant preterm bebekte term bebeğe göre akciğer fonksiyonları açısından daha önemlidir.

Preterm bebekte geniş duktus arteriyozus RDS'nin iyileşme döneminde ortaya çıkar. En erken belirti genellikle solunum desteği ihtiyacındaki artıştır. Sürfaktan tedavisinin yaygın

kullanımı RDS'nin ağırlığını azaltmıştır, ancak patent duktus arteriyozusun semptomları daha erken oluşmaya başlamıştır. Sürfaktan alveolleri açık tutar, dolayısıyla oksijenizasyonu düzeltir ancak pulmoner vasküler direncin daha çabuk düşmesine sebep olur. Nabızlar belirginleşir ve nabız basınçları genişler. Diyastolik basınçlar sıklıkla düşer. Karaciğer büyür, prekordiyum hiperaktiftir. Üfürüm daha büyük bebeklerdeki gibi klasik olarak sol infraclavikuler bölgede sürekli üfürüm şeklinde değildir. Preterm bebeklerde üfürüm daha çok sol sternal kenarda duyulur ve sistolik özelliği daha belirgindir, bazen S3 gallop duyulabilir. Göğüs radyogramında sol ventrikül ve sol atriyumda genişleme ve interstisyel ve alveolar ödem izlenir ancak tanının kesinleştirilmesi ve ağırlığın değerlendirilmesi için ekokardiyografi gereklidir.<sup>37</sup>

Tanı klinik ve ekokardiyografi bulguları ile konur. PDA'yı düşündüren temel ekokardiyografi bulguları ana pulmoner arterde soldan sağa şant sonucu oluşan akıma bağlı türbülansın görülmesi, renkli Doppler ile duktusun görüntülenmesidir. Ekokardiyografide duktusun çapı, şantın yönü, şantın sistemik ve pulmoner dolaşımında oluşturduğu etki değerlendirilebilir. PDA'nın hemodinamik olarak belirgin olup olmadığına ekokardiyografi ve hastanın klinik bulguları ile karar verilir.<sup>38</sup>

Semptomatik PDA'lı bebeklerde sıvı kısıtlaması ve diüretikler yararlı olabilir. PEEP'in artırılması PDA üzerindeki soldan sağa şantı azaltabilir, solunum fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla yapılan FiO<sub>2</sub> ve basınç artırımları ise BPD gelişme riskini artırır. İlk 24 saatte düzelmeyenlerde indometazin veya ibuprofen tedavisi verilir. Trombositopenisi olan, serum kreatinin düzeyi yüksek olan, İVK, belirgin gastrointestinal kanaması olan bebeklerde indometazin kullanılmamalıdır. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı veya bebeğin durumu nedeniyle ilaç kullanılmadığı vakalarda cerrahi ligasyon gerekebilir.<sup>37</sup>

#### **2.1.8.4 İntraventriküler Kanama**

Serebral ventriküller içine ve etrafına kanama erken doğumun en ciddi komplikasyonlarından biridir. Bunun aksine termde doğan bebeklerde ciddi bir kanama nadirdir. Preterm infantların savunmasızlığının gerekçesi kısmen anatomik kısmen patofizyolojiktir. Kanamanın yeri genellikle subependimal germinal matrikstir.<sup>39</sup> İntraventriküler kanama çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oldukça sıktır. Kan basıncındaki değişiklikler, hipoksi, hiperkarbi, PDA, MV ve asfiksi İVK'ya eğilim yaratır. RDS'li bebekler İVK açısından yüksek risk taşımaktadır. Bunun nedeni hipoksiye duyarlı frajil kapiller yatak, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik

aktivite ve serebral kan akımı, kan basıncı ve kan volümü değişikliklerinin etkisiyle kolaylıkla İVK gelişebilmesidir. İVK, kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az; koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür. İVK'ların % 90'ı ilk 4 günde, geri kalan % 10 ise ilk haftada gerçekleşir.<sup>40</sup>

Tamı kranial ultrasonografi ile konur. Ultrasonografiye göre Volpe evrelemesi aşağıdaki şekildedir:<sup>41</sup>

- **Evre 1:** Germinal matriks kanaması ( entrikül içine kanama <% 10 )
- **Evre 2:** Parasagittal kesitte ventrikülün % 10-50'sini dolduran İVK
- **Evre 3:** Ventrikül genişlemesi yapan İVK ( ventrikülün >% 50'sini doldurur )
- **Evre 4:** Periventriküler ekodansite

Klinik; asemptomatik seyir, yavaş ilerleyen tablo veya hızlı ilerleyen tablo şeklinde izlenebilir. İVK geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir, tek bulgu hematokrit düşüşü olabilir. Yavaş ilerleyen ( saltatuvar ) tabloda hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma ve anormal göz hareketleri görülebilir. Hızlı ilerleyen tabloda hastada saatler içinde koma tablosu gelişebilir. Konvülziyon, deserebre postür, solunum düzensizliği, fontanelde gerginlik, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit dengesizliği gibi bulgular da görülebilir.

Başlıca komplikasyonları periventriküler hemorajik enfarkt, posthemorajik ventriküler dilatasyon, serebellum kanaması, periventriküler lökomalazi, serebral palsy, nörogelişimsel gerilik ve ölümdür.<sup>42</sup> Semptomatik tedavi yapılır. Posthemorajik hidrosefalide boşaltıcı lumbal ponksiyon, rezervuar veya ventriküloperitoneal şant gerekebilir. Şiddetli İVK'lar ve/veya periventriküler kistik lezyonlar kötü prognozu gösterir.

#### **2.1.8.5 Prematürel Retinopatisi**

Prematürel retinopatisi gelişmiş ülkelerde prematüre bebeklerde görülen en önemli oftalmolojik sorundur. Esas olarak retinal vaskülarizasyon bozukluğudur ve etyolojide birçok faktör sorumludur. Gebeliğin 16. haftasından sonra optik diskten periferde doğru retinal damarlanma başlar. Damarlanma retinanın nazal dış kenarında 36. haftada, temporal dış kenarında 40. haftada tamamlanır. Damarlanma sürecinde görülen zedelenme sonucu çeşitli patolojik ve klinik değişiklikler gelişir.

ROP prematürite, hipoksi ve retinal iskemiye bağlı gelişen bir süreçtir. Hastalığın gidişi periferel retinanın hafif ve geçici değişikliklerinden; ilerleyici vazoproliferasyon, skar oluşumu ve retinal ayrılmaya varan ağır bulgulara ilerleyebilir. Prematürite ve retinal

immatürite ana risk faktörleridir. Bunların dışında oksijenasyon, apne atakları, bradikardi, kalp hastalığı, enfeksiyonlar, hiperkarbi, asidoz, anemi, transfüzyon gereksinimi diğer risk faktörleri arasında sayılabilir.

Prematürelde akciğer kapasitelerinin iyi olmaması ve retina hücrelerinin gelişirken oksijen gereksiniminin artması nedeniyle fizyolojik düzeyde bir hipoksi oluşur. Bu durumda anormal fibrovasküler gelişime yol açan vascular endothelial growth factor ( VEGF ) salınımı stimüle olur. VEGF yeni ve anormal damar oluşumunu uyarır. Vaskülarizasyonunun henüz tamamlanmadığı prematürelde oksijen tedavisi, hatta oda havası retinada vazokonstriksiyona, bu durum da VEGF salınımına yol açar.<sup>43</sup> Doğum sonrası çevresel oksijen fetal dönemdeki oksijen düzeyleri ile karşılaştırıldığında prematürel için hiperoksik düzeydedir. Yüksek oksijen konsantrasyonu serbest radikal oluşturarak ROP gelişimine katkıda bulunur.

ROP insidansı ve ağırlığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 1500 gramın veya gebelik yaşı 32 haftanın üstünde olan bebeklerde seyrek görülür. Retinal ayrılma körlüğe yol açan ağır ROP 1000 gramın altında doğan bebeklerde oldukça sıktır.

Gebelik yaşından bağımsız olarak postkonsepsiyonel 32-34. haftaya gelmiş bebeklerde ROP gelişme riski vardır.<sup>44</sup> İlk ROP muayenesi kronolojik yaş 4-6 hafta ya da postkonsepsiyonel yaş 31-33 haftaya geldiğinde yapılmalıdır. Uluslararası ROP sınıflandırmasına göre, vasküler proliferasyonun evresi, hastalığın yerleşim alanı ve tutulum miktarı göz önüne alınarak incelenir. Klinik olarak sıklıkla vasküler proliferasyona göre yapılan evreleme kullanılır.<sup>45</sup> Vasküler proliferasyona göre evreler aşağıdaki şekildedir:

- **Evre 1:** Demarkasyon hattı; vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır
- **Evre 2:** Ridge; hacmi olan yüzeyden kabarık yapı oluşumu
- **Evre 3:** Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması
- **Evre 4:** Subtotal retina dekolmanı
- **Evre 5:** Total retina dekolmanı

Tedavide avasküler retinaya kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon tedavileri uygulanmaktadır. Lazer tedavisi ile hastalığın ileri evrelere geçişi kriyoterapiye göre çok daha etkin bir şekilde önlenabilmektedir. Komplikasyon oranları lazer fotokoagülasyonda daha düşüktür. VEGF'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan bevacizumab son yıllarda ROP tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>46</sup>

### 2.1.8.6 Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit prematürelere term bebeklerden 100 kat daha fazla etkileyen inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır.<sup>47</sup> Eozinofilik infiltrasyonun eşlik ettiği yüzeysel mukozal erozyondan perforasyona kadar ilerleyen transmural nekroz gelişebilir. Patogenezinde gastrointestinal sistem zedelenmesi ve ardından bakteriyel invazyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Mideden kolona kadar geniş bir alanda görülebilen bakteriyel invazyon sıklıkla terminal ileumdan başlar. İnvaze olan bakteriler hidrojen metan ve karbondioksit gibi gazlar üreterek *pnömatozis intestinalis* adı verilen intramural gaz birikimine neden olur. Bu gaz birikimi NEK için patognomiktir ve NEK nedeniyle ameliyat edilerek çıkarılan bağırsak segmentlerinde sıklıkla gözlenir.<sup>48</sup>

Bell ve arkadaşlarının hastalığın şiddetine göre geliştirdiği evrelendirme sistemi Walsh ve Kliegman tarafından modifiye edilmiştir.<sup>49</sup> Kısaca;

- **Evre 1:** Abdominal distansiyon ve dışkıda gizli kan olması
- **Evre 2:** Direkt karın grafisinde pnömatozis intestinalis varlığı
- **Evre 3:** Hipotansiyon, metabolik asidoz, disemine intravasküler koagülasyon ve nötropeni gibi sistemik semptomlar veya perforasyon varlığı.

Bu evreler detaylandırılıp alt gruplara da ayrılmıştır.

Nekrotizan enterokolit insidansı gebelik yaşı küçüldükçe artar ve yüksek NEK riski postkonsepsiyonel yaş 35-36 hafta olana dek devam eder.<sup>50</sup> Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte klasik olarak intestinal iskemi, enteral beslenme ve patojenik mikroorganizma triadı yer alır. İskemi, enflamasyon ve enfeksiyon gibi nedenlerle mukozal bütünlüğün bozulması ve zedelenmeye bebeğin verdiği yanıt sonucu etkilenen alanda nekroz gelişir. Vakaların büyük çoğunluğu mama ile beslenen prematüre bebeklerdir. Gebelik yaşı 32 haftanın altında olan bebeklerde sıklıkla doğum sonrası 2-3. haftalar arasında görülür. NEK'li hastalarda çok çeşitli viral ve bakteriyel etkenler izole edilmişse de etyolojide rol oynayan spesifik bir mikroorganizma yoktur. Ağır NEK olgularında daha yüksek olmak üzere hastaların ancak %20-30'unda kan kültürü pozitifdir.

Nekrotizan enterokolitten şüphelenildiğinde enteral beslenme hemen kesilmeli, nazogastrik dekompresyon yapılmalıdır. Hastanın solunumu, koagülasyon parametreleri, asit-baz ve elektrolit dengesi ayarlanmalıdır. Kan kültürü alındıktan sonra gram pozitif, gram negatif ve anaerobik organizmaları kapsayacak antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Mümkünse umbilikal katater çıkarılıp sıvı desteği periferik yoldan verilmelidir. Bebek

ayakta direkt karın grafileri ile perforasyon açısından yakın takip edilmelidir. Temas izolasyonu uygulanmalı ve NEK semptomları olan bebekler birarada izlenmelidir. Parasetezde bağırsak içeriğinin gelmesi ya da pnömoperiton durumunda cerrahi yaklaşım gereklidir.<sup>51</sup>

Uzun dönemde intestinal striktürler, malnütrisyon, katater ilişkili komplikasyonlar, anemi, biliyer disfonksiyonlar, kolestaz, rikets ve cerrahiye ilişkin olarak kısa bağırsak sendromu gelişir.

## **2.1.9 Respiratuar Distres Sendromunun Tedavisi**

### **2.1.9.1 Respiratuar Distres Sendromundan Korunma**

Respiratuar distres sendromundan korunmak için öncelikle erken doğumlar önlenmelidir. Bu da, iyi bir prenatal takip ile mümkün olabilir. Preterm doğum tehlikesi fark edildiğinde antenatal steroid uygulaması ve annenin acilen uygun merkeze transferi için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır. Antenatal kortikosteroid tedavisi mümkün olduğunca erken verilmeye çalışılmalı, doğumun uygun şartlarda gerçekleşmesi sağlanırken, hem antenal hem perinatal asfiksi engellenmelidir. Doğum eylemi sırasında sürfaktan sekresyonu arttığı için düşük riskli fetüslere 39 haftadan önce elektif sezaryen uygulanmamalıdır.<sup>52</sup>

### **2.1.9.2 Preterm Doğumdan Korunma**

Preterm eylem riski olan gebeliklerde genel olarak kabul edilen görüş uygun tokolitik tedavi verilmesi, gerekirse enfeksiyon tedavisi, fetal monitörizasyon ile yakından izlem yapılması, asfiksini önlenmesi ve uygun zamanda antenatal steroid uygulamasıdır. Tokolitik tedavi ile hem antenatal steroidin etki etmesi için zaman kazanılırken hem de annenin uygun merkeze transferi mümkün olabilir.<sup>53</sup>

### **2.1.9.3 Antenatal Kortikosteroid Tedavisi**

Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak İVK ile NEK risklerinde de azalma olur. Antenatal steroid erken doğum tehditi olan 23<sup>1/7</sup> hafta ile 34<sup>6/7</sup> hafta arasındaki tüm gebelere uygulanmalıdır. Önerilen tedavi şemaları öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon, yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon uygulamasıdır. Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Erken doğum tehditi kürün uygulamasından iki hafta sonra ancak gebeliğin 34. haftasından önce tekrarlar ise



uygulanacak ikinci bir kür veya tek doz kortikosteroid uygulaması ile RDS ve ilişkili kısa dönem sağlık problemlerinin azalması sağlanabilir ancak bunun doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceği bilinmelidir.<sup>54</sup>

#### **2.1.9.4 Doğum Odası Stabilizasyonu**

Perinatal asfiksinin önlenmesi RDS görülme sıklığını ve ağırlığını azaltır, çünkü asfiksi, hipoksi ve asidoza neden olur; bu da sürfaktan sentezini azaltır. Ayrıca kapiller damarlardan alveol içine sıvı geçişi olması sürfaktan fonksiyonunu engelleyebilir. Perinatal asfiksi, intrauterin, eylem sırasında, doğum esnasında ya da erken postnatal dönemde gelişebilir. Riskli vakaların tanınması ve risk faktörlerinin elimine edilmesi, riskli hastaların perinatal merkezlere referans edilmesi, perinatal asfiksinin önlenmesinde temel yaklaşımlardır. Asfiktik doğan veya asfiksi riski yüksek olan bebekte zamanın iyi kullanılması önemlidir. Deneyimli ellerde derhal başlatılan resüsitasyonla oksijenizasyon sağlanır ve dolaşım düzenlenerek hasarın daha ileri boyuta taşınması engellenir.<sup>1</sup>

Plasental transfüzyon RDS riski olan bir prematüre bebekte resüsitasyonun ilk basamağıdır. Kordun geç klemplenmesi daha yüksek hematokrit değerine, daha az transfüzyon ihtiyacına, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda NEK ve İVK gelişmesine olanak sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 sn ( 180 saniyeye kadar olabilir ) anne seviyesinden düşük tutularak plasenta-fetal transfüzyona izin verilmelidir.<sup>54</sup>

Preterm bebeklerde hipotermi artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipotermide oksijen tüketimi artar, canlandırma zorlaşır, koagülasyon parametreleri olumsuz etkilenir, asidoz gelişir ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş gecikir. Prematüre bebeğe yapılacak tüm müdahaleler 25-26 °C oda ısısında ve radiant ısıtıcı altında yapılmalıdır.

Canlandırmada kullanılacak oksijen karıştırıcı ile kontrol edilerek verilmelidir. Bebeğin sağ bileğine takılacak nabız oksimetresi ile saturasyon ve kalp tepe atımı takip edilerek kullanılan oksijen titre edilebilir. Çoğu çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte %21-30 oksijen kullanıldığında geçiş hedef saturasyonları sağlanır. Spontan solunumu olan ileri pretermilerin önemli bir kısmında nazal prong veya maske ile doğum salonunda uygulanacak 5-6 cm H<sub>2</sub>O sürekli pozitif hava yolu basıncı, oksijen ihtiyacı olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlar. İmmatür akciğere zarar verebilecek düşük ve yüksek tidal volümlere dikkat edilmeli ve kontrollü ventilasyon uygulanmalıdır.<sup>54</sup>

#### **2.1.9.4 Ventilasyon Desteği**

Mekanik ventilasyonun amacı, hastanın solunum işini azaltırken, kabul edilebilir kan gazı değerleri ve hemodinamik stabiliteyi devam ettirmek ve mümkün olduğunca akciğer hasarı yaratmamaktır.

Eğer bebeğin yeterli solunum çabası ve etkili ventilasyonu varsa, yalnızca oksijen desteği yeterli olabilir. Oksijen desteği, hood veya nazal kanül ile sağlanabilir. Bebekte kabul edilebilir bir solunum çabası ve yalnızca hafif hiperkarbi varsa nCPAP uygulanabilir. Ancak azalmış solunum çabası ve apne, hipoksemi, hiperkarbi sözkonusu ise endotrakeal entubasyon ve mekanik ventilasyon yapılmalıdır.

Mekanik ventilasyonda prensip tüm solunum döngüsü boyunca akciğerleri açık tutmak, yeterli akciğer hacmi ve gaz değişimini sağlamaktır. RDS tedavisinde invaziv olmayan mekanik ventilasyon şekilleri, geleneksel ventilasyon modları veya yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV) tercih edilebilir.<sup>55</sup>

#### **2.1.9.5 Kafein Tedavisi**

Santral sinir sistemi stimulanı olan metilksantinler ( aminofilin, kafein ) uzun zamandır prematürite apnesinin tedavisinde ve MV<sup>2</sup> dan başarılı ekstübasyonu hızlandırma amaçlı kullanılmaktadır.<sup>56</sup>

#### **2.1.9.6 Sürfaktan Uygulanması**

Sürfaktan, solunum yollarındaki yüzey gerilimi düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Sürfaktan, alveolar yüzey gerilimini azaltır; alveollerin kollabe olmasını engeller ve en uygun gaz alışverişı için dengede tutar. Sürfaktan 20-24. haftalarda tip 2 pnömositlerde sentezlendikten sonra, 24. haftadan itibaren lamellar cisimlerde depolanır ve 28-30. haftalardan sonra sekrete edilir. Sürfaktan 35-36. gestasyonel haftada yeterli düzeye ulaşır.<sup>1</sup>

Ülkemizde kullanıma girmiş 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır. Bunlardan beraktant ve bovaktant sığır kaynaklı, poraktant alfa ise domuz kaynaklı doğal surfaktanlar olup günümüzde bu preparatlardan beraktant ve poraktant alfa ülkemizde piyasada bulunmaktadır. RDS'li bebeklerde daha etkili olduğu gösterilmiş olan doğal surfaktanlar tercih edilmelidir. Yeni nesil sentetik surfaktanların kullanımı ile ilgili yeterli klinik veri oluşmamıştır. Önerilen doz 100 mg/kg şeklindedir. Non-invaziv solunum desteği olarak doğum salonunda erken CPAP kullanımı, surfaktan ve entubasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi ihtiyacını azaltır. Profilaktik surfaktan antenatal

steroid uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelere veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürelere önerilir. RDS'li bebeklerde kurtarıcı surfaktan uygulaması mümkün olan en kısa zamanda ( doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde ) yapılmalıdır. 2013 Avrupa RDS konsensüs kriterlerine göre önerilen protokol <26 gestasyon haftası altındaki bebeklerde FiO<sub>2</sub> ihtiyacının >30 olduğu durumda, ≥26 gestasyon haftası olan prematüre bebeklerde ise FiO<sub>2</sub> ihtiyacının >40 olduğu durumda surfaktan uygulanması şeklindedir. Surfaktan uygulanmasından 6-24 saat sonra tekrar ihtiyaç duyulduğunda 100 mg/kg dozunda ( maksimum 3 doz ) surfaktan uygulaması tekrarlanır. Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında mortalite ve tekrar doz ihtiyacı aynı preparatın 100 mg/kg dozuna göre daha düşüktür. Tekrarlanan surfaktan uygulamasının mortalite ve hava kaçağı sendromunu azaltıcı etkisi vardır.<sup>54</sup>

Süfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesi ve ardından pozitif basınçlı ventilasyon uygulanarak akciğerlere dağılımının sağlanmasıdır. Süfaktanın potansiyel etkisinin pozitif basınçlı ventilasyon nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimali, alternatif süfaktan verilmesi yöntemlerini araştırmaya zorlamıştır.<sup>5</sup> Bu amaçla süfaktanın nebulizasyonu, larengeal maske kullanarak veya başın çıkmasından hemen sonra orofarenkse süfaktan uygulama gibi yöntemler denenmiş ancak teknik kısıtlılıklar nedeniyle geniş kullanım alanı bulamamıştır. Son yıllarda prematüre bebeklere erken nCPAP uygulaması, RDS olasılığı yüksek olan prematüre bebeklerin erken dönemde entübe edilerek süfaktan verilmesi ve hemen ekstübe edilerek nCPAP'e geçilmesi şeklinde uygulanan InSurE yöntemi gündeme gelmiştir. Birçok prematüre bebek surfaktan uygulanması sonrası ekstübasyonu tolere edebilmesi ve daha sonrasında nCPAP ve nIMV ile solunum desteği verilebilmesi surfaktan uygulama yöntemi olan InSurE tedavisine yaygınlık kazandırmıştır ve bu teknikle mekanik ventilasyon gereksinimi azaltmıştır.<sup>4-5</sup>

InSurE yönteminin bu şekilde kabul görmesinden sonra non invaziv mekanik ventilasyonla stabilize edilen bebeklerin sadece süfaktan replasmanı için entübe edilmesi, ekstübe edilemeyip mekanik ventilasyon ve bunun yan etkilerine maruz kalması daha noninvaziv tedavileri gündeme getirmiştir. Yakın dönemde minimal invaziv süfaktan tedavisi uygulama yollarından olan direkt laringoskopi altında kateter ile süfaktan verme yöntemi uygulamaları hız kazanmıştır.<sup>8-10</sup>

Bu şekilde hastanın entübasyonundan kaçınılabılır ve CPAP tedavisinin devamlılığı sağlanabilir olduğu görülmüştür.<sup>54</sup>

### **3.MATERYAL METOT**

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan tamamlanmış 34 gebelik haftası ( GH ) altında ve sürfaktan gereksinimi olan prematüre bebekler çalışmaya alındı. Doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olmadan ve nIMV/ nCPAP ile solunum desteği alarak yoğun bakıma getirilen hastalar sürfaktan gereksinimi açısından değerlendirildi. Sürfaktan ihtiyacı olan bebekler 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba ince kateterle sürfaktan ( MIST ) ikinci gruba ise InSurE yöntemi ile sürfaktan tedavisi verildi.

#### **3.1 Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. Major konjenital anomalisi olan bebekler,
2. Doğum salonunda entübe edilen bebekler,
3. Hidrops fetalis tanısı alan bebekler,
4. Doğum salonunda nIMV veya nCPAP ile stabilize edilip sürfaktan gereksinimi olmayan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.2 Anneye ait özellikler yönünden değerlendirme**

Annenin yaşı, kan grubu, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, gebelik haftası, prenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, koryoamniyonit, gestasyonel diyabet ( GDM ), erken membran rüptürü ( EMR ), kronik hastalık, sigara ve ilaç kullanım öyküsü yönünden değerlendirildi.

#### **3.3 Bebeğe ait özellikler yönünden değerlendirme**

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, kan grubu, canlandırma ihtiyacı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, sürfaktan verilme zamanı ve şekli, ilk kan gazı değerleri, sürfaktan sonrası kan gazı değerleri, ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, herhangi bir zamanda entübasyon ihtiyacı, ikinci doz sürfaktan ihtiyacı, entübe olarak kaç gün mekanik ventilatörde kaldığı, nIMVveya nCPAP süresi, oksijen bağımlılık süresi, pnömotoraks, akviğer kanaması, erken ve geç sepsis, antibiyotik kullanım süresi, PDA ve tedavi ihtiyacı, BPD ve tedavisi, İVK, NEK ve ROP gelişimi, kafein kullanımı, transfüzyon ihtiyacı, yatış süresi ve mortalite açısından değerlendirildi.

#### **3.4 Sürfaktan Uygulaması**

Sürfaktan 26 hafta ve altındaki bebeklere FiO<sub>2</sub> ihtiyacı % 30'un üstünde ise, 28-34 hafta arasındakilere ise aşağıdaki hallerden bir veya daha fazlasının olması durumunda verildi:

1. Oksijen saturasyonunu % 90 üstünde tutmak için gerekli FiO<sub>2</sub>'nin % 40'in üstünde olması,

2. nIMV veya nCPAP altında RDS bulguları ( taşipne, inleme, interkostal çekilme, tipik radyoloji veya kan gazı bulguları ),

Sürfaktan preparatı olarak hastanemiz eczanesinde bulunan poraktant alfa ( Curosurf ) kullanıldı ve 200 mg/kg/doz verildi. İkinci ve üçüncü sürfaktan tedavisi kararı Avrupa konsensüs kriterlerine göre ayarlandı. Tekrarlayan dozlar ilk sürfaktan uygulaması gibi ancak 100 mg/kg/doz yapıldı. Tekrarlayan dozlar bebek entübe ise endotrakeal verildi.

İlk doz verildikten sonraki süreçte entübasyon kriteri olarak sık apne atağı olması, kan gazında respiratuvar asidoz ve  $FiO_2 > \% 50$  olması kullanıldı.

Hastalar doğum salonundaki ilk müdahalelerin ardından yenidoğan servisine pulse oksimetre ile monitorize edilmiş şekilde transport küvöz içinde taşındı. Sürfaktan 28 GH'dan küçük olan bebeklere profilaktik, 28 GH'dan büyük olan bebeklere sürfaktan ihtiyacı gelişmesi durumunda verildi.

**Kataterle sürfaktan verme:** Bebekler tüm işlem boyunca moniterize edildi, nazal prong aracılığıyla nIMV hastanın ihtiyacına göre değişmekle birlikte, Rate: 60, IT: 0.35 sn, PEEP: 6 cm H<sub>2</sub>O, PIP: 15-20 cm H<sub>2</sub>O, oksijen SPO<sub>2</sub> % 90-95 arasında tutacak konsantrasyonda uygulandı.

Kateter uzunluğu olarak “**bebek kilosu + 6**” formülü ile ağız kenarından itibaren ilerletilecek seviye hesaplandı. Sürfaktan oda ısısında ısıtıldı, hesaplanan miktar steril şartlarda enjektöre çekildi. Bu işlemlerin yapılmasında iki kişi hazır bulundu. 1. kişi kateteri ilerletirken yardımcı kişi, nazal prongun burundan çıkmamasını sağladı. Laringoskop eşliğinde, ağız içi aspirasyonu yapıldıktan sonra 3 veya 5 F umblikal kataer vokal kordlardan geçerek trakeaya ilerletildi. Kateterin ilerletilme ve dudak hizası ölçümü yapıldıktan sonra bebeğin yatak başı 30 derece kadar yükseltildi. Kateter takan kişi katateri sabitleyerek laringoskop eşliğinde kataterin glottisde durduğunu izledi. 2. kişi kateterden 200 mg/kg/doz surfaktanı hızlıca yaklaşık 20 sn' de verdi. Larinkoskoplara bu dozun geri kaçıp kaçmadığı denetlendi. Geriye kaçış görülürse veriş hızı azaltıldı. Bütün işlem esnasında ve işlemden sonra 30- 60 dakika boyunca nIMV devam edildi. Daha sonra bebeğin ihtiyacına göre nCPAP veya nIMV desteği sürdürüldü.

**InSurE yöntemi ile sürfaktan verme:** Bebekler tüm işlem boyunca moniterize izlendi. “**Bebek kilosu + 6**” formülü ile entübasyon tüpünün ağız kenarından itibaren ilerletilecek seviye hesaplandı. Sürfaktan oda ısısında ısıtıldı, hesaplanan miktar steril şartlarda enjektöre çekildi. Feeding sonda entübasyon tüpü ile aynı boyda olacak şekilde

steril olarak kesildi. Bu işlemlerin yapılmasında iki kişi hazır bulundu. Birinci kişi rutin endotrakeal entübasyon işlemini uyguladı ve entübasyon tüpü flaster ile sabitlendi. Bebeğe nötral pozisyonda sürfaktan verildi. Yardımcı kişi sürfaktan verildikten sonra 1 dakika ambulama işlemini yaptı. İşlemden sonra hasta ekstübe edilerek nCPAP'te izlenmeye başlandı. Hiçbir hastada premedikasyon kullanılmadı.

### **3.5 Genel Tedavi ve Takipler**

Çalışmaya alınan hastalardan 32 GH altı veya 1250 gr altında olan bebeklere, servise kabulünde, kafein ( 20 mg/kg/gün yükleme ardından 5 mg/kg/gün tek doz, intravenöz ), ampisilin, gentamisin ve genel destek tedavisi başlandı.

Kan gazı değerlendirmelerinde venöz veya kapiller kan örnekleri kullanıldı. Mekanik ventilatör olarak Stephan Sophia ve Drager Evita XL; nazal prong olarak Optiflow ve Neo-tecc kullanıldı.

Hastaların ROP muayeneleri postnatal 28. günlerinde oftalmoloji uzmanı tarafından yapıldı. Kontrol aralıkları ve tedavi kararı da oftalmoloji uzmanı tarafından verildi. ROP evrelemesi uluslararası ROP Sınıflandırmasına göre yapıldı.

Postnatal 28 günden sonra halen oksijen ihtiyacının olması halinde kronik akciğer hastalığı tanısı düşünüldü ve derecelendirildi.

İntraventriküler kanama varlığı ve derecesi kranial ultrasonografi ile Volpe evrelemesine göre yenidoğan servisinde radyologlar tarafından 1, 3, 7. günlerde ve daha sonra ilk ay haftada bir yapıldı. İntraventriküler kanama ve hidrosefali varlığında değerlendirme aralıkları sıklaştırıldı.

Hastaların diğer tedavileri servis konsültanı önderliğinde yenidoğan yoğun bakım ünitesi protokollerine göre yapıldı. Hasta bilgi ve verileri, prospektif olarak, dosyalarından ve hemşire gözlemlerinden derlenerek daha önceden hazırlanmış olan çalışma kayıt formuna kaydedildi ( Ek 1 ve 2 ).

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.03.2014 tarihinde etik kurul onayı alındı ( Ek 3 ).

### **3.6 İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 ( SPSS Inc., Chicago, IL, USA ) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama +/- standart sapma ve medyan ( 25. persantil - 75. Persantil ) ve frekans ( yüzdelikler ) olarak verildi. Gruplar arasındaki

farlılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student t testi ve Mann Whitney U Testi, Kolmogorov-Smirnov iki örneklem testi, bağımlı gruplarda Eşleştiriilmiş t testi, Wilcoxon t testi, kategorik değişkenler için Fisher's Exact Kikare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma gruplarımızda anneye ait demografik özellikler birbirine benzer bulundu. Anne yaşı MIST grubunda  $29,4 \pm 6,2$  yıl, InSurE grubunda  $28,2 \pm 5,2$  yıl idi.

MIST grubu ve InSurE grubundaki bebeklerin anneleri ilaç ve sigara kullanımı ve kronik hastalık açısından karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildi. GDM ve EMR öyküsü MIST grubunda fazla olmasına rağmen her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Prenatal steroidin MIST grubunda 7 bebeğe ( %16,7 ), InSurE grubunda 4 bebeğe ( %11,1 ) hiç uygulanmadığı saptandı. Tek doz steroid MIST grubunda 8 ( %19 ), InSurE grubunda 6 ( %16,7 ) ve iki doz steroid MIST grubunda 27 ( %64,3 ), InSurE grubunda 26 ( %72,2 ) bebeğe uygulandığı saptandı.

Kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 13 preeklampsi, 1 eklampsi, 1 HELLP sendromu, 2 gebelik hipertansiyon ( GHT ) ve InSurE grubunda 13 preeklampsi, 1 Graves, 1 GHT, 1 sistemik lupus eritematozis ( SLE ), 1 epilepsi, 2 ailevi akdeniz ateşi ( FMF ), 1 Hashimoto hastalığı saptandı. Anneye ait demografik özellikler Tablo II’de gösterildi.

Yetmişsekiz bebeğin 42’sine ( % 53,8 ) MIST yöntemi ile 36’sına ( % 46,2 ) InSurE yöntemiyle sürfaktan uygulandı.

MIST grubunda 21 erkek ( %50 ) 21 kız ( %50 ) bebek, InSurE grubunda 14 erkek ( %38,9 ), 22 kız ( %61,1 ) bebek vardı.

Ortalama gebelik haftası MIST grubunda  $30,1 \pm 2,54$  ( minimum: 25,57, maksimum: 34,42 ), InSurE grubunda ise  $30,7 \pm 2,43$  ( minimum: 26,42, maksimum: 34,85 ) olarak tespit edildi.

Ortalama doğum ağırlığı MIST grubunda  $1382 \pm 569$  ( minimum:500, maksimum:2710 ) gr, InSurE grubunda ise  $1385 \pm 511$  ( minimum: 670, maksimum: 2480 ) gr olarak tespit edildi.

MIST grubundaki bebeklerin ortalama 1. Dakika APGAR  $6,33 \pm 1,05$ , 5. Dakika APGAR  $7,85 \pm 0,81$ , InSurE grubunda ise 1. Dakika APGAR  $6,90 \pm 1,05$  5. Dakika APGAR  $8,30 \pm 0,88$  olarak değerlendirildi. 1. ve 5. Dakika APGAR değerleri MIST grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı.

MIST grubunda normal spontan vajinal yolla doğum 1 ( %2,4 ), sezaryen ile doğum 41 ( % 97,6 ), InSurE grubunda ise normal spontan vajinal yolla doğum 1 ( %2,8 ), sezaryen



ile doğum 35 ( %97,2 ) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında cinsiyet, doğum haftası ve şekli, ortalama doğum ağırlıkları arasında istatistiksel yönden fark bulunmadı ( Tablo III ).

Doğum salonunda canlandırılma gereksinimi değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo II. Anneye ait özellikler**

	MIST n:42	InSurE n:36	p değeri
Anne yaşı (mean±SD yıl)	29,40±6,20	28,20±5,20	0,340
Gebelik Sayısı	1,70±1,00	2,10±1,30	0,176
Canlı doğum sırası	1,70±0,80	1,70±0,90	0,996
Prenatal steroid: Almayan	7 ( % 16,7 )	4 ( % 11,1 )	0,737
1.doz alanlar	8 ( % 19 )	6 ( % 16,7 )	
2.doz alanlar	27 ( % 64,3 )	26 ( % 72,2 )	
Koryoamniyonit (+)	1 ( % 2,4 )	2 ( % 5,6 )	0,593
Koryoamniyonit (-)	41 ( % 97,6 )	34 ( % 94,4 )	
EMR(+)	8 ( % 19 )	4 ( % 11,1 )	0,513
EMR(-)	34 ( % 81 )	32 ( % 88,9 )	
GDM(+)	5 ( % 11,9 )	1 ( % 2,8 )	0,132
GDM(-)	37 ( % 88,1 )	35 ( % 97,2 )	
Sigara Kullanımı(+)	3 ( % 7,1 )	3 ( % 8,3 )	1,000
Sigara Kullanımı(-)	39 ( % 92,9 )	33 ( % 91,7 )	
İlaç Kullanımı(+)	19 ( % 45,2 )	21 ( % 58,3 )	0,354
İlaç Kullanımı(-)	23 ( % 54,8 )	15 ( % 41,7 )	
GHT(+)	2 ( % 4,8 )	1 ( % 2,8 )	0,650
GHT(-)	40 ( % 95,2 )	35 ( % 97,2 )	
Preeklampsi(+)	13 ( % 30,9 )	13 ( % 36,1 )	0,630
Preeklampsi(-)	29 ( % 69,1 )	23 ( % 63,9 )	
Eklampsi(+)	1 ( % 2,4 )	-	1,000
Eklampsi(-)	41 ( % 97,6 )	36 ( % 100 )	
Kronik Hastalık*(+)	17 ( % 40,5 )	16 ( % 44,4 )	0,901
Kronik Hastalık*(-)	25 ( % 59,5 )	20 ( % 55,6 )	

\*GHT, Preeklampsi, Eklampsi, HELLP, Graves, SLE, Epilepsi, FMF, Hashimoto

**Tablo III** Bebeklerin demografik özellikleri

	MIST n:42	InSurE n:36	p Değeri
Gebelik haftası ( mean $\pm$ SD )	30,10 $\pm$ 2,54	30,70 $\pm$ 2,43	0,303
Doğum Ağırlığı ( gram )	1382,02 $\pm$ 569,94	1385,97 $\pm$ 511,67	0,992
1. Dakika APGAR	6,33 $\pm$ 1,05	6,97 $\pm$ 1,05	<b>0,012</b>
5. Dakika APGAR	7,85 $\pm$ 0,81	8,30 $\pm$ 0,88	<b>0,025</b>
Kız	21 ( % 50 )	22 ( % 61,1 )	0,450
Erkek	21 ( % 50 )	14 ( % 38,9 )	
NVY ile doğum	1 ( % 2,4 )	1 ( % 2,8 )	1,000
Sezaryen ile doğum	41 ( % 97,6 )	35 ( % 97,2 )	
Resüsitasyon İhtiyacı: Oksijen	22 ( % 52,4 )	17 ( % 47,2 )	0,523
nCPAP	14 ( % 33,3 )	16 ( % 44,4 )	
nIMV	6 ( % 14,3 )	3 ( % 8,3 )	

Erken dönem izlem verileri değerlendirildiğinde ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı ve mükerrer doz sürfaktan ihtiyacı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamda fark yoktu. Ancak MIST grubunda 8 hastaya ikinci doz sürfaktan uygulanmasına rağmen hiçbir bebeğe üçüncü doz sürfaktan verilmedi, InSurE grubunda 7 bebeğe ikinci doz sürfaktan verildikten sonra bu bebeklerin 4 tanesine üçüncü doz sürfaktan verilmesi gerekti. MIST yönteminde PaCO<sub>2</sub> değerleri InSurE yöntemine göre daha hızlı düştü ve bu fark anlamlı bulundu (p <0,001) (Tablo IV).

**Tablo IV.** Erken Dönem izlem verileri

	MIST n:42	InSurE n:36	p Değeri
İlk 72 saat entübasyon ihtiyacı	15 ( % 35,7 )	14 ( % 38,9 )	0,957
Tekrar sürfaktan uygulaması	8 ( % 19 )	7 ( % 19,4 )	0,370
Sürfaktan tedavisi öncesi pH	7,26 $\pm$ 0,64	7,27 $\pm$ 0,04	0,368
Sürfaktan tedavisi öncesi PaCO <sub>2</sub>	55,40 $\pm$ 7,15	56,05 $\pm$ 6,68	0,507
Sürfaktan tedavisi sonrası pH	7,33 $\pm$ 0,04	7,32 $\pm$ 0,04	0,184
Sürfaktan tedavisi sonrası PaCO <sub>2</sub>	46,11 $\pm$ 5,67	50,97 $\pm$ 6,13	<b>0,001</b>

Erken dönem komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 15 bebekte PDA saptandı ve ibuprofen ilk gün 10 mg/kg/gün sonraki iki gün 5 mg/kg/gün uygulandı. Sonrasında tüm bebeklerde duktusun kapandığı görüldü. InSurE grubunda 15 bebekte PDA saptandı tüm bebeklere önce ibuprofen uygulandı, bir bebek ibuprofen tedavisinin ilk gününde pulmoner hemoraji nedeniyle kaybedildi, bir bebekte duktus açıklığı devam ettiği için parasetamol 60mg/kg/gün dört dozda 3 gün boyunca verildi. 29 bebekte de cerrahi tedaviye gerek kalmadan PDA tedavi edildi ( Tablo V ).

MIST grubunda postnatal 3. günde iki bebekte pnömotoraks gelişti. InSurE grubunda da iki bebekte pnömotoraks gelişti bir bebek postnatal üçüncü günde akciğer kanaması nedeniyle kaybedildi. Pnömotoraks açısından değerlendirildiğinde de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

MIST grubunda 4 bebekte akciğer kanaması gelişirken InSurE grubunda 3 bebekte görüldü. Bu bebeklerden MIST grubunda 3'ü, InSurE grubunda 2'si akciğer kanaması nedeniyle kaybedildi. Akciğer kanaması daha çok ilk hafta içinde gelişirken MIST grubunda bir bebekte NEK perforasyonuna bağlı 20. gününde, bir bebekte de trombositopeni bağlı 27. gününde akciğer kanaması görüldü ve bebekler kaybedildi. Akciğer kanaması açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

İntraventriküler kanama açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 6 bebekte evre 1 kanama, 1 bebekte evre 4 kanama gözlemlendi. Bu bebek NEK'e bağlı perforasyon sonrası 20. gününde akciğer kanaması nedeniyle kaybedilmiş olup aynı gün yapılan TFUS'unda evre 4 kanama mevcuttu. Evre 2 ve 3 kanama MIST grubunda hiçbir bebekte görülmedi. InSurE grubunda 6 bebekte evre 1, 2 bebekte evre 2, 1 bebekte evre 3 kanama saptanırken hiçbir bebekte evre 4 kanama saptanmadı. Her iki grup arasında İVK açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Erken sepsis açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 6 bebekte erken dönemde sepsis gelişirken InSurE grubunda 9 hastada erken sepsis gelişti. MIST grubunda 1 bebekte ilk alınan kültürde *Sternotrofomas maltophilia* üremesi saptanırken diğer bebeklerde kültürde üreme saptanmadı, klinik sepsis tanısını aldılar. InSurE grubundaki bebeklerde kültürde üreme saptanmazken klinik sepsis tanıları mevcuttu. Erken sepsis açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( Tablo V ).

**Tablo V Erken dönem komplikasyonlar**

	MIST n:42	InSurE n:36	p Değeri
PDA(-)	27 ( % 64,3 )	21 ( % 58,3 )	0,760
PDA(+)	15 ( % 35,7 )	15 ( % 41,7 )	
Pnömotoraks(-)	40 ( % 95,2 )	34 ( % 94,4 )	1,000
Pnömotoraks(+)	2 ( % 4,8 )	2 ( % 5,6 )	
Akciğer Kanaması(-)	38 ( % 90,5 )	33 ( % 91,7 )	1,000
Akciğer Kanaması(+)	4 ( % 9,5 )	3 ( % 8,3 )	
İVK (-)	35 ( % 83,3 )	25 ( % 69,4 )	0,849
İVK grade 1	6 ( % 14,3 )	8 ( % 22,2 )	
İVK grade 2	-	2 ( % 5,6 )	
İVK grade 3	-	1 ( % 2,8 )	
İVK grade 4	1 ( % 2,4 )	-	
Erken sepsis(-)	36 ( % 85,7 )	27 ( % 75 )	0,383
Erken Sepsis(+)	6 ( % 14,3 )	9 ( % 25 )	

Geç dönem komplikasyonları değerlendirildiğinde; prematürite retinopatisi her iki grupta gözlenmedi. MIST grubunda 5 bebekte nekrotizan enterokolit gelişti, InSurE grubunda 7 bebekte NEK gelişti. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

BPD açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 11 bebekte hafif, 4 bebekte orta, 3 bebekte ağır BPD gelişti. InSurE grubunda ise 6 bebekte hafif, 2 bebekte orta, 2 bebekte ağır BPD gelişti. Her iki grup arasında BPD gelişmesi yönünden fark bulunmadı.

Ölüm oranları açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 4 bebek ( %9,5 ), InSurE grubunda 2 bebek ( %5,6 ) kaybedildi. MIST grubunda kaybedilen bebeklerden bir tanesi 2. günde masif akciğer kanaması nedeniyle, ikincisi NEK'e bağlı perforasyon sonrası 20. günde akciğer kanaması nedeniyle, üçüncüsü trombositopeniye bağlı 27. günde en sonuncusunda 38. günde trombositopeni, ağır metabolik asidoz, batın distansiyonu nedeniyle opere edildi ve postoperatif kaybedildi. InSurE grubunda her iki hasta 3. günde masif akciğer kanaması nedeniyle kaybedildi ( Tablo VI ).

**Tablo VI Geç Dönem Komplikasyonlar**

	MIST n:42	InSurE n:36	p Değeri
ROP (-)	42 ( % 100 )	36 ( % 100 )	-
ROP(+)	-	-	
NEK(-)	37 ( % 88,1 )	29 ( % 80,6 )	0,545
NEK(+)	5 ( % 11,9 )	7 ( % 19,4 )	
BPD(-)	24 ( % 57,1 )	26 ( % 72,2 )	0,607
Hafif BPD	11 ( % 26,2 )	6 ( % 16,7 )	
Orta BPD	4 ( % 9,5 )	2 ( % 5,6 )	
Ağır BPD	3 ( % 7,1 )	2 ( % 5,6 )	
Ölüm(+)	4 ( % 9,5 )	2 ( % 5,6 )	
Ölüm(-)	38 ( % 90,5 )	34 ( % 94,4 )	0,681

Hastane yatışı MIST grubunda  $39,4 \pm 30,2$  gün, InSurE grubunda  $32,8 \pm 23,8$  gün olarak tespit edildi. MIST grubunda en uzun süreli yatış 133 gün, InSurE grubunda 84 gündü. MIST grubundaki en uzun süreli yatışı olan hastamızın takibi sırasında 3 kez geç sepsis atağı oldu ve kültürlerinde sırasıyla *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. coli* üremeleri oldu. Hastamızın uzun süreli yatış nedeni geçirdiği sepsis ataklarına bağlı uzun süre mekanik ventilatörde kalmasıydı. MIST grubundaki 2. en uzun süreli yatışı olan hasta 126 gün hastanede kaldı. Bu hastamızda doğum sonrası bakılan kan değerlerinde Rh uygunsuzluğu, hipoalbuminemi, trombositopeni, nötropeni, direk bilirubin yüksekliği olan TORCH seroloji negatif olan altta yatan başka sorunlardan dolayı uzun süreli yatışı olan hastamızdı. Hastane yatış sürelerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasını MIST grubundaki 2 hastanın uzun süreli yatışına bağlamaktayız.

MIST ve InSurE sonrası ilk entübasyon zamanına bakıldığında, MIST sonrası  $6,4 \pm 9,9$  gün, InSurE sonrası  $2,3 \pm 3,0$  gündü. MIST grubundaki bebeklerdeki sürfaktan sonrası entübasyon ihtiyacı daha geç ortaya çıkmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

**Tablo VII İzlem sürecindeki veriler**

	MIST n:42	InSurE n:36	p Değeri
İlk entübasyon günü (MIST veya InSurE sonrası)	6,4±9,9	2,3±3,0	0,476
Entübe Gün Sayısı	9,4±17,2	3,8±9,2	0,166
nCPAP ve nIMVgün sayısı	5,4±6,0	3,9±3,8	0,290
Oksijen ihtiyacı (gün)	17,3±16,5	13,7±13,4	0,467
Antibiyotik aldığı gün sayısı	11,8±4,1	12,0±5,2	0,915
Kafein (gün)	32,7±25,8	29,6±25,3	0,611
Hastane yatış süresi (gün)	39,4±30,2	32,8±23,8	0,400

Mekanik ventilatörde takip edililen entübe gün sayısına bakıldığında MIST grubunda 9,4±17,2 gün, InSurE grubunda 3,8±9,2 gün olarak tespit edildi. MIST grubunda entübe takip süresi daha fazla olmasının nedeni 3 kez geç sepsis geçiren 97 gün entübe olarak MV’de takip edilen bebektir. MIST grubunda 19 bebek, InSurE grubunda 18 bebek hiç entübe edilmedi. MIST grubunda entübe takip edilen gün sayısı daha fazla olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur.

nCPAP ve nIMV’de izlem süresi açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 5,4±6,0 gün, InSurE grubunda 3,9±3,8 gün olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur.

Oksijen ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 17,3±16,5 gün, InSurE grubunda 13,7±13,4 gün olarak saptandı. MIST grubunda en uzun oksijen bağımlılığı 69 gün hipoalbuminemi, trombositopeni, nötropeni, direk bilirubin yüksekliği olan TORCH seroloji negatif olan hastamıza aitti. Bu bebekten dolayı oksijen ihtiyacı MIST grubunda daha fazla çıkmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur.

Antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde MIST grubunda 11,8±4,1 gün, InSurE grubunda 12,0±5,2 gün olduğu saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Kafein kullanımı MIST grubunda 32,7±25,8 gün, InSurE grubunda 29,6±25,3 gün olarak saptandı. Her iki grupta benzer sonuçlar elde edildi ( Tablo VII ).

**Tablo VIII. 32 haftanın altındaki bebekler için anneye ait özellikler**

	MIST n:32	InSurE n:28	p Değeri
Anne yaşı (mean±SD yıl)	29,0±5,6	27,3±4,8	0,219
Gebelik Sayısı	1,6±0,9	2,0±1,1	0,217
Canlı doğum sırası	1,7±0,9	1,6±0,7	0,974
Prenatal steroid almayan	3 ( % 9,4 )	1 ( % 3,6 )	0,677
1.doz alanlar	7 ( % 21,9 )	5 ( % 17,9 )	
2.doz alanlar	22 ( % 68,8 )	22 ( % 78,6 )	
Koryoamniyonit (+)	1 ( % 3,1 )	1 ( % 3,6 )	0,720
Koryoamniyonit (-)	31 ( % 96,9 )	27 ( % 96,4 )	
EMR(+)	6 ( % 18,8 )	4 ( % 14,3 )	0,737
EMR(-)	26 ( % 81,3 )	24 ( % 85,7 )	
GDM(+)	3 ( % 9,1 )	1 ( % 3,6 )	0,616
GDM(-)	29 ( % 90,6 )	27 ( % 96,4 )	
Sigara Kullanımı(+)	1 ( % 3,1 )	1 ( % 3,6 )	1,000
Sigara Kullanımı(-)	31 ( % 96,9 )	27 ( % 96,4 )	
İlaç Kullanımı(+)	14 ( % 43,8 )	16 ( % 57,1 )	0,438
İlaç Kullanımı(-)	18 ( % 56,3 )	12 ( % 42,9 )	
GHT(+)	1 ( % 3,1 )	1 ( % 3,6 )	1,000
GHT(-)	31 ( % 96,9 )	27 ( % 96,4 )	
Preeklampsi(+)	12 ( % 37,5 )	11 ( % 39,3 )	1,000
Preeklampsi(-)	20 ( % 62,5 )	17 ( % 60,7 )	
Eklampsi(+)	1 ( % 3,1 )	-	1,000
Eklampsi(-)	31 ( % 96,9 )	28 ( % 100 )	
Kronik Hastalık*(+)	14 ( % 43,7 )	17 ( % 60,7 )	0,292
Kronik Hastalık*(-)	18 ( % 56,3 )	11 ( % 39,3 )	

\*GHT, Preeklampsi, Eklampsi, HELLP, Graves, SLE, Epilepsi, FMF, Hashimoto

32 GH'nın altındaki bebekler değerlendirildiğinde anneye ait bakılan tüm parametreler arasında istatistiksel fark saptanmadı ( Tablo VIII ).

**Tablo IX. 32 haftanın altındaki bebeklere ait özellikler**

	MIST n:32	InSurE n:28	p Değeri
Gebelik haftası ( mean $\pm$ SD )	29,0 $\pm$ 1,7	29,7 $\pm$ 1,9	0,170
Doğum Ağırlığı ( gram $\pm$ SD )	1151 $\pm$ 393	1222 $\pm$ 368	0,630
Kız %	16 ( %50 )	19 ( % 67,8 )	
Erkek %	16 ( % 50 )	9 ( % 32,2 )	0,255
1. Dakika APGAR	6,21 $\pm$ 1,03	6,89 $\pm$ 0,95	<b>0,014</b>
5. Dakika APGAR	7,78 $\pm$ 0,83	8,28 $\pm$ 0,80	<b>0,022</b>
Sümfaktan tedavisi öncesi pH	7,28 $\pm$ 0,05	7,27 $\pm$ 0,04	0,818
Sümfaktan tedavisi sonrası pH	7,34 $\pm$ 0,04	7,32 $\pm$ 0,03	0,201
Sümfaktan tedavisi öncesi PaCO <sub>2</sub>	53,30 $\pm$ 5,80	55,40 $\pm$ 6,40	0,093
Sümfaktan tedavisi sonrası PaCO <sub>2</sub>	45,70 $\pm$ 5,60	51,40 $\pm$ 5,80	<b>0,004</b>
Entebü gün	11,60 $\pm$ 19,20	4,50 $\pm$ 10,30	0,178
Nazal gün	6,50 $\pm$ 6,55	4,20 $\pm$ 4,15	0,102
Oksijen ihtiyacı	21,62 $\pm$ 16,62	16,00 $\pm$ 14,01	0,199
Tekrar doz sümfaktan	6 ( % 18,8 )	6 ( % 21,4 )	<b>0,042</b>
İlk 72 saat entübasyon	11 ( % 34,3 )	12 ( % 42,9 )	0,683

32 haftanın altında olan bebekler değerlendirildiğinde MIST grubunda 16 erkek ( %50 ) 16 kız ( %50 ) bebek, InSurE grubunda 9 erkek ( %32,2 ), 19 kız ( %67,8 ) bebek vardı. Doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları arasında istatistiksel fark yoktu.

1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından değerlendirildiğinde her ikisinde MIST grubunda anlamlı olarak düşüktü.

Sümfaktan tedavisi öncesi pH ve sonrası pH, sümfaktan tedavi öncesi PaCO<sub>2</sub> arasında istatistiksel olarak fark yokken tedavi sonrası pH MIST grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Entübe gün sayısı, nazal gün sayısı ve oksijen ihtiyacı gün sayısı MIST grubunda daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı InSurE grubunda daha fazla olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Tekrar doz sümfaktan ihtiyacı MIST grubunda daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( Tablo IX )



## 5. TARTIŞMA

1980'li yıllarda, prematüre bebeklerin doğum odasında entübe edilmeleri ve sonrasında mekanik ventilasyon uygulaması en çok benimsenen tedavi yöntemi iken, 1990'lı yıllarda bu uygulamaya erken dönemde sürfaktan verilmesi eklenmiştir. Birçok merkez entübasyon, mekanik ventilasyon ve sürfaktan uygulamasını RDS tedavisinde standart tedavi şekli olarak kabul etmiştir. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalar prematüre bebeklere doğum odasında nCPAP uygulamaya başlamanın entübasyon ihtiyacını ve BPD sıklığını azalttığını ortaya koymuştur. Daha sonra yapılan çalışmalar RDS açısından riskli olan prematüre bebeklere, entübe edildikten sonra erken dönemde sürfaktan verilmesi ve hemen ekstübe edilerek nCPAP uygulaması üzerine yoğunlaşmıştır ve bu yönteme kısaca InSurE adı verilmiştir. InSurE yönteminin bu şekilde kabul görmesinden sonra non invaziv mekanik ventilasyonla stabilize edilen bebeklerin sadece sürfaktan replasmanı için entübe edilmesi, ekstübe edilemeyip mekanik ventilasyon ve bunun yan etkilerine maruz kalması daha noninvaziv tedavileri gündeme getirmiştir. Yakın dönemde minimal invaziv sürfaktan tedavisi uygulama yollarından olan direkt laringoskopi altında kateter ile sürfaktan verme yöntemi uygulamaları hız kazanmıştır.

MIST yöntemi ilk olarak 2001-2002 yılları arasında Almanya'da Kribs ve arkadaşları<sup>8</sup> tarafından denenmiştir. Sonuçları 2007 yılında fizibilite çalışması olarak yayınlanmıştır. 27 GH'nın altındaki 42 bebek çalışmaya alınmış, 10 bebek canlandırma sırasında entübe edildiği için çalışma dışı bırakılmıştır. MIST yöntemi bu bebeklerin 29 tanesine uygulanmıştır. Bu çalışmada ince kateter ( beslenme sondası ) laringoskop eşliğinde trakeya yerleştirilmiş ve 100 mg/kg beraktant 1-3 dakikada uygulanmıştır. Bu çalışma ile spontan solunumu olan prematüre bebeklere ince kateter ile sürfaktan uygulanabilir sonucuna varılmıştır. Araştırmada entübasyon ve mekanik ventilatörde tedavi edilen hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur. Kribs'in bu çalışmasında mortalite, pulmoner intersitisyel amfizem ve ciddi İVK oranları MIST grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Periventriküler lökomalazi ( PVL ), pnömotoraks, BPD, NEK, ROP açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise ince kateter ile direkt laringoskop altında surfaktan tedavisi uygulanan 42 bebek MIST grubu olarak değerlendirildi. Entübe edilip sürfaktan verildikten sonra hızlıca ekstübe edilerek nazal IMV'de stabilize edilen 36 bebek InSurE grubu olarak çalışmaya alındı. Bizim çalışmamızda Kribs'in çalışmasının aksine

mortaliteve ciddi İVK açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. PVL, pnömotoraks, BPD, NEK, ROP açısından değerlendirdiğimizde ise Kribs'in<sup>8</sup> çalışması ile uyumlu olarak istatistiksel fark saptanmamıştır.

Almanya'da farklı bir çalışmada Kribs ve arkadaşları<sup>9</sup> tarafından tek merkezin katıldığı 4 yıllık deneyim retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmaya katılan 32 GH altındaki 247 bebek periyotlara ayrılarak izlenmiştir:

0. periyot kontrol grubudur ve yeni teknik uygulanmaya başlanmadan önceki 11 ayı kapsamaktadır.

1. periyotta sadece en kıdemli yenidoğancı tarafından MIST uygulaması kullanılmıştır.

2. periyotta pediatristler MIST'i yeni olarak uygulamaya başlamıştır.

3 ve 4. periyotlarda herkes tarafından rutin olarak uygulanmıştır.

Kribs'in bu dört yıllık çalışmasında nCPAP'te takip edilen hastalar  $FiO_2 \geq 0,4$  veya Silverman Skoru  $\geq 5$  ise sürfaktan MIST yöntemiyle verilmiştir. Kontrol grubunda bu kriterleri tamamlayan hastalar entübe edilmiş ya da MV ayarları artırılmıştır.

Bizim çalışmamızda MIST uygulaması yenidoğan öğretim görevlileri ve yandal uzmanı/araştırma görevlileri tarafından uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak InSurE yöntemi ile sürfaktan alan bebekler kullanılmıştır. Sürfaktan nCPAP veya nIMV altında RDS bulguları taşipne, inleme, interkostal çekilme, tipik radyolojik görüntü veya kan gazı bulguları ile oksijen saturasyonunu % 90 üstünde tutmak için gerekli  $FiO_2$ 'nin % 40'in üstünde olması durumunda verildi.

Almanya'da Kribs ve arkadaşları<sup>10</sup> tarafından 12 merkezin katıldığı prospektif çok merkezli bir üçüncü çalışmada 36 hafta ve 1500 gramın altında doğan 1541 bebek değerlendirilmiştir. 319 bebeğe MIST yöntemi ile sürfaktan tedavisi uygulanırken 1222 bebeğe standart sürfaktan tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada hastalar nCPAP altındayken atropin 5µg/kg yapılmış, sedasyon veya analjezi uygulanmamıştır. Sonrasında laringoskop eşliğinde ince kateter trakeya yerleştirilmiştir, kateter yerleştirildikten sonra laringoskop çıkartılarak 100 mg/kg sürfaktan 1-5 dakika boyunca verilmiş ve kateter çıkartılmıştır.

Bizim çalışmamızda premedikasyon sedasyon veya analjezi uygulanmamıştır, nCPAP yerine nIMV tercih edilmiştir. Bunun nedeninde sürfaktanın vokal kordlardan yukarıya kaçışını uyguladığımız basınçla azaltmaktır. Direk laringoskop eşliğinde ince kateter **6+vücut ağırlığı** formülü ile trakeya yerleştirilmiş ve laringoskop eşliğinde sürfaktan 200

mg/kg olacak şekilde 20 sn'de verilmiştir. Çalışmamızda tüm bebeklere tek seferde sürfaktan verilmiş ve minimal düzeyde kaçak olduğu görülmüştür. Geri kaçak olmayışındaki ana faktörün nCPAP yerine nIMV kullanmamız olduğunu düşünmekteyiz.

Kribs ve arkadaşlarının yaptığı üçüncü çalışmanın sonuçlarına bakıldığında tekrar doz sürfaktan ihtiyacı, doksapram, kafein ve teofilin kullanımı MIST grubunda daha fazla bulunmuştur. İlk 72 saatte mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastane yatışı boyunca toplam mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı, BPD, ölüm, PDA ve ciddi İVK MIST grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı MIST grubunda (%35,7) InSurE grubuna (%38,9) göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel fark bulunamadı. Tekrar doz sürfaktan uygulanan hasta yüzdeleri benzer olmasına rağmen MIST grubunda hiçbir hastaya 3. doz sürfaktan verilmemiştir ancak InSurE grubunda 4 hastada 3. doz sürfaktan gereksinimi olmuştur. 32 GH'nın altındaki bebeklerde tekrar doz sürfaktan ihtiyacı MIST grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hastane yatışı boyunca toplam mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı MIST grubunda daha fazla olmasının nedeni MIST uygulanan bir hastada 3 kez kültür üremesi olan sepsis atağı geçirmesine bağlı çok uzun süreli hastane yatışının saptanmasıdır. Buna rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. İVK ve PDA InSurE grubunda daha fazla saptanmış ancak her iki grup arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. BPD ve ölüm MIST grubunda sayıca daha fazladır ancak bununda istatistiksel olarak anlamı yoktur.

Dargaville ve arkadaşlarının<sup>57</sup> yayımladığı çalışmada MIST tekniği vasküler kateter kullanılarak uygulanmıştır. Çalışmada MIST yönteminin vasküler kateter kullanarak uygulanabilirliği ve verilen surfaktanın etkinliğinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 25-34 hafta arasındaki 25 bebeğe surfaktan direk laringoskopi altında, premedikasyon kullanılmadan, trakeaya 16 gauge vasküler kateter yerleştirilerek verilmiştir. İşlem CPAP tedavisi almakta olan bebeği nazal pronglardan kısa süreli ayırarak yapılmış, surfaktan 25-28 hf bebeklere tek seferde bolus şeklinde, 29-34 hafta olan bebeklere 10 sn aralıklı iki bolus şeklinde verilmiştir. İşlem tüm bebeklerde bir veya iki denemede başarılıdır. Apne ya da bradikardi gözlemlendiğinde kateter geri çekilmiştir. Prosedür uygulanmasından 2 saat sonra kan gazı bakılmıştır. Bu uygulamaya Hobart metodu adı verilmiştir. Kontrol grubuna ise daha önce aynı hastanede takip edilen CPAP'le stabilize edilen hastalar alınmıştır. 24-28 GH grubunda ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı

MIST grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş. Mekanik ventilasyon süresi ve BPD açısından fark bulunmamıştır. Hobart metotunun kullanımının daha kolay olduğunu savunmuşlardır.

Bizim çalışmamızda MIST uyguladığımız bebeklerde uygulamayı sonlandıracak bradikardi ve apne gözlemlenmemiştir bunun nedeninde tüm prosedür boyunca nIMV uygulanmasının devam etmesi ve sürfaktanının bolus olarak hızlı şekilde verilmesidir.

Dargavil ve arkadaşlarının<sup>58</sup> Hobart metodunu kullandığı başka bir çalışmaya 25-32 GH arasındaki 61 bebek dahil edilmiştir. Kontrol grup olarak daha önce aynı hastanede tedavi edilen CPAP'le stabilize edilen bebekler kullanılmıştır bu hastalara InSurE metodu uygulanmamıştır. MIST grubuna sürfaktan Hobart metodu ile 100-200 mg/kg dozunda 15-30 sn'de 3-4 bolus şeklinde verilmiştir. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı MIST grubunda 25-28 GH'da anlamlı olarak düşük bulunmuşken 29-32 GH'da anlamlı fark saptanmamıştır. Pnömotoraks, BPD, İVK, ROP, NEK, mekanik ventilasyonda takip süresi benzer bulunmuştur ancak oksijen ihtiyacı MIST grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma ile Hobart metotunun kullanılabilir ve efektif olduğu savunulmuştur.

Ülkemizden Kanmaz ve arkadaşlarının<sup>59</sup> yaptığı bir çalışmada spontan solunumu olan prematüre bebeklerde MIST ve InSurE protokollarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. MIST grubuna 5-F kateter spontan solunumu olan nCPAP altındaki bebeğe laringoskopiyle yerleştirilip, laringoskop çekildikten sonra 100 mg/kg sürfaktan 30-60 sn'de tek bolus olarak trakeadan verilmiştir. InSurE grubuna entübasyon sonrası 30 sn'de sürfaktan verilmiş ve sonrasında ekstübe edilerek nCPAP'de takibe alınmıştır. Her iki prosedürde atropin veya sedasyon kullanılmamıştır. Kontrol kan gazı yaklaşık 2 saat sonra alınmıştır.  $FiO_2 > 0,4$  veya  $PaCO_2 > 60$  mm Hg ise ikinci doz sürfaktan 100 mg/kg aynı prosedür ile verilmiştir. PEEP  $> 7$  cm H<sub>2</sub>O,  $FiO_2 > 0,6$ , pH  $< 7,2$  ve apne olması durumlarında bebekler entübe edilmiştir. Her iki grup değerlendirildiğinde prenatal risk faktörleri ve hasta özellikleri arasında fark saptanmamıştır. Bradikardi ve desatürasyon açısından fark saptanmazken sürfaktan tedavisi sırasında reflü MIST grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sürfaktan tedavisi öncesi ve sonrası pH değerleri ve radyolojik skorlar, ikinci doz sürfaktan ihtiyacı, pnömotoraks ve pulmoner hemoraji açısından fark saptanmazken ilk 72 saat entübasyon ihtiyacı, nCPAP, MV ve oksijen ihtiyacı süresi MIST grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da MIST ve InSurE grupları karşılatırılmış ancak her iki gruba da ilk doz sürfaktan 200 mg/kg dozunda verilmiş, ikinci doz sürfaktan aynı işlem ile 100 mg/kg dozunda verilmiştir. İlk doz sürfaktan verildikten sonraki süreçte entübasyon kriteri olarak sık apne atağı olması, kan gazında respiratuvar asidoz ve  $FiO_2 > \% 50$  olması kullanılmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda iki grup değerlendirildiğinde prenatal risk faktörleri ve hasta özellikleri arasında 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının MIST grubunda daha düşük olması dışında fark saptanmamıştır. Her iki grupta sürfaktan tedavisi öncesi alınan kan gazlarındaki  $PaCO_2$  değerleri arasında fark bulunmazken tedavi sonrası değerleri kateter grubunda daha düşük bulunmuştur. APGAR skorları daha düşük bebeklere MIST uygulanmış olmasına rağmen  $PaCO_2$  değerinin MIST grubunda daha düşük çıkması klinik açıdan anlamlı değerlendirilmiştir.

Aguar ve arkadaşlarının<sup>60</sup> İspanya'dan yaptığı çalışmada 24-36 GH arasındaki MIST uygulanan 44, InSurE uygulanan 31 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. MIST tekniği atropin 0,025 mg/kg uygulandıktan sonra ince nazogastrik tüp laringoskop ile Magill forsepe eşliğinde trakeaya yerleştirilmiş ve 100 mg/kg sürfaktan 1-3 dakikada verilmiştir. İşlem boyunca noninvaziv ventilasyon uygulanmıştır. InSurE grubunda ise, MIST tekniği kullanılmaya başlanmadan önceki 15 aylık sürede InSurE tekniği uygulanan bebekleri çalışmaya almışlardır. Bu bebeklere 0,025 mg/kg atropin ve 4 mcg/kg fentanil uygulanmıştır. Bu çalışmaya alınan bebekler karşılaştırıldığında MV süresi, noninvaziv ventilasyon süresi, oksijen ihtiyacı, BPD, NEK, pnömotoks, erken sepsis, PDA, İVK, hastaneye yatış süresi ve mortalite açısından fark saptanmamıştır sadece tekrar doz sürfaktan ihtiyacı MIST grubunda daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda benzer olarak umbilikal kateter kullanılmış ancak Aguar'ın çalışmasının aksine tekrar doz sürfaktan ihtiyacı benzer çıkmıştır. Aguar ve arkadaşları bu çalışmalarında MIST tekniğinin sedasyon gerekmeden prematüre bebeklerde RDS tedavisinde kullanılabileceğini ve InSurE tekniği ile benzer sonuçlara sahip olduğunu savunmuşlardır.

Bao Y ve arkadaşlarının<sup>61</sup> Çin'den yaptığı bir çalışmada 28-32 GH'daki 90 bebek ( MIST:47, InSurE:43 ) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada MIST tekniği bir vasküler kateterin direk laringoskop eşliğinde trakeaya yerleştirilmesi sonrası 200 mg/kg sürfaktanın 3-5 dakikada 5 bolus verilmesi ile gerçekleştirilmiş ve işlem boyunca noninvaziv ventilasyon uygulanmıştır. InSurE tekniğini de entübasyon sonrası 2-3 bolusta standart doz sürfaktan verildikten 3 dakika sonra ekstübe edilmesi şeklinde

gerçekleştirilmiştir. Tekrar doz sürfaktan ihtiyacı olan bebeklere 100 mg/kg sürfaktan verilmiştir. Klinik ve demografik özellikler açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Tekrar doz sürfaktan ihtiyacı, pnömotoraks, BPD, PDA, İVK, ROP, PVL, hastane yatış süresi ve mortalite her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Sadece toplam MV süresi MIST grubunda daha düşük saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda Bao'nun çalışmasında olduğu gibi 200 mg/kg sürfaktan uygulanmış ancak bizim protokolümüzde daha kısa sürede verilmiştir. Tekrar doz sürfaktan ihtiyacı olan hastalara 100 mg/kg sürfaktan verilmiştir bu da çalışmamızın ortak noktalarından biridir.

Porath ve arkadaşlarının<sup>62</sup> yaptığı çalışmada MIST protokolü uygulanan 27 GH'nın altındaki bebekler standart tedavi uygulanan bebeklerle nörolojik gelişim açısından değerlendirilmiş her iki grup arasında fark saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda bebekler henüz çok küçük olduğu için nörolojik gelişme ve bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmemiştir. İlerki yıllarda çalışılması düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MIST ve InSurE protokolleri her iki grubada başarılı şekilde uygulandı.
2. MIST ve InSurE gruplarında prenatal risk faktörleri arasında fark saptanmadı.
3. MIST grubunda 1. ve 5. dakika APGAR skorları daha düşük bulundu. Diğer hasta özellikleri açısından her iki grup arasında fark yoktu.
4. MIST ve InSurE tedavileri sırasında bebeklere nIMV uygulandı.
5. MIST ve InSurE tedavileri sıralarında tedaviyi sonlandırmayı gerektiren apne ve bradikardi saptanmadı.
6. Her iki grupta sürfaktan tedavisi öncesi alınan kan gazlarındaki PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında fark bulunmazken tedavi sonrası değerleri MIST grubunda daha düşük bulundu.
7. Entübasyon ihtiyacı MIST grubunda daha geç ortaya çıktı ancak istatistiksel anlamlı değildi.
8. İlk 72 saatte entübasyon MIST grubunda daha düşük bulundu.
9. Tekrar doz sürfaktan ihtiyacı arasında fark olmamasına rağmen InSurE grubunda 4 hastaya 3. Doz sürfaktan uygulandı. MIST grubunda hastaların 3. Doz sürfaktan ihtiyacı olmadı. 32 GH altındaki bebeklerde tekrar doz sürfaktan ihtiyacı MIST grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
10. PDA, NEK, İVK, erken sepsis, ROP, akciğer kanaması, pnömotoraks, BPD ve ölüm açısından her iki grup arasında fark yoktu.
11. İki olgudaki akciğer kanaması MIST grubundaki hastalarda geç dönemde görüldüğü için MIST komplikasyonu olarak değerlendirilmedi.
12. Entübe olarak mekanik ventilatörde izlem, nIMV veya nCPAP, oksijen ihtiyacı süresi açısından her iki grup arasında fark yoktu.
13. Kafein ve antibiyotik kullanım süreleri her iki grupta benzerdi.
14. Hastanede kalış süresi açısından fark saptanmadı.
15. 32 GH'nın altındaki bebekler değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edildi.
16. Sürfaktan replasman tedavisinde hem InSurE hem MIST yöntemi uygulanabilir. Halihazırda MIST yöntemi deneyimli eller tarafından uygulanmalıdır.
17. InSurE, MIST yönteminden daha üstün değildir.
18. MIST yöntemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere de uygulanabilir.
19. Fleksibl katater başarı ile uygulamıştır. Semirijit katater şart değildir.

20. nIMV uygulanması tedavi sırasında oluşacak bradikardi ve siyanozu önlemede nCPAP'e göre daha başarılı olabilir.

21. MIST yöntemi InSurE yöntemine göre daha noninvaziv olduğu için daha çok tercih edilmelidir.

22. MIST yönteminin uygulanması doğum hastanelerinde çalışan pediatristler tarafından da öğrenilmelidir.

23. MIST yöntemi rutinde kullanılabilir bir yöntemdir.

24. MIST ve InSurE yönteminin karşılaştırıldığı daha geniş ve uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır.





## 7. ÖZET

### **Sürfaktan Uygulanmasında İnce Kateter Yöntemi ile Entübasyon Yönteminin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Erken CPAP başlanılan bebeklere sürfaktan ihtiyacı olduğunda entübe edip pozitif basınç uygulanıp ekstübe edilmesi InSurE, pozitif basınçlı ventilasyon yapmadan nazal CPAP veya nazal IMV altında bebek spontan soluk alırken laringoskopiyle trakeaya yerleştirilen ince kateterle sürfaktan uygulanması MIST olarak tanımlanır. Biz bu çalışmamızda MIST tekniği ile InSurE tekniği uygulamasının karşılaştırılması ve bebeklerin morbidite ve prognozları üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde tamamlanmış 34 haftadan küçük doğan ve sürfaktan verilmesi gereken bebekler bu çalışmaya alındı. Doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olmadan ve nIMV/ nCPAP ile solunum desteği alarak yoğun bakıma getirilen hastalar sürfaktan gereksinimi açısından değerlendirildikten sonra 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba ince kateterle sürfaktan ( MIST ) ikinci gruba ise InSurE yöntemi ile sürfaktan tedavisi verildi. Doğum odasında entübe edilmesi gerekenler, majör konjenital anomalisi olanlar, hidrops fetalis tanısı alanlar, sürekli pozitif hava yolu basıncı ile stabilize edilip sürfaktan tedavisi gerekmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sürfaktan nCPAP veya nIMV altında RDS bulguları ( taşipne, inleme, interkostal çekilme, tipik radyoloji veya kan gazı bulguları ), FiO<sub>2</sub> ihtiyacı >40 ve SPO<sub>2</sub> değerlerinin <90 olan prematürelere 200 mg/kg/doz verildi. İkinci ve üçüncü sürfaktan tedavisi kararı Avrupa konsensüs kriterlerine göre ayarlandı. Tekrarlayan dozlar ilk sürfaktan uygulaması gibi ancak 100 mg/kg/doz yapıldı. Tekrarlayan dozlar bebek entübe ise endotrakeal verildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 78 bebek dahil edildi. MIST yöntemiyle 42, InSurE yöntemiyle 36 bebeğe sürfaktan verildi. Hastaların gebelik haftası MIST grubunda 30,1±2,54 hafta, InSurE grubunda 30,7±2,43 hafta idi. Doğum ağırlığı MIST grubunda 1382±569 gr, InSurE grubunda 1385±511 gramdı. Gruplar arasında cinsiyet, doğum odasındaki canlandırma ihtiyaçları arasında fark yoktu. Birinci ve beşinci dakika APGAR skoru MIST grubunda anlamlı olarak daha düşüktü.

İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, tekrar sürfaktan verilmesi, mekanik ventilasyon süresi, pnömotoraks, akciğer kanaması, erken sepsis, PDA, NEK, İVK, BPD insidansları ve ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta sürfaktan

tedavisi öncesi alınan kan gazlarındaki PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında fark bulunmazken tedavi sonrası değerleri kateter grubunda daha düşük bulundu.

**Sonuç:** Sürfaktan replasman tedavisinde her iki yöntem de uygulanabilir olmakla birlikte MIST ile sürfaktan tedavisi sonrası karbondioksit retansiyonunun daha çabuk gerilediği görüldü. Çalışmamızda klinik ve laboratuvar sonuçlarında her iki yöntem arasında önemli bir farklılık görülmemesi nedeniyle InSurE ve MIST yönteminin birbirine üstün olmadı gösterildi. Üstelik InSurE yönteminin daha invaziv olması nedeniyle ince kateter kullanımının daha pratik olacağını vurgulamaktayız.

**Anahtar Sözcükler:** Minimal invaziv sürfaktan tedavisi ( MIST ), InSurE, Respiratuar distres sendromu, Sürfaktan tedavisi.



## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### **Comparison of the Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing with the InSurE Procedure in Preterm Infants**

**Background:** Surfactant administration to preterm babies needs a gentle approach in recent years. Nasal CPAP applied to spontaneously breathing preterm infants in the delivery room has been shown to be effective compared with primary intubation. The intubation, surfactant administration and rapid extubation is called the InSurE procedure. Tracheal instillation of surfactant via a semi flexible catheter during spontaneous breathing on nCPAP is a minimal invasive procedure and is called MIST. The aim of this prospective study is to investigate the effectiveness of MIST in preterm infants on nCPAP and comparison of the results with the InSurE.

**Method:** 78 preterm infants born at Kocaeli University hospital with less than 34 weeks of gestational age and need surfactant therapy were enrolled in this study. Infants with major congenital anomalies, hidropsfetalis and who need intubation in the delivery room were excluded from the study. Preterm infants stabilized with nCPAP in the delivery room were randomized to receive early surfactant treatment either by via thin catheter ( MIST ) or InSurE procedure. Infants suffering from the signs of RDS on CPAP ( need for supplemental oxygen, tachypnea, grunting, intercostal retractions and typical x-ray and blood gas findings ) were administered surfactant.

Tracheal instillation of 200 mg/kg poractant via 3 or 5 F umbilical catheter under direct laryngoscopy during spontaneous breathing on nCPAP were performed in the MIST group ( n 42 ). In the InSurE procedure, 36 infants were intubated, received positive pressure ventilation for 30 seconds after 200 mg/kg poractant instillation, then extubated and placed on nCPAP immediately.

The second dosage surfactant treatment criteria set by European consensus. Repeated dosage was administered by the same procedure before.

**Results:** 78 infants were enrolled in this study. 42 infants received surfactant by MIST procedure and 36 infants received by InSurE procedure.

There was no difference between the demographic data of the infants in MIST and InSurE group. The gestational ages were  $30.1 \pm 2.54$  weeks in MIST group, and  $30.7 \pm 2.43$  weeks in InSurE group. Birth weights were  $1382 \pm 569$  grams in MIST group and  $1385 \pm 569$  grams in InSurE group. There was also no difference in gender distribution between the

two groups. Therefore, the APGAR scores between the two groups were found significantly different.

Need for intubation within the first 72 hours, readministration of surfactant, duration of nCPAP, incidence of pneumothorax, pulmonary hemorrhage, PDA, IVH and early sepsis were similar in both groups and there were no statistically significant difference between the two groups.

Blood PaCO<sub>2</sub> values were not different in both groups before surfactant administration, whereas after treatment MIST group had significantly lower values.

The NEC, BPD and mortality rate were found similar in both groups, and no difference were found between them

**Conclusion:** Currently, surfactant administration on non-invasive ventilation, has gained popularity for management of RDS and shown some advantages in short and long-term outcomes.

In this study it is found that the clinical and laboratory results were similar in MIST and InSure group.

In MIST group it was shown that PaCO<sub>2</sub> has declined faster than InSurE group. Moreover MIST does not need intubation, simple and easily applicable procedure.

Although results seem available and hopeful, we need further investigation.

**Key Words:** Minimal invasivesurfactant treatment, MIST, InSurE, respiratory distress syndrome, surfactant treatment.

## EK 1

### Süpfaktan Uygulanmasında İnce Kateter Yöntemi ile Entübasyon Yönteminin Karşılaştırılması Çalışmasının Anne Bilgi Formu.

KOD:

Yaşı:

Kan Grubu:

Kaçıncı gebeliği:

Canlı doğum sayısı:

Gebelik Haftası:

Prenatal steroid tedavisi:

Koryoamniyonit öyküsü:

EMR öyküsü:

GDM öyküsü:

Sigara kullanımı:

İlaç kullanım öyküsü:

Kronik hastalık öyküsü:

## EK 2

### Sürfaktan Uygulanmasında İnce Kateter Yöntemi ile Entübasyon Yönteminin Karşılaştırılması Çalışmasının Bebek Bilgi Formu.

KOD:

Cinsiyet:

Kan Grubu:

Gebelik Haftası:

Doğum Ağırlığı:

Canlandırma ihtiyacı: oksijen

N-İMV

N-CPAP

APGAR Skoru: 1. Dakika.....

5. Dakika:.....

Sürfaktan verilme zamanı ve şekli:

İlk Kan Gazı Değerleri: pH:..... PCO<sub>2</sub>:..... HCO<sub>3</sub>:.....

Hastanın ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı:..... Saatte.

Hastanın herhangi bir zamanda entübasyon ihtiyacı:.....Saatte.

Tekrar doz sürfaktan aldı mı? Evet..... Hayır.....

1. Doz zamanı:.....

2. Doz zamanı:.....

3. Doz zamanı:.....

Entübe olarak kaç gün mekanik ventilatörde kaldı?.....gün

N-İMV ve N-CPAP süresi:.....gün

Oksijen Bağımlılık süresi:.....gün

Pnömotoraks gelişimi: Evet..... gün Hayır.....

Ac kanaması gelişti mi? Evet..... gün Hayır.....

Yenidoğan sepsisi gelişti mi? Erken:Evett..... gün Hayır.....

Kaç gün antibiyotik aldı:.....gün

Geç:Evet..... gün Hayır.....

Kaç gün antibiyotik aldı:.....gün

PDA ve tedavi ihtiyacı oldu mu? Evet..... Hayır.....

Hangi tedavi:

Süresi:

BPD gelişimi oldu mu? Evet..... Hafif: Hayır.....

Orta:

Ağır:

Hangi tedavi:

Süresi:

İVH gelişti mi? Evet..... gün Hayır.....

.../.../.....tarihli USG sonucu:

ROP gelişti mi? Evet..... gün Hayır..... Tedavi gereksinimi:

NEK gelişti mi? Evet..... gün Hayır.....

Kafein kullanımı:.....gün

Hastanede yatış süresi:

Ölüm gelişimi: Evet .....gün Hayır.....

Diğer:

EK-3

ONAM FORMU

**Araştırmanın Adı:** Sürfaktan Uygulanmasında İnce Kateter Yöntemi ile Entübasyon Yönteminin Karşılaştırılması

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:



## 9. KAYNAKLAR

1. Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, Eds. Avery's diseases of newborn. 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:633-657.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med.2001;163:1723.
3. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX ve ark. 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.
4. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. Pediatrics. 2004;113:560-563.
5. Gupta S and Donn SM. Novel approaches to surfactant administration. Hindawi Publishing Corporation Critical Care Research and Practice Volume 2012; 278483:1-5
6. Brimacombe J, Gandini D, Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome. Paediatr Anaesth. 2004;14:188-190.
7. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. Inhalation of aerosolized surfactant (Exosurf®) to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure. Prenat Neonat Med.1998;3:346-352.
8. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq$ 27 weeks). Paediatr Anaesth. 2007;17:364-369.
9. Kribs A, Vierzig A, Hünseler C ve ark. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants-a single centre four year experience. Acta Paediatr.2008;97:293-298.
10. Kribs A, Härtel C, Kattner E ve ark. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. Klin Padiatr 2010;222:13-17.
11. Korkmaz A. Respiratuar distress sendromu ve komplikasyonları. Sağlık Bakanlığı Kurs Kitabı. 2010:73-86.

12. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu. Yoğun Bakım Dergisi. 2004;4:77-83.
13. Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. Dağoğlu T, Ovalı F, Neonatoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007:331-346.
14. Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. Biol Neonate. 1998;74:7-15
15. Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. Am Rev Respir Dis. 1975;111:657-688
16. Fleisher B, Kulovich MV, Hallman M, Gluck L. Lung profile: sex difference in normal pregnancy. Obstet Gynecol. 1985;66:327-330
17. Rishi A, Hatzis D, McAlmon F, Floros J. An allelic variant of the 6A gene for surfactant protein A. Am J Physiol. 1992;262:2566-2573
18. Usher RH, Allen AC, McLean FH. Respiratory distress syndrome in infants delivered by caesarean section. Am J Obstet Gynecol. 1971;111:826-832
19. Morrisson JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. Br J Obstet Gynaecol. 1995;102:101-106
20. Madar J, Richmond S, Hey E. Surfactant deficient respiratory distress after elective delivery at term. Acta Paediatr. 1999;88:1244-1248
21. Beeby PJ, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Rieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed. 1994;71:93-6
22. Obojo EO, Coustan DR. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:954-957
23. Cuestas RA, Lindall A, Engel RR. Low thyroid hormones and respiratory distress syndrome of the newborn. N Engl J Med. 1976;295:297-302
24. Cole FS, Hamwas A, Rubenstein P. Population based estimates of surfactant protein deficiency. Pediatrics. 2000;105:538-541
25. Hacking D, Warkins A, Fraser S. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed 2002;84:117-121
26. Will DH, McMurtry IF, Reeves JT, Grover RF. Cold induced pulmonary hypertension in cattle. J Appl Physiol. 1978;45:469-473

27. Lin Y, Lechner AJ. Surfactant content and type 2 cell development in fetal guinea pig lungs during prenatal starvation. *Pediatr res.* 1991;29:288-291
28. Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaidis KH. Ventilatory requirements for respiratory distress syndrome in small for gestational age infants. *Eur J Pediatr.* 1992;151:528-531
29. Quinlan RW, Buhi WC, Cruz AC. Fetal pulmonary maturity in isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:787-789
30. Usher RH, Saigal S, O'Neil A, Surainder Y, Chua L-B. Estimation of red bloodcell volume in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 1975;26:241-248
31. Bomsel F. Radiologic study of hyaline membrane disease: 110 cases. *J Radiol Electrol Med Nucl.* 1970;51:259-68.
32. Roberta L. Keller and Roberta A. Ballard. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Gleason CA, Devaskar SU, Eds. *Avery's diseases of newborn.* 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:658-672.
33. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979; 95:819-823.
34. Tapia JL, Ramírez R, Cifuentes J, Fabres J, Hübner ME, Bancalari A, Mercado ME, Standen J, Escobar M. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1998;132:48-52.
35. Bozdağ Ş. Pulmoner kanama. *Neonataloji cep kitabı.* 2010;131:357-358
36. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics.* 1995 ;95:32-36.
37. Artman M, Mahony L, Teitel DF. Approach to the infant with excessive pulmonary blood flow. *Neonatal Cardiology.* 2nd edition, USA: McGraw-Hill, 2012:117-146.
38. Sasi A, Deorari A. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr.* 2011:301-318
39. Whitelaw A. Intraventricular Hemorrhage. *NeoReviews.* 2011;12:94-101
40. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol.* 2009;36:737-762.

41. Volpe J. Intracranial hemorrhage. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Philadelphia W.B Saunders Co 2008;481-588
42. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. *Derleme. İst Tıp Fak Derg.*2011;74:43-46.
43. Olitsky ES, Hug D, Smith LP. Disorders of the retina and vitreous. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders,2007:2598-2605
44. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:696-700
45. International committee for the classification of retinopathy of prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 991-999.
46. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*.2011;364:603-615
47. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ, Necrotizing enterocolitis in full-term infants: a case-control study. *Am J Dis Child*. 1988,142:532-535
48. Ward RM, Hansen NI, Bell EF. Neonatal complications following prterm birth. *BJOG*. 2003;110:8-16
49. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201
50. Hsueh W, De Plaen IG, Caplan MS, Qu Xw, Tan XD, Gonzalez-Crussi W. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical aspects, experimental models and pathogenesis. *World J Pediatr*. 2007;3:17-29
51. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turk J pediatr*. 2008;50:1-11
52. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*.2008;336:85-87.
53. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*.2004;4:CD004352.
54. Özkan H, Erdevi Ö, Karadağ A. Respiratuvar distres sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları*. 2014;10:1-8
55. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*.2009;3:CD000104.

56. 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.

57. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:243-248

58. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG Kuschel CA, Omar C, Kamlin F, Carlin JB, Davis PG. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Archdischild.* 2011;301304:1-5

59. Kanmaz HG, Erdeve Ö, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via thin catheter during spontaneous Breathing: Randomized Controlled trial. *American Academy of Pediatrics.* 2013;131:502-509

60. Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally-invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatrica.* 2014;5243:1-5

61. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatrics.* 2015;15:1-6

62. Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants < 27 weeks. *Acta Paediatrica.* 2011;100:352-9