

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ
TERM YENİDOĞANDA
SOLUNUM SIKINTISI TANI,
TEDAVİ VE KORUNMA REHBERİ
2021



Prof. Dr. Esra Arun Özer

Prof. Dr. Gamze Demirel

Doç. Dr. Funda Tüzün

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Ahmet Yağmur Baş
Prof. Dr. Merih Çetinkaya
Prof. Dr. Neşat Narlı

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ

Copyright © 2021

Türk Neonatoloji Derneği Term Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Tanı, Tedavi ve Korunma rehberinin her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Ankara, 2021

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

TERM YENİDOĞANDA SOLUNUM SIKINTISI TANI, TEDAVİ VE KORUNMA REHBERİ

2021



Prof. Dr. Esra Arun Özer

Prof. Dr. Gamze Demirel

Doç. Dr. Funda Tüzün

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	9
KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ	10
1. TERM YENİDOĞANDA SOLUNUM SIKINTISI	11
1.1. Giriş ve amaç	11
1.2. Genel bilgiler	11
1.2.1. Sıklık	11
1.2.2. Etiyoloji	11
1.3. Tanı	12
1.4. Hasta yönetimi	13
1.4.1. Doğum odasında yaklaşım	13
1.4.2. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde başlangıç değerlendirmesi	14
1.5. Kaynaklar	16
2. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ	17
2.1. Tanım	17
2.2. Sıklık	17
2.3. Fetal akciğer sıvısının fizyolojisi	17
2.4. Patofizyoloji	17
2.4.1. Havayollarında artmış sıvı volümü	17
2.4.1.1. İnaktive/immatür amiloride duyarlı sodyum kanalları	17
2.4.1.2. Uterus kontraksiyonları	18
2.4.2. Pulmoner immatürite	18
2.4.3. Genetik predispozisyon	18
2.5. Risk faktörleri	18
2.6. Klinik bulgular	18
2.7. Tanı	19
2.8. Laboratuvar incelemeleri	20
2.8.1. Prenatal testler	20
2.8.2. Doğum sırasında amniyotik sıvı örnekleme	20
2.8.3. Postnatal testler	20
2.9. Radyolojik incelemeler	20
2.10. Ayırıcı tanı	20
2.11. Yaklaşım	20
2.11.1. Önlem	20
2.11.2. Tedavi	20
2.11.3. Solunum desteği	21
2.11.4. Beslenme	21
2.11.5. Sıvı kısıtlaması	21
2.11.6. Antibiyotik	21

2. 11. 7. Medikal tedaviler	21
2. 12. Prognoz	22
2. 13. Kaynaklar	22
3. NEONATAL PNÖMONİ	24
3.1. Giriş	24
3.2. Patogenez	24
3.3. Patoloji	24
3.4. Risk faktörleri	25
3.5. Etiyoloji	25
3.6. Klinik bulgular	26
3.7. Tanı	26
3.7.1. Kültür	26
3.7.2. Görüntüleme yöntemleri	26
3.8. Tedavi	26
3.8.1. Antimikrobiyal tedavi	26
3.8.2. Destek tedaviler	27
3.8.3. Tedavi süresi	27
3.9. Ventilatör ilişkili pnömoni	27
3.9.1. Patogenez	27
3.9.2. Epidemiyoloji	27
3.9.3. Risk faktörleri	27
3.9.4. Mikrobiyoloji	27
3.9.5. Tanı	27
3.9.6. Tedavi	28
3.9.7. Önlem	28
3. 10. Kaynaklar	29
4. MEKONYUM ASPİRASYON SENDROMU	31
4.1. Tanım	31
4.2. Sıklık	31
4.3. Patofizyoloji	31
4.4. Tanı	32
4.4.1. Klinik bulgular	32
4.4.2. Akciğer grafisi	32
4.4.3. Akciğer ultrasonografisi	32
4.5. Ayırıcı tanı	32
4.6. Önleme	33
4.6.1. Prenatal	33
4.6.2. Postnatal	33
4.7. Tedavi	33
4.7.1. Destek tedavi	33
4.7.2. Antibiyotik tedavisi	33

4.7.3. Ventilasyon	34
4.7.3.1.nCPAP tedavisi	34
4.7.3.2. Konvansiyonel mekanik ventilasyon	34
4.7.3.3. Yüksek frekanslı ventilasyon	34
4.7.4. Surfaktan tedavisi	35
4.7.4.1. Surfaktan verilif yolu	35
4.7.4.2. Surfaktan dozu ve verilif zamanı	35
4.7.5. Steroid tedavisi	35
4.8. Pulmoner hipertansiyon	35
4.9. Umut verici tedaviler	35
4.10. Prognoz	36
4. 11. Kaynaklar	36
5. YENİDOĞANIN PERSİSTAN PULMONER HİPERTANSİYONU	38
5.1. Tanım	38
5.2. Sıklık	39
5.3. Fetal dolaşım ve doğumdaki geçif fazı fizyolojisi	39
5.3.1. Fetal dolaşım	39
5.3.2. Doğum sırasındaki geçif fazı	39
5.4. Patofizyoloji	39
5.5. Tanı	40
5.5.1. Klinik bulgular	40
5.5.2. Nabız oksimetre ve arteriyel kan gazı değerlendirmesi	40
5.5.3. Akciğer grafisi	41
5.5.4. Laboratuvar testler	41
5.5.5. Hipoksemi şiddetinin değerlendirilmesi	41
5.5.6. Ekokardiyografi	42
5.6. Ayırıcı tanı	43
5.7. Tedavi	43
5.7.1. Genel destekleyici bakım	44
5.7.2. Destek oksijen	44
5.7.3. Mekanik ventilasyon	44
5.7.4. Sistemik dolaşımın desteklenmesi ve hedefe yönelik inotrop/vazopresör ajanlar	45
5.7.5. Steroidler	45
5.7.6. Surfaktan	46
5.7.7. Sedasyon	46
5.7.8. Pulmoner vazodilatör tedaviler	47
5.7.8.1. İn hale nitrik oksit	47
5.7.8.2. Diğer pulmoner/sistemik vazodilatör ajanlar	49
5.7.8.2.1. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (Sildenafil)	49
5.7.8.2.2. Fosfodiesteraz-3 inhibitörleri (Milrinon)	49
5.7.8.2.3. Prostanoidler	50

5.7.8.2.4. Endotelin reseptör antagonistleri (Bosentan)	50
5.7.8.2.5. Magnezyum sülfat	50
5.7.9. Yeni ajanlar	52
5.7.10. EKMO	52
5.8. Prognoz	53
5.9. Kaynaklar	53
6. PULMONER HAVA KAÇAKLARI	56
6.1. Tanım	56
6.2. Sıklık	56
6.3. Patofizyoloji	56
6.4. Risk faktörleri	56
6.5. Klinik bulgular	57
6.6. Tanı	57
6.7. Yönetim	57
6.8. Diğer pulmoner hava kaçakları	58
6.8.1. Pnömomediastinum	58
6.8.2. Pulmoner interstisyel amfizem	58
6.8.3. Pnömoperikardiyum	58
6.8.4. Pnömoperitoneum ve subkutan amfizem	59
6.9. Öneriler	59
6.10. Kaynaklar	59
7. NEONATAL AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU	61
7.1. Tanım	61
7.2. ARDS kriterleri	61
7.3. Neonatal ARDS kriterleri	62
7.4. Tedavi	62
7.4.1. Ventilasyon desteği	63
7.4.2. Diğer destek tedavileri	63
7.5. Kaynaklar	63
8. KONJENİTAL DİYAFRAGMA HERNİSİ	64
8.1. Tanım	64
8.2. Sıklık	64
8.3. Etiyoloji	64
8.4. Patofizyoloji	64
8.5. Sınıflama	65
8.6. Prenatal yönetim	65
8.6.1. Prenatal tanı	65
8.6.2. Prognozun öngörülmesi	65
8.6.3. Prenatal izlem ve tedavi	65
8.6.4. Optimal doğum zamanı ve doğum şekli	65
8.7. Postnatal yönetim	96

8.7.1. Tanı	66
8.7.2. Doğum odası yönetimi ve erken postnatal dönem önerileri	66
8.7.3. Yoğun bakım ünitesinde ventilasyon desteği, monitorizasyon ve sedasyon	66
8.7.3.1. Ventilasyon desteği	66
8.7.3.2. Sedasyon	66
8.7.3.3. Monitorizasyon	67
8.7.3.4. Ekokardiyografi	67
8.7.3.5. Hemodinamik destek	67
8.7.3.6. Pulmoner hipertansiyon tedavisi	67
8.7.3.7. EKMO	68
8.7.3.8. Cerrahi onarım	68
8.7.3.9. Sıvı yönetimi, parenteral beslenme, enteral beslenme	69
8.8. Prognoz ve uzun dönem izlem	71
8.8.1. Mortalite ve morbidite	71
8.8.2. Uzun süreli takip önerileri	71
8.9. Kaynaklar	73
9. PLEVRAL EFÜZYONLAR	75
9.1. Tanım	75
9.2. Sıklık	75
9.3. Patofizyoloji	75
9.4. Sınıflandırma	75
9.5. Klinik bulgular	76
9.6. Tanı	76
9.6.1. Görüntüleme	76
9.6.2. Plevral sıvı incelemesi	76
9.7. Ayırıcı tanı	76
9.8. Yenidoğanda plevral efüzyonların yönetimi	77
9.8.1. Antenatal yönetim	77
9.8.2. Doğum odasında yönetim	77
9.8.3. Plevral efüzyon yönetimi	77
9.8.3.1. Akut plevral efüzyonlar	77
9.8.3.2. Asemptomatik efüzyonlar	77
9.8.3.3. Kronik efüzyonlar	77
9.8.4. Hacim ve elektrolit kaybı yönetimi	78
9.8.5. Şilotoraks yönetimi	78
9.8.5.1. Protein kaybının yönetimi	78
9.8.5.2. Diyet yönetimi	78
9.8.5.3. Mekanik ventilasyon	79
9.8.5.4. İlaç tedavisi	80
9.8.5.5. Girişimsel tedavi	80
9.9. Öneriler	80

9.10. Kaynaklar	81
10. GENETİK SURFAKTAN FONKSİYON BOZUKLUKLARI	83
10.1. Genel bilgiler ve patofizyoloji	83
10.2. Sürfaktan protein gen mutasyonlarının özellikleri ve klinik bulgular	84
10.2.1. SFTPb mutasyonları	84
10.2.2. SFTPC mutasyonları	84
10.2.3. ABCA3 mutasyonları	84
10.2.4. NKX2-1 mutasyonları	84
10.3. Histopatoloji	84
10.4. Tanı	84
10.4.1. Radyolojik incelemeler	84
10.4.2. Genetik incelemeler	84
10.4.3. Akciğer biyopsisi	86
10.4.4. Laboratuvar incelemeler	86
10.5. Tedavi	86
10.5.1. Destek tedavisi	86
10.5.2. Farmakolojik tedaviler	86
10.5.3. Akciğer nakli	86
10.5.4. Gen tedavisi	86
10.6. Sonuçlar	86
10.7. Sürfaktanın respiratuvar distres sendromu dışındaki kullanım alanları	87
10.7.1. Pulmoner kanama	87
10.7.2. Pnömoni	87
10.7.3. Mekonyum aspirasyon sendromu	88
10.7.4. Konjenital surfaktan protein B eksikliği	88
10.7.5. Akut respiratuvar distres sendromu	88
10.7.6. Konjenital diyafragma hernisi	88
10.8. Kaynaklar	88

KISALTMALAR

ADDA	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
CPAP	Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif hava yolu basıncı)
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
EKO	Ekokardiyografi
KAM	Kistik adenomatöz malformasyon
KDH	Konjenital diyafragma hernisi
KKH	Konjenital kalp hastalığı
MAS	Mekonyum aspirasyon sendromu
PPHN	Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
USG	Ultrasonografi
YYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
YGT	Yenidoğanın geçici takipnesi

KANIT DÜZEYLERİ	
1++	Yüksek kaliteli meta-analizler, RKÇ'ların sistematik derlemeleri veya önyargı riski çok düşük olan RKÇ'lar
1+	İyi yönetilmiş meta-analizler, sistematik derlemeler veya önyargı riski düşük olan RKÇ'lar
1-	Yüksek önyargı riski olan meta-analizler, sistematik derlemeler veya RKÇ'lar
2 ++	Vaka kontrol veya kohort çalışmalarının yüksek kaliteli sistematik derlemesi. Çok düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 +	Düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 -	Yüksek önyargı riski olan, iyi yönetilmiş vaka kontrol veya kohort çalışmalar
3	Non-analitik çalışmalar, ör: Vaka sunumları, vaka serileri
4	Uzman görüşü
ÖNERİ DÜZEYLERİ	
A	En az bir 1++ düzeyindeki meta-analiz, sistematik derleme veya RKÇ olan ve hedef kitleye doğrudan uygulanabilen veya esas olarak 1+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
B	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
C	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
D	Kanıt düzeyi 3 veya 4 olan çalışmalar veya 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

1. TERM YENİDOĞAN BEBEKTE SOLUNUM SIKINTISI

1.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum sıkıntısına yol açan perinatal sorunlar hem term hem de preterm bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitelerine hasta başvurularının en sık nedenidir. Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısına yol açan çok farklı patolojik durum söz konusudur. Farklı tanı ve tedavi yöntemleri nedeniyle ayırıcı tanı ve başlangıç stabilizasyonu büyük önem taşır. Bunun yanı sıra konjenital diyafragma hernisi, kritik konjenital kalp hastalığı gibi ileri tetkik ve tedavi gerektiren solunum sıkıntılı bebeklerin, 3. düzey perinatal merkezlerde doğumunun sağlanması için antenatal sevki de mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemdedir. Bu tür olgularda antenatal sevkini mümkün olmadığı durumlarda ise hastanın stabilize edilerek, uygun koşullar sağlandıktan sonra bu merkezlere sevkini sağlanması gerekir (1).

Bu rehberin amacı; solunum sıkıntısı olan term yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısına neden olan hastalıkların ayırıcı tanı, tedavi ve izleminde güncel kanıta dayalı tıbbi bilimsel bilgiler ışığında algoritmik ve standart bir yaklaşım ve uygulama oluşturmaktır.

1.2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Sıklık

Erken yenidoğan döneminde ortaya çıkan solunum sıkıntısının, bebeklerin yaklaşık %7'sinde görülen bir durum olduğu bildirilmektedir (2). Ülkemizde term yenidoğan bebek-

lerde solunum sıkıntısı insidansını ve buna bağlı yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını ortaya koyan ulusal bir veri bulunmamaktadır. Ancak sezaryen doğum oranlarının ülkemizde yüksek olması nedeniyle, bu oranın literatürde belirtilen oranlardan daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

1.2.2. Etiyoloji

Yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısının etiyojisine yönelik çok sayıda risk faktörü içerisinde sezaryen doğum özellikle ülkemizdeki yüksek oranda elektif sezaryen doğum nedeniyle önemli bir risk oluşturmaktadır. Term yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısı ile gebelik yaşı arasında ters orantılı bir ilişki vardır ve gebelik haftası ilerledikçe solunum sıkıntısı insidansı azalmaktadır. Gebelik yaşı 37. haftadaki bir doğumda solunum sıkıntısı gelişme riski, 39-40 haftaya göre 3 kat daha fazladır. Tıbbi endikasyon olmadıkça 39. gebelik haftasından önce sezaryen ile doğumdan kaçınılması önerilmektedir (3, 4).

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısına yol açan çok sayıda neden bulunmakla birlikte, en sık pulmoner nedenlere bağlı solunum sıkıntısı görülmektedir. Tablo 1. 1'de yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısına yol açan nedenler gösterilmiştir (5, 6).

Tablo 1.1. Yenidoğan Bebeklerde Solunum Sıkıntısına Yol Açan Nedenler

Hava yolunu ilgilendiren patolojiler	Burun tıkanıklığı, koanal atrezi, mikrognati, Pierre-Robin sekansı, makroglossi, üst hava yollarında konjenital tıkanıklıklar (laringeal ya da trakeal atrezi), subglottik stenoz, laringeal kist veya web, hava yolunda hemanjiyom ya da papillomlar, laringomalazi, trakeobronkomalazi, trakeo-özefageal fistül, trakeoözefageal halkalar, boyundaki kitlelerin dışarıdan basısı
Akciğere ait patolojiler	Respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, neonatal pnömoni, pnömotoraks, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, plevral efüzyon, pulmoner kanama, bronkopulmoner sekestrasyon, bronkojenik kist, konjenital kistik adenomatöz malformasyon, pulmoner hipoplazi, konjenital lobar amfizem, pulmoner alveolar proteinozis, alveolekapiller displazi, konjenital pulmoner lenfanjiyektazi, surfaktan protein yetersizliği
Kardiyovasküler nedenler	Konjenital kalp hastalıkları, neonatal kardiyomiyopati, perikardiyal efüzyon veya kardiyak tamponad, kardiyak fonksiyonları bozan fetal aritmi, yüksek debili kalp yetmezliği
Toraksa ait nedenler	Pnömomediastinum, göğüs duvarı deformiteleri, kitle, iskelet displazileri, diyafragma hernisi veya paralizisi
Nöromusküler nedenler	Santral sinir sistemi hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati, serebral malformasyonlar, kromozomal anomaliler, ilaçlar, konjenital TORCH enfeksiyonları, menenjit, artrogripozis, konvulziyonla seyreden durumlar, obstruktif hidrosefali, konjenital miyotonik distrofi, neonatal miyastenia gravis, spinal musküler atrofi, spinal kord incinmesi
Diğer nedenler	Sepsis, hipoglisemi, metabolik asidoz, hipotermi, hipertermi, hidrops fetalis, doğumsal metabolik hastalık, hipermagnezemi, hiponatremi, hipernatremi, ağır hemolitik hastalık, anemi, polisitemi

1.3. Tanı

Yenidoğan bebeklerde solunum güçlüğünün aşağıdaki belirtilerinden herhangi birisinin varlığı durumunda, bebekte solunum sıkıntısının var olduğu kabul edilir. Bu belirtiler;

- Takipne (solunum sayısı > 60 /dakika) ve taşikardi (kalp tepe atımı > 160/dakika)
- Siyanoz
- Burun kanadı solunumu
- Apne/dispne

- İneleme
- Göğüs duvarında çekilmeler

Solunum güçlüğü belirtileri yanısıra; kan gazında hipoksi, hiperkarbi ve solunumsal asidoz varlığı ise **solunum yetmezliği** olarak tanımlanır.

Solunum sıkıntısının şiddeti, zaman içindeki ilerlemesi ve tedavi başlama kararını objektif olarak değerlendirmek amacıyla Silverman-Anderson ve Downes skorları kullanılabilir (Tablo 1.2 ve 1. 3). Silverman-Anderson skorunun mortalite ile, Downes Skorunun mortalite yanı sıra arteriyel kan gazı parametreleri ile iyi korelasyonu vardır (7-10).

Tablo 1.2. Silverman Anderson Skoru

Parametre	0	1	2
Üst göğüs hareketi	Eşit	İnspiryumda duraklama	Uyumsuz
İnterkostal çekilme	Yok	Az	Belirgin
Ksifoid çekilme	Yok	Az	Belirgin
Burun kanadı solunumu	Yok	Az	Belirgin
İnleme	Yok	Steteskopla duyulur	Dışarıdan duyulabilir
0-3 puan: Solunum sıkıntısı yok			
4-6 puan: Orta derecede solunum sıkıntısı			
7-10 puan: Ciddi solunum sıkıntısı			

Tablo 1.3. Downes Skoru

Parametre	0	1	2
Siyanoz	Yok	Oda havasında	% 40 FiO2
Çekilme	Yok	Hafif	Ciddi
İnleme	Yok	Steteskopla duyulur	Dışarıdan duyulabilir
Hava girişi	İyi	Azalmış	Zor duyulur
Solunum sayısı	< 60 /dak	60-80/dak	> 80/dak veya apne
≥4 puan: Klinik solunum sıkıntısı			
> 7 puan: Solunum yetmezliği			

1.4. Hasta Yönetimi

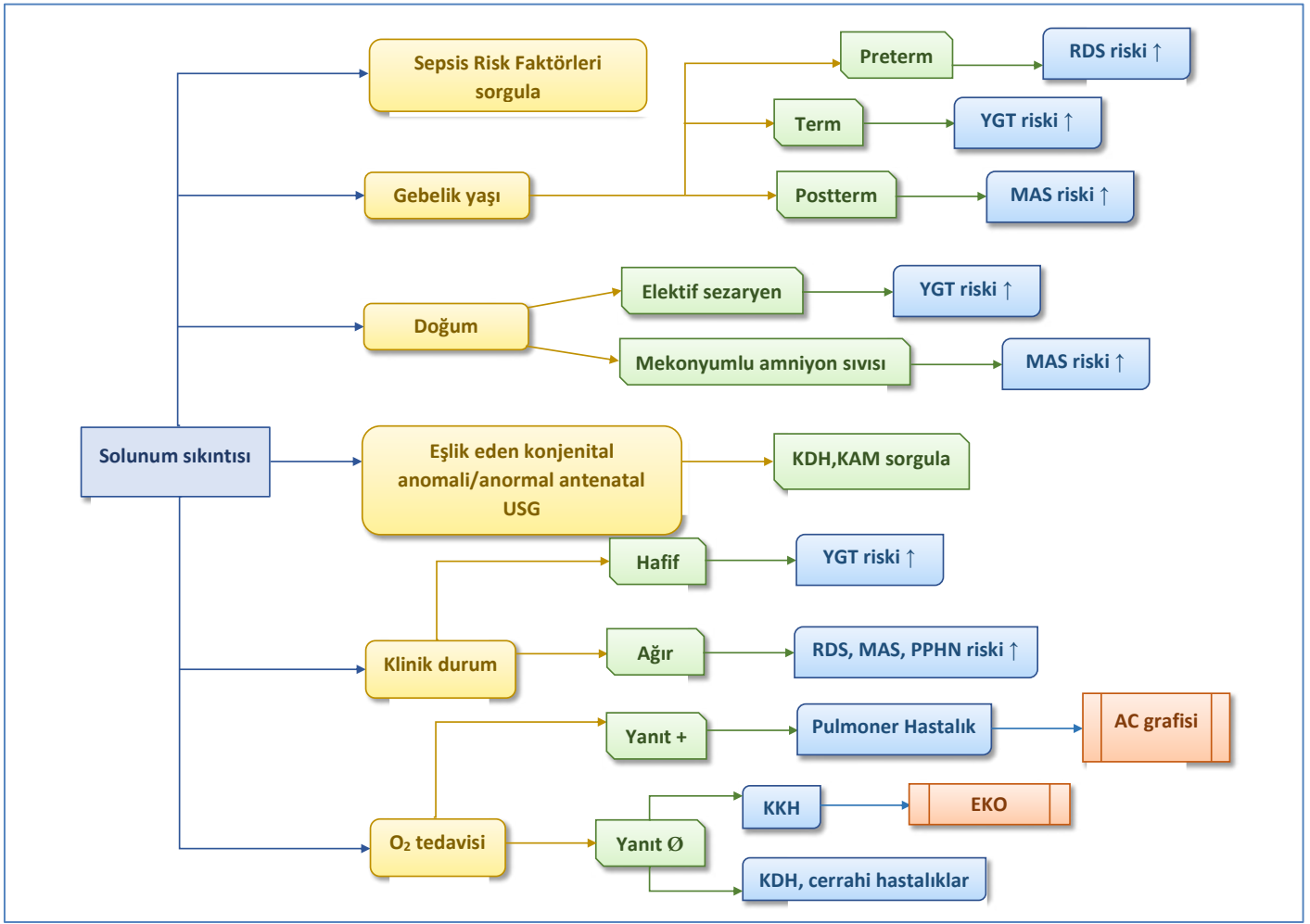
Solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebeklerde sadece klinik bulgulara dayanarak, solunum yolu hastalıklarını solunum dışı hastalıklardan ayırt etmek güçtür. Bu nedenle solunum sıkıntısı belirtileri yanısıra, kan gazı ölçümü ile oksijenlenme ve ventilasyonun değerlendirilmesi, ayrıca akciğer grafisi incelemesi önerilir.

1.4.1. Doğum odasında yaklaşım

Kardiyopulmoner adaptasyonda yetersizliğe bağlı ortaya çıkan solunum sıkıntısı, doğumdan sonra solunum desteği gerektiren yenidoğan bebeklerin %10'unu, ileri canlandırma gerektiren olguların ise %1'ini oluşturur (11). Bu neden-

le her doğumda doğum odasında Neonatal Resusitasyon Programı eğitimi almış bir sağlık personelinin bulunması önerilmektedir (12).

Solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebeğe başlangıç yaklaşımında; dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, antenatal döneme ait risk faktörleri sorgulanmalı ve yaşamı tehdit eden acil girişim gerektiren durumların var olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hastaya yaklaşımda sepsis gelişimine ait risk faktörleri, gebelik yaşı, doğum şekli, eşlik eden konjenital anomali veya antenatal taramada anormal bulgu varlığı sorgulanmalı, ayrıca hastanın klinik durumu ve oksijen tedavisine olan yanıtı göz önüne alınmalıdır. Term bebekte solunum sıkıntısının başlangıç değerlendirmesi ve ayırıcı tanıya yönelik algoritma Şekil 1'de verilmiştir (13).



Şekil 1.1. Solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebekte ayırıcı tanı

EKO: Ekokardiyografi, KDH: Konjenital diyafragma hernisi, KKH: Konjenital kalp hastalığı, MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu, PPHN: Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, RDS: Respiratuvar distres sendromu, YGT: Yenidoğanın geçici takipnesi

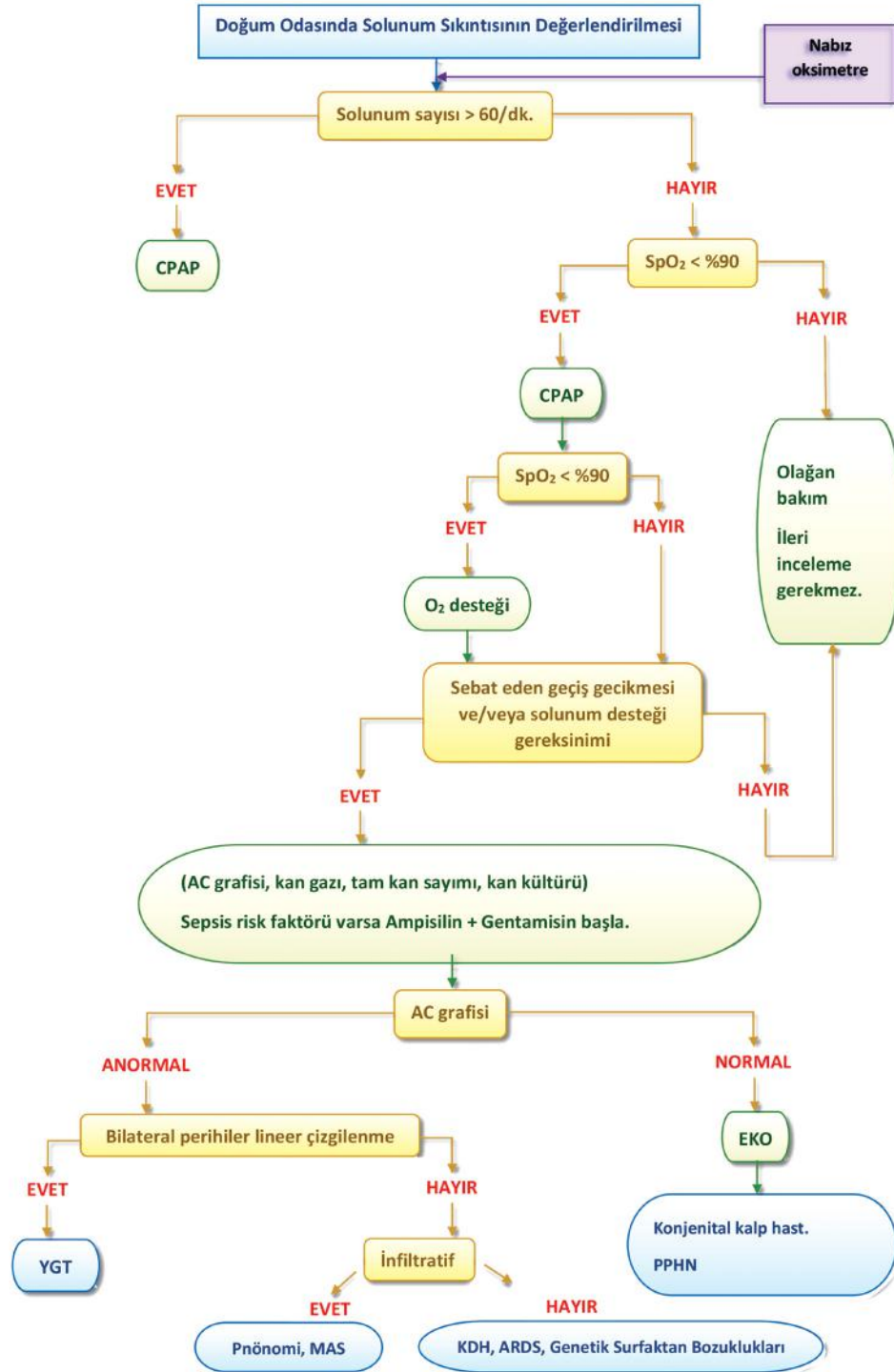
Doğum odasında solunum desteği gereken bebeklerde öncelikle nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) uygulanması önerilir. Hastanın NCPAP ve oksijen tedavisine karşı verdiği yanıt durumuna göre ön tanıların değerlendirilmesine ve başlangıç tedavisine yönelik algoritma Şekil 2’de gösterilmiştir (14).

Doğum odasında ciddi solunum sıkıntısı olan hipoksik bebekler stabilize edilerek yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir. Başka bir üniteye nakledilmesi gereken olguların, ilgili kılavuza uygun bir şekilde nakli sağlanmalıdır (1).

1.4.2. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde başlangıç değerlendirmesi

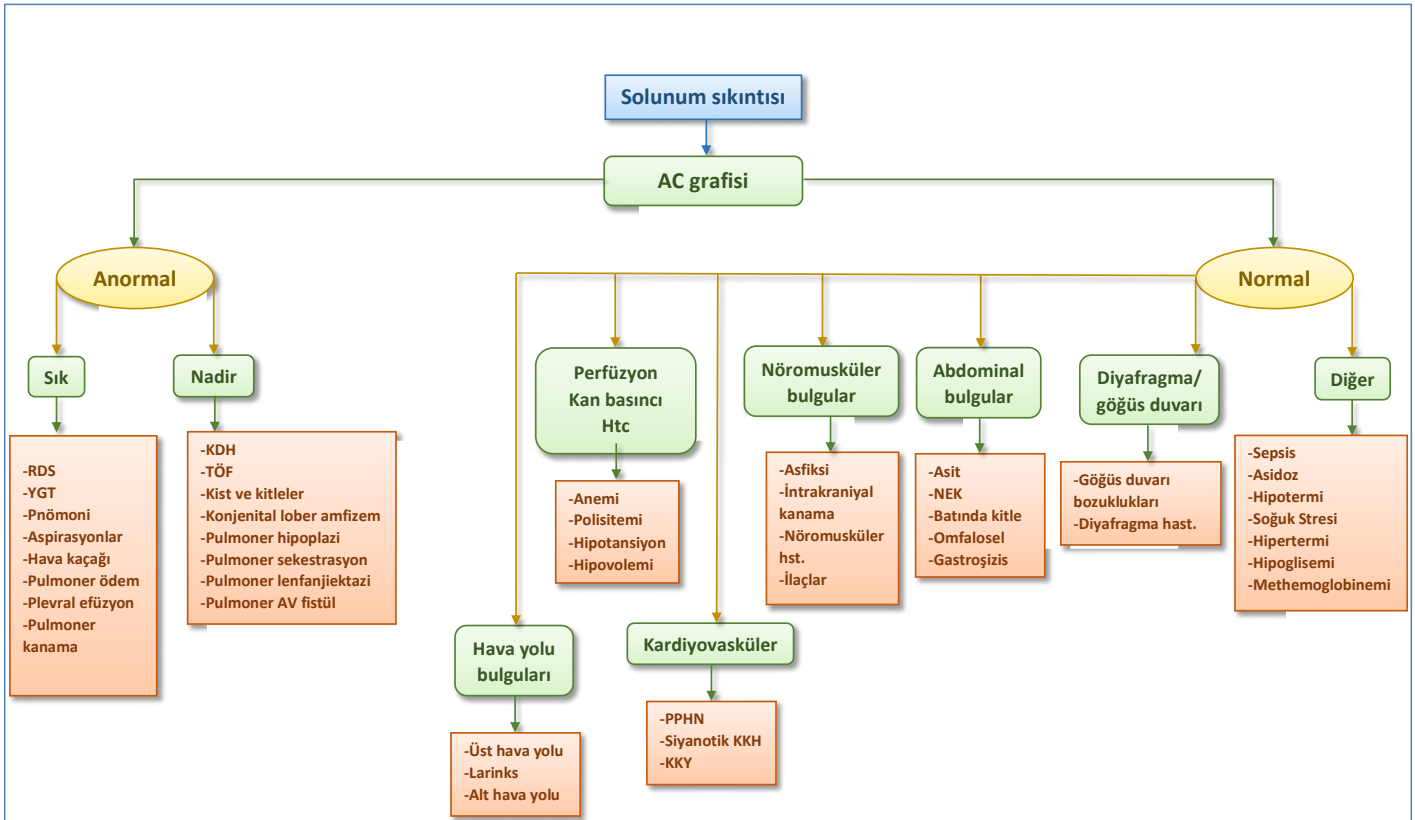
Yenidoğan bebeğin yoğun bakıma kabul edilmesi sırasında, daha önce yapılmadıysa; ayrıntılı öykü alınmalı, fizik

muayene yapılmalı ve akciğer grafisi istenmelidir. Solunum sıkıntısına neden olan durum çoğunlukla pulmoner kökenlidir. Bu nedenle akciğer grafisi ayırıcı tanıda önemli ölçüde yol gösterir. Pulmoner kökenli solunum sıkıntısına yol açan hastalıkların görülme sıklığı göz önüne alınarak ayırıcı tanıya gidilir. Akciğer grafisinde anormal bulgu saptanmayan solunum sıkıntısı olan bebeklerde ise solunum sıkıntısına neden olan diğer nedenlerin değerlendirilmesi gereklidir (15) (Şekil 3). Tedavi yaklaşımı birbirinden oldukça farklı olan çok sayıda hastalık bu grupta yer aldığından, ayırıcı tanı önem kazanmaktadır.



Şekil 1.2. Solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebeğe doğum odasında yaklaşım

AC: Akciğer, ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, EKO: Ekokardiyografi, KDH: Konjenital diyafragma hernisi, MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu, PPHN: Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, SpO₂: Oksijen saturasyonu YGT: Yenidoğanın geçici takipnesi



Şekil 1.3. Solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebekte akciğer grafisi bulgularına göre ayırıcı tanı

AV fistül: Arteriyovenöz fistül, KDH: Konjenital diyafragma hernisi, KKH: Konjenital kalp hastalığı KKY: Konjestif kalp yetmezliği, NEK: Nekrotizan enterokolit, PPHN: Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, RDS: Respiratuvar distres sendromu, TÖF: Trakeoözofageal fistül, YGT: Yenidoğanın geçici takipnesi

1.5. Kaynaklar

1. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Bebeğin Güvenli Nakli Rehberi, 2018.
2. Kumar A, Bhat B. Epidemiology of respiratory distress of newborns. Indian Journal of Pediatrics 1996; 63: 93-8.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. Obstetrics & Gynecology. 2013;121(4):911-5.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 559: cesarean delivery on maternal request. Obstetrics & Gynecology. 2013;121(4):904-7.
5. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: A practical approach to its diagnosis and management. Pediatr Clin North Am 2015; 62: 453-69.
6. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. Am Fam Physician 2015; 92: 994-1002.
7. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. Pediatrics 1956; 17: 1-10.
8. Downes JJ, Vidyasagar D, Boggs TR Jr, Morrow GM 3rd. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid-base and blood-gas correlations. Clin Pediatr (Phila) 1970; 9 (6): 325-31.
9. Hedstrom AB, Gove NE, Mayock DE, Batra M. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO2 and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. J Perinatol 2018; 38: 505-511.
10. Rusmawati A, Haksari EL, Naning R. Downes score as a clinical assessment for hypoxemia in neonates with respiratory distress. Paediatr Indones 2008; 48: 342-5.
11. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2015;132(suppl 1): S204-S241.
12. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016.
13. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. Paediatr Respir Rev. 2013 Mar;14(1):29-36.
14. Martin R. Overview of neonatal respiratory distress: Disorders of transition. In: UpToDate, Garcia-Prats JA (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on February 17, 2020)
15. Ahlfeld SK. Respiratory tract disorders. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 21 Kliegman R, St Gene JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM (eds). Philadelphia, PA. Elsevier, 2020. Pp 929-949.

2. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ

2.1. Tanım

Doğumdan önce bebeği intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişe hazırlamak için birçok değişiklik gerçekleşmektedir. Fetal akciğer sıvısının temizlenmesi de bunlardan biridir. Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) fetal alveolar sıvının geç rezorpsiyonu nedeniyle gelişen pulmoner ödemle karakterize, genellikle doğumdan kısa bir süre sonra başlayan, her gestasyonel yaşta bebekte görülebilen, çoğu zaman benign ve kendi kendini sınırlayan bir parankimal akciğer hastalığıdır.

2.2. Sıklık

Yenidoğanın geçici takipnesi en sık görülen neonatal solunum sıkıntısı nedenlerinden biridir. Doğum sonrası solunum sıkıntılarının %40'ını oluşturur. Sıklığı 33-34. gestasyonel hafta arasında doğan bebeklerde %10, 35-36. gestasyonel haftalar arasında doğanlarda %5, term bebeklerde ise %1'den azdır (1-3).

2.3. Fetal Akciğer Sıvısının Fizyolojisi

Intrauterin altıncı haftadan itibaren, fetal akciğer epiteli 2 ml/kg/saat hızında alveolar sıvı üretmeye başlar, bu miktar gebeliğin sonunda 5 ml/kg/saat hızına ulaşır (4). Bu sıvı normal akciğer gelişimi için önemlidir ve amniyotik sıvının da hacmine katkıda bulunur. Spontan vajinal doğumun başlangıcından birkaç gün önce bu sıvının üretimi azalır (5). Doğum eyleminin başlangıcıyla birlikte,

epinefrin gibi maternal hormonlar ve glukokortikoidler amilorid-duyarlı epitelyal sodyum (ENaC) kanallarının aktivasyonunu uyararak fetal akciğerde alveolar sıvının geri emilmesini sağlar (4).

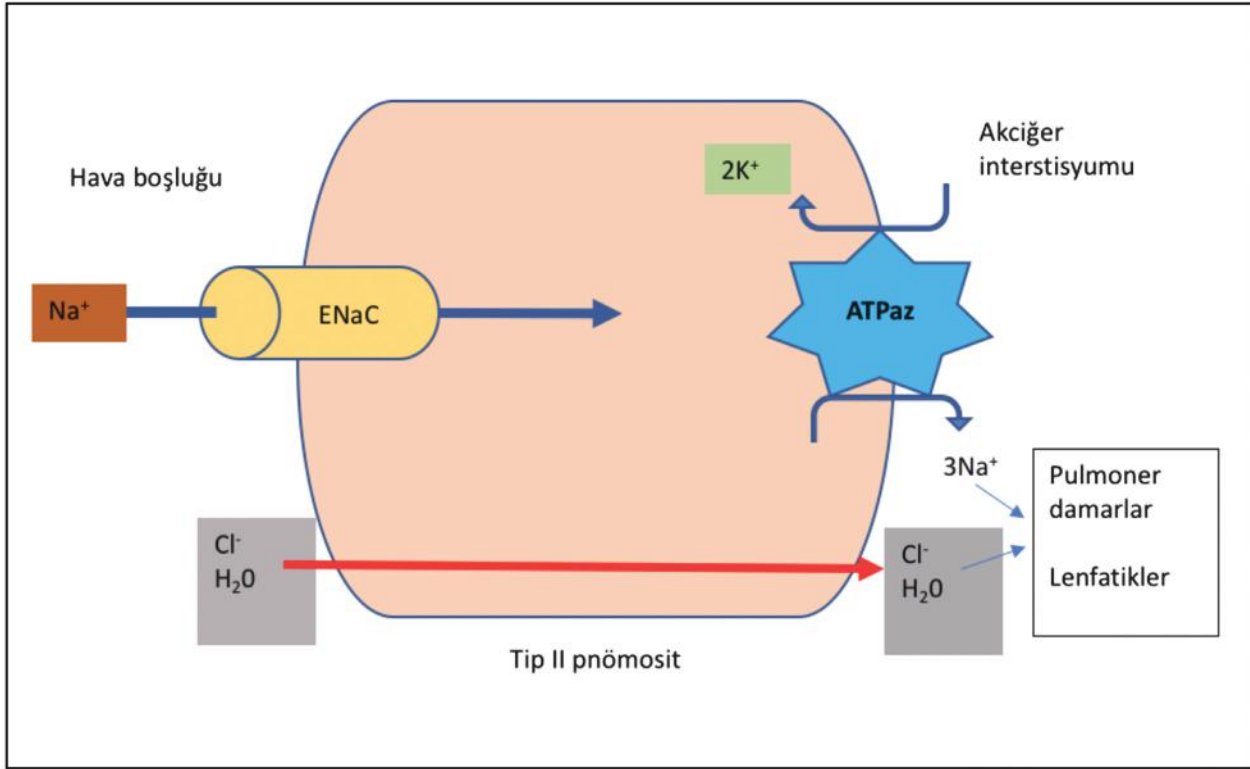
2.4. Patofizyoloji

Akciğerlerdeki sıvının rezorpsiyonundaki gecikmenin YGT'ndeki asıl mekanizma olduğu düşünülmektedir. Akciğerdeki bu sıvı gaz değişimini inhibe eder ve solunum iş yükünün artmasına neden olur. Bunu kompanse etmek için takipne gelişir. Alveollerin ventilasyonu daha da bozulursa hipoksiye yol açar. Patofizyolojide şu faktörler yer alır:

2.4.1. Havayollarında artmış sıvı volümü

2.4.1.1. İnaktive/immatür amilorid duyarlı sodyum kanalları

- Doğum eylemi sırasında fetal katekolaminler (adrenalin, glukokortikoidler) salınır ve akciğer aktif klor ve sıvı sekrete eden fazdan aktif sodyum (Na) abzorbe eden faza geçer. Fetal akciğer sıvısının emilimi alveolar tip II pnömositlerin apikal membranında bulunan ENaC proteinlerinden sodyumun pasif geçişiyle başlar. Sodyum tip II hücrelere girdikten sonra bazolateral sodyum-potasyum (Na⁺/K⁺) ATPase pompası aracılığı ile aktif şekilde pulmoner intertisyuma taşınır. Bu durumun yarattığı ozmotik basınç farkı nedeniyle klor ve su da sodyumu



Şekil 2.1. Fetal akciğer sıvısının temizlenme mekanizması

takip ederek pulmoner dolaşım ve lenfatiklerle emilir (Şekil 2. 1) (6). Bu mekanizma ile fetal akciğer sıvısının çoğu temizlenmektedir. Starling kuvvetleri ve doğum kanalında göğüs kafesinin sıkışması ise minimal sıvı emilimi sağlamaktadır (7).

- Na kanalları doğum sırasında aktive olmazsa, akciğer sıvısı emilemez ve doğumdan sonra solunum fonksiyonlarının azalmasına yol açar. Doğum eylemi sırasında strese bağlı katekolamin salınımı olmayacağı için elektif sezaryen ile doğan bebeklerde YGT riski daha fazladır.
- Hava boşlukları, interstisyum ve kan damarlarındaki onkotik basınç farkı nedeniyle doğumdan sonra da alveolar sıvının pasif rezorpsiyonu devam eder. Apikal membrandan su transportunun büyük bir kısmının aquaporin 5 kanalları aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (8).

2.4.1.2. Uterus kontraksiyonları

- Elektif sezaryen ile doğumlarda uterus kontraksiyonları ile oluşan yüksek transpulmoner basıncın olmaması nedeniyle akciğer sıvısı trakeadan dışarı çıkamaz.
- Sezaryen veya makat doğumlarda da baş doğum kanalına girince oluşan intraabdominal basıncı arttıran, diafragmayı kaldıran, transpulmoner basıncı arttıran ve akciğer sıvısının burun ve ağızdan çıkmasını sağlayan

fetal boyun fleksiyon hareketi gerçekleşmez. Tüm bu mekanizmalar havayolunda kalan sıvının fazla olmasına neden olur.

2.4.2. Pulmoner immatürite

- Sürfaktan fonksiyonunun azalmasının da YGT'nin patofizyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (9, 10).

2.4.3. Genetik predispozisyon

- β -adrenerjik cevapsızlığa genetik yatkınlık, β -adrenerjik reseptör (ADRB) kodlayan genlerde polimorfizm, β 1 Gly- 49 ve ADRB2 geninde TACC haplotipi homozigotitesi ve artmış asimetrik dimetilarginin konsantrasyonunun YGT'de rol oynadığı belirtilmiştir (11, 12).

2.5. Risk Faktörleri

2.6. Klinik Bulgular

- Genellikle YGT semptomlarının başlangıcı **doğum sırasında ve doğumdan sonraki iki saat içinde** başlar. Doğumdan sonraki ilk birkaç saat içerisinde takipne, retraksiyon ve inleme gibi semptomlarla ve oksijen ihtiyacıyla prezente olur.

Tablo 2.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesinde Risk Faktörleri (13-18)

<ul style="list-style-type: none">• Sezaryen ile doğum• Erkek cinsiyet• Annede astım öyküsü• Makrozomi (>4500 g)• Çoğul gebelik• Uzamış doğum eylemi• Amniyon sıvısında (-) fosfatidilgliserol• Perinatal asfiksi• Anneye sıvı yüklenmesi• Makat doğum• Maternal diyabet• Maternal obezite	<ul style="list-style-type: none">• Annede ilaç bağımlılığı (öz. narkotikler)• β-mimetik ilaçlar• Hızlı vajinal doğum• Kentsel yaşam• İlk doğum• İnfertilite tedavisi öyküsü• Vakum/forseps ile doğum• Düşük (<7) apgar skoru• Prematür membran ruptürünün olmaması• Bebekte hipotiroidizm• Maternal epilepsi
--	---

- Birçok bebekte doğumdan sonra birkaç saat süren kısa süreli takipne görülebilir, bu dönem "**gecikmiş geçiş dönemi**" olarak adlandırılır. Bu durum gecikmiş fetal akciğer sıvı temizlenmesinin bir spektrumu olabilir ancak YGT daha uzun ve ağır seyreder.
- Doğum salonunda takipneye yaklaşım Şekil 1. 2'de gösterilmiştir.
- Eğer solunum sıkıntısı bulguları artıyorsa, FiO_2 ihtiyacı 0.4'ün üzerine çıktıysa, anormal akciğer grafisi bulguları varsa ya da bunlar olmasa da iki saat geçmesine karşın bebek düzelmeyorsa yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır (19).
- Yenidoğanın geçici takipnesine bağlı takipne genellikle 72 saate kadar düzeler. Eğer YGT'de solunum sıkıntısı bulguları 72 saatten daha uzun sürdüyse, diğer olası tanımlar mutlaka araştırılmalıdır (20).
- Hiperinflasyona bağlı fıçık şeklinde göğüs görülebilir. Karaciğer ve dalağı aşağı iterek palpe edilmelerine yol açabilir.
- Siyanoz eşlik edebilir, oksijen desteğine ihtiyaç duyabilir ancak FiO_2 ihtiyacı %40'ın üzerine çıkmaz. Kan basıncı genellikle normaldir, ancak semptomlar arttığı zaman etkilenebilir.
- Nadiren YGT tanısı almış bazı bebeklerde ağır hipoksi gelişebilir ve yüksek oranda (>%60) oksijen ihtiyacı olabilir. Emilemeyen akciğer sıvısına bağlı olarak artan pulmoner vasküler direnç nedeniyle duktus veya foramen

ovale aracılığı ile sağdan sola şanta yol açan pulmoner hipertansiyon saptanabilir. Nadiren hava kaçakları görülebilir.

Öneriler

- Birçok bebekte doğumdan sonra birkaç saat süren kısa süreli takipne görülebilir, ilk 4-6 saatte düzelen bu dönem "**gecikmiş geçiş dönemi**" olarak adlandırılır. Bu durum gecikmiş fetal akciğer sıvı temizlenmesinin bir spektrumu olabilir ancak YGT daha uzun ve ağır seyreder.
- Eğer solunum sıkıntısı bulguları artıyorsa, FiO_2 ihtiyacı 0.4'ün üzerine çıktıysa, anormal akciğer grafisi bulguları varsa ya da bunlar olmasa da iki saat geçmesine karşın bebek düzelmeyorsa yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır.
- Eğer YGT'de solunum sıkıntısı bulguları 72 saatten daha uzun sürdüyse, diğer olası tanımlar mutlaka araştırılmalıdır.

2.7. Tanı

Yenidoğanın geçici takipnesi klinik ve radyolojik bulgulara dayalı bir tanıdır. Sıklıkla respiratuvar distres sendromu (RDS), pnömoni, pnömotoraks gibi diğer tanımlar ekarte edilerek YGT tanısı konulur. Eğer semptomlar 72 saatten daha uzun sürdüyse, diğer olası tanımlar mutlaka araştırılmalıdır. Semptomlar tamamen düzelmeden YGT tanısı kesinleştirilemez.

2.8. Laboratuvar İncelemeleri

2.8.1. Prenatal testler

- **Matür lesitin/sfingomyelin oranı ve fosfatidilkolinin** amniyon sıvısında bulunması RDS tanısını dışlar. Bu test artık kullanılmamaktadır.
- **Fetal akciğerin USG ile analizi:** Fetal akciğer matüritesini tahmin edilmesine yardımcı olur. Solunumsal morbiditeleri (RDS veya YGT) %74- 86.5 oranda doğru tahmin eder (17, 21, 22).

2.8.2. Doğum sırasında amniyotik sıvı örnekleme

- Amniyon sıvısında lamellar cisim sayımı YGT riskini tahmin etmede faydalı olabilir. Miktar kontrol grubundan düşük, RDS'den yüksektir (9, 10). Ancak pratik uygulamada yeri yoktur.

2.8.3. Postnatal testler

- Arteriyel/kapiller kan gazı ölçümünde genellikle takipneye bağlı hipokapni ve uzamış durumlarda respiratuvar asidozla sonuçlanan hafif hiperkapni görülebilir.
- Nabız oksimetre yakın takip edilmelidir.
- Tam kan sayımı enfeksiyon ve polisitemiyi ekarte etmek için yapılmalıdır.
- Sepsis belirteçleri ayırıcı tanı için mutlaka bakılmalıdır.
- İskemi modifiye albümin, plazma endotelin-1 ve serum atrial natriüretik peptid düzeyleri tanıya yardımcı olmak açısından bakılabilir. Rutin olarak kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur (23-25).

2.9. Radyolojik İncelemeler

- **Akciğer grafisindeki** havalanmanın artması, diyafragmanın düzleşmesi, hilustan başlayan belirgin vasküler görünüm gibi karakteristik bulgular tanıyı destekler. İnterlobar fissürlerde sıvı görülebilir, plevral effüzyon olabilir. Bulgular genellikle iki gün içerisinde normale döner ancak perihilar vasküler bulguların tamamen düzelmesi 3-7 günü bulabilir (26).
- **Akciğer ultrasonografisi (USG)** YGT tanısında doğru ve güvenilir bir tanısal araçtır, imkanlar dahilinde uygulanabilir. Ultrasonografi bulguları olarak konsolidasyon olmadan düzenli plevral çizgi, çift akciğer noktası, pulmoner ödem, beyaz akciğer görüntüsü, plevral efüzyon veya kompakt B çizgileri görülebilir (22, 27-29).

2.10. Ayırıcı Tanı

- Yenidoğanın geçici takipnesi geçici ve benign bir durumdur, tanısı genellikle retrospektif olarak solunum sıkıntısı yapan diğer durumlar dışlanarak konulur:

- Özellikle 24 saatten uzun süren durumlarda pnömoni veya sepsis akla gelmelidir.
- Klinik şüphe olması durumunda konjenital kalp hastalığını ekarte etmek için ekokardiyografi yapılmalıdır.
- Yüksek oksijen konsantrasyonuna veya mekanik ventilasyona ihtiyacı olan bebeklerde tek başına YGT olma ihtimali yoktur; respiratuvar distres sendromu, pulmoner hipertansiyon, patent duktus arteriosus gibi hastalıklar eşlik edebilir.
- Preterm bebeklerde YGT, RDS'yle beraber olabilir ancak RDS olan bebeklerde karakteristik akciğer grafisi bulguları ve daha fazla solunum desteği ihtiyacı vardır.
- Metabolik hastalıklar, konjenital diyafragma hernisi, kistik adenomatoid malformasyon gibi konjenital malformasyonlar uzun süren solunum sıkıntısında akılda tutulmalıdır.

2.11. Yaklaşım

2.11.1. Önleme

- **Sezaryen doğumlar kısıtlanmalı ve 39. gebelik haftasından önce tıbbi endikasyonu olmayan vajinal veya sezaryen doğumdan kaçınılmalıdır** (30, 31).
- Elektif sezaryen ile doğacak term bebeklere antenatal steroid uygulanması ile YGT riskinin azaldığı gösterilmiştir (YGT riski %4'ten %2.1'e düşmüştür) ancak henüz yeterli çalışma olmadığı için rutin olarak önerilmemektedir (17, 32).
- Spinal anestezi genel anesteziye tercih edilebilir (33).

Öneriler

- 39. Gebelik haftasından önce medikal endikasyonu olmayan vajinal veya sezaryen doğumdan kaçınılmalıdır (Kanıt düzeyi 1++, Öneri Düzeyi A).
- Elektif sezaryen ile doğacak term bebeklere antenatal steroid uygulanması ile YGT riskinin azaldığı gösterilmiştir ancak henüz yeterli çalışma olmadığı için önerilmemektedir (Kanıt düzeyi 2+, Öneri düzeyi C).

2.11.2. Tedavi

- Doğumdan sonra solunum sıkıntısı bulguları artıyorsa, FiO₂ ihtiyacı 0.4'ün üzerine çıktıysa, anormal akciğer grafisi bulguları varsa ya da bunlar olmasa da iki saat geçmesine karşın bebek düzelmeyorsa yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır.
- Benign, kendi kendine düzelen bir durum olduğu için genellikle destek tedavisi yeterlidir.

- Yoğun bakım takibinde kardiyopulmoner monitorizasyon yapılmalı, çevre ısısı korunmalı, intravenöz damar yolu açılmalı, kan glukoz kontrolü ve sepsis için gözlem yapılmalıdır.

2.11.3. Solunum desteği

- Oksijen saturasyonunun >%90 olması için titre edilerek oksijen verilebilir. Nadiren >%30 oksijen ihtiyacı olur. Eğer daha fazla oksijen ihtiyacı olursa veya solunum iş yükü arttıysa nazal CPAP uygulanmalıdır (17).
- Eğer 0.4'ten daha fazla FiO₂ ihtiyacı veya entübasyon ihtiyacı varsa YGT dışında başka bir solunum problemi olma ihtimali yüksektir, ileri araştırma gereklidir.

2.11.4. Beslenme

- Uygun çevre ısısının ayarlanması ve yeterli beslenmenin sağlanması YGT takibinde önemli noktalaradır.
- Solunum sayısı >60-80/dk olduğunda veya solunum iş yükü arttığında oral beslenme yapılamaz, bu durumda orogastrik sonda ile beslenme yapılmalı veya intravenöz sıvı tedavisi başlanmalıdır. Solunum sayısı >80/dk olursa enteral beslenme kesilmeli, intravenöz sıvı tedavisi başlanmalıdır (17).

2.11.5. Sıvı Kısıtlaması

- Geç preterm ve term bebeklerde sıvı kısıtlaması ile YGT'de solunum destek süresinin kısaltıldığı gösterilmiştir (34, 35). Bu nedenle YGT ile yoğun bakıma yatışı yapılan bebeklerde kısıtlı sıvı başlanması önerilir (Kaynak: TND Sıvı elektrolit rehberi). Tartı ve idrar çıkışı yakın izlenerek sıvı kaybının fizyolojik sınırdaki tutulması sağlanmalıdır.

2.11.6. Antibiyotik

- Antibiyotik tedavisi YGT'de tartışmalıdır (17). Risk faktörü olan, sepsisi düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalara antibiyotik başlanabilir.
- Yenidoğanın geçici takipnesinde rutin antibiyotik önerilmez.

2.11.7. Medikal tedaviler

- Yenidoğanın geçici takipnesi tedavisinde ilaçların kullanımını destekleyen güçlü sonuçlar yoktur.
- **Diüretik tedavisi, inhale rasemik epinefrin, inhale β_2 agonist, inhale kortikosteroidler ve dopamin** YGT tedavisinde önerilmez (36-45).

Yenidoğanın Geçici Takipnesi	
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> • Hayatın ilk iki saatinde takipne ve diğer solunum sıkıntısı bulgularının başlaması • Genellikle hipoksi ve siyanoz eşlik etmez • Semptomlar birkaç gün sürebilir
Patofizyoloji	<ul style="list-style-type: none"> • Doğumdan sonra rezidüel akciğer sıvısı bulunması
Risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Prematürite, sezaryen ile doğum, erkek cinsiyet, maternal astım, makrozomi, çoğul gebelik, maternal diyabet (Tablo 2.1).
Akciğer grafisi	<ul style="list-style-type: none"> • Havalanma artışı • Diyafragmanın düzleşmesi • Hilustan başlayan belirgin vasküler görünüm • İnterlobar fissürlerde sıvı
Tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Solunum destek tedavisi • O₂ desteği, noninvazif mekanik ventilasyon desteği • Sıvı kısıtlaması düşünülebilir • Diüretik tedavisi, inhale rasemik epinefrin, inhale β_2 agonist ve inhale kortikosteroid faydasız • Rutin antibiyotik önerilmez
Prognoz	<ul style="list-style-type: none"> • İyi
Önlem	<ul style="list-style-type: none"> • Elektif sezaryenden kaçın • 39. gebelik haftasından önce medikal endikasyonu olmayan doğumdan kaçınılmalıdır • Sezaryen uygulanacaksa spinal anesteziyi tercih et

2.12. Prognoz

- Genel olarak YGT'nin prognozu iyidir. Hastalığın çoğunun semptomları 48 saat içinde geriler. Nadiren takipne bir veya birkaç hafta sürebilir (19).
- Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan bebeklerde çocukluk çağında astım gelişme riski artmıştır (18, 46). Astım ve YGT ilişkisi özellikle erkek bebeklerde daha güçlü bulunmuştur. Yenidoğanın geçici takipnesinin astıma genetik yatkınlığı gösteren yetersiz pulmoner fonksiyonların belirteci olabileceği öne sürülmüştür (18).
- Komplikasyon olarak solunum sıkıntısının artışı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, hava kaçağı sendromları, pulmoner hipertansiyon görülebilir.

2.13. Kaynaklar

1. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
2. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr*. 1998;87(12):1261-8.
3. Morrison 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(2):101-6.
4. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Rev*. 2008;29(11):e59-65.
5. McCray PB, Jr., Bettencourt JD, Bastacky J. Developing bronchopulmonary epithelium of the human fetus secretes fluid. *Am J Physiol*. 1992;262(3 Pt 1):L270-9.
6. Matalon S, Bartoszewski R, Collawn JF. Role of epithelial sodium channels in the regulation of lung fluid homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(11):L1229-38.
7. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):34-43.
8. Guillot L, Epaud R, Thouvenin G, Jonard L, Mohsni A, Couderc R, et al. New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease. *J Med Genet*. 2009;46(7):490-4.
9. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr*. 2011;159(5):750-4.
10. Estorgato GR, Fiori HH, da Silva Ribeiro MA, de Paula D, Garcia PC, Mattiello R, et al. Surfactant deficiency in full-term newborns with transient tachypnea delivered by elective C-section. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(6):596-600.
11. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms in the beta-adrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Paediatr*. 2008;97(10):1346-50.
12. Isik DU, Bas AY, Demirel N, Kavurt S, Aydemir O, Kavurt AV, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in severe transient tachypnea of the newborn. *J Perinatol*. 2016;36(6):459-62.
13. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J*. 1999;14(1):155-9.
14. Nogee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):973-81.
15. Kolas T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Oian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1538-43.
16. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol*. 2008;25(2):75-8.
17. Gomella T.L. EFG, Bany-Mohammed F. Transient Tachypnea of Newborn. In: Gomella TL, editor. *Gomella's Neonatology*. Eighth Edition ed: McGraw-Hill Education; 2020. p. 1107-14.
18. Birnkrant DJ, Picone C, Markowitz W, El Khwad M, Shen WH, Tafari N. Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):978-84.
19. Eunice Hagen AC, Cheryl Lew. Transient tachypnea of the newborn. *NeoReviews*. 2017;18:141-8.
20. Kasap B, Duman N, Ozer E, Tatli M, Kumral A, Ozkan H. Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatr Int*. 2008;50(1):81-4.
21. Bonet-Carne E, Palacio M, Cobo T, Perez-Moreno A, Lopez M, Piraquive JP, et al. Quantitative ultrasound texture analysis of fetal lungs to predict neonatal respiratory morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):427-33.
22. Palacio M, Bonet-Carne E, Cobo T, Perez-Moreno A, Sabria J, Richter J, et al. Prediction of neonatal respiratory morbidity by quantitative ultrasound lung texture analysis: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):196 e1- e14.
23. Oztekin O, Kalay S, Tayman C, Namuslu M, Celik HT. Levels of ischemia-modified albumin in transient tachypnea of the newborn. *Am J Perinatol*. 2015;30(2):193-8.
24. Kuo CY, Chou YH, Lien R, Yang PH. Study of plasma endothelin-1 concentrations in Taiwanese neonates with respiratory distress. *Chang Gung Med J*. 2001;24(4):239-44.
25. Onal EE, Dilmen U, Adam B, Turkyilmaz C, Uysal FK, Oguz D. Serum atrial natriuretic peptide levels in infants with transient tachypnea of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17(2):145-9.
26. Cleveland RH. A radiologic update on medical diseases of the newborn chest. *Pediatr Radiol*. 1995;25(8):631-7.
27. Sharma D, Farahbakhsh N. Role of chest ultrasound in neonatal lung disease: a review of current evidences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):310-6.
28. Liu J, Chen XX, Li XW, Chen SW, Wang Y, Fu W. Lung Ultrasonography to Diagnose Transient Tachypnea of the Newborn. *Chest*. 2016;149(5):1269-75.
29. Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J, De Luca D, Corsini I, Shankar-Aguilera S, et al. A Multicenter Lung Ultrasound Study on Transient Tachypnea of the Neonate. *Neonatology*. 2019;115(3):263-8.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(4):911-5.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 559: cesarean delivery on maternal request. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(4):904-7.

32. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD006614.
33. Ozden Omaygenc D, Dogu T, Omaygenc MO, Ozmen F, Albayrak MD, Babur Guler G, et al. Type of anesthesia affects neonatal wellbeing and frequency of transient tachypnea in elective cesarean sections. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(5):568-72.
34. Stroustrup A, Trasande L, Holzman IR. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr.* 2012;160(1):38-43 e1.
35. Dehdashtian M, Aramesh MR, Melekian A, Aletayeb MH, Ghaemmaghami A. Restricted versus Standard Maintenance Fluid Volume in Management of Transient Tachypnea of Newborn: A Clinical Trial. *Iran J Pediatr.* 2014;24(5):575-80.
36. Kassab M, Khriesat WM, Anabrees J. Diuretics for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):CD003064.
37. Wiswell TE, Rawlings JS, Smith FR, Goo ED. Effect of furosemide on the clinical course of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics.* 1985;75(5):908-10.
38. Kassab M, Khriesat WM, Bawadi H, Anabrees J. Furosemide for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD003064.
39. Kao B, Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Perinatol.* 2008;28(3):205-10.
40. Armangil D, Yurdakok M, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr.* 2011;159(3):398-403 e1.
41. Kim MJ, Yoo JH, Jung JA, Byun SY. The effects of inhaled albuterol in transient tachypnea of the newborn. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(2):126-30.
42. Moresco L, Bruschetti M, Cohen A, Gaiero A, Calevo MG. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD011878.
43. Moresco L, Calevo MG, Baldi F, Cohen A, Bruschetti M. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD011877.
44. Vaisbourd Y, Abu-Raya B, Zangen S, Arnon S, Riskin A, Shoris I, et al. Inhaled corticosteroids in transient tachypnea of the newborn: A randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(8):1043-50.
45. Guzoglu N, Uras N, Aksoy HT, Eras Z, Oguz SS, Dilmen U. Dopamine treatment does not need speed recovery of newborns from transient tachypnea. *J Perinat Med.* 2016;44(4):477-80.
46. Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma.* 1996;33(4):255-64.

3. NEONATAL PNÖMONİLER

3.1. Giriş

Pnömoni akciğerin enflamatuvar sürecidir. Yenidoğan enfeksiyonlarında önemli bir yer tutar ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1, 2).

3.2. Patogenez

3.3. Patoloji

Bakteriyal pnömoni plevrada enflamasyon, bronkopulmoner yapılarda infiltrasyon veya destrüksiyon, alveol, bronş ve bronşoller içerisinde lökosit ve fibrin eksüda birikimi ile karakterizedir (7). Virüsler ise çoğunlukla interstisyel pnömoniye yol açar.

Tablo 3.1. Pnömonilerin Başlangıç Zamanına ve Kazanılma Yoluna Göre Sınıflandırılması (2-6)

Neonatal pnömonilerin sınıflandırılması			
	Sınıflama	Semptomların başlama zamanı	Bulaş yolu
Başlangıç zamanına göre	Erken başlangıçlı pnömoni	İlk üç günde	<ul style="list-style-type: none">• Enfekte amniyotik sıvının intrauterin aspirasyonu• Anneden fetusa mikroorganizmaların transplasental geçişi• Doğum sırasında/ doğumdan sonra enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu
	Geç başlangıçlı pnömoni	> 3. gün	<ul style="list-style-type: none">• Sağlık bakımı ilişkili pnömoni• Toplum kaynaklı pnömoni

3.4. Risk Faktörleri

Tablo 3.2. Neonatal Pnömoni Risk Faktörleri (3, 6)

Erken başlangıçlı pnömonide risk faktörleri	Geç başlangıçlı pnömoni veya ventilatör ilişkili pnömonide risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Uzamış membran ruptürü (>18 saat)• Koryoamniyonit• Prematürite• Düşük doğum ağırlığı• Fetal taşikardi• Annede intrapartum ateş• Düşük sosyoekonomik durum• Erkek cinsiyet• Galaktozemi (gram negatif mikroorganizmalarla enfeksiyona yatkınlık)	<ul style="list-style-type: none">• Mekanik ventilasyon• Havayolu anomalileri (koanal atrezi, trakeoözefageal fistül, kistik adenomatoid malformasyon, vb)• Altta yatan hastalık• Uzamış hastane yatışı• Gastrointestinal içeriğin aspirasyonuna neden olan nörolojik bozukluklar• Önceki kan dolaşımı enfeksiyonu• Düşük hemşire/hasta oranı• Hava filtrasyonunda yetersizlik• Sık aspirasyon (>8 kez/gün)• Entübasyon sırasında sedasyon

3.5. Etiyoloji

Tablo 3.3. Neonatal Pnömoni Etkenleri

Erken başlangıçlı pnömoni	Geç başlangıçlı pnömoni
Bakteriyel <ul style="list-style-type: none">• Grup B streptokok (gelişmiş ülkelerde en sık etken)• Escherichia coli• Klebsiella türleri• Staphylococcus aureus• Streptococcus pneumonia• Listeria monocytogenes• Mycobacterium tuberculosis• Ureaplasma urealyticum	Bakteriyel <ul style="list-style-type: none">• Gram pozitif mikroorganizmalar (en sık etken)<ul style="list-style-type: none">• S. pyogenes• S. aureus• S. pneumonia• Gram negatif mikroorganizmalar<ul style="list-style-type: none">• Klebsiella türleri• E. coli• Serratia marcescens• Enterobacter cloacae• Pseudomonas aeruginosa
Viral <ul style="list-style-type: none">• Herpes simplex virüs (en sık viral etken)• Adenovirüs• Enterovirüs• Rubella• Sitomegalovirüs	Viral <ul style="list-style-type: none">• Adenovirüs• Parainfluenza• Rinovirüs• Enterovirüs• İnfluenza• Respiratuvar sinsityal virüs
Fungal <ul style="list-style-type: none">• Candida türleri	Fungal <ul style="list-style-type: none">• Candida türleri• Aspergillus
Diğer patojenler <ul style="list-style-type: none">• Toksoplazma• Sifiliz	

3.6. Klinik Bulgular

- Erken başlangıçlı pnömönide solunum sıkıntısı bulguları doğumda veya doğumdan hemen sonra başlar. Letarji, apne, taşikardi, dolaşım bozukluğu, vücut ısısında değişiklikler, metabolik asidoz görülebilir. Bazı bebeklerde pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Bu bulgular pnömöni için spesifik değildir, nonenfeksiyöz sebeplere bağlı da görülebilirler.
- Geç başlangıçlı pnömönide genel durumda bozulma, apne, takipne, zayıf emme, abdominal distansiyon, sarılık, kusma, solunum sıkıntısı, dolaşım kollapsı gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Ventilator bağımlı bebeklerde oksijen ihtiyacında ve ventilator parametrelerinde artış veya trakeal sekresyonda artış görülebilir.

3.7. Tanı

Klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgularla konular. Pnömoni bulguları nonspesifik olduğu için, ani başlangıçlı solunum sıkıntısı olan hastalar tam sepsis değerlendirmesini de içerecek şekilde tam kan sayımı, akut faz reaktanları, kültür ve akciğer grafisi ile pnömöni açısından değerlendirilmelidir (4).

3.7.1. Kültür

- Pnömoni tanısını koymada en önemli test enfekte eden mikroorganizmanın kültürle gösterilmesidir (2, 8, 9).
- Entübe bebeklerde trakeal aspirat kültürü patojenleri saptamada faydalı olabilir (10-12). Bu örneğin entübe edildikten hemen sonra alınması gerekir. Normal koşullarda havayolu florasını oluşturan mikroorganizmalar 8 saat içinde trakeaya yayılırlar. İlk 8 saatte alınan kültürler enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu nedeniyle gelişen pnömönilerde kan kültürü sonuçları ile daha iyi paralellik gösterir (4).
- Akciğer grafisinde plevral efüzyon varsa sıvı örneği alınarak mikroskopik inceleme ve kültür yapılmalıdır.

3.7.2. Görüntüleme yöntemleri

- **Akciğer grafisinde** bilateral alveolar dansiteler ve hava bronkogramları karakteristiktir ancak düzensiz infiltrasyonlar da görülebilir. Preterm bebeklerde Grup B streptokok veya diğer patojenlere bağlı pnömöniyi respiratuar distres sendromundan ayırt etmek güç olabilir.
- **Akciğer ultrasonografisi (USG)** tanıda faydalı olabilir, sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Neonatal pnömö-

nide USG'de A çizgileri kaybolur ve konsolidasyonlar görülür (13, 14). Pnömoni düzeldikçe USG'de akciğer konsolidasyonunun azaldığı, plevral çizgilerin normale döndüğü ve A çizgilerinin belirginleşmeye başladığı görülür.

3.8. Tedavi

3.8.1. Antimikrobiyal tedavi

- Hastalığın şiddetine göre antibiyotik tedavisine ek olarak oksijen veya mekanik ventilasyon desteği gerekebilir.
- Bakteriyel pnömönilerde enfeksiyonun erken veya geç başlamasına göre antibiyotik seçimi farklılık gösterir.
- **Erken başlangıçlı pnömönide** ampirik olarak tercih edilebilecek antibiyotikler ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin) olabilir (15, 16).
- **Geç başlangıçlı pnömönide** stafilokok suşlarının penisilin direncinin yüksek olması nedeniyle ilk tercih olarak vankomisin ve aminoglikozid önerilebilir (3). Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten mikroorganizmalar giderek artmaktadır. Bu durumda karbapenemlerden biri (örn. meropenem) tercih edilmelidir (17). Aminoglikozidler arasında ise ESBL-üreten suşlara karşı en etkili antibiyotik amikasinidir.
- Viral pnömöniler için spesifik tedaviler kısıtlıdır. Çoğunlukla destek tedavisi gereklidir.
- **Herpes simpleks virüsüne** bağlı pnömönilerde intravenöz asiklovir 60 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek, 21 gün boyunca kullanılmalıdır (18).
- **Respiratuar sinsityal virüse** (RSV) bağlı pnömönilerin tedavisi destek tedavidir. Ribavirin RSV'de kullanılan tek spesifik ajandır ancak yenidoğan ve infantlarda kullanımı önerilmemektedir. Yüksek riskli bebeklere RSV profilaksisi uygulanması enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır.
- İnflenzada Amerikan Pediatri Akademisi ve CDC tarafından **iki yaş altı bebeklerde oseltamivir tedavisi 5 gün** süreyle önerilmektedir. Oseltamivir dozu Tablo 4'te belirtilmiştir (19)
- Aktif influenza pozitif anneden doğan bebek eğer hastane şartlarında enfeksiyon kontrol şartları sağlanarak doğduysa enfekte olarak kabul edilmez. Anne ile bebek ayrı olarak izleme alınır. Anne sütü sağılarak verilebilir. Anne ve bebeği bir araya getirmek için anne en az 48 saat tedavi almış olmalı ve antipiretik almadan en az 24 saat ateşsiz olmalıdır (20, 21).

Tablo 3.4. Oseltamivirin Yenidoğanda Kullanım Dozları

Term bebekler	3 mg/kg/doz 2x
Preterm bebekler	
PMY <38 hafta	1 mg/kg/doz, 2x
PMY 38-40 hafta	1,5 mg/kg/doz, 2x
PMY >40 hafta	3 mg/kg/doz, 2x

PMY: Postmenstrüel yaş

3.8.2. Destek tedaviler

- Neonatal pnömonide destek tedavisi solunum desteği, termoregülasyonu sağlama, hipoglisemiyi tedavi etme, yeterli beslenmeyi sağlama olarak özetlenebilir.
- Atektazilerin nebülize rekombinant human DNase (rhDNase) ile tedavisi gerekebilir (22).

3.8.3. Tedavi süresi

- Komplike olmayan pnömoni için tedavi süresi 10-14 gündür (3, 23).

3.9. Ventilatör İlişkili Pnömoni

- Mekanik ventilasyon desteği alan yenidoğanlarda mekanik ventilasyonun 48. saatinden sonra gelişen pnömoni ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak adlandırılır (24). Ventilatör ilişkili pnömoni yenidoğan ünitelerinde **ikinci en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonudur** (25-27).

3.9.1. Patogenez

- Trakea, orofarengial veya endotrakeal tüpte kolonize olan mikroorganizmaların veya kontamine gastrik içeriğin aspirasyonu (28, 29)
- Kontamine ventilatör devreleri, aspirasyon aletleri, nemlendiriciler, nebülizatörler ve en önemlisi sağlık personelinin ellerinden mikroorganizmaların yayılımı (30, 31)

3.9.2. Epidemiyoloji

- Gelişmiş ülkelerde her 1000 ventilatör günü için 2,7-10,9 olarak bildirilmiştir (32). Ülkemizde ise bu oran 1,0-1,8 arasında saptanmıştır (33).

3.9.3. Risk faktörleri (32, 34)

- Düşük doğum ağırlığı
- Uzamış mekanik ventilasyon
- Opiyat kullanımı
- Sık aspirasyon ve reentübasyon
- Kan dolaşımı enfeksiyonu
- Steroid kullanımı

3.9.4. Mikrobiyoloji

- Gram negatif bakteriler (E. coli, P. aeruginosa, Enterobacter spp, Acinetobacter spp..) (en sık)
- Staphylococcus aureus
- Candida türleri
- Polimikrobiyal üremeler (26, 35, 36)

3.9.5. Tanı

- Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention=CDC) Ulusal Sağlık Güvenliği Ağının (National Healthcare Safety Network= NHSN) bir yaş altında VİP tanı kriterleri yenidoğan döneminde de kullanılmaktadır (Tablo 4) (24).
- Trakeal kolonizasyon ve pnömoni ayrımının net yapılması nedeniyle trakeal aspiratların VİP tanısında sensitivitesi, spesifisite ve pozitif prediktif değeri düşüktür (37). Ventilatör ilişkili pnömoni şüphesi olan yenidoğanlardan alınan trakeal aspirat kültürü havayolunu kolonize eden mikroorganizmaları saptamada ve uygun antibiyotik seçiminde fayda sağlamaktadır ancak VİP tanısı koymak için alınması önerilmez.
- Bronkoalveolar lavaj ve korunmuş fırça örnekleme erişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde VİP tanısı için kullanılmaktadır ancak yenidoğan döneminde hava yolları dar olduğu için rutin uygulaması zor ve invazif bir işlemdir, bu nedenle neonatal VİP tanısı için rutin olarak önerilmemektedir.
- Neonatal VİP tanısında C-reaktif protein, prokalsitonin ve sitokinlerin değerlendirilmesinin spesifik olmadığı gösterilmiştir (38, 39). Biyomarkerlarla ilgili çalışmalar gereklidir.
- Neonatal VİP'in tanısız algoritması Şekil 3.1'de özetlenmiştir.

>48 Saat Mekanik Ventilatörde İzlenen Bebekte;

Görüntüleme yöntemleri	Bulgu ve semptomlar
<p>İki veya daha fazla akciğer grafisinde aşağıdaki bulguların en az biri:</p> <p>Yeni ve kalıcı veya ilerleyici ve kalıcı</p> <ul style="list-style-type: none">• İnfiltrasyon• Konsolidasyon• Kavitasyon• Pnömosel <p>Not: Altta yatan kalp veya akciğer hastalığı (Ör: Respiratuvar distres sendromu, bronkopulmoner displazi veya pulmoner ödem..) olmayan hastalarda tek akciğer grafisinde bu bulguların saptanması yeterlidir</p>	<p>Gaz değişiminin bozulması [O₂ desatürasyonu (<%94), artmış O₂ ihtiyacı veya ventilatör desteğinin artması] ve aşağıdakilerden en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Isı düzensizliği (hipotermi veya hipertermi)• Lökopeni (<4000/mm³) veya lökositoz (>15 000/mm³) ve sola kayma (≥%10 band)• Yeni başlayan pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış)• Apne, takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyon veya inleme• Hışıltı, ral veya ronkus• Öksürük• Bradikardi (<100/dk) veya taşikardi (>170/dk)
Mikrobiyolojik bulgular (CDC'ye göre neonatal VİP tanısında gerekli değildir)	
<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Başka enfeksiyon kaynağı olmayan pozitif kan kültürü• Pozitif plevral sıvı kültürü• Minimal kontaminasyon olacak şekilde alınmış alt solunum yolu kültürü [BAL (≥10⁴ CFU/ml)]• BAL hücrelerinin ≥%5 de gram boyama ile intraselüler bakteri görülmesi• Pnömoni için şu kriterlerden birini karşılayan histopatolojik inceleme:<ul style="list-style-type: none">• Bronşiol ve alveollerde yoğun PMN birikimi ile birlikte abse oluşumu veya konsolidasyon, akciğer parankiminde pozitif kültür (≥10⁴ CFU/g doku), akciğer parankiminin mantar ile invazyonu	

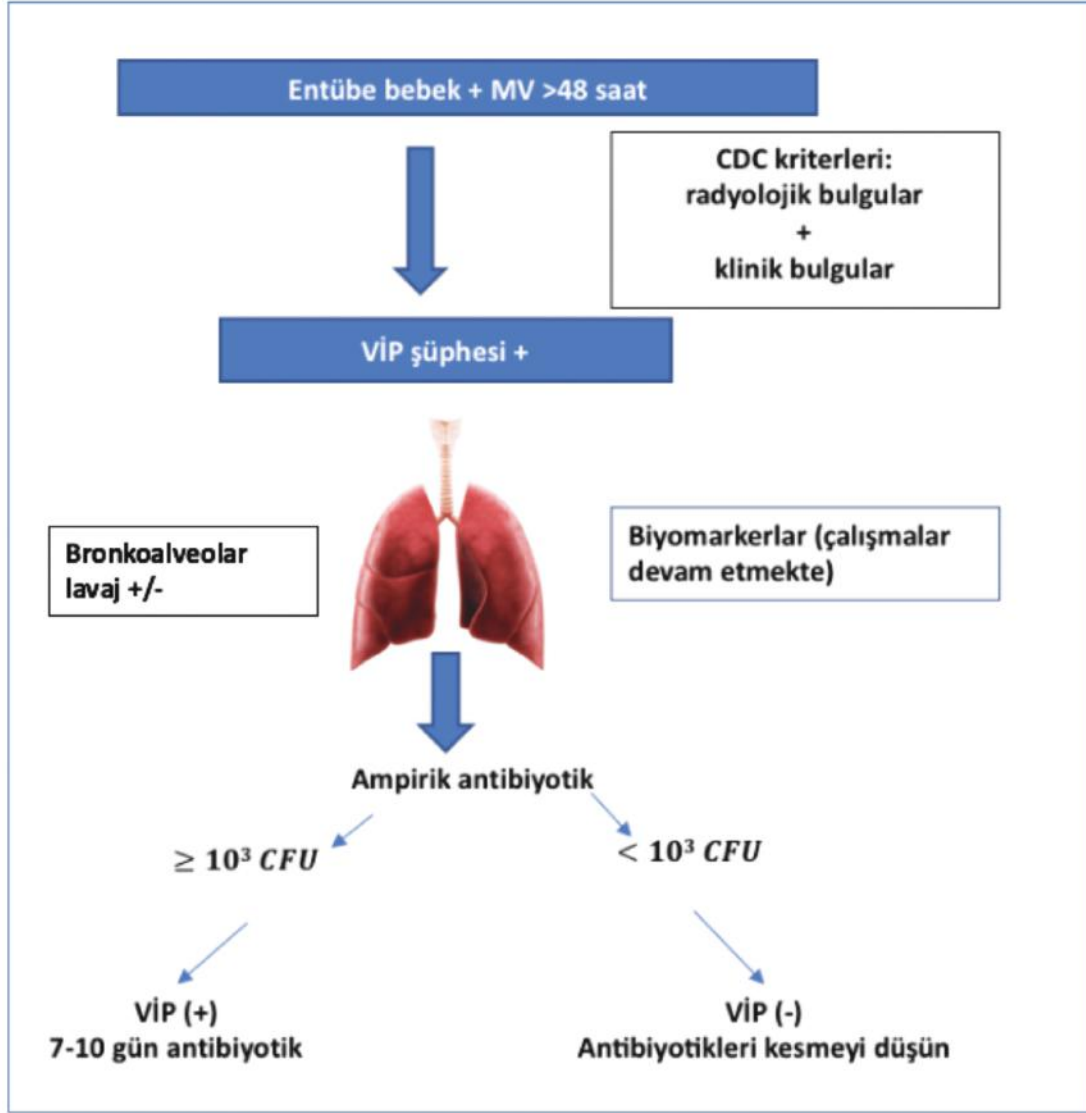
3.9.6. Tedavi

- Ampirik tedavi Pseudomonas aeruginosa dahil gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaları içeren şekilde piperasilin- tazobaktam olabilir.
- Eğer lokal florada genişletilmiş beta laktamaz üreten organizmalar saptandıysa ilk tercih olarak karbapenemler seçilebilir. Gerekirse metisilin dirençli S. aureus için gram pozitif antibiyotik eklenebilir (32, 34).

3.9.7. Önlem

Ventilatör İlişkili Pnömoniyi Önlemek İçin Alınması Gereken Önlemler

- El hijyenine dikkat edilmeli
- Ağız bakımı ve uygun ve yeterli aspirasyon uygulanmalı
- Ventilatör devreleri gözle görünür kirlilik olduğunda değiştirilmeli ve içindeki su düzenli olarak boşaltılmalı
- Uzamış mekanik ventilasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalı
- VİP'i önlemek amacıyla antiasitler ve H2 reseptör blokörleri kullanılmamalı
- VİP hızını azaltmaya yönelik önlemlerin tümünün birden bir paket şeklinde uygulanması ("bundle") ve buna uyumun en üst düzeyde tutulması için monitorizasyon ve eğitimlerin yapılması



Şekil 3.1. Neonatal ViP'in tanılma algoritması

MV: Mekanik ventilasyon, CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, ViP: Ventilator ilişkili pnömoni, CFU: Colony forming unit

3.10. Kaynaklar

1. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. Clin Perinatol. 1997;24(1):1-21.
2. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(3):F211-9.
3. Speer ME. Neonatal Pneumonia. Uptodate. 2019.
4. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. Paediatr Respir Rev. 2007;8(3):195-203.
5. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC, Jr. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. J Pediatr. 1979;95(3):437-43.
6. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(4):206-13.
7. Davies PA, Aherne W. Congenital pneumonia. Arch Dis Child. 1962;37:598-602.
8. serdar alan oe. Congenital pneumonia. J Pediatr Sci. 2013;9(1):52-7.
9. alan se, o. Congenital pneumonia. J Pediatr Sci. 2013;9(1):52-7.
10. Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S, Lee YK. Usefulness of Gram staining of tracheal aspirates in initial therapy for ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates. J Perinatol. 2010;30(4):270-4.
11. Booth GR, Al-Hosni M, Ali A, Keenan WJ. The utility of tracheal aspirate cultures in the immediate neonatal period. J Perinatol. 2009;29(7):493-6.

12. Ruderman JW, Srugo I, Morgan MA, Vinstein AL, Brunell PA. Pneumonia in the neonatal intensive care unit. Diagnosis by quantitative bacterial tracheal aspirate cultures. *J Perinatol*. 1994;14(3):182-6.
13. Chen SW, Fu W, Liu J, Wang Y. Routine application of lung ultrasonography in the neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5826.
14. Xiao TT, Jin M, Ju R, Yang S, Gao SQ, Jiang Y, et al. [Value of bedside lung ultrasound in the diagnosis of neonatal pneumonia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018;20(6):444-8.
15. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drugs dosages. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long (Eds). American Academy of Pediatrics. 2018;Itasca:914.
16. Edwards MS. Antibacterial therapy in pregnancy and neonates. *Clin Perinatol*. 1997;24(1):251-66.
17. American Academy of Pediatrics. Serious bacterial infections caused by Enterobacteriaceae (with emphasis on septicemia and meningitis in neonates). In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long (Eds). American Academy of Pediatrics. 2018:328.
18. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long (Eds). 2018;Elk Grove Village:437.
19. AAP. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019–2020 COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2020.; 2020.
20. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
21. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019–2020 [Internet]. 2019. Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/144/4/e20192478?utm_source=TrendMD&utm_medium=TrendMD&utm_campaign=Pediatrics_TrendMD_0.
22. Erdeve O, Uras N, Atasay B, Arsan S. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: case-series. *Croat Med J*. 2007;48(2):234-9.
23. Türk Neonatoloji Derneği. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. 2018.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for defining nosocomial pneumonia. [Internet]. 2014. Available from: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf.
25. Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35(3):724-9.
26. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):409-25, table of contents.
27. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect*. 2005;61(4):300-11.
28. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1999;13(3):546-51.
29. Farhath S, He Z, Nakhla T, Saslow J, Soundar S, Camacho J, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2008;121(2):e253-9.
30. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobbe D, Verbakel-Salomons EM, van Boven CP. *Serratia marcescens* infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. *J Hosp Infect*. 1997;36(2):95-103.
31. Szabo D, Filetoth Z, Szentandrassy J, Nemedi M, Toth E, Jeney C, et al. Molecular epidemiology of a cluster of cases due to *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in the premature intensive care unit of a Hungarian hospital. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):4167-9.
32. Cernada M, Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology*. 2014;105(2):98-107.
33. Kassab M, Khriesat WM, Bawadi H, Anabrees J. Furosemide for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD003064.
34. Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):629-43.
35. Tan B, Xian-Yang X, Zhang X, Peng-Zhou X, Wang P, Xue J, et al. Epidemiology of pathogens and drug resistance of ventilator-associated pneumonia in Chinese neonatal intensive care units: a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2014;42(8):902-10.
36. Cernada M, Aguar M, Brugada M, Gutierrez A, Lopez JL, Castell M, et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):55-61.
37. Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF, Cotton RB, McKee KT, Jr., Stratton CW. Sensitivity, specificity, and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. *JAMA*. 1988;259(2):248-52.
38. Zielinska-Borkowska U, Skirecki T, Zlotorowicz M, Czarnocka B. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect*. 2012;81(2):92-7.
39. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, Singarajah CU, Umar A, Patten-gill J, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest*. 2007;132(1):58-63.

4. MEKONYUM ASPİRASYON SENDROMU

4.1. Tanım

Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), fetal yaşam veya doğum sırasında mekonyum ve amniyotik sıvının solunmasına bağlı değişken derecelerde solunum sıkıntısı ve hipoksik solunum yetmezliği ile seyreden bir tablodur (1).

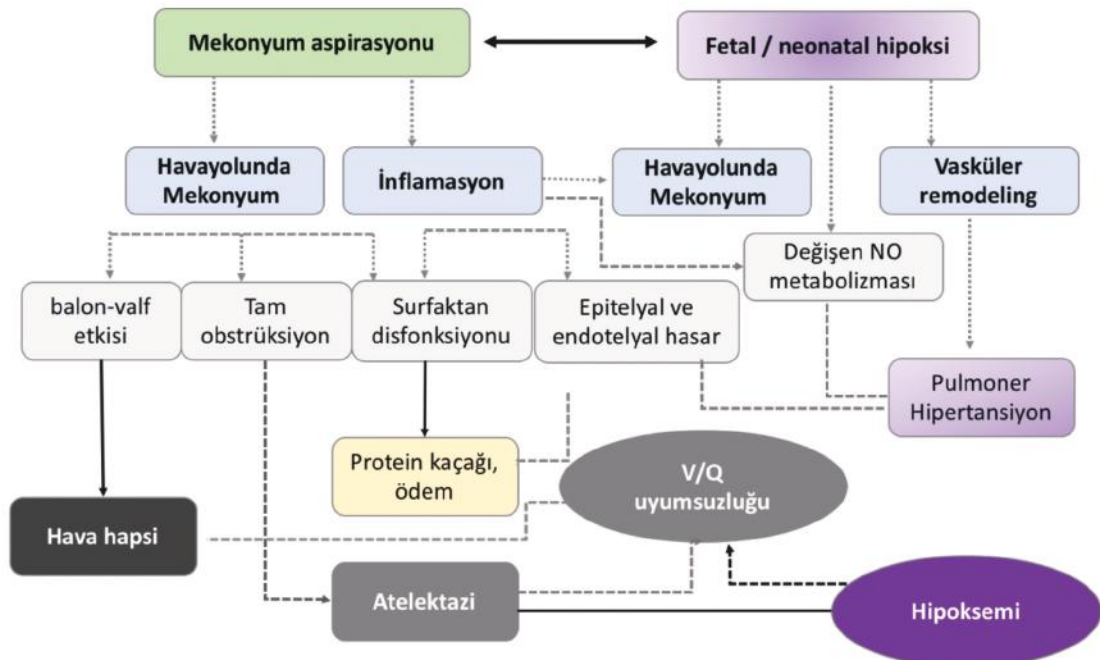
4.2. Sıklık

Antenatal bakımdaki iyileşmelerle birlikte MAS sıklığı son birkaç dekad süresince giderek azalmaktadır (2, 3). Mekonyum ile boyanmış amniyotik sıvı tüm canlı doğumların yaklaşık %10'unda görülmekte, bunların % 1-10'unda

sinde MAS ile karşılaşılmaktadır (4). Sıklık bebeğin gebelik haftası ile birlikte artmaktadır. Güncel verilere göre 1000 canlı doğumda %0,78 oranında MAS görülmektedir. Son yıllarda sıklığı azalsa da ciddiyeti azalmamaktadır (5).

4.3. Patofizyoloji

MAS, primer olarak inflamatuvar ve değişken düzeylerde obstrüktif bileşeni olan karmaşık ve multifaktöryel bir patofizyolojiye sahiptir. Temel özellikleri değişen sürfaktan metabolizması/ fonksiyonu, hava yollarının tıkanması, artan veya reaktif pulmoner vasküler dirençtir (6) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Mekonyum aspirasyon sendromu patofizyolojisi. İnflamasyon, hava yolu obstrüksiyonu ve vasküler remodeling temel bileşenleridir (6).

4.4. Tanı

4.4.1. Klinik bulgular

Klasik anlamda MAS sıklıkla ağır solunum sıkıntısı, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, asidoz ve pulmoner hipertansiyonla karakterizedir (6). Ancak patofizyolojik sürece bağlı olarak klinik özellikler oldukça değişkendir. Bebeğin amniyon sıvısının mekonyumlu olması veya bebeğin mekonyumla boyalı olması tanı koymak için tek başına yeterli değildir. Mekonyumlu amniyon sıvısıyla doğan bir bebekte:

- Yaşamın ilk iki saatinde solunum sıkıntısıyla birlikte oksijen destek ihtiyacı ve
- Açıklayacak başka bir havayolu, akciğer veya konjenital kalp malformasyonu olmaması MAS olarak tanımlanır (3).

Mekonyum Aspirasyon Sendromunda Sık görülen Klinik Özellikler (7)

- Fetal deselerasyon
- Düşük Apgar skoru (5. dk < 7)
- Postmatürite bulguları
- Temas süresine göre değişen mekonyum boyalı verniks, cilt, umblikus ve tırnaklar (tırnaklar temastan 6 saat, verniks 12 saat sonra sarı-yeşil renge boyanır)
- Vokal kordların distalinde mekonyum
- Doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içerisinde gelişen solunum sıkıntısı (takipne, ral, ronküs, göğüs ön-arka çapında artma, retraksiyonlar)
- Hedef saturasyon değerlerine ulaşmak için oksijen veya ventilasyon destek ihtiyacı

Amniyon sıvısının ince veya kalın mekonyumlu oluşunun klinik seyri etkisi üzerine çelişkili veriler bulunmaktadır. Kalın mekonyumlu bebeklerde intrauterin fetal distress riskinin daha yüksek olduğu, deprese doğum ve MAS gelişim riskinin daha fazla olduğu gözlemsel çalışmalarda bildirilmiştir (8-10).

4.4.2. Akciğer grafisi

- Tipik bulgular yama tarzında infiltrasyon ve hiperinflasyon alanları olmakla birlikte grafi bulguları çok değişkendir (4, 7). Aynı hastada bile hastalığın dinamik seyri sırasında değişikliklerle karşılaşılabılır (6).

MAS'ta Akciğer Grafisinde Görülebilen Bulgular

- Yama tarzında infiltrasyon ve hiperinflasyon alanları
- Aşırı havalanan akciğer alanları
- Bir veya her iki akciğer alanında atelektazi
- Diffüz atelektazi
- Pnömotoraks veya pnömomediastinum
- Plevral efüzyon
- Oligemik akciğer alanları (şiddetli pulmoner hipertansiyonu olanlarda daha sık)
- Kardiyomegali (asfiktik bebeklerde daha sık görülür)

4.4.3. Akciğer ultrasonografisi

Akciğer USG MAS tanısı için invazif olmayan ve duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir. MAS'ın temel ultrasonografik özellikleri:

- Hava bronkogramları ile pulmoner konsolidasyon (yaygın bulgu)
- Plevral çizgi anomalileri ve A-çizgisinin olmaması (yaygın bulgu)
- Konsolide olmayan bölgelerde alveoler interstisyel sendrom veya B-çizgileri (yaygın bulgu)
- Şiddetli MAS'ta atelektazi ve ilişkili nabız işareti "lung pulse" bulgusu
- Plevral efüzyon (% 14 hastada) (11).

4.5. Ayırıcı Tanı

Yenidoğanda yaşamın ilk saatlerinden başlayarak hipoksik solunum tablosuna yol açabilecek diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (6). Özellikle ARDS spektrumu hastalıklar (MAS, pnömoni, asfiksi, sepsis) hipoksik solunum yetmezliği bulguları ile ortaya çıkıp PPHN ile komplike olabileceğinden ayırıcı tanıda düşünülmelidir (12).

Mekonyum Aspirasyon Sendromu Ayırıcı Tanı

- Yenidoğanın geçici takipnesi
- Neonatal pnömoni
- Sepsis
- ARDS
- Persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN)
- Pulmoner hipertansiyonla seyreden konjenital kalp hastalığı
- Konjenital diyafagma hernisi
- Sürfaktan eksikliği
- Büyük arter transpozisyonu

4.6. Önleme

4.6.1. Prenatal

- Uygun antenatal izlem, fetal distres bulgularının erken saptanması ve 41. gebelik haftasından sonraki postmatür gebeliklerde doğum indüksiyonunun MAS sıklığını, acil sezaryen doğum sıklığını ve perinatal ölümleri azalttığı gösterilmiştir (2, 13).
- Doğum eylemi esnasında amniyotik boşluğa salın infüzyonunun (amniyoinfüzyon), sadece perinatal sürveyans olanaklarının sınırlı olduğu ortamlarda perinatal sonuçları iyileştirdiği ancak perinatal morbidite ve mortaliteyi önlemediği gösterilmiştir (14). Maternal riskleri de olduğundan önerilmemektedir (15).

4.6.2. Postnatal

- Mekonyum boyalı amniyotik sıvı (MBAS) varlığında, int-rapartum orofaringeal ve nazofaringeal aspirasyon önerilmemektedir (16, 17).
- Deprese bebeklerde rutin intratrakeal aspirasyon, MAS ile ilişkili komplikasyonları azaltmadığından önerilmemektedir (16-18). Güncellenen 2015 NRP kılavuzu sonrasında MAS sıklığının ve doğum odası entübasyon sıklığının anlamlı olarak azalması bu uygulamanın doğruluğunu desteklemektedir (5, 19).
- Entübe edilen bebeklerde T parçalı canlandırıcı kullanılarak (PIP 25 cm, PEEP 5 cm) ventilasyona başlanır. Bu bebekler için önerilen özel bir başlangıç FiO₂ değeri yoktur. Oda havasıyla başlanarak hedef saturasyon değerlerine göre titre edilir (16, 17, 20).

4.7. Tedavi

4.7.1. Destek tedavi

- Bu hastalar için özel bir oksijen saturasyon hedefi belirlenmemiş olup geçiş periodunu takiben preduktal O₂ saturasyonu % 90-95, PCO₂ düzeyleri 40-55 mmHg aralığında tutmak önerilir (21, 22).
- Hipotermi tedavisi düşünülen bebekler haricinde nötral çevre sağlanmalıdır.
- Minimal dokunma protokolü uygulanmalıdır
- Metabolik bozukluklar düzeltilmelidir.
- Mekanik ventilasyon desteği alan bebeklere sedasyon ve analjezi uygulanmalıdır.
- Nöromusküler blokajdan kaçınılmalı, sadece sedas-

yon-analjezi altında nedeni açıklanamayan ventilasyona uyumsuzluk yaşayan bebeklerde düşünülmelidir (23).

- Eşlik eden sepsis, pulmoner hipertansiyon, perinatal asfiksi bulgularının varlığına göre monitorizasyon, metabolik kontrol, hemodinamik destek tedavileri planlanır (Bölüm 5 PPHN, TND Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi, TND Neonatal Hemodinami ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi) (24-26).

4.7.2. Antibiyotik tedavisi

- MAS'ta ampirik antibiyotik kullanımının sepsis gelişimi ve diğer neonatal sonuçlar açısından olumlu etkisi randomize kontrollü çalışmalarda ve bu çalışmaların meta-analizinde gösterilememiştir (27, 28). Ancak çalışmalar heterojen ve önyargı riski yüksek olup kesin sonuca ulaştıracak yeterlilikte değildir.
- Mekanik ventilasyon desteği açısından perinatal risk faktörü (yüksek ateş, uzamış EMR, korioamnionit vb), akciğer grafisinde infiltrasyon ve sepsis düşündürecek ek klinik bulgu yoksa antibiyotik başlamadan izlemek tercih edilebilir (29-31).
- Mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren orta-ağır vakalarda sepsis ve pnömoni ayrımı başlangıçta mümkün olmadığından kan kültürü alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlanması önerilir (30, 32). Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan bebeklerde kültür sonuçları negatif ve hastada klinik sepsis bulguları yoksa antibiyotik tedavisi kesilmelidir.

Mekonyum Aspirasyon Sendromlu Bebeklerde Genel İzlem Önerileri

- Preduktal O₂ saturasyonu % 90-95, PCO₂ düzeyleri 40-55 mmHg olarak hedeflenmelidir (Kanıt düzeyi 3, Öneri düzeyi D).
- Hastalar sepsis, HİE ve PPHN bulguları açısından değerlendirilmelidir.
- Hipotermi endikasyonu konan hastaların dışında normotermi koruması, hipoglisemi, hipokalsemi, asidoz ve polisitemi gibi metabolik anormalliklerin düzeltilmesi önemlidir.
- Sepsis açısından risk faktörü ve akciğer grafisi bulguları olmayan klinik olarak hafif bulguları olan bebeklerde antibiyotik tedavisi başlanması rutin olarak önerilmez. Mekanik ventilasyon ve ileri hemodinamik destek gerektiren, akciğer grafisinde infiltrasyon gözlenen vakalarda kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi önerilir (Kanıt düzeyi 1-, Öneri düzeyi D)

4.7.3. Ventilasyon

Solunum desteği açısından birincil amaç, akciğerin etkilenebilen bölgelerinin aşırı distansiyonunu en aza indirmek, kötü havalandırılan bölgelerde optimal rezidüel kapasiteyi oluşturmaya çalışmaktır (6).

4.7.3.1. nCPAP tedavisi

- Hafif -orta vakalarda (FiO_2 % <40) çoğu zaman nazal CPAP tedavisi yeterli olur (21, 22, 30).
- Erken başlanan CPAP tedavisi alveolleri stabilize edip, mekanyumun hava yolundaki obstrüksiyonunu azaltarak atelettazi ve hava kaçığının önlenmesinde faydalı olabilir. MAS'ta erken nazal CPAP tedavisinin yalnızca oksijen desteğine göre mekanik ventilasyon ihtiyacını ve surfaktan gereksinimini azalttığı randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (33).
- Özellikle belirgin hava hapsi veya hava kaçığı bulguları varlığında nCPAP tedavisinden kaçınılmalı, invazif mekanik ventilasyon yöntemleri tercih edilmelidir.
- Entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon için yaygın kabul gören endikasyonlar:
 - Yüksek oksijen gereksinimi ($FiO_2 > 0,40-0,60$)
 - Solunumsal asidoz: $pH < 7,25$, $PCO_2 > 60$ mmHg
 - Orta-ağır pulmoner hipertansiyon
 - Zayıf sistemik kan basıncı ve perfüzyon bulgularıdır (21, 31).

MAS'lı bebeklerde solunum destek stratejilerini, konvansiyonel ventilasyon veya HFO'nun birbirine üstünlüğünü irdeleyen yeterli klinik çalışma yoktur.

4.7.3.2. Konvansiyonel mekanik ventilasyon

- Konvansiyonel mekanik ventilasyonla solutulan hastalarda volüm hedefli ventilasyon yöntemi seçilmelidir.
- Hava hapsi bulguları ön planda ise daha düşük PEEP değerleri kullanarak ($PEEP \leq 6$ cm), düşük frekans (≤ 30 /dk) kullanarak solutulmalıdır. Bu hastalarda hem inspiryum hem de ekspiryum zamanı uzadığı için solunum döngüsü için yeterli zaman sağlanmalıdır (6).
- Akciğerde yetersiz havalandırma mevcutsa PEEP başlangıçta yüksek tutularak (6-8 cm H_2O) optimal akciğer hacmi oluşturacak şekilde ventilasyon ayarlanır (21, 31).
- MAS 'ta optimal tidal volüm akciğer parankimal hastalığına göre değişir. Artmış alveolar ölü hacim nedeniyle homojen akciğer hastalığına göre daha yüksek tidal volümlere ihtiyaç duyulur (5-6 ml/kg). Ancak diffüz havalandırma kaybı/ atelettazi mevcudiyetinde daha düşük volümler (4,5-5 ml/kg) önerilir (Tablo 4.1) (34). Konvansiyonel mekanik ventilasyonda hedef tidal volümlere ulaşmak için kullanılan PIP 25-28 cm H_2O 'yu aşarsa HFOV önerilir.

4.7.3.3. Yüksek frekanslı ventilasyon (HFO)

- Yüksek frekanslı ventilasyonun en sık kullanım nedeni süregelen hipoksemi ve/veya yüksek FiO_2 , solunumsal asidoz ve yüksek PIP gereksinimleridir.
 - Ağır atelettazi olan bebeklerde yüksek MAP değerleri uygulayabilmek, yeterli akciğer volümünün sağlanması ve akciğer açıcı manevra (lung recruitment) uygulamak için HFOV gerekebilir. Heterojen akciğer parankimi olan hastalarda akciğer açıcı manevra önerilmez (21, 35-37).
- Genel olarak MAS 'ta konvansiyonel mekanik ventilasyon ve HFOV kullanımına ilişkin öneriler Tablo 4. 1 de özetlenmiştir (6, 21, 34).

Tablo 4.1. MAS'ta Temel Solunum Destek Strajileri (6, 21, 34)

	Hava yolu obstrüksiyonu/ hava-hapsi	Alveolar hastalık/ düşük akciğer volümleri	Pulmoner Hipertansiyon
Patofizyoloji	Direnç ↑ Zaman sabiti ↑ Akciğer volümü ↑	Surfaktan disfonksiyonu Komplians ↓ Art V/Q uyumsuzluğu	Azalmış NOS* Hipoksemi Asidoz
KMV - Volüm hedefli	VT 5-6 mL/kg, T _i : 0,35-0,45 sn, Hız < 30/dk, PEEP: 4-5 cm H ₂ O	VT 4,5-5 mL/kg, Surfaktan tedavisi, Yüksek PEEP (6-8 cm H ₂ O)	iNO ilk seçenek Hemodinamiye göre diğer ajanlar
HFOV	HZ 6-8 ΔP göğüs vibrasyonu ve PCO ₂ izlemine göre Konvansiyonel ventilasyondaki MAP	Akciğer açıcı manevra Surfaktan Akciğer ekspansiyonu	KMV ile aynı

*NOS: Nitrik Oksit Sentetaz

4.7.4. Sürfaktan tedavisi

4.7.4.1. Sürfaktan verilış yolu

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi MAS'lı bebeklerde, bolus sürfaktan uygulamasının, EKMO desteği gerektiren ilerleyici solunum yetmezliği gereksinimini azaltabileceğini göstermiştir (38).

Akciğer lavajı ile ilgili sınırlı sayıda RKÇ'yi kapsayan iki meta-analiz çalışmasının sonuçları lavajın EKMO ihtiyacı veya mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Her iki sürfaktan uygulama yönteminin de hava kaçağı ve mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir (28, 39). Bolus ve lavaj uygulamasını karşılaştıran bir RKÇ her iki tedavinin birbirine anlamlı üstünlüğünü göstermemiştir (40).

4.7.4.2. Sürfaktan dozu ve verilış zamanı

Bolus sürfaktan uygulanan çalışmaların yöntemlerinde sürfaktan verilme kriterleri, doz ve tekrar sayısı farklılık göstermektedir.

Sürfaktanın hastalığın erken dönemlerinde (Oİ 8-15) verilmesi EKMO ihtiyacı ve mortaliteyi azaltma açısından etkinliğini arttırmaktadır(41). Genel olarak FiO₂ %50'yi açan, MAS nedeniyle entübe edilmiş ve 10 cm H₂O üzerinde MAP gereksinimi olan bebekler için ekzojen sürfaktan uygulaması önerilmektedir (42-44).

MAS'ta Sürfaktan Tedavisi Önerileri

- Mekanik ventilasyon desteği altında FiO₂ > %50 üzerinde olan bebeklere hastalığın erken seyrinde (Oİ 8-15) bolus sürfaktan uygulayıp klinik izleme göre tekrarlayan dozların verilmesi önerilir (beraktant 100-150 mg/ kg doz; poractant alfa 200 mg/ kg ilk doz, 100 mg/ kg tekrar dozlar, maksimum üç doz) (kanıt düzeyi 1 +, Öneri düzeyi B).
- Akciğer lavajının (5 mg/dL salin ile dilüe edilerek 30 ml/kg) bolus sürfaktan üzerine gösterilmiş net bir avantajı yoktur. Ancak deneyimi bu yönde olan merkezler tarafından uygulanması önerilir (Kanit düzeyi 1- ; Öneri düzeyi D)

4.7.5. Steroid tedavisi

• Sistemik steroid

Hidrokortizonun anti inflamatuvar özelliklerinin yanı sıra deneysel modellerde PDE-5 inhibisyonu ve oksidatif stresi azaltması MAS'ta özellikle de PPHN varlığında potansiyel faydalı olacağını düşündürmektedir (45). Hidrokortizon ve metilprednizolanla yapılan farklı klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kısıtlı iki klinik çalışmanın

metaanalizi sistemik steroidlerin MAS'lı bebeklerde kullanımını değerlendirmek için yetersiz veri olduğu sonucuna varmıştır (46).

MAS 'ta steroid tedavisini önerecek yeterli kanıt olmadığından rutin olarak önerilmemektedir (31).

• İnhalen steroid

MAS tanısı alan ventilasyon gerektiren bebeklerde inhale budesonid tedavisinin (2x 0.5 mg) potansiyel faydalarına işaret eden çalışmalar olsa da rutin kullanımını önerecek kanıt bulunmamaktadır (47).

• Sürfaktan ve steroid kombinasyonu:

Deneysel çalışmalarda ekzojen sürfaktan ve deksametazon/budesonid kombinasyonunun intratrakeal verilmesi, tek başına sürfaktan'dan daha etkin bulunmuştur (48, 49).

Sürfaktan ve steroid kombinasyonunun rutin olarak uygulanmasını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

MAS'ta Steroid Tedavisi Öneriler

- MAS tedavisinde sistemik steroid uygulamasının etkinliğine ilişkin net kanıtlar olmadığından rutin önerilmez.
- Sürfaktan ve steroid kombinasyonunun uygulanmasını destekleyecek yeterli kanıt olmadığından rutin kullanımı önerilmez

4.8. Pulmoner Hipertansiyon

- Hastaların %40'ında PPHN görülürken % 20'si HFOV, sürfaktan ve iNO tedavisine ihtiyaç duyar (5, 23).
- Pulmoner HT tedavisinde ilk seçenek iNO'dur. MAS'a bağlı PPHN olan yenidoğanlar iNO'ya en iyi yanıt veren hasta grubudur.
- Neonatal hipoksemik solunum yetmezliğinin tedavisi için HFOV, ekzojen sürfaktan, iNO dahil olmak üzere yeni tedaviler EKMO desteğine olan ihtiyacı azaltmıştır.
- Son on yıldır MAS vakalarının yaklaşık % 0.35-1.5 'inde EKMO uygulandığı bildirilmiştir (5). EKMO uygulanan hastalarda en yüz güldürücü sonuçlar MAS 'ta alınmakta olup sağ kalım oranları % 93'tür (50). (Bakınız Bölüm 5 PPHN)

4.9. Umut verici tedaviler

- Sürfaktan tedavisinin N-asetil sistein (NAC) ve superoksid dismutaz (SOD) gibi antioksidan ajanlarla kombine kullanımının akciğer mekaniklerini iyileştirdiği, biyokimyasal olarak vazoaktif maddeleri azalttığı (ET-1, fosfolipaz A2, tromboxan A2) ve oksidatif stresi inhibe ettiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (51, 52). Umut verici olsa da klinik çalışmaların olmayışı nedeniyle bu uygulamaların klinik pratikte henüz yeri yoktur.

4.10. Prognoz

- Mortalite % 5.3, taburculuk sırasında oksijen desteği gereksinimi % 6 oranında bildirilmiştir (5).
- Taburcu edilen olgularda reaktif hava yolu hastalığı sıklığında artış görülmektedir.
- Hastaların yaklaşık yarısında perinatal distres bulguları olup yaklaşık % 10'u orta-ağır HİE tanısı aldığından sadece MAS'a bağlı uzun dönem nörolojik morbiditeyi önlemek zordur (5). Vakaların % 20 'sinde serebral palsi veya nörogelişimsel gerilik bildirilmiştir (53).

4.11. Kaynaklar

1. Parker TA KJ. Respiratory Disorders in the Term Infant. 2018. In: Avery's Diseases of the Newborn [Internet]. Philadelphia: Elsevier. Tenth Edition.
2. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD004945.
3. Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. Neonatology. 2015;107(3):225-30.
4. Garcia-Prats JA. Clinical features and diagnosis of meconium aspiration syndrome. In: R M, editor. Uptodate2019. p. <https://www.uptodate.com>.
5. Kalra VK, Lee HC, Sie L, Ratnasiri AW, Underwood MA, Lakshminrusimha S. Change in neonatal resuscitation guidelines and trends in incidence of meconium aspiration syndrome in California. J Perinatol. 2020;40(1):46-55.
6. Goldsmith J KE, Suresh G, Kesler M. Asiste Assisted Ventilation of the Neonate Philadelphia: Elsevier; 2017.
7. Bhat R VD. Meconium Aspiration Syndrome—Part 1: Epidemiology, Pathophysiology, Signs and Symptoms, and Diagnosis. In: Rajiv PK LS, Vidyasagar D. , editor. Essentials of Neonatal Ventilation. First ed: Elsevier 2018. p. 897.
8. Mohammad N, Jamal T, Sohaila A, Ali SR. Meconium stained liquor and its neonatal outcome. Pak J Med Sci. 2018;34(6):1392-6.
9. Shrestha A, Singh SD, Tamrakar D. Associated Factors and Outcome of Babies Born Through Meconium Stained Amniotic Fluid. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2018;16(61):65-8.
10. Gluck O, Kovo M, Tairy D, Herman HG, Bar J, Weiner E. The effect of meconium thickness level on neonatal outcome. Early Hum Dev. 2020;142:104953.
11. Liu J, Cao HY, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. J Int Med Res. 2016;44(6):1534-42.
12. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. Lancet Respir Med. 2017;5(8):657-66.
13. American College of O, Gynecologists. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. Obstet Gynecol. 2014;124(2 Pt 1):390-6.
14. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014(1):CD000014.
15. Practice ACO. ACOG Committee Opinion Number 346, October 2006: amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. Obstet Gynecol. 2006;108(4):1053.
16. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
17. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği: Doğum Salonu Yönetimi Rehberi , 2016.
18. Kumar A, Kumar P, Basu S. Endotracheal suctioning for prevention of meconium aspiration syndrome: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr. 2019;178(12):1825-32.
19. Edwards EM, Lakshminrusimha S, Ehret DEY, Horbar JD. NICU Admissions for Meconium Aspiration Syndrome before and after a National Resuscitation Program Suctioning Guideline Change. Children (Basel). 2019;6(5).
20. Escobedo MB, Aziz K, Kapadia VS, Lee HC, Niermeyer S, Schmolzer GM, et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Neonatal Resuscitation: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2019;140(24):e922-e30.
21. Dargaville PA. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. Int J Pediatr. 2012;2012:965159.
22. Weems MF DR. Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Meconium Aspiration Syndrome. In: Rajiv P.K. VDLS, editor. Essentials of Neonatal Ventilation: Elsevier; 2018.
23. Gomella TL. EFG, Mohammed FB. . Gomella's Neonatology 8th ed. Gomella TL. EFG, Mohammed FB. , editor: McGraw-Hill Education; 2020.
24. Akisu M, Kumral A, Canpolat E. Türk Neonatoloji Derneği: Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018.
25. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45(6):1061-93.
26. Tekin N, Soylu H, Dilli D. Türk Neonatoloji Derneği: Neonatal Hemodinami ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi, 2018.
27. Lin HC, Su BH, Tsai CH, Lin TW, Yeh TF. Role of antibiotics in management of non-ventilated cases of meconium aspiration syndrome without risk factors for infection. Biol Neonate. 2005;87(1):51-5.
28. Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K, Agarwal R, Paul VK. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Perinatol. 2016;36 Suppl 1:S49-54.
29. Chettri S, Bhat BV, Adhisivam B. Current Concepts in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. Indian J Pediatr. 2016;83(10):1125-30.
30. Vidyasagar D BR. Meconium aspiration syndrome. BMJ Best practice guideline2019. p. <https://bestpractice.bmj.com/>.
31. Weems MF. DR. Meconium Aspiration Syndrome—Part 2: Clinical Management. In: Rajiv PK LS, Vidyasagar D. , editor. Essentials of Neonatal Ventilation First ed: Elsevier; 2018.
32. Garcia-Prats JA. Prevention and management of meconium aspiration syndrome. In: Richard Martin, editor. Uptodate2019. p. www.uptodate.com.

33. Pandita A, Murki S, Oleti TP, Tandur B, Kiran S, Narkhede S, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(2):161-5.
34. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(1):F108-F12.
35. Pellicano A, Tingay DG, Mills JF, Fasulakis S, Morley CJ, Dargaville PA. Comparison of four methods of lung volume recruitment during high frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1990-8.
36. Tüzün F. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon. Editörler: Özek E, Vural M, Koç E. *Türk Neonatoloji Derneği: Yenidoğanda Solunum Desteği*, 2019.
37. Canpolat E. Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon (HFOV). Editörler: Özek E, Vural M, Koç E. *Türk Neonatoloji Derneği: Yenidoğanda Solunum Desteği*, 2019.
38. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD002054.
39. Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD003486.
40. Arayici S, Sari FN, Kadioglu Simsek G, Yarci E, Alyamac Dizdar E, Uras N, et al. Lung Lavage with Dilute Surfactant vs. Bolus Surfactant for Meconium Aspiration Syndrome. *J Trop Pediatr.* 2019;65(5):491-7.
41. Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, et al. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol.* 2013;33(12):944-9.
42. Society CP. Neonatal Surfactant therapy. In: Cadet C, editor. *Paediatr Child Health* 2017.
43. Polin RA, Carlo WA, Committee on F, Newborn, American Academy of P. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;133(1):156-63.
44. Garcia-Prats JA. Clinical features and diagnosis of meconium aspiration syndrome. In: Martin R, editor. 2019. p. www.uptodate.com
45. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(6):L595-603.
46. Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD003485.
47. Garg N, Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Choudhary JS, Choudhary SK. The role of early inhaled budesonide therapy in meconium aspiration in term newborns: a randomized control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):36-40.
48. Lin CH, Jeng MJ, Kuo BI, Kou YR. Effects of Surfactant Lavage Combined With Intratracheal Budesonide Instillation on Meconium-Injured Piglet Lungs. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(6):e287-95.
49. Mikolka P, Mokra D, Kopincova J, Tomcikova-Mikusiakova L, Calkovska A. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome. *Physiol Res.* 2013;62 Suppl 1:S191-200.
50. Mahmood B, Newton D, Pallotto EK. Current trends in neonatal ECMO. *Semin Perinatol.* 2018;42(2):80-8.
51. Kopincova J, Kolomaznik M, Mikolka P, Kosutova P, Topercerova J, Matasova K, Jr., et al. Recombinant Human Superoxide Dismutase and N-Acetylcysteine Addition to Exogenous Surfactant in the Treatment of Meconium Aspiration Syndrome. *Molecules.* 2019;24(5).
52. Kopincova J, Mikolka P, Kolomaznik M, Kosutova P, Calkovska A, Mokra D. Modified porcine surfactant enriched by recombinant human superoxide dismutase for experimental meconium aspiration syndrome. *Life Sci.* 2018;203:121-8.
53. Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *J Perinatol.* 2008;28 Suppl 3:S93-101.

5. YENİDOĞANDA PERSİSTAN PULMONER HİPERTANSİYON

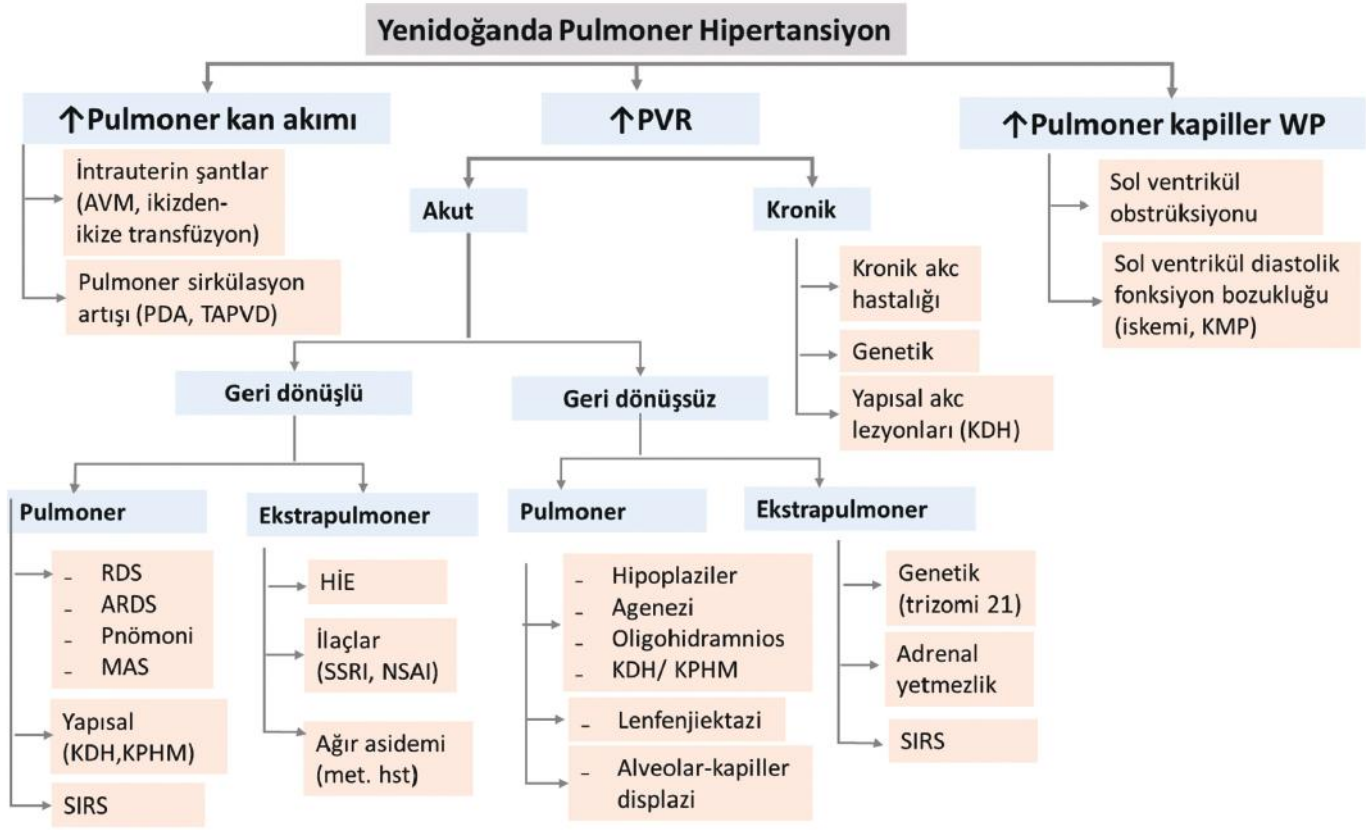
5.1. Tanım

- Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) doğum sonrasında pulmoner vasküler direncin (PVR) normal düşüşünün gerçekleşmemesi ve postnatal dolaşım adaptasyonunun sağlanamamasına bağlı gelişen hipoksik solunum yetmezliği olarak tanımlanır (1, 2).
- Yenidoğanda pulmoner hipertansiyon (PH) pulmoner arter basıncının yüksekliği ile seyreden, birçok olası etiyolojiye sahip heterojen bir klinik tablodur. Kendine özgü anatomik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı PPHN arteriyel pulmoner hipertansiyonun içerisinde ayrı bir alt grup olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 5.1) (2, 3).

Tablo 5.1. Neonatal Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması

Grup	Tanım
A	Yenidoğan persistan hipertansiyonu (PPHN) (Grup 1) <ul style="list-style-type: none">• Pulmoner vazokonstriksiyon-(MAS)• Anormal pulmoner vasküler yapılanma (idiopatik PPHN)• Azalmış pulmoner vasküler yatak (pulmoner hipoplazi).
B	Pulmoner venöz stenoz (Grup 1')
C	Konjenital kalp hastalıkları (sol taraf) (Grup 2)
D	Akciğer hastalıklarına /hipoksiye ikincil (Grup 3)

Ortalama pulmoner arter basıncı, PVR, pulmoner kan akımı (Qp) ve pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ile ilişkili olup, bu üç bileşeni etkileyen pekçok olay yenidoğanda PH ile ilişkilidir (Şekil 5.1) (4).



Şekil 5.1. Yenidoğanda pulmoner hipertansiyon etiyolojisi: Artmış pulmoner kan akımı, artmış pvr, veya artmış pulmoner kapiller wedge basınç (wp) ile ilişkili durumlar (4).

5.2. Sıklık

- Tanımdaki farklılıklara bağlı olarak PPHN sıklığı 1000 canlı doğumda 0,2-6,8 arasında değişmektedir (5-7).

5.3. Fetal Dolaşım ve Doğumdaki Geçiş Fazı Fizyolojisi

5.3.1 Fetal dolaşım

Fetal dolaşım, yüksek dirençli, düşük akışlı pulmoner dolaşım ve düşük dirençli, yüksek akışlı plasental dolaşım ile karakterizedir. Yüksek fetal PVR'den hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, mekanik faktörler, miyojenik yanıt, araşidonik asit metabolitleri ve endotelin mediyatörlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (8).

5.3.2. Doğum sırasındaki geçiş fazı

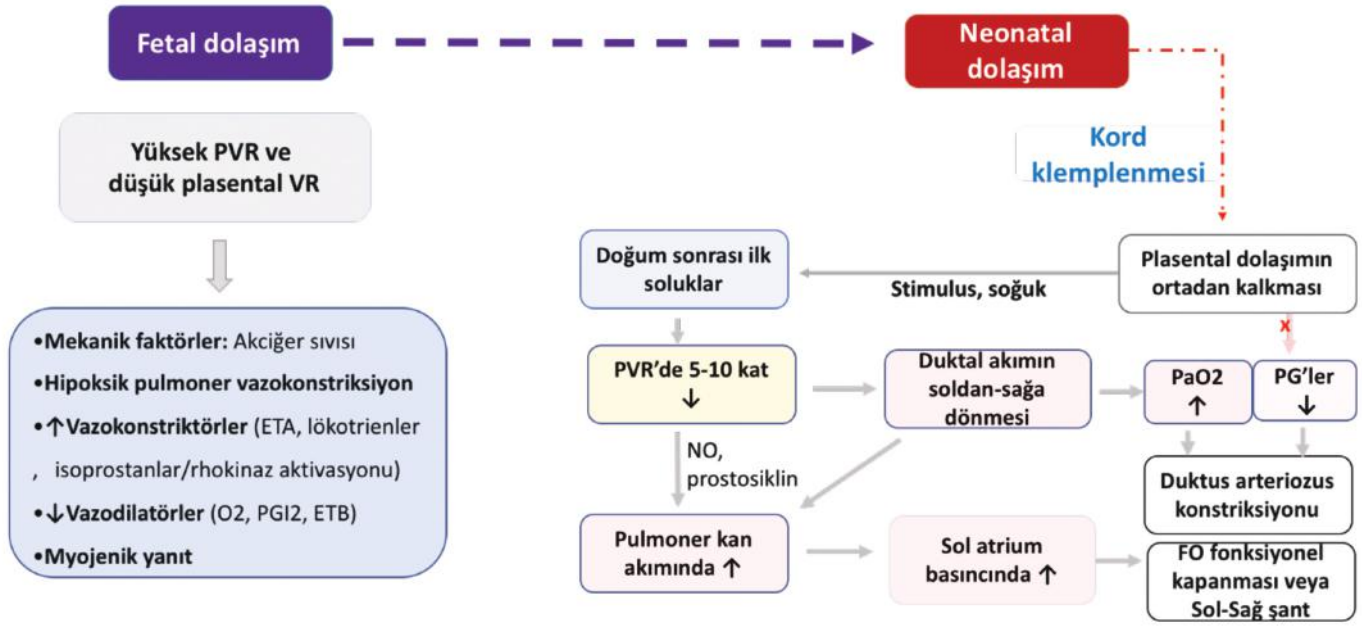
Pulmoner direnci hızla azaltmak ve pulmoner kan akışını arttırmak için pek çok mekanizma aynı anda çalışır. Pul-

moner kan akımının artması, sistemik vasküler direncin artması ve fetal şantların tersine dönmesi en temel üç mekanizmadır (9, 10) (Şekil 5.2). Postnatal PVR/ SVR oranındaki düşmenin normal olarak gerçekleşmediği durumlarda fetal dolaşım devam eder, PPHN ve hipoksemik solunum yetmezliği ile sonuçlanır (8, 11, 12).

5.4. Patofizyoloji

İntrauterin veya postnatal faktörler pulmoner vasküler gelişimde bozulma, vasküler reaktivitede değişim veya vasküler yapılanmada değişiklik (*remodeling*) yoluyla PPHN patogenezinde rol oynar (Şekil 5.3) (13).

PPHN patofizyolojisinde kritik rol oynayan pulmoner kan akımını etkileyen faktörler Tablo 5. 2'de özetlenmiştir (14).



Şekil 5.2. Doğum sırasındaki adaptasyon fazı (10).

Tablo 5.2. Pulmoner Kan Akımını Etkileyen Faktörler (14)

Artmış kan akımı	Azalmış kan akımı
Akciğer volüm optimizasyonu	Akciğer ateletazisi veya aşırı ekspansiyonu
PaO ₂ 'deki artış	Hipoksemi
Alkaloz (solunumsal veya metabolik)	Asidoz (solunumsal veya metabolik)
Vazodilatör mediatörler (bradikinin, prostaglandinler)	Mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı
Sol-sağ şant (intrakardiyak veya duktal)	Sağ-sol şant (intrakardiyak veya duktal)
Endojen NO üretimi	Sistemik hipotansiyon (sağ-sol şant varlığında)
PaO ₂ : arteriyel parsiyel oksijen basıncı, NO: Nitrik oksit	

5.5. Tanı

5.5.1. Klinik bulgular

- Pulmoner vazokonstriksiyonun şiddeti, ekstrapulmoner şantların varlığı, ventriküllerin kontraktilitesi ve ilişkili morbiditeler klinik bulguları belirler.
- Akciğer hastalığına ikincil olmadığı sürece solunum sıkıntısı hafiftir (15).

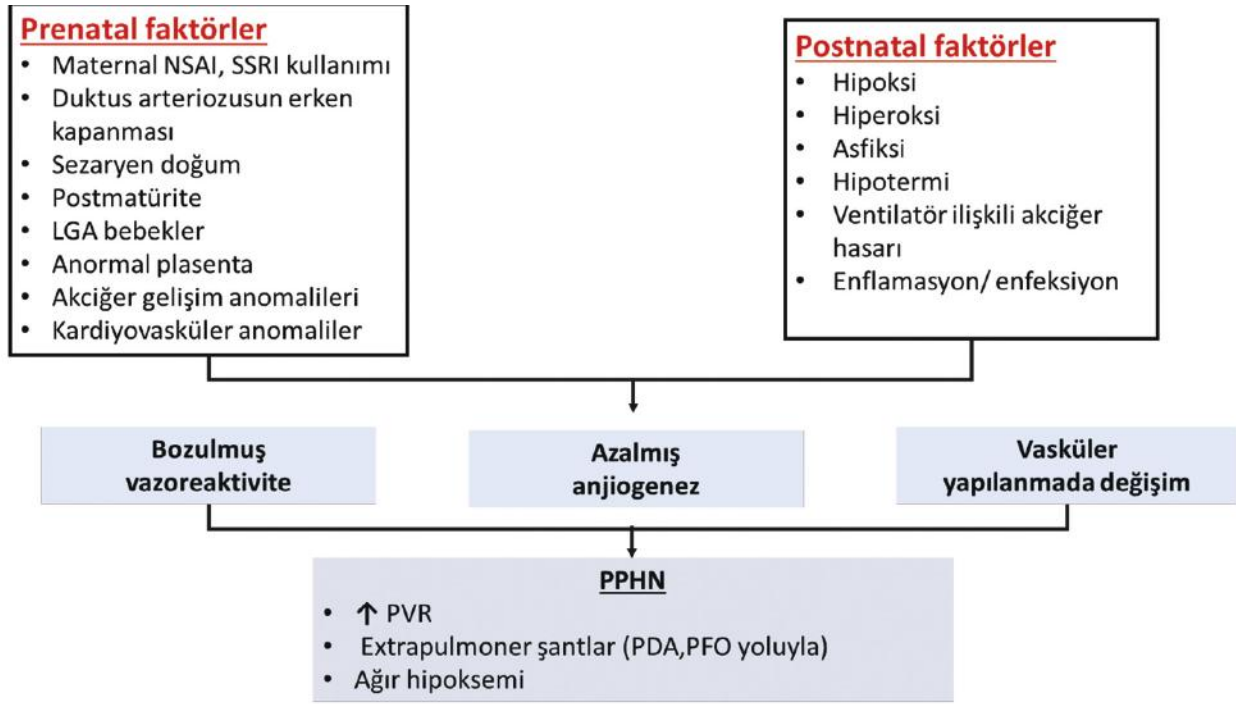
5.5.2. Nabız oksimetre ve arteriyel kan gazı değerlendirilmesi

Diferansiyel siyanoz: Genellikle preduktal ve postduktal SpO₂ farkı %5-10'u, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) arasındaki fark 10-20 mmHg 'yi aşıyorsa anlamlı kabul edilir. Sağ- sol şant ağırlıklı olarak patent foramen ovale düzeyinden gerçekleşiyorsa fark gözlenmeyebilir (16, 17).

Labil hipoksemi: PPHN'lu bebeklerde tipik olarak labil hipoksemi gözlenirken konjenital siyanotik kalp hastalarında siyanoz sabittir. Çevresel uyarılarla oksijenizasyondaki ani kötüleşme PPHN için tipiktir (7, 18).

Hiperoksi testine kısmi yanıt: 15 dakika süreyle %100 oksijen uygulaması sonrası (PaO₂) 100- 150 mmHg aralığına yükselir. Hiperoksinin potansiyel zararlarından dolayı bu test günümüzde önerilmemektedir (16).

PCO₂ düzeyleri: Altta yatan akciğer hastalığı olmadıkça pCO₂ düzeyleri sıklıkla normaldir. Altta yatan hastalığa veya şiddetli hipoksi ve perfüzyondaki bozulmaya bağlı olarak kan gazında metabolik asidoz ve laktat yüksekliği görülebilir.



Şekil 5.3. Persistan pulmoner hipertansiyon patofizyolojisi (13)

5.5.3. Akciğer grafisi

- İdiyopatik PPHN'da pulmoner kan akımındaki azalmaya bağlı azalmış vasküler yapılar görülebilir.
- ARDS'ye zemin hazırlayan asfiksi, sepsis, pnömoni, MAS gibi hastalıklar varlığında akciğer grafisinde diffüz bilateral infiltratlar/opsiteler ve ödem görülebilir (19).

Akciğer grafisinde parankimal hastalığın ciddiyeti ile açıklanamayan orantısız hipoksemi, idiyopatik PPHN veya siyanotik kalp hastalığı açısından uyarıcıdır (7).

5.5.4. Laboratuvar testleri

PPHN'ye özgün bir laboratuvar testi yoktur. Bulgular altta yatan hastalığa ve hipoksemisinin ciddiyetine bağlıdır:

Tam kan sayımı: PPHN ile ilişkili olabilecek polisitemi, hiperviskosite değerlendirilmesi, sepsis ve kronik hipoksi bulguları açısından önemlidir.

Sepsis değerlendirmesi: Kan kültürü alınmalı, akut faz reaktanları değerlendirilmeli, klinik durumuna göre diğer sepsis belirteçleri araştırılmalıdır.

Koagülasyon değerlendirilmesi: Sepsis, ağır hipoksi, hipotermi, veya altta yatan birincil hastalığa bağlı koagülasyon bozuklukları görülebilir.

Kan şekeri, elektrolitler, organ fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

Serum BNP veya NT-proBNP düzeyi: PH tanısı alan bebeklerde izlem ve tedaviye yanıtta sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak artmış sistemik kan basıncı, PDA, renal yetmezlik ve sol ventrikül disfonksiyonu varlığında da bu belirteçlerde artış olduğundan PPHN'ye özgün değildir (2).

5.5.5. Hipoksemi şiddetinin değerlendirilmesi

Oksijenizasyon indeksi (Oİ): PPHN'deki hipoksemisinin şiddetini değerlendirmek, iNO uygulaması veya EKMO gibi müdahalelerin zamanlamasını yönlendirmek için kullanılır.

$$OI = \left[\frac{\text{Ortalama hava yolu basıncı} \times FiO_2}{PaO_2} \right] \times 100$$

Oksijen saturasyon indeksi (OSİ): Oksijenizasyon indeksi hesaplanırken kullanılan arteriyel PaO₂ yerine non-invazif olarak preduktal SpO₂ kullanılarak hesaplanır. Oİ değeri pratik olarak OSİ değerinin 1,7-2 katı olarak kabul edilir (20). SpO₂ %85-95 ve Oİ 5-25 aralığındayken en iyi korelasyonu gösterir (21). Non-invazif olması nedeniyle özellikle arter kateteri olmayan hastaların takibinde OSİ faydalıdır ancak tedaviyle ilgili kritik kararlar alırken Oİ önerilir (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Oksijenizasyon indeksine göre PPHN şiddeti (22)

Ağırlık	OI*
Hafif	≤15
Orta	15-25
Ağır	25-40
Çok ağır	>40
OSI =[ortalama hava yolu basıncı x FiO ₂ ÷ SpO ₂]; OI ≈ 1.7-2 x OSI	

5.5.6. Ekokardiyografi

Kesin tanı konulması ve altta yatan yapısal kardiyak anomalilerin dışlanması ekokardiyografi kritik önem taşır. Doğum sonrası geçiş döneminde pulmoner arter tepe

sistolik basıncı ilk saatlerde 80 mmHg civarındayken 24. saatin sonunda 50 mmHg ve 72. saatin sonunda 45 mm Hg'nın altına iner (23). Geçiş dönemi sonrası pulmoner arter tepe sistolik basıncı > 35-40 mm Hg olması artmış pulmoner arter sistolik basıncı olarak tanımlanır. Dinamik bir parametre olduğundan tek bir ölçüm değerinden ziyade sağ ventrikül basıncının sistemik basınca oranı ve ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesiyle pulmoner hipertansiyonun şiddetini değerlendirmek daha doğrudur (7, 10).

PPHN'de sık gözlenen ekokardiyografik bulgular:

- Artmış sağ ventrikül sistolik basıncı ve artmış pulmoner arter sistolik basıncı
- Düzleşmiş veya sola deviye ventriküler septum
- Doppler incelemede PDA ve /veya FO yoluyla sağdan sola şantın devamı

Tablo 5.4. PPHN Ciddiyetine Göre Klinik ve Ekokardiyografik Bulgular (4, 15).

PPHN ciddiyeti	HAFİF İzole HSY ^a	ORTA HSY ve düşük KO	AĞIR HSY, düşük KO ^b , sağ ventrikül yetmezliği
Klinik	Artmış solunum iş yükü Yüksek FiO ₂ Normal uç-organ fonksiyonları	Hafif pre/post duktal SpO ₂ farkı (%5-10) ↓Sistolik KB Normal / ↓ uç-organ fonksiyonları	Pre/post duktal SpO ₂ farkı > %10 ↓↓ Sistolik ve diastolik KB Şok (↑laktat, asidoz...)
Ekokardiyografi			
- Sağ VB ^c	Sistemik basıncın ½ ile ¾ ü	> Sistemik basıncın ¾ ü	Suprasistemik
- İVS ^d	Düzleşmiş	Düzleşmiş	Paradoksal (Sola doğru)
- PDA	Çift yönlü	Sıklıkla Sağdan-sola	Sağdan-sola
- PFO	Çift yönlü (Sol-sağ)	Çift yönlü	Sağdan-sola
- Sol ventrikül	Normal	↓ Önyük ↓/N Sol ventrikül output ± Azalmış fonksiyon	↓↓ Önyük ↓↓ Sol ventrikül output Azalmış fonksiyon
- Sağ ventrikül	Normal	↓ QP ^e (↓↓ Sağ ventr. output) ↓ Sağ ventr. fonksiyonu Minimal dilatasyon	↓↓ QP ^e (↓↓ Sağ ventr. output) ↓↓ Sağ ventr. fonksiyonu Orta-ağır dilatasyon
^a HSY: Hipoksik solunum yetmezliği ^b KO: Sistemik kardiyak output			
^c VB: Ventriküler basınç ^d İVS: İnterventriküler septum ^e QP: Pulmoner kan akımı			

- Triküspit yetmezlik (TR): Triküspit yetmezlik jet akımından faydalanarak modifiye Bernoulli denklemi ile sağ ventriküler basınç hesaplanabilir. Ancak olguların %30 'unda sağ ventrikül kasılmasının zayıf olması nedeniyle TR jet akımı görülmeyebilir (15).
- Ağır PPHN varlığında sağ ventrikül disfonksiyonu veya biventriküler disfonksiyon (özellikle perinatal asfiksi gibi durumlarda)
- Klinik ve ekokardiyografik olarak PPHN şiddetini belirleyen bulgular Tablo 5.4'de özetlenmiştir (4, 15).

5.6. Ayırıcı Tanı

- **Konjenital kalp hastalıkları:** Siyanotik konjenital kalp hastalıklarından ayırımında hiperoksi testi yardımcıdır, ancak kesin ayırıcı tanı ekokardiyografiyle yapılır (Tablo 5.5).
- **Primer izole parankimal akciğer hastalıkları (YGT, RDS, pnömoni):** Sıklıkla klinik gidiş ve akciğer grafisi ile PPHN'den ayrılır, ancak çoğu zaman ekokardiyografik doğrulama gereklidir (Tablo 5.5).
- **Sepsis:** Sepsis klinik bulgular, pozitif kan kültürü ve ekokardiyografik bulgularla PPHN'den ayrılır. Ancak sepsis zemininde gelişen PPHN olabileceği de akılda tutulmalıdır.
- **Alveolar kapiller displazi (AKD):** AKD'li bebekler tipik olarak başlangıçta stabildir, yaşamın ilk birkaç saatinden veya günlerinden sonra ciddi hipoksemi gelişir (16, 24).

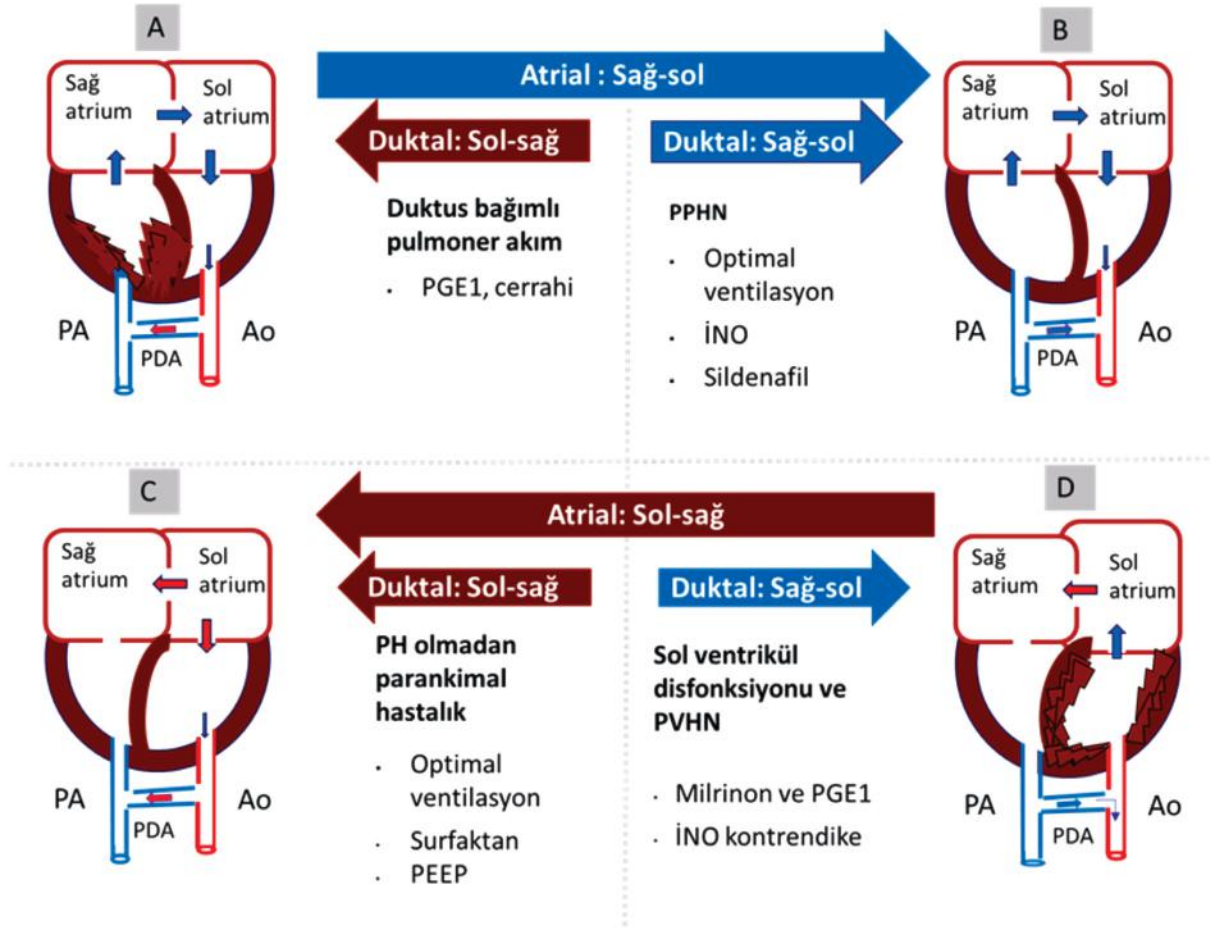
Yaşamın ilk bir haftasından sonra gelişen neonatal pulmoner hipertansiyon varlığında PPHN dışında bir etiyolojik sebep düşünülmelidir. Vazodilatör tedavilere, optimal ventilasyona veya EKMO tedavisine yanıt vermeyen bebeklerde AKD veya genetik surfaktan protein bozuklukları akılda tutulmalıdır (Bakınız Bölüm 10) (2, 16).

5.7. Tedavi

- **PPHN tedavisinde iki ana hedef vardır:**
 - Pulmoner vasküler yapının gevşemesi
 - Miyokardiyal disfonksiyon ve periferik vasküler anormalliklerinin düzeltilmesi
- **Tedavi temel olarak:**
 - Genel destekleyici kardiyo-respiratuar bakım
 - Pulmoner vazodilatör ajanlar
 - Altta yatan hastalığın tedavisi olarak planlanır.
- Tedavide önemli kritik noktalar:
 - PDA şiddetli PPHN varlığında kritik önem taşımaktadır. PDA yoluyla sağdan sola şantın artması, postduktal dolaşım sağlanan organlarda hipoksemi ve asidozu kötüleştirir ve bu da daha fazla pulmoner vazokonstriksiyon ile sonuçlanır.
 - Sol ventrikül ön yükü ileri derece azaldığında ya da ağır sağ ventrikül hipertrofisi varlığında sistemik kan akımı için PDA'ya gereksinim vardır (Şekil 5.4 A, D) (7).

Tablo 5.5. Hipoksik Solunum Yetmezliğinde Ayırıcı Tanı (16)

	Akciğer hastalığı	KKH	PPHN
Solunum sıkıntısı	++	Genellikle yok	+ / ++
SaO₂	O ₂ ile düzelir	↓	Labil, diferansiyel siyanoz
Hiperoksi testi	PaO ₂ > 150 mmHg	PaO ₂ < 100 mmHg	PaO ₂ 100-150 mmHg
PaCO₂	↑	Normal / ↓	N / ↑
AC grafisi	Anormal	Anormal kardiyak görünüm ve pulmoner vasküler yapı	İdiopatik PPHN'da azalmış pulmoner vasküler yapı
EKO	Normal	Yapısal anomali	Yapısal anomali yok Sağ ventrikül hipertrofisi, TY, PFO veya PDA'dan sağ-sol veya çift yönlü şant



Şekil 5.4. Duktal ve atriyal şantlara göre yenidoğan hipoksemisinin ekokardiyografik değerlendirilmesi ve temel yaklaşımlar. (A) Sağ ventrikül çıkış yolu darlığı olan hastalarda sağ-sol PFO akımı görülür. Pulmoner dolaşım, patent duktus arteriozusta (PDA) soldan sağa şantlara bağlıdır. (B) Atriyal ve duktal seviyelerde sağdan sola şant PPHN ile ilişkilidir. (C) Duktal ve atriyal düzeyde soldan sağa şant yenidoğanda normal kabul edilir, ancak parankim akciğer hastalığı varlığında da görülebilir. (D) Duktal seviyede sağdan sola ve atriyal düzeyde soldan sağa şant sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner venöz hipertansiyon (PVHN) ve duktal bağımlı sistemik dolaşım ile ilişkilidir (7).

5.7.1. Genel destekleyici bakım

Genel kardiyorespiratuvar önlemler, pulmoner vazokonstriksiyondaki artışı tersine çevirebilir veya önleyebilir (2, 8):

- NRP kılavuzuna uygun doğum odası canlandırması (25)
- Destek oksijen
- Mekanik ventilasyon
- Sistemik dolaşımın desteklenmesi
- Sedasyon ve minimal uyarı protokolü
- Polisitemi varsa düzeltilmesi

5.7.2. Destek oksijen

- Oksijen özgün ve güçlü bir pulmoner vazodilatördür. Ancak hiperoksi maruziyeti akciğer hasarını artırır ve paradoksal olarak pulmoner vazokonstriksiyona yol açar. Deneysel çalışmalarda PaO₂ 60-85 mmHg aralığında PVR'nin en düşük olduğunu göstermiştir (26).

- Bu konuda yeterli klinik çalışma olmamakla birlikte hipoksi ve hiperoksiden sakınmak için PaO₂ seviyelerinin 60 ile 80 mm Hg arasında, preduktal arteriyel oksijen saturasyon değerlerinin % 90-95 aralığında tutulması önerilir (2, 3).

5.7.3. Mekanik ventilasyon

- Mekanik ventilasyonun temel amacı yeterli akciğer havalanmasını sağlayarak ventilasyon/ perfüzyon uyumsuzluğunun azaltılması ve inhale vazodilatörlerin (O₂, İNO) etkinliğinin artırılmasıdır. Yetersiz havalanma kadar aşırı havalanmanın da PVR'yi artırarak ve kardiyak output'u azaltarak hipoksiyi kötüleştirebileceği akıld tutulmalıdır. Altta yatan akciğer parankim hastalığı mekanik ventilatör stratejisini belirler (Tablo 5. 6) (7, 27).
- Asidoz, hipoksinin pulmoner damarlar üzerindeki vazokonstriktif etkisini artırır. Ancak asidozun düzeltilmesi

için yapılan alkali infüzyonu EKMO gereksiniminde artış, uzamış oksijen ihtiyacı, serebral perfüzyonda bozulma ve artan sensörinörial işitme kaybı ile ilişkilendirildiği için önerilmez (5).

- Kan gazında pH > 7.25 ve pCO₂ 45-60 mmHg aralığında hedeflenmesi önerilmektedir (2, 28, 29).
- Hafif PPHN vakalarında altta yatan hastalığın durumuna göre non-invazif ventilasyona öncelik verilmelidir (30-32).
- Parankimal hastalık varlığında (RDS, pnömoni, MAS) HFOV'nin iNO ile kombinasyonu oksijenizasyonu iyileştirmede sinerjik etkilidir. Ancak idiyopatik PPHN'de veya konjenital diyafragma hernisi varlığında HFOV'nin ek faydası gözlenmemiştir (33, 34).

5.7.4. Sistemik dolaşımın desteklenmesi ve hedefe yönelik inotrop/vazopressör ajanlar

- Hemodinamik düzensizlikler en sık artmış pulmoner vasküler basınca ve varsa miyokardiyal disfonksiyona sekonderdir. Şiddetli pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül yükünü artırır, bu durumda sağ ventrikül PDA yoluyla boşalamıyorsa sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir. Diğer yandan sağ ventrikül basıncının yükselmesi sıklıkla PFO yoluyla sağdan sola şantla neden olur ve her iki fetal kanaldan sağdan sola şant hipoksemiye kötüleştirir. Sağ ve sol ventriküller arasındaki bağımlılık nedeniyle, sağ ventrikül boyutu ve geometrisindeki değişiklikler genellikle sol ventrikül geometrisini ve fonksiyonunu etkiler. Böylece, sol ventrikül ön yükünün azalmasına ek olarak bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, daha düşük sistemik kan basıncına ve inotrop destek kullanımını gerektiren düşük kardiyak debiye katkıda bulunur (1, 35).
- İdeal tedavi stratejisi, PVR'yi azaltarak, sistemik kan basıncını ve kalp fonksiyonunu destekleyerek pulmoner perfüzyonu geliştirmeyi amaçlar. PPHN tedavisinin diğer yönlerinde olduğu gibi, inotrop/ vazopressör kul-

lanımı altta yatan hemodinamik fizyolojiye bağlı olarak bireyselleştirilmelidir (Tablo 5-7) (1, 11, 35).

- Gestasyon haftasına göre normal sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri hedeflenmelidir. Suprasistemik kan basıncı değerlerini sağlamanın PPHN patofizyolojisinde olumlu katkısı olmadığı gibi dopamin veya epinefrin gibi alfa reseptör stimule eden ajanların pulmoner vazokonstriksiyon etkisiyle PPHN kötüleşebilir (özellikle dopaminde). Ağır sol ventrikül disfonksiyonu varlığında sistemik kan akımı PDA'dan sağ sol şant sağlanmasına bağlı olabilir. Bu durumda SVR'yi fazlaca arttırmak kan akımını engelleyerek kollapsa neden olabilir. Ayrıca inotrop uygulamalarının taşikardi, miyokardial oksijen tüketimini arttırmaları, kalp kasında apoptozis ve nekroz gibi potansiyel etkileri de akılda tutulmalıdır (35).
- Vazopressör ajan gereksiniminde sistemik vasküler direnç pulmoner vasküler direnç oranını azaltan noradrenalin (ventrikül disfonksiyon varsa) ya da vazopressin-terlipressin tercih edilebilir (1, 36) (Tablo 5. 7).
- Milrinon ventrikül fonksiyon bozukluğunda sistemik hipotansiyon yoksa pulmoner vazodilatör, iyileşmiş miyokardial kontraktilite (inotropi) ve iyileşmiş miyokardiyal gevşeme (lusinotropi) etkilerinden dolayı önerilir. Özellikle iNO kullanan hastalarda sinerjistik etkisi gösterilmiştir (35).

5.7.5. Steroidler

- Hidrokortizon PDE-5'i inhibe ederek cGMP'yi arttırıp, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu inhibe ederek oksidatif stresi de azaltmaktadır. Bu etkilerle PPHN'de pulmoner vasküler fonksiyonları ve oksijenizasyonu iyileştirdiği hayvan modellerinde gösterilmiştir (37). Retrospektif gözlemsel çalışmalarda PPHN'lu term bebeklerde hidrokortizon tedavisinin oksijenizasyon indeksini

Tablo 5.6. Altta Yatan Akciğer Hastalığına Göre Mekanik Ventilasyon Stratejisi (7, 27)

Akciğer parankimi	Etiyoloji	Ventilasyon stratejisi
Normal	PVR artışına bağlı pulmoner kan akımında azalma	<ul style="list-style-type: none">• 4-5 cm PEEP, 4-5 mL/kg TV• Aşırı ekspansiyondan kaçın• Pulmoner vazodilatör tedaviyi öncelikle düşün
Parankimal akciğer hastalığı	V/Q uyumsuzluğu ve PVR artışına bağlı	<ul style="list-style-type: none">• 6-8 cm PEEP, 4-6 mL/kg TV• Optimal akciğer açıklığını sağla• Aşırı ekspansiyondan kaçın• Yüksek FiO₂ ve basınç gereksiniminde, iNO tedavisi öncesinde HFOV'u düşün

ve sistemik kan basıncını iyileştirdiği gözlenmiştir (38). Ancak günümüzde katekolamine yanıtız vakalarda hemodinamik destek sağlamak amacı dışında, PPHN tedavisinde önermek için yeterli kanıt yoktur (18).

5.7.6. Sürfaktan

- Parankimal akciğer hastalığı zemininde gelişen (MAS, pnömoni) PPHN'de hastalığın erken döneminde (Oİ 8-15, FiO₂ >50 veya mekanik ventilasyonda MAP > 10 cm H₂O) surfaktan uygulanması EKMO ve mortalite riskini azaltır (2, 39-41).
- Sürfaktan tedavisinin KDH vakalarında net faydası gösterilmediğinden önerilmez (42).

5.7.7. Sedasyon

- Hipoksik atakların azaltılması için ortamda ışık ve ses en aza indirilmeli, minimal uyarı protokolü uygulanmalıdır.
- Kanıta dayalı bir öneri olmasa da morfin veya fentanil ile sedasyon ve analjezi önerilir.
- Nöromusküler blok uygulanması ön-yük ve ard-yükte değişiklikler yaparak hızlı kardiyovasküler değişikliklere yol açmaktadır ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir, rutin kullanımları önerilmez (1, 5, 7).

Tablo 5.7. Klinik ve Patofizyolojik Senaryoya Göre Kardiyovasküler Destek Ajanlar (1)

İlaç	Beklenen etki	Özellik	Patofizyolojik hedef
Volüm	Kardiyak ön-yükü arttırır	Miyokardiyal kontraktilite bozuksa dikkatli kullanım	Düşük ön-yük, sistemik venlerde kollaps
Dopamin	Vazopressör/ inotrop	Ard-yükü ↑, PAP/SAP ↑ PPHN'ü kötüleştirir	Sistemik hipotansiyon, normal veya ↓ KO;
Dobutamin	İnotrop	Taşikardi, SAP ↓	Kötü kontraktilite, ↓ KO
Epinefrin	Vazopressör/ inotrop	Taşikardi Hiperglisemi, laktat ↑ PAP/SAP ± ↓	Kötü kontraktilite, sistemik vazodilatasyon, ↓ KO, sistemik hipotansiyon
Norepinefrin	Vazopressör/ inotrop	Ard-yükü ↑, PAP/SAP ↓	Kötü kontraktilite, sistemik vazodilatasyon, sistemik hipotansiyon
Milrinon	İnodilatör/ Lusitrop/ pulmoner vazodilatör	Ard-yükü ↓ Taşikardi, SAP ↓ Sağ-sol şantı arttırabilir	Kötü kontraktilite, ↓ KO Artmış ard-yük, Normal KB İnce, kapanan PDA
Vazopressin	Vazopressör/pulmoner vazodilatör	SAP ↑ Koroner perfüzyonu ↑ PAP/SAP ↓	Refrakter sistemik hipotansiyon
Steroid	Katekolaminlere kardiyovasküler yanıt ↑ PDE-5 inhibisyonu Oksidatif stresi azaltır	Hemodinamik stabilite Kardiyovasküler etkiler PAP/SAP ↓	Katekolaminlere cevapsız sistemik hipotansiyon

PAP/SAP: Pulmoner arter basıncının sistemik arter basıncına oranı; **KO:** Kardiyak output

PPHN'de Destek Tedavi Önerileri

- PaO₂ seviyelerinin 60-80 mm Hg arasında, preduktal arteriyel oksijen saturasyon değerlerinin %90-95 arasında hedeflenmesi önerilir (Kanıt düzeyi 3, Öneri düzeyi D)
- Arteriyel kan gazında pH'nın 7.25'in üzerinde ve pCO₂'nin 45-60 cmH₂O aralığında hedeflenmesi önerilir (Kanıt düzeyi 3, Öneri düzeyi D).
- Parankimal akciğer hastalığı varlığında, özellikle iNO tedavisi uygulanacaksa HFOV ile kombinasyonu önerilir (Kanıt düzeyi 1+, Öneri düzeyi B).
- Parankimal akciğer hastalıklarına bağlı PPHN'de (RDS, MAS, pnömoni) hastalığın erken dönemlerinde surfaktan tedavisi uygulanması (OI 8-15 veya FiO₂ > % 50 veya MAP > 10 cm H₂O) önerilir (KDH hariç) (Kanıt düzeyi 1+, Öneri düzeyi B).
- Minimal uyarı protokolü uygulanmalıdır. Morfin veya fentanil gibi sedatif-analjezikler önerilir. Nöromusküler blokajdan kaçınılmalıdır (Kanıt düzeyi 3, Öneri düzeyi D).
- Volüm replasmanına rağmen hipotansiyon devam ederse altta yatan hastalığın patofizyolojisi gözönünde bulundularak inotrop/vazopresör ajanlar endikedir (Kanıt düzeyi 3, Öneri düzeyi D).

5.7.8. Pulmoner vazodilatör tedaviler

5.7.8.1. İn hale nitrik oksit (iNO)

- iNO günümüzde PPHN tedavisinde FDA onayı alan tek tedavidir.
- iNO tedavisinin PPHN'de hipoksik solunum yetmezlikli term veya geç preterm bebeklerde mortalite ve EKMO ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Her ne kadar iNO EKMO ihtiyacını azaltsa da, EKMO tedavisinin uygulanmadığı koşullarda tek başına mortaliteyi azaltamamaktadır (43).

iNO Tedavisinin Hipoksik Solunum Yetmezliğinde Potansiyel Faydaları (22)

1. Selektif pulmoner vazodilasyon → azalmış extrapulmoner sağ sol şant
2. Alveolar ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu iyileştirir (mikroselektif etki)
3. Enflamasyon ↓ (akciğer nötrofil göçü ↓)
4. Vasküler kaçak ve akciğer ödemi ↓
5. Surfaktan fonksiyonlarını korur
6. Oksidatif hasarı ↓ (lipid oksidasyonunun inhibisyonu)
7. VEGF ekspresyonunu korur, proinflamatuvar gen ekspresyon düzeylerini değiştirir

a. iNO başlama kriterleri:

- İNO tedavisi OI 15-25 arasında başladığında OI ≥ 25 başlanmasına göre hastalığın progresyonunda azalma görülmüştür (39). Ancak İNO'nun daha düşük OI değerleriyle başlanmasının (OI: 15-25) EKMO veya mortalite ihtiyacını azalttığı gösterilememiştir.
- Bazı otorler tarafından OI 15-20 aralığında iNO başlanması önerilse de metaanaliz çalışmaları iNO'nun OI >25 olduğu durumda EKMO ihtiyacını azalttığını göstermiştir (2, 3, 44).
- Parankimal akciğer hastalığı varlığında tedavi öncesinde yeterli akciğer ekspansiyonu, ve HFOV, iNO başarısını artırır (33).
- Optimal destekleyici tedavilerine rağmen OI 20-25 aralığına ulaşılan bebeklerde iNO tedavisi başlanması düşünülmelidir.

b. iNO başlangıç dozu:

- Optimal başlangıç dozu ve başlama zamanı ile ilgili tartışmalar olsa da günümüzde önerilen başlangıç dozu 20 ppm 'dir (44, 45) .
- 20 ppm üzerinde iNO uygulamak trombosit fonksiyon bozukluğu, methemoglobinemi, toksik nitratların oluşumu gibi yan etkilerin arttırırken ek fayda sağlamamaktadır (43).

c. iNO kontrendikasyonları:

- iNO tedavisi öncesi PPHN ekokardiyografik olarak doğrulanmalıdır.
- Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında iNO kontrendikedir.
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pulmoner ödeme yol açıp hipoksiyi arttırabileceğinden kontrendikedir.
- Ağır İVH, gastrointestinal sistem kanaması göreceli kontrendikasyonlardır. Kanama diyatezi bulguları varsa iNO öncesinde destek tedavi sağlanmalıdır (45).

d. iNO tedavisine yanıt:

iNO'ya yanıt gözlenmesi durumunda tedavi başlangıcından 30-60 dakika içinde oksijenizasyon indeksi (OI) azalır ve PaO₂ hızla artar (Tablo 5. 8).

Tablo 5.8. iNO Tedavisine Yanıt Göstergeleri (45)

Tam yanıt	PaO ₂ 'de > 20 mmHg artış, SpO ₂ 'de >10 % artış, FiO ₂ 'de % 20 azalma
Kısmi yanıt	PaO ₂ 'de 10-20 SpO ₂ 'de %5-10 artış, FiO ₂ 'de %10-20 azalma
Yanıtız	PaO ₂ 'de <% 10, SpO ₂ 'de < % 5 artış, FiO ₂ 'de < %10 azalma

iNO tedavisine %60 oranda yanıt alınır. Yanıt altta yatan hastalığın patofizyolojisine bağlıdır:

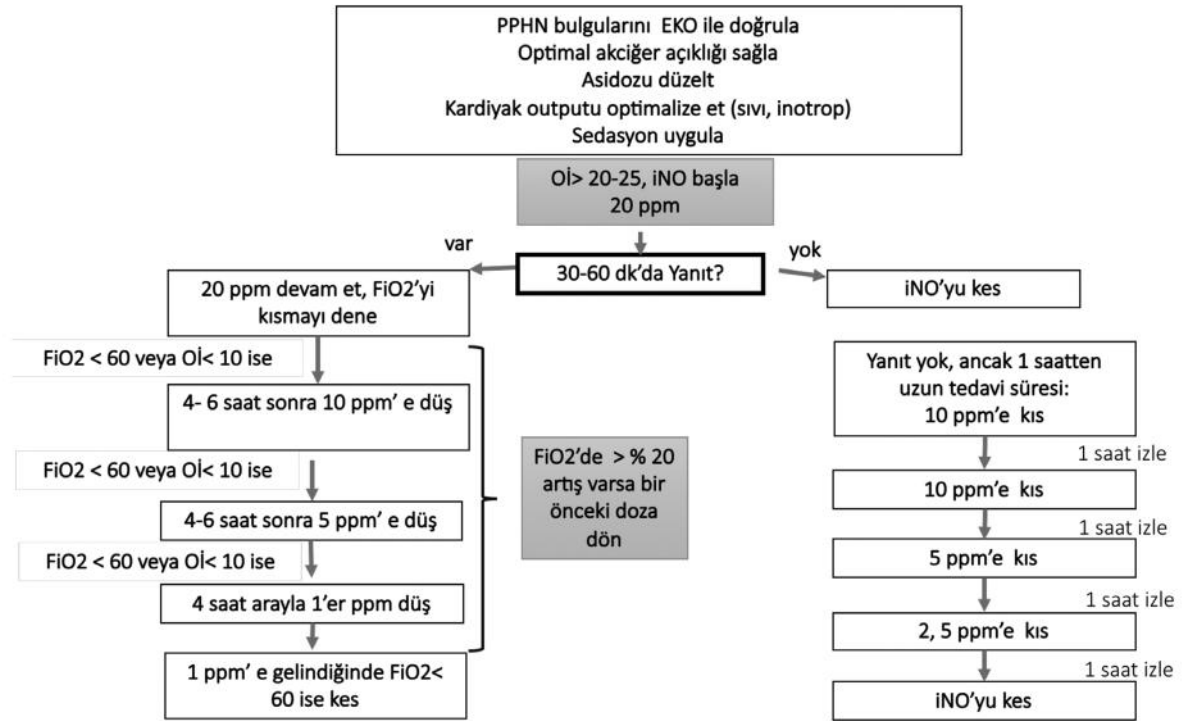
- **İyi yanıt:** Pulmoner kan akımında azalmayla birlikte PVR artışı gözlenen ve sağdan sola PDA şantı saptanan bebeklerde iNO'ya iyi yanıt beklenir.
- **Yetersiz yanıt:** Düşük sistemik tansiyonu, eşlik eden miyokard yetmezliği ve önemli bir solunum bileşeni olan bebeklerin iNO'ya iyi yanıt vermesi güçtür.

e. iNO'dan ayırma

- iNO'nun 20 ppm'den başlayarak kademeli olarak kesilmesi reboundun önlenmesi için en güvenilir yaklaşımdır. 4-6 saatlik iNO tedavisi sonrası FiO_2 %60 'ın veya O_i 10'un altına düşülebiliyorsa iNO 10 ppm'e düşülür ve 4 saat arayla 5 ppm azaltılır. Özellikle en sık reboundlar 5 ppm'den hızlı ayırma neticesinde gözlemlendiğinden

5 ppm'e düşüldükten sonra hastanın kliniğine göre her 1-4 saatte bir 1 ppm azaltılarak kesilir (46).

- Bir saat içerisinde yanıt gözlenmeyen hastalarda iNO tedavisine devam etmenin yararı gösterilmediğinden bir saatten daha kısa süreli iNO alan yanıtız vakalarda iNO tedavisi direk kesilebilir. Tedavi süresi 1 saatten uzunsa endojen iNO sentezinde azalma olacağından iNO'ya yanıtız vakalarda bile kademeli olarak ayırma uygulanmalıdır (Şekil 5.5) (43, 44). Ayırma esnasında rebound gözlenen vakalarda bir önceki doza geri dönülür ve reboundun azaltılması için sildenafil tedavisi düşünülebilir.
- Seri kardiyak ultrason değerlendirmesinde (günde 1-2 kez) hemodinamik iyileşmenin gözlenmesi, özellikle duktal şantın soldan sağa dönmesi, iNO'nun azaltılarak kesilebileceğini öngörmesi açısından değerlidir (1).



Şekil 5.5. iNO Tedavisi başlama, izlem ve ayırma şeması (43, 44 numaralı kaynaklardan modifiye edilmiştir).

Tablo 5.9. iNO'ya Yetersiz Yanıt Varlığında Olası Sebepler ve Öneriler

Olası sebep	Öneri
Tanı yanlış?	Ayırıcı tanıyı gözden geçir, EKO'yu tekrarla
Akciğer parankim hastalığı, suboptimal inflasyon	Akciğer volümünü optimize et, surfaktan, HFO
Yüksek hava yolu basıncı	PEEP-MAP azaltmayı düşün
Sistemik kan akımı baskılandıysa <ul style="list-style-type: none">Düşük önyükHipotansif (vazodilatör şok)Bozulmuş miyokardial kontraktilite (sağ ventrikül veya her iki)	<ul style="list-style-type: none">Dikkatli sıvı bolusVazopressör ajan (vazopressin)Normotansif: Milrinon, dobutaminHipotansif: epinefrin
Yüksek sağ ventrikül ardyükü- sağ ventrikül disfonksiyonu	Milrinon, PDA'yı açmak için PgE1 inf

iNO tedavisine yetersiz yanıt varlığında gözden geçirilmesi gerekenler Tablo 5.9'da özetlenmiştir.

iNO tedavisinin detaylarına uluslararası iNO tedavi klavuzları ve TND Yenidoğanda Solunum Desteği kitabından ulaşılabilir (44, 45, 47).

iNO Tedavisi İçin Temel Öneriler
<ul style="list-style-type: none">PPHN fizyoloji gösteren bebeklerde optimal destek tedavilerine rağmen OI 20-25 olduğunda iNO tedavisi başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 1++, Öneri düzeyi A).Tedavi öncesinde yeterli akciğer ekspansiyonu ve HFOV tedavisi iNO başarısını artırır (Kanıt Düzeyi 1+, Öneri Düzeyi B).iNO başlangıç dozu 20 ppm'dir (Kanıt Düzeyi 1++, Öneri Düzeyi A)30-60 dk'da yanıt yoksa sonlandırılır (Kanıt düzeyi 3, Öneri Düzeyi D)1 saatten uzun süre tedavi kullanıldıysa azaltılarak kesme uygulanmalıdır (Kanıt düzeyi 3, Öneri Düzeyi D)Ayırma esnasında rebound gözlenen vakalarda bir önceki doza geri dönülür ve reboundun azaltılması için sildenafil tedavisi düşünülebilir (Kanıt düzeyi 3, Öneri Düzeyi D).Optimal ventilasyon ve hemodinamik desteğe rağmen yanıt yetersizse EKMO düşünülmelidir

5.7.8.2. Diğer pulmoner / Sistemik vazodilatör ajanlar

- PPHN'li bebeklerin yaklaşık %40' ı iNO'ya yanıt vermez veya sadece geçici bir tedavi etkisine sahiptir. Ayrıca iNO'ya erişimi olmayan birçok merkez vardır.
- iNO yokluğunda alternatif vazodilatör seçenekler düşünülmelidir. Ancak bu ajanlar sistemik vazodilatör etkilere de sahip olduğundan, sistemik hipotansiyon, sağdan sola şantta artışa yol açabilir.
- Genel olarak sildenafil dışında alternatif pulmoner vazodilatörlerin etkinliği ve güvenliği, büyük randomize

çalışmalarda test edilmemiştir veya uzun dönem sonuçlara ait bilgiler yetersizdir (1).

5.7.8.2.1. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (Sildenafil)

- Plasebo tedavisiyle kıyaslanan çalışmaların metaanalizinde oksijenizasyonu düzelttiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (48).
- iNO'ya yanıt iyi değilse veya kontrendike olduğunda PPHN tedavisinde sildenafil ilk tercih olarak önerilmektedir (1, 42). Klinik olarak ciddi yan etkiler olmaksızın enteral veya intravenöz (iv.) olarak verilebilir. Yaygın atelektazi varlığında ventilasyon/ perfüzyon dengesini bozacağı için hipoksiyi kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır. İv. formda özellikle hipotansiyona dikkat edilmelidir (48-53). Sildenafil'in intravenöz formu henüz Türkiye'de bulunmamaktadır (Tablo 5.10). Oral sildenafilin ortalama ilk dozdan 6-12 saat sonra, intravenöz sildenafilin infüzyon başlangıcından 4 saat sonra OI'de anlamlı iyileşme sağladığı gözlenmiştir (54, 55).
- iNO mevcut değilse tedavi başlamak için eşik OI değeri bilinmemektedir. Optimal destek tedavilere rağmen OI indeksi 15-25 aralığında ise sildenafil tedavisi başlanması önerilir.
- iNO'nun kesilmesi sırasında rebound görülen bebeklerde iNO'ya yardımcı bir ajan olarak sildenafil başlanabilir.

5.7.8.2.2. Fosfodiesteraz-3 inhibitörleri (Milrinon)

- Seçici olmayan vazodilatasyon sağlarken inotropik ve lusitropik etkileri sayesinde ventriküler fonksiyonu iyileştirir
- PPHN'da milrinondan fayda görülmesi beklenebilecek en önemli üç klinik durum:
 - i. Ventriküler fonksiyon bozukluğuna sekonder pulmoner venöz basınç artışı ile ilişkili PPHN (perinatal asfiksi veya sepsis): iNO pulmoner venöz konjesyonu artırarak hemodinamiyi kötüleştirebilir.

- ii. Ağırlıklı olarak sol-sağ duktal şant ve sağ ventrikül disfonksiyonuyla birlikte "obstrüktif" sağ ventrikül özelliklerine sahip bebekler (1, 56).
- iii. iNO'ya yanıtız veya kısmi yanıt veren bebekler (ör: KDH) (Tablo 5.9)(57-59).

5.7.8.2.3. Prostanoidler

• Prostatiklin (PGI₂) analogları (Epoprostenol, iloprost, treprostiniil, beroprost):

i. Sistemik yol

- Prostatiklin analogları düz kas hücrelerinde cAMP'yi artırarak pulmoner arterde vazodilatasyon sağlarlar.
- Epoprostenol yarı ömrü çok kısa olduğundan ancak sürekli intravenöz veya sürekli inhale yolla uygulanabilir.
- PPHN'nin tedavisinde faydalı olduğuna dair kısıtlı vaka serileri vardır ve yan etki olarak önemli ölçüde sistemik hipotansiyon bildirilmiştir (60, 61). Seçici olmayan vazodilatasyon nedeniyle V-Q uyumsuzluğuna yol açabilirler. PPHN tedavisinde öncelikli tedavi olarak önerilmez (Tablo 5.9).

ii. İn hale yol

- İntravenöz yolla verilen analoglar inhale yoldan da verilebilmektedir. Iloprost uygulanan vaka serilerinde yan etki gözlenmeden klinik iyileşme bildirilmiştir (62-66).
- Epoprostenolün yarı ömrü çok kısa olduğundan ancak sürekli aerosol şeklinde verilebilir. Ayrıca ilaç alkali bir tampon solüsyonda saklanmaktadır ve akciğere potansiyel zararları olabilir. Bu nedenlerle kullanımı kısıtlıdır.
- iNO'ya yanıtız vakalarda veya iNO temin edilemediğinde nebulize iloprost alternatif tedavi olarak düşünülebilir (Tablo 5.10) (3, 6, 67).

PGE1 (sistemik ve inhale)

- PDA'nın açık kalmasının yanısıra ve endojen cAMP üretimini artırarak seçici olmayan pulmoner vazodilatasyona da neden olur.

• PPHN'da PDA'nın açıklığını korumak için PGE1 kullanımı önerilen iki klinik durum:

- i. Ağır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (özellikle KDH'de)
 - ii. Ağır sağ ventrikül yetmezliği (56, 68).
- İn hale PGE1 tedavisinin seçici pulmoner vazodilatör etkisiyle oksijenizasyonu iyileştirdiği ve yan etki gözlenmediği Faz 1-2 pilot çalışmalarda bildirilmiş, ancak planlanan randomize kontrollü çalışmalar henüz tamamlanmamıştır (Tablo 5.9) (69-71).

5.7.8.2.4. Endotelin reseptör antagonistleri (Bosentan)

- ET-1 A ve B reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonisti olan bosentanın PPHN tedavisinde tek başına veya kombine tedavi olarak kullanımı vaka serilerinde ve küçük çaplı bir RKC'da bildirilmiştir (72-74). Çok merkezli bir RKC'da iNO ile kombine verilmesinin ek faydası izlenmemiştir (75).
- Yenidoğanda bosentan kullanımına ilişkin yeterli veri olmadığından öncelikli olarak önerilmez (Tablo 5.10) (1).
- Ambrisentan selektif ET-1 A reseptör antagonisti olarak umut vericidir ancak yenidoğanda klinik çalışma olmadığından önerilmez.

5.7.8.2.5. Magnezyum sülfat (MgSO₄)

- Vazodilatör özelliklerinin yanı sıra, sedasyon, kas gevşemesi, bronkodilatatör ve nöroproteksiyon gibi diğer etkileri vardır. Bu nedenle bazı durumlarda PPHN'de potansiyel olarak yararlı olabilir.
- MgSO₄'ün PPHN'deki rolünü destekleyen küçük çaplı vaka çalışmaları mevcuttur (76-79). Sildenafil ile klinik iyileşmenin magnezyuma göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (49).
- Güvenlik verilerinin ve RCT'lerin yetersizliğinden dolayı, MgSO₄ öncelikli seçilecek ilaç değildir Diğer etkili pulmoner vazodilatör tedavilerin mevcut olmadığı durumlarda seçilebilir (Tablo 5. 10)(80).

Tablo 5.10. Yenidoğanda Sık Kullanılan Vazodilatör İlaçların Doz Önerileri ve Yan Etkileri (1)

İlaç	Etki Mekanizması	Doz	Yan Etki
Sildenafil (iv, oral)	<ul style="list-style-type: none">PDE 5 antagonisticGMP aracılı vazodilatasyon	<ul style="list-style-type: none">iv, 1,4 mg/kg/ saat 3 saat boyunca yükleme, 1.6mg/kg/gün idameoral 0.5-2 mg/ kg/ doz 6 saatte arayla	<ul style="list-style-type: none">HipotansiyonVentilasyon/ Perfüzyon uyumsuzluğu
İloprost (iv, inhale)	<ul style="list-style-type: none">cAMP Aracılığıyla vazodilatasyonAnti-proliferatif	<ul style="list-style-type: none">iv 0.5 - 3 ng/kg/dk başlanıp 10 ng/kg/dk'ya kadar titre edilebilirinhale 1–2.5 µg /Kg 2–4 saat arayla	<ul style="list-style-type: none">iv Formda hipotansiyon,Ayrı bir damar yolu gerektirmesi
PGE1 (iv, inhale)	<ul style="list-style-type: none">cAMP aracılığıyla VazodilatasyonBronkodilatör,Anti-İnflamatuvar	<ul style="list-style-type: none">iv 0.05-0,1 µg/ kg/ dk başlangıç, yanıtına göre 0.01-0.05 µg/ kg/dk idameinhale 150- 300 ng/kg (3 saatte)	iv İnfüzyonla: <ul style="list-style-type: none">Apne, solunum depresyonu,Hipertermi,Kutanöz vazodilatasyon,Hipoglisemi,GİS Regurgitasyon,
Milrinon (iv)	<ul style="list-style-type: none">PDE3 antagonisticAMP yıkımını önlerinotrop, lusinotrop	<ul style="list-style-type: none">50 µg/ kg yükleme (30-60 dk) 0.33 µg/ kg idame. Yanıtına göre 1 µg/ kg 'a kadar artırılırsistemik hipotansiyon varsa yükleme önerilmez.yükleme öncesi bolus sıvı (10 cc/ kg sf) hipotansiyon riskini azaltır.	<ul style="list-style-type: none">HipotansiyonAritmiTrombositopeniPDA'nın açılması
Magnezyum (iv)	<ul style="list-style-type: none">Düz kas hücrelerine Ca⁺² girişini antagonize eder	<ul style="list-style-type: none">200 µg/ kg yarım saatlik yükleme, 20-150 mg/ kg/saat idame,hedef serum mg düzeyi 3.5-5 mmol/löncesinde sistemik hipotansiyondan kaçınmak için dopamin infüzyonu 5-10 µg /kg/dk önerilir	<ul style="list-style-type: none">HipotansiyonParalizi

Seçici Olmayan Pulmoner Vazodilatörlerle İlgili Öneriler

Altta yatan patofizyolojiyi dikkate almadan nonspesifik-vazodilatörlerin başlanması sistemik hipotansiyonun gelişmesine ve hipokseminin kötüleşmesine neden olabilir.

Sağdan sola şantlı geniş duktus arteriozusuyla birlikte baskın sağ ventrikül fonksiyonu varlığında sistemik vazokonstriksiyon bulguları yoksa **milrinon**, **intravenöz PGI₂** veya **MgSO₄** gibi sistemik vazodilatör etkisi olan ilaçların başlanması perfüzyon ve oksijenizasyon kötüleşebilir.

iNO yokluğunda genel destek tedavilerine rağmen Oİ 15-25 aralığında seyrediyorsa non-selektif ajanlar düşünülmelidir.

Milrinonun soldan sağa duktal şant ve sağ ventrikül disfonksiyonuyla birlikte "obstrüktif" sağ ventrikül özelliklerine sahip bebeklerde hem inotropik etki hem de vazodilatör etkisinden dolayı fayda sağlar (Kanıt düzeyi 3, öneri düzeyi D)

Sildenafil; iNO yokluğunda, iNO'ya adjuvan olarak veya iNO kesilmesi sırasında rebound gözleendiği durumda ilk seçenek tedavi olarak önerilir (Kanıt düzeyi 1+, Öneri düzeyi B).

İnhale iloprost tedavisi iNO yokluğunda veya iNO'ya yanıt alınamayan vakalarda düşünülebilir (Kanıt düzeyi 3, öneri düzeyi D).

MgSO₄ tedavisi diğer pulmoner vazodilatör erişimin kısıtlı olduğu ünitelerde düşünülmelidir (Kanıt düzeyi 3, öneri düzeyi D).

Bosentan ile ilgili yenidoğanda yetersiz klinik veri olduğundan öncelikli kullanımı önerilmez (Kanıt düzeyi 3, öneri düzeyi D).

PGE1 infüzyonu kapanmakta olan duktus arteriozus beraberinde sağ ventrikül disfonksiyonu varsa iNO ve diğer pulmoner vazodilatörlere yardımcı tedavi olarak ya da ağır sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda (özellikle KDH'de) yeterli kardiyak outputun sağlanabilmesi amacıyla düşünülmelidir (Kanıt düzeyi 3, öneri düzeyi D).

Hemodinamik parametreler ışığında ana hatlarıyla PPHN yönetimi Şekil 5. 6'da özetlenmiştir.

5.7.9. Yeni ajanlar

Citrulin, rekombinant insan süperoksit dismutaz (SOD), NADPH oksidaz inhibitörü olan ve NOS aktivitesini arttıran Apocynin ve soluble guanylate cyclase (sGC) aktivatörleri (Cinaciguat), Rho-kinaz inhibitörleri ümit verici ajanlardır. L-citrulin-L-arginin-NO yolağındaki bozukluğun PPHN patofizyolojisinde yer aldığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. L-arginin tedavisinin NO yapımını arttırdığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ancak biyoyararlanımı düşüktür. L-Citrulin üre siklus döngüsünde ve L-argininden NO oluşumu sırasında açığa çıkan bir metabolittir. Oral L-citrulin biyoyararlanımı yüksektir ve L-argininle sürekli dönü-

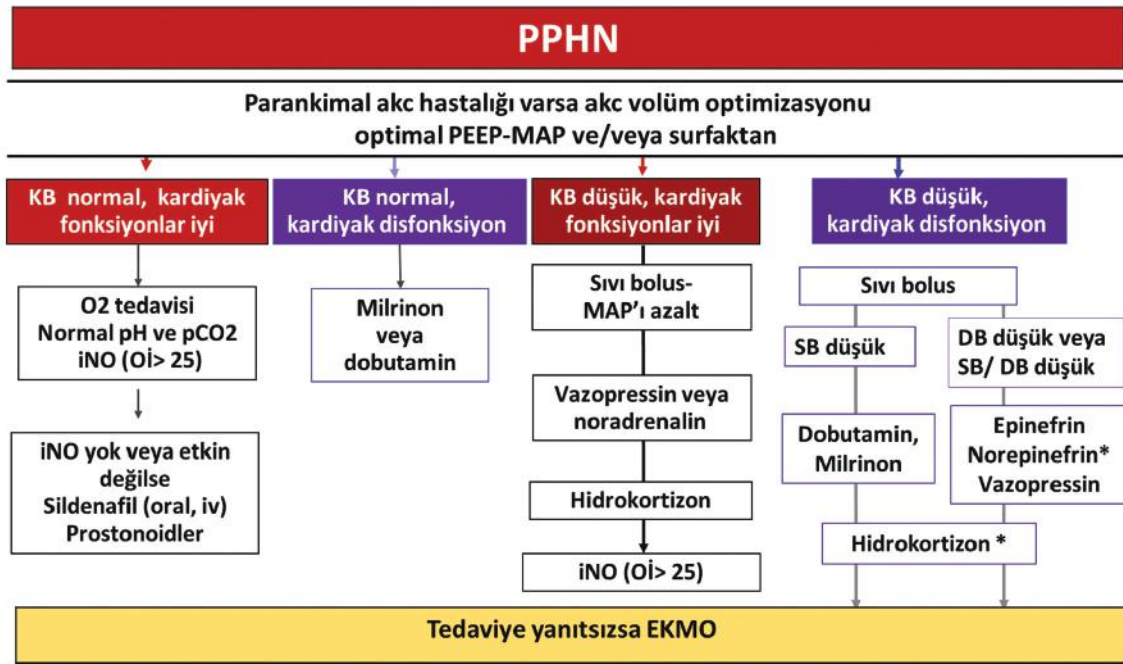
şüm halindedir. L-arginin düzeyini yükseltmede L-arginin tedavisinden daha başarılıdır. L-citrülin son dönemde üzerinde en fazla durulan ümit verici ajandır (6, 81).

5.7.10. Ekstrakorpoal membran oksijenizasyonu (EKMO)

Gelişmiş ventilasyon teknikleri, oksijen toksitesinin sınırlandırılması, iNO ve diğer vazodilatörler tedavilerin kullanımı ile PPHN'da EKMO kullanımı son yıllarda azalmıştır (82).

Maksimum tedaviye yanıtızsız, potansiyel geri dönüşümlü etiyojisi olan bebekler EKMO için adaydır.

Yenidoğanda EKMO için temel öneriler Tablo 5. 11'de sunulmuştur (83).



Şekil 5.6. Hemodinamik parametrelere göre PPHN yönetimi. Parankimal akciğer hastalığı varlığında optimal akciğer volümü sağlandıktan sonra kardiyak disfonksiyon ve sistolik ve/veya diyastolik hipotansiyon varlığına göre tedavi algoritması önerilmiştir. İnotrop/vazopressör ajanların doza bağımlı olarak pulmoner vasküler direnç (PVR) ve sistemik vasküler direnç (SVR) üzerine etkileri vardır. Dopamin ve epinefrin PVR/SVR oranını arttırmakta (dopaminde daha belirgin etki) vazopressin ve norepinefrin PVR/SVR oranını azaltmaktadır. Diyastolik hipotansiyon varlığında dobutamin ve milrinon SVR'yi düşürerek diyastolik hipotansiyonu derinleştirebileceği ve koroner arter perfüzyonunu bozabileceğinden önerilmemektedir. Bu bebeklerde kardiyak disfonksiyon da olduğundan başlangıç olarak epinefrin önerilir. Tedaviye yanıtına göre diğer ajanlar düşünülür. Katekolamine yetersiz yanıtı bebeklerde erken dönemde kortizon düzeyi alınarak hidrokortizon tedavisi başlanması hem hemodinami üzerinde hem de direk olarak PVR'yi düşürerek katkı sağlar (7, 23, 35 numaralı kaynaklardan modifiye edilmiştir).

Tablo 5.11. Yenidoğanda EKMO Kriterleri ve Kontrendikasyonları (83)

<ul style="list-style-type: none">• EKMO başlama kriterleri Maksimum tedaviye rağmen<ol style="list-style-type: none">1. En az 4 saat $O\dot{I} \geq 40^*$ ($MAP \times \%FiO_2 / PaO_2$)2. %100 oksijenden en az 48 saat süreyle ayıramama3. Çok ağır hipoksik solunum yetmezliği ($PaO_2 < 40$)4. İlerleyici solunum yetmezliği, ağır sağ ventrikül disfonksiyon bozukluğu ile giden PPHN ve yüksek doz inotrop tedavi gereksinimi5. İnotroplara dirençli hipotansiyon• EKMO kesin kontrendikasyonları<ol style="list-style-type: none">1. Letal kromozom bozukluğu (trizomi 13, 18) veya anomali2. Geri dönüşsüz beyin hasarı3. Kontrol edilemeyen kanama4. Evre 3 veya üzeri kafa içi kanama• EKMO göreceli kontrendikasyonlar<ol style="list-style-type: none">1. Geri dönüşsüz organ hasarı (organ transplantasyonu düşünülmekçse)2. <2 kg veya <34 post-konsepsiyonel hafta3. 14 günden uzun süreli mekanik ventilasyon
*HFOV'da daha yüksek MAP'lar kullanıldığından 60 olarak kabul edilebilir

5.8. Prognoz

- Mortalite oranı altta yatan hastalığın patofizyolojisi ve şiddetine, tedavi olanaklarına göre değişmekle birlikte yaklaşık %7-10' dur. Yaşayanlarda da taburculuk sonrası ölüm ve morbidite riski devam etmektedir (15).
- Taburcu olanların %24'ünde beslenme ve solunum problemleri görülmektedir.
- Olguların %14-46'sında işitme kusuru, serebral palsy ve diğer nörogelişimsel bozukluk bildirilmiştir (6).
- İn hale nitrik oksit (iNO) ve / veya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (EKMO) ile tedavi edilen ciddi PPHN'li tüm bebekler nörogelişimsel açıdan yüksek riskli olup yakın takip edilmelidir (Bkz TND Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi) (84).

5.9. Kaynaklar

1. Kluckow CRaM. Pathophysiologically Based Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Elsevier; 2018.
2. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the pre-term and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
3. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132(21):2037-99.
4. Weisz DE MP. Cardiovascular Assessment. In: Goldsmith J KE, Suresh G, Keszler M., editor. Assisted Ventilation of the Neonate. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
5. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
6. Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, Lin HC. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics and Neonatology. 2018;59(1):15-23.
7. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Neoreviews. 2015;16(12):e680-e92.
8. Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. Using Paralytic as Part of Premedication for Elective Intubation of Premature Neonates May Result in Transient Impairment of Ventilation. Am J Perinat. 2018;35(11).
9. Lakshminrusimha BMaS. Pathophysiology of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn—Cellular Basis and Lessons from Animal Studies. In: Polin RA, editor. Neonatology Questions and Controversies Hemodynamics and Cardiology. 3rd ed: Elsevier; 2018. p. 632.
10. Singh Y. Commentary: Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children. Front Pediatr. 2018;6:76.
11. Tekin N, Soylu H, Dilli D. Türk Neonatoloji Derneği: Neonatal Hemodinami ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi, 2018.
12. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği: Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi, 2016.
13. Steinhorn RH AS. Persistent Pulmonary Hypertension. In: Gleason AC JS, editor. Avery's Diseases of Newborn. 10 ed: Elsevier; 2018. p. 768-78.

14. Goldsmith J KE, Suresh G, Keszler M. Asiste Assisted Ventilation of the Neonate Philadelphia: Elsevier; 2017.
15. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(3):157-61.
16. Goldsmith J KE, Suresh G, Keszler M. Overview of Assisted Ventilation. *Assisted Ventilation of the Neonate 6th Edition. Cardiovascular Assessment*. 6 th ed: Elsevier; 2017. p. 640.
17. Parker TA KJ. Respiratory Disorders in the Term Infant. 2018. In: *Avery's Diseases of the Newborn [Internet]*. Philadelphia: Elsevier. Tenth Edition.
18. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014;38(2):78-91.
19. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):657-66.
20. Mathew B VP, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Hypoxemic Respiratory Failure. In: Polin R YM, editor. *Workbook in Practical Neonatology*. 6th ed 2019. p. 253-80.
21. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e191179.
22. JP K. Pharmacologic Therapies II: Inhaled Nitric Oxide. In: Goldsmith J KE, Suresh G, Keszler M., editor. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 349-61.
23. Kang C, Zhao E, Zhou Y, Zhao H, Liu Y, Gao N, et al. Dynamic Changes of Pulmonary Arterial Pressure and Ductus Arteriosus in Human Newborns From Birth to 72 Hours of Age. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2599.
24. Stark AR EE. Persistent pulmonary hypertension of the newborn 2019 [Available from: <https://www.uptodate.com>].
25. Oygur N, Onal EE, Zenciroglu A. National guidelines for delivery room management. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S3-S17.
26. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2009;66(5):539-44.
27. Goldsmith J KE, Suresh G, Keszler M. Asiste Assisted Ventilation of the Neonate Philadelphia: Elsevier; 2017.
28. Lakshminrusimha S. RP. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. 2018. In: *Essentials of Neonatal Ventilation*, [Internet]. Elsevier. 1st.
29. O'Connell J SR, Donn SM. . Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. 2016. In: *Manual of Neonatal Respiratory Care [Internet]*. Springer. Fourth.
30. Sahni R, Ameer X, Ohira-Kist K, Wung JT. Non-invasive inhaled nitric oxide in the treatment of hypoxemic respiratory failure in term and preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37(1):54-60.
31. Welzing L, Bagci S, Abramian A, Bartmann P, Berg C, Mueller A. CPAP combined with inhaled nitric oxide for treatment of lung hypoplasia and persistent foetal circulation due to prolonged PPROM. *Early Hum Dev*. 2011;87(1):17-20.
32. Trevisanuto D, Doglioni N, Micaglio M, Zanardo V. Feasibility of nitric oxide administration by neonatal helmet-CPAP: a bench study. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(9):851-5.
33. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997;131(1 Pt 1):55-62.
34. Canpolat E. Yüksek Frekansli Osilatuar Ventilasyon (HFOV). Editörler: Özek E, Vural M, Koç E. *Türk Neonatoloji Derneği: Yenidoğanda Solunum Desteği*, 2019".
35. Qasim A, Jain SK. Milrinone Use in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews*. 2020;21(3):e165-e78.
36. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2008;153(3):345-9.
37. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(6):L595-603.
38. Alsaleem M, Malik A, Lakshminrusimha S, Kumar VH. Hydrocortisone Improves Oxygenation Index and Systolic Blood Pressure in Term Infants With Persistent Pulmonary Hypertension. *Clin Med Insights Pediatr*. 2019;13:1179556519888918.
39. Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, et al. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol*. 2013;33(12):944-9.
40. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group*. *J Pediatr*. 1998;132(1):40-7.
41. Polin RA, Carlo WA, Committee on F, Newborn, American Academy of P. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-63.
42. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*. 2016;110(1):66-74.
43. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD000399.
44. DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55(12):1717-45.
45. Centres TCAoPH. CAPHC Guidelines for Inhaled Nitric oxide in Neonates In: Collaborative Ci, editor. 2015.
46. Sokol GM, Fineberg NS, Wright LL, Ehrenkranz RA. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):14-9.
47. Tüzün F. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon. Editörler: Özek E, Vural M, Koç E. *Türk Neonatoloji Derneği: Yenidoğanda Solunum Desteği*, 2019.
48. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD005494.
49. Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2011;57(4):245-50.

50. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD005494.
51. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006;117(4):1077-83.
52. Sayed A, Bisheer N. Outcome of oral sildenafil in neonatal persistent pulmonary hypertension of non-cardiac causes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(3):215-20.
53. Al Omar S, Salama H, Al Hail M, Al Rifai H, Bunahia M, El Kasem W, et al. Effect of early adjunctive use of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on the outcome of pulmonary hypertension in newborn infants. A feasibility study. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(3):251-9.
54. Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon-Santos SB, Amador-Licon N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol.* 2010;27(3):225-30.
55. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2009;155(6):841-7 e1.
56. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, et al. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2018;197:17-22.
57. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(1):74-84.
58. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care.* 2006;21(2):217-22.
59. James AT, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young.* 2016;26(1):90-9.
60. Janjindamai W, Thatrimontrichai A, Maneenil G, Chanvitan P, Dissaneevate S. Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Indian Pediatr.* 2013;50(10):934-8.
61. Çetin İ ÜS, Kocabas A, Ari ME. Intravenous iloprost and oral sildenafil as rescue medicine in newborns with persistent pulmonary hypertension resistant to conventional therapy. *J Clin Neonatol.* 2015;4:227-31.
62. Yilmaz O, Kahveci H, Zeybek C, Ciftel M, Kilic O. Inhaled iloprost in preterm infants with severe respiratory distress syndrome and pulmonary hypertension. *Am J Perinatol.* 2014;31(4):321-6.
63. Hwang SK, O YC, Kim NS, Park HK, Yum MK. Use of inhaled iloprost in an infant with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary artery hypertension. *Korean Circ J.* 2009;39(8):343-5.
64. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(12):1205-13.
65. Chotigeat U, Champrasert M, Khorana M, Sangtaweasin V, Kanjanapattanakul W. Iloprost inhalation for the treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, experience at QSNICH. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 6:S89-94.
66. Shivanna B, Gowda S, Welty SE, Barrington KJ, Pammi M. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD012963.
67. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol.* 2016;40(3):160-73.
68. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Hum Dev.* 2015;91(4):285-9.
69. Sood BG, Delaney-Black V, Aranda JV, Shankaran S. Aerosolized PGE1: a selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure results of a Phase I/II open label clinical trial. *Pediatr Res.* 2004;56(4):579-85.
70. Sood BG, Keszler M, Garg M, Klein JM, Ohls R, Ambalavanan N, et al. Inhaled PGE1 in neonates with hypoxemic respiratory failure: two pilot feasibility randomized clinical trials. *Trials.* 2014;15:486.
71. Sood BG, Glibetic M, Aranda JV, Delaney-Black V, Chen X, Shankaran S. Systemic levels following PGE1 inhalation in neonatal hypoxemic respiratory failure. *Acta Paediatr.* 2006;95(9):1093-8.
72. Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(1):58-64.
73. Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P, Nakwan N. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1683-5.
74. Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentan use. *Eur J Pediatr.* 2011;170(8):1075-8.
75. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, Gehin M, Nowbakht P, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr.* 2016;177:90-6 e3.
76. Raimondi F, Migliaro F, Capasso L, Ausanio G, Bisceglia M, Giliberti P, et al. Intravenous magnesium sulphate vs. inhaled nitric oxide for moderate, persistent pulmonary hypertension of the newborn. A Multicentre, retrospective study. *J Trop Pediatr.* 2008;54(3):196-9.
77. Chandran S, Haqueeb ME, Wickramasinghe HT, Wint Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Trop Pediatr.* 2004;50(4):219-23.
78. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72(3):F184-7.
79. Daffa SH, Milaat WA. Role of magnesium sulphate in treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Saudi Med J.* 2002;23(10):1266-9.
80. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD005588.
81. Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Kruger M, Infanger M, Grimm D. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(4):392-406.
82. Mahmood B, Newton D, Pallotto EK. Current trends in neonatal ECMO. *Semin Perinatol.* 2018;42(2):80-8.
83. Organization ELS. Neonatal Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines. 2017.
84. Acunaş B, Bas AY, Uslu S. Türk Neonatoloji Derneği: Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi, 2018.

6. PULMONER HAVA KAÇAKLARI

6.1. Tanım

Pulmoner hava kaçağı, havanın akciğerden ekstra alveolar boşluğa geçmesi durumudur. En yaygın görülen hava kaçağı pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner interstisyel amfizem ve pnömoperikardiyumdur. Pnömo-peritoneum ve cilt altı amfizemi daha nadir görülen hava kaçağı durumlarıdır.

6.2. Sıklık

Hava kaçağı sıklığı hakkındaki veriler en yaygın durum olan pnömotoraksı yansıtır. Term bebeklerde % 1-2 civarında spontan pnömotoraks görülebilir, bunların çoğu asemptomatiktir (1). Pnömomediastinum genellikle asemptomatik olduğundan ve tespit edilemeyebileceğinden gerçek insidans belirsizdir. Hava kaçağı sıklığı akciğer hastalığı olan ve mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde en fazladır.

6.3. Patofizyoloji

Hava kaçağı aşırı gerilen bir alveolün yırtılmasıyla başlar (2). Aşırı gerilme, yaygın hava tutulmasına veya gazın eşit olmayan dağılımına bağlı olabilir. Gazın dengesiz dağılımı atelektazi veya mekonyum aspirasyon sendromunda olduğu gibi hava yollarındaki tıkaçlardan kaynaklanabilir. Aşırı gerilmiş alveollerden yırtılarak çıkan hava, perivasküler bağ dokusu kılıfı boyunca hilusa doğru yayılarak

pnömomediastinum veya plevra boşluğuna doğru ilerleyerek pnömotoraksa neden olur (3). Daha nadiren pnömoperikardiyum, cilt altı amfizem ve pnömoperitoneuma neden olarak perikardiyal boşluk, cilt alt dokusu veya periton boşluğuna da geçebilir. Perivasküler bağ dokusu, preterm bebeklerde daha büyük bebeklere göre daha bol ve daha kolay yırtılabilir. Bu durum perivasküler boşlukta hava tutulması ve pulmoner interstisyel amfizeme neden olur.

6.4. Risk Faktörleri

Hava kaçağı çoğunlukla, mekanik ventilasyon gerektiren ve altta yatan akciğer hastalığı olan yenidoğanlarda görülür. Pnömotoraks MAS'ın sık görülen bir komplikasyonudur ve etkilenen bebeklerin %10-30'unda görülür (4, 5). Pnömotoraksa yatkınlık yaratan diğer durumlar arasında genellikle bilateral pnömotoraksla karakterize pulmoner hipoplazi, pnömoni ve YGT'dir (6, 7).

Mekanik ventilasyon hava kaçağı riskini artırır. Mekanik ventilasyon sırasında ortaya çıkan pnömotoraksın en başta gelen nedeni barotravmaya neden olan uygunsuz ventilatör ayarları ve bebeğin ventilatörle uyum sağlayamamasıdır. Yüksek PIP ve MAP düzeyleri, büyük tidal hacim ve uzun inspiriyum süresi hava kaçağı riskini 2-3 kat artırmaktadır (8, 9). Balon-maske ile solutma sırasında yüksek basınçlar uygulanması, entübasyon tüpünün gereğinden fazla ilerletilmesine bağlı tek taraflı akciğerde aşırı hava-

lanma, karşı taraf akciğerde atelektazi de pnömotoraksa neden olan risk faktörleridir.

6.5. Klinik Bulgular

Küçük pnömotoraksı olan bebekler asemptomatik olabilir. Hava kaçağı gelişen bebeklerde takipne, inleme, solukluk ve siyanoz gibi solunum sıkıntısı belirtileri genellikle ortaya çıkar. Fizik muayenede etkilenen tarafta genişlemeye bağlı göğüs asimetrisi, azalmış solunum sesleri ve kalp seslerinin karşı tarafa yer değiştirmesi saptanır. EKG'de QRS voltajında ani düşüş erken bulgu olabilir (10). Büyük bir tansiyon pnömotoraks, intratorasik basıncı artırarak santral venöz basınçta artış ve venöz dönüşün azalmasına neden olabilir. Sonuç olarak kardiyak debi düşer, hipotansiyon, bradikardi ve hipoksemi ortaya çıkar. Açık toraks cerrahisi sonrası da pulmoner hava kaçakları görülebilir. Bu olgularda profilaktik göğüs tüpü ile drenajın postoperatif komplikasyonları azalttığı kanıtlanmamıştır (11).

6.6. Tanı

Yenidoğan bebekte ani başlayan solunum sıkıntısı, mekanik ventilatör ile solunum desteği alan bir bebekte oksijen saturasyonunda ani düşme, ventilasyon veya kardiyovasküler durumda açıklanmayan bir bozulma durumunda pulmoner hava kaçağından kuşulanılmalıdır.

• Transilluminasyon

Karanlık bir odada yüksek yoğunlukta bir fiber optik ışık kaynağı ile göğsün transilluminasyonu hızlı değerlendirme sağlayarak pnömotoraks tanısına yardımcı olabilir. Fiber optik ışık kaynağı göğüs duvarına yerleştirildiğinde, etkilenen hemitoraks karşı tarafa göre daha parlak görünür (12). Hayatı tehdit eden bir durumda transilluminasyon testi havanın acil boşaltılmasına olanak sağlar. Bebek stabilse girişim yapılmadan önce tanı göğüs radyografisi ile doğrulanmalıdır.

• Göğüs radyografisi

Büyük bir pnömotoraks genellikle ön-arka göğüs grafisinde kolayca görülür. Karakteristik bulgular, plevral boşlukta visseral plevrayı gösteren hava, etkilenen taraftaki diyaframın düzleşmesi ile birlikte atelektazi ve mediastenin karşı tarafa itilmesidir. Bebek sırtüstü yattığı ve hava önde toplandığı için etkilenen taraf daha parlak görünür. Küçük pnömotoraksı saptamak daha zor olabilir. Bebek etkilenen taraf yukarıda olacak şekilde lateral dekübit pozisyonda grafi çekilmesi tespiti kolaylaştırabilir.

• Ultrasonografi

Ultrason pnömotoraks tanısı için kullanılabilecek diğer bir

görüntüleme yöntemidir. Akciğer ultrasonografisi hasta başında uygulanabilen, tekrarlanabilir ve ağrısız bir yöntemdir. Akciğer ultrasonografisi konusunda deneyimli bir kullanıcı varsa tanı ve izlem için önerilir (13, 14). M modda belirli bir noktadan sonra akciğer dokusunun plevra ile ilişkili olmadığı gösterilebilir. Bu ani sinyal kaybına "akciğer noktası" adı verilmektedir. Akciğer ultrasonografisinin duyarlılığının %79-100 ve özgüllüğünün % 98-100 olduğu bildirilmektedir (13-17).

6.7. Yönetim

- Ciddi solunum sıkıntısı olmayan veya mekanik ventilasyon desteği gerekmeyen bebekler girişim yapılmaksızın yakından gözlemlenebilir. Pnömotoraks tipik olarak 1-2 gün içinde düzelir. Solunum sıkıntısı olan bebeklerin yoğun bakımda yakın izlemi gereklidir. Oksijen desteği ile spontan pnömotoraks düzelmez, gerekenin üzerinde ek oksijen desteği verilmesi oksijen toksitesi nedeniyle önerilmez (18).
- Mekanik ventilatördeki bebeklerde ventilatör ayarları MAP'ı azaltmaya yönelik olmalıdır. Yüksek ventilasyon ayarları gerektirmeyen bazı bebekler, göğüs tüpü yerleştirilmesine gerek olmadan kendiliğinden rezorbe olabilmektedir (19).
- Torasentez: Torasentez semptomatik pnömotoraksın acil tedavisi olarak kullanılır. Mekanik ventilasyon gerekmeyen bir bebekte tek müdahale olabileceği gibi ventilatördeki bebekte göğüs tüpü takılana kadar acil olarak uygulanabilir. Prosedür 18-20 G anjiyoket takılmış bir enjektörle havanın iğne aspirasyonunu içerir. İşlem göğüs ön tarafında 2. interkostal aralıktan girilerek uygulanır (19-21).
- Göğüs tüpü yerleştirilmesi: Mekanik olarak solutulan bebekte gelişen veya tansiyon pnömotoraks durumunda genellikle drenaj için göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekir. Tüp anteriorda midklavikuler hatta 2. interkostal aralık veya midaksiller hatta 6. interkostal aralığa yerleştirilir. Drenajın başarılı olabilmesi için tüp retrosternal aralığa ulaşmalıdır. 10-15 cmH₂O basınçta su altı drenajına bağlanır. Tüpün konumu ve pnömotoraksta düzelmenin teyit edilmesi için göğüs radyografisi çekilir. Hava kaçağı bazen tekrarlansa da, düzelme genellikle 2-3 gün içinde ortaya çıkar (22, 23). Göğüs tüpü yerleştirmenin komplikasyonları arasında diyafram ve mediastinal yapıların hasarlanması, akciğer perforasyonu ve meme gelişim bozukluğu bulunur. Kanama, kalp tamponadı ve frenik sinir hasarı oluşabilir. Göğüs tüpü ile düzeltilemeyen, bronkoplevral fistül gelişen pnömotorakslarda fibrin tıkaçı kullanılabilir (24).

- Torasentez ve göğüs tüpü yerleştirilmesi işlemleri sırasında ve sonrasında tüm bebeklerde ağrı izlemi yapılmalı, Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Ağrı ve Tedavisi Rehberi'ne göre analjezi uygulanmalıdır (25).
- Yenidoğan döneminde hava kaçaklarının yönetiminde iğne aspirasyonu ve göğüs tüpü uygulamasının mortalite açısından birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. İğne aspirasyonu uygulanan hastalarda göğüs tüpü gereksiniminin azaldığına dair zayıf kanıtlar olsa da bu konuda kesin bir yargıya varılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (26).

6.8. Diğer Pulmoner Hava Kaçakları

6.8.1. Pnömomediastinum

Mediastinal boşlukta hava bulunmasıdır. Pnömomediastinum çoğu vakada asemptomatiktir. Büyük hava toplanması takipne ve siyanoza neden olur. Rutin muayene sırasında kalp seslerinin derinden gelmesi ile genellikle şüphelenilir. Tanı akciğer grafisi ile konulur. Hava miktarı büyükse pnömomediastinum genellikle anteroposterior bir görünümde kalbin etrafındaki halo halini veya yan grafide retrosternal veya superior mediastinal radyolüseni olarak değerlendirilebilir. En güvenilir şekilde, mediasten içindeki minimal havanın timusu çevrelediği ve kardiyak gölgeden kaldırdığı, karakteristik "yelken işareti" ile sonuçlanan sol ön eğik görünümde görülür (27). Pnömomediastinum genellikle kendiliğinden düzelir ve spesifik bir tedavi gerektirmez. Kardiyopulmoner yetmezlik ve pnömotoraks gelişimi için yakından izlenmelidir. Tansiyon pnömomediastinum olan bebekler, ultrason eşliğinde perkutan drenaj ile acilen tedavi edilmelidir (28).

6.8.2. Pulmoner interstisyel amfizem

Akciğerdeki perivasküler dokuda hapsolmuş havadan oluşur. Akciğerin kompliyansı azalır ve aşırı distansiyon gelişir. İnterstisyel hava ayrıca hava yollarını da sıkıştırarak hava yolu direncinin artmasına da yol açar. Genellikle mekanik ventilasyonda izlenen aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde görülür, tek veya her iki akciğeri de etkileyebilir (29). Term bebeklerde nadirdir. Pnömotoraks veya diğer hava kaçağı durumlarının gelişmesinin öncülü olabilir. Tanı akciğer grafisi ile konulur. İnterstisyel hava kist benzeri veya lineer radyolüsent oluşumlar olarak görülebilir. Birincisi 1-4 mm boyutundadır ve genellikle surfaktan uygulamasını takip eden kabarcıklı paternden ayırt edilmelidir. Lineer radyolüsent görünüm hem periferik hem de medial akciğer alanlarında görülen, kaba, dallan-

mayan çizgilerdir. Bunlar düzgün, düzenli, dallanan yapılar olan ve hilusa doğru ilerleyen RDS'deki hava bronkogramlarından ayırt edilmelidir (3). Kesin bir tedavisi yoktur, destek tedavi uygulanır. Ventilatör ayarları gözden geçirilmeli, PIP, PEEP ve TI azaltılmasıyla MAP'ın olabildiğince azaltılması önerilir (30). Tidal hacimdeki büyük dalgalanmalarından kaçınmak için HFO uygulanabilir. Tek taraflı pulmoner intersitisyel amfizemde bebeğin etkilenen tarafı aşağıya gelecek şekilde pozisyon verilir. Göğüs fizyoterapisi ve endotrakeal aspirasyon minimal uygulanmalı, mümkünse PIP ve TI azaltılmalıdır. Bebeğin etkilenen yüzü aşağıya gelecek şekilde lateral dekubitus pozisyonuna yerleştirilmesi, etkilenmeyen akciğerin havalanmasını artırır ve pulmoner interstisyel amfizem gelişen akciğerin havalanmasını azaltır (31). Destekleyici tedaviye yanıt vermeyen ciddi tek taraflı pulmoner intersitisyel amfizem vakalarında, karşı taraftaki akciğerin selektif bronşiyal entübasyonu veya etkilenen akciğerin bronşunun bir Swan-Ganz kateter kullanarak tıkanmasıyla etkilenen akciğerin dekompresyonu düşünülebilir (32, 33).

6.8.3. Pnömoperikardiyum

Perikardiyal boşluktaki havanın neden olduğu nadir bir durumdur. Bununla birlikte hayatı tehdit eden kalp tamponadına neden olabilir (34). Pnömoperikardiyum tipik olarak aynı zaman pnömotoraks ve/veya pulmoner interstisyel amfizemi olan, mekanik ventilatör ile solutulan ağır solunum sıkıntısı olan bebeklerde ortaya çıkar (35). Mekanik ventilasyon gerektirmeyen bir bebekte nadirdir. Tipik klinik bulgusu, kardiyak tamponada bağlı ani hemodinamik bozulmadır. Akut kollaps öncesinde taşikardi ve nabız basıncında daralma olabilir. Fizik muayenede bradikardi, hipotansiyon, artmış solunum sıkıntısı ve siyanoz bulunur. Kalp sesleri boğuk veya uzak olabilir. Bazı bebeklerde perikardiyal vuru veya karakteristik çark benzeri bir üfürüm duyulabilir. EKG'de düşük voltaj ve küçük QRS kompleksi vardır. Tanı göğüs radyografisi ile doğrulanır. Ön-arka grafide perikard içindeki kalp gölgesini çevreleyen hava görülür. Gaz gölgesi aort ve pulmoner arterin yansımasının ötesine uzanmaz (36). Pnömoperikardiyumun pnömomediastinumdan ayırt edilmesi zor olabilir. Kalbin alt yüzeyinin altındaki hava pnömoperikardiyum için tanısaldir. Göğüs grafisi beklenirken yüksek yoğunlukta fiberoptik ışık kaynağı ile transilluminasyon yardımcı olabilir. Pnömoperikardiyum varlığı, kalp hızı ile titreyen substernal bölgenin aydınlatılmasıyla önerilir. Bununla birlikte, pnömoperikardiyum, pnömomediastinum veya medial pnömotoraksın bu teknikle ayırt edilmesi genellikle zor-

dur. Tanının güçlü bir şekilde şüphelenildiği hayatı tehdit eden durumlarda tanı terapötik perikardiyosentez ile konur. Bu durumlarda işlemten sonra göğüs grafisi çekilmelidir. Asemptomatik olan bebeklerin müdahaleye ihtiyacı olmayabilir. Nabız basıncı ve göğüs radyografileri de dahil olmak üzere yaşamsal belirtiler yakın takip edilmelidir. Mekanik ventilasyondaki bebekte ventilatör basınçlarının azaltılmasına çalışılmalıdır. Semptomatik bebekler perikardiyal drenaj gerektirir. Tamponadlı bir bebekte pnömoperikardiyumun perikardiyosentez ile hemen aspirasyonu yapılmalıdır. Hava aspire edildiğinde hayati belirtiler düzelmelidir. Bununla birlikte, hava sıklıkla reaksiyona girer ve tamponad tekrarlayabilir. Bu nedenle perikardiyal tüp ile sürekli dekompresyon gerekli olabilir (37).

6.8.4. Pnömotorak ve subkutan amfizem

Nadir görülen hava kaçağı tipleridir. Ekstrapulmoner hava periton boşluğuna basıldığında pnömoperitoneum ortaya çıkar (38). Tanı ayakta direkt batın grafisi ile konur ve klinik önemi azdır. Batın içi perforasyon durumları ile ayırıcı tanı gerekir. Subkutan amfizem tipik olarak yüz, boyun veya supraklavikuler bölgede görülür. Genellikle palpasyonla tespit edilen krepitasyon olarak ortaya çıkar. Boyunda büyük hava birikintileri trakeal hava pasajında bozulmaya neden olabilmesine rağmen, genellikle klinik bir önemi yoktur.

6.9. Öneriler

En sık görülen hava kaçağı tablosu olan pnömotorakta tedavi, pnömotoraksın büyüklüğüne ve bebeğin belirgin mekanik ventilasyon gerektiren solunum hastalığı olup olmadığına bağlıdır.

Asemptomatik bebekler veya minimal solunum desteği alan stabil bebekler dikkatli bir gözlemlerle konservatif olarak tedavi edilebilir.

Semptomatik pnömotoraks veya tansiyon pnömotoraks olan hastalara göğüs tüpü takılmalıdır.

Acil durumda grafi için zaman kaybetmeden torasentez yapılmalıdır. 18-20G intraket ile (serum fizyolojik ile dolu enjektör ve üçlü musluk takılmış), etkilenen tarafta midklaviküler hatta, 2. interkostal aralıktan, alttaki kostanın hemen üzerinden cilde dik olarak girilmelidir. Hava geldiği anda intraket daha fazla ilerletilmemelidir, bebek iğne aspirasyonu ile stabilize edildikten sonra klinik izlem ve akciğer grafisine göre göğüs tüpü takılmalıdır.

6.10. Kaynaklar

1. Davis CH, Stevens GW. Value of routine radiographic examination of the newborn, based on a study of 702 consecutive babies. *Am J Obstet Gynecol* 1930;20:73.
2. Chernick V, Avery ME. Spontaneous alveolar rupture at birth. *Pediatrics* 1963; 32:816-24.
3. Fernandes CJ. Pulmonary air leak in the newborn. In: UpToDate, Garcia-Prats JA, Redding G (eds) (Accessed April 01, 2020).
4. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 1990; 85:715.
5. Wiswell TE, Henley MA. Intratracheal suctioning, systemic infection, and the meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:203.
6. Madansky DL, Lawson EE, Chernick V, Taeusch HW Jr. Pneumothorax and other forms of pulmonary air leak in newborns. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:729.
7. Yu VY, Liew SW, Robertson NR. Pneumothorax in the newborn. Changing pattern. *Arch Dis Child* 1975; 50:449.
8. Weissberg D, Refaely Y. Pneumothorax: experience with 1199 patients. *Chest* 2000; 117: 1279-85.
9. Greenough A, Greenall F. Observation of spontaneous respiratory interaction with artificial ventilation. *Arch Dis Child* 1988; 63: 168-71.
10. Merenstein GB, Dougherty K, Lewis A. Early detection of pneumothorax by oscilloscope monitor in the newborn infant. *J Pediatr* 1972; 80:98.
11. Aslanabadi S, Jamshidi M, Tubbs RS, Shoja MM. The role of prophylactic chest drainage in the operative management of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int* 2009; 25:365.
12. Kuhns LR, Bednarek FJ, Wyman ML, et al. Diagnosis of pneumothorax or pneumomediastinum in the neonate by transillumination. *Pediatrics* 1975; 56:355.
13. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *J Pediatr* 2016; 175:74.
14. Liu J, Chi JH, Ren XL, et al. Lung ultrasonography to diagnose pneumothorax of the newborn. *Am J Emerg Med* 2017; 35:1298.
15. Cattarossi L, Copetti R, Brusa G, Pintaldi S. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Can Respir J* 2016; 2016: 6515069.
16. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R208.
17. Blank DA, Hooper SB, Binder-Heschl C, et al. Lung ultrasound accurately detects pneumothorax in a preterm newborn lamb model. *Journal of paediatrics and child health* 2016; 52: 643-8.
18. Shaheen H, Rabi Y, Metcalfe A, et al. Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. *BMC Pediatr* 2014; 14:208.
19. Litmanovitz I, Carlo WA. Expectant management of pneumothorax in ventilated neonates. *Pediatrics* 2008; 122: e975.
20. Murphy MC, Heiring C, Doglioni N, et al. Effect of Needle Aspiration of Pneumothorax on Subsequent Chest Drain Insertion in Newborns: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172:664.
21. Katar S, Devecioğlu C, Kervancioğlu M, Ulkü R. Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborns. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:755.
22. Allen RW Jr, Jung AL, Lester PD. Effectiveness of chest tube evacuation of pneumothorax in neonates *J Pediatr* 1981; 99: 629-34.

23. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Pulmonary air leak. Manual of Neonatal Care. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
24. Canpolat FE, Yurdakok M, Yurttutan S. Fibrin glue for persistent pneumothorax in an extremely low birth weight infant. *Indian Pediatr* 2006; 43: 646-7.
25. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi Rehberi 2016.
26. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, O'Donnell CPF, Calevo MG. Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; Feb 1;2:CD011724.
27. Ibrahim CH, Ganesan K, Mann G, Shaw NJ. Causes and management of pulmonary air leak in newborns. *Paediatr Child Health*. 2009;18:165-170
28. Mohamed IS, Lee YH, Yamout SZ, et al. Ultrasound guided percutaneous relief of tension pneumomediastinum in a 1-day-old newborn. *BMJ Case Rep* 2009; 2009:bcr2006114322.
29. Morisot C, Kacet N, Bouchez NC, Rouland V, Dubos JP, Gremillet C, Lequien P. Risk factor for fatal pulmonary interstitial emphysema in neonates. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 493-5.
30. Williams E, Dassios T, Clarke P, Chowdhury O, Greenough A. Predictors of outcome of prematurely born infants with pulmonary interstitial emphysema. *Acta Paediatr* 2019; 108: 106-111.
31. Cohen RS, Smith DW, Stevenson DK, et al. Lateral decubitus position as therapy for persistent focal pulmonary interstitial emphysema in neonates: a preliminary report. *J Pediatr* 1984; 104: 441-3.
32. Brooks JG, Bustamante SA, Koops BL, Hilton S, Cooper D, Wesenberg RL, Simmons MA. Selective bronchial intubation for the treatment of severe localized pulmonary interstitial emphysema in newborn infants. *J Pediatr* 1977; 91: 648-52.
33. Rastogi S, Gupta A, Wung JT, Berdon WE. Treatment of giant pulmonary interstitial emphysema by ipsilateral bronchial occlusion with a Swan-Ganz catheter. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 1130-4.
34. Cools B, Plaskie K, Van de Vijver K, Suys B. Unsuccessful resuscitation of a preterm infant due to a pneumothorax and a masked tension pneumopericardium. *Resuscitation* 2008; 78: 236-9.
35. Heckmann M, Linder W, Pohlandt F. Tension pneumopericardium in a preterm infant without mechanical ventilation: a rare cause of cardiac arrest. *Acta Paediatr* 1998; 87: 346-8.
36. Varano LA, Maisels MJ. Pneumopericardium in the newborn: diagnosis and pathogenesis. *Pediatrics* 1974; 53: 941-5.
37. Reppert SM, Ment LR. The treatment of pneumopericardium in the newborn infant. *J Pediatr* 1977; 90: 115-7.
38. Park J, Jung E. Spontaneous pneumoperitoneum in two extremely preterm infants during nasal intermittent positive pressure ventilation. *Pediatr Int* 2019; 61: 424-5.

7. NEONATAL AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU

7.1. Tanım

Alveolo-kapiller-membranın bozulmasına bağlı olarak gelişen, her iki akciğeri de içine alan, diffüz infiltrasyonla karakterize nonkardiyojenik özellikteki akut akciğer hasarına akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) denilmektedir. Aktive edilmiş nötrofiller ve sitokinlere bağlı hasar ve sürfaktan ve pıhtılaşma sistemi anormallikleri ile alveolar boşlukta eksüda oluşumuyla sonuçlanan mikrosirkulatuvar yetersizliğin eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır (1, 2).

7.2. ARDS Kriterleri

Yaş Gruplarına Göre ARDS Tanısı İçin Kabul Edilen Kriterler

- Erişkinlerde Berlin Kriterleri (2012) (3)
- Çocuklarda PALICC Kriterleri (2015) (4)
- Yenidoğanlarda Montreux Kriterleri* (2017) (Tablo 2) (5)

***Montreux Tanılaması doğumdan postmenstrüel 44 haftaya veya postnatal dört haftaya kadar kullanılabilir.** Daha büyük çocuklarda ARDS tanısı PALICC kriterlerine göre konulmalıdır.

7.3. Neonatal ARDS kriterleri

Tablo7.1. Neonatal ARDS'nda Montreux Tanımlaması (5)

Özellikler	
Başlangıç zamanı	Bilinen veya şüpheli bir klinik hasardan sonra akut başlangıç (son bir hafta içinde)
Dışlama kriterleri	Tanı anında primer akut solunum sıkıntısı sebebi olarak RDS, YGT veya konjenital anomalilerin bulunması
Akciğer görüntülemesi	Difüz, bilateral ve düzensiz opasiteler veya infiltrasyonlar veya akciğerin tam opasitesi (lokal efüzyonlar, atelektazi, RDS, YGT veya konjenital anomalilerle açıklanamayan)
Ödemin kökeni	Ödemi açıklayacak konjenital kalp hastalığının olmaması (akut pulmoner kanama olmadan duktus arteriosus'a bağlı pulmoner kan akımını artması da dahil) (Ödemin nedenini araştırmak için ekokardiyografi gereklidir)
Düşük oksijenizasyon	Hafif ARDS: $4 \leq OI < 8$ Orta ARDS: $8 < OI < 16$ Ağır ARDS: $OI \geq 16$

- "ARDS: akut respiratuvar distres sendromu, RDS: respiratuvar distres sendromu, YGT: yenidoğanın geçici takipnesi, OI: oksijenizasyon indeksi
- Beş kriterin hepsini karşılamalıdır.
- Tanımlama doğumdan postmenstrüel 44 haftaya veya postnatal dört haftaya kadar kullanılabilir.
- Tanımlama her gebelik yaşı veya doğum ağırlığında kullanılabilir.
- OI arteryal değerlerle hesaplanır, eğer arteryel değerlendirme yapılamıyorsa transkütan PaO₂ değeri ölçülerek de hesaplanabilir. Persistan pulmoner hipertansiyon ve patent duktus arteriosus varlığında preduktal PaO₂ kullanılmalıdır (6-8).
- OI: $(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / PaO_2$

• ARDS: akut respiratuvar distres sendromu, RDS: respiratuvar distres sendromu, YGT: yenidoğanın geçici takipnesi, OI: oksijenizasyon indeksi

• **Beş kriterin hepsini karşılamalıdır.**

• **Tanımlama doğumdan postmenstrüel 44 haftaya veya postnatal dört haftaya kadar kullanılabilir.**

• Tanımlama her gebelik yaşı veya doğum ağırlığında kullanılabilir.

• OI arteryal değerlerle hesaplanır, eğer arteryel değerlendirme yapılamıyorsa transkütan PaO₂ değeri ölçülerek de hesaplanabilir. Persistan pulmoner hipertansiyon ve patent duktus arteriosus varlığında preduktal PaO₂ kullanılmalıdır (6-8).

• OI: $(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / PaO_2$

Montreux Kriterlerinin Diğer Özellikleri

- Neonatal ARDS, mekonyum aspirasyonu gibi bazı perinatal durumlar ile tetiklenebilir.
- Montreux tanımlaması invazif veya non-invazif ventilasyon farketmeksizin solunum desteği alan bebekleri kapsar.
- Erişkin ve pediatrik ARDS'de olduğu gibi opasiteler veya infiltratlar tüm akciğerde olmak zorunda değildir. Fokal pnömoni veya bronşiyolit gibi akut hipoksik solunum yetmezliği yapan durumlar ARDS tanımına gir-

memektedir. Gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile ARDS tanısı desteklenebilir.

- Fetal hemoglobin düzeylerindeki farklılıklar, farklı ünitelerdeki farklı transfüzyon politikaları ve transfüze edilen bebeklerdeki erişkin hemoglobininin oksijen taşıma kapasitesindeki değişiklikler nedeniyle oksijenizasyonu değerlendirmek için SpO₂ kullanılmaz. Bu faktörler oksijen dissosiasyon eğrisini ve klinik değerlendirmeyi etkileyebilir. Bunun yerine oksijenizasyon indeksi (OI) kullanılır.
- Neonatal ARDS spektrumundaki birçok hastalıkta (MAS, perinatal asfiksi, sepsis veya konjenital pnömoni) persistan pulmoner hipertansiyon komplikasyon olarak gelişebilir. ARDS tanısı alan çocuklarda ve erişkinde olduğu gibi yenidoğanlarda da persistan pulmoner hipertansiyon gelişmesi intrapulmoner ve ekstrapulmoner şantlar aracılığıyla hipoksemiye ağırlaştırabilir. Persistan pulmoner hipertansiyonu ve patent duktus arteriosusu olan bebeklerde OI hesaplanırken preduktal PaO₂ kullanılmalıdır. Persistan pulmoner hipertansiyon ve neonatal ARDS'nin beraber bulunması Montreux tanı kriterlerini değiştirmemektedir ve nitrik oksit tedavisine ihtiyacı göstermektedir. Gerekli durumlarda vazodilatörler veya ekstrakorporeal yaşam desteği (EKMO) uygulanabilir.

• 7.4. Tedavi

Neonatal ARDS tanımı henüz yeni olduğu için tedavilerle ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Özgün bir tedavisi yoktur. Altta yatan hastalığın tedavisi, akciğeri koruyucu ventilasyon stratejisi ve diğer destek tedavileri uygulanır.

7.4.1. Ventilasyon desteği

- ARDS'ye neden olan hastalığın ortadan kaldırılması tedavinin temelini oluşturmakla birlikte, solunum yetmezliğini kontrol altına almada mekanik ventilasyon desteği büyük önem taşımaktadır. ARDS tedavisinde prognozu etkileyen en önemli faktör mekanik ventilasyon stratejisidir (4).
- Tedavide temel yaklaşım solunum yetmezliği ve hipoksemiye engellemektedir. Mekanik ventilasyonda esas hedef iyatrojenik akciğer hasarını en aza indirgeyecek düzeyde oksijenizasyonu sağlamak ve karbondioksiti temizlemektir. Volüt travma, barotravma, tekrarlayan ateletaziler ve oksijen toksisitesi gibi akciğer hasarını arttırıcı durumlar engellenmelidir. Ventilatöre bağlı hastalarda çoklu organ yetmezliği gelişebilir bu nedenle sekonder hasardan kaçınmak tedavinin temel amaçlarından olmalıdır (4).
- Ventilasyon modu seçiminde öncelikli bir seçenek yoktur. Uygun hastalarda non invazif ventilasyon tercih edilmelidir. Altta yatan sorunun da patofizyolojisi değerlendirilerek uygun mod seçilmelidir.

7.4.2. Diğer destek tedavileri

- İntravenöz sıvı tedavi dengesinin sağlanması önemlidir, pozitif sıvı yükü klinik sonuçları olumsuz etkiler.
- Beslenme ve sıvı tedavisi altta yatan hastalığa göre planlanmalıdır.
- Akut respiratuvar distres sendromunda sürfaktan fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır (9). Erişkin hastalarda ARDS'de ekzojen sürfaktan kullanımı ile ilgili klinik çalışmaların sonuçları umut verici değildir (10). Yenidoğan döneminde randomize çalışma henüz yoktur ancak çocuklarda ARDS'de sürfaktan kullanımıyla mortalitenin azaldığı ve ventilasyon süresinin kısaldığı bildirilmiştir (11-14). Pediatrik çalışmaların olumlu sonuçları, patofizyolojik, klinik ve radyolojik olarak RDS ile ARDS'nin benzerliği nedeniyle yenidoğan döneminde ARDS'de rutin olmamakla beraber sürfaktan tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır (15, 16). Mekonyum aspirasyon sendromu, pnömoni gibi parankimal akciğer hastalığı zemininde gelişen ARDS tablosunda gerekli durumlarda sürfaktan uygulanabilir (Bkz. Persistan pulmoner hipertansiyon).
- Pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda inhale nitrik oksit kullanılabilir.
- Ağır ARDS'de tüm tedavilere rağmen yanıt alınamayan ve mortalite riski yüksek olan hastalarda EKMO uygulanabilir.

7.5. Kaynaklar

1. Cho YJ, Moon JY, Shin ES, Kim JH, Jung H, Park SY, et al. Clinical Practice Guideline of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(4):214-33.
2. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
3. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
4. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S23-40.
5. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):657-66.
6. Chilton HW, Brooks JG. Pharyngeal pressures in nasal CPAP. *J Pediatr*. 1979;94(5):808-10.
7. De Paoli AG, Lau R, Davis PG, Morley CJ. Pharyngeal pressure in preterm infants receiving nasal continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F79-81.
8. Restrepo RD, Hirst KR, Wittnebel L, Wettstein R. AARC clinical practice guideline: transcutaneous monitoring of carbon dioxide and oxygen: 2012. *Respir Care*. 2012;57(11):1955-62.
9. Willson DF, Chess PR, Notter RH. Surfactant for pediatric acute lung injury. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(3):545-75, ix.
10. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin*. 2011;27(3):525-59.
11. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med*. 1999;27(1):188-95.
12. Duffett M, Choong K, Ng V, Randolph A, Cook DJ. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2007;11(3):R66.
13. Wolfler A, Piastra M, Amigoni A, Santuz P, Gitto E, Rossetti E, et al. A shared protocol for porcine surfactant use in pediatric acute respiratory distress syndrome: a feasibility study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):203.
14. Amigoni A, Pettenazzo A, Stritoni V, Circelli M. Surfactants in Acute Respiratory Distress Syndrome in Infants and Children: Past, Present and Future. *Clin Drug Investig*. 2017;37(8):729-36.
15. Wirbelauer J, Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 2009;29 Suppl 2:S18-22.
16. Luo J, Chen J, Li Q, Feng Z. Differences in Clinical Characteristics and Therapy of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Respiratory Distress Syndrome (RDS): A Retrospective Analysis of 925 Cases. *Med Sci Monit*. 2019;25:4992-8.

8. KONJENİTAL DİYAFRAGMA HERNİSİ

8.1. Tanım

Konjenital diyafragma hernisi (KDH) diyaframın gelişim defekti nedeniyle karın içi organların toraksa fıtıklaşması ve normal akciğer gelişiminin etkilenmesiyle sonuçlanan, ciddi hipoksemik solunum yetmezliği ve yüksek mortalite ile ilişkili karmaşık bir sendromdur.

8.2. Sıklık

KDH sıklığı 0.8-5/10,000 olarak bildirilmektedir (1). Yeni-doğan bakımındaki gelişmelerle birlikte son otuz yılda sağkalım oranı %50' den %80'lere çıkmakla birlikte yaşayanlarda morbiditelerin sıklığı ve şiddetinde artış gözlenmektedir (2).

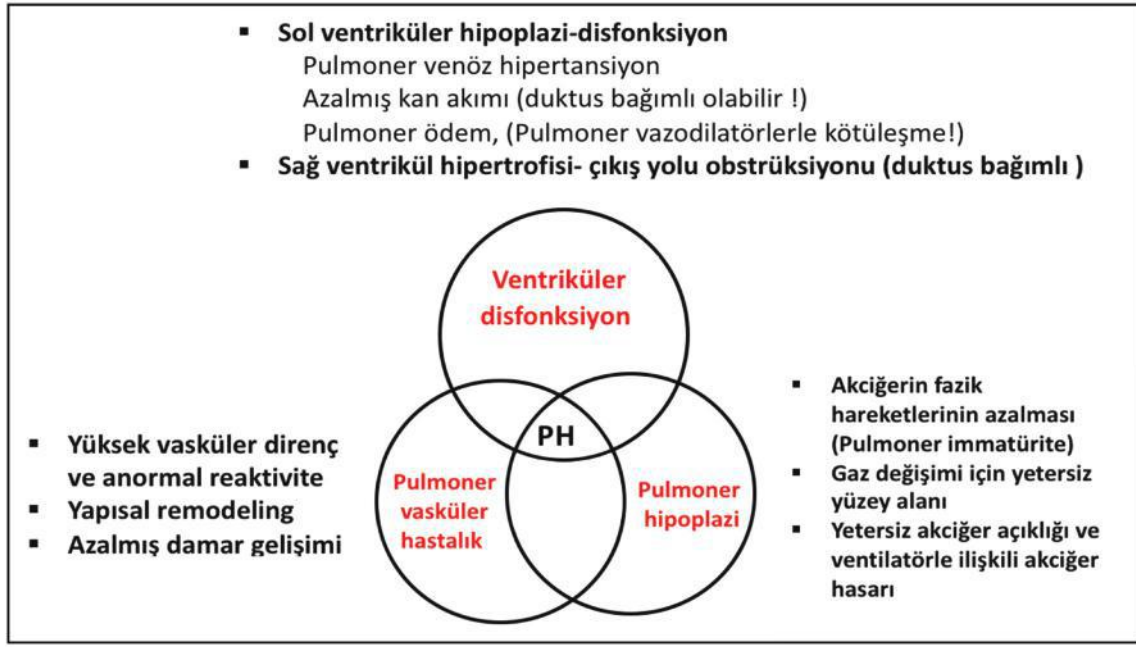
8.3. Etiyoloji

KDH'nin etiyojisi multifaktöriyeldir. Fetal plevro-peritoneal zarın defektiyle birlikte fetal akciğer tomurcuğu ge-

lişimsel anomalisinin süreci başlattığı düşünülmektedir (1, 3, 4). KDH izole olabileceği gibi, %30 vakada kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner anomaliler ile birliktelik gösterebilir. Birçok genetik faktörün yanısıra çevresel maruziyetler ve retinol A gibi beslenme unsuru eksikliklerinin de etiyojide rol oynadığı ileri sürülmüştür (1, 5-10).

8.4. Patofizyoloji

KDH'de morbidite ve mortalitenin birincil belirleyicileri pulmoner hipoplazi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyak disfonksiyondur. Akciğerin immatüritesi ve hipoplazisi, pulmoner vasküler ağın yetersiz gelişimi ve pulmoner vasküler yeniden yapılanma (*remodeling*) PPHN'a neden olur. Özellikle sol taraf hernilerinde sol ventrikül hipoplazisi ve pulmoner venöz hipertansiyon daha sık gözlenen bir bulgudur (Şekil 8. 1) (11, 12).



Şekil 8.1. KDH'de pulmoner vasküler hastalık, pulmoner hipoplazi ve ventrikül fonksiyon bozukluğu patofizyolojisi (11).

8.5. Sınıflama

Postero-lateral (Bochdalek hernisi) En sık görülen tiptir (%70-75). Çoğu sol tarafta (%85), %13 sağ tarafta ve %2 vakada bilateral görülür.

Anterior: Sıklığı %23-28 arasında bildirilmektedir.

Santral: Çok daha (%2-7) nadir görülen tip (13).

8.6. Prenatal Yönetim

8.6.1. Prenatal tanı

Olguların %50' sinden fazlası ortalama 24. gebelik haftasında ultrason ile prenatal tanı alır. Üç boyutlu ultrason, fetal ekokardiyografi ve fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), KDH'nin tanısını ve şiddetini değerlendirmede kullanılan diğer prenatal tanı yöntemleridir (1).

8.6.2. Prognozun öngörülmesi

KDH şiddetinin antenatal değerlendirmesinde, akciğer alanı/baş çevresi oranı, gözlemlenen-beklenen akciğer/baş oranları, MR ile toplam akciğer hacmi ve karaciğer pozisyonu kullanılır (14). Gözlemlenen-beklenen akciğer/baş çevresi oranının sol taraflı KDH'de <%25, sağ taraftaki KDH'de <%45 olması ve karaciğer herniyasyonu kötü

prognoz göstergesidir (1). Olguların yaklaşık % 30'unda ek malformasyonlar eşlik ettiği için antenatal saptanan KDH'de invazif örnekleme ile genetik değerlendirme önerilir (2, 14).

8.6.3. Prenatal izlem ve tedavi

Fetal endoskopik trakeal oklüzyon ile doğum öncesi müdahalenin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (14).

Maternal sildenafil tedavisinin deneysel çalışmalarda fetal vasküler yapılanma üzerine umut verici etkileri olsa da bu konuda klinik çalışma yoktur (15).

Antenatal steroid uygulaması hastanın gebelik yaşına uyan güncel önerilere göre uygulanır (2, 16).

Prenatal tanı alan ve 3. düzey merkezde doğan bebeklerde sonuçlar daha iyidir (17).

8.6.4. Optimal doğum zamanı ve doğum şekli

Doğum zamanlaması ve doğum şekli ile ilgili olarak kesin bir fikir birliği yoktur. Doğumun mümkün olan en iyi koşullarda, 39. hafta veya sonrasında programlanması önerilmektedir (14). Gebelik yaşı arttıkça mortalite ve EKMO ihtiyacının azaldığını destekleyen veriler vardır. Doğum şeklinin mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır (17-19).

Prenatal Tedavi KDH'de Doğumla İlgili Öneriler *

- İzole KDH'de pulmoner hipoplazinin şiddetini tahmin etmek için, USG ile gözlenen-beklenen akciğer/baş çevresi oranı ölçümü, 22-32. gebelik haftalarında yapılmalıdır (Öneri düzeyi D).
- Orta ve şiddetli KDH'de akciğer hacminin ve karaciğer herniyasyonunun değerlendirilmesi için mümkünse fetal MRG kullanılmalıdır (Öneri düzeyi D).
- Fetal endoskopik trakeal oklüzyon rutin klinik kullanımı günümüzde önerilmemektedir.
- Doğum sonrası acil yaklaşımı öngörebilmek için antenatal ekokardiyografik incelemeler ventriküler diskordansı ve özellikle de sol ventrikül yapısal değişikliklerini de içermelidir (Öneri düzeyi D).
- Antenatal steroid uygulamasında hastanın gebelik yaşına uyan güncel kılavuzlara uyulmalıdır (Öneri düzeyi D).
- Doğumun, 39. gebelik haftasından sonra deneyimli bir merkezde gerçekleştirilmesi önerilir (Öneri düzeyi D).

8.7. Postnatal Yönetim

8.7.1. Tanı

KDH'de olguların %60-65'ine prenatal tanı konulabilmektedir. Doğum odasında ileri canlandırma gereksinimi olan, entübasyon ve etkin ventilasyona yanıt alınamayan, fizik muayenede KDH düşündürülen bulguları olan hastalarda tanıyı doğrulamada akciğer grafisi ve ultrasonografik inceleme yapılmalıdır (20-22).

8.7.2. Doğum odası yönetimi ve erken postnatal dönem önerileri

- Prenatal tanı almış KDH'de doğum odasındaki yaklaşımda güncel NRP kılavuzuna uyulmalıdır (23, 24).
- Deneysel çalışmalar KDH vakalarında geç kord klempleme öncesi ventilasyonun başlatılmasının pulmoner kan akımını arttırdığı, pulmoner vasküler direnci azalttığı ve kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği yönündedir. Az sayıda vakada geç kord klemplenmesi-entübasyon-nazik ventilasyonun (DİNG prosedürü) fizibilite çalışması yapılmıştır ve bu prosedürle ilgili randomize kontrollü çalışmalar sürmektedir (25).
- Doğum odasında canlandırma sırasında yüksek hava yolu basınçlarından kaçınılmalı, yeterli perfüzyon ve oksijenizasyonun sağlanması hedeflenmelidir.
- Pre-ve postduktal oksijen satürasyon izlemleri ve arteriyel kan basıncı takibi yapılmalıdır (2, 14).
- Doğum odasında canlandırmada KDH'li term bebekler

için ideal bir başlangıç FiO_2 değeri bilinmemekle birlikte, mevcut öneriler doğrultusunda 35. gebelik haftasının üzerindeki bebeklerde oda havası ile canlandırmaya başlanması, hedef preduktal SPO_2 değerinin % 80-95 arasında tutulması önerilir (2, 14).

- KDH'li bebeklerde rutin sürfaktan uygulaması önerilmemektedir (2, 14, 26, 27).

Konjenital Diyafragma Hernisinde Doğum Odası Önerileri

- Prenatal tanı almış KDH'li bebekler doğumdan sonra rutin olarak balon ve maske ventilasyonu yapılmadan entübe edilmelidir (Öneri düzeyi D).
- Prenatal değerlendirmede akciğer gelişimi açısından iyi prognostik kriterlere sahip bebeklerde doğumda solunum sıkıntısı bulguları yoksa spontan solunumda izlem düşünülebilir (Öneri düzeyi D).
- Preduktal SpO_2 değerleri %80-95 arasında hedeflenmelidir, en kısa sürede tercihen arter kateteri takılarak invazif kan basıncı ve PaO_2 monitorizasyonu başlatılmalıdır (Öneri düzeyi D).
- Barsak distansiyonu ve akciğer basısını önlemek için derhal orogastrik tüp yerleştirilmelidir (Öneri düzeyi D).
- Doğum odasında 25 cm H_2O 'dan daha yüksek tepe inspiratuar basıncından (PIP) kaçınmak için T parça canlandırıcı kullanılmalıdır (Öneri düzeyi D).
- Arteriyel kan basıncı normal seviyede tutulmalıdır. Hipotansiyon ve/veya kötü zayıf doku perfüzyonu durumu söz konusu ise neonatal hipotansiyon kılavuzu doğrultusunda tedavi düzenlenmelidir (Öneri düzeyi D).
- KDH'de rutin sürfaktan kullanımı term veya preterm bebeklerde önerilmemektedir.

8.7.3. Yoğun bakım ünitesinde ventilasyon desteği, monitorizasyon ve sedasyon

8.7.3.1. Ventilasyon desteği

- Permisif hiperkapni ve "nazik ventilasyon"un KDH'li yeni doğanlarda sağ kalımı artırdığı bildirilmiştir (28, 29). Preduktal SaO_2 %80-95 arasında, postduktal $SaO_2 > %70$ 'in ve $PaCO_2$ 50-70 mmHg arasında tutulmasını sağlayan ventilasyon yöntemi önerilmektedir (2, 14, 30). Organ perfüzyon bulguları yeterli olan bebeklerde preduktal $SaO_2 > %80$ kabul edilebilir (14).
- KDH'li bebeklerde konvansiyonel mekanik ventilasyon (KMV) ve yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV) modları karşılaştırıldığında (VICI çalışması) mortalite ve kronik akciğer hastalığı açısından fark gözlenmezken,

KMV uygulananlarda daha kısa ventilasyon süresi, daha az inotrop gereksinimi ve EKMO gereksiniminde azalma gözlenmiştir (31). KMV uygulamasında hiperkapniyi kontrol etmek için gereken PIP > 25-28 cm H₂O ya da optimal ayarlarla hedef saturasyon değerlerine ulaşamadığında kurtarma modu olarak HFOV veya yüksek frekanslı jet (HFJV) ventilasyona geçilmesi önerilmektedir (2, 14).

Yoğun Bakımda Ventilasyon Desteği İçin Temel Öneriler

- Preduktal SaO₂ %80-%95, postduktal SaO₂ > %70 hedeflenmelidir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- Ph > 7.20 olduğu sürece pCO₂ düzeyleri 70 mmHg'ya kadar tolere edilebilir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- İlk tercih konvansiyonel mekanik ventilasyon olmalı, HFOV veya HFJV kurtarma modu olarak kullanılmalıdır (Düzyey 1-Kanıt, Öneri düzeyi C).
- Basınç kontrollü mekanik ventilasyonda başlangıç ayarları PIP < 25 cmH₂O, PEEP 3-6 cm H₂O, hız 40-60/dk önerilir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- Volüm hedefli mekanik ventilasyonda başlangıç VT 4-4.5 ml/kg olarak önerilir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).

8.7.3.2. Sedasyon

- Mekanik ventilasyon süresince tüm KDH'li yenidoğanlara sedasyon ve analjezi uygulanmalı, entübasyon mümkün olduğunca premedikasyon altında yapılmalıdır.
- En sık tercih edilen ilaçlar morfin-sülfat veya fentanildir. Nöromusküler blokaj hipotansiyon, hipoksemi gibi yan etkilerle ilişkili olduğundan kaçınılmalıdır.
- Minimal uyarı protokolü uygulanmalı, gürültü, ışık, gibi uyarılar en aza indirilmeli, tüm bebekler ağrı ölçekleri ile izlenmelidir (2, 14, 32) (Bkz: TND Ağrı protokolü).

8.7.3.3. Monitorizasyon

- İnvazif kan basıncı, kalp hızı, PaCO₂ ve PaO₂ değerleri, pre ve postduktal arteriyel SpO₂ değerleri monitorize edilmelidir (2, 11, 14)
- Kranial USG değerlendirilmelidir.
- Pre ve postoperatif dönemde ve EKMO sırasında olanak varsa NIRS ile serebral oksijenlenmenin izlemi önerilir (14, 33, 34).

8.7.3.4. Ekokardiyografi

- Doğumdan sonraki en kısa sürede standart ekokardiyografi yapılmalı, kardiyak anomali varlığı, sağ ve sol ventrikül fonksiyonları ve duktus açıklığı, pulmoner hipertansiyonun şiddeti belirlenmelidir (11).
- Tedaviye yanıtı ve zaman içinde fizyolojideki değişiklik-

leri göstermek için seri ekokardiyografik inceleme önerilir (35).

8.7.3.5. Hemodinamik destek

- Hipotansiyon ve zayıf perfüzyon tedavisinde TND Hemodinami protokolüne uygun yaklaşım benimsenmelidir. Yetersiz perfüzyon, hipotansiyon ve preduktal SaO₂ < %80 sebat ediyorsa ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmelidir (2, 11, 14, 36).

Yoğun Bakımda Sedasyon, Monitorizasyon ve Hemodinamik İzlem İçin Temel Öneriler

- Mekanik ventilasyon süresince tüm KDH'li yenidoğanlara sedasyon-analjezi sağlanmalı, geçerli analjezi-sedasyon skorlarıyla izlenmelidir.
- Derin sedasyondan kaçınılmalı, sedatiflerin hemodinamik yan etkileri nedeniyle (özellikle midozolam) yakın kan basıncı monitorizasyonuna yapılmalıdır (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- Nöromusküler blokaj rutin olarak uygulanmamalıdır (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- İnvazif kan basıncı monitorizasyonu, kalp hızı, PaCO₂ ve PaO₂ değerleri, pre-postduktal arteriyel SpO₂ değerleri rutin olarak monitorize edilmelidir Doğumdan sonraki en kısa sürede standart ekokardiyografi yapılmalıdır. Tedaviye yanıtı ve fizyolojideki değişiklikleri göstermek için seri ekokardiyografik incelemeler tekrarlanmalıdır (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).

8.7.3.6. Pulmoner hipertansiyon tedavisi

İNO tedavisi

- Mevcut kanıtlar KDH hastalarında PH tedavisinde İNO'nun EKMO ve mortaliteyi azaltmadığını göstermektedir. Bu hastalarda sıklıkla sol ventrikül fonksiyon bozukluğu eşlik ettiğinden İNO tedavisi altında daha da kötüleşebilirler. İNO denemesi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu belirgin olmayan vakalarda uygun ventilasyon ve hemodinamik destekler sağlandıktan sonra düşünülmalıdır (2, 14, 37). PH bebeğin izleminin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir, özellikle postoperatif PH gelişiminde İNO'ya yanıt daha iyidir (38).
- İNO'ya yanıt yoksa veya yetersizse ekokardiyografik bulgulara göre fosfodiesteraz tip 5 ve tip 3 inhibitörü (sildenafil, milrinon) veya prostosiklin analogları düşünülmelidir.

Sildenafil

- Sildenafil (intravenöz), İNO verilemediği durumlarda veya İNO'ya yetersiz yanıt alınan olgularda pulmoner

hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir (14, 37, 39-42). KDH'de sildenafil ve iNO'yu karşılaştıran multisentrik CODİNOS çalışmasının sonuçları bu konuda yol gösterici olacaktır (39).

Milrinon

- Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan ve hipotansif olmayan pulmoner hipertansiyonlu bebeklerde önerilmektedir (11, 40-43).

Prostonoidler (PGE1, prostosiklin analogları)

- Prostonoidlerin iNO tedavisinin kontrendike olduğu veya yetersiz yanıtın gözlemlendiği vakalarda kullanılması düşünülebilir (37, 44).
- Prostaglandin E1'in (PGE1) inhale kullanımıyla ilgili pilot çalışmalar olsa da kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur.
- PGE1 ile duktusun açık tutulması suprasistemik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda veya sağ ventrikül yetmezliğinde kardiyak outputu arttırmak için önerilmektedir (2, 37).
- PPHN tedavisinde kullanılan vazodilatör ilaçlarla ilgili ayrıştırıcı bilgi için Bölüm 5'e bakınız.

KDH Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi İçin Öneriler

- **LV disfonksiyonu olmayan vakalarda**, ekstrapulmoner sağdan sola şant kanıtı var ve oksijenizasyon indeksi 20'nin üzerindeyse ve/ veya pre-postduktal saturasyon farkı %10'dan fazlaysa, en az bir saat boyunca 20 ppm'lik bir dozda **iNO** uygulaması denenebilir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- iNO'ya bir saat içerisinde klinik veya ekokardiyografik yanıtın yokluğunda iNO durdurulmalıdır (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- **Sildenafil** (intravenöz) sol ventrikül disfonksiyonu olan bebeklerde öncelikli tedavi olarak düşünülmelidir. iNO tedavisinin kontrendike olduğu, yanıt alınamayan pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda veya iNO'nun kesilmesi döneminde adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (Düzyey 2+ Kanıt, Öneri düzeyi C).
- **Milrinon**, pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan kardiyak fonksiyon bozukluğu (özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) olan vakalarda düşünülmelidir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- **Prostaglandin E1**, sağ ventrikül yetmezliği ve duktusu kapanmakta olan hastalarda duktus arteriosus açıklığını korumak ve sağ ventrikül ard-yükünü azaltmak için önerilir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).
- Ağır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda duktusu açık tutarak kardiyak outputun desteklenmesi için **Prostaglandin E1** infüzyonu düşünülmelidir (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D).

8.7.3.7. EKMO

- EKMO erişim imkanının olduğu merkezlerde KDH'li bebeklerde EKMO oranı %25-50 arasındadır. Anatomik durum ve cerrahi zamanlama EKMO ihtiyacını etkileyen faktörlerden biridir. İlk 48 saatte cerrahi düzeltmenin anatomik olarak iyi prognoza sahip bebeklerde EKMO ihtiyacını 2,5 kat arttırdığı bildirilmiştir (45, 46).
- Sağ ve sol ventrikül disfonksiyon bulguları da EKMO gereksinimi için risk oluşturmaktadır.
- EKMO tedavisi altındayken ne zaman cerrahi planlanacağı konusu günümüzde hala tartışmalıdır (47) (48). Potansiyel sağkalım avantajından dolayı EKMO'dan ayrılabilme dönemine kadar cerrahinin geciktirilmesi önerilmektedir (48).

KDH İçin EKMO Kriterleri (Öneri Düzeyi D) (14)

Maksimal hemodinamik ve solunumsal desteğe rağmen aşağıdakilerden biri varsa:

- **Hipoksi:** Preduktal $SaO_2 < \%80-85$ veya postduktal $SaO_2 < \%70$
- **Metabolik Asidoz,** Laktat > 5 mmol/L, pH $< 7,15$
- **Solunumsal asidoz:** pH $< 7,15$, $pCO_2 > 70$ mmHg
- **Sistemik hipotansiyon** ve 12-24 saat idrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat
- **Yüksek ventilatör basınçları:** maksimum PIP 28 cm H_2O , veya MAP > 17 cm H_2O
- **Oksijenizasyon indeksi:** en az 3 saat ≥ 40

8.7.3.8. Cerrahi onarım

- Stabilenme sağlanamayan hastalarda cerrahi onarım tedavisi hastaya ek fayda sağlamamakta, pulmoner hipertansiyonu iyileştirmemektedir. Bu nedenle ameliyat öncesi stabilizasyon kriterleri tanımlanmıştır (2, 14).
- EKMO'daki hastalarda cerrahi zamanlamasıyla ilgili çelişkili veriler mevcuttur (47-50). Potansiyel sağkalım avantajından dolayı EKMO'dan ayrılabilme dönemine kadar cerrahinin geciktirilmesi önerilmektedir (48).

Cerrahi Onarım İçin Öneriler

- Ameliyat öncesi aşağıdaki kriterler karşılanmalıdır
 - i. idrar çıkışı > 1 mL/kg / saat,
 - ii. Preduktal %80-95 için gereken $FiO_2 < 0.5$,
 - iii. Gebelik yaşına uygun ortalama arter basıncı, laktat < 3 mmol / L ve sistemik basınçtan daha düşük pulmoner arter basıncı.
- Stabilite kriterlerinin 2 hafta içinde karşılanamaması durumunda onarım girişimi veya palyatif yaklaşım kararı hasta bazında tartışılır.
- EKMO desteği olan hastalarda, dekanülasyon sonrasında kadar ameliyattan kaçınılmalıdır (Düzyey 3 kanıt, öneri düzeyi D)

8.7.3.9. Sıvı yönetimi, parenteral beslenme, enteral beslenme

- Bu bebeklerde sıklıkla sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olduğundan pulmoner ödeme yatkındırlar. Bu konuda klinik çalışma olmamakla birlikte ilk 24 saatte kısıtlı sıvı tedavisi başlanması (ilaçlar dahil 40 ml/kg/gün), yetersiz doku füzyonu veya hipotansiyon gözlenirse ilave sıvı tedavisi önerilmektedir (14).
- Hipovolemi olmadan pozitif sıvı dengesinin devam etmesi durumunda, idrar çıkışının > 1 ml/kg/saat olmasını amaçlayan diüretikler verilmelidir.

- Cerrahi onarım sonrasında yeterli enteral beslenme sağlanana kadar parenteral beslenme sağlanır.
- Gastroözefageal reflü (GER) oldukça sık olup (%30-80), karaciğerin herniasyonu, defektin yama gerektiren onarımı, agresif ventilasyon desteği, EKMO ve cerrahi onarım öncesi pulmoner hipertansiyonu olanlarda risk daha fazladır. Uzun dönemde reflü ve ösefajit açısından izlem önerilir (51-53).

Sıvı Yönetimi, Enteral Beslenme ve GER ile İlgili Temel Öneriler (14)

- Doğumdan sonraki ilk 24 saat boyunca ilaçlar da dahil olmak üzere toplam sıvı 40 ml/kg/gün ile başlamak önerilir (öneri düzeyi D).
- Pozitif sıvı dengesinin devam etmesi durumunda diüretikler düşünülmeli, idrar çıkışı > 1 ml/kg/saat hedeflenmelidir (öneri düzeyi D).
- Preoperatif dönemde yalnızca parenteral beslenme uygulanmalıdır (öneri düzeyi D).
- Profilaktik antireflü tedavisi enteral beslenme ile birlikte başlanmalıdır (öneri düzeyi D).

KDH postnatal izlemi Tablo 8. 1' de özetlenmiştir

Tablo 8.1. KDH Postnatal Yönetim Özeti

1. Doğum odası	
Acil yaklaşım ve hedefler	<ul style="list-style-type: none">• Maske ile solutmaktan kaçınılmalı• Acil entübasyon, oro-nazogastrik tüp dekompresyon• PIP <25 cmH₂O (T parça canlandırıcı!)• Preduktal SaO₂ > % 80-95, postduktal SaO₂ >% 70• Sürfaktanın rutin tedavide yeri yoktur
2. Yoğun bakım yönetimi	
Hedefler	<ul style="list-style-type: none">• Preduktal SaO₂ > % 80-95, postduktal SaO₂ > % 70• pH > 7.20, PaCO₂ 50-70 mmHg, laktat < 3-5 mmol/L• Kan basıncı değerleri gebelik yaşına göre normal sınırlarda
Ventilasyon	<ul style="list-style-type: none">• İlk seçenek konvansiyonel mekanik ventilasyondur• PIP<25-28 cmH₂O, PEEP 3-6 cmH₂O• HFOV kurtarma modudur• Sedasyon-analjezi sağlanmalı, nöromusküler blokajdan kaçınılmalıdır
Sıvı tedavisi ve hemodinamik destek	<ul style="list-style-type: none">• İlk 24 saat toplam sıvı 40 cc/ kg/gün• Hipotansiyon veya yetersiz perfüzyon tedavisi
PH tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Öncelikle optimal ventilasyon ve hemodinamik destek sağlanmalıdır.• Sol ventrikül fonksiyonları kötü olmayan bebeklerde OI> 20 ise 20 ppm iNO tedavisi denenebilir• İNO'ya yanıt yoksa veya yardımcı tedavi olarak sildenafil verilir.• iNO'ya yanıtız olgularda veya iNO yokluğunda inhale prostosiklin analogları düşünülebilir.• Ventriküler disfonksiyon bulguları olan, kan basıncı normal hastalarda milrinon önerilir.• Sağ ventrikül yetmezlik bulguları varsa veya sol ventrikül disfonksiyonu varsa duktusu açık tutmak için PGE1 önerilir
EKMO endikasyonları	<ul style="list-style-type: none">• PIP> 28 cm H₂O veya MAP> 17 cm H₂O• OI ≥ 40 (en az 3 saat)• pH < 7.15 ve pCO₂> 70 mmHg• Sıvı ve inotrop tedaviye dirençli sistemik hipotansiyon
Cerrahi tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Ameliyat öncesi aşağıdaki kriterler karşılanmalıdır<ul style="list-style-type: none">• İdrar çıkışı > 1 mL / kg / saat• Preduktal % 80 -95 için gereken FiO₂<0.5• Gebelik yaşına uygun ortalama arter basıncı, laktat <3 mmol / L ve sistemik basınçtan daha düşük pulmoner arter basıncı, sistemik basınçtan daha düşük pulmoner arter basıncı.

8.8. Prognoz ve Uzun Dönem İzlem

8.8.1. Mortalite ve morbidite

- Yenidoğan bakımındaki gelişmelerle birlikte son otuz yılda hayatta kalma oranı %50' den %80 oranına çıkmıştır (2).
- Yüksek mortalite hastalık ciddiyeti, EKMO süresi ve cerrahi zamanlama ile ilişkilidir (54).
- KDH'de mortaliteyi öngörmede risk skorlaması Tablo 8.2'de verilmiştir (55).

Tablo 8.2. Konjenital Diyafragma Hernisi Mortalite Risk Skorlaması

	Puanlama*
• Düşük doğum ağırlığı < 1500 g	1
• Apgar	
- düşük (5. dk < 7)	1
- yok	2
• Şiddetli Pulmoner HT	2
• Major kardiyak anomali	2
• Kromozomal anomali	1

*Toplam puan 0- 8 aralığındadır. 0 puan düşük risk, 1-2 orta risk ve ≥3 yüksek risk ile ilişkilidir. Apgar skorunun kayıtlı olmaması 2 puan olarak değerlendirilir.

8.8.2. Uzun süreli takip önerileri

- Uzun dönem açısından en yüksek riskli hastalar EKMO destek ihtiyacı olan, yama ile cerrahi onarım gerektiren ve 30 günden uzun solunum destek ihtiyacı olan hastalardır. Tüm hastalar için standartlaştırılmış multi-disipliner takip gerekmektedir (2). Kronik akciğer hastalığı % 40, nörogelişimsel gerilik % 25-35, ağır büyüme geriliği %50 ve GER %50-80 sıklıkta görülmektedir
- Bu bebeklerde aşılar güncel aşı takvimine göre sürdürülmeli ek olarak kronik akciğer hastalığı bulguları veya pulmoner hipertansiyonu varsa ilk iki yıl palivizumab profilaksisi eklenmelidir (bz. TND Palivizumab RSV profilaksi önerileri).
- Güncellenen KDH tedavi protokollerinden sonra uzun dönem için güncel izlem klavuzları oluşturulması beklenmektedir (56). Mevcut önerilere göre uzun dönem izlem önerileri Tablo 8.3' de sunulmuştur (57).

Tablo 8.3. KDH'li Bebekler İçin Takip Programı (57).

	Taburculuk öncesi	1-3 ay	4-6 ay	9-12 ay	15-18 ay	16 yaşına kadar yıllık
Kilo, boy, BÇ	x	x	x	x	x	x
Göğüs röntgeni	x	Yama varsa	Yama varsa	Yama varsa	Yama varsa	Yama varsa
Solunum fonksiyon testleri			Endikasyon varsa		Endikasyon varsa	Endikasyon varsa
Aşılama	Normal aşı takvimine uyulur					
RSV profilaksisi	Kronik akciğer hastalığı varsa ilk 2 yıl RSV sezonunda					
Ekokardiyografi	x	Bir önceki anormal veya O2 ihtiyacı varsa	Bir önceki anormal veya O2 ihtiyacı varsa	Bir önceki anormal veya O2 ihtiyacı varsa	Bir önceki anormal veya O2 ihtiyacı varsa	Bir önceki anormal veya O2 ihtiyacı varsa
Kranial MRI	i. Anormal USG, ii. nöbet veya nörolojik anormallik, iii. EKMO ihtiyacı varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa
İşitme testi ABR	x	x	x	x	x	3 yaşına kadar 6 ayda bir, 5 yaşına kadar yılda bir
Nörogelişimsel izlem	x			x		5 yaşına kadar yılda bir
Oral beslenme problemlerini değerlendirme	x	x	Semptom varsa	Semptom varsa	Semptom varsa	Semptom varsa
Üst GIS değerlendirme (ph metre, ösefagoskopi)	Semptom varsa	Semptom varsa	Semptom varsa	Semptom varsa	Semptom varsa	Semptom varsa
Skolyoz ve göğüs duvarı deformite taraması					x	x

8.9. Kaynaklar

1. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:6.
2. Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia C, Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2018;190(4):E103-E12.
3. Greer JJ. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):232-40.
4. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1299-306.
5. McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F137-44.
6. Pober BR, Lin A, Russell M, Ackerman KG, Chakravorty S, Strauss B, et al. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *Am J Med Genet A*. 2005;138A(2):81-8.
7. Slavotinek AM. Fryns syndrome: a review of the phenotype and diagnostic guidelines. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(4):427-33.
8. Deprest J, Brady P, Nicolaides K, Benachi A, Berg C, Vermeesch J, et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(6):338-48.
9. Beurskens LW, Tibboel D, Lindemans J, Duvekot JJ, Cohen-Overbeek TE, Veenma DC, et al. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2010;126(4):712-20.
10. Wat MJ, Veenma D, Hogue J, Holder AM, Yu Z, Wat JJ, et al. Genomic alterations that contribute to the development of isolated and non-isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet*. 2011;48(5):299-307.
11. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, et al. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2018;197:17-22.
12. Byrne FA, Keller RL, Meadows J, Miniati D, Brook MM, Silverman NH, et al. Severe left diaphragmatic hernia limits size of fetal left heart more than does right diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(6):688-94.
13. Pober BR. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet*. 2008;74(1):1-15.
14. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*. 2016;110(1):66-74.
15. Russo FM, De Coppi P, Allegaert K, Toelen J, van der Veecken L, Attalakos G, et al. Current and future antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(6):383-90.
16. Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e102-e9.
17. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2009;123(2):494-502.
18. Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, Marquette GP, Mayer C, Skoll A, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG*. 2010;117(13):1658-62.
19. Odibo AO, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A, Warner BW. Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. *Prenat Diagn*. 2010;30(6):518-21.
20. Akinkuotu AC, Cruz SM, Cass DL, Cassady CI, Mehollin-Ray AR, Williams JL, et al. Revisiting outcomes of right congenital diaphragmatic hernia. *J Surg Res*. 2015;198(2):413-7.
21. Long AM, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD, Baps C. One-year outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a national population cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(6):F643-F7.
22. VP W. Basic Newborn Care. In: Gleason CA JS, editor. *Avery's Diseases of the Newborn*. tenth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
23. Oygür N ÖE, Zenciroğlu A. *Türk Neonatoloji Derneği: Doğum Salonu Yönetimi Rehberi* 2016.
24. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S204-41.
25. Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, et al. Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):322-6.
26. Van Meurs K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr*. 2004;145(3):312-6.
27. Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2004;39(6):829-33.
28. Guidry CA, Hranjec T, Rodgers BM, Kane B, McGahren ED. Permissive hypercapnia in the management of congenital diaphragmatic hernia: our institutional experience. *J Am Coll Surg*. 2012;214(4):640-5, 7 e1; discussion 6-7.
29. Lupo E, Castoldi F, Maestri L, Rustico M, Dani C, Lista G. Outcome of congenital diaphragmatic hernia: analysis of implicated factors. *Minerva Pediatr*. 2013;65(3):279-85.
30. Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. *J Pediatr Surg*. 2015;50(11):1958-70.
31. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout Lde J, Vijfhuizen S, Greenough A, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Ann Surg*. 2016;263(5):867-74.
32. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):58-63.

33. Cruz SM, Lau PE, Rusin CG, Style CC, Cass DL, Fernandes CJ, et al. A novel multimodal computational system using near-infrared spectroscopy predicts the need for ECMO initiation in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2017.
34. Cruz SM, Akinkuotu AC, Rusin CG, Cass DL, Lee TC, Welty SE, et al. A novel multimodal computational system using near-infrared spectroscopy to monitor cerebral oxygenation during assisted ventilation in CDH patients. *J Pediatr Surg*. 2016;51(1):38-43.
35. Weisz DE, MP. Cardiovascular Assessment. In: Goldsmith J, KE, Suresh G, Keszler M., editor. *Assisted Ventilation of the Neonate*. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
36. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010;156(3):495-7 e1.
37. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037-99.
38. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*. 2005;29(2):123-8.
39. Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, van Heijst A, Patel N, Allegaert K, et al. The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032122.
40. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006;21(2):217-22.
41. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):74-84.
42. James AT, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young*. 2016;26(1):90-9.
43. El-Khuffash A, McNamara PJ, Breatnach C, Bussmann N, Smith A, Feeney O, et al. The use of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn - a randomised controlled trial pilot study (MINT 1): study protocol and review of literature. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2018;4:24.
44. Shivanna B, Gowda S, Welty SE, Barrington KJ, Pammi M. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:CD012963.
45. Russo FM, Eastwood MP, Keijzer R, Al-Maary J, Toelen J, Van Mieghem T, et al. Lung size and liver herniation predict need for extracorporeal membrane oxygenation but not pulmonary hypertension in isolated congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):704-13.
46. Kays DW, Islam S, Larson SD, Perkins J, Talbert JL. Long-term maturation of congenital diaphragmatic hernia treatment results: toward development of a severity-specific treatment algorithm. *Ann Surg*. 2013;258(4):638-44; discussion 44-5.
47. Dao DT, Burgos CM, Harting MT, Lally KP, Lally PA, Nguyen HT, et al. Surgical Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia After Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulation: Early Repair Improves Survival. *Ann Surg*. 2019.
48. Delaplain PT, Harting MT, Jancelewicz T, Zhang L, Yu PT, Di Nardo M, et al. Potential survival benefit with repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in select patients: Study by ELSO CDH Interest Group. *J Pediatr Surg*. 2019;54(6):1132-7.
49. Fallon SC, Cass DL, Olutoye OO, Zamora IJ, Lazar DA, Larimer EL, et al. Repair of congenital diaphragmatic hernias on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): does early repair improve patient survival? *J Pediatr Surg*. 2013;48(6):1172-6.
50. Grover TR, Rintoul NE, Hedrick HL. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 2018;42(2):96-103.
51. Caruso AM, Di Pace MR, Catalano P, Farina F, Casuccio A, Cimador M, et al. Gastroesophageal reflux in patients treated for congenital diaphragmatic hernia: short- and long-term evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(6):553-9.
52. Verbelen T, Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Naftoux P, Van Raemdonck D, et al. Antireflux surgery after congenital diaphragmatic hernia repair: a plea for a tailored approach. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(2):263-7; discussion 8.
53. Arcos-Machancoses JV, Ruiz Hernandez C, Martin de Carpi J, Pinillos Pison S. A systematic review with meta-analysis of the prevalence of gastroesophageal reflux in congenital diaphragmatic hernia pediatric survivors. *Dis Esophagus*. 2018;31(6).
54. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(4):456-63.
55. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics*. 2014;134(2):e413-9.
56. Schiller RM, Madderom MJ, van Rosmalen J, van Heijst AFJ, de Blaauw I, Utens E, et al. Working Memory Training Following Neonatal Critical Illness: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2018;46(7):1158-66.
57. American Academy of Pediatrics Section on S, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn, Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2008;121(3):627-32.

9. PLEVRAL EFÜZYONLAR

9.1. Tanım

Plevral efüzyon visseral ve pariyetal plevra arasındaki boşlukta anormal sıvı toplanması sonucu ortaya çıkar. Yenidoğan dönemindeki plevral efüzyonların yönetimi altta yatan hastalığa, efüzyonun miktarına ve tekrarlamasına göre değiştiğinden etiolojinin belirlenmesi önemlidir.

9.2. Sıklık

Yenidoğan döneminde plevral efüzyonların sıklığına dair veriler sınırlıdır. Hidrops fetalisli bebekler dışında plevral efüzyon nadirdir. Literatürde % 0.06-2.2 arasında sıklık bildirilmiştir (1, 2).

9.3. Patofizyoloji

Plevral boşluk, göğüs duvarını ve akciğer yüzeyini çevreleyen visseral ve pariyetal plevra ile çevrilidir. Her plevral yüzey lenfatikler, kan damarları ve sınırları içeren bir bağ dokusu tabakası ile onu örten bir mezotel tabakasından oluşur. Pariyetal plevranın kanlanması sistemik dolaşımdan, visseral plevranın kanlanması bronşiyal dolaşımdan kaynaklanır. Venöz dönüş pariyetal plevra için sistemik damarlar tarafından, visseral plevra için pulmoner damarlardan karşılanır.

Her iki plevral yüzey de sıvıyı plevral boşluğa boşaltır ve lenfatikler bu sıvının yeniden emiliminin çoğundan sorumludur (3). Plevral sıvının üretimi ve emilimi pulmoner venöz hidrostatik basınç, kan onkotik basıncı ve lenfatik basınç yanı sıra travma veya iltihaplanma gibi yerel doku olaylarını içeren çeşitli faktörlere bağlıdır. Plevral sıvı plev-

ral boşluğa filtrasyon hızının arttığı zaman, lenfatik klirens oranı azaldığında veya bunların her ikisi de meydana gelirse birikir (4). Plevranın su ve proteine geçirgenliği enfeksiyon durumunda artar (4). Hipoproteinemi yapan durumlar sıvı birikiminde genellikle birincil rol oynamaz. Çünkü düşük protein hem vasküler hem de interstisyel boşluklara yansıtılarak, transvasküler onkotik basınçta çok az değişikliğe neden olur (5).

9.4. Sınıflandırma

Neonatal plevral efüzyonların yaklaşık üçte biri konjenital, 2/3'ü ise edinsel nedenlere bağlı ortaya çıkar ve konjenital (fetal) veya edinsel bozukluklar olarak sınıflandırılır. Plevral sıvının niteliğine göre transüda, eksüda veya şilöz efüzyonlar olarak da sınıflandırma da mevcuttur.

a. Konjenital plevral efüzyonlar

Konjenital plevral efüzyona neden olan hastalıkların çoğu non-immun hidrops fetalis veya kromozomal anomalilerle birlikte dir. Konjenital şilotoraks pulmoner lenfanjiyektazi ve jeneralize lenfanjiyomatozis gibi lenfatik sistemin anormal gelişimi veya tıkanıklığı ile ilişkilidir. İdyopatik olabileceği gibi trizomi 21, Turner sendromu, Noonan sendromu gibi çok farklı kromozomal anomalilerle de birlikte olabilir.

Konjenital şilotoraksın tahmini insidansı %0.004 (24.000 doğumda bir) olarak bildirilmektedir (6). Mortalite %30-50 arasında değişmektedir (7, 8). Olguların çoğuna antenatal dönemde tanı konulur. Torakoamniyotik şant ile sağkalımın arttığını bildiren yayınlar vardır (8).

b. Edinsel plevral efüzyonlar

En sık nedenler göğüs cerrahisi, santral venöz kateter yerleştirme veya göğüs tüpü yerleşimi sırasında ortaya çıkan iyatrojenik plevral efüzyonlardır. Ayrıca sepsis veya pnömoniye bağlı olarak da plevral efüzyon görülebilir.

9.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular plevral efüzyonun boyutuna bağlı olarak asemptomatik klinikten solunum yetmezliğine kadar değişir. Konjenital veya edinsel plevral efüzyonlu semptomatik yenidoğanlarda tipik olarak taşipne, retraksiyonlar ve siyanoz ile kendini gösteren solunum sıkıntısı görülür. Fizik muayenede oskültasyonda solunum seslerinde azalma ve perküsyonda matite vardır (9).

Konjenital plevral efüzyonlar genellikle ultrasonografi ile antenatal dönemde tanınır ve sıklıkla hidrops fetalisin bir bileşenidir. Büyük bilateral plevral efüzyonlar doğumda solunum sıkıntısına neden olabilir. Ayrıca 20. gebelik haftasından önce gelişen uzun süreli efüzyonlar pulmoner hipoplaziye neden olarak, doğumda ağır solunum sıkıntısına yol açarlar. Pulmoner hipoplazi ve zayıf akciğer kompliyansı nedeniyle pnömotoraks veya pnömomediastinum riski vardır (9).

Edinsel plevral efüzyonların ortaya çıkması sıvı birikiminin hızına bağlı olarak değişir. İntravenöz sıvı ekstrevasasyonu veya hemotoraks ile ilişkili olanlar hızlı gelişip akut kardiyovasküler kollapsa yol açabilir (9).

9.6. Tanı

9.6.1. Görüntüleme

Antenatal dönemde konjenital plevral efüzyonların tanısı tipik olarak ultrason ile konur. Plevral efüzyonların postnatal tanısı ise göğüs radyografisi ile konur. Küçük efüzyonlar grafide tesadüfi bir bulgu olarak saptanır. Daha büyük efüzyonlarda göğüs radyografisinde etkilenen tarafta karakteristik beyaz görünüm vardır. Toraks ultrasonografisi ile de plevral sıvı gösterilebilir (9).

9.6.2. Plevral sıvı incelemesi

Büyük veya orta büyüklükteki semptomatik plevral efüzyonları olan hastalarda genellikle hastanın solunumunu iyileştirmek amacıyla yapılan iğne aspirasyonu (torasentez) veya göğüs tüpü takılması sırasında alınan plevral sıvının incelenmesi hem etiolojinin belirlenmesi hem de hastanın yönetiminde yardımcıdır (9).

Tanı amaçlı yapılan torasentez enfeksiyon kuşkusu olmadığı takdirde önerilmez. Plevral sıvı örneklerinde elektrolit ve laktat dehidrojenaz (LDH), protein içeriği, lipid seviyesi ve profili, hücre sayımı ve formülü bakılmalıdır. Plevral sıvı örneği ile karşılaştırmak için serum elektrolitleri, protein, albümin ve LDH da eş zamanlı alınmalıdır (9). Transuda ve eksuda ayırımında Light kriterlerinin değerlendirilmesi yararlıdır (Tablo 9. 1). Etiyolojide enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda Gram boyası ve bakteri kültürü dahil olmak üzere mikrobiyolojik tetkikler de yapılmalıdır. Tanısı şüpheli şilotoraks olgularında sıvının analizi, yağ içeren enteral beslenme başladıktan sonra daha anlamlı olur. Tablo 9. 2'de şilöz plevral sıvının özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 9.1. 1. Light Kriterlerine Göre Plevral Sıvıda Transuda ve Eksuda Ayırıcı Tanısı (10)

	Transuda	Eksuda
Plevra/serum protein	< 0.5	> 0.5
Plevra /serum LDH	< 0.6	> 0.6
Plevral sıvı LDH	< Normalin 2/3	> Normalin 2/3

Tablo 9.2. 2. Şilöz Plevral Sıvı Özellikleri (11)

Özellik	Açıklama
Renk	Açık sarı (beslenme sonrası süt görünümünde)
pH	7.4-7.8
Dansite	1012-1025
Kolesterol	65-220 mg/dL
Trigliserid	> 110 mg/dL
Total protein	2.2-5.9 g/dL
Albumin	1.2-4.1 g/dL
Hücre sayısı	> 1000 /mm ³
Lenfosit oranı	> %80

9.7. Ayırıcı Tanı

Yenidoğan plevral efüzyonlarının ayırıcı tanısında solunum sıkıntısına yol açan aşağıdaki nedenler düşünülmelidir:

- Konjenital diyafragma hernisi
- Yenidoğanın geçici takipnesi

- Yenidoğan pnömonisi
- Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
- Preterm bebekte respiratuvar distres sendromu (RDS)

9.8. Yenidoğanda Plevral Efüzyonların Yönetimi

9.8.1. Antenatal yönetim

Büyük konjenital plevral efüzyonlu bebeklerin çoğuna antenatal ultrason ile tanı konur. Etkilenen fetüste sıklıkla hidrops fetalisi vardır. Fetal torasentez şiddetli vakalarda, ikinci trimesterde fetüsteki pulmoner hipoplaziyi önlemek ve doğumda resüsitasyonu kolaylaştırmak için uygulanabilir (12). Ağır hidrops fetalisli fetüslerde, doğumda hipoksiyi önlemek için fetoplasental dolaşımı sürdürmek amacıyla umbilikal kord klempe edilmeden fetusun kısmen doğurtulup, entübe edilerek plevral sıvının boşaltılması işlemi (*ex utero intrapartum treatment* (EXIT) prosedürü) seçilmiş vakalarda, deneyimli merkezlerde uygulanabilir (13). Plevral efüzyonların antenatal yönetiminde rutin öneri için yeterli kanıt yoktur.

9.8.2. Doğum odasında yönetim

Büyük plevral efüzyon tanısı konan bebekler için doğum, solunum yetmezliği olan yenidoğanları canlandırabilen ve yönetebilen personele sahip bir üçüncü düzey merkezde planlanmalıdır. Yenidoğan bebeğin doğum odasında ileri canlandırmasına yönelik hazırlık yapılmış olmalıdır.

9.8.3. Plevral efüzyon yönetimi

9.8.3.1. Akut plevral efüzyonlar

Solunum yetmezliği olan bebeklerde entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyonun başlamasından sonra yeterli ventilasyon sağlanamazsa, plevral efüzyonun torasentez ile boşaltılması gerekebilir. Drenaj için bebeklerde 18 ila 20 gauge intravasküler kateter kullanılarak, sırtüstü pozisyonda iken, steril koşullar altında yapılmalıdır. Bu pozisyonda iğne, arka göğüsteki sıvı birikimi nedeniyle, 5. veya 6. interkostal boşluktaki orta aksiller çizgideki plevral boşluktan arkaya doğru yönlendirilmelidir. İğnenin çıkarılmasından sonra kateter üzerine üç yollu bir musluğun yerleştirilmesi, efüzyonun aspirasyonunu kolaylaştıracaktır. Efüzyonlar bilateral ise drenaj genellikle başlangıçta sağ taraftan yapılır, çünkü sağ toraks soldan daha büyük bir akciğer hacmine sahiptir (14).

Boşaltılan sıvının hacmi efüzyonun hacmine ve bebeğin büyüklüğüne bağlıdır. Havalandırma ve dolaşımı düzeltmek için yeterli olmalı, ancak sıvı hızla boşalıp, bebeği

hipovolemi riski altına sokacak kadar olmamalıdır. Aspire edilen sıvıdan kültür dahil tüm tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır. Sıvı pürülan görünüyorsa veya sıvının incelenmesi enfeksiyonu düşündürüyorsa, kültür sonuçları beklemeden ampirik olarak geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.

Hidrops fetalisli bazı bebekler, ayrıca tamponada neden olabilen perikardiyal efüzyonu yanı sıra solunumu bozacak aside de sahip olabilir. Bu tür bebeklerin resüsitasyonunda perikardiyosentez ve / veya parasentez gerekebilir.

Akut sorun çözüldükten sonra, kateter çıkarılabilir. Efüzyonun olası birikimi ve bebeğin kardiyovasküler durumu üzerindeki potansiyel etkisi (kalp hızı, periferik perfüzyon, oksijen saturasyonu ve kan basıncı üzerine) izlenebilir. Hipovolemi belirtileri (taşikardi, zayıf periferik perfüzyon veya hipotansiyon) varsa, serum fizyolojik infüzyonu başlangıçta 20 mL / kg IV ve ardından yakın hemodinamik izleme göre uygulanmalıdır.

9.8.3.2. Asemptomatik efüzyonlar

Küçük efüzyonlar veya asemptomatik efüzyonlar sıklıkla göğüs radyografisi ile tesadüfen saptanır. Bu efüzyonlar solunum veya dolaşım bozukluğuna neden olmaz, gözlemle ve müdahale olmadan yönetilebilir. Oksijenizasyon ve / veya asit-baz durumunda solunum sıkıntısı veya kötüleşmesi varsa, torasentez veya torakostomi gerekebilir. Enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda tanısal torasentez de yapılabilir.

9.8.3.3. Kronik efüzyonlar

Hidrops fetalisten kaynaklanan efüzyonlar sıklıkla tekrarlanmaz veya çok yavaş olduğundan genellikle daha fazla müdahale gerekmez. Aksine venöz tıkanıklık veya şilöz drenajın neden olduğu hastalar genellikle tekrarlar ve ek tedavi gerektirir.

Tekrarlayan ve kronik efüzyonların yönetimi öncelikle altta yatan nedene bağlıdır. Genel olarak hidrops fetalis veya diğer non-şilöz etiyolojilerin neden olduğu tekrarlayan efüzyonlar, altta yatan durum tedavi edildiğinde veya kendiliğinden düzeldiğinden, nispeten kısa bir süre boyunca seri torasentez ile tedavi edilebilir. Kalıcı efüzyonu olan hastalar tüp torakostomi, kimyasal plörodez ve cerrahi gerektirebilir. Büyük hacimli persistan plevral sıvılar genellikle şilöz efüzyonlardır. Şilotoraksın uzun süreli drenajı sıvı, elektrolitler, immünooglobulinler dahil proteinler ve lenfositlerde önemli kayıplara yol açarak immüno-supresyona neden olabilir. Uzun süreli drenaj gerektiren

bebeklerin yönetimi üçüncü basamak merkezlerde yapılmalıdır (14).

Seri torasenteze rağmen solunum sıkıntısına neden olan kalıcı plevral efüzyona sahip yenidoğanda, kapalı su altı drenaj sistemi ile göğüs tüpü yerleştirilmesi plevral sıvıyı sürekli olarak yavaş yavaş boşaltarak solunum fonksiyonlarında iyileşme sağlayabilir (15). Yenidoğanda 10 ila 12 FR boyutunda göğüs tüpleri veya 8,5 FR veya daha büyük "pigtail" kateterleri kullanılmalıdır. "Pigtail" kateterleri daha uzun süre yerinde kaldıkları için tercih edilebilir. Göğüs tüpü bebek sırtüstü yatar pozisyonda, steril koşullar altında, torasentez için de önerilen yerleştirme bölgesi olan, 5. veya 6. interkostal boşluktaki orta aksiller çizgiden girilip arkaya doğru yönlendirilmelidir. Göğüs tüpü yerleştirilen bebeklere uygun analjezi ve sedasyon sağlanmalıdır. Tüp yerine sabitlenmeli ve pansuman ile kaplanmalıdır. Distal uç daha sonra 10 ila 15 cm su negatif basıncına sahip kapalı sistemle kalibre edilmiş bir aspirasyon cihazına bağlanır. Tüpün pozisyonu göğüs radyografisi ile doğrulanmalıdır. Başlangıçta drenaj hacmi, ilk hacim boşaltıldıktan sonra her 6 ile 8 saatte bir ölçülmelidir. Hacim azaldıkça, ölçüm aralığı arttırılabilir. Efüzyonlar her iki tarafta da büyükse, iki taraflı göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekebilir.

Plevral sıvının tekrarlanan torasentez veya göğüs tüpü drenajı ile sürekli drenajı, sıvı ve elektrolitlerin kaybolmasına neden olabilir. Kronik lenf sıvısı kaybı serum proteinlerinin, özellikle albümin ve immünoglobulinlerin ve lenfositlerin tükenmesine de yol açar. Yenidoğanlarda, persistan plevral efüzyonlar nadiren enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanır.

Pleurodesis plevral drenajı takiben tekrarlayan plevral efüzyonu önlemek için plevral boşluğu ortadan kaldıran bir işlemdir. Efüzyonun boşaltılmasından sonra, plevral boşluğa iltihaba ve fibroze neden olan kimyasal bir ajan damlatılır. Kimyasal plörodez için çeşitli ajanlar kullanılmıştır (16, 17). Bunların çoğu özellikle kemoterapötik ajanlar, potansiyel toksisiteyi nedeniyle yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde kontrendikedir. Bu ajanların kullanımının yenidoğan plevral efüzyonlarının tedavisinde etkinliği ve güvenliği belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, rutin kullanım için önerilmez.

Tıbbi tedaviye yönelik tüm girişimlere rağmen kronik plevral efüzyonları devam eden bebeklerde cerrahi müdahale gerekebilir. Mekanik plörodez, plöroperitoneal şant ve torasik kanalın ligasyonunun uygulandığını bildiren olgu sunumları vardır (18, 19).

9.8.4. Hacim ve elektrolit kaybı yönetimi

Kronik göğüs tüpü drenajı ile önemli hacim ve elektrolit kaybı meydana gelebilir. Plevral efüzyonların elektrolit içeriği plazmaya benzer, büyük miktarda sıvı ve elektrolit (özellikle sodyum) kaybedilebilir. Kayıp replasmanı bebeğin günlük tartı, sıvı dengesi ve elektrolit düzeyine göre hesaplanır. Hacim kaybı 8 ila 12 saatte bir hesaplanmalı ve normal salin ile 1-2 saat içinde intravenöz olarak verilmelidir.

9.8.5. Şilotoraks yönetimi

Şilöz efüzyonu olan bebeklerin göğüs tüpü ile drenajı süresince şilöz sıvının kronik kaybına bağlı olarak albümin, pıhtılaşma faktörleri ve immünoglobulinleri içeren proteinler, lenfositler gibi bağışıklığın hücresel elemanları, sıvı ve elektrolitlerde önemli kayıplar gerçekleşir (14, 20). Şilotorakslı bebeklerin izleminde destek tedavi özellik gösterir. Yenidoğan döneminde şilotoraks yönetimi Şekil 9. 1'de özetlenmiştir.

9.8.5.1. Protein kaybının yönetimi

Lenfatik sıvı önemli miktarda protein içerdiğinden, devam eden drenaj önemli miktarda kayba neden olabilir. Serum albümin konsantrasyonu haftada 1-2 kez ölçülmeli, serum albümin düzeyini 2-2,5 g / dL'nin üzerinde tutacak şekilde, albümin replasmanı uygulanmalıdır (14).

Pıhtılaşma faktörleri, özellikle fibrinojen ve faktör VII klinik olarak önemli miktarlarda kaybolabilir. Pıhtılaşma testlerini normal değerlerin 1,5 katından daha az olmayan bir eşikte tutmak için taze donmuş plazma ile replasman tedavisi önerilir (14). Serum immünoglobulin G düzeyi haftalık olarak izlenmeli, 500 mg / dL'lik hedef seviyeyi korumak için intravenöz immünoglobulin ile replasman yapılmalıdır (21, 22). Lenfosit kaybına bağlı derin lenfopeni, 14 günlük drenaj sonrasında ortaya çıkar.

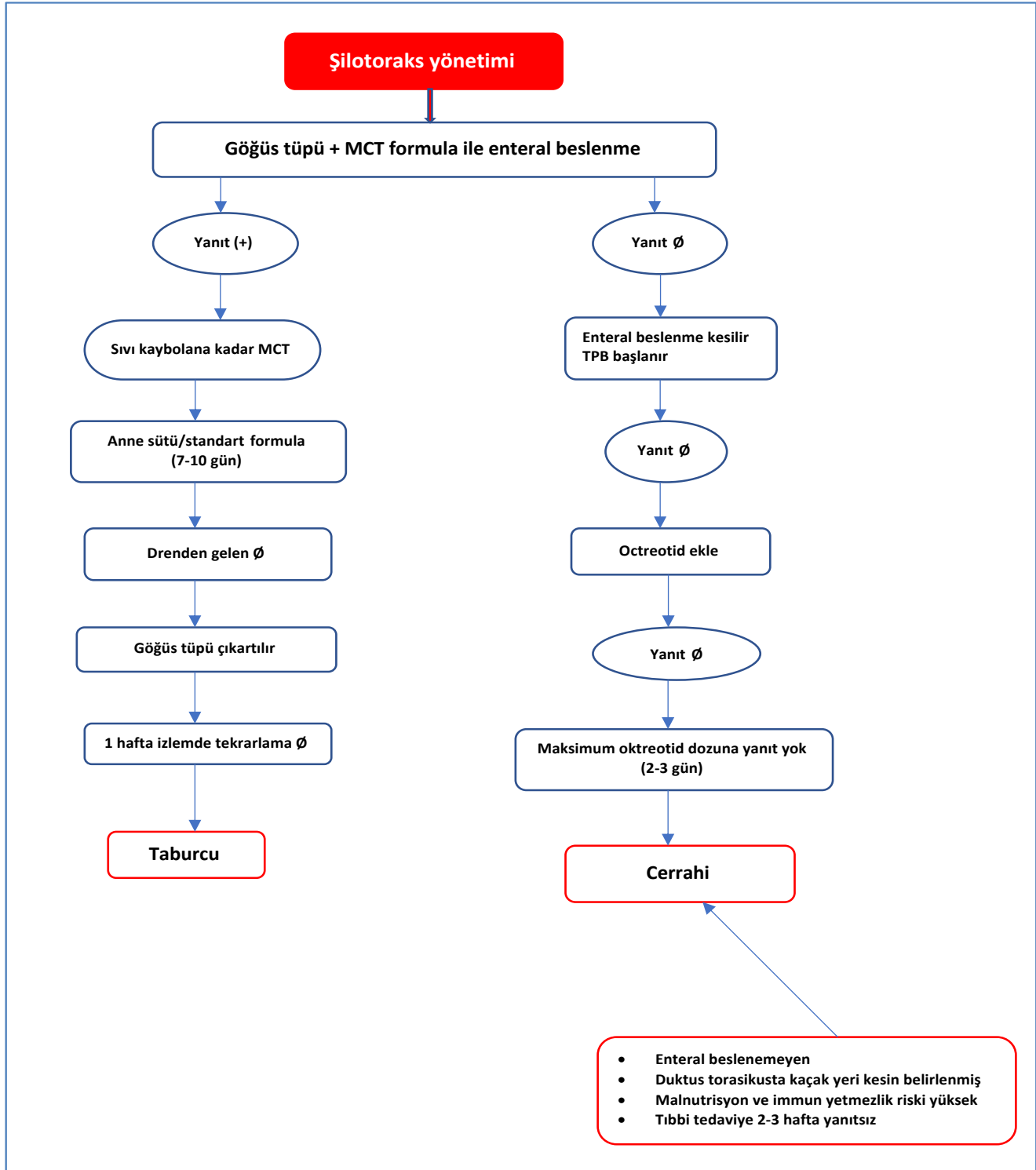
9.8.5.2. Diyet yönetimi

Diyet yönetimi duktus torasikustan lenf akışını azaltmaya yöneliktir. Şilotorakslı yenidoğanlarda beslenme ilk seçenek yüksek konsantrasyonda orta zincirli trigliserid (MCT) ve düşük konsantrasyonda uzun zincirli yağ asitleri içeren formüle ile enteral beslenmedir. MCT'nin doğrudan portal ven sistemin tarafından emilmesi ve böylece lenfatik sistemi atlaması nedeniyle plevral sıvının hacminde ve lipid konsantrasyonunda bir azalmaya neden olmaktadır (7). Santrifüj edilerek yağı ayrıştırılan anne sütü-

nün TPN desteği ile enteral verilmesinin de yararlı olduğu bildirilmiştir (23). Şilöz sıvı akışında %25 azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilmektedir. MCT'den zengin diyet tedavisinden yarar görmeyen hastalarda enteral beslenme kesilip, TPN başlanması şilöz sıvı akışını azaltır (24, 25). 9.

8.5.3. Mekanik ventilasyon

Mekanik ventilasyon gereken şilotorakslı bebeklerde yüksek frekans ventilasyon ve yüksek PEEP ile solutmanın yararlı olduğu bildirilmiştir (26, 27).



Şekil 9.1. Yenidoğan döneminde şilotoraks yönetimi

9.8.5.4. İlaç tedavisi

i. Somatostatin: Diğer etkilerinin yanısıra, lenf üretim hızını azaltabilen, bağırsak kan akışını azaltan önemli bir düzenleyici hormondur. Somatostatinin yarılanma ömrü çok kısadır. Oktreotid diyet tedavisine dirençli kronik şilotoraks tedavisinde faydalı olduğu bildirilen çok daha uzun yarı ömre sahip sentetik bir somatostatin analogudur (28). Yenidoğanlarda, şilotoraks tedavisinde oktreotidin etkisini inceleyen randomize kontrollü klinik çalışma yoktur. Bununla birlikte, oktreotidin etkinliğini değerlendiren bir metaanalizde, vakaların yaklaşık yüzde 50'sinde şilöz drenajda azalma veya kesilme sağladığı bildirilmiştir (29). Oktreotidin yenidoğanlarda önemli komplikasyonları (PPHN ve NEK) bildirilmiştir (30-33). Diyete yanıtız dirençli vakalarda kullanımı önerilir. Tedavi öncesi aileden onam alınmalıdır. Oktreotid deri altından veya damardan sürekli infüzyonla verilebilir. Başlangıç dozu 1 mcg/ kg/ saat olup, hastanın cevabına bağlı olarak maksimum 10 mcg / kg/ saat'e kadar yükseltilebilir. Oktreotidin insülin salınımı üzerine etkisinden dolayı, tedavi sırasında serum glikoz değerleri yakından izlenmelidir. İntravenöz infüzyonun sağlanamadığı hastalarda, damar yolu açıklığı tekrar sağlanana kadar, 6-8 saat arayla aynı dozda subkutan olarak da uygulanabilir.

ii. Nitrik oksit: Tek bir vaka raporunda postoperatif şilotoraks ve pulmoner hipertansiyonu olan bir bebekte inhale nitrik oksit (iNO) ile lenf akışında bir azalma olduğu bildirilmiştir (34). Öneri için yeterli kanıt yoktur.

iii. Etilefrin: Hem alfa hem de beta adrenerjik sempatomimetik ajan olan sürekli etilefüzyon infüzyonu ile tedavi sonrası lenf çıkışında anlamlı azalma olduğu bildirilen iki olgu mevcuttur (35). İnfüzyon sırasında hem kalp hızı hem de kan basıncında artış olduğu, ancak etilefrin kesildikten sonra bazal değerlere döndüğü bildirilmiştir. Öneri için yeterli kanıt yoktur.

iv. Glukokortikoidler: Glukokortikoid tedavisinin postoperatif şilotoraks tedavisinde yardımcı olabileceği bildirilmekle birlikte rutin kullanımı için öneri yoktur (36, 37).

v. Sildenafil: Oktreotide dirençli konjenital şilotoraksın fosfodiesteraz inhibitörü sildenafil ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini gösteren sadece tek bir vaka sunumu vardır (38). Öneri için yeterli kanıt yoktur.

9.8.5.5. Girişimsel tedavi

Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan veya sol innominat venin tıkanması veya stenozundan kaynaklanan şilotoraks gibi durumlarda, kardiyak kateterizasyon veya cerrahi yakla-

şım düşünülmelidir (39). Cerrahi tedavi kararı almada kesin bir görüş birliği yoktur. Konservatif tedaviyle %75-80 vakada 2-6 hafta yanıt alındığı bildirilmektedir. Tıbbi tedaviye karşın şilöz sıvı drenajında azalma olmayan ve aşırı sıvı kaybı olan bebeklerde, duktus torasikusta kaçak yerinin belirlendiği hastalarda, enteral beslenemeyen, ağır malnutrisyon ve immun yetmezlik riski yüksek olgularda cerrahi yaklaşım düşünülmesi önerilmektedir (40-42).

9.9. Öneriler

- Konjenital plevral efüzyonu olan hastalara genellikle antenatal ultrason ile tanı konur ve en sık hidrops fetalis eşliğinde görülür. Büyük plevral efüzyonu bulunan fetüslerde doğum üçüncü düzey perinatal merkezde planlanmalıdır.
- Küçük asemptomatik efüzyonlu hastalar, akciğer grafisi, oksijen satürasyonu, solunum ve kalp hızı, kan gazları ile izlenerek konservatif olarak yönetilir. Solunumda bozulma belirtileri ortaya çıkarsa torasentez uygulanır.
- Tekrarlayan ve kronik efüzyonların yönetimi altta yatan nedenin tedavisi ve efüzyonun düzelme hızına bağlıdır. Hidrops fetalis ve şilotoraks dışındaki efüzyonlar genellikle tekrarlayan torasentez ile tedavi edilebilir. Şilotoraks hastalarında genellikle efüzyonlar daha uzun sürer.
- Semptomatik plevral efüzyonlu hastalarda veya etiyolojide enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda torasentez yapılır. Plevral sıvı analiz ve kültür için gönderilir. Efüzyon nedeni olarak enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi başlatılır. Gerekirse torasentez 2-3 kez tekrarlanır.
- Tekrarlayan torasenteze rağmen plevral efüzyonları devam eden yenidoğanlarda, kapalı su altı drenaj sistemi ile sıvının yavaş ve sürekli olarak boşaltılması önerilir. Devam eden drenaj önemli su ve elektrolit kayıplarına neden olabilir. Drene edilen sıvı hacmi, bebeğin ağırlığı ve serum elektrolitleri günlük olarak izlenir.
- Torasentez gereksinimi tekrarlayan kronik efüzyonlu olgulara göğüs tüpü takılır. Göğüs tüpünden gelen sıvı miktarı ve serum elektrolitleri yakından izlenmelidir. Kaybedilen hacim ve elektrolitler yerine konulmalıdır.
- Şilotorakslı yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı:
 - İlk basamakta yüksek konsantrasyonda orta zincirli trigliserid içeren bir formüle ile enteral beslenme uygulanır. Lenf drenajı bir haftadan sonra devam ederse, TPN verilip enteral beslenme kesilir.
 - TPN ile izleme rağmen 7-10 güne kadar göğüs tüpünden lenfatik sıvı çıkışı azalmazsa oktreotid başlanır. Oktreotid tedavisi, 1 mcg / kg/saat infüzyon dozunda başlanarak yanıt görülene veya infüzyon hızı saatte

maksimum 10 mcg / kg/saat'e ulaşana kadar günde 1 mcg / kg artırılır. Tedaviye yanıt için gereken sıvı çıkışı günde en az % 25 azalmaz. Tedaviye yanıt alındığında, 7-10 gün aynı infüzyon hızında devam edilerek, daha sonra doz kademeli olarak azaltılır. Doz azaltılırken göğüs tüpünden drene olan lenfatik sıvı artarsa doz tekrar artırılır.

- Maksimum oktreatid dozuna rağmen 2-3 gün süreyle göğüs tüpünden lenfatik sıvı çıktısında azalma olmazsa, oktreatid dozu 1-2 gün içinde azaltılarak kesilir ve kimyasal plörodez veya cerrahi müdahale uygulanır.
- Şilotoraks nedeniyle uzun süre plevral drenajı olan hastalarda, serum albümin ve pıhtılaşma çalışmaları haftada 1-2 kez ölçülür ve gerektiğinde replasman tedavisi uygulanır. Serum albümin düzeyini 2-2.5 g/dL, üzerinde tutmak için albümin, pıhtılaşma testlerini normalin 1.5 katı altında tutmak için taze donmuş plazma ve IgG düzeyini 500 mg/dL üzerinde tutmak için intravenöz immün globulin replasmanı uygulanır (Öneri düzeyi 2C).
- Drenaj sona erdiğinde, göğüs tüpleri çıkartılarak, anne sütü veya standart formüle ile enteral beslemeye başlamadan önce en az bir hafta izleme devam edilir. Plevral efüzyon 1 hafta süreyle tekrarlamazsa taburcu edilebilir.
- Kalıcı neonatal plevral efüzyonları tedavi etmek için kullanılan diğer önlemler arasında kimyasal plörodez ve mekanik plörodez, plöroperitoneal şant ve şilotoraks hastalarında torasik kanal ligasyonu gibi cerrahi müdahaleler bulunur. Ancak veriler sınırlıdır ve bu girişimler yeniden doğanlara rutin olarak önerilemez.

9.10. Kaynaklar

1. Rocha G, Fernandes P, Rocha P, Quintas C, Martins T, Proença E. Pleural effusions in the neonate. *Acta Paediatr* 2006; 95:791-8.
2. Long WA, Lawson EE, Harned HS Jr, Kraybill EN. Pleural effusion in the first days of life: a prospective study. *Am J Perinatol* 1984; 1:190-4.
3. Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y, Albertine KH. Pleural effusions and pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985; 6: 509-519.
4. Keller BA, Hirose S, Farmer DL. Surgical disorders of the chest and airways. In: Gleason CA, Juul SE (editors). *Avery's disease of the newborn*, 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018. pp.695-723.
5. Moise AA, Gest AL, Weickmann PH, McMicken HW. Reduction in plasma protein does not affect body water content in fetal sheep. *Pediatr Res* 1991; 29: 623-626.
6. Bialkowski A, Poets CF, Franz AR, Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F169-72.
7. Caserio S, Gallego C, Martin P, Moral MT, Pallas CR, Galindo A. Congenital chylothorax: from foetal life to adolescence. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1571-7.
8. Dorsi M, Guiseppi A, Lesage F, et al. Prenatal factors associated with Neonatal survival of infants with chylothorax. *J Perinatol* 2018; 38: 31-34.
9. Philips JB. Etiology, clinical manifestations, diagnosis and evaluation of pleural effusions in the neonate. In: UpToDate, Martin R (ed) (Accessed April 01, 2020).
10. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
11. Rocha G. Pleural effusions in the neonate. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 305-311.
12. Cardwell MS. Aspiration of fetal pleural effusions or ascites may improve neonatal resuscitation. *South Med J* 1996; 89:177-8.
13. Prontera W, Jaeggi ET, Pfizenmaier M, Tassaux D, Pfister RE. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) of severe fetal hydrothorax. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F58-60.
14. Philips JB, Atkinson TP. Management of pleural effusions in the neonate. In: UpToDate, Weisman LE (ed) (Accessed April 01, 2020).
15. Margau R, Amaral JG, Chait PG, Cohen J. Percutaneous thoracic drainage in neonates: catheter drainage versus treatment with aspiration alone. *Radiology* 2006; 241:223-7.
16. Brissaud O, Desfrere L, Mohsen R, Fayon M, Demarquez JL. Congenital idiopathic chylothorax in neonates: chemical pleurodesis with povidone-iodine (Betadine). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F531-3.
17. Murki S, Faheemuddin M, Gaddam P. Congenital chylothorax--successful management with chemical pleurodesis. *Indian J Pediatr* 2010; 77:332-4.
18. Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods RK. Massive chylothorax in small babies. *J Pediatr Surg* 2009; 44:546-50.
19. Vasu V, Ude C, Shah V, Lim E, Bush A. Novel surgical technique for insertion of pleuroperitoneal shunts for bilateral chylous effusions in Ex preterm infant at term corrected age. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:840-3.
20. Starzl TE, Koep LJ, Weil R 3rd, Halgrimson JG, Franks JJ . Thoracic duct drainage in organ transplantation: will it permit better immunosuppression? *Transplant Proc* 1979; 11:276-84.
21. Jolliff CR, Cost KM, Stivins PC, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem* 1982; 28:126.
22. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin(IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006 48(1):19-24.
23. Chan GM, Lechtenberg E. The use of fat-free human milk in infants with chylous pleural effusion. *J Perinatol* 2007; 27:434-6.
24. Beghetti M, La Scala G, Belli D, Bugmann P, Kalangos A, Le Coultrre C. Etiology and management of pediatric chylothorax. *J Pediatr* 2000; 136:653-8.
25. Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V. The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:49-53.
26. Kugelman A, Gonen R, Bader D. Potential role of high-frequency ventilation in the treatment of severe congenital pleural effusion. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:404-8.
27. Ragosta KG, Alfieris G. Chylothorax: a novel therapy. *Crit Care Med* 2000; 28:1208-9.

28. Stajich GV, Ashworth L. Octreotide. *Neonatal Netw* 2006; 25:365-9.
29. Bellini C, Cabano R, De Angelis LC, Bellini T, Calevo MG, Gandullia P, Ramenghi LA. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns: A systematic review. *J Paediatr Child Health* 2018; 54:840-7.
30. Mohseni-Bod H, Macrae D, Slavik Z. Somatostatin analog (octreotide) in management of neonatal postoperative chylothorax: is it safe? *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:356-7.
31. Reck-Burneo CA, Parekh A, Velcek FT. Is octreotide a risk factor in necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* 2008; 43:1209-10.
32. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:142-7.
33. Radetti G, Gentili L, Paganini C, Messner H. Cholelithiasis in a newborn following treatment with the somatostatin analogue octreotide. *Eur J Pediatr* 2000; 159:550.
34. Berkenbosch JW, Withington DE. Management of postoperative chylothorax with nitric oxide: a case report. *Crit Care Med* 1999; 27:1022-4.
35. Muniz G, Hidalgo-Campos J, Valdivia-Tapia MDC, Shaikh N, Carrea-zo NY. Successful Management of Chylothorax With Etilefrine: Case Report in 2 Pediatric Patients. *Pediatrics* 2018; 141: e20163309.
36. Sersar SI. Predictors of prolonged drainage of chylothorax after cardiac surgery: single centre study. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:811-5.
37. Thorlacius EM, Mellander M, Synnergren M, Kokinsky E. Late eosinophilic pleural effusion after cardiac surgery in a neonate--prompt response to corticosteroid therapy. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:633.
38. Malleske DT, Yoder BA. Congenital chylothorax treated with oral sildenafil: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 2015; 35:384-6.
39. Law MA, McMahon WS, Hock KM, Zaccagni HJ, Borasino S, Alten JA. Balloon Angioplasty for the Treatment of Left Innominate Vein Obstruction Related Chylothorax after Congenital Heart Surgery. *Congenit Heart Dis* 2015; 10:E155-63.
40. Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M, Al-Jarallah Y, Campbell N. Congenital chylothorax. *Am J Perinatol* 2000; 17: 121-6.
41. Krishnamurthy MB, Malhotra A. Congenital chylothorax: current perspectives and trends. *Research and Reports in Neonatology* 2017; 7: 53-63.
42. Tutor JD. Chylothorax in infants and children. *Pediatrics* 2014; 133: 722-733.

10. GENETİK SÜRFİKTAN FONKSİYON BOZUKLUKLARI

10.1. Genel Bilgiler ve Patofizyoloji

- Sürfaktan fonksiyon bozuklukları, sürfaktan üretimini ve fonksiyonunu sağlayan proteinleri etkileyen genetik mutasyonlar sonucunda oluşur.
- Sürfaktanın yapısında bulunan proteinler sürfaktan proteinleri (SP) A, B, C, D ve ayrıca sürfaktan fonksiyonu için gerekli olan ABCA3 (*member A3 of the ATP binding cassette family proteins*) ve TTF-1 (*thyroid transcription factor 1*)'dir (1, 2). Bunlardan SP-B, SP-C, ABCA3 ve TTF-1

proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar yenidoğan dönemindeki solunum yetmezliğinden çocukluk ve erişkin yaş grubundaki interstisyel akciğer hastalıklarına kadar uzanan farklı klinik prezentasyonlarla giden, sporadik veya ailesel akciğer hastalıklarına yol açar (3).

- Sürfaktan proteinlerinin ve genetik sürfaktan fonksiyon bozukluklarının özellikleri Tablo 10. 1'de özetlenmiştir (4-8).

Tablo 10.1. Sürfaktan Proteinlerinin Genel Özellikleri ve Genetik Eksikliklerinin Karşılaştırılması

Gen/Protein	Fonksiyon	Genetik	Klinik bulgular	Başlangıç yaşı
SFTPA1 ve SFTPA2/SP-A	Patojen temizlenmesi Doğal bağışıklık İnflamatuvar regülasyon Tübüler myelin stabilizasyonu	Kromozom 10p22.3 Kalıtım bilinmiyor	İdiyopatik pulmoner fibrozis Adenokarsinom	Erişkin
SFTPB/SP-B	Yüzey gerilimini azaltmak Sürfaktan organizasyonu/ hemostazı	Kromozom 2p11.2 Otozomal resesif	Ağır RDS	Yenidoğan
SFTPC/SP-C	Yüzey gerilimini azaltmak Sürfaktan organizasyonu/hemostazı	Kromozom 8p21.3 Otozomal dominant	RDS Amfizem	Çocuk veya genç erişkin
SFTPD/SP-D	Patojen temizlenmesi Doğal bağışıklık İnflamatuvar regülasyon Sürfaktan metabolizması	Kromozom 10q22.3 Kalıtım bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
ABCA3/ABCA3	Sürfaktanın glikolizasyon, paketlenme ve sekresyonu	Kromozom 16p13.3 Otozomal resesif veya uniparental disomi	Ağır RDS	Yenidoğan
NKX2/TTF-1	Sürfaktan genlerinin regülasyonu (SFTPA, SFTPB, SFTPC, SFTPD)	Kromozom 14q13.3 Otozomal dominant	RDS Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları Hipotiroidizm Nörolojik bozukluklar	Yenidoğan veya çocuk

RDS: Respiratuvar distres sendromu

10.2. Sürfaktan Protein Gen Mutasyonlarının Özellikleri ve Klinik Bulgular

10.2.1. SFTPB Mutasyonları

- SFTPB mutasyonuna yol açan hastalıkların çoğunda SP-B proteininde tam eksiklik vardır (9, 10). Taşıyıcılar asemptomatiktir. SP-B eksikliğinde proSP-C yeterli bölünemeyeceği için SP-C'de de eksiklik olur (11).
- Sıklığı 1 000 000 canlı doğumda <1'dir (12).
- Term bebeklerdeki diğer sebeplerin dışlandığı, tedaviye yanıtız solunum sıkıntısında SFTPB mutasyonu sıklığı %25'tir.
- Tanı alan hastaların yarısından daha fazlasında gösterilmiş ve en sık saptanan SFTPB mutasyonu c.397delCins-GAA'dır (eski adı 121ins2) (13, 14).
- Hastaların çoğunda doğumdan sonraki ilk birkaç günden 3-6 aya kadar fatal solunum yetmezliği gelişebilir, nadiren daha hafif semptomlara yol açan parsiyel SP-B eksikliği görülebilir (15-17). SFTPB mutasyonları akciğer nakli olmadan nerdeyse %100 ölümcül seyredir (18)

10.2.2. SFTPC Mutasyonları

- SFTPB mutasyonlarına göre daha hafif seyirlidir. Gen mutasyonu sonucunda fonksiyon kaybı değil, yanlış katlanmış proteinlerin birikimine bağlı endoplazmik retikulum stresi, proteozom disfonksiyonu ve tip II alveolar epitelyal hücre apoptozisi gibi etkiler görülür.
- Aile öyküsü olmayan de novo mutasyonlar da bildirilmiştir.
- Sıklığı bilinmemektedir.
- En sık saptanan SFTPC mutasyonu p.Ile173Thr (ve ya c.218T>C)'dir (19-22).
- Aynı aile bireylerinde bile akciğer hastalığının başlangıç zamanı ve şiddeti değişkenlik gösterebilir (19, 20). Başlangıç yaşı üç aydan erişkin dönemine kadar değişmektedir (22-24). Bazı hastalarda 50-60 yaşlara kadar semptom olmayıp daha sonra pulmoner fibrozis ile ortaya çıkabilir (25).

10.2.3. ABCA3 mutasyonları

- İnsanlardaki en sık genetik sürfaktan disfonksiyonuna yol açan mutasyondur (19, 26-28).
- ABCA3 mutasyonuna bağlı fosfolipid alımında bozukluk, olgun SP-C miktarının azalması ve proSP-B'nin SP-B'ye dönüşümünde bozulma gibi çok farklı etkiler görülebilir (29-34).
- Ağır ABCA3 ilişkili hastalığı olan bebeklerden izole edi-

len sürfaktanda lipid komponentlerinin azalmış miktarda ve yüzey gerilimini azaltan özelliklerin de bozulmuş olduğu saptanmıştır (34).

- ABCA3'ün günümüze kadar 200'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır ve mutasyonunun türlerine bağlı olarak hastalığın prezentasyonu ve şiddeti değişmektedir. En sık saptanan mutasyonlar Ortadoğu'da c.4545C>G (p.Tyr1515) ve Avrupa'da p.Glu292Val (p.E292V, c.875 A>T) mutasyonlarıdır (12, 30, 35).
- Erken dönem bulgu veren hastalarda ölümcül progresif akciğer hastalığı, bebeklik veya çocukluk döneminde bulgu verenlerde öksürük, takipne, hipoksemi, gastroözefageal reflü, büyüme geriliği gibi farklı bulgular görülebilir (18, 36).

10.2.4. NKX2-1 Mutasyonları

- NKX2-1 mutasyonu neonatal akciğer sorunları dışında interstisyel akciğer hastalığı, ve/veya hipotonisite, gelişimsel gerilik, kore, nöbet gibi nörolojik problemler veya hipotiroidizm ile de bulgu verebilir. (37, 38).
- Üç bulgunun bir arada görülmesi "Beyin-Tiroid-Akciğer" sendromu olarak adlandırılır (37-41). Etkilenen hastalarda solunum sıkıntısı yenidoğan döneminde başlayabilir ve hayatın erken dönemlerinde ölümle sonuçlanabilir.

10.3. Histopatoloji

- Genetik sürfaktan disfonksiyonlarında histopatolojik bulgular Tablo 10. 2'de özetlenmiştir (26, 29, 30, 35, 36, 41-45).

10.4. Tanı

10.4.1. Radyolojik incelemeler

- **Akciğer grafisi:** Difüz alveolar ve/veya interstisyel infiltrasyonlar, buzlu cam görünümü
- **Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT):** Buzlu cam görünümü, interlobüler ve intralobüler septalarda kalınlaşma görülebilir. Bulgular sürfaktan disfonksiyonları için spesifik değildir ancak şiddetini belirlemede yardımcı olabilir.

10.4.2. Genetik incelemeler

- **Genetik incelemede SFTPB, SFTPC, ABCA3 ve NKX2 mutasyonlarına bakılmaktadır.** Testlerin sensitivite ve spesifitesi tam olarak bilinmemektedir. Genetik mutasyon saptanamayan ancak klinik, histolojik ve aile öyküsüyle sürfaktan protein disfonksiyon sendromlarını destekleyen hastalar bildirilmiştir (46).

Tablo 10.2. Genetik Sürfaktan Disfonksiyonlarında Histopatolojik İncelemeler

Ortak bulgular			
<ul style="list-style-type: none">• İnterstisyel genişleme• Hava boşlukları içerisinde köpük şeklinde alveolar makrofajlar• Tip II alveolar epitelyal hücrelerde hiperplazi• Distal havayollarında granüler, proteine benzer madde birikimi (pulmoner alveolar proteinozis)			
SFTPB	ABCA3	SFTPC	NKX2-1
<ul style="list-style-type: none">• organize olmayan, zayıf ve içerisinde veziküler inklüzyonlar olan lamellar cisimler	<ul style="list-style-type: none">• deskuamatif interstisyel pnömoni• nonspesifik interstisyel pnömoni• küçük, yoğun, içerisinde, garip yerleşimli inklüzyonlar olan lamellar cisimler veya birleşik lamellar cisimler	<ul style="list-style-type: none">• kronik pnömoni	<ul style="list-style-type: none">• yetersiz alveolarizasyon• septal fibrozis• akciğer kistleri• çok sayıda lamellar cisim

- Mutasyon analizinin maliyeti yüksektir ve sonuç alınma süresi uzundur. Solunum sıkıntısının ortaya çıkma zamanı, şiddeti, aile öyküsü, akrabalık olup olmasına göre bakılacak gen mutasyonları kısıtlanabilir.
- Solunum sıkıntısı olan bebekte, gebelik yaşı 38 haftadan küçük, sezaryen ile doğum ve erkek cinsiyet söz konusuysa genetik testler bir süre ertelenebilir.
- Yeterli ventilasyon desteğine rağmen bir haftadan uzun süren ve enfeksiyon ekarte edilen bebeklerde veya solunum sıkıntısının diğer sebeplerinin dışlandığı >38 gebelik haftasında doğan bebeklerde genetik inceleme yapılmalıdır (47).
- Anne ve baba arasında akrabalık olan veya doğumdan hemen sonra başka patolojilerle açıklanamayan dirençli solunum sıkıntısı ortaya çıkan term bir bebekte ABCA3 ve SFTPB genleri incelenebilir (48).
- Bir yaşından büyük, solunum sıkıntısı olan ve birinci derece akrabalarında otozomal resesif kalıtımı düşündüren interstisyel akciğer hastalığı semptomları olan bebeklerde SFTPC mutasyonu araştırılabilir.

Sürfaktan Protein Disfonksiyon Sendromlarını (SPDS) Hangi Hastalarda Araştıralım?

- Gebelik yaşı >38 hafta, sebebi açıklanamayan, hızlı ilerleyen ve standart tedavilere yanıt vermeyen solunum sıkıntısı olan bebekler
- Yeterli ventilasyon desteğine rağmen bir haftadan uzun süren solunum sıkıntısı olan ve enfeksiyonun dışlandığı bebekler
- Anne ve baba arasında akrabalık olan ve doğumdan hemen sonra başka patolojilerle açıklanamayan dirençli solunum sıkıntısı ortaya çıkan term bebekler (ABCA3 ve SFTPB genleri incelenebilir)
- Bir yaşından büyük, solunum sıkıntısı olan ve birinci derece akrabalarında otozomal resesif kalıtımı düşündüren interstisyel akciğer hastalığı semptomları olan bebekler (SFTPC mutasyonu araştırılabilir)
- SPDS açısından aile öyküsü pozitif veya anne-baba arasında akrabalık olan veya büyüme geriliği olan bebeklerde hayatın erken döneminde başka hastalıklarla açıklanamayan solunum sistemi semptomları olması
- Tanımlanmış bir etiyolojisi olmayan kronik interstisyel akciğer hastalığı olan çocuklar
- Yüksek çözünürlüklü BT'de tüm akciğerde yaygın tutulumunun olması
- Histopatolojik incelemede alveolar proteinozis veya elektron mikroskopunda lamellar cisimlerin görülmemesi veya anormal lamellar cisimler

10.4.3. Akciğer biyopsisi

- Genetik testlerle tanı konulamadıysa veya hastalık hızlı ilerliyorsa ve genetik testler için zaman yoksa akciğer biyopsisi tercih edilebilir.
- Bazı klinisyenler interstisyel akciğer hastalıklarında akciğer biyopsisini altın standart olarak kabul etmektedirler.

10.4.4. Laboratuvar incelemeler

- Genetik sürfaktan disfonksiyonu tanısı için faydalı olabilecek biyobelirteç bulunmamaktadır.
- Bronkoalveolar lavaj sıvısında da sürfaktan protein bileşenleri çalışmalarda incelenmiştir ancak klinik olarak kullanılmamaktadır. Genetik sürfaktan disfonksiyonlarında tanısız yeri yoktur (22, 23).
- Küçük bir çalışmada serum glikoprotein KL-6'nın SFTPC ve ABCA3 mutasyonlarında anlamlı bir şekilde yükseldiği, nöroendokrin hücre hiperplazilerinde normal düzeyde kaldığı saptanmıştır (42).

10.5. Tedavi

10.5.1. Destek tedavisi

- Tedavinin temelidir. Oksijen desteğinden, non invazif ve invazif mekanik ventilasyona ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonuna (EKMO) kadar değişebilen solunum destek tedavisi gerekli olabilir. Akciğer nakli uygulanana kadar olan geçiş döneminde mekanik ventilasyon ve EKMO kullanılmaktadır (49).
- SFTPB mutasyonu olan bebeklerde nöromüsküler blokajla birlikte HFO kullanılmasının akciğer nakline kadar geçen sürede hastanın oksijenizasyonunu arttırdığı, akciğer grafi bulgularını düzelttiği ve hastayı stabilize ettiği gösterilmiştir (50)
- Artmış solunum iş yükü nedeniyle uzun süreli nutrisyon desteği de önemlidir.

10.5.2. Farmakolojik tedaviler

- Genetik sürfaktan disfonksiyonu olan hastalarda RDS bulguları olduğu için eksojen sürfaktan tedavisi verilmelidir. Sürfaktan, akciğer fonksiyonunda geçici bir düzelme sağlayabilir.
- Sistemik kortikosteroidler, hidrosiklorokin, azitromisin ve diğer immunsupresiflerin SP-C, ABCA3 ve NKX2-1 disfonksiyonunda faydalı etkileri saptanmıştır (22, 23, 33, 44, 51-54). Tedavinin mekanizması net olmamakla birlikte, antiinflamatuvar özelliğinin etkili olabileceği düşünülmektedir (55). Tedaviye yanıt 1-3 ay sonra değerlendirilir.

10.5.3. Akciğer nakli

- SFTPB mutasyonuna bağlı şiddetli hastalıkta tek kesin tedavi akciğer naklidir. Nakil sonrası beş yıllık yaşam oranı yaklaşık %50'dir (56, 57).
- NKX2-1, SFTPC veya ABCA3 mutasyonlarının olduğu ağır akciğer hastalıklarında da başarılı olarak akciğer nakli yapılmıştır (28, 42, 58-60).

10.5.4. Gen tedavisi

- Hayvan modellerinde adenoviral vektörler, adeno-ilişkili vektörler, katyonik lipozomlar, non-viral DNA transferi gibi metodlarla SFTPB genetik materyal transferi sağlanarak uygulanan gen tedavilerinin faydasının saptanmasına karşın insanlarda vektörlere karşı hava yolu savunma mekanizmaları yeterli hale getirilemediği ve yeterli DNA konsantrasyonu sağlanamayacağı için henüz uygulanmamıştır. Gen tedavisi umut vaat etmektedir.

10.6. Sonuçlar

- SFTPB mutasyonlarında akciğer nakli yapılmazsa neredeyse tüm hastalar 3-6 ay içerisinde kaybedilir (15, 61). Parsiyel SP-B eksikliği olan çok az sayıda hastada daha uzun süren yaşam süresi bildirilmiştir (16, 62).
- ABCA3 ve SFTPC mutasyonlarının şiddeti ve prognozu değişkendir. SFTPC veya ABCA3 mutasyonuna bağlı geç başlangıçlı interstisyel akciğer hastalıklarının prognozu çocukluk yaş grubunda başlayanlara göre daha değişkendir. ABCA3 genotipi prognoz tahmin edilmesinde önemlidir; her iki allelde mutasyon varsa bir yaşından önce kaybedilir (63). SFTPC genotipi ve prognozu ile ilişki saptanmamıştır (64).
- NKX2-1 haployetmezliği ve pulmoner tutulumu olan hastaların çoğunda neonatal solunum yetmezliği gelişir, bazen mortal seyredebilir ancak uzun yaşam süresi de bildirilmiştir (37, 39, 40, 65).
- Genetik sürfaktan disfonksiyonlarında klinik bulgular, prognoz ve tedavi Tablo 10. 3'te belirtilmiştir.

Hastalık Düzenleyici Sürfaktan İlişkili Genler

- Sürfaktan genlerindeki varyasyonlar yenidoğan ve erişkin dönemde akciğer hastalıklarının düzenleyicisi olabilir.
- ABCA3 eksikliği her iki allelde mutasyonun olmasına bağlı resesif bir bozuklukken, tek allelde mutasyon olması geç preterm ve terme yakın bebeklerde RDS ve çocukluk yaş grubunda interstisyel akciğer hastalığı riskini arttırmaktadır (66-68).
- Bir SFTPC varyantı olan p.Ala53Thr varlığında astım riskinde iki kat artış saptanmıştır (69)

Tablo 10.3. Genetik Sürfaktan Disfonksiyonlarında Klinik Bulgular, Prognoz ve Tedavi

	Klinik bulgular	Prognoz	Tedavi
SFTPb	<ul style="list-style-type: none">Sürfaktan tedavisi dahil destek tedavilerine yanıt vermeyen term bebekte neonatal akut solunum distresi	<ul style="list-style-type: none">Genellikle ilk 6 ayda ölümNadiren hafif fenotipteki çok az sayıda hastada daha uzun yaşam süresi	<ul style="list-style-type: none">Destek tedavisiNutrisyonel destekAkciğer nakli (tek kesin tedavi)
ABCA3	<ul style="list-style-type: none">Değişken- SFTPb gibi akut prezentasyon, subakut kötüleşme veya erişkin dönemde orta-stabil fenotip	<ul style="list-style-type: none">Çocukluk döneminde yüksek mortalite ile giden akut prezentasyonBüyük çocuklarda daha iyi uzun dönem sonuçlar	<ul style="list-style-type: none">Destek tedavisiNutrisyonel destekHidroksiklorokinSteroidAkciğer nakli
SFTPC	<ul style="list-style-type: none">Değişken- akut prezentasyonGenelde erişkin dönemde asemptomatik veya minör semptomatik fenotip	<ul style="list-style-type: none">Hafif akciğer fonksiyon azalmasıyla giden nadir olarak ölümcül seyreden kronik akciğer hastalığı	<ul style="list-style-type: none">Destek tedavisiNutrisyonel destekHidroksiklorokinSteroidAkciğer nakli
NKX2-1	<ul style="list-style-type: none">Solunum ve sinir sistemi tutulumu ve hipotiroidi triadı%54 vakada solunum sistemi semptomları (sıklıkla neonatal solunum distresi, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve kronik interstisyel akciğer hastalığı)	<ul style="list-style-type: none">Mortalite diğer mutasyonlara göre daha düşükAkciğer tutulumu ağırsa mortalite daha yüksek	<ul style="list-style-type: none">Destek tedavisiNutrisyonel destekTiroid hormon replasmanıHidroksiklorokinSteroidGenellikle akciğer nakli gerekmez

İleri Araştırmalara Aday Genler

- Foxa2, C/EBP, Mfca3 (aktive T hücrelerinin sitoplazmik 3 nükleer faktörü), protein kinaz A, gibi genler RDS tanısı alan hastalarda saptanmıştır.
- Mst1/2 sürfaktan hemostazında ve pnömosit maturasyonunda görevli Foxa2'nin düzenleyicisidir ve Mst1/2 geninde sorun olan farelerde neonatal dönemde letal seyreden RDS görülmüştür (70).
- Sürfaktan disfonksiyonu benzeri klinik bulguları olan ve mutasyon saptanamamış birçok hastanın olması nedeniyle henüz tanımlanmamış ve hastalık yapan birçok mutasyonun olduğu düşünülmektedir (6).

10.7. Sürfaktanın Respiratuvar Distres Sendromu Dışındaki Kullanım Alanları

- Sürfaktan, respiratuvar distres sendromu (RDS) dışında da farklı kanıt ve etkinlik düzeylerinde kullanım alanları vardır ancak RDS dışında kullanım alanlarını inceleyen yeteri kadar randomize kontrollü çalışma yoktur. Sürfaktanın kullanıldığı diğer neonatal hastalıklar şunlardır:

10.7.1. Pulmoner kanama

- Deneysel çalışmalarda akciğer kanamasına bağlı endojen sürfaktanın inhibe edildiği ve ekzojen sürfaktan verilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (71, 72).
- Pulmoner kanama sonrası sürfaktan uygulanması ile oksijenizasyon indeksi ve akciğer kompliansı düzelir (73, 74).
- Aynı zamanda koagülasyonu bozup pulmoner kanamayı arttırabilir.
- Rutin kullanımını önermek için ileri çalışmalar gerekse de pulmoner kanaması olan yenidoğanlarda sürfaktan tedavisi kabul edilen bir tedavidir (72, 75).**

10.7.2. Pnömoni

- Pnömonide plazma proteinleri havayollarına sızar ve sitokinler akciğerde birikir. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada bu protein içerikli materyalin ve akciğer enflamasyonun sürfaktan fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.
- Term ve preterm yenidoğanlarda erken başlangıçlı pnömonide sürfaktan tedavisi sonrası oksijenizasyonda hızlı ve anlamlı bir düzelme saptanmıştır (76).

- Neonatal pnömonide sürfaktana yanıt RDS'den daha yavaş saptanmıştır ve genellikle tekrarlayan dozlara ihtiyaç olmuştur (77).
- Neonatal pnömonide, mekanik ventilatör ihtiyacı olan ciddi solunum yetmezliği durumlarında sürfaktan tedavisi uygulanabilir.

10.7.3. Mekonyum aspirasyon sendromu

Bkz. Mekonyum aspirasyon sendromu

10.7.4. Konjenital sürfaktan protein B eksikliği

Bkz. Genetik sürfaktan disfonksiyonları

10.7.5. Akut respiratuvar distres sendromu

Bkz. Akut respiratuvar distres sendromu

10.7.6. Konjenital diyafragma hernisi

Bkz. Konjenital diyafragma hernisi

10.8. Kaynaklar

1. Yamano G, Funahashi H, Kawanami O, Zhao LX, Ban N, Uchida Y, et al. ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type II cells. *FEBS Lett.* 2001;508(2):221-5.
2. Hamvas A, Heins HB, Guttentag SH, Wegner DJ, Trusgnich MA, Bennet KW, et al. Developmental and genetic regulation of human surfactant protein B in vivo. *Neonatology.* 2009;95(2):117-24.
3. Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):227-33.
4. Boggaram V. Regulation of lung surfactant protein gene expression. *Front Biosci.* 2003;8:d751-64.
5. Olivier F, Nadeau S, Belanger S, Julien AS, Masse E, Ali N, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health.* 2017;22(3):120-4.
6. Gower WA, Nogee LM. Candidate gene analysis of the surfactant protein D gene in pediatric diffuse lung disease. *J Pediatr.* 2013;163(6):1778-80.
7. Goncalves JP, Pinheiro L, Costa M, Silva A, Goncalves A, Pereira A. Novel ABCA3 mutations as a cause of respiratory distress in a term newborn. *Gene.* 2014;534(2):417-20.
8. Peca D, Cutrera R, Masotti A, Boldrini R, Danhaive O. ABCA3, a key player in neonatal respiratory transition and genetic disorders of the surfactant system. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(5):913-9.
9. Beers MF, Hamvas A, Moxley MA, Gonzales LW, Guttentag SH, Solarin KO, et al. Pulmonary surfactant metabolism in infants lacking surfactant protein B. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22(3):380-91.
10. Li J, Ikegami M, Na CL, Hamvas A, Espinassous Q, Chaby R, et al. N-terminally extended surfactant protein (SP) C isolated from SP-B-deficient children has reduced surface activity and inhibited lipopolysaccharide binding. *Biochemistry.* 2004;43(13):3891-8.
11. Nogee LM. Abnormal expression of surfactant protein C and lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;26(6):641-4.
12. Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, Watkins-Torry JM, Wegner DJ, Bennet K, et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res.* 2008;63(6):645-9.
13. Hamvas A, Trusgnich M, Brice H, Baumgartner J, Hong Y, Nogee LM, et al. Population-based screening for rare mutations: high-throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr Res.* 2001;50(5):666-8.
14. Tredano M, Cooper DN, Stuhmann M, Christodoulou J, Chuzhanova NA, Roudot-Thoraval F, et al. Origin of the prevalent SFTPB indel g.1549C > GAA (121ins2) mutation causing surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Med Genet A.* 2006;140(1):62-9.
15. Nogee LM, Wert SE, Proffit SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):973-81.
16. Ballard PL, Nogee LM, Beers MF, Ballard RA, Planer BC, Polk L, et al. Partial deficiency of surfactant protein B in an infant with chronic lung disease. *Pediatrics.* 1995;96(6):1046-52.
17. Dunbar AE, 3rd, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Hamvas A, White FV, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res.* 2000;48(3):275-82.
18. Nogee LMG, W.A. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Up-to-date.* 2020:1-28.
19. Brasch F, Griese M, Tredano M, Johnen G, Ochs M, Rieger C, et al. Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPC gene. *Eur Respir J.* 2004;24(1):30-9.
20. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr.* 2005;146(3):370-5.
21. Guillot L, Epaud R, Thouvenin G, Jonard L, Mohsni A, Couderc R, et al. New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease. *J Med Genet.* 2009;46(7):490-4.
22. Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, Guillot L, Le Bourgeois M, Reix P, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child.* 2010;95(6):449-54.
23. Abou Taam R, Jaubert F, Emond S, Le Bourgeois M, Epaud R, Karila C, et al. Familial interstitial disease with I73T mutation: A mid- and long-term study. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(2):167-75.
24. Litao MK, Hayes D, Jr., Chiwane S, Nogee LM, Kurland G, Guglani L. A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(1):57-68.
25. Thomas AQ, Lane K, Phillips J, 3rd, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1322-8.
26. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1296-303.
27. Somaschini M, Nogee LM, Sassi I, Danhaive O, Presi S, Boldrini R, et al. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. *J Pediatr.* 2007;150(6):649-53, 53 e1.
28. Kroner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017;72(3):213-20.

29. Brasch F, Schimanski S, Muhlfeld C, Barlage S, Langmann T, Aslanidis C, et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):571-80.
30. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1026-31.
31. Ban N, Matsumura Y, Sakai H, Takanezawa Y, Sasaki M, Arai H, et al. ABCA3 as a lipid transporter in pulmonary surfactant biogenesis. *J Biol Chem.* 2007;282(13):9628-34.
32. Cheong N, Zhang H, Madesh M, Zhao M, Yu K, Dodia C, et al. ABCA3 is critical for lamellar body biogenesis in vivo. *J Biol Chem.* 2007;282(33):23811-7.
33. Fitzgerald ML, Xavier R, Haley KJ, Welti R, Goss JL, Brown CE, et al. ABCA3 inactivation in mice causes respiratory failure, loss of pulmonary surfactant, and depletion of lung phosphatidylglycerol. *J Lipid Res.* 2007;48(3):621-32.
34. Garmany TH, Moxley MA, White FV, Dean M, Hull WM, Whitsett JA, et al. Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations. *Pediatr Res.* 2006;59(6):801-5.
35. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Noguee LM, Langston C, Mallory GB, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63(4):366-73.
36. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1120-8.
37. Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr.* 2004;145(2):190-3.
38. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, White FV, Dishop MK, Alfano DN, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest.* 2013;144(3):794-804.
39. Willemsen MA, Breedveld GJ, Wouda S, Otten BJ, Yntema JL, Lammens M, et al. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur J Pediatr.* 2005;164(1):28-30.
40. Carre A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2266-76.
41. Guillot L, Carre A, Szinnai G, Castanet M, Tron E, Jaubert F, et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome". *Hum Mutat.* 2010;31(2):E1146-62.
42. Doan ML, Elidemir O, Dishop MK, Zhang H, Smith EO, Black PG, et al. Serum KL-6 differentiates neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from the inborn errors of surfactant metabolism. *Thorax.* 2009;64(8):677-81.
43. Kleinlein B, Griese M, Liebisch G, Krude H, Lohse P, Aslanidis C, et al. Fatal neonatal respiratory failure in an infant with congenital hypothyroidism due to haploinsufficiency of the NKX2-1 gene: alteration of pulmonary surfactant homeostasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F453-6.
44. Won SP, Chou HC, Hsieh WS, Chen CY, Huang SM, Tsou KI, et al. Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(9):742-6.
45. Edwards V, Cutz E, Viero S, Moore AM, Noguee L. Ultrastructure of lamellar bodies in congenital surfactant deficiency. *Ultrastruct Pathol.* 2005;29(6):503-9.
46. Gower WA, Wert SE, Ginsberg JS, Golan A, Whitsett JA, Noguee LM. Fatal familial lung disease caused by ABCA3 deficiency without identified ABCA3 mutations. *J Pediatr.* 2010;157(1):62-8.
47. Magnani JE, Donn SM. Persistent Respiratory Distress in the Term Neonate: Genetic Surfactant Deficiency Diseases. *Curr Pediatr Rev.* 2019.
48. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child.* 2017;102(1):84-90.
49. Nkadi PO, Merritt TA, Pillers DA. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Mol Genet Metab.* 2009;97(2):95-101.
50. King EL, Shackelford GD, Hamvas A. High-frequency oscillation and paralysis stabilize surfactant protein-B--deficient infants. *J Perinatol.* 2001;21(7):421-5.
51. Rosen DM, Waltz DA. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. *N Engl J Med.* 2005;352(2):207-8.
52. Tan JK, Murray C, Schultz A. ABCA3 lung disease in an ex 27 week preterm infant responsive to systemic glucocorticosteroids. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(1):E1-3.
53. Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, Clement A. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
54. Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med.* 2017;129:16-23.
55. Barnett RC, Lin X, Barravecchia M, Norman RA, de Mesy Bentley KL, Fazal F, et al. Featured Article: Electroporation-mediated gene delivery of surfactant protein B (SP-B) restores expression and improves survival in mouse model of SP-B deficiency. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(13):1345-54.
56. Hamvas A, Noguee LM, Mallory GB, Jr., Spray TL, Huddleston CB, August A, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr.* 1997;130(2):231-9.
57. Palomar LM, Noguee LM, Sweet SC, Huddleston CB, Cole FS, Hamvas A. Long-term outcomes after infant lung transplantation for surfactant protein B deficiency related to other causes of respiratory failure. *J Pediatr.* 2006;149(4):548-53.
58. Hamvas A, Noguee LM, White FV, Schuler P, Hackett BP, Huddleston CB, et al. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion in surfactant protein C gene. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;30(6):771-6.
59. Hamvas A, Noguee LM, Wegner DJ, Depass K, Christodoulou J, Bennetts B, et al. Inherited surfactant deficiency caused by uniparental disomy of rare mutations in the surfactant protein-B and ATP binding cassette, subfamily a, member 3 genes. *J Pediatr.* 2009;155(6):854-9 e1.

60. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Eghtesady P, Hamvas A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J Pediatr*. 2017;184:157-64 e2.
61. Noguee LM. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:601-23.
62. Lopez-Andreu JA, Hidalgo-Santos AD, Fuentes-Castello MA, Mancheno-Franch N, Ceron-Perez JA, Esteban-Ricos MJ, et al. Delayed Presentation and Prolonged Survival of a Child with Surfactant Protein B Deficiency. *J Pediatr*. 2017;190:268-70 e1.
63. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, Wegner DJ, Wert SE, Cole FS, et al. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1538-43.
64. Kroner C, Reu S, Teusch V, Schams A, Grimmelt AC, Barker M, et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J*. 2015;46(1):197-206.
65. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest*. 2002;109(4):475-80.
66. Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1575-82.
67. Naderi HM, Murray JC, Dagle JM. Single mutations in ABCA3 increase the risk for neonatal respiratory distress syndrome in late preterm infants (gestational age 34-36 weeks). *Am J Med Genet A*. 2014;164A(10):2676-8.
68. Wittmann T, Frixel S, Hoppner S, Schindlbeck U, Schams A, Kappler M, et al. Increased Risk of Interstitial Lung Disease in Children with a Single R288K Variant of ABCA3. *Mol Med*. 2016;22:183-91.
69. Baekvad-Hansen M, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Dahl M. Two novel mutations in surfactant protein-C, lung function and obstructive lung disease. *Respir Med*. 2010;104(3):418-25.
70. Chung C, Kim T, Kim M, Kim M, Song H, Kim TS, et al. Hippo-Foxa2 signaling pathway plays a role in peripheral lung maturation and surfactant homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(19):7732-7.
71. Wang Z, Notter RH. Additivity of protein and nonprotein inhibitors of lung surfactant activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):28-35.
72. Holm BA, Notter RH. Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *J Appl Physiol* (1985). 1987;63(4):1434-42.
73. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics*. 1995;95(1):32-6.
74. Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Ogawa Y. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr*. 2003;162(10):697-702.
75. Lacaze-Masmonteil T. Expanded use of surfactant therapy in newborns. *Clin Perinatol*. 2007;34(1):179-89, ix.
76. Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):SC09-SC12.
77. Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics*. 2000;106(5):957-64; discussion 1135.