

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI
PREMATÜR İNFANTLARDA KARNİTİN TEDAVİSİNİN RDS
GELİŞİMİ VE SEYRİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Proje No: 3539

Proje Türü

Tıpta Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı: **Prof. Dr. M. Adnan ÖZTÜRK**

Birimi/Bölümü: Yenidoğan-Pedatri

Araştırmacının Adı Soyadı: **Dr. Zehra KARDAŞ**

Birimi/Bölümü: Pedatri

Ay 2012

KAYSERİ



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

**PREMATÜR İNFANTLARDA KARNİTİN TEDAVİSİNİN
RDS GELİŞİMİ VE SEYRİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra KARDAŞ

KAYSERİ-2012



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

**PREMATÜR İNFANTLARDA KARNİTİN TEDAVİSİNİN
RDS GELİŞİMİ VE SEYRİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. M. Adnan ÖZTÜRK**

Dr. Zehra KARDAŞ

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-11-3539 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Çocukluk hayalimi gerçekleştirmek üzere çıktığım bu zorlu ancak güzel yolda bilgileri ve öğretileriyle yoluma ışık tutan başta tez hocam Prof. Dr. M. Adnan Öztürk olmak üzere, kendime örnek aldığım Doç. Dr. Başak Nur Akyıldız ve hepsi birbirinden değerli tüm hocalarıma,

Yaşamımın ilk gününden itibaren gösterdikleri ilgi ve sevgiyle beni ben yapan canım annem ve babama; kardeşlerim, ev arkadaşlarım, dert ortaklarım ablam Esra ve kardeşim Oğuzhan'a,

Yeri doldurulamaz dostlukları için başta kader ortağım Bediş'im ve sırdaşım Başak olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Varlığı mutluluk sebebim olan sevgili eşim Fatih ve Kardaş ailesine sonsuz teşekkürlerle...

Çalışmanın ERÜ BAP Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PREMATÜRİTE	3
2.2. SURFAKTAN	6
2.4. KARNİTİN	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM	26
3.1. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	27
3.2. SERBEST KARNİTİNİN ÇALIŞMA METODU	28
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR.....	46
EK TABLO	54
KABUL VE ONAY	58

KISALTMALAR

CPAP	: Continue Pulmonary Airway Pressure
CPT	: Carnitine Palmitoyltransferase
DPPC	: Dipalmitoylphosphatidylcholine
EMR	: Erken Membran Ruptürü
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
HPLC	: High Pressure Lipid Chromatography
IUGR	: Intrauterine Growth Retardation
PC	: Fosfatidilkolin
PG	: Fosfatidilgliserol
PGE	: Prostaglandin E
RDS	: Respiratuvar Distress sendromu
SGA	: Small for Gestational Age
SP (A, B, C)	: Surfactan Protein (A, B, C)
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTN	: Transient Tachipnea of Newborn
VLBW	: Very Low Birthweight
DA	: Doğum ağırlığı
GY	: Gestasyonel yaş
MV	: Mekanik ventilatör

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Karnitinin fonksiyonları.....	18
Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri	30
Tablo 3: Tüm grupların 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri.....	31
Tablo 4: Yedinci ve 8. grupların 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri.....	31
Tablo 5: Gestasyonel yaşı 28–32 hafta olan bebeklerle 32–36 hafta olan bebeklerin 1. ve 7. gün karnitin düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 6: Birinci gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 7: İkinci gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8: Üçüncü gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin düzeylerinin karşılaştırılması	33
Tablo 9: Dördüncü gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin düzeylerinin karşılaştırılması	33
Tablo 10: Birinci gün serum karnitin düzeylerinin, cinsiyet, apgar skoru ve vücut ağırlığı ile ilişkisi	34
Tablo 11: Birinci ve üçüncü gruptaki hastaların surfaktan sayısı ve mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından karşılaştırılması	34
Ek Tablo: Hastaların demografik verileri ve karnitin düzeyleri	54
Şekil 1: Karnitinin biyokimyasal yapısı	19
Şekil 2: HPLC cihazında görülen örnek plazma serbest karnitin piki	29

ÖZET

Amaç: Sürfaktan replasmanı RDS tedavisinde en geçerli tedavi yöntemini oluşturmakla birlikte, uzun yıllardan beri farklı ajanlarla RDS tedavisine yönelik çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmada prematür infantlara doğumun ilk saatlerinden itibaren başlanacak olan L-karnitin tedavisinin RDS gelişimi ve prognozu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya gestasyonel yaşları 28–36 hafta arasındaki 124 prematür bebek dahil edildi. Bebekler çalışma (1.ve 2. grup) ve kontrol grubu (3. ve 4. grup) olarak seçildi. Her iki grupta kendi içlerinde RDS olan ve olmayanlar şeklinde iki'ye ayrıldı. Çalışma grubuna karnitin tedavisi (30 mg/kg/gün, 3 dozda) yaşamın ilk 6 saatinde başlanmak üzere, 7 gün süre ile verilirken, kontrol grubundaki hastalara karnitin tedavisi verilmedi. Çalışmaya alınan tüm bebeklerden gelişlerinin ilk altı saati içinde ve 7. günlerinde 2'şer ml venöz kan alındı. Hastaların 1. ve 7. gün serum karnitin düzeyleri, RDS gelişme oranları, mekanik ventilatörde kalma süreleri, sürfaktan ihtiyaçları ve bronkopulmoner displazi gelişme oranları gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve apgar skorları göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubu ve kontrol grubu serum karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında; birinci gün karnitin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Buna karşılık 7.gün serum karnitin düzeylerinin, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Grup 1 (RDS olup karnitin tedavisi verilen)'deki sürfaktan alma sayısı $1,56 \pm 0,97$, grup 3 (RDS olup karnitin tedavisi verilmeyen)'deki sürfaktan alma sayısı $2,12 \pm 0,99$ olarak bulundu. Grup 1 ve grup 3, verilen sürfaktan tedavisi sayıları ve ventilatörde kalma süreleri açısından karşılaştırıldığında; karnitin verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0,05$). Grup 1'de 2 hastada, grup 3'de 4 hastada takipte bronkopulmoner displazi gelişti, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: RDS'nin tedavisinde, sürfaktan üretimini arttırdığı bilinen karnitin bu bebeklerin erken dönem takiplerinde kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Buna göre RDS'li prematüre bebeklere doğumdan itibaren L-karnitin verilmesi serum karnitin

seviyesini arttırmakta, bebeklerde daha az surfaktan ve daha kısa süre ventilatör tedavisi ihtiyacı gibi olumlu etkilere neden olmaktadır. Çalışmamız preterm infantlara RDS'nin tedavisi ve profilaksisi için doğumdan itibaren L-karnitin tedavisi verilebileceği yönündeki benzer çalışmaları desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Karnitin, Prematürite, RDS, Surfaktan.

ABSTRACT

Aim: Although surfactant replacement is the most effective therapy for RDS, many studies with different agents were performed for years. The aim of this study is to investigate the efficiency of L-carnitine therapy for the occurrence and the prognosis of RDS.

Materials (Patients) and Method: One hundred and twenty four infants whose gestational ages were 28-36 weeks were included in this study. Infants were selected as study (groups 1 and 2) group and control (groups 3 and 4) groups. The 1th and the 3rd groups were formed as infants with RDS, the 2nd and the 4th groups were formed as infants without RDS. Study group was treated with carnitine (30/mg/kg/day, 3 doses) from the first 6 hours of the life, everyday for 7 days. Two ml venous blood was obtained from all infants, in the first 6 hours of the life, and on the 7th day. Serum carnitine levels on the 1th and the 7th days, RDS occurrence, duration for mechanic ventilation, surfactant requirement, bronkopulmoner dysplasia occurrence, gestational ages, birth weights and apgar scores were evaluated and compared.

Results: There was no statistically significant difference in serum carnitine levels between the study and the control group on the 1th day ($p>0.05$). But, on the 7th day, serum carnitine levels in the study group were significantly higher ($p<0.05$). Surfactant receiving number was found in group 1 (infants with RDS and treated with carnitine) as 1.56 ± 0.97 , in group 3(infants with RDS and not treated with carnitine) as 2.12 ± 0.99 . Surfactant therapy number was significantly lower in group 1. Mechanic ventilation requirement time was 3.04 ± 3.60 days in group 1, 4.73 ± 5.63 days in group 3 and this was significantly lower ($p< 0.05$). Bronkopulmoner dysplasia occurred in 2 infants in group 1, and in 4 patients in group 3. But this difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: We can suggest carnitine therapy for infant with RDS in early follow up, which is known, that increases the synthesis of surfactant. Treating premature infants with RDS, by using carnitine leads increased carnitine levels and decreased surfactant requirement. For these reasons, we offer L-carnitine for the treatment and the prophylaxis of RDS in infants from the birth.

Key words: Carnitine, Prematurity, RDS, Surfactant.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğumun nedeni her zaman için açıklanamamasına rağmen, obstetrik ve neonatal bakımdaki medikal gelişmeler, ileri derecede prematür infantlar için bile yaşama şansı tanımıştır. Yirmidört haftalık doğan bebeklerin yaklaşık olarak %40 ila %60 oranında sağkalım oranı mevcuttur (1). Toplum sağlığı açısından bakıldığında bu sonuçlar düşündürücüdür; çünkü zamanından 1 ila 2 hafta erken doğan bebekler bile yaşam boyunca daha yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir.

Respiratuar distress sendromu (RDS) preterm doğum ile ilişkili en önemli pulmoner morbidite nedenidir. RDS, akciğerlerde surfaktan üretimi ve fonksiyonundaki gelişimsel yetersizliğin yanı sıra yapısal immatürite nedeniyle gelişir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yarısından fazlası respiratuar distressin bir türüne maruz kalır. Bu popülasyonda RDS %50.8 lik oranla en yaygın tanıdır.

RDS riski gestasyonel yaşla ters orantılıdır. RDS gelişen bebeklerin çoğunluğunun prematür olduğu düşünülürse, prematüritenin önlenmesiyle bu respiratuar hastalık büyük oranda önlenmiş olacaktır (2). Prenatal bakımın sağlanması ve ulaşılabilirliği prematür doğum riskini azaltabilir. Bunun yanı sıra, son yıllarda, tirotropin releasing hormon, antenatal steroid tedavisi, ambroksol, surfaktan tedavisi gibi RDS tedavisine yönelik çok sayıda çalışma ve tedavi yapılmış olup, bunlardan antenatal kortikosteroid ve profilaktik surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması tüm gestasyonel yaşlardaki RDS insidansını azaltmıştır.

L- karnitin; uzun zincirli yağ asitlerinin β oksidasyon için mitokondrial matrikse taşınmasını sağlayarak, enerji temininde kritik rol alan bir aminoasittir (3). L-karnitin

fetal maturasyon için gereklidir. Fetal dokuların enerji ihtiyacı karbonhidratların oksidatif metabolizması sonucu karşılanır. Bunun için karnitine ihtiyaç duyulur (4, 5).

Pulmoner sürfaktan üretimi, fetal akciğer gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Karnitin pulmoner sürfaktan üretimini artırmada ve akciğer maturasyonunu sağlamadaki etkisi ratlarda ve insanlarda preterm doğum riski olan kadınlara fetal akciğer gelişimini sağlamak için sıkça verilen bethamethasone göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (6). Yine yapılan çok sayıda çalışmada preterm doğum riski olan gebelere uygulanan L-karnitin+betametazon kombinasyonunun tek başına betametazon tedavisine oranla RDS gelişme riskini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (7-10).Yakın zamanda yapılan iki çalışmada RDS li hastalarda serum karnitin düzeyinin sağlıklı yaşıtlarına oranla belirgin düşük olduğu tespit edilmiştir (11, 12). Ratlarda yapılan çalışmada, karnitin özellikle diafragma kontraktilitesi üzerine pozitif etki ile solunum işine yardım ettiği bildirilmiştir (13).

Buradan yola çıkarak bu çalışmada, prematür infantlarda verilecek olan karnitin tedavisinin, RDS gelişim sıklığı, sürfaktan alma sayısı, mekanik ventilatörde kalma süresi ve kronik akciğer hastalığı gelişme oranı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

Prematür doğmuş olmak bir fetus için normal bir sonuç değildir. 30 hafta veya daha düşük gestasyonel yaş gibi erken doğan bebeklerin sağ kalabilmek ve daha sonraki yaşamının kalitesi açısından tedaviye ve bakıma ihtiyacı vardır. Bebeğin fetal ve neonatal risklere maruz kaldığı süre boyunca tüm organ sistemleri hızlıca büyümekte, gelişmekte ve olgunlaşmaktadır. Normal fetal gelişimin kesintiye uğramasının belirgin uzun dönem sonuçları olabilir. Perinatal tıptaki önemli gelişmelere rağmen, ABD de son iki dekad boyunca preterm doğumlar artış göstererek 2006 da %12.8 lik yüksek canlı doğum oranına ulaşmıştır (14). Bu oran yıl boyunca günün her dakikasında meydana gelecek bir preterm doğuma denk gelir. Toplum sağlığı açısından bakıldığında bu sonuçlar düşündürücüdür; çünkü zamanından 1 ila 2 hafta erken doğan bebekler bile yaşam boyunca daha yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Bu nedenle preterm doğum oranındaki minimal artışlar bile hastalığın toplumsal boyutu üzerinde büyük etkiye sahiptir. Aksine, preterm doğumlardaki hafif bir azalma da toplum sağlığı açısından önemli, olumlu bir etki gösterebilir.

2.1.1. Tarihçe

Yenidoğanların bakımı üzerine olan ilgi tarih boyunca artıp azalmıştır. ‘Modern’ yenidoğan bakımına dikkat çeken ilk icat Fransız obstetrisyen Mon Tarnier’e itibar sağlayan inkübatördü. 1878’ de Paris Maternite Hastanesinde kullanılmaya başlanması Pierre Budin’in ‘Le Nourissant (Hemşirelik)’ isimli klasik monografisinde yayınlanan fikirlerin gelişmesini hızlandırdı (15).

Couney'in tecrübelerinden faydalanan Julius Hess'in, Chicago Sarah Morris Hastanesinde sekiz yataklı prematür bebek merkezini kurmasıyla prematur bebek merkezleri yaygınlaşarak sağkalım ve sonuçlarla ilgili ilk güvenilir raporlar yayınlanmaya başlamıştır (16).

2.1.2. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü preterm doğumu son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gebelik haftası tamamlanmadan veya 259. günden önce gerçekleşen doğum olarak tanımlamaktadır. Preterm doğumlar 3 major gestasyonel yaş grubuna ayrılabilir:

1. Gebeliğin 32. haftasından önce doğanlar (224 gün ve öncesi), sıklıkla ileri preterm doğum olarak değerlendirilir.
2. 32^{0/7} ile 33^{6/7} gebelik haftası (225 ila 238. gün) arasında doğanlar (spesifik bir ismi olmayan bu grup, ancak ılımlı preterm doğum olarak adlandırılabilir).
3. Geç preterm doğum olarak da değerlendirilen 34^{0/7} ila 36^{6/7} gebelik haftası (239 ila 259. gün) arasında doğan bebekler. Bu üçüncü grubu tanımlamak için *near term* teriminin artık kullanılmadığını belirtmek gerekir; çünkü bu terim yanlışlıkla bu preterm infantların neredeyse term infantlar kadar olgunlaşmış olduğu mesajına yol açmaktadır (17).

2.1.3. Epidemiyoloji

ABD' de preterm doğum oranı %21 lik bir artışla 1990 da %10.6 dan 2006 da %12.8 e yükselmiştir (14,18). ABD'de 2007 için ön veriler tüm canlı doğumların %2.04 ünün ileri preterm, %1.59' unun ılımlı preterm ve %9.03' ünün de geç preterm olduğunu gösterdi (18). Böylece, tüm preterm doğumlardan geç preterm grubu %71 ile en geniş, ileri preterm grubu %16.1 ile orta ve ılımlı preterm grubu %12.6 ile en küçük grubu oluşturuyordu (18).

2.1.4. Etiyoloji ve risk faktörleri (19–22)

a. Demografik ve toplum belirleyicileri

Anne yaşı (<17 veya >35 yaş), evlilik dışı durumlar, yoksulluk, olumsuz yaşam koşulları, düşük eğitim düzeyidir.

b. Spontan preterm doğumlar

Spontan preterm doğumların çoğunda doğum eylemini başlatan ilk neden bilinmemektedir; ancak değişik risk faktörleri tanımlanmıştır.

c. Davranışsal ve psikolojik belirleyiciler

Davranışsal ve psikolojik belirleyiciler, özellikle birlikte görüldüğünde, preterm doğum riskini arttırmaktadır. Bu faktörlerin bazıları; fazla miktarda alkol tüketimi, sigara, kokain kullanımı, uygunsuz diyet, gebelik süresince uzun ve stresli çalışma koşulları, gebelikler arasındaki sürenin kısa olması (< 2 yıl) ve çeşitli psikososyal stres faktörleri olarak bilinmektedir.

d. Irksal farklılıklar

e. Önceki preterm doğum

f. Kısa serviks

g. Genetik faktörler

h. Enfeksiyonlar

i. Çoğul gebelik

j. İnfertilite tedavisi

k. Maternal beden yapısı: Düşük kilo veya obezite

l. Fetal fibronektin

2.2. FETAL AKCİĞER GELİŞİMİ VE SURFAKTAN

Fetal akciğer gelişimi; doğumda hava solunumuna başarılı adaptasyon, pulmoner hücrelerin gelişimi ve alveoler ve kapiller yüzeylerin oksijen sağlayıp karbondioksiti atacak şekilde farklılaşmasını sağlayan sürecin bir sonucudur. Farklılaşma süreci, gebeliğin 3 ila 6. haftaları arasında embriyonik periyod, 7 ila 16. haftaları arasında psödoglandüler evre, 16–25. haftalar arasında kanaliküler evre, 24–38. haftalar boyunca sakküler evre ve gebeliğin 36. haftasından 2 ila 8 yaşına kadar alveolar evre şeklinde devam eder. Bu farklılaşma özellikle Tip II pnömositlerin gelişimi ve surfaktan açısından önemlidir.

2.2.1. Surfaktan

İlk nefesler, full-term bir yenidoğanda tüm alveoller açıldığında yaklaşık 2 cm² den 2-3 m² ye kadar solunum sisteminin hava-sıvı yüzeyinin muazzam bir genişlemesiyle sonuçlanır. İç respiratuar yüzeyi genişletmek için gereken iş direk olarak yüzey gerilimiyle ilişkilidir (23). Gruenwald post mortem pulmoner basınç-volum kayıtları ve akciğer genişleme paternlerinin histolojik incelemelerine dayanarak, “yüzey aktif maddelerin havaya veya oksijene spontan veya ventilatör yardımıyla solunacak şekilde eklenmesinin” yenidoğan bebekleri ilk nefes almalarından sonra atelettaziden korumaya yardımcı olabileceğini öne sürdü (24).

2.2.2. Pulmoner Surfaktanın Yaşam Döngüsü

Akciğer surfaktanı lameller yapılar, tübüler myelin, büyük ve küçük veziküller ve yüzey ilişkili tabakalardan oluşan çok sayıda farklı intrasellüler ve ekstrasellüler yapısal bileşenlerden oluşur. Bu formlar arasında devamlılık mevcuttur ve bunlar esas olarak lipidler ve birkaç spesifik proteinden oluşmuştur. Akciğer surfaktanının biyokimyasal bileşimi genel olarak fosfatidilkolinin total kütleinin %35 ini oluşturduğu, ansature fosfatidilkolin (PC), fosfatidilgliserol (PG) ve nötral lipidleri içeren diğer lipidlerin %55 i ve proteinlerin yüzey aktif materyalin %10 unu oluşturduğu şeklinde çeşitli bileşenlerin yüzdeleriyle tanımlanır. Akciğer dokusundan yoğunluk gradyentine göre santrifüjle izole edilen lameller yapılar, surfaktan lipidleri ve surfaktan protein A (SP-A), B (SP-B) ve C (SP-C) yi içerir.

SP-A akciğer lavaj sıvısından purifiye edilen ekstrasellüler surfaktandaki proteinin yaklaşık %50 sini oluşturur. SP-A bu şekilde tubuler myelinin ‘organizatörü’ rolünü üstlenir (23).

Yüzey tabakası sature ve ansature PC ve PG karışımını toplar ve lipidlerin tek katlı yüzeye dağılımı belirgin şekilde hidrofobik surfaktan proteinleri tarafından uyarılır. Ekspirasyonda fonksiyonel reziduel kapasite, normal vücut ısısında solid olan ve bu şekilde değişik büyüklüklerdeki alveollerin yüzey geriliminin etkisiyle stabilizasyonunun bozulmasını önleyen, saf dipalmitoilfosfatidilkoline (DPPC) bağlıdır

(23). Çözünmüş surfaktan alveoler Tip II hücreler tarafından alınır veya alveoler makrofajlar tarafından parçalanır.

Surfaktanın yaşam döngüsü özellikle yenidoğan döneminde maksimum faydayı sağlamak üzere çok sıkı düzenlenir. Tip II hücreler çözünmüş surfaktan materyalini geri dönüştürür. Yenidoğan tavşan akciğerinde alveoler PC nin yaklaşık %95 i katabolize edilmeden veya diğer yollarla alveoler boşluklardan atılmadan önce geri dönüştürüldüğü gösterilmiştir. Erişkin tavşan akciğerinde bu oran %20 civarındadır (23). Surfaktan sekresyonu gebeliğin son haftalarına doğru sayıca artış gösteren alveoler Tip II hücreler üzerindeki β -adrenerjik reseptörler ve compact reseptörler tarafından tetiklenir. Alveoler boşluğa surfaktan salınımını uyaran çeşitli diğer salgılatıcılar da tanımlanmıştır (25, 26).

2.2.3. Surfaktan Proteinleri

Dört adet surfaktan ilişkili protein tanımlanmıştır: SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D. Bunlar surfaktan ağırlığının %5 ila 10 unu oluşturur.

2.2.3.1. Surfaktan Protein A

Ağırlık olarak surfaktanın %5 ini oluşturur. SP-A nın sentezi gebeliğin 28. haftasından sonra artar. SP-A gelişimsel olarak in vivo kortikosteroidler ve thyrotrophin-releasing hormon (TRH) tarafından düzenlenir ve indüklenir (27). SP-A sentezi cAMP, beta-adrenerjik ajanlar ve epidermal growth faktör tarafından arttırılır (28). İnsülin in vitro olarak hem SP-A hem de SP-B gen ekspresyonunu inhibe eder, bununla ilişkili olarak diabetik gebeliklerde amniotik sıvıda SP-A düzeyleri kontrollerden düşük bulunmuştur.

SP-A tip II hücrelerden surfaktan salınımını parsiyel olarak inhibe ederek, surfaktanın alveoler yüzeyde birikmesini önleyebilir. Onun yüzey aktivitesine yönelik en önemli etkisi SP-B ve/veya SP-C nin etkilerini arttırmaktır (28).

2.2.3.2. Surfaktan Protein B

SP-B ağırlık olarak surfaktanın %1–2 sini oluşturur (29). SP-B için mRNA, insan fetal akciğerlerinde bronş ve bronşiyollerin epitelyal hücrelerinde gebeliğin 12–14. haftalarında tespit edilebilir. 25. haftadan sonra tip II hücrelerde lokalize olur. Glukokortikoidler fetal akciğerde SP-B ekspresyonunu arttırır.

SP-B tubuler myelinin şekillenmesi için gereklidir ve surfaktan fosfolipidlerinin hava-su bileşkesine yayılımını arttırır (30). Lipid karışımlarıyla kombine SP-B, in vitro olarak doğal surfaktanın yüzey aktivitesinin çoğunu oluşturur ve SP-B ve SP-C birlikte daha etkili olmasına rağmen in vivo olarak akciğer kompliyansını arttırır. SP-B ve SP-C birlikte izole hücrelerde lipid alımını arttırır. SP-B aynı zamanda serum proteinleri aracılığıyla pulmoner surfaktan tabakasını inaktivasyondan korur (31).

SP-B nin yokluğu pulmoner surfaktanın bileşimini etkiler. SP-B yokluğunda DPPC sentezi devreye girer ancak SP-C kendi aktif peptidine dönüşemez ve normal surfaktan sekresyonu gerçekleşemez (32). SP-B nin komple yokluğuyla seyreden SP-B eksikliği otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (33).

2.2.3.3. Surfactan Protein C

SP-C fosfolipidlere yüzey benzeri özellikler verebilir (34). %1 kadar düşük konsantrasyonlar bile in vitro ortamda fosfolipidlerin yüzey dağılımını ve yayılımını dramatik şekilde arttırabilir. İnsanlarda SP-C eksikliği interstisyel akciğer hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (35).

2.2.3.4. Surfactan Protein D

SP-D sentezi gebeliğin 21. haftasından itibaren bronşioler ve terminal epitelde başlar (36). Glukokortikoidler SP-D ekspresyonunu arttırır. SP-D fosfolipidlerle karıştırıldığında belirgin surfaktan benzeri aktivite göstermez. Bununla birlikte; çeşitli karbonhidrat ve glikolipid komplekslerine bağlanarak akciğerin immun fonksiyonlarında yer alır (37), bakteri ve diğer mikroorganizmaların yüzeyiyle temasa geçerek konak savunmasında rol oynar (28).

2.3. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU

Respiratuar distress sendromu (RDS) preterm doğum ile ilişkili en önemli pulmoner morbiditedir ve perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen halen en önemli neonatal mortalite ve değişik kronik morbiditelerin nedenidir. RDS akciğerlerde surfaktan üretimi ve fonksiyonundaki gelişimsel yetersizliğin yanı sıra yapısal immatürite nedeniyle gelişir. 1959'da Avery ve Mead (38) prematüre bebeklerin akciğerlerinde surfaktanın eksik olduğunu göstermiştir. 1960'larda surfaktan yapımı ile ilgili bilgiler artmış, 1970'lerde tesadüfi olarak, antenatal steroidlerin RDS'nin gelişmesini engellediği bulunmuş ve ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiştir. Eksik

olan sürfaktanın yerine konması ise 1980’de Fujiwara (39) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonraki yıllarda da RDS’li vakalarda ekzojen sürfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (40–42).

2.3.1. Patofizyoloji

Surfaktanın eksikliği, özellikle ekspirasyonun sonunda, alveoler kollaps, düşük akciğer volumü ve azalmış akciğer kompliyansına neden olur. RDS de solunum iş yükü sağlıklı infantlardan yaklaşık 2 kat fazladır (23). RDS de inspiratuvar rezistans sıklıkla normaldir, ancak ekspiratuvar rezistans havayollarının kapanmasına bağlı artmış olabilir. Fonksiyonel rezidüel kapasite 3–5 ml/kg kadar düşük olabilir (43), hastalıktan iyileşme başladığında 25–30 ml/kg a kadar yükseldiği bildirilmiştir (23). Hipoventilasyon, azalmış tidal volüm ve artmış ölü boşluğa bağlı olarak hiperkapni ortaya çıkar. Böylece şiddetli RDS de kan gazı ve pH bulguları mikst metabolik ve respiratuvar asidozu gösterir. Asidoz ileride surfaktan sentezini azaltır ve aynı zamanda pulmoner vasküler direnci arttırabilir.

Doğumda normal surfaktan havuzu 100 mg fosfolipid/kg dır (44). Preterm bebeklerde havuz boyutu büyük ölçüde azalmıştır (25 ml/kg, şiddetli RDS de 5 ml/kg). Bazı infantlar doğumda normal solunumu sağlayacak kadar yeterli surfaktana sahiptirler, ancak birkaç saat sonra surfaktan kullanıldıkça, surfaktan tedavisi verilmediyse solunum fonksiyonlarında ilerleyen bozulma görülür. Surfaktan aynı zamanda plazmadan inhibitör proteinlerin geçişiyle inaktive olabilir (23). Bu, gebeliğin indüklediği şiddetli hipertansiyonu (preeklampsi) olan anne bebeklerinde beklenen bir bulgudur. Endojen surfaktan üretimi yaşamın 2–3. gününden itibaren başlar ve hastalıktan klinik iyileşmeyi başlatır. Ekzojen surfaktan tedavisi endojen surfaktan üretimiyle iyileşmeyi geciktirmez aksine hızlandırabilir (45).

2.3.2. Etiyoloji

RDS de hyalen membranlar ilk olarak tanımlandığında, buna amniotik sıvıdaki verniksin aspirasyonunun neden olduğu düşünülmüştü (46). Daha sonra 1950 llerde prematürite, sezaryenle doğum ve doğum asfiksisinin major predispozan faktörler olduğu anlaşıldı. 1959 da Avery ve Mead RDS’den ölen infantların akciğer ekstraktlarında yüzey gerilimini azaltan bir maddenin eksikliğini fark ettiler (38). RDS nin altında yatan nedeninin surfaktan eksikliği olduğunu gösteren ilk bilim adamları

oldular. 1960 larda surfaktanın biyokimyasal bileşimi açıklandı ve ekzojen surfaktan uygulamasının ilk çalışmaları başladı. 1980 e kadar başarılı surfaktan uygulaması bildirilmedi (39).

2.3.3. RDS yi Predispoze Eden Faktörler:

- **Prematürite (23)**
- **Sezaryen Doğum**

Sezaryen doğum neonatal respiratuvar distress riskini elektif sezaryenlerde 2 kat, acil sezaryenlerde ise 10 kat arttırmaktadır (47). Elektif sezaryen ve miadından önce doğum kombinasyonu respiratuvar distres riskini progresif şekilde arttırır. 37 haftalık gebelikte uygulanan elektif sezaryenle bebeklerin %7.4 ünde RDS gelişirken, bu oran 38. haftada %4.2, 39. haftada ise %1.8 dir (48). Bununla birlikte, 37–38 haftalık gebelikte elektif doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı 39–41 haftalık gebelikteki doğumlardan 120 kat daha fazladır (49). İleri preterm bebeklerde RDS riski üzerine sezaryen doğumun etkisi bu kadar belirgin değildir. Doğum eylemi başladıktan sonra uygulanan sezaryende elektif sezaryene kıyasla riskler daha düşüktür (23).

- **Asfiksi (23)**
- **Maternal Diabet (23)**
- **Maternal Hipertansiyon (23)**
- **Familyal Dispozisyon**

Term bebeklerde familyal RDS vakaları bildirilmiştir ve artık bunların bir kısmının SP-B nin konjenital eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. SP-B nin tam eksikliğinde akciğer transplantasyonu uygulanmadığı sürece yoğun bakım ve surfaktan tedavilerine rağmen ölüm kaçınılmazdır (50). Aynı zamanda SP-B nin parsiyel eksiklikleri bildirilmiştir (51) ve bu sağkalımla bağdaşabilir.

- **Çoğul Gebelik**

İkiz gebeliklerde ikinci bebek genellikle RDS açısından daha yüksek riske sahiptir (52). İkinci bebekteki RDS riski gebelik süresiyle artar ve 29 gebelik haftasının üzerinde daha belirgin hale gelir (52). Bu artmış riskin akciğer maturasyonunun gecikmesine mi yoksa asfiksi riskinin artışına mı bağlı olduğu net değildir.

- **Beslenme (23)**
- **Hipotermi (23)**
- **Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı (23)**
- **Kord Klemplenmesi (23)**

2.3.4. RDS den Koruyucu Faktörler

- **İntrauterin Stres**

Stresli bir intrauterin çevrenin fetal akciğerlerin erken maturasyonuna ve daha düşük RDS riskine neden olacak fetal plazmadaki glukokortikoid ve katekolamin üretiminde artışa neden olabileceği gösterilmiştir (23). Tubman ve arkadaşları preeklampsiyle komplike olan gebeliklerden sonra doğan bebeklerin RDS açısından daha yüksek riske sahip olduğunu gösterdi (53). İsviçre’den bir çalışmada gestasyonel yaş ve preeklampsi varlığının kesin etkisi doğrulanmıştır (54). Bu yazarlar 25 ila 28 haftalık gestasyonel yaşa sahip SGA infantların, gestasyonel yaşına uygun infantlara kıyasla iki kat fazla RDS riski olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, 29–32 haftalık gestasyonel yaştaki SGA infantlar AGA bebeklerin yarısı kadar riske sahiptir. Bulunan verilerin değerlendirilmesi sonucunda, 29–32 haftalık SGA infantlar RDS ye karşı korunurken, 25–28 haftalık doğan preeklampitik anne bebeklerinin RDS için yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür.

- **Erken Membran Ruptürü**

İlk olarak 1973 te erken membran ruptürünün RDS insidansını azalttığı ileri sürülmüştü (55). Kısa süreli EMR (Erken membran ruptürü) stres hormonlarının bir sonucu olarak fetal akciğerlerin gelişmesine yardımcı olabilir ancak uzun dönemde konjenital pnömoni riski artar ve bunu RDS den ayırmak güç olabilir.

- **Maternal İlaçlar ve Sigara**

Maternal narkotik bağımlılığı, kokain kullanımı, sigara ve alkol alımı preterm bebeklerde RDS riskini azaltır (23). Mekanizma muhtemelen surfaktan sentezinin stimülasyonuna bağlıdır ancak, bu ilaçların daha ciddi diğer yan etkileri gebelikte kullanımını engeller.

- **Cinsiyet**

Her gestasyonel yaş için kızlar erkeklere oranla daha az RDS geçirir. Erkek fetuslarda matur lesitin: sfingomyelin oranı ve fosfatidilgliserol oluşumunda gecikme vardır. Bu muhtemelen erkeklerde bulunan androjenlerin indüklediği surfaktan sentezinin maturasyondaki gecikmeye bağlıdır (23).

- **Etnik Köken**

RDS insidansında etnik farklılıklar mevcuttur. Siyah infantlar muhtemelen ileri akciğer maturasyonu nedeniyle beyaz infantlardan daha düşük RDS insidansına sahiptir. 23–32 hafta arasındaki preterm infant serisinde Afrika orijinli olanlarda RDS riski %40, Kafkas ırkında %75 ve Karayiplerde %54 olarak bulunmuştur (56).

- **Antenatal Kortikosteroidler**

Antenatal kortikosteroid tedavisi RDS riskini azaltır. Tüm kontrollü randomize çalışmaların meta-analizi RDS riskinin yaklaşık olarak yarıya düştüğünü ve neonatal mortalitenin %40 azaldığını ileri sürmüştür (57).

2.3.5. Klinik Bulgular

RDS için klasik tanı kriterleri 1960 da Rudolph ve Smith (58) tarafından geliştirilmiştir:

- Takipne: solunum sayısı > 60/dk
- İç çekerek solunum
- Solunum süresince sternum, interkostal ve subkostal çekilmeler
- Oksijen desteği olmadığında siyanoz olması

RDS için bebeğin yaşamının ilk 4 saatinde bu bulguların gelişmesi ve 24 saat boyunca devam etmesi gerektiği düşünülmekteydi, ancak ileri immatur infantların apneyle doğması ve ventilasyon ve surfaktan tedavisi için entübe ediliyor olması RDS nin klinik seyrini değiştirdiğinden RDS nin bu klinik bulguları güncelliğini kaybetmiştir. Walther ve Taeusch (59) RDS tanısı için klinik ve radyolojik kriterleri güncellemiştir:

- Prematürite varlığı
- Akciğer immatüritesi

- Doğumdan sonra saatler içinde interkostal sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, takipne, ekspiratuar inleme ve siyanoz gibi anormal bulguların varlığı
- Azalmış akciğer kompliyansı, azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite ve artmış solunum işyükü bulgularının varlığı
- 24 saatten daha uzun süre yeterli oksijeni sağlayamayacak anormal gaz değişimi (hipoksemi, hiperkapni, siyanoz) varlığı veya aralıklı ya da sürekli pozitif basınçlı ventilatör desteği ihtiyacı
- Diffüz, parenkimal retikülogranuler dansiteler ve hava bronkogramlarının bulunduğu anormal göğüs grafisi ve doğumdan sonraki 6–24 saat boyunca iyi bir solunum eforuyla fazla havalanma olmaması

Hastalık doğumdan sonraki 4 saat içinde ortaya çıkar. Ekzojen surfaktan tedavisi uygulanmaması halinde, sonraki 24–36 saat boyunca bebek yorulur, dispnesi ağırlaşır ve ödematöz hale gelir. Surfaktan sentezi başladığında, 36–48 saat içinde hastalığın şiddeti hafiflemeye başlar ve bu spontan diürezle ilişkilidir (28).

RDS li daha matur bir bebek 100/dk yı aşacak kadar hızlı soluyabilir. Bazı bebekler ise belirgin çekilme ve inlemenin eşlik ettiği nispeten daha yavaş soludukları, 100–120/dk hızında, yüzeysel bir takipnenin olduğu farklı bir solunum paterni sergiler. Yavaş soluyan bebekler sıklıkla apne epizodları geçirirler ve apne solunum yetersizliğinin bir bulgusudur (28). Takipneye ek olarak belirgin interkostal ve sternal çekilmeler ve burun kanadı solunumu mevcuttur. Ana respiratuar kas diyaframdır. Göğüs kafesi kompliyansı varlığında, diyafragmatik kasılmalar inspirasyonda göğüsün içe çöküp abdomenin dışa doğru çıktığı ve ekspirasyonda tam tersi pozisyonda bir solunum paterni sergiler. Oskültasyonda hava alımında azalma mevcuttur. Ekspiratuar inleme neonatal respiratuar hastalıkların birçok formunun bir özelliğidir ve bebeğin FRC sini koruma mekanizmasıdır. Komplike olmamış RDS de bu klinik özellikler en geç 7 gün içinde normale döner.

Hafif- orta RDS vakalarında kalp hızı 140–160/dk arasındadır ve normal değişkenlik gösterir. Şiddetli RDS li hastalarda kalp hızı daha yavaş olma eğilimindedir, kalp sesleri normaldir. Kalp yetmezliği bir RDS bulgusu değildir; eğer varsa kardiyak hastalığı telkin eder. RDS li yenidoğanlar sıklıkla hipotansiftir ve bu kötü prognozla ilişkilidir (28). Antenatal steroid alan bebeklerde hipotansiyon daha az görülür (60).

RDS olmayan bir preterm bebek hipotonik, inaktiftir, kurbağa pozisyonunda yatar ve gününün büyük kısmını uykuda geçirir. Anormal nörolojik bulgular daha siliktir ancak eğer varsa germinal matriks kanaması/ intraventriküler hemoraji bulgusu olabilir.

Batın muayenesinde genellikle belirgin özellik yoktur. Hepatosplenomegali kalp yetmezliği veya sepsisi gösterir ve dikkatlice değerlendirilmelidir, şiddetli RDS si olan bir bebekte basitçe palpe edilen karaciğer tansiyon pnömotoraks bulgusu olabilir. Şiddetli RDSli birçok çocukta ileus mevcuttur (28) ve mekonyum çıkarmazlar.

2.3.6. Ayırıcı Tanı

İlk 12 saat boyunca devam eden klinik gelişme TTN yi düşündürürken, ilk 24 saatten sonra başlangıç pnömoni ve sepsisi düşündürür. Solunum sıkıntısı olmaksızın takipne varlığı siyanotik kalp hastalığı ile ilgili olabilir. Total pulmoner venöz dönüş anomalisine bağlı pulmoner ven obstruksiyonu sıklıkla RDS ile karışır. Solunum sıkıntısı olmadan hipoventilasyon intrakranial hemoraji veya asfiksi gibi santral sinir sistemi patolojisini çağırır. Asimetrik solunum sesleri pnömotoraks, konjenital diyafragma hernisi ve unilateral plevral effüzyona bağlı olabilir. Mekonyum boyalı amnion sıvısı mekonyum aspirasyon sendromunu akla getirir, ancak bu prematür bebeklerde nadirdir; bu popülasyonda görülen yeşil renkli amnion sıvısı mekonyumdan daha çok enfeksiyon veya intestinal obstruksiyona bağlı özefagusa safra reflüsüne bağlıdır. Primer pulmoner hipertansiyon belirgin akciğer parankim hastalığı ve ilişkili ekokardiyografik bulguların yokluğuyla ayrılabilir.

2.3.7. Korunma

- **Prematüritenin Önlenmesi:**

RDS li doğan bebeklerin çoğunluğunun prematür olduğu düşünülürse, prematüritenin önlenmesiyle bu respiratuvar hastalık büyük oranda önlenmiş olacaktır (2).

- **Antenatal ilaçlar:**

1. Kortikosteroidler

Toplam 24 mg betametazonla uygulanan prenatal tedavi RDS riskini %60 ve neonatal mortaliteyi % 40 oranında azaltır ve VLBW bebekler de tedaviden daha matur infantlarla benzer ölçüde fayda görmektedir (23).

2. Tirotropin Releasing Hormon

TRH üç çalışmada kortikosteroidlerle birlikte kullanılmıştır ve çalışmaların birinde kronik akciğer gelişme riskinde azalma saptanmıştır (61). Bununla birlikte sonraki çalışmalarda, TRH ve kortikosteroidlerin RDS riskini ve solunum desteği ihtiyacını (62), yaşayan bebeklerde uzun dönemde motor ve duyu kaybı riskini arttırdığını (63) göstermiştir. Preterm doğum riski olan bebeklere TRH uygulanması artık önerilmemektedir.

3. Ambroxol

Bir bromheksin metaboliti olan ambroxol Avrupa'da bazı merkezlerde fetal akciğer maturasyonunu uyarmak için kullanılmıştır (64). Bir çalışmada antenatal ambroxol uygulamasının bir yararının olmadığı gösterildi ve bu uygulama 5 günlük intravenöz tedavi gerektirdiği için de kullanım alanı sınırlıydı (65).

- **İntrapartum Asfiksini Önlenmesi:**

Asfiksi RDS riskini ve şiddetini artırır. Asfiksi ve ona bağlı hipoksemi ve asidoz surfaktan sentezini etkiler. Hipoterminin de benzer bir etkisi vardır ve her ikisinin de preterm doğumda RDS riskini ve şiddetini azaltmak için önlenmesi gerekir.

2.3.8. Tedavi Yönetimi

RDS tedavisi doğumdan hemen sonra başlanması gereken bir dizi yaklaşımı gerektirir. RDS geliştirme riski olan infantların ilk bakımı tablonun şiddetini azaltmak, kötüleşme ve onun komplikasyonlarından korunmayı sağlamak açısından önemlidir. Doğum odası yönetimi, surfaktan tedavisi, ventilator desteği ve genel destek tedavisi RDS tedavisinin önemli komponentleridir.

- **Doğum Odası Yönetimi:**

RDS gelişme riski bulunan preterm infantların uygun resusitasyonu hayati önem taşır. Bu doğumlar daima deneyimli bir pediatri ekibi tarafından denetlenmelidir. Doğumdan önce tersiyer perinatal merkeze transfer sonuçları iyileştirmiştir. Resusitasyon sırasında surfaktanın profilaktik uygulanmasına (66) imkan sağlayacak olan endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyulabilir (67), ancak gereksiz entubasyon ve fazla surfaktan bebeğe zararlı olabilir. CPAP ın erken kullanımı ise non randomize çalışmalarda azalmış kronik akciğer hastalığı riskini azaltan alternatif bir tedavi yaklaşımıdır (68).

- **Surfaktan tedavisi:**

Surfaktan replasman tedavisi üzerine çok sayıda kontrollü random çalışma mevcuttur (66, 69, 70). Bu çalışmalarda sentetik veya doğal surfaktanlar, doğumdan sonra çeşitli zamanlarda, 50 ila 200 mg/kg a kadar değişen dozlarda (profilaksi, erken ve geç tedavi) kullanılmıştır. Profilaksi veya tedavi amacıyla verilen hem doğal hem de sentetik surfaktanların yalnızca mekanik ventilasyon uygulanan kontrol grubuyla kıyaslandığında mortalite oranları ve pulmoner hava kaçaklarını azalttığı görülmüştür. Profilaktik surfaktanın selektif surfaktan kullanımı üzerine avantajları mevcuttur. Surfaktanın çoklu doz uygulamaları relaps görülen infantların tek doz uygulamalarından daha iyi sonuçlar vermiştir.

1. Profilaktik Surfaktan

Bir meta analiz doğumdan sonra 10–15 dakika içinde verilen profilaktik surfaktanın 31 veya daha düşük haftadaki bebeklerde mortaliteyi azalttığını gösterdi (71), bu yararın daha düşük gebelik haftalarında nispeten daha fazla olduğu görüldü. RDS gelişme olasılığı daha düşük olan infantların gereksiz tedavisinin kısıtlı kaynakların gereksiz israfına yol açacağı düşünüldüğünde surfaktan tedavisinin maliyeti de göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle profilaktik surfaktan tedavisi anne antenatal steroid tedavisi aldıysa, yalnızca 27–28 gebelik haftasının altındaki infantlar için önerilir (23).

2. Erken Kurtarma Tedavisi

32. gebelik haftası ve üzerindeki bebeklerde RDS tedavisi için endotrakeal entubasyon gerektiğinde erken kurtarma tedavisi önerilir. 28 ila 31. gestasyonel haftalar arasında endotrakeal entubasyon gerektiğinde surfaktanla birlikte erken CPAP tedavisi de önerilir. Eğer doğumda resusitasyon için entubasyon gerekliyse surfaktan bu seansta verilmelidir. Bu, 23 veya 24. gebelik haftasından 31. haftaya kadar olan doğumlarda resusite edilen preterm bebeklerin ihtiyacı olabileceği düşünülerek, doğum odasında surfaktan bulundurulması gerektiği anlamına gelir (23).

3. Kurtarma Tedavisi

Profilaktik surfaktan verilmemiş bebekler için surfaktan verme kararı; gestasyonel yaş ve klinik bulgular, kan gazı analizi ve akciğer radyografik bulgularıyla yapılan RDS şiddeti gibi faktörlere dayandırılmalıdır. Erken surfaktan uygulaması geç uygulamaya göre verileri iyileştirir ve eğer bebek CPAP veya erken ekstubasyonu tolere ederse,

buna yeni avantajlar eklenir (72). SP-B ve SP-C içeren doğal surfaktan preparatları şimdi yavaş fonksiyon gösteren sentetik preparatlara tercih edilir. Relaps gösteren bebekler için ikinci ve gerekirse üçüncü dozların tek doza kıyasla daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

2.3.9. RDS' nin Komplikasyonları

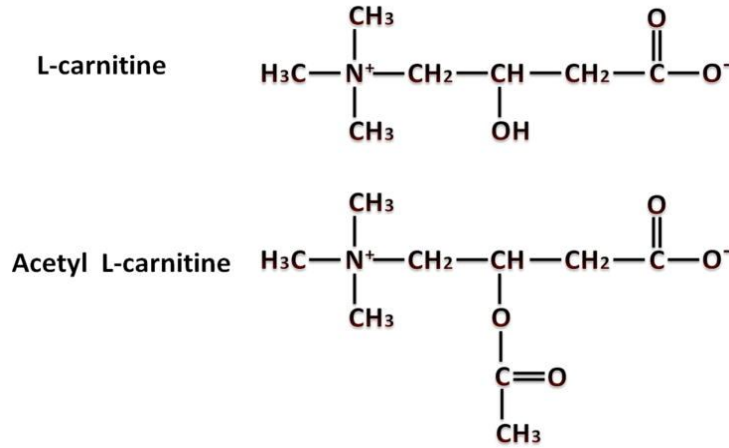
- 1) Hava kaçağı sendromları
- 2) Pulmoner hemoraji
- 3) Periventriküler hemoraji
- 4) Patent ductus arteriosus (PDA)
- 5) Kronik Akciğer Hastalığı
- 6) Prematüre retinopatisi
- 7) Subglottik stenoz

2.4. KARNİTİN

L-Karnitin (L- β -hidroksi-4-(trimetilamino) bütirik asit) memeliler için önemli bir bileşendir. L-Karnitin mitokondrial membran boyunca açıl grupları için taşıyıcı olarak çalışır. Membran transportu, uzun zincirli yağ asitlerinin intramitokondrial β -oksidasyonu ve CoA homeostazı açısından esansiyeldir. Yenidoğanlarda enerji üretimi için yağ asitlerinin mitokondrial oksidasyonu gerekli olduğundan, yenidoğan döneminde karnitinin yeterli doku seviyeleri daha net sınırlarla ayrılır (73).

L-Karnitin esas olarak ekzojen kaynaklardan ve kısmen de endojen sentezden temin edilir. Fetusda karnitinin temel kaynağı transplasental transfer gibi görünmektedir. Yenidoğanda ise kaynak anne sütü ve karnitin eklenmiş formulalardır. Yaşamın erken dönemlerinde karnitin sentezi için gerekli enzim olan γ -butiobetain hidroksilaz düzeyi çok düşük olduğundan endojen sentez minör rol oynar (73).

Dokularda ve vücut sıvılarında karnitin serbest ve esterifiye formda bulunur. Serbest ve açıl karnitin toplamı total karnitini oluşturur. Esterifiye karnitin oranı dokuya ve metabolik duruma göre değişir.



Şekil 1: Karnitinin biyokimyasal yapısı

2.4.1. Karnitinin Keşfi

L-Karnitin kas dokusunun bir bileşeni olarak 1905 te tanımlanmıştı (74, 75). İsmi et içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunmasından almaktadır. Kimyasal yapısı 20 yıl sonra tanımlanmıştır. Su bilimciler arasında popüler olan balık yemi olarak kurtçuklar yetiştirilirken, kurtçuk larvalarında bir yıl sonra vitamin Bt adını alacak olan esansiyel bir nutrisyonel faktör tespit edildi (76). Sonra, bu bilinmeyen bileşen (Vitamin Bt) L-karnitin olarak tanımlandı. L-karnitin bulunmayan ortamlarda yetiştirilen kurtçukların hücrelerinde aşırı miktarlarda yağ biriktiği ve açlıktan öldükleri görüldü. Bu durum, L-karnitin yağların oksidasyonunda rol oynadığını düşündürdü. Bununla birlikte, memelilerde L-karnitin fonksiyonu uzun yıllar boyunca bir sır olarak kaldı. 1955 de Fritz kas ekstrelerine L-karnitin eklenmesinin palmitatın oksidasyonunu tetiklediğini keşfetti. Bu gözlem L-karnitin mitokondrial taşıyıcı fonksiyonunun ve serbest yağ asitlerinin yanmasındaki önemli rolünün keşfine yol açtı (77). Klinik uygulamalar açısından bu keşiflerin ortaya çıkmasından sonra fazla zaman geçmeden 1973 te insanlarda L-karnitin metabolizması ve transport defektine bağlı konjenital hastalıkların ilk vakaları tanımlandı (78).

2.4.2. Karnitinin Fonksiyonları

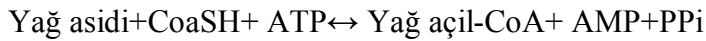
Karnitinin önemli fizyolojik etkileri Tablo 1’de belirtilmiştir. (4)

Tablo 1: Karnitinin fonksiyonları

- Mitokondrial uzun zincirli yağ asidi oksidasyonu
- Aerobik glikolizin aktivasyonu (piruvat dehidrogenaz kompleksinin uyarılması ile)
- Solunum zinciri fonksiyonlarının arttırılması
- Mitokondrial açılCoA/CoA'nın tamponlanması
- Açıl gruplarının temizlenmesi,
- Peroksizomal yağ asidi oksidasyonu
- Dallı zincirli aminoasit metabolizması
- Açıl gruplarının biyosentezi
- Hücre membran stabilizasyonu
- Antioksidan sistemin düzenlenmesi

Kanla sitozole geçen serbest yağ asitleri mitokondrial membranları direk olarak geçemezler. Geçiş üç aşamalı enzimatik reaksiyonla gerçekleşir (79).

Mitokondri dış membranında uzun zincirli yağ asitlerinden açıl CoA sentetaz enzimi aracılığıyla açıl CoA olur.



Yağ asitlerine uzunluklarına göre, farklı lokalizasyonlarda bulunan farklı Açıl CoA sentetaz enzimleri etki eder. Uzun zincirli yağ asitlerini aktifleyen açıl-CoA sentetazlar mikrozomlar ve mitokondri membranlarında, orta ve kısa zincirli yağ asitlerini aktifleyenler ise mitokondri matriksinde bulunurlar. İç membranda yerleşik karnitin palmitoil transferaz I (CPT 1) yardımıyla açıl CoA'daki açıl grubu karnitine aktarılır ve açıl karnitin oluşur. Açıl karnitin, karnitin-açıl karnitin translokaz enzimiyle mitokondri iç membranı boyunca matrikse doğru yer değiştirir. Burada karnitin palmitoil transferaz II (CPTII) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla açıl karnitindeki açıl grubu açıl CoA

ya aktarılır. Açıl CoA β oksidasyona uğrar. Açığa çıkan serbest karnitin, açıl karnitin/karnitin transport sistemiyle yeniden sitozole taşınır (80).

Karaciğerde üç farklı karnitin açıltransferaz aktivitesi tespit edilmiştir. Bunlar kısa zincirli açıl-CoA lar için karnitin açıl transferaz (CAT), orta zincirli açıl-CoA'lar için karnitin oktanoil transferaz (COT) ve uzun zincirli açıl-CoA'lar için de karnitin palmitoil transferazdır (CPT). Bunlardan sadece CPT genellikle mitokondriyaldır ve yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunun ilk reaksiyonunu katalizler. Yağ açıl karnitin esterleri, açıl karnitin/karnitin transport sistemiyle iç mitokondrial membranı geçerek matrikse ulaşırlar. Yağ açıl- CoA üniteleri, mitokondriye girdikten sonra, β oksidasyon yoluyla, asetil CoA ünitelerine okside olurlar (80). Yağ asitlerinin karnitinle mitokondriye taşınmaları, β oksidasyon hızının düzenlenmesinde hız sınırlayıcı basamak olarak kabul edilir.

CPT I yağ asidi sentezinde ilk ara ürün olan malonil-CoA tarafından inhibe edilir. Malonil-CoA yağ asidi metabolizmasında koordinatör gibi çalışır. Bununla birlikte CPT 1, malonil-CoA, karnitin ve açıl CoA düzeyleriyle insülin, glukagon ve östrojen gibi hormonların kontrolü altındadır (81, 8). Karnitin mitokondri içinde açılCoA/CoA oranını sabit tutarak tampon görevi yapar. Açıl CoA esterlerinin mitokondri membranında birikmesi, hücrede toksik ve bazı enzimler üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Karnitin, açıl CoA esterleri karnitin esterleri yaparak onları vücuttan uzaklaştırır ve toksik etkilerinin önüne geçer (81–83).

Karnitin dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) oksidasyonunu stimüle eder (3).

Karnitinin peroksizomal yağ asidi oksidasyonunda rolü vardır. Peroksizomlardaki B oksidasyonla çok uzun zincirli yağ asitlerinin (22 karbondan daha uzun) zincir uzunlukları kısaltılır. Karnitin zincir uzunlukları kısaltılmış bu yağ asitlerini mitokondrial B oksidasyon için peroksizomlardan matrikse taşır (3, 79).

Karnitin membran stabilizatörüdür. Bu işlevini uzun zincirli açıl CoA ları mitokondri membranından uzaklaştırmak yoluyla yapar (3).

Karnitin karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynar. Piruvat dehidrogenazı stimüle ederek piruvatın oksidasyonunu kolaylaştırır.

Karnitin ikinci bir antioksidan gibi davranarak önceden oksidatif hasar görmüş membran fosfolipidleri içindeki yağ asitlerinin yer değiştirmesini sağlayarak membran fosfolipidlerini tamir eder (3).

Asetilkarnitin vasıtasıyla karnitin; bazı bileşiklerin biyosentezi için asetil gruplarının temininde rol oynar. Bu özellik nörotransmitter olan asetilkolinin yapımı için önemlidir. Asetilkolinin ortaya koyduğu kolinomimetik aktivite normal beyin gelişimini sağlar (3).

Karnitin eksikliğinde karaciğerde keton sentezi azalır. Keton cisimcikleri metabolik enzimleri ayakta tutan glukoz ve laktatın oksidasyonunu önleyerek biyosentetik fonksiyonlar için kullanılmalarını sağlar.

2.4.3. Karnitin Perinatal Metabolizması

Memelilerin fetal dokularında, metabolik enerji ihtiyacı, karbonhidratların oksidatif metabolizması sonucu karşılanır. Doğumla birlikte enerji ihtiyaçları hızlı bir şekilde artar. Doğumda hemen sonra, normal yenidoğan major enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini de kullanmaya başlar. Yüksek yağ içerikli sütle beslendikten sonra birkaç saat içinde hızlanmış lipoliz sonucunda, serbest yağ asidi konsantrasyonları artar. Karnitin havuzu eksojen alım ile karşılanır. Fetal dokuların karnitin ihtiyacı maternal plazmadan transplasental olarak geçen karnitin veya prekürsörlerinin transportu ile sağlanır (4). Fetal dokulardaki karnitin deposu gestasyonun son dönemlerinde giderek artmaya başlar, dolayısıyla doku karnitin seviyeleri gestasyonel yaşla direkt olarak ilişkilidir (4).

L-karnitin fetal maturasyon için gereklidir. Fetal dokuların enerji ihtiyacı karbonhidratların oksidatif metabolizması sonucu karşılanır. Bunun içinde karnitine ihtiyaç duyulur. Daha önce anlatıldığı üzere karnitin, glukozun aerobik katabolizmasında rol alan piruvat dehidrogenaz enzim aktivitesinin regülasyonunda rol alır. Ayrıca karnitin, mitokondrial solunum zinciri aktivasyonunda etkindir (4). Beyin enerjisinin %25'ini beta oksidasyon yolu ile geri kalanını ise glukozun oksidatif metabolizması sonucu sağladığı için karnitin beyin gelişimi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (3).

2.4.4. Karnitin Sürfaktan İlişkisi

Pulmoner sürfaktan üretimi, fetal akciğer gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Karnitin pulmoner sürfaktan üretimini artırmada ve akciğer maturasyonunu sağlamadaki etkisi ratlarda ve insanlarda preterm doğum riski olan kadınlara fetal akciğer gelişimini sağlamak için sıkça verilen bethamethasone göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (6). L-karnitin pulmoner sürfaktan üretimini hangi mekanizma ile uyardığı tam olarak bilinmemektedir. Karnitin insan hücrelerindeki fosfolipid yağ asidi döngüsünde rol aldığı düşünülecek olursa, akciğer matürasyonu membran fosfolipidlerini tamir ederek sağladığı düşünülebilir (4).

Czeszynska (8) tavşanlarda yaptığı çalışmada gebe tavşanların bir kısmına karnitin bir kısmına karnitin-betametazon kombinasyonu uygulamış, karnitin uygulanan grupta fetal akciğer maturasyonunun biyokimyasal ve morfolojik olarak arttığını tespit etmiş, yalnızca karnitin uygulanan gruba, karnitin-betametazon uygulanan grup arasında etkinlik açısından bir fark olmadığı sonucuna varmıştır. Salzer ve ark. ile Kurz ve ark. (9, 10) yaptıkları benzer bir çalışmada karnitin-betametazon kombinasyonunun yalnızca betametazon uygulanan gruba göre fetal akciğer sürfaktan sentezini daha etkin bir şekilde arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Son yıllarda yürütülen iki çalışmada RDS'li prematür infantlarda serum L-karnitin düzeyinin sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Öztürk (11) yaptığı çalışmada serum karnitin düzeyi ile gestasyonel yaş arasında bir ilişki tespit edilemezken, Korkmaz (12) çalışmasında gestasyonel yaş düştükçe serum karnitin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir.

Doğum sonrasında, yenidoğan birçok önemli metabolik zorluklarla karşı karşıya kalır. Prenatal dönemde birçok vital fonksiyon anneye bağımlıdır. Plasenta yolu ile sağlanan mikronutrientlerin kesilmesi ile yenidoğan bu ihtiyaçlarını endojen olarak karşılamak zorunda kalır (83).

Prenatal dönemde depolanan enerji substratlarının kullanılmaya başlanması, doğum sonrası oluşan hormonal değişikliklerle ortaya çıkar. Kas, karaciğer ve diğer dokulardaki glikojen yenidoğan için küçük bir enerji kaynağıdır. Glikojen depoları doğum sonrası birkaç saat içinde tükenir. Plazmadaki serbest gliserol ve serbest yağ

asitlerindeki hızlı artış, yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmaya başladığını gösterir (83).

Yağ dokusu doğum sonrası dönemde yenidoğanın dış faktörlerle başa çıkabilmesi için gereklidir. L-karnitin termogeneze rol oynayan kahverengi yağ dokusunda daha fazla bulunmaktadır, ayrıca soğuk ortamda yaşayan hayvanların bütün dokularında yüksek miktarda bulunmuştur (84), bu durum dış şartlara uyumda karnitinin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Yağ hücrelerinde serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu doğum sonrası dönemde artmaktadır (83). Glikojen depoları tükendikten sonra serbest yağ asidi seviyeleri artmaktadır. Bu durumda diğer organlar için enerji kaynağı olan serbest yağ asitlerinin oksidasyonunda karnitinin rolü ortaya çıkmaktadır (85).

Doğum sonrası plasental karnitin geçişi kesilince karnitin ihtiyacı depolardan ve endojen karnitin sentezi ile karşılanmaya başlar. Erken postnatal dönemde ketogenez sütteki karnitin ile sağlanır.

Karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonu sonucu glukoneogenez ve ketogenez için gerekli olan acetyl CoA, ATP ve NADH gibi kofaktörler üretilir. Serbest yağ asitleri dokularda biriktikten sonra mitokondrial β -oksidasyona uğrarlar. Ayrıca peroksizomlarda çok uzun zincirli yağ asitleri metabolize olarak kısalırlar. Kısalan yağ asitleri açilkarnitinlere dönüşüp mitokondrilere okside olmak için transfer edilirler. Bu olayların gerçekleşmesi için kanitine ihtiyaç vardır (86).

Düşük karnitin depoları ile doğan prematür infantlar, dışarıdan karnitin desteği almadıkça uygun karnitin dengesini sağlayamazlar. Yenidoğanda karnitin sentezinde son basamakta rol oynayan gama butyrobetaine hydroxilase aktivitesi düşük olduğu için endojen karnitin sentezi yetersizdir. Prematür infantlar karnitin katkılı formül mama, anne sütü veya parenteral hiperalimentation ile beslenmezlerse sistemik karnitin eksikliği gelişme riski vardır (5). Ifolla ve Roe'nin (87) yaptığı bir çalışmada, karnitin desteği almayan prematür infantlarda sistemik karnitin eksikliğin klinik bulguları ve apne, hipotoni, az kilo alımı, gelişme geriliği ve gastrointestinal reflü gibi bulguların olduğu bunların karnitin desteği ile düzeldiği gösterilmiştir.

2.4.5. Karnitin Yetersizliği ve Nedenleri

Karnitin eksikliği ilk defa 1973 yılında Engel ve Angelini (78) tarafından bir myopati nedeni olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Cornelio ve DiDonato (88) 1985 yılında, progresif kas güçsüzlüğü, zayıflama, tip 1 kas fibrillerinde yağ birikimi, plazma, karaciğer ve kalpte normal karnitin seviyesi ile birlikte iskelet kaslarında düşük karnitin seviyeleri ile seyreden karnitin eksikliği olguları tanımlamışlardır.

Karnitin eksikliğinin biyolojik etkileri normal değerlerinin %10-20'sinin altına düşmediğı sürece ortaya çıkmamaktadır (89). Karnitin eksiklikleri primer ve sekonder nedenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir.

2.4.5.1. Primer karnitin eksikliği nedenleri:

- a. Primer sistemik
- b. Primer myopatik
- c. Familyal kardiyomyopati
- d. Sekonder karnitin eksikliği

2.4.5.1.1. Primer sistemik karnitin eksikliği:

Böbrek ve kastaki plazma membranındaki karnitin transporterdeki bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. İdrarla aşırı karnitin kaybı sonucu hücre içi karnitin seviyesi düşer. Otozomal resesif geçiş gösterir. SLC22A5 genindeki bozukluk sonucu karnitin transportunda görevli olan OCTN2 proteinin sentezi bozulur. Sıklığı japonyada 1/40.000 olarak bulunmuştur (85). Klinik olarak, infantlarda metabolik dekompanseasyonla seyreden, hipoketotik hipoglisemi atakları, beslenme güçlüğü, irritabilite, letarji, hepatomegali, artmış karaciğer transaminazları, açlık, üst solunum yolu enfeksiyonları veya gastroenterit sonucu yükselmiş amonyak seviyeleri ile karakterize bir tablo görülür (89). Hipokromik anemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar hastalığın diğer bulgularıdır. Çok az sayıda hasta asemptomatik olabilir. Tedavide L-karnitin verilir.

2.4.5.1.2. Primer myopatik karnitin eksikliği:

Karnitinin kas dokusuna transportu bozulmuştur. Serum karnitin seviyeleri normalken kas karnitin seviyelerinde belirgin düşüklük saptanır. Karaciğer ve böbrekler etkilenmez. Genellikle hayatın ilk yıllarında bulgu vermekle birlikte, nadiren 2. veya 3.

on yılda da ortaya çıkabilir. Proksimal kas güçsüzlüğü ve egzersiz intoleransı sık görülen semptomlardır.

2.4.5.1.3. Familyal kardiyomyopati:

Progresif kardiyomyopati ile birlikte sistemik karnitin yetersizliği söz konusudur. Karnitin transportunda genetik bir defekt vardır. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Gelişen dilate kardiyomyopati progresiftir, hipoketotik hipoglisemi ve hipotoni gelişir. Plazma, kas, kalp, karaciğer, karnitin düzeyleri düşüktür. Normalde kas, böbrek ve barsak mukozasında bulunması gereken karnitine yüksek afiniteli reseptörler bu hastalarda yoktur. Tedaviye yanıt iyi olup oral L-karnitin tedavisi verilir (3, 88, 89).

2.4.5.1.4. Sekonder karnitin eksikliği:

- a. Organik asidüriler
- b. Yağ asidi oksidasyon defektleri
- c. Solunum zinciri transport bozuklukları
- d. Metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği
- e. Fankoni sendromu ve hemodiyaliz
- f. Üre döngüsü bozuklukları
- g. Düşük karnitin içerikli diyet ve malabsorbsiyon sendromları
- h. Valproik asit tedavisi

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, 15 Ocak 2011 ile 15 Ocak 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan servisine yatarak tedavi gören 124 prematür bebek alındı. Çalışma Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2011/01).

Bebeklerin gestasyonel yaşı annenin son adet tarihine ve yeni Ballard skorlama sistemine göre belirlendi.

Yenidoğan ünitesine kabul edilen olgulardan aşağıdaki kriterleri taşıyanlar çalışmaya dahil edildi.

1. Gestasyonel yaşı 28 ile 36 hafta arasında olması,
2. Bebeğin yaşının 6 saatin altında olması,
3. Annenin steroid almamış olması,
4. Sepsis, asfiksi, konjenital pnömoni, major konjenital anomali olmaması,
5. Diabetik anne bebeği olmaması,
6. Üçüncü ve yedinci günlerde enfeksiyon bulgusu olmaması, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmamış olması

Bu kriterleri sağlamayan ve ilk 7 gün içinde yaşamını kaybeden bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi ve Metabolizma Laboratuvarı işbirliği ile gerçekleştirildi.

Bebeklerin doğum şekli, doğum saati, ağırlıkları, gestasyonel yaşları, annelerin son adet tarihleri, gebelik boyunca ilaç kullanımı, hipertansiyon ve EMR açısından sorgulandı. Apgar skorları, cinsiyetleri, ikiz eşi ve intrauterin büyüme geriliği olup olmadığı kaydedildi.

Bebekler çalışma (1.ve 2. grup) ve kontrol grubu (3. ve 4. grup) olarak seçildi. Her iki grupta kendi içlerinde RDS olan ve olmayanlar şeklinde iki'ye ayrıldı. Gruplar randomize olarak belirlendi. Çalışma grubuna karnitin tedavisi (30 mg/kg/gün, 3 dozda) 7 gün süre ile verilirken, kontrol grubundaki hastalara karnitin tedavisi verilmedi. Ağızdan beslenen bebeklere karnitin suspansiyon verildi. Ağızdan beslenmeyenlere ise total parenteral nutrisyon sıvılarının içine intravenöz karnitin eklendi.

Birinci grup RDS olup karnitin tedavisi verilenler (n=30), 2.grup RDS olmayıp karnitin tedavisi verilenler (n=35), 3.grup RDS olup karnitin tedavisi verilmeyenler (n=31), 4.grup RDS olmayıp karnitin tedavisi verilmeyenler (n=28) olarak sınıflandırıldı. Bebekler gestasyonel yaşlarına göre 28–32 hafta arasındakiler 5. grup (n=57) ve 32–36 hafta arasındakiler 6. grup (n=67) olmak üzere sınıflandırıldı. Ayrıca 7. grup RDS olanların tamamını (Grup 1+3, n= 61) ve 8. grup RDS olmayanları (Grup 2+4, n= 63) içeriyordu.

RDS tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (59):

1. Doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde solunum sayısının dakikada 60'dan fazla olması,
2. İnleme, sternal, interkostal çekilmeler ve siyanoz varlığı,
3. Kan gazlarında hipoksi, hiperkarbi ve asidoz,
4. Akciğer grafilerinde havalanma azlığı, retikülogranüler görünüm, buzlu cam manzarası veya opasite ve hava bronkogramları.

Tüm bebekler hipoglisemi, PDA, pnömotoraks, intrakranial kanama, enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından takip edildi.

3.1. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Çalışmaya alınan tüm bebeklerden gelişlerinin ilk altı saati içinde ve 7. günlerinde son karnitin dozundan 12 saat sonra 2'şer ml venöz kan alındı. Kanlar 10 dakika bekletildikten sonra 3000/dk devirde santrifüj edilip plazmaları ayrılarak tüplere kondu ve çalışma gününe kadar -80 °C'de karanlıkta bekletildi.

3.2. SERBEST KARNİTİNİN ÇALIŞMA METODU (90)

Reaktiflerin hazırlanması

Reaktif I (starter solüsyonu): 160 mg'dır. -20 °C'de 2 gün stabildir. 1 ml reaktif E ile çözüldü.

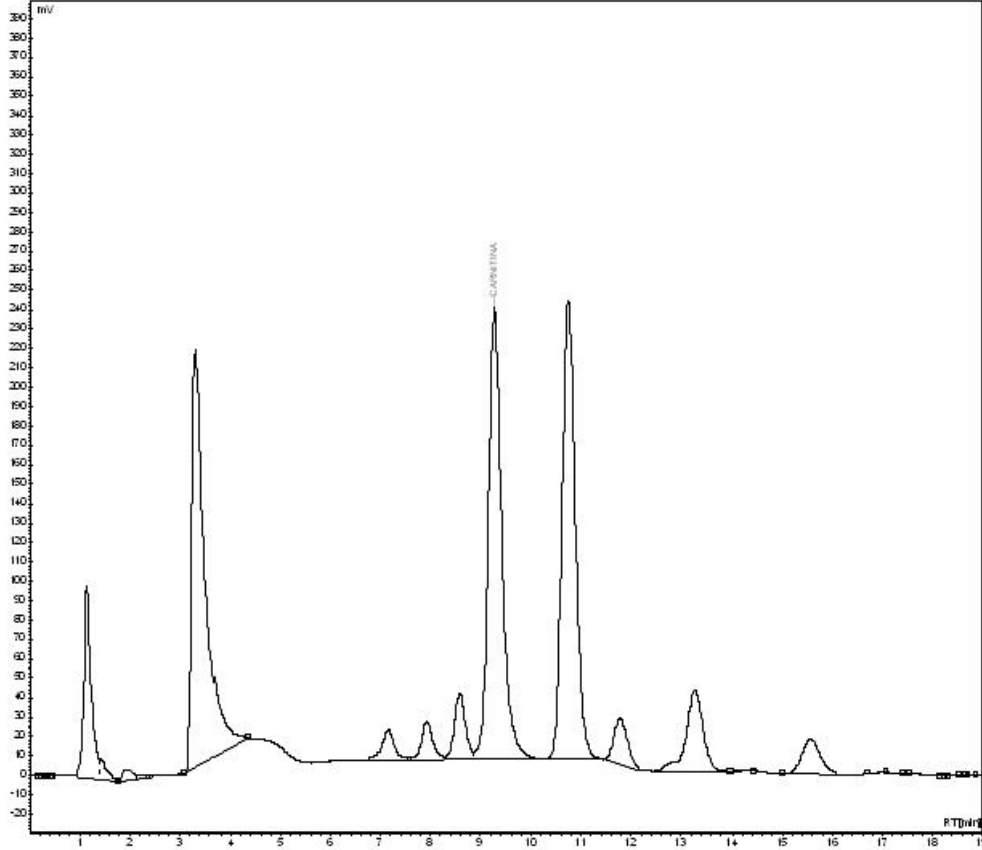
Kalibratör: Bir tübe; 900 µl su + 100 µl reaktif N konuldu.

Numune hazırlama; Numune hazırlanması esnasında hazır ticari kitler (Eureka reagents Z1303; Chiaravalle, ITALY) kullanıldı.

Bir ependorf tüpüne;

1. Basamak (çöktürme): 100 µl plazma (kontrol veya kalibratör) + 500 µl reaktif A ilave edildi. 10 sn vortekslendi.
2. Basamak (Derivatization): Temiz bir ependorf tüpü alındı. Sırası ile: 600 µl reaktif B, 200 µl supernatant (1. Basamaktan gelen), 100 µl reaktif H, 100 µl reaktif I karıştırılarak 30 dakika 40C'de inkübe edildi. Daha sonra soğutma işlemi başlatıldı.
3. Basamak (Dilüsyon): 200 µl reaktif L ilave edildi.
4. Basamak: (Ön kolon aktivasyonu):
1 ml reaktif C ilave edildi. Süzüntü atıldı. 1 ml reaktif D ilave edildi. Süzüntü atıldı. 1 ml reaktif E ilave edildi. Süzüntü atıldı. Bu işlemler sırasında kolonların kurumamasına dikkat edildi.
5. Basamak (Örneklerin kolondan geçirilmesi):
Üçüncü basamaktaki numunenin tamamı ön kolona ilave edildi. Süzüntü atıldı.
6. Basamak (Ön kolon yıkaması) Santrifüj kullanıldı. 1 ml reaktif F ilave edildi. Süzüntü atıldı. Kolonlar kurutuldu.
7. Basamak (Numunenin toplanması): Santrifüj kullanıldı. 1 ml reaktif G ilave edildi. Süzüntü toplandı. On saniye vortekslendi.
8. Basamak (Numune dilüsyonu): Yedinci basamakta elde edilen solüsyon 1/10 dilüe edildi (100 µl numune + 900 µl distile su). Hazırlanan numuneler son olarak 10 saniye vortekslendi. Hazırlanan numuneler HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) cihazına (Agilent 1100 Series; Waldbronn, Germany) yüklendi.

Cihaz parametreleri: Akış hızı; 1,2 ml/dk, dedektör dalga boyu; eksitasyon 248 nm, emisyon 418 nm, enjeksiyon volümü; 100 µl, çalışma süresi; 20 dakika, kalibratör; 100 nmol/ml idi. Plazma karnitin seviyesi referans aralıkları; 0–5 yaş için 20–32 nmol/ml olarak kabul edildi.



Şekil 2. HPLC cihazında görülen örnek plazma sebest karnitin piki (karnitin: 81 nmol/ml)

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler IBM SPSS 20. istatistik paket programında yapıldı. Sayısal değişkenlerin normalliğine Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Normal dağılan değişkenlerin yer aldığı karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi, Tukey çoklu karşılaştırma testi ve Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenlerin yer aldığı karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testinin exact yöntemi ile karşılaştırıldı. Tüm karşılaştırmalar için istatistiksel önemlilik değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 124 prematür bebeğin 55'i kız, 69'u erkek idi.

Her iki grubun (çalışma+kontrol) ortalama gestasyonel yaşı $31,8 \pm 2,1$ hafta olup, en az 28 hafta, en fazla 36 haftaydı. Karnitin verilen çalışma grubunun ortalama gestasyonel yaşı $31,9 \pm 2,1$ hafta olup, en az 28 hafta en fazla 36 hafta idi, karnitin verilmeyen kontrol grubunun ortalama gestasyonel yaşı $31,6 \pm 2,1$ olup, en az 28 hafta en fazla 36 hafta idi.

Her iki grubun (çalışma+kontrol) ortalama ağırlığı $1504,4 \pm 345,1$ gr olup, en az 980 gr en fazla 2450 gr'dı. Çalışma grubu'nun ortalama ağırlığı $1556,5 \pm 352,7$ gr olup, en az 980 gr en fazla 2450 gr idi. Kontrol grubunun ortalama ağırlığı $1447,1 \pm 329,9$ gr olup, en az 980 gr en fazla 2160 gr idi.

Çalışma grubu (grup 1, 2) ve kontrol grubu (grup 3, 4) serum karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında; birinci gün karnitin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Buna karşılık 7. gün serum karnitin düzeylerinin, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri

Günler	Gruplar				t	p
	n	Çalışma	n	Kontrol		
Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	65	24,1 $\pm$ 3,5	59	23,1 $\pm$ 3,4	1,6	> 0,05
Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$	65	14,8 $\pm$ 2,3	59	13,9 $\pm$ 2,2	2,1	< 0,05

Tüm gruplarda (1, 2, 3, 4) 1. ve 7. günlerdeki karnitin düzeyleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının tümünde karnitin düzeyleri 7. günde düşüş göstermiştir. Karnitin tedavisi verilen hastalarda (Grup 1 ve 2) karnitin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 3: Tüm grupların 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri

Günler	Gruplar			
	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=35)	Grup 3 (n=31)	Grup 4 (n=28)
Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	22,6 $\pm$ 3,1	25,5 $\pm$ 3,2	22,0 $\pm$ 3,7	24,3 $\pm$ 2,6
Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$	13,8 $\pm$ 2,2	15,7 $\pm$ 2,1	13,2 $\pm$ 2,3	14,7 $\pm$ 1,8

Çalışmamızda RDS olan 7. grupta (1. ve 3. gruplar) ve 8. grupta (2. ve 4. gruplar) 1. ve 7. günlerdeki karnitin seviyeleri Tablo 4’de gösterilmiştir. RDS olmayanlarda karnitin değerleri RDS’li olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Tablo 4: Yedinci ve sekizinci grupların 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri

Günler	Gruplar				t	p
	n	Grup 7	n	Grup 8		
Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	61	22,3 $\pm$ 3,4	63	25,0 $\pm$ 3,0	- 4,6	< 0,05
Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$	61	13,5 $\pm$ 2,2	63	15,2 $\pm$ 2,0	4,4	< 0,05

Bebeklerin karnitin tedavisi alma durumlarına bakılmaksızın gestasyonel yaşlarına göre (28–32 haftalık, 33–36 haftalık) 1. gün ve 7. gündeki karnitin seviyeleri karşılaştırıldı. 28–32 haftalık olan bebek (grup 5) sayısı 57 olup, 33–36 haftalık olan bebek (grup 6) sayısı 67 idi. İki grup karnitin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında grup 6’da karnitin

düzeylerinin grup 5'e oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Gestasyonel yaşı 28–32 hafta olan bebeklerle 33–36 hafta olan bebeklerin 1. ve 7. gün karnitin düzeylerinin karşılaştırılması

Günler	Gruplar				t	p
	n	Grup 5 (28–32 hafta)	n	Grup 6 (33–36 hafta)		
Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	57	25,8 $\pm$ 3,1	67	21,8 $\pm$ 2,6	7,5	< 0,05
Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$	57	15,4 $\pm$ 2,1	67	13,5 $\pm$ 2,1	4,8	< 0,05

Birinci gruptaki (RDS olup karnitin tedavisi verilen) bebeklerin gestasyonel yaşa göre (28–32 haftalık ve 33–36 haftalık) karnitin seviyeleri karşılaştırıldığında 1. gündeki karnitin seviyelerinin 7. gündeki karnitin seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Birinci gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin seviyelerinin karşılaştırılması

Gestasyonel Haftaya Göre Hasta Sayısı	Günler		t	p
	Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$		
28–32 hafta (n=13)	24,9 $\pm$ 2,6	15,3 $\pm$ 2,2	4,5	< 0,05
33–36 hafta (n=17)	20,8 $\pm$ 2,1	12,7 $\pm$ 1,6	3,7	< 0,05

İkinci gruptaki (RDS olmayıp karnitin tedavisi verilen) bebeklerin gestasyonel yaşa göre (28–32 haftalık ve 33–36 haftalık) karnitin seviyeleri karşılaştırıldığında 1. gündeki karnitin seviyelerinin 7. gündeki karnitin seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: İkinci gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin seviyelerinin karşılaştırılması

Gestasyonel Haftaya Göre Hasta Sayısı	Günler		t	p
	Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$		
28–32 hafta (n=14)	28,0 $\pm$ 3,0	16,7 $\pm$ 1,5	4,8	< 0,05
33–36 hafta (n=21)	23,8 $\pm$ 2,1	15,0 $\pm$ 2,1	2,5	< 0,05

Üçüncü gruptaki (RDS olup karnitin tedavisi verilmeyen) bebeklerin gestasyonel yaşa göre (28–32 haftalık ve 33–36 haftalık) karnitin seviyeleri karşılaştırıldığında 1. gündeki karnitin seviyelerinin 7. gündeki karnitin seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Üçüncü gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin seviyelerinin karşılaştırılması

Gestasyonel Haftaya Göre Hasta Sayısı	Günler		t	p
	Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$		
28–32 hafta (n=16)	24,4 $\pm$ 3,4	14,5 $\pm$ 2,0	5,1	< 0,05
33–36 hafta (n=15)	19,3 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 1,7	3,8	< 0,05

Dördüncü gruptaki (RDS olmayıp karnitin tedavisi verilmeyen) bebeklerin gestasyonel yaşa göre (28–32 haftalık ve 33–36 haftalık) karnitin seviyeleri karşılaştırıldığında 1. gündeki karnitin seviyelerinin 7. gündeki karnitin seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Dördüncü gruptaki hastaların gestasyonel yaşa göre 1. ve 7. gün karnitin seviyelerinin karşılaştırılması

Gestasyonel Haftaya Göre Hasta Sayısı	Günler		t	p
	Karnitin 1. gün $\mu\text{mol/L}$	Karnitin 7. gün $\mu\text{mol/L}$		
28–32 hafta (n=14)	25,8 $\pm$ 2,5	15,3 $\pm$ 2,1	3,7	< 0,05
33–36 hafta (n= 14)	22,8 $\pm$ 1,7	14,2 $\pm$ 1,4	1,5	> 0,05

Çalışma ve kontrol grupları tek grup olarak ele alındığında, 1. gün serum karnitin düzeyleri ile cinsiyet (kız+erkek) arasında ilişki bulunmazken ($p>0,05$), vücut ağırlığı ile arasında negatif ilişki, Apgar skoru arasında pozitif ilişki tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 10). Yani vücut ağırlığı azaldıkça ve Apgar yükseldikçe karnitin seviyeleri yükseliyordu.

Tablo 10: Birinci gün serum karnitin düzeylerinin, cinsiyet, Apgar skoru ve vücut ağırlığı ile ilişkisi

Parametreler	Karnitin 1.gün		
	N	R	p
Cinsiyet	124	0,11	$> 0,05$
Vücut ağırlığı	124	-0,51	$< 0,05$
Apgar skoru	124	0,26	$< 0,05$

Grup 1 (RDS olup karnitin tedavisi verilen)’deki bebeklerin sürfaktan alma sayısı $1,56 \pm 0,97$, grup 3 (RDS olup karnitin tedavisi verilmeyen)’deki bebeklerin sürfaktan alma sayısı $2,12 \pm 0,99$ olarak bulundu. Grup 1 ve grup 3, verilen sürfaktan tedavisi sayıları açısından karşılaştırıldığında; karnitin verilen grupta sürfaktan ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0,05$) (Tablo 11). Buna karşılık, grup 1 ile grup 3 teki hastaların 1. ve 7. gün karnitin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Grup 1 (RDS olup karnitin tedavisi verilen)’deki bebeklerin mekanik ventilatörde kalma süreleri $3,04 \pm 3,60$ gün, grup 3 (RDS olup karnitin tedavisi verilmeyen)’deki hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri $4,73 \pm 5,63$ gün olarak bulundu. Grup 1 ve grup 3’deki hastalar mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından karşılaştırıldığında; karnitin alan gruptaki hastaların ventilatörde kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Birinci ve üçüncü gruptaki hastaların surfaktan sayısı ve mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n= 30)	Grup 3 (n= 31)	p
Surfaktan sayısı	1,56± 0,97	2,12± 0,99	< 0,05
MV süresi	3,04± 3,6	4,73± 5,6	< 0,05

Grup 1’de 2 hastada, grup 3’de 4 hastada takipte bronkopulmoner displazi gelişti, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri ve karnitin düzeyleri Ek Tabloda verilmiştir.

5. TARTIŞMA

1900' lü yılların başından itibaren prematür infantların izlemi, yenidoğan takibinde ilgi odağı olmuştur. Medikal teknolojideki gelişmeler sayesinde, günümüzde, prematür bebeklerde mortalite ve morbiditede anlamlı düşüş kaydedilirken, takip edilen prematür bebeklerin gestasyonel yaşı çok erken haftalara kaymıştır.

Yaşayan prematür infantların sayısı arttıkça, prematür doğumların oranı ABD'deki tüm doğumların yaklaşık %12 sini oluşturacak şekilde, yılda yaklaşık 500 000 prematür doğuma ulaşmıştır (91). Prematür bebeklerin büyük çoğunluğu 34 ila 37. gestasyonel haftalar arasında doğmaktadır. Prematür doğumlardaki bu artış kısmen de daha ileri yaşlardaki kadınların çocuk sahibi olma isteğinin neden olduğu çoğul gebeliklerdeki artışla ilişkilendirilebilir. İleri yaşlardaki kadınların büyük kısmı, çoğu preterm doğumla sonuçlanacak olan çoğul gebeliklere neden olan, yardımcı üreme tekniklerini tercih etme eğilimindedir. İkiz doğumların yaklaşık olarak yarısı ve üçüzlerin hemen hemen tümü 37 haftadan önce doğar. Prematüritenin diğer nedenlerinden bazıları; servikal yetmezlik, plasental ve uterin anomaliler, travma, annenin ilerlemiş hastalığı, koryoamnionit ve subklinik enfeksiyonlardır (19-21). Preterm doğuma neden olan birçok sebep artık biliniyor olmasına rağmen, birçok doğumda prematür doğum etiyojisi halen aydınlatılamamıştır.

Preterm doğumun nedeni her zaman için açıklanamamasına rağmen, obstetrik ve neonatal bakımdaki medikal gelişmeler, ileri derecede prematür infantlar için bile büyük oranda yaşama şansı tanımıştır. Yirmi dört haftalık doğan bebeklerin yaklaşık olarak %40 ila %60 oranında sağkalım oranı mevcuttur (1). Ancak, ileri derece prematür infantların morbiditelerinde belirgin bir düşme sağlanamamıştır. Doğumdaki

gestasyonel yaş, bebeğin ileride fiziksel, gelişimsel ve/veya psikososyal sekel yaşama olasılığıyla ters orantılıdır.

Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, geleneksel olarak, neonatal ölüm riski açısından kuvvetli belirleyiciler olarak kullanılmaktadır. Artan gestasyonel yaşla birlikte sağkalım oranları yaklaşık olarak; 23 haftada %15, 24 haftada %56 ve 25 haftada %79 olacak şekilde artar. Yirmi dördüncü gestasyonel haftanın altında, doğum ağırlığı 750 gr dan düşük, 1. dakika apgarı 3'ün altında olan infantlarda sağkalım oranı %30 dur. Bu infantlar aynı zamanda nörolojik gelişme geriliği açısından da risk altındadır. Evre IV asfiksi, ağır grup B streptokok pnömonisi ve pulmoner hipoplazi gibi düşük doğum ağırlığına eşlik edebilen hastalıklar da olumsuz sonuçlara yol açar. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan bakımının da ilerlemesiyle daha küçük pretermier yaşatılmakta, prematür bebeklerin mortalitesi giderek azalmaktadır.

1500 ila 2500 gr arasında doğan bebekler %95 ve daha fazla sağkalım şansına sahip olmasına rağmen, bu kilolardaki bebekler halen belirgin şekilde yüksek mortaliteye sahiptir. Yoğun bakımda kalma süresinin uzun olması, VLBW infantların bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, nazokomiyal enfeksiyon gibi komplikasyonlardan dolayı ölüm riskini arttırır. Ek olarak, prematür bebeklerde büyüme geriliği, ani bebek ölümü sendromu, çocuk istismarı ve yetersiz anne-bebek ilişkisi daha yüksek insidansa sahiptir. Aynı zamanda, altta yatan hastalık veya immaturiteye bağlı zayıf kardiyorespiratuvar regülasyonla ilişkili biyolojik risk ve yoksulluğa bağlı sosyal risk de bu bebeklerin mortalite ve morbidite riskini arttırır (94).

Beslenme yetersizliği olan, kronik sekeli olan ve iyi takip edilmeyen VLBW infantlar çoğunlukla term infantları yakalayamazlar. Özellikle 500–750 gr doğan infantların %50' sinde entellektüel ve nörolojik bozukluk (körlük, sağırılık, mental retardasyon, serebral palsy) görülür. Özellikle 750 gr altında doğan infantlarda, ciddi intrakranial kanama, periventriküler lökomalazi, bronkopulmoner displazi, serebral atrofi, posthemorajik hidrosefali, IUGR ve düşük tiroksin seviyeleri görülmektedir. Prematüre ve IUGR olan infantlarda ileride, obesite, tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır (94).

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ortalama ağırlığı $1504,4 \pm 345,1$ gr olup, en az 980 gr en fazla 2450 gr'dı. Çalışma grubu'nun ortalama ağırlığı $1556,5 \pm 352,7$ gr olup,

en az 980 gr en fazla 2450 gr idi. Kontrol grubunun ortalama ağırlığı $1447,1 \pm 329,9$ gr olup, en az 980 gr en fazla 2160 gr idi.

Doğum ağırlığı düştükçe prematüriteye bağlı komplikasyonların görülme sıklığı artar. Prematür bebeklerde gelişim geriliğine bağlı en sık görülen komplikasyonlardan birisi de RDS dir. İnsidansı gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına bağlı olarak değişmekle birlikte, 28 hafta altındaki infantların %60–80 inde, 32–36 haftalıkların %15–30 unda ve nadiren term infantlarda görülür (94). Ünitimizde bu oran 2003 yılında % 38,8, 2008 yılında % 50,4 tür.(92, 93)

Çalışmamızdaki hastaların ortalama gestasyonel yaşı $31,8 \pm 2,1$ hafta olup, en az 28 hafta, en fazla 36 haftaydı. Karnitin verilen çalışma grubunun ortalama gestasyonel yaşı $31,9 \pm 2,1$ hafta olup, en az 28 hafta en fazla 36 hafta idi, karnitin verilmeyen kontrol grubunun ortalama gestasyonel yaşı $31,6 \pm 2,1$ olup, en az 28 hafta en fazla 36 hafta idi. RDS li grubun (1. ve3. gruplar) ortalama gestasyonel yaşı $31,7 \pm 2,2$, RDS olmayanların ortalama gestasyonel yaşı ise $31,8 \pm 2,0$ olarak tespit edilmiştir. Her iki grup gestasyonel yaş ve ağırlık yönünden benzerdi.

RDS gelişme riski, maternal diabet, erkek cinsiyet, sezaryenle doğum, indüklenmiş doğum, asfiksi, soğuk stresi ve daha önce etkilenmiş kardeş hikayesi varlığında artmaktadır (23, 94).

Surfaktan eksikliği (azalmış üretim ve sekresyonu) RDS nin en önemli nedenidir. Pulmoner surfaktan eksikliği durumunda fonksiyonel rezidüel kapasite düşer, alveoler yüzeylerin yüksek gerilimine bağlı olarak atelektazi gelişir. Surfaktanın ana yapı taşları dipalmitoil fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilgliserol, apoproteinler (surfaktan protenleri SP A,B,C,D) ve kolesteroldür. Gestasyonel yaşın artmasıyla birlikte Tip II alveoler hücreler içerisinde fosfolipidlerin sentez ve depolanması artar. Matur surfaktanın maksimum seviyeye çıkması yaklaşık 35. haftada gerçekleşir. Nadir olmakla birlikte genetik hastalıklar respiratuvar distrese neden olabilir. Surfaktan sentezi için normal pH, ısı ve kanlanma gereklidir. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi, hipovolemi, hipotansiyon ve soğuk stresi surfaktan sentezini baskılayabilir (94).

RDS gelişiminden korunmak için, sezaryenden kaçınmak, yüksek riskli gebelik ve doğumların iyi yönetimi ve akciğer gelişimini hızlandırıcı tedaviler gerekmektedir. Antenatal ve intrapartum monitorizasyon fetal asfiksi gelişim riskini azaltmaktadır. 24-

34 haftalık gestasyonlarda doğumdan 24 saat önce betametazon verilmesi, RDS de mortalite ve morbidite insidansını azaltmaktadır. Kortikosteroid tedavisi; preterm doğum riski olup, 1 hafta içinde doğum yapması beklenen tüm kadınlara önerilmektedir (94). Otuz ikinci haftaya kadar haftalık olarak verilen betametazon tedavisi neonatal mortalite riskini ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini azaltmaktadır (42, 95, 96).

Akciğerlerin olgunlaşmasını sağlayan diğer ajanlar TRH, T4 ve TSH dır. Bunlar fosfatidilkolin sentezini arttırmak suretiyle akciğer maturasyonunu sağlarlar (94)

Östrojen, testesteron, epidermal büyüme faktörü, B adrenerjik ajanlar ve PG E, cAMP yoluyla surfaktan yapımını arttıırırlar. Prolaktin, fibroblast pnömosit faktör ve insülin de aynı zaman da surfaktan sentezini arttıran faktörlerdir (28)

Uzun yıllardan beri RDS nin tedavisiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi tedaviye ve/veya korunmaya yönelik çok sayıda ajan denenmiş olmakla birlikte, bu maddelerden bir tanesi de karnitindir.

L-karnitin fetal maturasyon için gereklidir. Fetal dokuların enerji ihtiyacı karbonhidratların oksidatif metabolizması sonucu karşılanır. Bunun içinde karnitine ihtiyaç duyulur. Karnitin, glukozun aerobik katabolizmasında rol alan piruvat dehidrogenaz enzim aktivitesinin regülasyonunda rol alır (4).

Çalışmamızda; çalışma ve kontrol grupları tek grup olarak ele alındığında, 1. gün serum karnitin düzeyleri ile cinsiyet (kız+erkek) arasında ilişki bulunmazken ($p>0,05$), vücut ağırlığı ile arasında negatif ilişki, apgar skoru arasında pozitif ilişki tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 10). Ağırlıkça küçük prematürelde daha fazla surfaktan eksikliği nedeniyle karnitinin akciğerlerde surfaktan yapımında kullanılması sonucu azalmış olabileceği düşünülmektedir. Apgar skoru yüksek doğan bebeklerde ise solunumsal problemler de daha az olacaktır. Belki RDS ya da surfaktan eksikliği daha az görülecektir. Akciğerlerde surfaktan yapımı için daha az karnitin kullanılacak ve plazma karnitin değeri düşmeyip, apgarı düşük olan gruba göre yüksek kalacaktır diye düşünülebilir. Bu düşüncemizi daha önce yapılan çalışmaların sonuçları da desteklemektedir (11, 12).

Pulmoner surfaktan üretimi, fetal akciğer gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Karnitin pulmoner surfaktan üretimini artırmada ve akciğer maturasyonunu sağlamadaki etkisinin ratlarda ve insanlarda preterm doğum riski olan kadınlara fetal

akciğer gelişimini sağlamak için sıkça verilen bethamethasone göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (6). L-karnitin pulmoner surfaktan üretimini hangi mekanizma ile uyardığı tam olarak bilinmemektedir. Karnitin insan hücrelerindeki fosfolipid yağ asidi döngüsünde rol aldığı düşünülecek olursa, akciğer matürasyonu membran fosfolipidlerini tamir ederek sağladığı düşünülebilir (4).

Lohninger ve ark. (7) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada gebe ratlara betametazon+L-Karnitin kombinasyonu vermiş ve fetal akciğerlerde dipalmitoil fosfatidil kolin düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir.

Benzer şekilde, Kurz ve ark. (10) betametazon tedavisine eklenen L-karnitin tedavisinin prematür yenidoğanlarda RDS insidansı ve mortalitede anlamlı bir düşüşe yol açtığını göstermişlerdir.

Salzer ve ark. (9) yaptığı çalışmada antenatal betametazon-karnitin kombinasyonu uygulanan hastalarda amnion sıvısında surfaktan içeriğinde belirgin artış olduğunu göstermişlerdir.

Buna karşılık, Czeszynska ve ark. (8) gebelik süresince verilen karnitin desteğinin fetal tavşan akciğerlerinde biyokimyasal ve morfolojik maturasyonu hızlandırdığını gösterdi. Ancak bu çalışmada karnitin betametazon kombinasyonunun tek başına karnitin tedavisine üstünlüğü olmadığı belirtildi.

Yapılan başka bir çalışmada, Klapetko ve ark. (97) akciğer transplantasyonu uygulanmış köpeklerde L-karnitin takviyesinin alveoler tip II hücreleri üzerindeki iskemik etkiyi ortadan kaldırıp, pulmoner surfaktan sentezini arttırarak pulmoner fonksiyonlarda iyileşmeye yol açtığını göstermiştir.

Arduini A ve ark. (98) gebelik süresince devam eden karnitin düzeyi düşüklüğü ve karaciğerdeki L-Karnitin yolağının immaturitesinin RDS patogenezinin önemli bir nedeni olabileceği görüşünü ileri sürmüştür. Zaten yeterli intrasellüler L-karnitin düzeyine bağlı bir reaksiyon olan uzun zincirli L-karnitin sentezinin ve fonksiyonel ekstramitokondrial malonil CoA sensitif CPT yeterli surfaktan üretimi için gerekli olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda, çalışma grubunun 1. gün karnitin düzeyi $24,1 \pm 3,5$ iken kontrol grubunda bu değer $23,1 \pm 3,4$ olarak ölçüldü. Aynı hastaların 7. gün karnitin düzeyleri ise çalışma grubunda $14,8 \pm 2,3$ iken kontrol grubunda $13,9 \pm 2,2$ idi (Tablo 2).

Birinci grubun (RDS olup karnitin tedavisi alanlar) 1. gün karnitin seviyesi $22,6 \pm 3,1$, üçüncü grubun (RDS olup karnitin tedavisi almayanlar) 1. gün karnitin seviyesi $22,0 \pm 3,7$ olarak ölçüldü. Birinci grubun 7. gündeki karnitin seviyesi $13,8 \pm 2,2$, üçüncü grubun 7. gündeki karnitin seviyesi $13,2 \pm 2,3$ idi (Tablo 3). Birinci gruptaki karnitin tedavisi alan hastaların grup 3'teki hastalara oranla daha az surfaktan ihtiyacı ve daha kısa süre mekanik ventilatör desteği olmasına rağmen, 7. gün serum karnitin düzeyinde artış görülmemesi verilen karnitinin surfaktan sentezi ve kas kontraktilitesini sağlamak amacıyla tüketildiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda RDS olan 7. grupta (1. ve 3. gruplar) 1. gün karnitin seviyesi $22,3 \pm 3,4$, RDS olmayan 8. grupta (2. ve 4. gruplar) karnitin seviyesi $25,0 \pm 3,0$ olarak ölçüldü. İki grup karşılaştırıldığında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 4). Birinci ve ikinci gruplara karnitin tedavisi verildiği için 7. gündeki karnitin seviyelerinin karşılaştırılmasının anlamlı olmayacağı düşünüldü.

Seliger G ve ark. (99) yaptıkları çalışmada RDS olan ve RDS olmayan yenidoğanların karnitin seviyeleri arasında belirgin bir fark olmadığını ileri sürdü.

Öztürk ve ark. (11) yaptığı çalışmada RDS li hastaların serbest karnitin düzeylerini yaşamın 1. gününde RDS si olmayanlardan düşük ancak istatistiksel olarak anlamsız, 3. ve 7. gün düzeylerini ise istatistiksel olarak da anlamlı şekilde düşük olarak bildirdi.

Korkmaz ve ark. (12) maternal karnitin seviyeleri yeterli düzeyde olmasına rağmen, RDS gelişen prematür bebeklerde serum karnitin düzeylerinin gelişmeyenlere göre belirgin düşük olduğunu gösterdi. Çalışmamızda RDS gelişen hastaların 7. gün karnitin düzeyi düşüklüğü bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Crill CM ve ark. (100) gestasyonel yaşı 32 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gr ın altında olan bebekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada yaşamın ilk dört haftası boyunca serum karnitin düzeyinin, diyetle karnitin ilave edilmediği sürece, referans sınırlar altında seyrettiğini gösterdi.

Shenai JP ve ark. (101) preterm infantlarda yüksek serum karnitin düzeylerinin artmış translasental geçiş veya azalmış doku alımı ile ilişkili olabileceğini ve doğumdan sonra materno-plasental birimden karnitin geçişinin kesilmesiyle immatur yenidoğanlarda karnitin eksikliğinin ortaya çıkabileceğini gösterdi.

Meyburg J ve ark. (102) ileri immatur preterm infantlarda postnatal karnitin düzeylerinin term infantlardan daha yüksek olduğunu, ancak 28. gün civarında daha düşük hale geldiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda 28-32. gestasyonel haftalardaki bebeklerin 1. gün serbest karnitin düzeyleri 25.8 ± 3.1 , 32-36. gestasyon haftasındaki bebeklerde ise 1. gün karnitin düzeyleri 21.8 ± 2.6 olarak saptadık (Tablo 5).

Benzer şekilde Giannacopolou ve ark. (103) gestasyon haftası ve doğum ağırlığıyla serum total ve serbest karnitin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu gösterdi. Başka bir çalışmada 33-36. gestasyonel haftadaki bebeklerin karnitin düzeylerinin daha ileri gebelik haftasındakilerden daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir.

Aksine Öztürk ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada gestasyonel yaşla serum karnitin düzeyleri arasında fark saptanmamıştı.

Crill CM ve ark. (100) yaptığı çalışmada karnitin desteği alan ve almayan gruplar arasında bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit gelişme riski açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu iki grupta mekanik ventilasyon ihtiyacı, ventilatörde kalma süresi, reentübasyon ihtiyacı, kafein desteği ihtiyacı ve apne oranlarında da belirgin bir fark olmadığı ileri sürüldü.

Yaptığımız çalışmada grup 1 (RDS olup karnitin tedavisi verilen)'deki hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri $3,04 \pm 3,60$; grup 3 (RDS olup karnitin tedavisi verilmeyen)'deki hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri $4,73 \pm 5,63$ olarak bulundu. Grup 1 ve grup 3'deki hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından karşılaştırıldığında; karnitin alan grubun mekanik ventilatörde kalma süresi karnitin almayanlara oranla anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 11).

Crill CM ve ark. (100) yaptığı çalışmada ventilatörde kalma süresinin değişmediğini ileri sürmüştü. Aksine, çalışmamızda ventilatörde kalış süresi kısalmış bulundu. Bu bulgunun yenidoğan yoğun bakım servisinde yatan hastalarda daha az süre ventilatörde kalma ve ventilatör ilişkili pnömoni gibi önemli komplikasyonlardan korunma açısından önemli olacağını düşünüyoruz.

Grup 1 (RDS olup karnitin tedavisi verilen)'deki sürfaktan alma sayısı $1,56 \pm 0,97$, grup 3 (RDS olup karnitin tedavisi verilmeyen)'deki sürfaktan alma sayısı $2,12 \pm 0,99$ olarak bulundu. Grup 1 ve grup 3 verilen sürfaktan tedavisi sayıları açısından

karşılaştırıldığında; karnitin verilen grupta sürfaktan ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0,05$) (Tablo 11). Burada karnitinin sürfaktan sentezi üzerine etkisinin yanında, özellikle diafragma kontraktilesini arttırıcı etki ile solunum işine pozitif katkı yapmasının rol oynayacağı söylenebilir (13). Daha az sürfaktan uygulanması, sürfaktan komplikasyonlarından bebeği kurtarması yanında ciddi anlamda ekonomik katkı sağlamaktadır.

Grup 1’de 2 hastada, grup 3’de 4 hastada takipte bronkopulmoner displazi gelişti, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Bunun nedeninin hasta sayısındaki düşüklük olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın sonucunda, prematür bebeklerin en önemli sorunlarından olan ve temelde sürfaktan eksikliği nedeniyle oluşan RDS’nin tedavisinde, sürfaktan üretimini arttırdığı bilinen karnitin bu bebeklerin erken dönem takiplerinde kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda RDS’li prematür bebeklerde RDS olmayanlara göre daha düşük karnitin düzeyleri bulunmuş, daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Gestasyonel yaş ne kadar düşükse serum karnitin düzeyi o kadar yüksek bulunmuştur.

Yine çalışmamızda, doğumdan itibaren L-karnitin verilen bebeklerde daha az sürfaktan ihtiyacı ve daha kısa süre ventilatörde kalma süreleri tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

L-karnitin tedavisi ile serum karnitin düzeyleri karnitin verilmeyenlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Bunlara göre RDS’li prematüre bebeklere doğumdan itibaren L-karnitin verilmesi serum karnitin seviyesini arttırmakta, bebeklerde daha az sürfaktan ve daha kısa süre ventilatör tedavisi ihtiyacı gibi olumlu etkilere neden olmaktadır. Bu yüzden preterm infantlara RDS’nin tedavisi ve profilaksisi için doğumdan itibaren L-karnitin tedavisi verilebileceği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Prematür yenidoğanlarda RDS'nin karnitin düzeyleriyle ilişkisini ve L-karnitin tedavisinin RDS gelişimi ve seyri üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapmış olduğumuz çalışmada şu sonuçlar elde edildi:

1. Doğumdan itibaren L-karnitin tedavisi verilen bebeklerde surfaktan ihtiyacı daha az olarak bulundu.
2. L-karnitin verilen grupta mekanik ventilatörde kalma süreleri belirgin düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
3. L-karnitin alan grupta bronkopulmoner displazi gelişme oranı daha düşük olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Çalışma ve kontrol gruplarında 1. gün karnitin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.
5. Birinci gün serum karnitin düzeyleriyle cinsiyet arasında ilişki saptanmadı.
6. Birinci gün serum karnitin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı.
7. Birinci gün serum karnitin düzeyleriyle apgar skorları arasında pozitif korelasyon tespit edildi, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı.
8. RDS'li prematür bebeklerde RDS olmayanlara göre daha düşük karnitin düzeyleri bulunmuş, daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Gestasyonel yaş ne kadar düşükse serum karnitin düzeyi o kadar yüksek bulundu.

9. Karnitin verilen ve verilmeyen gruplarda karnitin düzeylerinin 1. günden 7. güne kadar sürekli düştüğü izlendi, fakat 7. gündeki karnitin düzeyi karnitin verilen grupta anlamlı ölçüde yüksekti.

KAYNAKLAR

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al. Very low birthweight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* [serial online] 2001. Available from: URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/107/e1.full.html>.
2. Phelan JP. Prevention of prematurity. *Clin Perinatol* 1992; 19: 275-81.
3. Bremer J. Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-49.
4. Arenas J, Rubio JC, Martin MA, Campos Y. Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. *Early Hum Dev* 1998; 53: 43-50.
5. Warshaw JB, Curry E. Comparison of serum carnitine and ketone body concentration in breast- and in formula-fed newborn infants. *J Pediatr* 1980; 97: 122-25.
6. Lohninger A, Bock P, Dadak C et al. Effect of carnitine on foetal rat lung dipalmitoyl phosphatidylcholine content and lung morphology. *Carnitine and lung surfactant. Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 313-8.
7. Lohninger A, Krieglsteiner HP, Hajos F et al. Effects of prenatal treatment with betamethasone, L-carnitine, or betamethasone-L-carnitine combinations on the phosphatidylcholine content and composition of the foetal and maternal rat lung. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1996; 34: 387-91
8. Czeszyńska MB. Evaluation of fetal lung maturation in rabbits after giving carnitine and carnitine with betamethasone to pregnant rabbits. *Ann Acad Med Stetin.* 1993; 39: 185-205.
9. Salzer H, Husslein P, Lohninger A et al. 1st report: Alternatives to cortisone therapy, 1st clinical experiences with a carnitine-betamethasone combination for the stimulation of the fetal lung maturity. *Wien Klin Wochensche* 1983; 95: 724-8.
10. Kurz C, Arbeiter K, Obermair A et al. L-carnitine-betamethasone combination therapy versus betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993; 197: 215-9.

11. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E et al. Free carnitine levels in respiratory distress syndrome during the first week of life. *Am J Perinatol* 2006; 23: 445–50.
12. Korkmaz A, Tekinalp G, Coskun T et al. Plasma carnitine levels in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics International* 2005; 47: 49–52
13. Hesham AD. Beneficial effect of L-carnitine on the neuromuscular performance in diabetic rats. *Men Med J* 2010; 2: 159–74
14. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*. 2011; 60: 1–70.
15. Budin P. *The Nursling*. Caxton Press, London, 1907. (28 nolu referanstan alınmıştır.)
16. Hess JH, Mohr GJ, Bartelme PF. *The phsyscal and mental growth of prematurely born children*. Univercity of Chicago Press, Chicago, 1934. (28 nolu referanstan alınmıştır.)
17. Raju TN, Higgins RD, Stark AR et al. 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: 1207-14.
18. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
19. Raju TNK, Signore C. Prematüriy: Causes and Prevention. In: Gleason CA, Devaskar SU (eds), *Avery's diseases of the newborn (9th ed)* Elseiver Saunders Press, Philadelphia 2012, pp. 140–45.
20. Romera R, Espinoza J, Chaiworapongsa T et al. Infection and prematüriy and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7: 259–74.
21. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics and preterm delivery. *Semin Perinatol* 2001; 25: 295–309.
22. Behrman RE, Butler AS: *Preterm birth, causes, consequences, and prevention*. The National Academies Press, Washington DC, 2007.

23. Hislop AA. Fetal and postnatal anatomical lung development. In: Greenough A, Milner AD (eds), Neonatal respiratory disorders (2nd ed) Arnold Press, London 2003, pp. 247-51.
24. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol.* 1947; 53: 996-1007. (23 nolu referanstan alınmıştır.)
25. Mason RJ, Voelker DR. Regulatory mechanisms of surfactant secretion. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1408: 226-40.
26. Rooney SA. Regulation of surfactant secretion. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001; 129: 233-43.
27. Ikegami M, Jobe AH. Surfactant metabolism. *Seminars in Perinatology.* 1993; 17: 233-40.
28. Rennie J M. Robertson's textbook of neonatology (4th ed). Elsevier Press, Philadelphia 2005.
29. Weaver T E. Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408: 173-9.
30. Chang R, Nir S, Poulain FR. Analysis of binding and destabilisation of phospholipid membranes by surfactant apoprotein B. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1371: 254-64.
31. Friedrich W, Schmalisch G, Stevens PA et al. Surfactant protein SP-B counteracts inhibition of pulmonary surfactant by serum proteins. *Eur J Med Res* 2000; 5: 277-82.
32. Beers MF, Hamvas A, Moxley MA et al. Pulmonary surfactant metabolism in infants lacking surfactant B. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 380-91.
33. Andersen C, Ramsay JA, Nogee LM et al. Recurrent familial neonatal deaths: hereditary surfactant protein B deficiency. *Am J Perinatol* 2000; 17: 219-24.
34. Kraemer A, Winergalen A, Sieber M et al. Distribution of surfactan associated protein C within a lung surfactant model film investigated by near field optical microscopy. *Biophys J* 2000; 78: 458-65.

35. Noguee LM, Wert SE, Profitt SA et al. Allelic heterogeneity in hereditary SP-B deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 973-81.
36. Mori K, Kurihara N, Hayashida S et al. The intrauterine expression of surfactant protein D in terminal airways of human fetuses compared with surfactant protein A. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 431-4.
37. Kuan S F, Rust K, Crouch E. Interactions of surfactant protein D with bacterial polysaccharides. Surfactant protein D is an *Escherichia coli*-binding protein in bronchoalveolar lavage. *J Clin Invest* 1992; 90: 97-106.
38. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-23. (23 nolu referanstan alınmıştır).
39. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-9.
40. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji (2.Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007.
41. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD et al. Tracheal lavage and plasma fibrinogen: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 108: 601-6.
42. Yurdakök M, Tunçbilek E, Kınık E ve ark. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı* 1991; 299-370.
43. Dimitriou G, Greenough A. Measurement of lung volume and optimal oxygenation during high frequency oscillation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: 180-3.
44. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med*. 1993; 328: 861-8.
45. Corcoran JD, Sheehan O, O'Hare MMT et al. Tracheal aspirate surfactant protein a following treatment with curosurf. *Cardiopul Pathophys* 1995; 5, 245-8.
46. Farber S, Sweet L K. Amniotic sac contents in the lungs of infants. *Am J Dis Child* 1931; 42: 1372-83. (23 nolu referanstan alınmıştır).

47. Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M et al. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. *Biol Neonate* 1998; 74: 7-15.
48. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean section. *BJOG* 1995; 102: 101-6.
49. Madar J, Richmond S, Hey E. Surfactant deficient respiratory distress after elective delivery at 'term'. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1244-8.
50. Hamvas A, Nogee LM, de Mello DE et al. Pathophysiology and treatment of surfactant protein B deficiency. *Biol Neonate* 1995; 67: 18-31.
51. Cole FS, Hamvas A, Rubenstein P et al. Population based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000; 105: 538-41.
52. Hacking D, Watkins A, Fraser S et al. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child* 2001; 84: 117-21.
53. Tubman TRJ, Rollins MD, Patterson CC et al. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1990; 66: 52-4.
54. Ley D, Wide-Svensson D, Lindroth M et al. respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1090-6.
55. Wood N S, Marlow N, Costeloe K et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343: 378-84.
56. Kavvadia V, Greenough A, Dimitrou G et al. Influence of ethnic origin on respiratory distress in very premature infants. *Arch Dis Child* 1998; 78: 25-8.
57. Crowley P. Antenatal corticosteroids-current thinking. *BJOG* 2003; 20: 77-8
58. Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. *J Pediatr* 1960; 57: 905-921. (23 nolu refranstan alınmıştır).
59. Walther F, Taeusch HW. New approaches to surfactant therapy. *Neonatal Respiratory Disease* 1991; 1: 1-12.

60. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA et al. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995; 95: 845-50.
61. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK et al. Respiratory disease in very low birthweight infants after prenatal thyrotropin releasing hormone and glucocorticoids. *Lancet* 1992; 339: 510-15.
62. Actobat Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin releasing hormone for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995; 345: 877-82.
63. Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR et al. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin releasing hormone: adverse effects at 12 month follow up. *Pediatrics* 1997; 99: 311-7.
64. Sweet DG, Halliday HL. Current perspectives on the drug treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Drugs* 1999; 1: 19-30.
65. McCord FB, Curstedt T, Halliday HL et al. Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63: 10-6.
66. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-68.
67. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H et al. Delivery room management of extremely low birthweight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; 103: 961-67.
68. Morley CJ. Continuous distending pressure. *Arch Dis Child* 1999; 81: 152-56.
69. Curley AE, Halliday HL. The present status of exogenous surfactant for the newborn. *Early Hum Dev* 2001; 61: 67-83.
70. Robertson B, Halliday H. Principles of surfactant replacement. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408: 346-61.
71. Egberts J, Brand R, Walther H et al. Mortality, severe respiratory distress syndrome and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant curosurf. *Pediatrics* 1997; 100: 4.

72. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103: 24.
73. Donald H C, Roser P, Chiriboga C. Neonatal Blood Carnitine Concentrations: Normative Data by Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Ped Res* 2003; 53: 823–9.
74. Gulewitch VS, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2.Mitteilung über das Carnitin. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem.* 1905; 45: 326–30.
75. Fraenkel G, Friedmann S. Carnitine, In: Harris RS, Marrian GF, Thilmann KV. (eds), *Vitamins and hormones* Academic Press, London 1957, pp. 73–118.
76. Harmeyer J. The physiological role of L-carnitine. *Lohninger Information* 2002; 27: 1.
77. Fritz IB. The effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955; 34: 367–85. (76 nolu referanstan alınmıştır).
78. Engel AO, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy, - a new syndrome. *Science* 1973; 179: 899–902.
79. Coşkun T. Karnitinin klinik önemi ve uygulamaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1996; 27: 68–71
80. Guzman M, Gelen MJH. Short term regulation of carnitine palmitoyltransferase activity in isolated rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 151: 781–7.
81. Frischman WH. *Cardiovascular pharmacotherapeutic* (2nd ed). Mc Graw Hill Press, New York 1997.
82. Paulson DJ. Carnitine deficiency induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 33–41.
83. Novak M. Carnitine in perinatal metabolism of lipids, In: Ferrari R, DiMauro S, Sherwood G (eds), *L-carnitine and its Role in Medicine: From Function to Therapy* (2nd ed) Academic Press, London and New York 1992, pp. 104–12.

84. Di Donato S. Disorders of lipid metabolism affecting skeletal muscle: Carnitine deficiency syndromes, defects in the catabolic pathway, and Chanarin disease, In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds), *Myology* (2nd ed) McGraw Hill Press, New York 1994, pp. 1587–609.
85. Koizumi A, Nozaki J, Ohura T et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genetics* 1999; 8: 2247–54.
86. Bieber LL. Carnitine. *Ann Rev Biochem* 1998; 57: 261–83
87. Ifolla AK, Roe CR. Systemic carnitine deficiency in premature infants: Results of a randomized trial of treatment. *J Pediatr* 1998; 2: 34–42.
88. DiDonato S, Garavaglia B, Rimoldi M, Carrara F. Clinical and biomedical phenotypes of carnitine deficiencies In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (eds.), *L-Carnitine and its role in medicine: From function to therapy* Academic Press, London 1992, pp. 81-98.
89. El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (eds), *GeneReviews* (online). Seattle, University of Washington; 1993 available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>
90. Cao Q, Ren S, Park MJ et al. Determination of highly soluble L-carnitine in biological samples by reverse phase high performance liquid chromatography with fluorescent derivatization. *Arch Pharm Res* 2007; 30: 1041-6.
91. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM et al. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 2005; 115: 619–34
92. Uğraş R. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı yenidoğan ünitesi beş yıllık premature bebek morbidite ve mortalitesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi 2003.
93. Çelik E. Yenidoğan ünitesinde beş yıllık dönemde (1 ocak 2003-31 aralık 2007) prematür bebek morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi ve önceki beş yıllık

dönem ile bulguların karşılaştırılması. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi 2010.

94. Stoll BJ, Chapman IA. The high risk infant. In: Kliegman RM Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), Nelson textbook of pediatrics (18th ed) Saunders Elsevier Press, Philadelphia 2007, pp. 698–711.
95. Dağoğlu T. Surfactan sistemi. In: Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N (eds) Neonatoloji. Nobel yayınları, Ankara 2000, ss. 259–67.
96. Sarıcı SÜ, Ünal Ş, Yurdakök M. Antenatal kortikosteroid uygulamalarının fetal ve neonatal etkileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 275–83.
97. Klapetko W, Lohninger A, Wisser W et al. Pulmonary surfactant in bronchoalveolar lavage after canine lung transplantation: effect of L-carnitine application. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 1048–58.
98. Arduini A, Zibellini G, Ferrari L et al. Participation of carnitine palmitoyltransferase in the synthesis of dipalmitoylphosphatidylcholine in rat alveolar type II cells. Mol Cell Biochem 2001; 218: 81–6.
99. Seliger G, Kantelhardt E, Van Der Wal C et al. L-carnitine level in neonates- a large, retrospective analysis. Arch Perinat Med 2007; 13: 17–20.
100. Crill CM, Storm MC, Christensen ML et al. Carnitine supplementation in premature neonates: Effect on plasma and red blood cell total carnitine concentrations, nutrition parameters and morbidity. Clin Nutr 2006; 25: 886–96.
101. Shenai JP, Borum PR, Mohan P et al. Carnitine status at birth of newborn infants of varying gestation. Pediatr Res 1983; 17: 579–82.
102. Meyburg J, Schulze A, Kohlmüller D et al. Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life. Pediatric Res 2002; 52: 720–3.
103. Giannocopoulou C, Evangelidou A, Matalliotakis I et al. Effect of gestation age and birth weight in the concentration of carnitine in the umbilical plasma. Clin Exp Obstet Gynecol 1998; 25: 42–5.

EK TABLO

Hastaların Demografik Verileri Ve Karnitin Düzeyleri

Vaka No	Dosya No	GY	DA	Cins	Apgar 1./5. dk	RDS	Karnitin tedavisi	Karnitin 1.gün	Karnitin 7. gün	MV giriş/süre	Surfaktan	BPD	Maternal hastalık
1	1998870	32	1610	E	6/8	-	+	27,3	19,7	-	-	-	Preeklamps
2	2010836	32	1700	E	6/8	-	-	29,7	16,5	-	-	-	EMR
3	2010834	32	1680	E	7/9	-	+	23,2	16,2	-	-	-	EMR
4	1937986	31+6	1720	K	5/8	-	-	24,5	14,2	-	-	-	Hipotiroidi
5	1927606	33	1600	K	4/7	-	-	27,8	12,4	-	-	-	-
6	2010838	32+3	2050	K	6/8	-	+	30,3	15,7	-	-	-	EMR
7	1879038	34+2	1370	E	8/10	+	+	35,6	18,7	2 gün	1	-	-
8	1958700	35+4	2300	E	8/10	-	+	31,5	20,5	-	-	-	Preeklamps, EMR
9	2011245	33+3	2260	E	8/9	-	-	23,7	12,1	-	-	-	-
10	1926397	36	2410	E	7/10	-	-	19,4	11,7	-	-	-	-
11	2006615	34	1800	K	5/9	-	-	22,6	16,5	-	-	-	-
12	1945553	34	2250	E	6/7	-	-	25,6	11,9	-	-	-	Kr. HT
13	2021806	34	2020	E	6/8	-	+	27,5	19,4	-	-	-	-
14	2021807	34	2100	K	5/9	-	-	23,6	14,5	-	-	-	-
15	1953036	31	1600	E	6/10	-	-	25,7	12,8	-	-	-	Preeklamps
16	2006614	34	1650	K	5/9	-	+	25,4	17,4	-	-	-	-
17	1955710	31	1690	E	5/7	-	+	23,6	16,3	-	-	-	-
19	2000667	34	2040	K	7/9	-	+	26,4	15,6	-	-	-	EMR
20	2000668	34	2190	K	7/9	-	-	22,7	12,6	-	-	-	EMR
21	2001417	31+4	1300	K	6/8	+	-	18,2	13,6	3 gün	2	-	Preeklamps
22	1879063	35	1940	E	8/10	-	+	25,3	14,7	-	-	-	Preeklamps
23	1945448	35	1460	E	6/8	-	-	26,8	16,7	-	-	-	Kr. HT
24	2000642	33+4	2300	K	7/9	-	+	24,7	16,4	-	-	-	EMR
25	1995549	28+6	1290	K	6/9	+	-	17,3	11,4	2 gün	1	-	Kr. HT
26	2011240	32	1500	K	6/8	-	+	30,7	13,5	-	-	-	HELLP
27	1937920	30	1430	E	4/10	+	-	21,3	14,4	2 gün	2	-	Strok sekeli
28	1937921	30	1460	E	4/8	-	+	26,3	17,4	-	-	-	-
29	1873457	34	1800	E	5/7	-	-	23,7	15,7	-	-	-	-

Vaka No	Dosya No	GY	DA	Cins	Apgar 1./5. dk	RDS	Karnitin tedavisi	Karnitin 1.gün	Karnitin 7. gün	MV giriş/süre	Surfaktan	BPD	Maternal hastalık
30	1938340	30	1290	K	9/10	+	-	25,3	16,3	4 gün	2	-	-
31	2001458	33	2350	E	6/8	-	+	22,7	14,8	-	-	-	-
32	2001459	33	2350	E	7/9	-	+	27,8	16,2	-	-	-	-
33	1875835	35+4	2160	K	6/9	-	-	26,8	12,9	-	-	-	-
34	1958954	31+6	1460	K	4/8	+	-	21,3	12,8	2 gün	1	-	HELLP
35	1952869	32	1530	K	9/10	-	+	23,5	13,4	-	-	-	-
36	2021398	32	1810	K	7/9	-	+	21,6	12,8	-	-	-	-
37	1875834	35+4	2310	E	7/10	-	-	22,6	14,6	-	-	-	-
38	2011239	35	1980	K	6/9	-	+	23,7	14,5	-	-	-	HELLP
39	1975472	35+3	1720	K	7/9	-	-	23,7	18,9	-	-	-	-
40	1944168	33	1710	E	10/10	-	+	24,7	17,6	-	-	-	-
41	1944169	33	1890	K	4/8	-	+	21,5	13,7	-	-	-	-
42	1944170	33	1400	E	4/8	-	+	23,7	14,5	-	-	-	-
43	1951304	33	1080	E	8/10	+	-	17,6	11,5	7 gün	2	-	-
44	1959953	31+6	1560	K	5/8	-	+	27,6	15,6	-	-	-	HELLP
45	1944184	35	1230	K	4/6	+	+	22,6	13,5	3 gün	2	-	-
46	1945056	33	1600	K	6/8	-	-	24,9	16,7	-	-	-	-
47	1713155	33+3	1600	K	7/9	-	-	28,9	17,3	-	-	-	-
48	1986813	28	1000	E	3/5	+	+	25,2	14,3	5	1	-	-
49	1938340	30	1640	K	9/10	-	+	24,7	13,6	-	-	-	EMR
50	1872552	36	2350	K	8/10	-	+	27,6	14,7	-	-	-	-
51	1981565	28	1100	E	3/5	+	-	28,4	16,7	19	2	+	-
52	1955088	34	1800	K	6/9	-	+	24,8	15,7	-	-	-	EMR
53	2032028	36	2200	K	7/8	-	+	24,2	13,6	-	-	-	-
54	2031882	35+6	2450	E	6/8	-	-	27,9	16,8	-	-	-	-
55	2031081	29	1980	E	5/8	-	+	25,3	15,6	-	-	-	-
56	2020806	30	1510	E	6/8	+	-	25,4	15,7	2 gün	2	-	Kr. HT
57	1986887	30	1740	K	6/8	-	+	21,8	13,1	-	-	-	-
58	2032028	36	2400	K	6/9	-	+	19,8	14,7	-	-	-	-
59	2013689	35+3	2000	K	6/8	-	-	23,6	14,2	-	-	-	Preeklampsi
60	1926353	36	1700	K	8/10	-	-	18,7	15,4	-	-	-	SLE+ Preeklampsi
61	1942356	34+6	1500	K	6/10	-	+	26,4	17,9	-	-	-	Preeklampsi
62	2020806	32	1510	E	5/8	-	-	22,5	14,6	-	-	-	Kr. HT
63	1986887	30	1740	K	7/9	-	+	28,4	16,4	-	-	-	-

Vaka No	Dosya No	GY	DA	Cins	Apgar 1./5. dk	RDS	Karnitin tedavisi	Karnitin 1.gün	Karnitin 7. gün	MV giriş/süre	Surfaktan	BPD	Maternal hastalık
64	2011239	35	1970	E	5/8	-	+	23,5	11,8	-	-	-	-
65	2031061	32	2010	K	6/9	-	-	21,7	15,7	-	-	-	EMR
66	2000642	33+4	1650	E	7/9	-	-	23,6	14,6	-	-	-	-
67	1855764	32	3620	K	6/8	-	+	26,9	16,7	-	-	-	-
68	1947753	34	2050	E	3/10	-	+	25,3	15,3	-	-	-	HT+ Hipotiroidi
69	2024780	30+5	990	K	6/8	+	+	22,3	12,6	10 gün	3	-	-
70	2031882	35+6	2200	E	7/9	-	-	27,9	16,7	-	-	-	-
71	1992327	33	1660	K	7/9	-	-	22,7	15,6	-	-	-	-
72	1999547	33+1	1870	E	5/8	-	-	23,6	12,8	-	-	-	-
73	1999548	33+1	1780	E	6/9	-	+	19,8	12,1	-	-	-	-
74	1964992	34	1900	E	5/9	-	-	24,7	15,8	-	-	-	-
75	1995501	33+4	1900	E	4/6	+	-	16,5	11,7	2 gün	1	-	-
76	1964926	28	985	E	3/6	+	-	29,5	19,7	4 gün	1	-	Preeklampsi+ HT
77	1939700	33+4	1490	E	5/7	+	+	23,7	16,4	7 gün	2	-	Preeklampsi
78	1937828	28	1100	K	6/8	+	+	18,7	10,3	5 gün	1	-	Sarkoidoz
79	2000628	33	1470	E	3/5	+	-	19,5	12,6	8 gün	2	-	-
80	1952574	35	2330	K	5/7	+	-	26,5	14,7	4 gün	2	-	Kolestaz
81	1998907	28	1340	K	3/5	+	+	21,2	15,5	3 gün	1	-	-
82	1998908	28	1410	E	5/7	+	-	19,7	15,3	4 gün	2	-	-
83	1945589	29	1090	E	2/4	+	+	19,7	14,3	2 gün	2	-	Preeklampsi
84	1937963	31	1500	E	8/10	+	-	26,7	13,8	7 gün	2	-	-
85	1937962	31	1560	K	8/10	+	+	22,4	12,1	3 gün	2	-	-
86	1873005	32	1050	E	4/6	+	-	18,3	9,7	5 gün	1	-	-
87	2005745	30	1350	E	4/6	+	+	26,3	16,1	7 gün	1	-	EMR
88	2021388	29+4	1200	K	6/8	+	+	25,7	15,4	20 gün	1	-	Preeklampsi
89	1977446	29	1200	E	3/5	+	-	24,7	13,7	5 gün	2	-	-
90	1964907	28	1500	E	3/7	+	+	21,2	12,8	6 gün	2	-	EMR
91	1939704	29+4	1080	E	6/8	+	+	22,1	14,6	10 gün	1	-	-
92	1937988	31+6	1760	K	4/6	+	-	21,3	11,3	4 gün	1	-	Hipotiroidi
93	1999470	28	1260	E	2/4	+	+	18,7	11,9	10 gün	2	-	-
94	1999471	28	1130	K	4/6	+	+	19,7	13,2	3 gün	2	-	-
95	2001441	28	990	E	3/5	+	-	26,4	16,1	25 gün	2	+	-
96	2001440	27	980	E	4/6	+	-	22,3	13,8	32 gün	3	+	-
97	1955708	31	1190	E	6/8	+	+	22,6	13,6	2 gün	1	-	-
98	1947715	32	1850	E	6/10	+	-	18,9	10,2	1 gün	1	-	-

Vaka No	Dosya No	GY	DA	Cins	Apgar 1./5. dk	RDS	Karnitin tedavisi	Karnitin 1.gün	Karnitin 7. gün	MV giriş/süre	Surfaktan	BPD	Maternal hastalık
99	1939866	28+6	1100	K	4/6	+	+	27,4	16,7	35 gün	3	+	Kr. HT
100	1942343	29	1150	K	7/10	+	-	21,2	9,9	1 gün	1	-	Preeklampsi
101	1953098	34	2210	E	2/7	+	+	22,3	10,6	2 gün	1	-	Preeklampsi
102	1992324	28	1040	E	3/5	+	-	18,6	13,7	28 gün	3	+	-
103	1955756	30	1000	K	8/10	+	-	24,5	13,5	2 gün	1	-	Preeklampsi
104	1927605	33	1770	K	4/7	+	+	22,3	11,2	1 gün	1	-	-
105	1944136	28	1030	E	4/9	+	-	24,7	13,8	1 gün	2	-	-
106	1983337	33+2	2180	K	5/7	+	+	17,5	11,6	56 gün	3	+	-
107	1992350	28	980	E	3/5	+	+	20,3	12,5	2 gün	2	-	-
108	1952826	28	1060	E	2/4	+	+	23,6	16,2	7 gün	2	-	Preeklampsi
109	1998986	29	1080	E	3/5	+	+	19,8	11,8	6 gün	2	-	-
110	1998987	29	1200	E	2/6	+	-	27,9	14,5	7 gün	1	-	-
111	1969814	31	1950	E	3/4	+	+	29,7	18,4	4 gün	2	-	-
112	1981693	32	2010	K	4/7	-	-	22,7	13,5	-	-	-	-
113	1962547	27	1130	E	3/6	+	+	25,3	15,6	5 gün	2	-	-
114	1962018	28	1460	K	3/5	+	-	23,6	12,7	3 gün	2	-	EMR
115	1952811	32	1780	E	2/6	+	+	27,4	18,7	2 gün	1	-	-
116	1937986	31	1670	K	3/5	+	-	19,5	10,6	1 gün	1	-	Preeklampsi
117	1935325	33	2120	K	4/5	+	+	24,3	11,4	1 gün	1	-	-
118	1933528	28	1210	E	2/4	+	-	22,4	13,7	7 gün	2	-	-
119	2036803	29	1340	K	2/4	+	+	17,3	12,1	12 gün	3	-	-
120	1975086	30	1280	E	4/6	+	+	19,6	11,6	3 gün	2	-	-
121	2016867	28	1300	E	3/4	+	-	18,5	10,5	4 gün	1	-	-
122	2013581	32	1460	E	4/6	+	-	17,6	9,8	3 gün	2	-	-
123	2011126	34	1680	E	4/7	+	+	22,5	14,7	1 gün	1	-	-
124	2003165	28	1080	E	3/4	+	+	27,4	16,1	9 gün	3	-	-

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

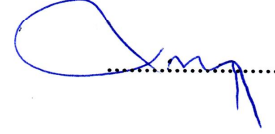
Dr. Zehra KARDAŞ'a ait "Prematür infantlarda karnitin tedavisinin RDS gelişimi ve seyri üzerine etkileri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

05/10/2012

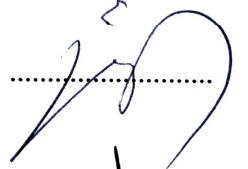
.....

İmza

Başkan : Prof. Dr. Adnan Öztürk



Üye : Prof. Dr. Katım Üzüm



Üye : Doç. Dr. Meda Kondolot

