



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU PRETERM
BEBEKLERDE İKİ FARKLI SÜRFAKTAN VERİLME
METODUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

EMRE SOYER

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. İBRAHİM CANER

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMLU PRETERM
BEBEKLERDE İKİ FARKLI SÜRFAKTAN VERİLME
METODUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

EMRE SOYER

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. İBRAHİM CANER

2022-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : Emre Soyer
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı :Respiratuar Distres Sendromlu Preterm Bebeklerde İki Farklı
Süpfaktan Verilme Metodunun Karşılaştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 02/02/2022 tarihinde 102095-13 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Emre Soyer

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim süresi içerisinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Öner Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı'ya, Doç. Dr. Bahri Elmas'a, Doç. Dr. Pınar Dervişoğlu Çavdaroğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Meltem Karabay'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Orhan'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehtap Çelakıl'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Caner'e, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım iyi kötü günler paylaştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve yenidoğan hemşirelerine, her zaman yanımda olan, varlığı ile bana güç veren, asistanlık sürecimde ve tez yazım aşamasında motivasyonumu hep yüksek tutan sevgili eşim Uzm. Dr. Elif Soyer'e ve biricik oğlum Ömer'e, beni yetiştirip bugünlere getiren, aynı zamanda öğretmenlerim de olan anneme ve babama en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Dr. Emre Soyer

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Respiratuar Distres Sendromu.....	3
2.1.1. Respiratuar distres sendromunun tanımı ve tarihçesi.....	3
2.1.2. Respiratuar distres sendromunun insidansı.....	3
2.1.3. Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi	4
2.1.4. Respiratuar distres sendromu gelişimini etkileyen risk faktörleri.....	5
2.1.4.1. Prematürite	5
2.1.4.2. Cinsiyet	6
2.1.4.3. Irk	6
2.1.4.4. Doğum ağırlığı	6
2.1.4.5. Doğum şekli	7
2.1.4.6. Perinatal asfiksi	7
2.1.4.7. Diyabetik anne bebeği.....	7
2.1.4.8. Hipotiroidili anne bebeği.....	8

2.1.4.9. Ailesel yatkınlık	8
2.1.4.10. Çoğul gebelik	8
2.1.4.11. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon	8
2.1.4.12. Göbek kordonunun bağlanma zamanı.....	8
2.1.4.13. Hipotermi	9
2.1.5. Respiratuar distres sendromunun klinik bulguları	9
2.1.6. Respiratuar distres sendromunun laboratuvar bulguları	10
2.1.7. Respiratuar distres sendromunun radyolojik bulguları	10
2.1.8. Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısı	11
2.1.9. Respiratuar distres sendromunun komplikasyonları	11
2.1.9.1. Bronkopulmoner displazi	12
2.1.9.2. Pulmoner kanama.....	13
2.1.9.3. İntraventriküler kanama	14
2.1.9.4. Prematüre retinopatisi	15
2.1.9.5. Nekrotizan enterokolit.....	17
2.1.9.6. Patent duktus arteriyozus	19
2.1.10. Respiratuar distres sendromunun tedavisi.....	19
2.1.10.1. Prenatal dönemde korunma.....	19
2.1.10.2. Doğum odasında yaklaşım	20
2.1.10.3. Oksijen desteği.....	21
2.1.10.4. Non invaziv solunum desteği.....	21
2.1.10.5. Mekanik ventilatör desteği.....	23
2.1.10.6. Kafein Tedavisi	24
2.1.10.7. Permisif hiperkarbi.....	25
2.1.10.8. Postnatal steroid uygulaması.....	25
2.1.10.9. Destek tedaviler.....	25

2.1.10.10. Sürfaktan terapisi	27
2.1.10.10.1. Sürfaktan preparatları ve kullanım dozları.....	27
2.1.10.10.2. Sürfaktan uygulama zamanı	29
2.1.10.10.3. Sürfaktan uygulama yöntemleri	30
2.1.10.10.3.1. InSurE yöntemi	30
2.1.10.10.3.2. LISA yöntemi.....	31
2.1.10.10.3.3. Diğer yöntemler	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması	34
3.2. Sürfaktan ve Uygulama Yöntemleri	35
3.3. Genel Takip ve Tedavi	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	70
6. KAYNAKLAR	90
7. EKLER.....	104
Ek-1: Etik Kurul Kararı.....	104
ÖZGEÇMİŞ	105

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AACO: Amerika Sertifikalı Ortotoptistler Birliği

AAO: Amerika Oftalmoloji Akademisi

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

AAPOS: Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği

AMV: Avoidance mechanical ventilation

APGAR: Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration

BPD: Bronkopulmoner displazi

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

DPPC: Dipalmitoil fosfatidil kolin

ECALMIST: Early CPAP and large volume MIST

FAS: Fetal akciğer sıvısı

FiO₂: Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi

Hf: Hafta

HFO: Yüksek frekanslı ventilasyon

HHHFNC: Isıtılmış nemlendirilmiş yüksek akışlı nazal kanül

ICROP: Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması

IgA: İmmünglobulin A

InSurE: Intubation surfactant extubation

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

İVK: İntraventriküler kanama

LISA: Less invasive surfactant administiration

L/S: Lesitin/Sfingomyelin

MISURF: Minimally invasive surfactant administration

MİST: Minimal invaziv sürfaktan tedavisi

nCPAP: Nasal sürekli pozitif havayolu basıncı

NEK: Nekrotizan enterokolit

nHFOV: Yüksek frekanslı nazal osilatuar ventilasyon

NINSAPP: Nonintubated surfactant application

NIPVV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

PDA: Patent duktus arteriyozus

PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basınç

PG: Fosfatidil gliserol

PİP: Tepe inspiratuar basıncı

PM: Postmenstrüel

POPG: Palmitoil oleil fosfatidil gliserol

PTV: Basınç hedefli ventilasyon

RDS: Respiratuar distres sendromu

ROP: Prematüre retinopatisi

SIPPV: Aralıklı senkronize pozitif basınçlı ventilasyon

SONSURE: Sonda nasogastrica surfactante extubation

SP-A: Sürfaktan protein A

SP-B: Sürfaktan protein B

SP-C: Sürfaktan protein C

SpO₂: Nabız oksimetre oksijen satürasyonu

SWI: Surfactant without intubation

VTV: Volüm hedefli ventilasyon



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Çalışmada hasta seçimi akış şeması.....	34
Şekil 4.1. Gruplara göre tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı dağılımı.....	49
Şekil 4.2. Gruplara göre sürfaktan verilme sırasında komplikasyon oluşumunun dağılımı.....	49
Şekil 4.3. Gruplara göre non invaziv mekanik ventilatör kullanım sürelerinin dağılımı.....	52
Şekil 4.4. Gruplara göre NIPPV kullanım sürelerinin dağılımı.....	53
Şekil 4.5. Gruplara göre SIPPV kullanım sürelerinin dağılımı.....	53
Şekil 4.6. Gruplara göre mekanik ventilatörde kalınan toplam sürelerin dağılımı.....	54
Şekil 4.7. Gruplara göre oksijen ihtiyacı duyulan sürelerin dağılımı.....	54
Şekil 4.8. Gruplara göre ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı dağılımı.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Bronkopulmoner displazinin tanımlanması ve derecelendirilmesi.....	12
Tablo 2.2. Volpe evrelemesi.....	14
Tablo 2.3. Prematüre retinopatisi sınıflandırması.....	16
Tablo 2.4. Modifiye Bell Kriterleri.....	18
Tablo 2.5. Sürfaktan preparatları ve özellikleri.....	29
Tablo 4.1. Bebeklerin demografik özellikleri.....	41
Tablo 4.2. Gebelerin demografik ve klinik özellikleri.....	42
Tablo 4.3. Gebelerin sosyo-demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması....	43
Tablo 4.4. Gebelik haftası 26-32 olan gebelerin sosyo-demografik, klinik özelliklerinin ve antenatal steroid kullanımlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.5. Gebelik haftası 26-30 olan gebelerin sosyo-demografik, klinik özelliklerinin ve antenatal steroid kullanımlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.6. Gebelik haftası 26-29 olan gebelerin sosyo-demografik, klinik özelliklerinin ve antenatal steroid kullanımlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.7. Bebeklerin APGAR skorunun ve demografik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.8. Sürfaktan uygulaması öncesi bebeklerin PBV ihtiyacının, süresinin ve RDS şiddetinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.9. Sürfaktan uygulama zamanının, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacının ve sürfaktan verilme sırasındaki komplikasyonların karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.10. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı ve sürfaktan verilme sırasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması	50
Tablo 4.11. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı ve sürfaktan verilme sırasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	50

Tablo 4.12. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı ve sürfaktan verilme sırasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.13. Sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.14. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.15. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.16. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.17. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacının gruplar arası karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.18. Diğer klinik uygulamaların gruplar arası karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.19. Bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.20. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.21. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.22. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.23. Hastaların prognozlarının değerlendirilmesi.....	62
Tablo 4.24. Erken dönem komplikasyonların karşılaştırılması	62
Tablo 4.25. Geç dönem komplikasyonların karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.26. Orta ve ağır bronkopulmoner displazi, Grade 3 ve üzeri prematüre retinopatisi ve Grade 2 ve üzeri intraventriküler kanama açısından grupların karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.27. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerin geç dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması	65

Tablo 4.28. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerin geç dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.29. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerin geç dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.30. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı	67
Tablo 4.31. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.....	67
Tablo 4.32. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.....	68
Tablo 4.33. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.....	69

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmamızda respiratuar distres sendromu tanısı alan preterm bebeklerde iki farklı sürfaktan replasman tedavisi protokolü olan LISA ve InSurE yöntemlerini karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde 01.06.2020-31.12.2021 tarihleri arasında takip edilen, 26 hafta ve üstü, 34 hafta ve altı, respiratuar distres sendromu tanısı almış preterm bebekler iki farklı sürfaktan uygulama metodu açısından karşılaştırıldı. Veriler retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi notlarından elde edildi. Hastaların demografik verileri, perinatal özellikleri, APGAR skorları, sürfaktan uygulama metodu, tekrarlanan sürfaktan ihtiyacı, invaziv-non invaziv ventilasyon desteği, oksijen replasman süresi, erken-geç dönem komplikasyonları ve prognozu geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan toplam 93 bebekten LISA grubunda 47, InSurE grubunda 46 hasta vardı. Hastaların 48'i erkek (%51,6) idi. Ortanca doğum haftası LISA grubunda 31, InSurE grubunda 30 hafta olarak bulundu. Perinatal döneme ait risk faktörleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturmadı. İşlem sırasında komplikasyon gelişiminde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Tekrarlanan sürfaktan ihtiyacı, non invaziv ventilasyon, NIPPV süresi, mekanik ventilatörde kalma süresi, toplam oksijen ihtiyacı ve yatış süresi LISA grubunda InSurE'ye göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı LISA grubunda %38,3, InSurE grubunda %32,6 idi. Akut komplikasyonlar (%17) ve kronik komplikasyonlar (%42,6) LISA grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SONUÇ: LISA yöntemi InSurE yöntemi ile karşılaştırıldığında ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, invaziv/non invaziv mekanik ventilatörde kalma süresi, prognoz ve RDS'ye bağlı komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Entübasyon gerektirmeyen, ince kateter yardımıyla uygulanan LISA yönteminin kullanımı giderek artmakta, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığı çalışmaların çoğalmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, InSurE yöntemi, LISA yöntemi, respiratuar distres sendromu

ABSTRACT

Comparison of two different surfactant administration methods in preterm babies with respiratory distress syndrome

AIM: In this study, we aimed to compare the LISA and InSurE, which are two different surfactant replacement therapy techniques, in preterm infants diagnosed with respiratory distress syndrome.

MATERIALS AND METHODS: Preterm infants with gestational age ≥ 26 and ≤ 34 weeks up in Sakarya Training and Research Hospital Neonatal Intensive Care Unit between 01.06.2020-31.12.2021 and diagnosed with respiratory distress syndrome were compared in terms of two different surfactant administration techniques. The data were retrospectively obtained from patient files and hospital information system notes. Patients' demographic and clinic data were retrospectively examined.

RESULTS: Of the 93 infants included in the study, 47 patients were in the LISA group, and 46 patients were in the InSurE group. The median birth week was 31 weeks in the LISA group and 30 weeks in the InSurE group. Risk factors of the perinatal period and complication development during the procedure did not create a statistically significant difference between the groups. Repeated surfactant requirement, non-invasive ventilation, NIPPV, duration of mechanical ventilation, total oxygen requirement, and length of hospital stay were higher in the LISA group than in the InSurE group, although not statistically significant. The need for intubation in the first 72 hours was 38.3% in the LISA group and 32.6% in the InSurE group. Acute complications and chronic complications were more common in the LISA group than InSurE.

CONCLUSION: In this study, we observed that, compared to the InSurE, the LISA technique did not reduce the need for intubation in the first 72 hours, as well as the duration of stay in the invasive-non-invasive ventilator, the prognosis, and the complications of RDS. As the use of the LISA technique, gradually increases, the need arises for more studies comparing it with other techniques.

Keywords: Chronic lung disease, InSurE technique, LISA technique, respiratory distress syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar distres sendromu (RDS) prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en sık rastlanan nedenidir. Gebelik haftası azaldıkça RDS sıklığı artar; 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde risk oldukça yüksektir. Respiratuar distres sendromunda, yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve solunum yetmezliği oluşur. Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde gözlenen başlıca komplikasyonlar bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK) ve ölümdür (Jackson, 2012).

Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde ekzojen sürfaktan tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (Seeger ve Soll, 2009). Sürfaktan ilk kez 1961 yılında sığır akciğerinden elde edilmiş ve 1980 yılında modifiye sığır sürfaktan preparatı RDS'li bebeklere başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Fujiwara ve ark., 1980; Klaus ve ark., 1961). Sürfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesi ve ardından pozitif basınçlı ventilasyon uygulanarak akciğerlere dağılımının sağlanmasıdır. Sürfaktanın potansiyel etkisinin pozitif basınçlı ventilasyon nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimali, eskiden beri literatürde pozitif basınçlı ventilasyon kullanılmadan alternatif sürfaktan verilmesi yöntemlerini araştırmaya zorlamıştır (Gupta ve Donn, 2012). Şu anda sürfaktan tedavisi için en yaygın uygulanan teknik, endotrakeal entübasyon ve kısa süreli mekanik ventilasyon ve ardından ekstübasyondur (InSurE, Intubation, Surfactant administration, Extubation). Fakat prematüre bebeklerin akciğerleri özellikle mekanik ventilatöre bağlı akciğer hasarına karşı oldukça hassastır (Brew ve ark., 2011). “Minimal invaziv sürfaktan tedavisi (MIST)” veya “entübasyon yapılmadan sürfaktan tedavisi” veya “ince kateterle sürfaktan tedavisi” gibi isimlendirmelerle anılan yöntemde ise hastaya entübasyon tüpü takılmadan trakeaya ince kateter ile sürfaktan verilmektedir. Bu yöntem ilk olarak Victorin ve ark. tarafından denenmiştir (Victorin ve ark., 1990). Bu yöntem 2001 yılından itibaren Almanya'da yaygın şekilde uygulanmaya başlanmış ve olumlu sonuçları yayınlanmıştır (Kribs ve ark., 2007; Kribs ve ark., 2008; Kribs ve ark., 2010). Yapılan diğer çalışmalar göstermiştir ki daha az invaziv sürfaktan uygulaması (LISA, less

invasive surfactant administration), endotrakeal tüp yoluyla mekanik ventilasyonla sürfaktan uygulamasına kıyasla daha az alveoler hasara yol açmaktadır (Aly ve ark., 2004; Polin ve Sahni, 2002).

Bu  alışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım  nitesinde takip ettiğimiz, doğum haftası 26 hafta ve üstü, 34 hafta ve altı olan, InSurE ve LISA yöntemleriyle sürfaktan tedavisi almış RDS'li bebeklerin erken ve geç dönem komplikasyonlarının, ventilasyon sürelerinin, prognozlarının ve mortalitelerinin karşılaştırılmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Respiratuar Distres Sendromu

2.1.1. Respiratuar distres sendromunun tanımı ve tarihçesi

Respiratuar distres sendromu (RDS), akciğerlerde immatürite ve sürfaktan eksikliği sebepli, daha çok prematüre bebeklerde görülen solunum sıkıntısı sendromudur. Respiratuar distres sendromu, preterm doğum ile ilişkili en ciddi morbidite ve mortalite sebebi olup prematüre bebeklerde en sık rastlanan solunum sıkıntısı nedenidir (Korkmaz, 2010).

Respiratuar distres sendromu ilk defa, 1903 yılında prematürite sebebiyle ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünüme dayanılarak ‘hyalen membran hastalığı’ olarak isimlendirilmiş olup amnion sıvısı aspirasyonu sonucu olduğu düşünülmüştür. Hastalığın klinik semptomlarını tarifleyen asıl terim ‘Respiratuar Distres Sendromu’dur (Yurdakök ve ark., 1991). Clements 1950’lerin ortalarında, akciğerin fonksiyonu için akciğer sıvısı içindeki köpükte bulunan sürfaktanın önemini belirtirken, prematüre doğup ölen bebeklerin akciğerlerindeki sürfaktanın eksik olduğu ilerleyen yıllarda gösterilmiştir (Avery ve Mead, 1959).

2.1.2. Respiratuar distres sendromunun insidansı

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Ağı’nın 28. gebelik haftasından küçük 9575 bebekte 2003-2007 yılları arasında yaptığı kohort çalışmasında RDS insidansı %93 olarak bulunmuştur (Stoll ve ark., 2010).

Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar ve 30. gebelik haftasından daha önce doğan bebeklerde RDS riski oldukça yüksektir. Gebelik haftası 24-28 arasında olan bebeklerde %60-80, gebelik haftası 32-36 arasında olan bebeklerde ise %5-30 oranında gelişir (Korkmaz, 2010).

Türk Neonatoloji Derneği’nin ülkemizde 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre RDS insidansı gebelik haftası 32’den küçük 3490 bebekte %70,3, gebelik haftası 28’den küçük 1539 bebekte %86,5 olarak bulunmuştur (Özkan ve ark., 2018).

Respiratuar distres sendromu insidansı doğum ağırlığına göre 1500 gr'ın altındaki bebeklerde %50 iken, 1500 gr'ın üzerindeki bebeklerde %8,3 bulunmuştur (Robillard ve ark., 1994).

2.1.3. Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi

Respiratuar distres sendromunun temel nedeni sürfaktan eksikliği olup bu durum, ya sürfaktanı üreten tip 2 pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına ya da sürfaktan komponentlerinin sentezinde gerekli enzimlerin olgunlaşamamasına bağlıdır (Yurdakök, 2004). Pulmoner sürfaktan, fosfolipidler (%90) başta olmak üzere lipid ve yaklaşık %10 proteinden oluşan karmaşık bir yapıdır. Lipid yapının yaklaşık %60'ı sürfaktanın yapıtaşı olan ve alveoler yüzey gerilimini azaltan 'palmitoil fosfotidil kolin'dir (Jobe ve Ikegami, 2001). Protein yapısını ise hidrofobik olan sürfaktan protein B ve C ile hidrofilik yapıda olan sürfaktan protein A ve D olmak üzere 4 adet protein oluşturur (Whitsett ve ark., 2010).

Akciğerde tip I ve tip II pnömositler 24. gebelik haftasından sonra farklılaşmaya başlar. Lamellar inklüzyon cisimcikleri içinde sürfaktan partikülleri belirir ve bu sürfaktan partikülleri ekzositoz ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salınır. Alveol içinde fosfolipidler, sürfaktan protein A ve sürfaktan protein B ile tübüler myelini oluştururlarken sürfaktan protein B ve sürfaktan protein C fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşip hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film tabaka oluşturmalarını sağlarlar. Böylece özellikle ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimde alveoler kollaps önlenir ve alveoldeki yüzey gerilimi azalır. Bir sonraki alveoler inflasyon için gereken basınç azalır ve normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanmış olur (Ovalı, 2007). Salgılanan sürfaktan hava boşluklarından tip II pnömositlere geri hareket eder. Geri sirküle olan bu sürfaktan akciğerlerdeki sürfaktan havuzuna önemli bir katkıda bulunur (Verlato ve ark., 2008).

Respiratuar distres sendromunda, akciğerlerdeki yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle ilerleyici solunum sıkıntısı gelişmektedir. Alveoller ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli olduklarından fonksiyonel rezidüel hacim azalır ve akciğerleri havalandırmak için gerekli basınç artar. Akciğer kompliyansı ve tidal hacim azalırken solunum işi ve fizyolojik ölü boşluk artar. Alveoler ventilasyonu sürdürmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakikada yapılan ventilasyon artabilir fakat alveoler

ventilasyon yetersiz kalmaktadır. Özellikle mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerin akciğerlerinde atelektazik alanlar ve aşırı havalandan alanlar bulunabilir. Bu durum intrapulmoner sağdan sola şantlara ve ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine neden olabilir. Bu değişiklikler oksijenizasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına, hipoksemiye ve respiratuar asidoza neden olur. Persistan hipoksemi de metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona sebep olur. Asidoz tablosu sürfaktan üretimini daha da azaltır ve pulmoner hipertansiyon oluşturur. Alveoler havalandanmanın devam etmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal çekilmelere neden olur. Bu bulgular artmış solunum işinin en belirgin göstergesidir (Ovalı, 2007).

Açık olan alveollerin aşırı gerilmesi ve kapanan alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmaları neticesinde, zaten hassas olan akciğer yapısında hasar meydana gelir ve hava yollarında hyalin membran (proteinöz debris) oluşur. Mevcutta olan az miktardaki sürfaktan da bu hyalin membran yapısıyla inaktive olabilir. Destekleyici tedavinin başarılı olması halinde postnatal ikinci gün tamir evresi başlar. Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar belirir, proteinöz debris fagosit edilir, hasarlı epitel rejenere olur. İnterstisyumdaki ödem sıvısı lenfatiklere hareket eder ve fazla idrar çıkışı olur. Bu evreye diüretik evre denir. Komplike olmamış RDS’de bir haftanın sonunda hasta iyileşir fakat 1250 gr’dan daha küçük bebeklerde ve yüksek oksijen ile pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren ağır RDS’li daha büyük bebeklerde, oluşabilecek inflamasyon ve onarım yetersizliği nedeniyle fibrozis ve amfizem meydana gelir (Jackson, 2012).

2.1.4. Respiratuar distres sendromu gelişimini etkileyen risk faktörleri

2.1.4.1. Prematürite

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gestasyonel haftadan önce doğmuş bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır (Berhman, 2011). Pretemler gestasyonel haftalarına göre gruplara ayrılırlar. İleri derecede preterm bebekler, 24. gebelik haftası ile 31. gebelik haftası arasında doğanlar olarak tanımlanmaktadır. Orta derecede preterm bebekler, 32. gebelik haftası ile 36. gebelik haftası arasında doğanlar olarak tanımlanırken 37. gebelik haftasında doğanlar sınırda preterm olarak isimlendirilmektedirler (Can ve ark., 2002).

Sürfaktan sentezi ve matürasyonu gebelik haftası ile artmaktadır. İleri derecede pretermelerde hipoksinin ve solunum sıkıntısının patofizyolojisinde gelişmemiş akciğer ve alveol yapısı da yer alır. Pretermelerde akciğer epitelinin zayıflığı sebebiyle protein kaçığına eğilim söz konusudur. Alveollere geçen proteinli sıvı sürfaktanın fonksiyonunu ve yapımını inhibe eder. Bu pretermeler hipoksi, asfiksi, hipotermi ve hipotansiyona eğilimlidirler. Bütün bu olumsuz şartlar sürfaktan sentezini ve salınımını azaltarak alveollerdeki kapiller damarlardan protein kaçığının artmasına sebep olurlar (Jackson, 2012).

2.1.4.2. Cinsiyet

Respiratuar distres sendromu görülme oranları ve bu nedenle meydana gelen ölüm oranları erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha yüksektir (Farrell ve Avery, 1975). Erkek bebeklerde RDS daha sık ve daha ağır görülmesinin bir sebebi de daha fazla androjen varlığıdır. Androjenlerin etkisi ile lesitin/sfingomyelinin (L/S) geç olgunlaşması ve fosfogliserol n geç meydana gelişine bağlı sürfaktan sentezi gecikmektedir. Östrojenin de akut akciğer hasarında önemli bir rolü olduğu düşünülür. Kadın cinsiyet hormonları şok tablosunun uyardığı akciğer hasarını azaltırken erkek cinsiyet hormonları bu hasarı arttırmaktadır. Östrojen, proinflatuar sitokinlerin ve vasküler hücre adezyon moleküllerin üretimi üzerinden etkisini göstermektedir (Lahm ve ark., 2008).

2.1.4.3. Irk

Farklı ırklarda sürfaktan protein A geninin genetik yapısında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Beyaz ırktaki bebeklerin RDS sıklığının siyah ırktaki bebeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Fleisher ve ark., 1985).

2.1.4.4. Doğum ağırlığı

Pretermeler doğum ağırlığına göre gruplara ayrılırlar. Doğum ağırlığının 2500 gr'ın altında olduğu bebeklere düşük doğum ağırlıklı bebekler adı verilmiştir. Doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan bebeklere çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğum ağırlığı 1000 gr ve altında olan bebeklere de aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler adı verilmiştir (Can ve ark., 2002).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğurtulma ve yaşama oranlarındaki artış RDS insidansındaki artışı açıklayabilir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hemen hepsi RDS tanısı alır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde RDS görülme sıklığı %3 oranında daha fazladır (Armson ve ark., 2006).

2.1.4.5. Doğum şekli

Respiratuar distres sendromu sıklığı sezaryen ile doğumlarda vajinal doğumlara göre daha fazladır. Bu durumun sebeplerinden biri doğum eyleminin başlaması ile meydana gelen fetal adrenerjik uyarının olmasıdır. Bu uyarı sürfaktan sentez ve salınımını arttırmaktayken fetal akciğer sıvısını (FAS) azaltmaktadır. Vajinal doğum sırasında doğum kanalından geçen bebeğin göğsünün baskıya uğramasıyla FAS'nın üçte biri dışarı atılmaktadır. Sezaryen ile doğumda bunlar olmayacağından RDS gelişme riski artar (Fredrick ve Butler, 1972).

2.1.4.6. Perinatal asfiksi

Perinatal asfikside sürfaktan yapımında azalma ve epitel hücrelerinde zedelenme görülür. Bu hücrelerin hasarlanması ile proteinöz eksudasyon meydana gelir. Alveollerin içinde toplanan çeşitli proteinler ve lipidler ile doku hücrelerinde yer alan proteinazlar ve fosfolipazlar sürfaktanın inaktivasyonunu hızlandırmaktadır. Bu bebeklerde L/S oranı ikiden yüksekse bile RDS gelişebilmektedir. Preterm olup L/S oranı ikiden düşük olan asfiktik doğan bebeklerin %75'inde RDS gelişirken, asfiktik doğmayanların %40'ında RDS gelişmektedir (James, 1975).

2.1.4.7. Diyabetik anne bebeği

Diyabetik anne bebeklerinde fosfoglisserolün meydana gelişinde gecikme olduğu ve bu bebeklerde sürfaktan sentezinin anormal olduğu bildirilmiştir. İnsülin, tip II pnömosit matürasyonunu geciktirir. Sürfaktandaki satüre fosfatidilkolin fraksiyonunun insülinin etkisi ile azaldığı düşünülmektedir (Yurdakök, 1991). Ayrıca diyabetik anne bebeklerinin amnion sıvısındaki sürfaktan protein A seviyesi normal gebeliklere göre daha azdır (Obojo ve Couston, 1990).

2.1.4.8. Hipotiroidili anne bebeği

Respiratuar distres sendromu oluşan prematüre bebeklerin kord kanında tiroid hormon düzeyinin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (Cuestas ve ark., 1976).

2.1.4.9. Ailesel yatkınlık

Respiratuar distres sendromlu preterm bebeğe sahip annelerin daha sonraki bebeklerinde RDS gelişme riski 3 kat daha yüksektir (Cole ve ark., 2000). Preterm olmamasına rağmen RDS gelişen bebeklere sahip aileler de vardır. Bu durumun sürfaktan protein B'nin kalıtsal bir anomalisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Yurdakök, 1991).

2.1.4.10. Çoğul gebelik

İkiz gebeliklerde ikinci doğan bebeğin RDS olma riski ilk bebeğe göre daha fazladır (Hacking ve ark., 2002).

2.1.4.11. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon

Gebeliğin hipertansif bozuklukları maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan primer hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi gibi hastalıkları da içeren şemsiye bir terimdir. Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan doğumdan sonra ise düzelen hipertansif bozukluğu belirtmektedir (Braunthal ve Brateanu, 2019). Gestasyonel hipertansiyon ve gebeliğin indüklediği diğer hipertansif bozuklukların pro-antianjiogenik mediyatörlerin dengesinde değişikliğe neden olduğu ve akciğer gelişimini bozduğu varsayılmaktadır (Thekkeveedu ve ark., 2017). Ancak yapılan çalışmalarda gebeliğin indüklediği hipertansiyonun bronkopulmoner displaziye doğrudan yol açtığına dair kesin bir veri olmadığı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) varlığı ile birlikte olan hipertansif bozuklukların BPD gelişimini arttırdığı belirtilmektedir (Bose ve ark., 2009).

2.1.4.12. Göbek kordonunun bağlanma zamanı

Doğumdan sonra göbek kordonu erken bağlanan preterm bebeklerde, dolaşımda daha az miktarda eritrosit mevcuttur. Bu bebeklerin deprese doğmaları halinde RDS gelişimine daha yatkın oldukları düşünülür (Usher ve ark., 1975).

2.1.4.13. Hipotermi

Hipotermik bebeklerde asidoz ve hipoksi sebebiyle sürfaktan fonksiyonları bozulmuş olup aynı zamanda sürfaktan sentezi de azalmıştır (Yurdakök, 1991).

2.1.5. Respiratuar distres sendromunun klinik bulguları

Respiratuar distres sendromunun klinik belirti ve bulgularının ortaya çıkmasındaki ana sebep hipoksemi ve solunum fonksiyon bozukluğudur. Klinik bulgular, sürfaktan üretiminin gelişimsel bozukluğu sebebiyle doğumdan sonraki ilk dakika veya saatler içinde meydana gelir. Tedavinin gerçekleşmemesi halinde 48 saat içinde klinik giderek kötüleşir. İntrapartum asfiksi ya da ağır solunum sıkıntısı sebebiyle bazı bebeklere doğumda resüsitasyona gerek duyulur. Respiratuar distres sendromunun kliniğinde inleme, burun kanadı solunumu, taşipne, interkostal ve subkostal çekilme ve siyanoz görülebilir. Dinlemekle inspiyumda ince raller duyulabilir (Berhman ve ark., 2011). İdrar çıkışı genellikle ilk bir iki gün içerisinde azalmıştır. Bebeklerde periferik ödem sıkça görülür. Takipnenin sebebi oksijen karbondioksit değişimini daha rahat sağlayabilmektir. İnleme kapalı glottise karşı ekspirasyon yaparak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağlama çabası sonucu meydana gelir. Klinik ilerledikçe inleme ve takipne artar fakat çok ileri dönemde solunum işinin giderek artması ve yorulma sebebiyle takipne ve inleme azalır. Solunum kaslarının giderek yorulmasıyla düzensiz solunum hareketleri ve apne görülür (Jackson, 2012).

Miyokard depresyonu ve kan hacminin azlığı hipotansiyona yol açabilmekle beraber intravasküler sıvının dokular arasına geçerek ödeme neden olması ve transepidermal su kaybının fazla olması da hipotansiyon oluşumunu kolaylaştırabilmektedir. Hipotansiyona ve asidoza bağlı oluşan hipoksi, intravasküler kanama, nekrotizan enterokolit ve böbrek yetersizliği respiratuar distres sendromuna bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (Yigit, 2004).

Respiratuar distres sendromlu bebeklerde gebelik haftasının da düşük olması nedeniyle patent duktus arteriyozus (PDA) sık görülmektedir. Respiratuar distres sendromlu bebeklerde PDA varlığı ekstübasyonu geciktirmekte ve bronkopulmoner displazi riskini arttırmaktadır (Gross, 1999).

Genellikle RDS'ye bağlı oluşan solunum sıkıntısı doğumdan sonraki ilk 1-3 gün içinde artar, ilerleyen günlerde düzelmeye başlar ve azalır. Oksijen ihtiyacı ve periferik

ödemin azalması, spontan diürezin görülmesi kliniğin düzeldiğinin belirtileridir. Ağır klinik tabloya sahip hastaların bir kısmında doğumdan sonra 5-7 gün içinde intraventriküler kanama, pulmoner kanama, pnömotoraks ve interstisyel amfizem nedeniyle ölüm görülebilir (Jackson, 2012).

Respiratuar distres sendromunun şiddetini belirlemede 1956 yılında Silverman ve Andersen tarafından skorlama geliştirilmiş, yapılan bazı çalışmalarda solunum desteği ihtiyacını öngörmede etkili olduğu belirtilmiştir. Üst göğüs hareketleri, alt göğüs retraksiyonları, ksifoid retraksiyon, burun kanadı solunum ve ekspiryumda duyulan hırıltı sesi klinisyen tarafından puanlandırılır ve toplam puan üzerinden derecelendirilir. Kolay, maliyet gerektirmeyen, ekipmana gerek duyulmayan bu skorlama sistemi hasta takibine yardımcı olmaktadır (Hedstrom ve ark., 2018; Setty ve ark., 2020).

2.1.6. Respiratuar distres sendromunun laboratuvar bulguları

İlk zamanlar arteriyel kangazlarında hipoksemiye ait bulgular ve oksijen saturasyon monitöründe desatürasyon izlenebilir. Takipne sebebiyle kan gazında PaCO₂ normal olabilirken daha sonraları bebeğin yorulmasıyla PaCO₂ yükselir ve respiratuar asidoz meydana gelir. Dokulardaki yetersiz oksijenizasyon ve periferik perfüzyonun kötüleşmesi nedeniyle kan gazında metabolik asidoz tablosu da görülebilir. Sıvı retansiyonu sebebiyle RDS'nin daha ileri evrelerinde hiponatremi de gelişebilir. Bu durum genellikle sıvı kısıtlamasına gidilerek düzeltilebilir (Jackson, 2012).

2.1.7. Respiratuar distres sendromunun radyolojik bulguları

Respiratuar distres sendromunun klasik radyolojik bulguları hava bronkogramları ve retikülogranüler (buzlu cam) dansite artışıdır. Bu radyolojik bulgular genellikle çift taraflıdır. Retiküler görüntü, etrafında interstisyel ve alveoler sıvı bulunan açık küçük hava yollarının belirtisidir. Yaygın atelakteziler ve akciğer havalanmasında azalma gözlenir. Sağlıklı bebeklerde inspirasyonda havalanma 8-9. torasik vertebra seviyesine kadar olurken RDS'li bebeklerde inspirasyonda havalanma 5-7. torasik vertebra seviyesinde olur. Daha ağır vakalarda hava bronkogramları görülür. Bu hava bronkogramları en iyi akciğerin sol üst lobunda görülürken hava ile dolu sekonder ve tersiyer bronşlar etrafındaki akciğer parankiminin kollabe olmasına bağlı oluşturmaktadırlar. Fakat çok ağır vakalarda yaygın akciğer kollapsı sebebiyle hava

bronkogramları görünmez hale gelebilir. Şiddetli RDS olgularında uniform retikülogranülerite ve diffüz opaklaşma görülebilir. Respiratuar distres sendromunda bazı alveollerin kollabe halde olmasına karşın inspire edilen hava, direncin daha az olduğu alveollere girerek yaygın atelektazi zemininde yer yer gergin hava yolları ve alveollere bağlı olarak ince granüler görünüm meydana getirir. Tüm akciğer parankiminin havalanmamasına bağlı olarak diffüz opasite oluşabilir. Bu durumda kalp ile akciğer arasındaki sınır seçilemez (Yurdakök, 2004).

2.1.8. Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısı

Respiratuar distres sendromunun ayırıcı tanısında bebeklerde oluşabilecek diğer solunum sıkıntılarının nedenleri yer almaktadır. Yenidoğanın geçici takipnesi RDS ile karşılaştırıldığında genellikle daha matür bebeklerde görülen, daha düşük oksijen ihtiyacı olan ya da hiç oksijene gereksinimi olmayan, kısa süreli seyreden ve hafif kliniğe sahip olan bir tablodur (Carlo, 2011).

Özellikle grup B streptokok pnömonisi; klinik ve radyolojik bulguları ile RDS'den ayırt edilemeyebilirken koryoamniyonit veya uzamış membran rüptürü öyküsünün olması pnömoni olasılığını arttırır. Ayırıcı tanıda siyanotik konjenital kalp hastalığı, konjenital anomaliler, persistan fetal dolaşım, spontan pnömotoraks, aspirasyon sendromları, plevral efüzyon ve diyafragma evantrasyonu akla gelmelidir (Korkmaz, 2010).

Siyanotik konjenital kalp hastalığında RDS'de görüldenden daha hafif solunum sıkıntısı görülür. Sürfaktan tedavisinden yanıt alınamayan bebeklere konjenital kalp hastalığından ayırt etmek için ve pulmoner vasküler direnci değerlendirmek amaçlı ekokardiyografi yapılmalıdır (Carlo, 2011).

2.1.9. Respiratuar distres sendromunun komplikasyonları

Respiratuar distres sendromu ve tedavisinin başlıca komplikasyonları; bronkopulmoner displazi , pulmoner kanama, intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus ve prematüre retinopatisidir. Hava yolu zedelenmesi, hava kaçakları (pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pulmoner interstisyel amfizem, subkutan amfizem), pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, periventriküler kanama, periventriküler hemorajik infarkt, sepsis, pnömoni,

nörogelişimsel gerilik ve ölüm olabilecek diğer komplikasyonlardır (Korkmaz, 2010; Ovalı, 2007).

2.1.9.1. Bronkopulmoner displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), kronik akciğer hastalığı olarak da bilinmekte olup Northway tarafından 1967’de adlandırılmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı postkonsepsiyonel 36. haftada ya da postnatal 28. günde oksijen ve ventilatör ihtiyacı devam eden bebeklere konmaktadır (Bancalari ve Claire, 2006).

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü, Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Nadir Görülen Hastalıklar Bölümünün desteklediği çalışmalarla BPD tanımı günümüzde geçerli olan haline dönüştürülmüştür (Jobe ve Bancalari, 2001). Türk Neonatoloji Derneği BPD Korunma ve İzlem Rehberi de 2018 güncellemesinde bronkopulmoner displazinin tanımlamasını ve derecelendirmesini aşağıdaki tablodaki gibi yapmıştır (Tablo 2.1.) (Arşan ve ark., 2018):

Tablo 2.1. Bronkopulmoner displazinin tanımlanması ve derecelendirilmesi (Türk Neonatoloji Derneği BPD Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi).

Gebelik yaşı	<32 hafta	≥32 hafta
Değerlendirme zamanı	PM* 36. hafta/taburculuk sırasında (En az 28 gün %21 ve üzeri oksijen ihtiyacı olmak ön koşulu ile)	>28. gün, <56. gün/taburculuk sırasında (En az 28 gün %21 ve üzeri oksijen ihtiyacı olmak ön koşulu ile)
Hafif BPD**	Ek oksijen ihtiyacının olmaması	Ek oksijen ihtiyacının olmaması
Orta BPD	<%30 oksijen ihtiyacının olması	<%30 oksijen ihtiyacının olması
Ağır BPD	≥%30 oksijen ihtiyacının olması/pozitif basınçlı ventilasyon veya nCPAP*** gereksinimi	≥%30 oksijen ihtiyacının olması/pozitif basınçlı ventilasyon veya nCPAP gereksinimi

*PM: Postmenstrüel, **BPD: Bronkopulmoner displazi , ***nCPAP: Nasal sürekli pozitif havayolu basıncı

Gelişen teknoloji ile doğru orantılı olarak günümüzde RDS’den kurtulup yaşayan bebeklerin sayısında ve buna bağlı olarak BPD sıklığında artış olmuştur. Doğum

ağırlıkları 1500 gramın altında olan ve RDS geçiren bebeklerin %40'ında BPD gelişmektedir (Tapia ve ark., 1998).

Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde takipne, çekilmeli solunum, dinlemekle raller duyulması, kompensatuar hiperkapni, hipoksi ve yeterli kilo alamama gibi bulgular görülür. Hastalık ilerledikçe müköz tıkaçlarla veya fibrozisle solunum yolları tıkanır. Fibrozisin ilerlemesiyle akciğer kompliyansı azalır. Solunum yetmezliğinin artması sonucu kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyona bağlı ölüm gelişebilir (Yurdakök, 2004). Artmış akciğer damar direnciyle beraber akciğerlerin lenfatik drenajı bozulur ve interstisyel ödem oluşur. Bazı vakalarda sistemik damarlar ile akciğer damarları arasında anastomoz gelişir ve pulmoner hipertansiyon daha da ilerler (Goodman ve ark., 1988).

Bronkopulmoner displazide sıvı kısıtlaması, beslenme desteği, ilaç tedavisi, yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve enfeksiyon tedavisi uygulanır. Sıvı retansiyonu ve kardiyak ön yükü azaltmak için diüretik kullanımı ve sıvı kısıtlaması faydalı olabilir. Furosemidin gün aşırı kullanımı uzun süreli kullanıldığında ortaya çıkabilecek yan etkileri de önler (Jobe ve Bancalari, 2001).

İyileşme akciğer dokusunun büyümesine ve akciğerlerdeki vasküler yatağın yeniden yapılanmasına bağlı olduğundan büyüme takip edilmelidir. Büyümenin sağlanması için ek kalori (24-30 kalori/30 mL formula), protein (3-3,5 g/kg/gün) ve yağ (3 g/kg/gün) sağlayan besin takviyesi gerekmektedir. Akciğer mekaniklerini düzelten inhale bronkodilatörler bu durumu havayolu direncini azaltarak yaparlar. Dekametazon tedavisi ile BPD'yi önleme, BPD riskini azaltmakla beraber ekstübasyon zamanını da kısaltabilir (Carlo, 2011).

2.1.9.2. Pulmoner kanama

Pulmoner kanama, RDS'li prematüre bebeklerde tipik olarak sürfaktan uygulaması sonrası ortaya çıkan major komplikasyonlardan biridir. 28 hafta altı ve 1000 gramın altında olan bebekler pulmoner kanama açısından en riskli gruptur. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte PDA'nın neden olduğu soldan sağa şanta bağlı gelişen pulmoner ödemin ve endotrakeal entübasyon yapılarak verilen sürfaktan tedavisine bağlı gelişen barotravmanın pulmoner kanamaya neden olduğu bildirilmektedir (Lee ve ark., 2019).

Radyografide yeni ortaya çıkan alveolar opasiteler pulmoner kanamanın erken dönem bulgularından olup geç dönemde RDS ile aynı görüntüleme özelliklerine sahiptir (Odita, 2001).

Pulmoner hemoraji ile komplike olmuş BPD tanılı bebeklerde mekanik ventilatörde kalma süresi uzamış, agresif solunum desteği ihtiyacı artmıştır (Lee ve ark., 2019).

2.1.9.3. İntraventriküler kanama

İntraventriküler kanama, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, hipoksiye duyarlı frajil kapiller yatağın olması ve artmış fibrinolitik aktivite sebebiyle RDS’li preterm bebeklerde kolaylıkla gelişmektedir. Ayrıca serebral kan akımı, kan volümü ve kan basıncı değişiklikleri de RDS’li preterm bebeklerde kolaylıkla İVK gelişmesine sebep olmaktadır. Bebeğin asfiksiye uğraması, mekanik ventilatörde kalması, PDA’nın var olması, hipoksi, hiperkarbiye uğraması ve kan basıncındaki değişiklikler, düşük doğum ağırlığı İVK’ya eğilimi arttırmaktadır. Bu sebeple RDS’li bebekler İVK açısından yüksek riske sahiptirler (Bassan, 2009).

Tanı kranial ultrasonografiye göre Volpe evrelemesi yapılarak konur (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Volpe evrelemesi (Volpe, 2018’den kullanılmıştır).

Evre	Kanamanın lokalizasyonu	Parasagittal kranial ultrasonografi görünümü
Evre 1	Geminal matriks kanaması	İntraventriküler kanama yok veya minimal Ventriküler bölgede %10’dan daha az kanama
Evre 2	Geminal matriks kanaması ve intraventriküler kanama	Ventrikülün %10-50’sini dolduran kanama
Evre 3	Geminal matriks kanaması, İntraventriküler kanama ve ventrikülomegali	Ventrikülün %50’sinden fazla ve lateral ventriküller dilate olacak şekilde kanama
Evre 4	İntraventriküler kanama ve intraparakimal hemoraji	Periventriküler ekodansite

İntraventriküler kanama kliniği asemptomatik, yavaş ilerleyen veya hızlı ilerleyen seyir şeklinde görülebilir. İntraventriküler kanama geçiren hastaların çoğu asemptomatik olmakla beraber tek bulguları hematokrit düşüklüğü de olabilir. Yavaş ilerleyen seyirde; hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma ve anormal göz hareketleri görülebilirken hızlı ilerleyen seyirde, saatler içerisinde koma tablosu görülebilir. Bebekte solunum düzensizliği, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit imbalansı, konvülsiyon ve deserebre postür gibi klinik bulgulara gözlenebilir (Volpe, 2008).

İntraventriküler kanama tedavisinde öncelikli hedef korunmadır. Prematüre doğumlar önlenmeli, bu amaçla yüksek riskli gebelerin yakın takibi ve gerektiğinde gelişmiş merkezlerde takip edilmesi önerilmelidir. Antenatal glikokortikoid uygulaması erken doğum eylemi olan gebelerde RDS'nin şiddetinde azalmayı sağlar. Bu durum postnatal İVK sıklığını da azaltır. Yapılan bir çalışmada antenatal steroid tedavisi almış gebelerin bebeklerinde İVK sıklığının 2-3 kat düşük olduğu gösterilmiştir (Shalak ve Perlman, 2002).

2.1.9.4. Prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi, gözün vasküler ve avasküler retina bileşiminde yer alan normal anjiogenezin duraklaması ile retinal iskemiye bağlı kan damarlarında görülen anormal çoğalmanın olduğu bir tablodur (Stout ve Stout, 2003). Prematüre bebeklerin lensinin arkasındaki kan damarlarının ve fibroblastik dokunun anormal çoğalmaya bağlı olarak körlük yaptığı ilk kez 1942 yılında belirtilmiştir. Bu durum 'immatür retinada oluşan proliferatif vitreoretinopati' olarak tanımlanmış olup ileriki yıllarda bu tablo neovaskülarizasyona ikincil komplikasyonlarla kendini gösteren vasküler bir retinopati olarak ortaya konulmuştur (Owens ve Owens, 1949).

Yapılan çalışmalarda erken gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, sürfaktan tedavisi, bir haftadan uzun süren mekanik ventilasyon desteği, düşük kalori alımı, kümülatif hastalık şiddeti, yüksek volümlü kan transfüzyonu, hiperglisemi ve insülin tedavisi ROP oranlarında artış yapan unsurlar olarak gösterilmiştir. Kan gazı değişiklikleri, BPD, İVK, sistemik mantar enfeksiyonu ve eritropoetin tedavisi de ROP açısından olası risk faktörleri arasında yer almaktadır (Hagadorn ve ark., 2007; Kaempfe ve ark., 2011; Seiberth ve Linderkamp, 2000; Sjöström ve ark., 2016).

Prematüre retinopatisi insidansı ve derecesi gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Gebelik haftası 32'nin ve doğum ağırlığı 1500 gramın üstünde olan bebeklerde seyrektr. Retinal ayrılma ile karakterize körlüğe sebep olan ağır ROP tablosu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oldukça sıktır (Wheatly ve ark., 2002).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği (AAPOS) ve Amerika Sertifikalı Ortotoptistler Birliği (AACO) ROP taramasını, doğum haftası ≤ 30 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan tüm bebeklere ve doğum haftası > 30 hafta veya doğum ağırlığı 1500 gr ile 2000 gr arasında olup klinik takibinde ROP riski artan bebeklere önermektedir (Fierson, 2018). İlk ROP muayenesinin postkonsepsiyonel yaşı 31-33 haftaya gelmesiyle ya da kronolojik yaşı 4-6 haftaya ulaşmasıyla yapılması gerekir. Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması (ICROP) vasküler proliferasyonun evresini, hastalığın yerleşim alanını ve tutulum miktarını göz önüne almaktadır. Klinik olarak sıklıkla vasküler proliferasyona göre yapılan evreleme kullanılır (Chiang ve ark., 2021). Vasküler proliferasyona göre evreleme aşağıdaki tabloda sunulmaktadır (Tablo 2.3.):

Tablo 2.3. Prematüre retinopatisi sınıflandırması (Chiang ve ark., 2021'den kullanılmıştır).

Evre	Bulgular
Evre I	Demerkasyon hattı: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran hat belirir.
Evre II	Ridge (sırt): Hacmi olan, yüzeyden kabarık yapı meydana gelir.
Evre III	Sırttan vitreusa veya retinanın yüzeyine yayılan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon ve agresif düz neovaskülarizasyonlar
Evre IV	Subtotal retina dekolmanı
IVA	Makula hariç
IVB	Makula dahil
Evre V	Total retina dekolmanı
VA	Arka kutup görülebilir
VB	Huni şeklinde lens arkasına toplanmış retina, lökokori
VC	Daralmış ön kamara, irido-kornea-lentiküler sineşiler, lökokori

Prematüre retinopatisini önleyici yaklaşımlar, oluşan retinopatinin ilerlemesini engelleyen uygulamalar ve retinopatinin ilerlemesi engellenemediğinde yapılan düzeltici müdahaleler olarak ikiye ayrılır. Retinopatinin ilerlemesini engelleyici uygulamalar, şiddetli ROP geliştiğinde periferal avasküler retinanın kriyoterapisi veya lazer ablasyonudur (Arsan, 2004). Lazer tedavisi kriyoterapiye göre hastalığın ileri evrelere geçişini çok daha etkin şekilde önleyebilmektedir. Lazer fotokoagülasyon tedavisinin komplikasyon oranı düşüktür. Hastalıkta anormal fibrovasküler gelişime sebep olan vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan bevacizumab ROP tedavisinde son yıllarda kullanılmaktadır (Mintz ve ark., 2011).

2.1.9.5. Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK) ölüme kadar gidebilen ciddi sonuçlara neden olan prematüre bebeklerdeki en önemli gastrointestinal hastalıktır. Özellikle düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin %5-12'sini etkilemekte, preterm bebeklerdeki kısa barsak sendromunun en önemli sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (Hall ve ark., 2013).

Etiyopatogenezi multifaktöriyel olarak tanımlanmakta; düşük doğum haftası, düşük doğum ağırlığı, koryoamnionit ve mekanik ventilasyon etiyolojide yer almaktadır. İntestinal immatürite, genetik predispozisyon, anormal mikrobiyal kolonizasyon araştırılan diğer etiyolojik faktörlerdir. Patogeneizde intestinal mukozada başlayan enflamasyon, iskemi ve sekonder bakteriyel kolonizasyon rol oynamaktadır (Meister ve ark., 2020).

Hastalar spesifik ve spesifik olmayan gastrointestinal sistem bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. Karında hassasiyet, distansiyon, beslenme intoleransı, kusma, gaitada gizli kan, artmış gastrik rezidü görülmektedir. Hipotermi, hipertermi, hipovolemi, taşikardi, hipotansiyon, respiratuar distres, koagülopati, renal yetmezlik görülen diğer klinik bulgulardır. Laboratuar parametrelerinde spesifik bir belirteç yoktur. Trombositopeni, lökositoz, lökopeni, metabolik asidoz, C-reaktif protein yüksekliği, pozitif kan kültürü açısından hasta değerlendirilmelidir. Radyolojik olarak intestinal pnömatozis patognomik bulgu olup pnömoperitoniyum ve portal vende gaz görülmesi komplikasyonlar yönünden önemli bulgulardır (Hall ve ark., 2013).

Tanıda Modifiye Bell Kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.4.). Hafif, orta ve ağır olmak üzere üçe ayrılmakta, hafif ve orta gruptaki hastalarda enflamasyon lokalize iken ağır NEK’de perforasyon görülmektedir (Bell ve ark., 1978; Walsh ve Kliegman, 1986).

Tablo 2.4. Modifiye Bell Kriterleri (Walsh ve Kliegman 1986’dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Evre	Abdominal bulgular	Radyolojik bulgular	Sistemik bulgular
Evre I Şüpheli	Distansiyon, dışkıda gizli/aşık kan	Normal/orta derecede intestinal dilatasyon	Apne, letarji, hipo-hipertermi
Evre II Kesin	Distansiyon, barsak seslerinde azalma, ele gelen barsak ansları,hassasiyet	İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis, asit, portal vende gaz	Apne, letarji, hipo-hipertermi, trombositopeni, metabolik asidoz
Evre III İleri	Distansiyon, barsak seslerinde azalma, ele gelen barsak ansları,hassasiyet, peritonit	İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, pnömoperitonyum	Hipotansiyon, koagülopati, asidoz, apne, nötropeni

Tanıda hastanın gestasyonel haftası da önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle 32. gestasyonel haftada doğan bebeklerde hastalığın görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Battersby ve ark., 2017).

Tedavi hastalığın şiddetine göre değişmekte, ciddi olgularda cerrahi işlem yapılmaktadır. Sıvı desteği, enteral beslenmenin durdurulması ve dekompresyon, geniş spektrumlu antibiyotik tedavide yer almaktadır. İlerleyici olgularda kliniğe göre inotropik destek, sepsis yönetimi, metabolik asidoz ve trombositopeniye uygun tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır (Hall ve ark., 2013).

Zaman içinde tedavide NEK sıklığını ve şiddetini azaltan bir gelişim olmadığından hastalıktan korunma en önemli aşamadır. İçerdiği salgısal IgA, büyüme hormonu ve immünolojik mediatörlerden dolayı en önemli koruyucu kolostrumdur. Anne sütü beslenmede öncelikli olup anne ve bebek arasındaki ten teması sağlanmalı, formül süttten uzak doğru beslenme stratejileri (probiyotik kullanımı) uygulanmalıdır. Gürültü ve parlak ışıktan uzak uygun çevre sağlanmalı, faydası kanıtlanmış antenatal steroid kullanımı gibi farmakolojik tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır (Meister ve ark., 2020).

2.1.9.6. Patent duktus arteriyozus

Yirmi sekiz haftanın altındaki prematüre bebeklerin %50'sinde yaşamın ilk 3 gününde duktus arteriyozus açık kalmakta, sonraki günler spontan olarak kapanmaktadır (Sung ve ark., 2019). Duktusun açık kaldığı hastalarda vasküler direncin düşük olmasından dolayı akciğerlere kan akışı artmakta; soldan sağa şant sonucu akciğer ödemi, solunum yetmezliği gelmektedir. Gastrointestinal, renal ve serebral kan akışı artmakta spontan kanama ve perforasyon meydana gelmektedir. Persiste eden PDA hastalarda mekanik ventilasyon süresini uzatmakta, BPD, NEK, İVH ve ölüm riskini arttırmaktadır (Hamrick ve Hansmann, 2010). Patent duktus arteriyozusa medikal ve girişimsel yöntemlerle müdahale edilmektedir. İleri erken prematürelde profilaktik indometazin kullanılmakta, hemodinamik açıdan stabil olmayan komplikasyonların eşlik ettiği bebeklerde ise ligasyon yapılmaktadır (Hamrick ve ark., 2020).

Soldan sağa şant nedeniyle ortaya çıkan pulmoner hemoraji, ödem, azalmış kompiyans ve hipoksi pulmoner hipertansiyona yol açmakta ventilasyon desteğine olan ihtiyacı arttırmaktadır (Clyman, 2018). Bronkopulmoner displazi ile PDA arasında ilişki yapılan çalışmalarda gösterilememiştir ancak prematürelilik sorunlarından RDS'si olan bebeklerde PDA'nın da gelişmesi BPD riskini oldukça arttırmaktadır (Gudmundsdottir ve ark., 2015). Bu nedenle 29 haftanın altında doğan bebeklerde ilk altı saat içinde indometazin profilaksisi uygulanması önerilmekte, pulmoner hemorajiyi %2-20 oranında azalttığı belirtilmektedir (Kluckow ve ark., 2014).

2.1.10. Respiratuar distres sendromunun tedavisi

2.1.10.1. Prenatal dönemde korunma

Doğum öncesi bakım, danışmanlık hizmeti, riskli gebelerin özellikli merkezler tarafından takibi ve acil durumlarda transferi doğum sonrası gelişebilecek morbidite ve mortalite üzerine önemli bir etki göstermektedir (Diguisto ve ark., 2018).

Servikal yetmezliği olan gebelerde serklaj, düşük tehdidi bulunanlarda magnezyum sülfat ve tokolitik ajanlar, erken memran rüptürü olanlarda antibiyotikler erken doğum riskini azaltmakta; antenatal steroid uygulama şansını arttırmaktadır (Sweet ve ark., 2019). Preterm doğum riski taşıyan 28-30. gestasyonel haftanın altındaki gebeler BPD

yönetimi açısından tecrübeli üçüncü basamak hastanelere sevk edilmelidir (Marlow ve ark., 2014).

Prenatal kortikosteroid tedavisi 34 ve 23 hafta arasındaki erken doğum riski taşıyan tüm gebelere önerilmektedir. Tek kürlük kortikosteroid tedavisi sağ kalımı arttırmakta, BPD, NEK ve İVK'yı azaltmaktadır. Uygulanan bu tedavinin anne ve bebek üzerinde olumsuz bir etkisi bildirilmemektedir (Roberts ve ark., 2017). 34 hafta üzerinde verilen steroidin ise bebekte kısa dönemde mortalite ve morbiditeyi olumlu etkilediği ancak hipoglisemiye neden olduğu belirtilmektedir (Gyamfi-Bannerman ve ark., 2016).

Kortikosteroid uygulamasını takiben 24 saat ile ilk 7 gün arasındaki dönem tedavinin en etkili olduğu dönemdir. Steroid uygulandıktan saatler sonra etki başladığı için tam kür verilemeyecek dahi olsa ilk doz mutlaka yapılmalıdır. Düşük tehdidi devam eden 34 hafta altı gebelere tekrarlayan dozlar solunumu desteklediği için önerilmekte, en azından tek doz kurtarıcı steroid hastaya uygulanmalıdır (Sweet ve ark., 2019).

2.1.10.2. Doğum odasında yaklaşım

Bebeğin uterin kaviteden tamamen ayrılması ile süreç başlamaktadır. Doğumdan hemen sonra kord klemplenmekte bebek ısıtıcı altına alınıp ilk muayenesi yapılmaktadır. Umbilikal kordun geç klemplenmesi kardiyopulmoner adaptasyonu destekleyip kısa ve uzun vadede faydalar sağlamaktadır (Polglase ve ark., 2015). Acil resüsitasyon ihtiyacı olmayan bebeklerde kordun en az 30 saniye anne seviyesinden aşağıda tutulmasıyla kan transfüzyonu ihtiyacı, İVK ve NEK insidansı azalmaktadır (Rabe ve ark., 2012, Özkan ve ark., 2018).

Preterm bebekler doğumdan hemen sonra spontan solunumu başlatma konusunda zorluk çekebilirler. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ile solunum desteği sağlanması spontan solunumu kolaylaştırır, mekanik ventilatöre ve sürfaktana gereksinimi azaltır. 5-8 cm H₂O ile CPAP uygulanması, apne ve bradikardi gelişen pretermier hariç olabildiğince pozitif basınçlı ventilasyondan kaçınılması gerektiği bildirilmektedir (Sweet ve ark., 2019).

Asfiktik doğmamış yenidoğanlar harici tüm pretermierin vücut sıcaklığının 36,5°C ve 37,5°C arası olması önerilmektedir. Bebeği hipotermi ve hipertermiden korumak mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkilemektedir. Hipotermi nedeniyle meydana gelen hipoksi ve metabolik asidoz özellikle preterm bebeklerde morbiditeyi daha çok

etkilemekte intraventriküler hemoraji, hipoglisemi, solunum desteğine ihtiyacı arttırmaktadır. Isı kayıplarının önüne geçmek için oda ısısı 26°C'ye kadar ısıtılmalı, 32 hafta altı doğan bebekler hemen radyant ısıtıcı altında polietilen bir poşete sarılmalı, solunum desteği için kullanılacak gazlar ısıtılıp nemlendirilmiş bir şekilde hastaya verilmelidir (Wyllie ve ark., 2015).

Preterm bebeklerin immatür akciğerlerini oksidatif stresden korumak, hedef satürasyon değerlerinde çalışır hale getirebilmek için doğum salonunda verilen oksijenin %21-30 gibi düşük konsantrasyonlarda olması önerilmektedir. Kalp atımlarının ilk beş dakika içinde 100'ün altında olması mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Steteskop veya nabız oksimetre ile takip edilmelidir. Yaşamın ilk beş dakikasında bradikardi ve satürasyon düşüklüğünün birlikte olması ölüm ve intrakranial hemoraji gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Sweet ve ark., 2019).

2.1.10.3. Oksijen desteği

Preterm bebeklerde hedef oksijen konsantrasyonları %90-94 olmalı, %89 altı ve %95 üzeri değerler alarm değerleri olarak kabul edilmelidir (Sweet ve ark., 2019). Oksijen satürasyonunun %85-89 olarak düşük tutulmasının ciddi ROP gelişimini azalttığı ancak mortalite ve NEK gelişimini %90-95 oksijen satürasyonu değerlerine göre arttırdığı belirtilmektedir (Saugstad, 2018). Oksijenin hedef konsantrasyon aralığında daha uzun süre kalmasına yardımcı olan servo-kontrollü oksijen sunum sistemleri yeni geliştirilmekte, kullanımının getireceği fayda zarar ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Gajdos ve ark., 2019).

2.1.10.4. Non invaziv solunum desteği

Doğum odasında solunum sıkıntısı olan bebeğe non invaziv solunum desteği başlamak entübasyon ve sürfaktan uygulama sıklığını azaltmaktadır. CPAP, aralıklı sürekli havayolu basıncı (NIPVV), yüksek frekanslı nazal osilatuar nazal ventilasyon (nHFOV), ısıtılmış nemlendirilmiş yüksek akışlı nazal kanül (HHHFNC) non invaziv solunum desteği yöntemleri arasında yer almakta, hangi yöntemin daha iyi olduğu ile ilgili yeterli bir veri bulunmamaktadır (Sweet ve ark., 2019; Özkan ve ark., 2018).

Klinik çalışmalarla desteklenen uzun yıllardır non invaziv solunum desteği olarak en sık tercih edilen yöntem CPAP uygulamasıdır. Alveolar kollapsı önlemekte, oksijenizasyonu sağlamakta, solunumu düzenlemekte, sürfaktan ihtiyacını ve

ekstübasyon sonrası reentübasyon sıklığını azaltmaktadır (Subramaniam ve ark., 2016). Entübasyona ihtiyacı olmayan 30 hafta altı tüm bebeklere doğum odasında CPAP ile stabilizasyon önerilmektedir. En az 5 cm H₂O basınçla başlanmalı, hava kaçıışı riskini arttırdığı için yüksek basınçlardan kaçınılmalıdır (Davis ve ark., 2019).

CPAP uygulamasında kullanılan ara yüzler tedavi başarısında etkili olup kısa binazal pronglar yapılan çalışmalarda daha başarılı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ise yüz maskesi ile kısa nazal prong kıyaslanmış entübasyon oranları açısından bir fark saptanmamıştır (McCarthy ve ark., 2013).

Tüm CPAP ara yüzleri nazal travma, septumda nekroz ve yüzde detorsiyon gibi riskler barındırmaktadır. Gastrik distansiyon, pnömotoraks en bilinen komplikasyonlardandır. Hastayı CPAP'dan erken ayırmak, tekrar eden ayırma girişimleri atelektaziye ve kronik akciğer hasarına neden olmaktadır. Ortaya çıkan hasar nedeniyle pulmoner morbidite artmakta yoğun bakımda kalış süresi uzamaktadır (Jensen ve ark., 2018).

Nazal aralıklı pozitif hava yolu basıncının yapılan son çalışmalarda CPAP'a alternatif olarak gösterildiği, invaziv solunum desteğine benzer basınçların kullanıldığı non invaziv solunum desteği yöntemidir. Basınç değişikliklerini algılayan abdominal prob yardımıyla hastanın spontan solunumu ile senkronize olmaktadır. Asenkronize olarak da kullanılabilen NIPPV, bu şekilde kullanıldığında ekspiryumda uyguladığı yüksek basınç nedeniyle pnömotoraksa neden olmaktadır. Senkronize ve asenkronize yöntemi karşılaştıran bir çalışma olmasa da teorik olarak hasta ile uyumlu olan senkronize NIPPV daha çok tercih edilmektedir (Davis ve ark., 2009).

Yapılan meta-analizlerde CPAP'a göre NIPPV'nin entübasyon gereksinimini, ekstübasyon başarısızlığını ve kronik akciğer hasarı gelişme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık NIPPV modun doğum odasından itibaren hasta stabilizasyonunda ilk seçenek olarak önerilmesi için henüz yeterli çalışma yoktur (Lemyre ve ark., 2017). Yapılan 2 büyük Cochrane çalışmasında NIPPV'nin hava kaçıışı, gastrik distansiyon, beslenme intoleransı, intestinal perforasyon, nekrotizan enterokolit görülme sıklığı açısından CPAP'la benzer bulunmuştur (Lemyre ve ark., 2016; Lemyre ve ark., 2017). Nazal travma için nazal maske kullanımı, nazal

arayüzlerin aralıklı rotasyonu, koruyucu nazal bariyerler NIPPV uygulanan hastalarda önerilmiştir (İmbula ve ark., 2018).

Daha az nazal travmaya neden olan HHHFNC, CPAP'a alternatif olarak kullanılabilecek bir ventilasyon yöntemidir. Isıtılmış ve nemlendirilmiş hava nazal kanül aracılığı ile uygulanmaktadır. Kullanım kolaylığı ve daha az nazal travma nedeniyle 28 hafta üzeri pretermelerde iyi bir seçenek olarak yer almaktadır. HIPSTER çalışmasında CPAP'la karşılaştırılan HHHFNC, bebeklerde CPAP ile kurtarma tedavisinin gerekmesinden dolayı durdurulmuştur (Roberts ve ark., 2016). Bu nedenle CPAP'ın günümüzde ilk tercih primer non invaziv solunum desteği olarak kullanılmasına devam edilmektedir (Sweet ve ark., 2019).

İnvaziv mekanik ventilatörde uygulanan karbondioksit eliminasyonundan yola çıkılarak geliştirilen nHFOV non invaziv bir metoddur. Yapılan bir çalışmada CPAP'a göre karbondioksit klirensi üzerindeki etkileri araştırılmış ve arada anlamlı bir fark bulunamamıştır (Klotz ve ark., 2018).

2.1.10.5. Mekanik ventilatör desteği

Non invaziv solunum desteğine rağmen solunumsal asidozu, hipoksemi ve tekrarlayan apneleri olan bebeklerde invaziv solunum desteğine geçilmektedir (Özkan ve ark., 2018). Optimal non invaziv solunum desteğine rağmen preterm bebeklerin çoğu mekanik ventilatör desteği almakta, 28 hafta altı bebeklerin neredeyse yarısında ilk ekstübasyon girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Mekanik ventilasyonun amacı çok yüksek ve çok düşük basınçlarda ortaya çıkan akciğer hasarından kaçınmak, bunu yaparken de uygun kan gazı parametrelerinde hastayı stabil tutabilmektir (Chawla ve ark., 2017).

Ventilatör modu olarak volüm hedefli ventilasyon (VTV) modunu kullanmak basınç hedefli ventilasyona (PTV) göre daha az volütravmaya neden olmakta, tidal volümü ve PaCO₂ değişimlerini stabilize etmektedir. Yapılan çalışmalarda VTV'nin PTV'ye göre ölüm, BPD, pnömotoraks, hipokarbi, ventilatörde kalma süresi, ciddi intrakranial hemoraji görülme oranını azalttığı gösterilmiştir (Klingenberg ve ark., 2017).

Yüksek hızda ve düşük tidal volümlerde yüksek basınçla akciğerlerin havalandırılması yüksek frekanslı ventilasyon (HFO) modu ile mümkün olup konvansiyonel yöntemle cevap vermeyen prematürelde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda

konvansiyonel yöntemle göre hava kaçağı riskini arttırdığı, uzun vadede nörogelişimsel sürece olumlu bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir (Cools ve ark., 2015).

Hipokarbi ve hiperkarbiden artmış BPD, intrakranial kanama ve periventriküler lökomalazi riski nedeniyle kaçınılmalı, PaCO₂ düzeyi 45-60 mmHg arası tutulmalıdır (Manley ve ark., 2016; Özkan ve ark., 2018).

Uzun süreli invaziv destek artmış BPD riski, nörogelişimsel gerilik ve ölümle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle mekanik ventilatörde stabilize edilen, spontan solunumu olan bebekler için uygun non invaziv solunum desteği yöntemine karar verilmeli, hasta ekstübasyon için bekletilmemelidir (Manley ve ark., 2016).

Mekanik ventilatörden daha erken ayrılmak için uygun hastalarda aşırı sedasyondan kaçınılması, permisif hiperkarbi, kafein ve postnatal steroid kullanımı gibi yardımcı yöntemlerden faydalanılması önerilmektedir (Sweet ve ark., 2019).

Ventilatörden ayrılmak için kesin bir algoritma yoktur. Gözleme dayalı çeşitli çalışmalarda ventilatör ayarları, kan gazı analizi, bebeğin doğum haftası ve ağırlığı, oksijen ihtiyacına göre karar verilebileceği bildirilmekte, spontan solunumu olan bebeklerde klinik durum göz önünde bulundurularak ekstübasyona gidilmesi önerilmektedir (Al-Mandari ve ark., 2015).

2.1.10.6. Kafein Tedavisi

Metilksantinler (teofilin, aminofilin, kafein sitrat) solunum merkezini uyarak hiperkapniye cevabı artırıp apne periyodlarını önlerler (Vesoulis ve ark., 2016). Yenidoğan döneminde kullanıldığında yardımcı ventilasyon desteğini ve bronkopulmoner displazi insidansını azaltırlar. Kafein sitratın ekstübasyona giden süreyi kısalttığı, bronkopulmoner displazi sıklığını azalttığı, uzun dönemde nörolojik ve motor gelişimi iyi yönde etkilediği bildirilmektedir. Erken dönemde uygulandığında daha efektif olmakta, 1250 gram altı doğan prematürelere önerilmektedir (Doyle ve ark., 2017). Kafein sitrat 20 mg/kg yükleme, 5-10 mg/kg/gün idame olarak kullanılmaktadır (Vliegthart ve ark., 2018). 20 mg/kg/gün'e varan yüksek dozların daha etkili olduğu ancak serebral hemoraji, hipertonsite ve artmış nöbet geçirme riskini nedeniyle tedavi sırasında hastaların elektroensefalografi ile takip edilmesi önerilmektedir (Vesoulis ve ark., 2016).

2.1.10.7. Permisif hiperkarbi

Mekanik ventilatör desteğinden ayrılmak için gereken koşullara daha hızlı uyum sağlayabilmek adına yüksek arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı değerlerinin kullanılması uzun yıllardır kabul gören bir yaklaşımdır. Yüksek karbondioksit düzeylerinin ventilatör ilişkili akut akciğer hasarını ve bronkopulmoner displaziye önlediği kabul edilmektedir. 2015 yılında 1000 gr ve 28 hafta altı bebeklerde yapılan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada permisif hiperkarbinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında mortalite, BPD, İVK ve ROP açısından bir fark bulunamamıştır (Thome ve ark., 2015). Buna karşılık permisif hiperkarbinin, hastalarda uzun dönemde herhangi bir sekel bırakmadığından mekanik ventilatörden ayrılma aşamasında kontrollü bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (Thome ve ark., 2017).

2.1.10.8. Postnatal steroid uygulaması

Mekanik ventilatörden ayrılamayan, ağır BPD tanılı hastalarda postnatal steroid kullanımı entübasyon süresini kısaltmakta ancak özellikle ilk haftalarda kullanıldığında nörogelişimsel yan etki riskini arttırmaktadır. Bu nedenle ağır BPD tanılı olan mekanik ventilatörde kalan olgularda düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir (Tanney ve ark., 2011). Erken dönemde uygulandığında inhale budesonid tedavisinin yapılan çalışmalarda BPD'yi azalttığı gösterilmiştir. NEUROSIS çalışmasında inhale budesonid tedavisinin hem PDA hem de BPD'yi azalttığı ancak mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir (Bassler ve ark., 2015). Yapılan bir meta-analizde 1807 bebek incelenmiş, inhale tedavinin mortaliteden bağımsız olarak BPD'yi belirgin olarak azalttığı gösterilmiş ve tedavide kullanılması önerilmiştir (Shah ve ark., 2017).

2.1.10.9. Destek tedaviler

Etki spektrumları ve direnç gelişimi düşünüldüğünde rutin antibiyotik kullanımı yarardan çok zarar verebilir. Bu nedenle korioamnionit hikayesi, sepsis şüphesi olanlarda ampirik antibiyotik kullanılabilirken, BPD açısından düşük riskli olanlarda rutin kullanım önerilmemektedir (Sweet ve ark., 2019).

Nutrisyon ve sıvı desteği yaşamın ilk anlarından itibaren başlanmalı özellikle erken preterm bebeklerde cilt yüzeyinden kaybedilen su, kompartmanlar arası hareket eden

su ve sodyumdan dolayı sıvı dengesine dikkat edilmelidir. İntravenöz sıvı tedavisine 70-80 mL/kg/gün ile başlanmalı; toplam mayı elektrolitler ve idrar çıkışı takip edilerek günlük olarak ayarlanmalıdır (Sweet ve ark., 2019).

Minimal enteral beslenme tüm prematürelere olabildiğince erken başlanmalı; protein, amino asit ve lipid desteği verilmelidir. Genel durumu iyi olan infantlarda anne sütü başlanması NEK'i azaltmakta ancak büyüme hızının daha yavaş olmasına neden olmaktadır (Sweet ve ark., 2019; Quigley ve ark., 2018).

Respiratuar distres sendromlu bebeklerde hipotansiyondan kaçınılmalı, kan basıncı ve doku perfüzyonu takibi mutlaka yapılmalıdır. Asidoz, idrar çıkışında azalma, kapiller dolum zamanında uzama gibi durumlarda inotrop desteğine başvurulmalıdır. Dopamin veya dobutamine yanıt vermeyen hastalarda epinefrin ve hidrokortizon ikinci seçenek olarak değerlendirilmelidir (Özkan ve ark., 2018).

Doğum sonrasında hemen kapanmayan duktus arteriosus RDS'li preterm bebeklerde klinik problemlere yol açabilmektedir. Non steroid antiinflamatuvarlar ilk aşama tedavi olup indometazinin yan etkilerinden dolayı ibuprofen tedavide tercih edilmektedir. PDA'yı önlemek için rutin ilaç kullanımı önerilmemekte, ibuprofenin kullanılmadığı hastalarda parasetamol kullanımı önerilmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan, klinik olarak riskli hastalarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır (Sweet ve ark., 2019).

Solunum destek tedavisi alan pretermilerin hemoglobin seviyeleri takip edilmeli, transfüzyon sıklığının artmaması için hedef hemoglobin değerleri ilk hafta için 12 mg/dL, ikinci hafta için 11 mg/dL, üçüncü hafta için 10 mg/dL ve sonrası için 9 mg/dL'nin üzerinde tutulmalıdır (Özkan ve ark., 2018).

Sedasyon ve analjezi RDS tedavisinde halen tartışmalı olan konulardan biridir. İlk bir yaşta ağırlı işlemlere maruz kalan bebeklerde bilişsel gelişim ile ilgili sorunlar olabileceği bildirilmektedir (Coviello ve ark., 2018). Ağrı uyandırmayan ya da daha az ağrıya neden işlemler seçilmeli, eğer planlanmış bir girişim yapılacaksa öncesinde kısa etkili opioidler, kas gevşeticiler veya şekerli solüsyon ve emzik gibi non farmakolojik tedavilerin kullanılması önerilmektedir (Fleishman ve ark., 2018; Özkan ve ark., 2018).

2.1.10.10. Sürfaktan terapisi

Sürfaktan alveollerde yüzey gerilimini azaltarak kollapsı önleyen, oksijenizasyona katkı sağlayan lipoprotein yapıda bir maddedir. 1950'li yıllardan beri sürfaktan sentezindeki eksikliğin RDS'ye yol a tığı bilinmekte ve tedavide kullanımı ile alakalı çalışmalar yapılmaktadır (Jacopsen ve Verder, 1991).

2013 yılından önce RDS riski olan tüm bebeklere profilaktik sürfaktan uygulaması önerilmekteydi. Antenatal steroid uygulaması ve non invaziv solunum desteğinin daha erken dönemde uygulanması sayesinde sürfaktan uygulaması rutin olarak artık RDS semptomları gösteren bebeklerde uygulanmaktadır. Aşırı preterm bebeklerde ise sürfaktan ve CPAP'ın erken dönemde kullanılmasıyla birlikte mekanik ventilasyona gitme riski azalmıştır (Soll ve Morley, 2001).

Dünya Sağlık  rg t  tarafından da belirtildiği üzere sürfaktan RDS'nin önlenmesinde ve tedavisinde en etkili ve güvenilir olan tedavi şeklidir. Yüksek maliyetine rağmen oldukça etkili olduğundan günümüzde standart bir tedavi şeklini almıştır (Hentschel ve ark., 2020).

Sürfaktan uygulaması beraberinde riskleri ve komplikasyonları barındırdığı için entübasyon ve mekanik ventilasyon konusunda eğitimli kişilerce uygulanmalı, işlemin yapılacağı merkez tam donanımlı olmalıdır ( zkan ve ark., 2018).

2.1.10.10.1. Sürfaktan preparatları ve kullanım dozları

Sentetik veya doğal (hayvan kaynaklı) birçok sürfaktan preparatı bulunmaktadır. Hayvan kaynaklı preparatlar tercih edilmekte olup sentetik olanlara yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hayvan kaynaklı sürfaktan preparatları sığır (kalfaktant, bovaktant) ve domuz (poraktant alfa, beraktant) akciğeri kaynaklı üretilmektedir. Aralarındaki farklar lipoprotein ve protein ünitelerin farklı konsantrasyonlarda olmasından kaynaklanmaktadır (Hentschel ve ark., 2020).

Hayvan kaynaklı sürfaktanlar ile yapılan çalışmalarda etkinlik açısından benzer sonuçlar ortaya konmuştur. Ancak son zamanlarda poraktant alfa ile yapılan geniş retrospektif bir çalışmada diğer sürfaktan preparatlarına göre poraktant alfanın mortalite oranını belirgin  l de azalttığı görülmüştür (Hentschel ve ark., 2020; Ramanathan ve ark., 2013).

Uygulanan sürfaktan preparatının dozu kaynağına göre daha önemlidir. Yüksek dozlarda uygulanan ilk doz daha efektif bulunmuş, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Poraktant alfanın 200 mg/kg/doz'u ile 100 mg/kg/doz uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek dozun tekrarlayan sürfaktan ihtiyacını, mortaliteyi, PDA ve interventriküler hemoraji gibi komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (Singh ve ark., 2015). Beraktant ile yapılan bir çalışmada ise pretermilerin 100 mg/kg/doz'a göre 50 mg/kg/doz'a daha az yanıt verdikleri kaydedilmiştir (Gortner ve ark., 1994).

Tekrarlayan doz sürfaktan uygulaması antenatal steroid ve non invaziv ventilasyon teknolojileri gelişmeden önce önerilmekte RDS'ye bağlı gelişen komplikasyonları azaltmaktaydı. Destek tedavilerin geliştirilmesiyle önemini yitiren tekrarlayan dozların rutin olarak uygulanması önerisi klinik bulguları düzelmeyen pretermiler için devam etmektedir (Bohlin ve ark., 2007).

Sentetik sürfaktanlar, hayvansal kaynaklı sürfaktanların üretimindeki kısıtlılık, yüksek maliyet ve biyolojik riskler nedeniyle geliştirilmeye başlanmıştır. Üretilen ilk sentetik preparatlar protein içermeyecek şekilde sadece lipitten oluşturulmuş ve klinik başarısı hayvan kaynaklı olanlara göre geride kalmıştır. İkinci kuşak sürfaktanlar RDS'ye karşı etkili ancak yine de hayvansal kaynaklı olanlara göre başarısız olunca kullanımdan kalkmıştır. Bu durum sentetik sürfaktanlara yeni özellikler eklenmesi gerekliliğini doğurmuştur (Hentschel ve ark., 2020).

Sentetik preparatlardan Lusinaktant RDS'yi önlemede içerdiği protein üniteler sayesinde diğer sentetik preparatlara göre daha etkili bulunmuştur. Lusinaktantın poraktant alfa ve beraktant ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada ise benzer etkinlikte olduğu görülmüştür. Uygulama öncesi yüksek viskosite nedeniyle hazırlık aşaması gerektirdiğinden kullanımdan kalkmıştır. Lusinaktant diğer sentetik sürfaktanlara üstünlüğü ve etkinliği nedeniyle aerosol formuna getirilmiştir. Preklinik testleri devam etmektedir (Finer ve ark., 2010; Moya ve ark., 2005).

Sürfaktan preparatlarının genel özellikleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2.5.) :

Tablo 2.5. Sürfaktan preparatları ve özellikleri (Polin ve Carlo, 2014'ten kullanılmıştır).

Sürfaktan tipi	Sürfaktan kaynağı	İçerik	Dozaj	Jenerik isim
İnsan kaynaklı	Amniyotik sıvı	^a SP-A, ^b SP-B ve ^c SP-C	Bilinmiyor	Piyasada yok
Hayvan kaynaklı	Kıyılmış domuz akciğeri	^d DPPC, ^e PG, SP-B ve SP-C	1.5-2.5 mL/kg	Poraktant alfa (Curosurf)
	Kıyılmış sığır akciğeri		4 mL/kg	Beraktant (Survanta)
	Sığır akciğeri lavajı		3 mL/kg	Kalfaktant (Infasurf)
Sentetik	Bilinmiyor	DPPC	5 mL/kg	Kalfoseril (Exosurf)
	Bilinmiyor	DPPC, ^f POPG	5.8 mL/kg	Lusinaktant (Surfaxin)

^a SP-A: sürfaktan protein B, ^b SP-B: sürfaktan protein B, ^c SP-C: sürfaktan protein C, ^d DPPC: dipalmitoil fosfatidil kolin, ^e PG: fosfatidil gliserol, ^f POPG: palmitoil oleil fosfatidil gliserol

2.1.10.10.2. Sürfaktan uygulama zamanı

Sürfaktan replasmanı önleyici (profilaktik) ve tedavi edici amaçla kullanılmaktadır. Profilaktik uygulama, doğum odasında başlayan resüsitasyon aşamalarından hemen sonra yaşamın ilk dakikalarında yapılmaktadır. Sürfaktan uygulamasının entübasyonu da beraberinde getirmesi nedeniyle rutin olarak kullanılması dezavantaj oluşturmaktadır. Gelişen non invaziv solunum desteği ve antenatal steroid kullanımı profilaksiye olan ihtiyacı azaltmış olup dolaylı olarak entübasyon sıklığını da azaltmıştır. Günümüzde doğum haftası 26 hafta altında olan ve doğum odasında stabilizasyon için entübasyon gerektiren prematürelere profilaksi uygulanması önerilmektedir (Özkan ve ark., 2018).

Tedavi edici uygulama erken kurtarma tedavisi ve geç kurtarma tedavisi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İlk 1-2 saat içinde RDS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen hastalara erken kurtarma tedavisi uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda erken kurtarma tedavisinin entübasyon ihtiyacını, pnömotoraks ve pulmoner interstisyel

amfizem gibi akut akciğer hasarını, RDS'ye bağlı mortalite ve morbiditeyi geç kurtarma tedavisine göre azalttığı gösterilmiştir (Bahadue ve Soll, 2012).

Doğum odasında CPAP ile stabilize edildikten sonra preterm bebeklerin çoğunda ilk 48-72 saat içinde, RDS kliniğinde sürfaktan gerekmezsin spontan düzelmeye görülmektedir. Bu şekilde entübasyonun komplikasyonlarından ve laringoskop kullanımından kaçınılmış olur. Ancak doğum odasında entübasyon ile stabilizasyon gerekiyorsa erken dönemde sürfaktan verilmesi klinik bulguların ilerlemesini önlemektedir (Sweet ve ark., 2019).

Sürfaktan uygulamaya karar vermek ve RDS'nin şiddetini öngörebilmek için akciğer grafisi, klinik bulgular, satürasyon, ventilasyon parametreleri, akciğer ultrasonografisi, yatak başı hızlı testler gibi çeşitli araçlar kullanılmakta; bunlardan FiO₂ klavuzlarda yol gösterici olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Aşırı pretermelerde %30, matür bebeklerde %40 üzerindeki FiO₂ değerleri için sürfaktan verilmesi önerilmektedir. Avrupa Respiratuar Distres Sendromu Yönetimi Klavuzuna göre RDS tanısı alan tüm bebeklere FiO₂ %30'un üzerinde ve ortalama hava yolu basıncı en az 6 cm H₂O ise sürfaktan verilmesi önerilmekte, Türkiye koşulları gözetilerek yapılan bir öneride ise bu oran %40 olarak belirtilmektedir (Sweet ve ark., 2019; Özkan ve ark., 2018).

2.1.10.10.3. Sürfaktan uygulama yöntemleri

Sürfaktan mekanik ventilatörde takip edilen RDS'li bebeklere esas olarak endotrakeal tüp yardımı ile verilmektedir. Ancak mekanik ventilatörün barotravma, mekanik ventilatör ilişkili enfeksiyon riskini arttırmasından dolayı daha az invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır (Kribs ve ark., 2007).

Günümüzde kullanılan başlıca iki yöntem InSurE (intubation surfactant extubation) ve LISA (less invasive surfactant administration) yöntemidir. Nebülizatör ile sürfaktan uygulama, laringeal maske, orofaringeal damlatma, atomizasyon gibi non invaziv yöntemler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Hentschel ve ark., 2020).

2.1.10.10.3.1. InSurE yöntemi

Sürfaktan uygulaması sonrası solunum desteğinin daha iyi uygulanması, bebeklerin ekstübasyonu tolere edebilmesi, antenatal steroid uygulaması sayesinde bebeklerin daha iyi klinik bulgular göstermesi gibi nedenlerle zaman içinde yeni teknikler

geliştirilmiştir. Verder ve ark. tarafından geliştirilen InSurE yöntemi entübasyon, sürfaktan uygulaması ve ekstübasyonu içermektedir (Verder ve ark., 1999).

Yapılan bir çalışmada InSurE ile birlikte nazal CPAP kullanımının mekanik ventilatörde yapılan sürfaktan uygulamasına göre pnömotoraks, BPD sıklığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Leone ve ark., 2013). Yapılan bir meta analizde InSurE uygulananlar ile sadece CPAP uygulanan pretermiler hava kaçıışı, bronkopulmoner displazi , ölüm, ciddi intraventriküler hemoraji ve nörogelişimsel bozukluklar açısından karşılaştırılmış ancak arada anlamlı bir fark bulunamamıştır. İki yöntemde birbirine üstünlüğünün bulunmadığı, hangisinin daha iyi olduğu ile ilgili yeterli kanıtın olmadığı belirtilmiştir (Isayama ve ark., 2015).

Uygulama sırasında premedikasyon amaçlı sedatif ve analjezik kullanımı yaygındır. Sedasyon amacıyla opioid kullanılmakta ancak bu uygulama ekstübasyon başarısızlığına neden olmakta, hasta tekrar entübe olmakta ve trakea ve larinks entübasyon nedeniyle travmaya uğrayabilmektedir. Bu yöntemde hastalar kısa süreli pozitif basınca maruz kalmakta, bu da pretermelerde BPD riskinin artmasıyla ilgili bir şüphe oluşturmaktadır. Yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan bu yöntemde pozitif basınçlı ventilasyon uygulandığı, hasta entübe edildiği ve başarılı CPAP oranlarının artmadığı gerekçesiyle daha az invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır (Sardesai ve ark., 2017).

2.1.10.10.3.2. LISA yöntemi

Pozitif basınçlı ventilasyonun etkilerinden kaçınmak için son yıllarda daha az invaziv sürfaktan uygulama yöntemleri geliştirilmiş olup bunlardan biri de LISA yöntemidir. İlk olarak 2007 yılında ince bir kateter ile entübasyon gerekmeksizin uygulanmıştır. CPAP desteği ile spontan soluyan hastalara Magill forceps yardımıyla ince kateterden trakeaya, 100 mg/kg/doz beraktant alfa verilmiştir. Hastaların kısa dönemdeki sonuçlarına bakıldığında mekanik ventilatör ihtiyacı ve BPD sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle aşırı preterm bebeklerde akciğerlerin kırılgan yapısı nedeniyle kısa süreli de olsa mekanik ventilatörün olumsuz etkilerinden korunmak için geliştirilen bu yöntem kabul görmüş ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Kribs ve ark., 2007).

Literatüre bakıldığında LISA yöntemi modifiye InSurE yöntemi olarak da adlandırılmakta, uygulamada kullanılan materyal çeşidine göre çeşitli isimlendirmeler yapılmaktadır. Bunlardan bazıları MIST, SWI (surfactant without intubation), AMV (avoidance mechanical ventilation), NINSAPP (nonintubated surfactant application), SONSURE (sonda nasogastrica surfactante extubacion), ECALMIST (early CPAP and large volume MIST) ve MISURF (minimally invasive surfactant administration), Take Care yöntemidir (Sardesai ve ark., 2017).

Bu yöntemde sürfaktan entübasyon olmaksızın ince ve esnek bir kateter ya da beslenme tüpü yardımıyla trakeaya verilmektedir. Uygulama direk ya da video laringoskop eşliğinde yapılmakta, sedasyon genellikle kullanılmamakta ya da az kullanılmaktadır. Bu sırada hasta spontan solunumunu sürdürmekte, non invaziv ventilasyon desteği almaktadır. İşlem sırasında larinkse sürfaktan reflüsünü azaltmak için yavaş uygulama tercih edilmektedir. Sürfaktan dağılımının homojenisitesi bu işlemde problem olarak karşımıza çıkmamaktadır. Ancak işlem sırasında bebeğin öksürmesi sürfaktan reflüsüne neden olmakta, akciğerdeki sürfaktan dağılımını etkilemektedir (Hentschel ve ark., 2020).

Literatürde işlem sırasında uygulamanın sonucunu değiştiren birçok değişken bulunmaktadır. Bunlar:

1. Sürfaktan dozu, tipi
2. Sürfaktanı bolus, infüzyon, hızlı, yavaş uygulama
3. Kateter tipi
4. İşlem sırasında rehber tel kullanma-kullanmama
5. Premedikasyon uygulama-uygulamama
6. Direk laringoskop, video laringoskop
7. Uygulama öncesi, sırası ve sonrasındaki non invaziv ventilasyon desteği yoludur (Abdel-Latif ve ark., 2021).

LISA yönteminin uygulama esnasında ortaya çıkan çeşitli komplikasyonları klinisyenler için yöntemi kullanmaya yönelik bir endişe oluşturmaktadır. Apne, desatürasyon, bradikardi ve hipotansiyon en sık görülen yan etkilerdir . İşlem sırasında

ortaya çıkan öksürük, hapşurma, öğürme ve sürfaktan reflüsü uygulamanın başarısı etkileyen diğer komplikasyonlardır (Lista ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalarda LISA yöntemi klasik yöntemle ve InSurE ile karşılaştırılmıştır. Klasik yöntemle göre mekanik ventilatör ihtiyacı ve oksijen destek süresini, InSurE yöntemine göre ise BPD riski ve ventilatör ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (Göpel ve ark., 2011; Kanmaz ve ark. 2013). Meta-analizlerde doğumdan sonra ilk 72 saatte mekanik ventilatör ihtiyacının, yoğun bakım yatış sürecindeki toplam ventilatör ihtiyacının, ölüm ve BPD sıklığının azaldığı, bununla birlikte uzun dönemde olumlu nörogelişimsel sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (Porath ve ark., 2011).

Halen üzerinde çeşitli çalışmalar yapılan ve yenidoğan ünitelerinin klinik alışkanlıklarına göre şekillenen LISA yönteminin 2019 Avrupa Respiratuar Distres Sendromu Yönetimi Rehberine göre uygun hastalarda öncelikli olarak kullanılması önerilmektedir (Sweet ve ark., 2019).

2.1.10.10.3.3. Diğer yöntemler

Güvenli sürfaktan uygulama yollarından biri de nebulizasyondur. Sürfaktan nebulizasyonu invaziv yöntemlerin aksine intratrakeal girişim gerektirmediğinden güvenli ve etkili bir alternatiftir (Gaertner ve ark., 2021). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerlerdeki sürfaktan dağılımının daha iyi gerçekleştiği ve serebral yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmektedir (Dijk ve ark., 1997; Rey-Santano ve ark., 2013). Ancak işlem sırasında sürfaktanın stabilizasyonu, partikül büyüklüğü, dozaj, dağılım genişliği, ekspirasyonla kayıp işlemin zorluklarındandır (Pillow ve Minocchieri, 2012).

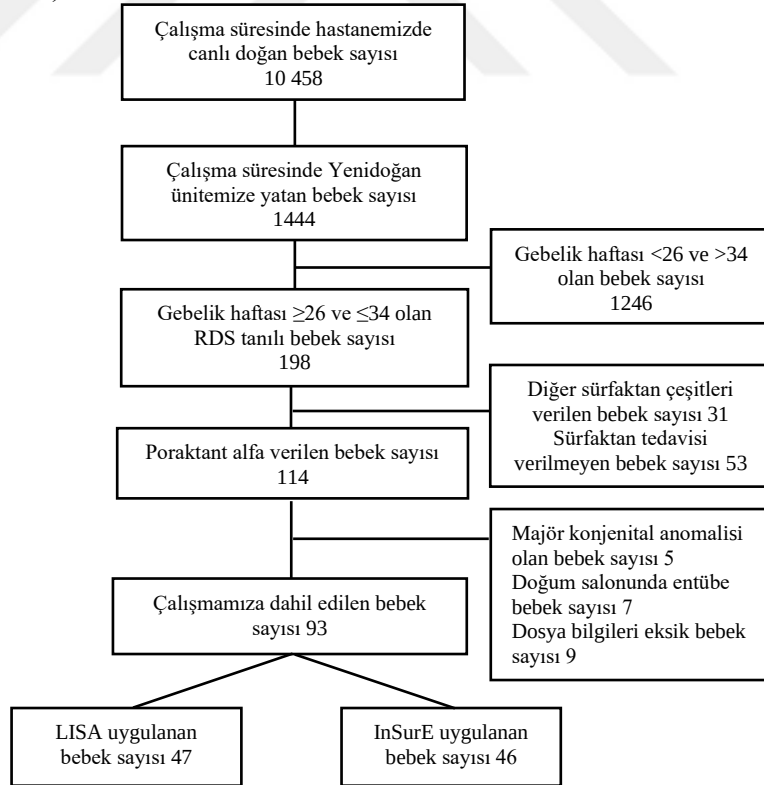
Farklı çeşitte nebulizatörler denenmekte; jet nebulizatörler ve vibratuar membran nebulizatörlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda sürfaktanın depozisyonunun jet nebulizatörlerde daha az görüldüğü bildirilmektedir. Aerosol haline getirilen sürfaktan çeşitleri kısıtlı olmakla birlikte sentetik sürfaktanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Härtel ve ark., 2021). Nebulizatör cihaz, sürfaktan preparatı çeşidi ve hastanın kliniği sürfaktan nebulizasyonunun sonuçlarını etkilemekte, rutin kullanımını önermek için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Pillow ve Minocchieri, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma hastanesinde doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde yatan bebekler alındı. Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 02/02/2022 tarihinde 102095-13 sayılı resmi onay alındı. Çalışmamızda 01.06.2020-31.12.2021 tarihleri arasında Yoğun Bakım Ünitemizde yatan bebekler retrospektif olarak tarandı ve belirlenen kriterlere uygun olan bebekler çalışmaya dahil edildi.

Gebelik haftası 26 hafta ve üstü, 34 hafta ve altı (26-34 hf) olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Doğum salonunda entübe edilenler, farklı doz ve çeşitte sürfaktan uygulananlar, major konjenital anomalisi olanlar, hidrops fetalisi olanlar, sevk edilenler, sevk ile başka merkezden gelenler, dosya bilgileri eksik olanlar ve aileden onam alınamayanlar çalışmadan çıkarıldı. Hasta seçimi ile ilgili akış şeması şekilde olduğu gibidir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Çalışmada hasta seçimi akış şeması

Doğum sonrasında bebeğin uygun koşullar mevcutsa göbek kordonu geç klemplenerek (30-60 s) bebeğe kan akışı sağlandı. İlk müdahaleler sonrasında bebeğin solunumu yoksa veya iç çekme tarzında solunumu varsa ya da kalp tepe atımı 100 atım/dakikanın altındaysa pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı. Hastalar doğum salonundaki ilk müdahalenin ardından CPAP'a alınarak ve pulse oksimetre ile monitorize edilerek transport kuvöz içinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine getirildi. Otuz ikinci gebelik haftası ve altında olan bebeklerin doğum salonundan üniteye transferi esnasında ısı koruyucu torba ve şapka kullanıldı.

3.2. Sürfaktan ve Uygulama Yöntemleri

Bebeklerin yatışının ardından klinik bulguları değerlendirildi. Respiratuar distres sendromu tanısı klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi dikkate alınarak koyuldu. Takipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal subkostal çekilme, siyanoz, kan gazında respiratuar asidoz tablosu, akciğer grafisinde havalanma azlığı ve retikülogranüler dansite artışı olan hastalar RDS tanısı aldı. Respiratuar distres sendromu tanısı alan ve CPAP altında transkutan oksijen satürasyonunu (SpO₂) %90-96 arasında tutmak için ≥ 30 FiO₂ verilen bebeklere sürfaktan tedavisi uygulandı. Kliniğimizde sürfaktan preparatları respiratuar distres sendromu tanısı alan bebeklere standardize edilmiş şekilde iki yöntem (LISA ve InSurE) ile uygulanmaktadır. Sürfaktan tedavisi için üç ayrı sürfaktan preparatı kullanılmaktadır. Bu preparatlar poraktant alfa (Curosurf, Parma, İtalya), beraktant (Survanta, Chicago, ABD) ve kalfaktantdır (Infasurf, New York, ABD). Sürfaktan preparatı olarak hastanemiz eczanesinde bulunan poraktant alfadan (Curosurf, Parma, İtalya), 200 mg/kg/doz olarak uygulanan preterm bebekler çalışmaya alındı.

Hastalara non-invaziv ventilasyon nazal maske (Heinen Löwenstein, Münih, Almanya) ile NIPPV modda (Heinen Löwenstein Leoni Plus, Münih, Almanya) marka cihaz ile yapıldı. Hastanın ihtiyacına ve gestasyonel haftasına göre değişmekle birlikte PEEP: 6-8 cm H₂O , PİP: 16-17 cm H₂O , Rate: 40, SpO₂: 90-96 ve FiO₂ ≥ 30 olarak ayarlandı. Gebelik haftası düşük olan bebeklere PİP 16 cm H₂O olarak uygulandı.

Sürfaktan verilen bebekler veriliş yoluna göre iki gruba ayrıldı. Birinci gruba LISA yöntemiyle, ikinci gruba ise InSurE yöntemiyle sürfaktan tedavisi verilen bebekler

alındı. Birinci grupta 47, ikinci grupta 46 olmak üzere toplam 93 RDS'li bebek çalışmamıza dahil edildi.

LISA yöntemiyle sürfaktan verme işlemi en az iki kişi tarafından uygulandı. Birinci kişi kateter yerleştirme ve sabit tutma işlemini yaparken ikinci kişi sürfaktanı hazırlama, sürfaktanı verme, nazal maske ile oksijen desteğinin devamını kontrol etme ve hastanın işlem sırasındaki vital değerlerini gözlemleme işlemlerini yaptı. Hastaya sürfaktan uygulama işlemi öncesi orogastrik sonda mideye yerleştirildi. Böylece sürfaktan uygulama işlemi sırasında ve sonrasında sürfaktanın mideye kaçışı kontrol edildi. Kliniğimizde LISA uygulamasında bilinen Magill forseps ile ince kateterin trakeaya yerleştirilme işlemi uygulayıcı tarafından elle yapıldı. Gebelik haftası 29 hafta ve altı bebekler için 5F beslenme sondası (Bıçakçılar A.Ş.- Türkiye), 30 hafta ve üstü bebekler için 6F beslenme sondası (Bıçakçılar A.Ş.- Türkiye) kullanıldı. Sonda steril bir şekilde 18-20 cm uzunluğa ayarlanarak kesildi. Diğer yanda sürfaktan oda ısısında ısıtıldı ve hesaplanan miktar 5 ml'lik enjektöre içerisinde 1 ml hava olacak şekilde steril bir şekilde çekildi. Bebek sırtüstü pozisyondayken ağız içi aspirasyon yapıldı. Prematüre bebekler için 0 numaralı laringoskop bıçağı (Miller Blade No: 0), ileri prematüre bebekler için 00 numaralı laringoskop bıçağı (Miller Blade No: 00) kullanılarak vokal kordlar görüldü, beslenme sondası vokal kordları yaklaşık 1 cm geçecek şekilde trakeaya yerleştirildi. Beslenme sondası elle tutularak geri çekilmeden sabitlendi ve laringoskop bıçağı geri çekildi. Beslenme sondası enjektör ile sterilite koşullarına dikkat edilerek birleştirildi ve sürfaktan tek seferde, 1 dakikada, yavaş damlatma şeklinde verildi. Sondadan sürfaktanın geriye kaçışının olmamasına dikkat edildi. İşlem sonrası sonda trakeadan geri çekilerek NIPPV modda işlem öncesi değerlerle takibe devam edildi. İşlem ilk denemede başarılı olmadığı takdirde ikinci veya üçüncü kez denendi. Üçten daha fazla deneme başarısızlık olarak nitelendirildi. LISA yöntemi ile sürfaktan verme işleminin başarısızlığı halinde sürfaktan endotrakeal tüp yöntemiyle verildi.

InSurE yöntemiyle sürfaktan verme işlemi en az iki kişi tarafından uygulandı. Birinci kişi endotrakeal tüpü yerleştirme, endotrakeal tüpü sabitleme ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulama işlemlerini yaptı. İkinci kişi sürfaktanı hazırlama, sürfaktanı verme, T-parça canlandırıcı (Neopuff Fisher and Paykel Aucland, Yeni Zelanda) ile pozitif basınçlı ventilasyon yapılması ve hastanın işlem sırasındaki vital değerlerini

gözlemlene işlemlerini yaptı. Sürfaktan uygulama işlemi öncesi orogastrik sonda mideye yerleştirildi. Böylece sürfaktan uygulama işlemi sırasında ve sonrasında sürfaktanın mideye kaçıışı kontrol edildi. Sürfaktan oda ısısında ısıtıldı ve hesaplanan miktar enjektöre steril bir şekilde çekildi. Uygun beslenme sondası sterilite koşullarına dikkat edilerek enjektörle birleştirildi. Gebelik haftası 28 hafta altı olan bebekler için iç çapı 2,5 mm, 28 hafta ve üstü bebekler için ise iç çapı 3 mm olan endotrakeal tüp (Bıçakçılar A.Ş.- Türkiye) kullanıldı. Sırtüstü yatar pozisyonda gerekli ise ağız içi aspirasyon yapıldı. Endotrakeal tüp, prematüre bebekler için 0 numaralı laringoskop bıçağı (Miller Blade No: 0), ileri prematüre bebekler için 00 numaralı laringoskop bıçağı (Miller Blade No: 00) kullanılarak vokal kordlar görüldükten sonra trakeaya ilerletildi. Dudak hizasında endotrakeal tüp yerleştirme derinliği gebelik haftası ve bebeğin ağırlığına göre ayarlandı. Uygun uzunlukta kesilmiş beslenme sondası, endotrakeal tüpün içinden geçirilerek uygun mesafeye ilerletildi. Sürfaktan 30 saniyede akciğerlere verildi. Endotrakeal tüpten sürfaktanın geriye kaçışının olmamasına dikkat edildi. İşlem sonrasında beslenme sondası endotrakeal tüp içinden geri çekildi. Sürfaktanın akciğerlerde eşit dağılımını sağlamak ve tüpten geri gelişini önlemek amacıyla T-parça canlandırıcı ile pozitif basınçlı ventilasyon 30 saniye uygulandı. T-parça canlandırıcı ile pozitif basınçlı ventilasyonda PEEP: 6-8 cm H₂O, PİP: 16-17 cm H₂O olarak ayarlandı. Gebelik haftası düşük olan bebekler için PİP değerinin düşük tutulmasına dikkat edildi. Endotrakeal tüp, hasta stabilize olup tüp içinde sürfaktan kalmadığı görülünce geri çekildi. Hasta mekanik ventilasyonda NIPPV modda, işlem öncesi değerlerle takip edildi.

Sürfaktan verilen RDS'li bebekler desatürasyon, apne, bradikardi, trakeadan sürfaktan geri kaçıışı, bronkospazm açısından gözlemlendi. Desatürasyon, işlem öncesine göre işlem sonrasında oksijen satürasyonunun %10 daha fazla düşmesi olarak tanımlandı. Sürfaktan öncesi ve verildikten iki saat sonra hastalar kan gazı ile değerlendirildi. Akciğer grafisi ile değerlendirme ise sürfaktan öncesinde ve verildikten sonraki 4. saatte yapıldı. Hastaların vital bulguları ve ventilatör değerleri sürfaktan öncesi ve verildikten sonra kaydedildi.

İkinci veya üçüncü doz sürfaktan uygulamasına Avrupa Respiratuar Distres Sendromu Konsensus raporuna göre karar verildi. Buna göre klinik tabloda ve akciğer grafisinde respiratuar distres sendromu bulgularının devam etmesi, oksijen satürasyonunun %89-

95 arasında tutmak için FiO₂ ihtiyacının %40 ve üzerinde olması kabul edildi. Tekrarlayan sürfaktan dozlar ilk verilış yöntemi ile aynı şekilde ancak 100 mg/kg/doz olarak uygulandı. Tekrarlayan sürfaktan dozu öncesi hasta entübe edilmiş ise sürfaktan endotrakeal tüpten verildi. İlk 72 saat içerisinde saatte üçten fazla apne atağı, altı saatte birden fazla pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren apne atağı, kan gazında respiratuar asidoz, %50'den fazla FiO₂ ihtiyacı olması entübasyon endikasyonu olarak değerlendirildi.

3.3. Genel Takip ve Tedavi

Bebekler takipleri boyunca nabız, solunum, saturasyon, tansiyon arteriyel, vücut sıcaklığı yönünden monitörize (Dräger Infinity C500, Lübeck, Almanya) edildi.

Bebeklerin anne yaşı, cinsiyeti, doğum şekli, gestasyonel yaşı, APGAR skoru, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi gibi demografik özellikleri kaydedildi. Gebelerin yaşı, kronik hastalık, çoğul gebelik, gestasyonel diyabet, eklampsi, preeklampsi, erken membran rüptürü, uzamış membran rüptürü, korioamnionit, antenatal steroid kullanımı ve son 72 saatte enfeksiyon bulgusu ile ilgili verileri kaydedildi.

Bebeklere doğum salonunda PBV yapıldıysa süresi kaydedildi. Respiratuar Distres Sendromu şiddeti Silverman skorlaması ile derecelendirildi.

İnvaziv ve non invaziv mekanik ventilasyonda kalış süresi, ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, oksijen kullanım süresi ve bronkopulmoner displazi birincil sonlanım olarak kabul edildi. Bronkopulmoner displazinin evrelemesi NICHHD kriterlerine göre yapıldı.

Pnömotoraks, neonatal sepsis, ROP, İVK, NEK, PDA ve exitus ikincil sonlanım olarak kabul edildi. Pnömotoraks tanısı, kliniğe ve akciğer grafisi bulgularına göre, neonatal sepsis tanısı klinik, kan kültürü pozitifliğine ve laboratuvar (tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin) bulgularına göre belirlendi.

Bebeklere prematüre retinopatisi tanısı oftalmoloji uzmanı tarafından konuldu. Prematüre retinopatisi taraması doğum haftası <34 hafta veya doğum ağırlığı ≤1700 g olan tüm bebeklere ve doğum haftası ≥34 hafta veya doğum ağırlığı >1700 g olup klinik takibinde ROP riski artan bebeklere yapıldı. Evrelendirilmesi ise ICROP-3 kriterlerine göre yapıldı.

Kranial ve batin ultrasonografi yenidoğan servisinde çocuk radyoloji uzmanı tarafından hastaların yatışından sonraki üçüncü gün ve daha sonra taburculuğa kadar haftalık takiplerle ve klinikte intrakraniyal kanama düşünüldüğünde yapıldı. İntraventriküler kanama tanısı kranial ultrasonografiye göre Volpe evrelemesi yapılarak konuldu. Nekrotizan enterokolit tanısında ve derecelendirmesinde Modifiye Bell kriterleri esas alındı.

Klinik olarak gerekli görülen hastalarda ekokardiyografi yenidoğan servisinde çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından uygulandı. Hemodinamik olarak anlamlı PDA olup medikal veya cerrahi tedavi uygulananlar kaydedildi.

Bebeklerin enteral beslenmesi öncelikli olarak anne sütü ile yapıldı, ilk 24 saat anne sütü beklendi ancak anne sütü gelmediyse formül süt ile ilk beslenmesi yapıldı. Hastaya uygun zaman aralığında ise total parenteral nutrisyon desteği hemen sağlandı. Aksi takdirde total parenteral nütrisyon desteği bir sonraki gün başlandı. Enteral beslenmeye başlama zamanı, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, total parenteral nutrisyon alma süresi kaydedildi.

Tüm RDS tanısı konulan bebeklerde antibiyotik uygulanması halinde uygun dozda ampicilin ve gentamisin başlandı. Takip sırasında lüzum halinde antibiyotiklerde değişikliğe gidildi.

Gebelik haftası 32 hafta ve altında ya da doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan tüm bebeklere 20 mg/kg/doz yükleme, 5 mg/kg/doz idame olacak şekilde kafein sitrat başlandı.

Vitamin A, doğum ağırlığı <1000 g olan prematürelere, doğumdan sonra 4 hafta boyunca haftada 3 kez, her uygulamada 5000 IU intramuskuler olarak yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler hazır istatistik programı (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak analiz edildi. Çalışmada kullanılan sayısal değişkenler normal dağılıma uygunluk yönünden Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile analiz edildi. Buna göre bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi veya Mann Whitney U testi, bağımlı iki grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımlı iki örneklem testi veya Wilcoxon testi kullanıldı.

Normal dağılıma sahip sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler ise ortanca [çeyreklikler arası genişlik-ÇAG] olarak verildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız 01.06.2020-31.12.2021 tarihleri arasındaki 19 aylık dönemde hastanemizde doğan ve kliniğimize yatan prematüre bebekler taranarak yapıldı. Gebelik haftası 26 hafta ve üstü, 34 hafta ve altı (26-34 hf) olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Doğum salonunda entübe edilenler, farklı doz ve çeşitte sürfaktan uygulananlar, major konjenital anomalisi olanlar, hidrops fetalisi olanlar, sevk edilenler, sevk ile başka merkezden gelenler, dosya bilgileri eksik olanlar ve aileden onam alınamayanlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 93 prematüre bebek dahil edildi. Bebeklerin 47'sine LISA ve 46'sına InSurE yöntemi uygulanmış idi. Hastaların 45'i kız (%48,4) ve 48'i erkek (%51,6) idi. Bebeklerin 9 (%9,7)'u normal spontan vajinal yolla, 84 (%90,3)'ü sezaryen ile doğmuş idi. Gestasyonel haftaları $30,43 \pm 1,91$ idi. Bebeklerin 76 (%81,7)'si 32 hafta ve altında, 44 (%47,3)'ü 30 hafta ve altında, 33 (%35,4)'ü 29 hafta ve altında idi. Doğum ağırlığı $1540,27 \pm 448,09$ g, boy $39,86 \pm 4,04$ cm ve baş çevresi $28,96 \pm 2,91$ cm ölçülmüş idi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Bebeklerin demografik özellikleri

		n (%)	Ortalama $\pm$ SS
Cinsiyet	Erkek	48 (51,6)	
	Kız	45 (48,4)	
Doğum şekli	C/S	84 (90,3)	
	NSVD	9 (9,7)	
APGAR skoru	1. dakika	93	$6,82 \pm 1,22$
	5. dakika	93	$8,10 \pm 0,94$
Gestasyonel yaş	26-34 hf	93 (100)	$30,43 \pm 1,99$
	26-32 hf	76 (81,7)	
	26-30 hf	45 (48,3)	
	26-29 hf	33 (35,4)	
Doğum ağırlığı, g		93	$1540,27 \pm 448,09$
Boy, cm,		93	$39,86 \pm 4,04$
Baş çevresi, cm		93	$28,96 \pm 2,91$

Veriler n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

APGAR: Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration, C/S: Cesarean section, NSVD: Normal spontan vajinal doğum

Gebelerin sosyo-demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında anne yaşı ortalama değeri $30,26 \pm 5,57$ yıl olarak saptandı. Ortalama gestasyonel yaş $30,57 \pm 1,79$ hafta olarak saptandı. Gebelerin klinik olarak kronik hastalık, çoğul gebelik, gestasyonel diyabet, preeklampsi-eklampsi, erken membran rüptürü, korioamnionit, antenatal steroid kullanımı ve son 72 saatte enfeksiyon bulgusu olup olmadığı değerlendirildi. Gebelerin 24 (%25,8)'ünde çoğul gebelik, 21 (%22,6)'inde kronik hastalık, 8 (%8,6)'inde gestasyonel diyabet, 23 (%24,7)'ünde preeklampsi/eklampsi, 20 (%21,5)'inde erken membran rüptürü, 1 (%1,1)'inde koryoamnionit saptanmış idi. Gebelerin 11 (%11,8)'inde son 72 saatte enfeksiyon bulgusu vardı, 80 (%86,0) gebeye antenatal steroid uygulanmış idi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Gebelerin demografik ve klinik özellikleri

	n (%)	Ortalama $\pm$ SS
Gebelerin yaşı	93	$30,26 \pm 5,57$
Gebelik haftası	93	$30,57 \pm 1,79$
Çoğul gebelik	24 (25,8)	
Kronik hastalık	21 (22,6)	
Gestasyonel diyabet	8 (8,6)	
Preeklampsi/Eklampsi	23 (24,7)	
Erken membran rüptürü	20 (21,5)	
Koriyoamnionit	1 (1,1)	
Son 72 saatte enfeksiyon bulgusu	11 (11,8)	
Antenatal steroid uygulaması	80 (86,0)	

Veriler n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Gebelerin yaşının ortanca değeri LISA grubunda 30,00 [26,00-34,00] yıl, InSurE grubunda ise 29,00 [24,00-35,00] yıl idi. Gebelerin ortanca gestasyonel haftası LISA grubunda 31,00, InSurE grubunda 30,00 olarak bulundu. Çoğul gebelik LISA grubunda 13 (%27,7), InSurE grubunda 11 (%23,9) idi ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,860$). Kronik hastalığı olan gebe sayısı LISA

grubunda 12 (%25,5), InSurE grubunda 9 (19,6) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,660$). Gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi, erken membran rüptürü açısından LISA ve InSurE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Koryoamniyonit LISA grubunda 1 gebede görülmüş iken InSurE grubunda görülmedi. Son 72 saatte enfeksiyon bulgusu olan LISA grubunda 4 (%8,5), InSurE grubunda 7 (%15,2) gebe vardı ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1,000$). Antenatal steroid uygulanan 80 gebeden 43'ü (%91,5) LISA grubunda, 37'si (%80,4) InSurE grubunda idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmadı ($p=0,216$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Gebelerin sosyo-demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	p
Gebe yaşı, ortalanca [ÇAG]	30,00 [26,00-34,00]	29,00 [24,00-35,00]	0,315
Gestasyonel hafta, ortalanca [ÇAG]	31,00 [29,00-32,00]	30,00 [28,75-32,00]	0,545
Gebelik haftası 26-34 olanlar, n (%)	47 (100)	46 (100)	1,000
Gebelik haftası 26-32 olanlar, n (%)	38 (80,8)	38 (82,6)	1,000
Gebelik haftası 26-30 olanlar, n (%)	21 (44,7)	24 (52,2)	0,606
Gebelik haftası 26-29 olanlar, n (%)	13 (27,7)	20 (43,5)	0,168
Çoğul gebelik, n (%)	13 (27,7)	11 (23,9)	0,860
Kronik hastalık, n (%)	12 (25,5)	9 (19,6)	0,660
Gestasyonel diyabet, n (%)	4 (8,5)	4 (8,7)	1,000
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	12 (25,5)	11 (23,9)	1,000
Erken membran rüptürü, n (%)	9 (19,1)	11 (23,9)	0,759
Koryoamniyonit, n (%)	1 (2,1)	0 (0,0)	1,000
Son 72 saatte enfeksiyon bulgusu, n (%)	4 (8,5)	7 (15,2)	0,496
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	43 (91,5)	37 (80,4)	0,216

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortalanca [çeyrekler arası genişlik] [Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Klinik özellikler, gebelik haftası 26-32, 26-30 ve 26-29 olan gebeler arasında da değerlendirildi. Gebelik haftası 26-32 olan gebelerde çoğul gebelik, kronik hastalık, gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, son 72 saatte enfeksiyon bulgusu ve antenatal steroid kullanımı açısından LISA ve InSurE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Gebelik haftası 26-32 olan gebelerin sosyo-demografik, klinik özelliklerinin ve antenatal steroid kullanımlarının karşılaştırılması

	LISA (n=38)	InSurE (n=38)	p
Çoğul gebelik, n (%)	13 (34,2)	10 (26,3)	0,618
Kronik hastalık, n (%)	9 (23,7)	9 (23,7)	1,000
Gestasyonel diyabet, n (%)	3 (7,9)	3 (7,9)	1,000
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	10 (26,3)	9 (23,7)	1,000
Erken membran rüptürü, n (%)	6 (15,8)	11 (28,9)	0,271
Koryoamniyonit, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	1,000
Son 72 saatte enfeksiyon bulgusu, n (%)	2 (5,3)	7 (18,4)	0,153
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	35 (92,1)	30 (78,9)	0,192

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gebelik haftası 26-30 olan gebelerde çoğul gebelik, kronik hastalık, gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, son 72 saatte enfeksiyon bulgusu açısından LISA ve InSurE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gebelik haftası 26-30 olan gebelerde antenatal steroid kullanımı LISA grubunda 19 (%90,5), InSurE grubunda 18 (%75,0) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,252$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Gebelik haftası 26-30 olan gebelerin sosyo-demografik, klinik özelliklerinin ve antenatal steroid kullanımlarının karşılaştırılması

	LISA (n=21)	InSurE (n=24)	P
Çoğul gebelik, n (%)	6 (28,6)	5 (20,8)	0,799
Kronik hastalık, n (%)	6 (28,6)	5 (20,8)	0,799
Gestasyonel diyabet, n (%)	1 (4,8)	3 (12,5)	0,611
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	5 (23,8)	6 (25,0)	1.000
Erken membran rüptürü, n (%)	6 (28,6)	8 (33,3)	0,983
Koryoamniyonit, n (%)	1 (4,8)	0 (0,0)	0,467
Son 72 saatte enfeksiyon bulgusu, n (%)	1 (4,8)	5 (20,8)	0,193
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	19 (90,5)	18 (75,0)	0,252

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gebelik haftası 26-29 olan gebelerde de çoğul gebelik, kronik hastalık, gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, son 72 saatte enfeksiyon bulgusu ve antenatal steroid kullanımı açısından LISA ve InSurE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Gebelik haftası 26-29 olan gebelerin sosyo-demografik, klinik özelliklerinin ve antenatal steroid kullanımlarının karşılaştırılması

	LISA (n=13)	InSurE (n=20)	P
Çoğul gebelik, n (%)	5 (38,5)	4 (20,0)	0,425
Kronik hastalık, n (%)	4 (30,8)	5 (25,0)	1.000
Gestasyonel diyabet, n (%)	0 (0,0)	3 (15,0)	0,261
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	4 (30,8)	5 (25,0)	1.000
Erken membran rüptürü, n (%)	5 (38,5)	7 (35,0)	1,000
Koryoamniyonit, n (%)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,394
Son 72 saatte enfeksiyon bulgusu, n (%)	0 (0,0)	5 (25,0)	0,131
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	13 (100,0)	15 (75,0)	0,131

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Birinci ve beşinci dakikada ölçülen APGAR skorları yönünden LISA ve InSurE yöntemleri ile sürfaktan verilen bebekler arasında istatistiksel açıdan önemli fark bulunmadı. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde cinsiyeti kız olan LISA grubunda 21 (%44,7), InSurE grubunda 17 (%37,0) bebek vardı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,359$). Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde cinsiyeti kız olan LISA grubunda 12 (%25,5), InSurE grubunda 10 (%21,7) bebek vardı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,226$). Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde cinsiyeti kız olan LISA grubunda 9 (%19,1), InSurE grubunda 8 (%17,4) bebek vardı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,101$). Doğum ağırlığı LISA grubunda $1565,74\pm427,43$ g, InSurE grubunda $1514\pm471,57$ g saptandı ve her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,582$). Her iki grupta da kilogram persentilleri ortancası 50,00 [25,00-75,00] saptandı ve iki grup arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,402$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Bebeklerin APGAR skorunun ve demografik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması

		LISA (n=47)	InSurE (n=46)	P
APGAR skoru, ortanca [ÇAG]	1. dk	7,00 [6,00-8,00]	7,00 [6,00-7,00]	0,777
	5. dk	8,00 [8,00-9,00]	8,00 [8,00-9,00]	0,699
Cinsiyet, kız, n (%)	26-34 hf	25 (53,2)	20 (43,5)	0,466
	26-32 hf	21 (44,7)	17 (37,0)	0,359
	26-30 hf	12 (25,5)	10 (21,7)	0,226
	26-29 hf	9 (19,1)	8 (17,4)	0,101
Doğum ağırlığı, g, ortalama$\pm$ss		1565,74 $\pm$ 427,43	1514,24 $\pm$ 471,57	0,582
Doğum ağırlığı persentili, ortanca [ÇAG]		50,00 [25,00-75,00]	50,00 [25,00-75,00]	0,402
Boy, cm, ortalama$\pm$ss		40,60 $\pm$ 3,82	39,09 $\pm$ 4,16	0,135
Boy persentili, ortanca [ÇAG]		25,00 [10,00-50,00]	25,00 [10,00-50,00]	0,135
Baş çevresi, cm, ortanca [ÇAG]		29,00 [27,00-32,00]	29,00 [26,75-31,00]	0,227
Baş çevresi persentili, ortanca [ÇAG]		50,00 [25,00-75,00]	25,00 [10,00-50,00]	0,074

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Ki-Kare testi ve Student t testi kullanılmış, veriler n (%), ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir. APGAR: Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration, LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Doğum salonunda PBV ihtiyacı olan 28 bebekten (%45,2) 16'sı (%34,0) LISA, 12'si (%26,1) InSurE grubundaydı ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,542$). Pozitif basınçlı ventilasyon süresi LISA grubunda 45,00 [30,00-60,00] sn, InSurE grubunda 30,00 [30,00-60,00] sn olarak bulundu ve gruplar arası fark saptanmadı ($p=0,837$). Kliniğimizde respiratuar distres sendromu tanısı alan bebeklerde respiratuar distres sendromunun şiddetinin belirlenmesi açısından Silverman skoruna bakılmaktadır. Bu skorlamaya göre LISA grubunda 20 (%42,6) bebek, InSurE grubunda 19 (%41,3) bebek hafif şiddette değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,000$). Hastalarda klinik ve radyografik bulgulara göre de RDS şiddeti hafif, orta ve ağır olarak değerlendirildi. Hastaların 70'inde hafif, 23'ünde orta şiddette RDS tespit edildi, ağır RDS'li hasta yoktu. Hafif ve orta RDS, LISA ve InSurE grupları arasında benzer oranlarda bulundu ($p=0,674$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Sürfaktan uygulaması öncesi bebeklerin PBV ihtiyacının, süresinin ve RDS şiddetinin karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	p
Doğum salonunda PBV, n (%)	16 (34,0)	12 (26,1)	0,542
PBV süresi, sn, ortanca [ÇAG]	45,00 [30,00-60,00]	30,00 [30,00-60,00]	0,837
Respiratuar distres sendromu, n (%)			
Hafif	34 (72,3)	36 (78,3)	0,674
Orta	13 (27,7)	10 (21,7)	0,674
Ağır	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Silverman skoru, n (%)			
Hafif	20 (42,6)	19 (41,3)	1,000
Orta	27 (57,4)	27 (58,7)	1,000
Ağır	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortanca [çeyrekler arası genişlik][25-75] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

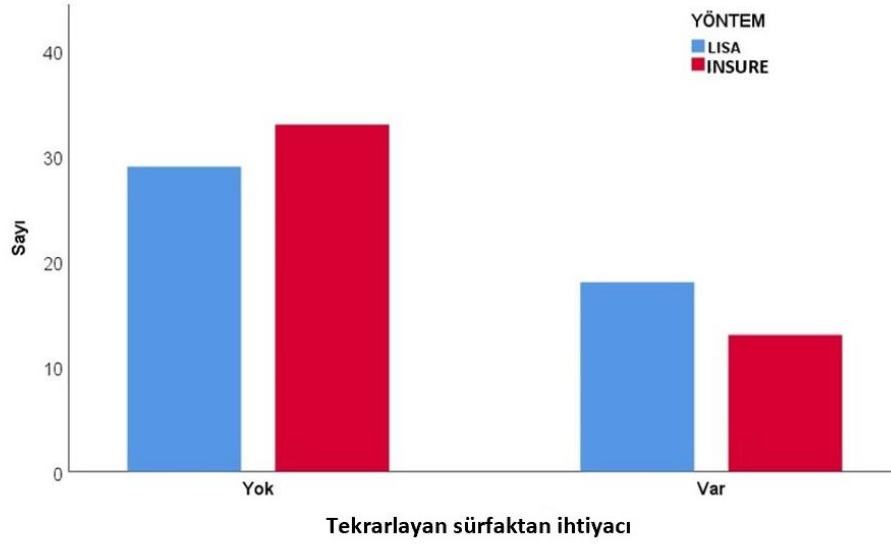
Süpfaktan uygulama zamanı LISA grubunda 60,00 [60,00-120,00] dk, InSurE grubunda benzer olarak 60,00 [56,25-67,50] dk saptandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,264$). Tekrarlayan süpfaktan ihtiyacı olan bebek sayısı LISA grubunda 18 (%38,3), InSurE grubunda 13 (%28,3) olup arada anlamlı fark saptanmadı ($p=0,420$). İki doz süpfaktan alan bebek sayısı LISA grubunda 14 (%29,8), InSurE grubunda 10 (%21,7) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,516$). Süpfaktan verilme işlemi sırasında LISA grubunda 16 (%34), InSurE grubunda 9 (%19,6) hastada komplikasyon görüldü ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,180$). Komplikasyonlar içinde en sık desatürasyon görüldü. Desatürasyon, LISA grubunda 15 (%31,9), InSurE grubunda 9 (%19,6) bebekte görülürken iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,261$) (Tablo 4.9., Şekil 4.1., Şekil 4.2.).

Tablo 4.9. Süpfaktan uygulama zamanının, tekrarlayan süpfaktan ihtiyacının ve süpfaktan verilme sırasındaki komplikasyonların karşılaştırılması

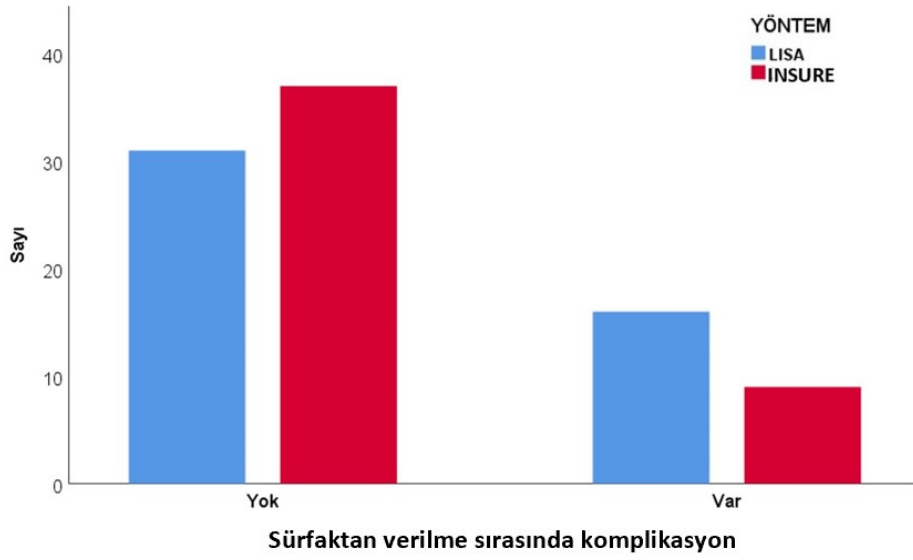
	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	P
Süpfaktan uygulama zamanı, dk, ortalanca [ÇAG]	60,00 [60,00-120,00]	60,00 [56,25-67,50]	0,264
Tekrarlayan süpfaktan ihtiyacı, n (%)	18 (38,3)	13 (28,3)	0,420
2 doz	14 (29,8)	10 (21,7)	0,516
3 doz	4 (8,5)	2 (4,3)	0,677
4 doz	0 (0,0)	1 (2,2)	0,495
Süpfaktan verilme sırasında komplikasyon, n (%)	16 (34,0)	9 (19,6)	0,180
Desatürasyon	15 (31,9)	9 (19,6)	0,261
Bradikardi	2 (4,3)	0 (0,0)	0,484
Süpfaktan reflüsü	3 (6,4)	0 (0,0)	0,242

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortalanca [çeyrekler arası genişlik][25-75] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon



Şekil 4.1. Gruplara göre tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı dağılımı



Şekil 4.2. Gruplara göre sürfaktan verilme sırasında komplikasyon oluşumunun dağılımı

Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı olan bebek sayısı LISA grubunda 14 (%36,8), InSurE grubunda 12 (%31,6) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,618$). Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde, sürfaktan verilme sırasında görülen komplikasyon sayısı LISA grubunda 9 (%23,7), InSurE grubunda 9 (%23,7) idi ve gruplar birbirine benzerdi ($p=1,000$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı ve sürfaktan verilme sırasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	LISA (n=38)	InSurE (n=38)	P
Tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, n (%)	14 (36,8)	12 (31,6)	0,618
Sürfaktan verilme sırasında komplikasyon, n (%)	9 (23,7)	9 (23,7)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı olan bebek sayısı LISA grubunda 8 (%38,1), InSurE grubunda 9 (%37,5) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$). Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde, sürfaktan verilme sırasında görülen komplikasyon sayısı LISA grubunda 5 (%23,8), InSurE grubunda 6 (%25,0) idi ve gruplar birbirine benzerdi ($p=1,000$) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı ve sürfaktan verilme sırasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	LISA (n=21)	InSurE (n=24)	P
Tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, n (%)	8 (38,1)	9 (37,5)	1.000
Sürfaktan verilme sırasında komplikasyon, n (%)	5 (23,8)	6 (25,0)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 29 hafta ve altı olan bebeklerde, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı olan bebek sayısı LISA grubunda 6 (%46,2), InSurE grubunda 8 (%40,0) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$). Gestasyonel yaşı 29 hafta ve altı olan bebeklerde, sürfaktan verilme sırasında görülen komplikasyon sayısı LISA grubunda 3 (%23,1), InSurE grubunda 6 (%30,0) idi ve gruplar birbirine benzerdi ($p=1,000$) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı ve sürfaktan verilme sırasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	LISA (n=13)	InSurE (n=20)	P
Tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, n (%)	6 (46,2)	8 (40,0)	1.000
Süpfaktan verilme sırasında komplikasyon, n (%)	3 (23,1)	6 (30,0)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

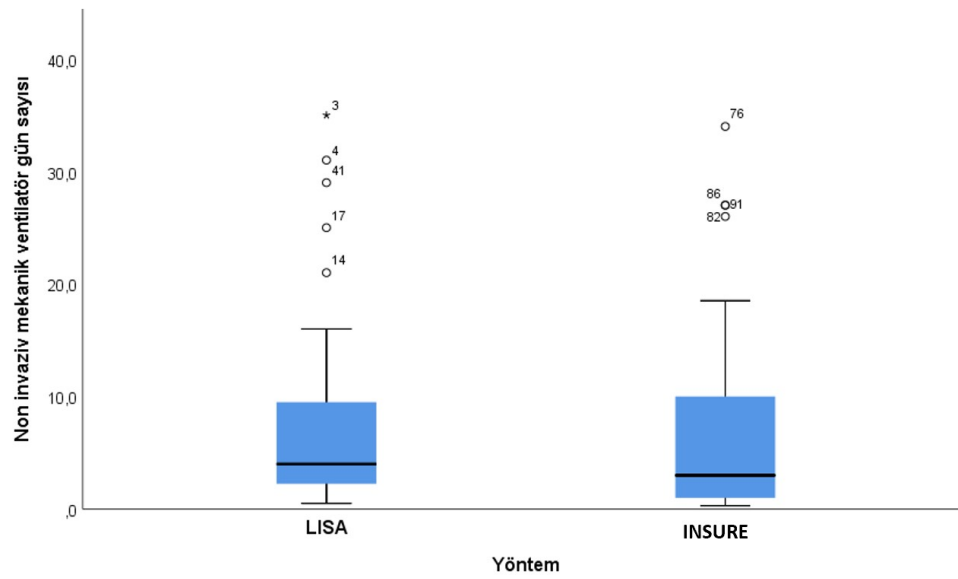
Non invaziv ventilasyonda kalınan ortalama gün sayısı LISA grubunda 4,00 [2,00-10,00], InSurE grubunda 3,00 [1,00-10,25] olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,329$). Non invaziv ventilasyon modu olan NIPPV’ de kalma saati ortalama değeri LISA grubunda 96,00 [48,00-216,00] ve InSurE grubunda 72,00 [24,00-180,00] olarak saptandı. LISA grubundaki NIPPV süresi ile InSurE grubundaki NIPPV süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,180$). İnvaziv ventilasyon modu olan SIPPV’ de kalma saati ortalama değeri LISA grubunda 48,00 [24,00-72,00] ve InSurE grubunda 56,00 [24,00-120,00] olarak saptandı. LISA grubundaki SIPPV süresi ile InSurE grubundaki süre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,482$). Hastaların oksijen ihtiyacı gün sayısı ortancası LISA grubunda 23,00 [11,00-38,00], InSurE grubunda 16,50 [8,00-41,25] idi. Gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,294$) (Tablo 4.13., Şekil 4.4., Şekil 4.5., Şekil 4.6. ve Şekil 4.7.).

Tablo 4.13. Sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

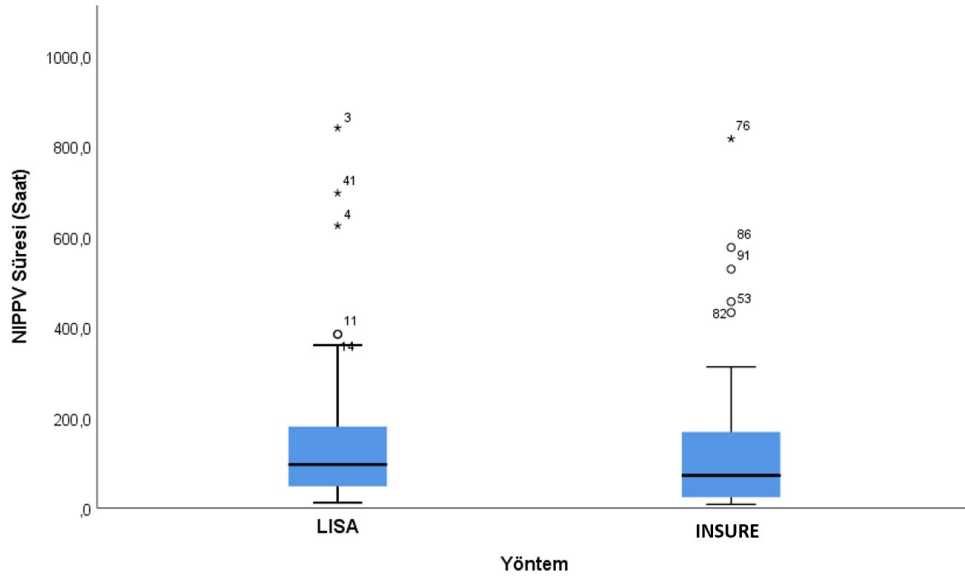
	LISA		InSurE		p
	n	ortanca [ÇAG]	n	ortanca [ÇAG]	
Non invaziv mekanik ventilatör süresi, gün	47	4,00 [2,00-10,00]	46	3,00 [1,00-10,25]	0,329
NIPPV süresi, saat	47	96,00 [48,00-216,00]	46	72,00 [24,00-180,00]	0,180
SIPPV süresi, saat	22	48,00 [24,00-72,00]	15	56,00 [24,00-120,00]	0,482
Mekanik ventilatörde kalma süresi, gün	47	6,00 [3,00-11,00]	46	3,00 [1,75-11,00]	0,196
Oksijen ihtiyacı, gün	47	23,00 [11,00-38,00]	46	16,50 [8,00-41,25]	0,294

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortalanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

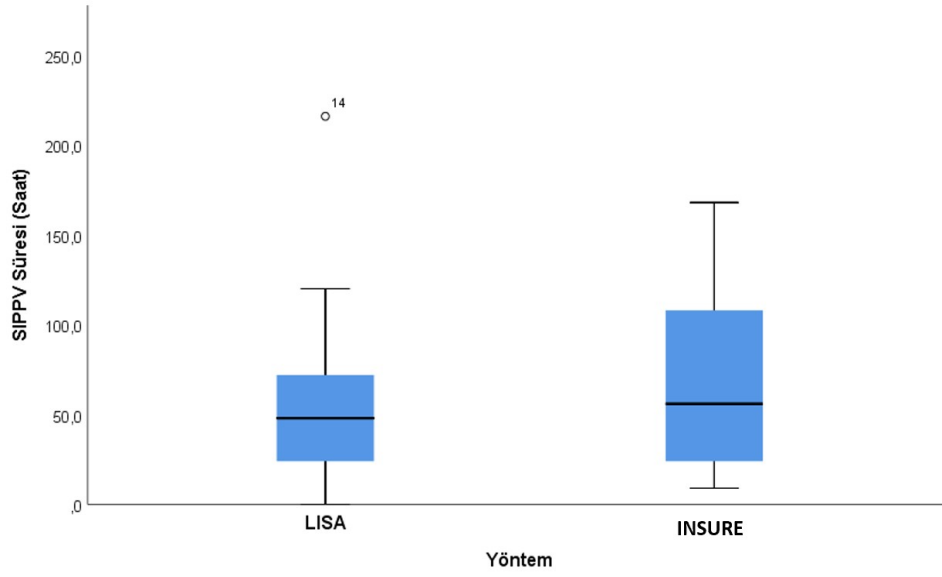
NIPPV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, SIPPV: Aralıklı senkronize pozitif basınçlı ventilasyon, LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation



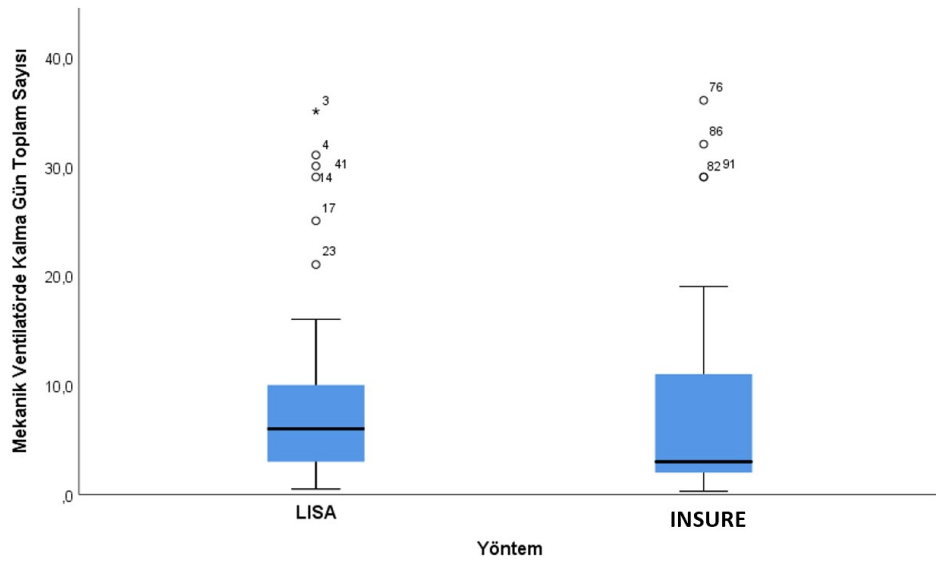
Şekil 4.3. Gruplara göre non-invaziv mekanik ventilatör kullanım sürelerinin dağılımı



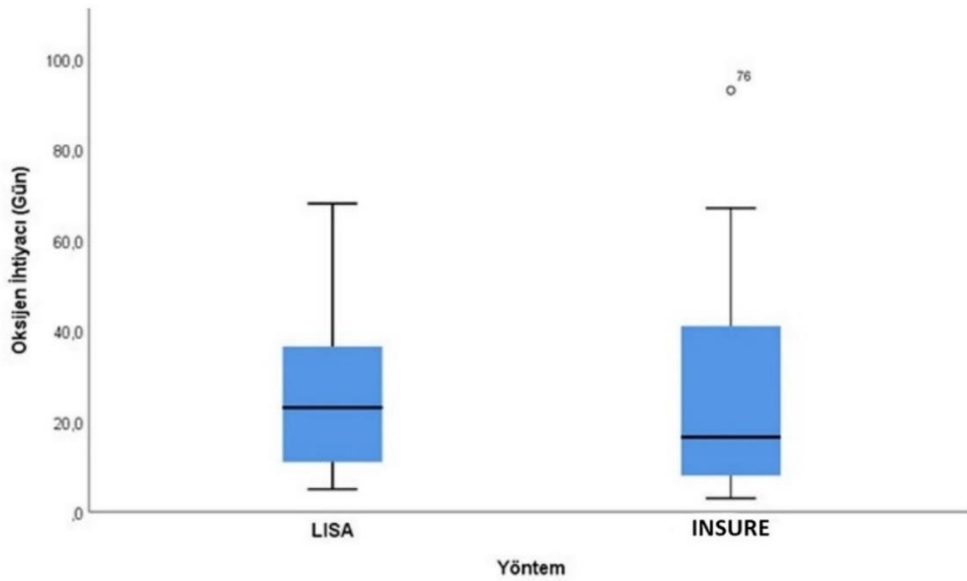
Şekil 4.4. Gruplara göre NIPPV kullanım sürelerinin dağılımı



Şekil 4.5. Gruplara göre SIPPV kullanım sürelerinin dağılımı



Şekil 4.6. Gruplara göre mekanik ventilatörde kalınan toplam sürelerin dağılımı



Şekil 4.7. Gruplara göre oksijen ihtiyacı duyulan sürelerin dağılımı

Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde non invaziv ventilasyonda kalınan ortalama gün sayısı LISA grubunda 4,00 [3,00-12,00], InSurE grubunda 3,85 [2,00-11,00] olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,399$). Non

invaziv ventilasyon modu olan NIPPV’de kalma saati ortalanca değeri LISA grubunda 96,00 [69,00-240,00] ve InSurE grubunda 72,00 [33,00-264,00] olarak saptandı. LISA grubundaki NIPPV süresi ile InSurE grubundaki NIPPV süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,247$) (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	LISA		InSurE		p
	n	ortalanca [ÇAG]	n	ortalanca [ÇAG]	
Non invaziv mekanik ventilatör süresi, gün	38	4,00 [3,00-12,00]	38	3,85 [2,00-11,00]	0,399
NIPPV süresi, saat	38	96,00 [69,00-240,00]	38	72,00 [33,00-264,00]	0,247
SIPPV süresi, saat, ortalanca	18	48,00 [24,00-72,00]	13	72,00 [36,00-120,00]	0,249
Mekanik ventilatörde kalma süresi, gün, ortalanca	38	6,00 [3,00-13,00]	38	4,00 [2,00-14,50]	0,348
Oksijen ihtiyacı, gün, ortalanca	38	26,00 [12,75-38,25]	38	21,50[12,00-43,25]	0,473

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortalanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

NIPPV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, SIPPV: Aralıklı senkronize pozitif basınçlı ventilasyon, LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde non invaziv ventilasyonda kalınan ortalanca gün sayısı LISA grubunda 6,00 [3,80-18,50], InSurE grubunda 7,50 [3,00-15,50] olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,682$). Non invaziv ventilasyon modu olan NIPPV’de kalma saati ortalanca değeri LISA grubunda 144,00 [80,00-360,00] ve InSurE grubunda 144,00 [48,00-300,00] olarak saptandı. LISA grubundaki NIPPV süresi ile InSurE grubundaki NIPPV süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,516$). Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde mekanik ventilatörde kalma süresi ortalanca değeri LISA grubunda 8,00 [5,00-23,00] gün, InSurE grubunda 10,50 [3,00-16,00] gün idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	LISA		InSurE		p
	n	ortanca [ÇAG]	n	ortanca [ÇAG]	
Non invaziv mekanik ventilatör süresi, gün	21	6,00 [3,80-18,50]	24	7,50 [3,00-15,50]	0,682
NIPPV süresi, saat	21	144,00 [80,00-360,00]	24	144,00 [48,00-300,00]	0,516
SIPPV süresi, saat	11	48,00 [24,00-72,00]	11	72,00 [48,00-120,00]	0,466
Mekanik ventilatörde kalma süresi, gün	21	8,00 [5,00-23,00]	24	10,50 [3,00-16,00]	0,690
Oksijen ihtiyacı, gün	21	35,00 [24,50-47,00]	38	39,00 [22,00-52,25]	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

NIPPV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, SIPPV: Aralıklı senkronize pozitif basınçlı ventilasyon, LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde non invaziv ventilasyonda kalınan ortanca gün sayısı LISA grubunda 12,00 [4,50-27,00], InSurE grubunda 11,00 [3,00-17,87] olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,347$). Non invaziv ventilasyon modu olan NIPPV’de kalma saati ortanca değeri LISA grubunda 240,00 [96,00-504,00] ve InSurE grubunda 240,00 [39,00-402,00] olarak saptandı. LISA grubundaki NIPPV süresi ile InSurE grubundaki NIPPV süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,319$) (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde sürfaktan uygulama işlemi sonrasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	LISA		InSurE		p
	n	ortanca [ÇAG]	n	ortanca [ÇAG]	
Non invaziv mekanik ventilatör süresi, gün	13	12,00 [4,50-27,00]	20	11,00 [3,00-17,87]	0,347
NIPPV süresi, saat	13	240,00 [96,00-504,00]	20	240,00 [39,00-402,00]	0,319
SIPPV süresi, saat	6	48,00 [24,00-72,00]	11	72,00 [48,00-120,00]	0,466
Mekanik ventilatörde kalma süresi, gün	13	13,00 [6,00-29,50]	20	11,00 [3,00-18,25]	0,612
Oksijen ihtiyacı, gün	13	38,00 [29,50-53,00]	20	41,50 [22,00-52,25]	0,825

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

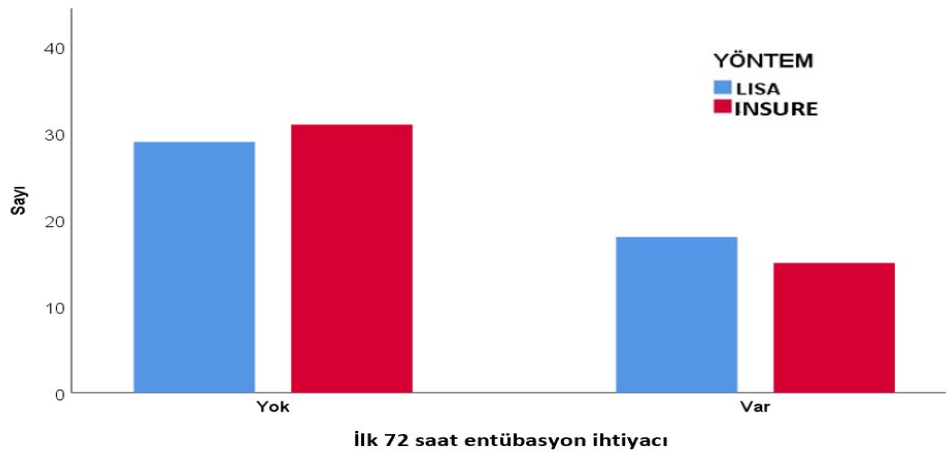
NIPPV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, SIPPV: Aralıklı senkronize pozitif basınçlı ventilasyon, LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı olan 33 bebekten (%35,5) 18'i (%38,3) LISA, 15'i (%32,6) ise InSurE grubundaydı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,721$). Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerden ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı olan LISA grubunda 14 (%36,8), InSurE grubunda 13 (%34,2) hasta vardı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerden ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı olan LISA grubunda 8 (%38,1), InSurE grubunda 11 (%45,8) hasta vardı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,824$). Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerden ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı olan LISA grubunda 5 (%38,5), InSurE grubunda 11 (%55,0) hasta vardı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,567$) (Tablo 4.17., Şekil 4.8.).

Tablo 4.17. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacının gruplar arası karşılaştırılması

	n	LISA	n	InSurE	p
İlk 72 saat entübasyon ihtiyacı, n (%)	47	18 (38,3)	46	15 (32,6)	0,721
GY 26-32 hf olanların ilk 72 saat entübasyon ihtiyacı, n (%)	38	14 (36,8)	38	13 (34,2)	1,000
GY 26-30 hf olanların ilk 72 saat entübasyon ihtiyacı, n (%)	21	8 (38,1)	24	11 (45,8)	0,824
GY 26-29 hf olanların ilk 72 saat entübasyon ihtiyacı, n (%)	13	5 (38,5)	20	11 (55,0)	0,567

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, GY: Gestasyonel yaşı



Şekil 4.8. Gruplara göre ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı dağılımı

Tüm hastalar değerlendirildiğinde C-reaktif protein (CRP) ortanca değeri 3,10 [1,25-6,78] olarak saptandı. C-reaktif protein ortanca değeri LISA grubunda 3,10 [1,22-5,72] ve InSurE grubunda 3,07 [1,29-9,66] idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,923$). İlk üç gün antibiyoterapi başlanan 89 bebek mevcuttu. LISA grubunda 44 (%93,6), InSurE grubunda 45 (%97,8) bebeğe başlanmıştı ancak gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0,617$). Patent duktus arteriozus (PDA) tanısı konulan bebek sayısı LISA grubunda 1 (%2,1), InSurE grubunda 1 (%2,2) idi ve iki grup birbirine benzerdi ($p=1,000$) (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Diğer klinik uygulamaların gruplar arası karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	P
Umbilikal ven kateteri, n (%)	17 (36,2)	18 (39,1)	0,936
Vazopressör ihtiyacı, n (%)	16 (34,0)	9 (19,6)	0,180
İlk 3 gün antibiyotik kullanımı, n (%)	44 (93,6)	45 (97,8)	0,617
Ekokardiyografi, n (%)	21 (44,7)	13 (28,3)	0,153
PDA, n (%)	1 (2,1)	1 (2,2)	1,000
C-reaktif protein düzeyi, mg/dL , n (%)	3,10 [1,22-5,72]	3,07 [1,29-9,66]	0,923

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, PDA: Patent duktus arteriozus

Beslenmeye başlama saati ortanca değeri LISA grubunda 24,00 [20,00-24,00], InSurE grubunda 24,00 [24,00-24,50] olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,156$). Total parenteral nutrisyon ihtiyacı ortanca gün sayısı LISA grubunda 10,00 [8,00-20,00] InSurE grubunda 7,50 [6,00-17,25] idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,100$). Tam enteral beslenmeye geçiş günü ortanca değeri LISA grubunda 13,00 [10,00-24,00], InSurE grubunda 9,00 [7,00-20,25] idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,030$). Anne sütü ile beslenen 79 (%84,9) bebekten 38'i (%80,9) LISA grubunda, 41'i (%89,1) InSurE grubunda; formül süt ile beslenen 14 (%15,1) bebekten 9'u (%19,1) LISA grubunda ve 5'i (%10,9) InSurE grubundaydı. Anne sütü ve formül süt ile beslenen bebek sayısı

açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,409$) (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	p
Anne sütü ile beslenme, n (%)	38 (80,9)	41 (89,1)	0,409
Formül süt ile beslenme, n (%)	9 (19,1)	5 (10,9)	0,409
Beslenmeye başlama saati, saat, ortalanca [ÇAG]	24,00 [20,00-24,00]	24,00 [24,00-24,50]	0,156
Mekonyum çıkış zamanı, saat, ortalanca [ÇAG]	24,00 [24,00-24,00]	24,00 [15,25-36,50]	0,351
Total parenteral nutrisyon, gün, ortalanca [ÇAG]	10,00 [8,00-20,00]	7,50 [6,00-17,25]	0,100
Tam enteral beslenmeye geçiş, postnatal gün, ortalanca [ÇAG]	13,00 [10,00-24,00]	9,00 [7,00-20,25]	0,030

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortalanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş gün sayısı ortalanca değeri LISA grubunda 14,00 [10,00-26,50], InSurE grubunda 11,00 [8,00-22,25] idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,029$). Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde total parenteral nutrisyon ihtiyacı süresi LISA grubunda 11,50 [8,00-23,50] gün, InSurE grubunda 8,00 [6,00-18,00] gün idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,072$). Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde beslenmeye başlama zamanı LISA grubunda 24,00 [24,00-24,00] saat, InSurE grubunda 24,00 [24,00-24,50] saat idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,475$) (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması

	LISA (n=38)	InSurE (n=38)	p
Anne sütü ile beslenme, n (%)	32 (84,2)	35 (92,1)	0,480
Formül süt ile beslenme, n (%)	6 (15,8)	3 (7,9)	0,480
Beslenmeye başlama saati, saat, ortalanca [ÇAG]	24,00 [24,00-24,00]	24,00 [24,00-24,50]	0,475
Total parenteral nutrisyon, gün, ortalanca [ÇAG]	11,50 [8,00-23,50]	8,00 [6,00-18,00]	0,072
Tam enteral beslenmeye geçiş, postnatal gün, ortalanca [ÇAG]	14,00 [10,00-26,50]	11,00 [8,00-22,25]	0,029

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortalanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş gün sayısı ortalanca değeri LISA grubunda 24,00 [11,00-32,00], InSurE grubunda 12,00 [8,25-26,50] idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,083) (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması

	LISA (n=21)	InSurE (n=24)	p
Anne sütü ile beslenme, n (%)	17 (81)	22 (91,7)	0,396
Formül süt ile beslenme, n (%)	4 (19)	2 (8,3)	0,396
Beslenmeye başlama saati, saat, ortalanca [ÇAG]	24,00 [20,00-24,00]	24,00 [24,00-24,50]	0,156
Total parenteral nutrisyon, gün, ortalanca [ÇAG]	20,00 [9,50-26,00]	10,50 [6,25-23,25]	0,148
Tam enteral beslenmeye geçiş, postnatal gün, ortalanca [ÇAG]	24,00 [11,00-32,00]	12,00 [8,25-26,50]	0,083

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortalanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş gün sayısı ortanca değeri LISA grubunda 28,00 [13,00-35,50], InSurE grubunda 12,00 [8,25-26,50] idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,077$) (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırılması

	LISA (n=13)	InSurE (n=20)	p
Anne sütü ile beslenme, n (%)	11 (84,6)	18 (90)	1,000
Formül süt ile beslenme, n (%)	2 (15,4)	2 (10)	1,000
Beslenmeye başlama saati, saat, ortanca [ÇAG]	24,00 [24,00-36,00]	24,00 [24,00-33,50]	0,758
Total parenteral nutrisyon, gün, ortanca [ÇAG]	25,00 [9,50-26,50]	14,00 [7,00-25,50]	0,268
Tam enteral beslenmeye geçiş, postnatal gün, ortanca [ÇAG]	28,00 [13,00-35,50]	12,00 [8,25-26,50]	0,077

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Hastaların prognozları hastanede yatış süreleri ve ölüm oranları şeklinde değerlendirildi. Hastanede yatış süresi ortancası 24,00 gün [14,00-44,50] olup LISA grubunda 27,00 [15,00-43,00], InSurE grubunda 22,00 [12,75-46,25] idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,383$). Hastalar ölüm oranları açısından değerlendirildi. 93 hastadan 3'ü kaybedildi. LISA grubunda 1 (%2,1), InSurE grubunda 2 (%4,3) ölüm olurken gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,617$). LISA grubunda kaybedilen bebeğin kan kültüründe 'Serratia marcescens' üremesi olduğu ve geç neonatal sepsis nedeniyle postnatal 39. günde kaybedildiği görüldü. InSurE grubundaki bir hastanın postnatal 33. günde batın distansiyonu, solunum yetmezliği ve pnömotoraks nedeniyle, diğer hastanın ise postnatal 30. gününde geç dönem problemler nedeniyle yaşamını kaybettiği görüldü (Tablo 4.23.).

Tablo 4.23. Hastaların prognozlarının değerlendirilmesi

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	p
Yatış süresi, gün, ortanca [ÇAG]	27,00 [15,00-43,00]	22,00 [12,75-46,25]	0,383
Taburcu, n (%)	46 (97,9)	44 (95,7)	0,617
Exitus, n (%)	1 (2,1)	2 (4,3)	0,617

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Hastaların erken dönemde karşılaştığı komplikasyonlar pnömotoraks, erken neonatal sepsis ve nazokomiyal enfeksiyon olarak değerlendirildi. LISA grubunda 8 (%17,0), InSurE grubunda 3 (%6,5) bebekte erken dönem komplikasyonları izlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,213$). Pnömotoraks LISA grubunda 1 (%2,1), InSurE grubunda 1 (%2,2) hastada görüldü ve gruplar birbirine benzerdi ($p=1,000$). Kültür pozitif erken neonatal sepsis LISA grubunda 4 (%8,5) hastada görülürken InSurE grubunda izlenmedi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,117$) (Tablo 4.25.).

Tablo 4.24. Erken dönem komplikasyonların karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	p
Erken dönem komplikasyonları, n (%)	8 (17,0)	3 (6,5)	0,213
Pnömotoraks, n (%)	1 (2,1)	1 (2,2)	1,000
Erken neonatal sepsis, n (%)	4 (8,5)	0 (0,0)	0,117
Nazokomiyal enfeksiyon, n (%)	3 (6,4)	2 (4,3)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) ve ortanca [çeyrekler arası genişlik][Q1-Q3] biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Hastalardaki geç dönem komplikasyonlar; BPD, ROP, IVK ve NEK açısından değerlendirildi. Toplamda 38 (%40,9) hastada geç dönem komplikasyon saptandı. BPD 36 (%38,7), ROP 18 (%19,4) ve IVK 11 (%11,8) hastada saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda her iki grupta da NEK görülmedi.

Bronkopulmoner displazi hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilirken LISA grubunda 18 (%38,3), InSurE grubunda 13 (%28,3) bebekte hafif dereceli BPD saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,420$). Prematüre retinopatisi grade 1, 2, 3, 4, 5 ve plus olarak incelenirken LISA grubunda 6 (%12,8), InSurE grubunda 12 (%26,1) hastada ROP görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,173$). İntraventriküler kanama görülen 11 hastadan 5' i (%10,6) LISA grubunda, 6' sı (%13,0) InSurE grubunda idi ve iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,759$) (Tablo 4.25.).

Tablo 4.25. Geç dönem komplikasyonların karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	p
Geç dönem komplikasyonları, n (%)	20 (42,6)	18 (39,1)	0,901
Bronkopulmoner displazi, n (%)	19 (40,4)	17 (37,0)	0,896
Hafif	18 (38,3)	13 (28,3)	0,420
Orta	0 (0,0)	3 (6,5)	0,117
Ağır	1 (2,1)	1 (2,2)	1,000
Prematüre retinopatisi, n (%)	6 (12,8)	12 (26,1)	0,173
Grade 1	4 (8,5)	5 (10,9)	0,740
Grade 2	2 (4,3)	6 (13,0)	0,158
Grade 3	0 (0,0)	2 (4,3)	0,465
Grade 4	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Grade 5	0 (0,0)	0 (0,0)	-
ROP plus	0 (0,0)	2 (4,3)	0,465
İntraventriküler kanama, n (%)	5 (10,6)	6 (13,0)	0,759
Grade 1	3 (6,4)	3 (6,5)	1,000
Grade 2	0 (0,0)	1 (2,2)	0,495
Grade 3	2 (4,3)	0 (0,0)	0,484
Grade 4	0 (0,0)	2 (4,3)	0,484

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

ROP: Prematüre retinopatisi, LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

Orta ve ağır dereceli BPD olan hasta sayısı LISA grubunda 1 (%2,1), InSurE grubunda 4 (%8,7) idi. Her iki grup arasında orta ve ağır BPD açısından anlamlı fark saptanmadı

(p=0,496). Çalışmamızdaki gruplar ROP açısından karşılaştırıldığında InSurE grubunda grade 3 ve üzeri ROP, 4 (%8,7) hastada saptanırken LISA grubunda, grade 3 ve üzeri ROP saptanmadı ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,117). Grade 2 ve fazlası İVK olan LISA grubunda 2 (%4,3), InSurE grubunda 3 (%6,5) hasta vardı, iki grup istatistiksel olarak benzerdi (p=1,000) (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. Orta ve ağır bronkopulmoner displazi, Grade 3 ve üzeri prematürel retinopatisi ve Grade 2 ve üzeri intraventriküler kanama açısından grupların karşılaştırılması

	LISA (n=47)	InSurE (n=46)	P
Orta ve ağır BPD, n (%)	1 (2,1)	4 (8,7)	0,496
Grade 3 ve üzeri ROP, n (%)	0 (0,0)	4 (8,7)	0,117
Grade 2 ve üzeri İVK, n (%)	2 (4,3)	3 (6,5)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation

BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama

Bronkopulmoner displazi gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde LISA grubunda 17 (%44,7) ve InSurE grubunda 16 (%42,1) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı (p=1,000). Orta ve ağır BPD olan bebek sayısı LISA grubunda 1 (%2,6), InSurE grubunda 4 (%10,5) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,346). Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde LISA grubunda 6 (%15,8), InSurE grubunda 12 (%31,6) hastada ROP saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,177). Grade 3 ve üzeri ROP olan bebek sayısı LISA grubunda yok, InSurE grubunda 4 (%10,5) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,256). Grade 2 ve üzeri İVK görülen bebek sayısı LISA grubunda 2 (%5,2), InSurE grubunda 3 (%7,8) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (p=1,000) (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerin geç dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması

	LISA (n=38)	InSurE (n=38)	p
Bronkopulmoner displazi, n (%)	17 (44,7)	16 (42,1)	1,000
Orta ve ağır BPD, n (%)	1 (2,6)	4 (10,5)	0,346
Prematüre retinopatisi, n (%)	6 (15,8)	12 (31,6)	0,177
Grade 3 ve üzeri ROP, n (%)	0 (0,0)	4 (10,5)	0,256
İntraventriküler kanama , n (%)	4 (10,5)	6 (15,8)	0,734
Grade 2 ve üzeri İVK, n (%)	2 (5,2)	3 (7,8)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation
BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama

Bronkopulmoner displazi gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde LISA grubunda 15 (%71,4) ve InSurE grubunda 16 (%66,7) idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,983$). Orta ve ağır BPD olan bebek sayısı LISA grubunda 1 (%4,7), InSurE grubunda 4 (%16,6) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,342$). Grade 3 ve üzeri ROP olan bebek sayısı LISA grubunda yok, InSurE grubunda 4 (%16,6) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,187$). Grade 2 ve üzeri İVK görülen bebek sayısı LISA grubunda 2 (%9,5), InSurE grubunda 3 (%12,5) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=1,000$) (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerin geç dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması

	LISA (n=21)	InSurE (n=24)	p
Bronkopulmoner displazi, n (%)	15 (71,4)	16 (66,7)	0,983
Orta ve ağır BPD, n (%)	1 (4,7)	4 (16,6)	0,342
Prematüre retinopatisi, n (%)	6 (28,6)	12 (50,0)	0,247
Grade 3 ve üzeri ROP, n (%)	0 (0,0)	4 (16,6)	0,187
İntraventriküler kanama , n (%)	3 (14,3)	5 (20,8)	0,705
Grade 2 ve üzeri İVK, n (%)	2 (9,5)	3 (12,5)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation
BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama

Bronkopulmoner displazi gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde LISA grubunda 11 (%84,6) ve InSurE grubunda 14 (%70,0) idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,431$). Orta ve ağır BPD, gestasyonel yaşı 29 hafta ve altında olanlarda incelendiğinde LISA grubunda 1 (%7,6) hastada ve InSurE grubunda 4 (%20) hastada saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0,333$). Grade 3 ve üzeri ROP olan bebek sayısı LISA grubunda yok, InSurE grubunda 4 (%20,0) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,212$). Grade 2 ve üzeri İVK görülen bebek sayısı LISA grubunda 2 (%15,3), InSurE grubunda 3 (%15,0) idi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=1,000$) (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerin geç dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması

	LISA (n=13)	InSurE (n=20)	P
Bronkopulmoner displazi, n (%)	11 (84,6)	14 (70,0)	0,431
Orta ve ağır BPD, n (%)	1 (7,6)	4 (20,0)	0,333
Prematüre retinopatisi, n (%)	5 (38,5)	11 (55,0)	0,557
Grade 3 ve üzeri ROP, n (%)	0 (0,0)	4 (20,0)	0,212
İntraventriküler kanama, n (%)	3 (23,1)	5 (25,0)	1,000
Grade 2 ve üzeri İVK, n (%)	2 (15,3)	3 (15,0)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation
BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama

Preeklampitik gebeden doğup BPD olan hasta sayısı LISA grubunda 5 (%26,3), InSurE grubunda 4 (%23,5) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı ($p=1,000$). Antenatal steroid uygulanan gebeden doğup BPD olan hasta sayısı LISA grubunda 19 (%100,0), InSurE grubunda 14 (%82,4) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,095$). İki ve daha fazla sürfaktan verilip BPD olan hasta sayısı LISA grubunda 7 (%36,8), InSurE grubunda 7 (%41,2) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı ($p=1,000$) (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.

BPD			
	LISA (n=19)	InSurE (n=17)	p
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	5 (26,3)	4 (23,5)	1,000
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	19 (100,0)	14 (82,4)	0,095
Tekrarlayan sürfaktan kullanımı, n (%)	7 (36,8)	7 (41,2)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, BPD: Bronkopulmoner displazi

Preeklampsi gebeden doğup BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 4 (%23,5), InSurE grubunda 4 (%25,0) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı (p=1,000). Antenatal steroid uygulanan gebeden doğup BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 17 (%100,0), InSurE grubunda 13 (%81,3) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,103) (Tablo 4.31.).

Tablo 4.31. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.

BPD			
	LISA (n=17)	InSurE (n=16)	p
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	4 (23,5)	4 (25,0)	1,000
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	17 (100,0)	13 (81,3)	0,103
Tekrarlayan sürfaktan kullanımı, n (%)	7 (41,2)	7 (43,8)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, BPD: Bronkopulmoner displazi

Preeklampitik gebeden doğup BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 3 (%20,0), InSurE grubunda 4 (%25,0) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı ($p=1,000$). Antenatal steroid uygulanan gebeden doğup BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 15 (%100,0), InSurE grubunda 13 (%81,3) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,226$). İki veya daha fazla sürfaktan verilip BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 7 (%46,7), InSurE grubunda 7 (%43,8) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı ($p=1,000$) (Tablo 4.32.).

Tablo 4.32. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.

	BPD		
	LISA (n=15)	InSurE (n=16)	p
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	3 (20,0)	4 (25,0)	1,000
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	15 (100,0)	13 (81,3)	0,226
Tekrarlayan sürfaktan kullanımı, n (%)	7 (46,7)	7 (43,8)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.
LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, BPD: Bronkopulmoner displazi

Preeklampitik gebeden doğup BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 3 (%27,3), InSurE grubunda 4 (%28,6) idi ve gruplar arasında benzerlik saptandı ($p=1,000$). Antenatal steroid uygulanan gebeden doğup BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 11 (%100,0), InSurE grubunda 11 (%78,6) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,230$). İki veya daha fazla sürfaktan verilip BPD tanısı almış gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan hasta sayısı LISA grubunda 6 (%54,5), InSurE

grubunda 6 (%42,9) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,859$) (Tablo 4.33.).

Tablo 4.33. LISA ve InSurE yöntemine göre sürfaktan verilen gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde bronkopulmoner displazi ile preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki dağılımı.

	BPD		
	LISA (n=11)	InSurE (n=14)	p
Preeklampsi/Eklampsi, n (%)	3 (27,3)	4 (28,6)	1,000
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	11 (100,0)	11 (78,6)	0,230
Tekrarlayan sürfaktan kullanımı, n (%)	6 (54,5)	6 (42,9)	0,859

Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış, veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

LISA: Less invasive surfactant administration, InSurE: Intubation surfactant extubation, BPD: Bronkopulmoner displazi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Prematüre bebeklerde sürfaktan eksikliği ve işlev bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan respiratuar distres sendromunun patofizyolojisi daha önceki yıllarda tanımlanmış olsa da tedavideki gelişmelerin ivme kazanması 1980'li yıllara rastlamaktadır (Stevens ve Sinkin, 2007). Fujiwara insanlar üzerinde ilk klinik çalışmayı yapmış, sürfaktan verdiği 10 preterm bebekte oksijenizasyonun arttığını, mekanik ventilasyona olan ihtiyacın azaldığını ve prognozun düzeldiğini göstermiştir (Fujiwara ve ark., 1980). Sürfaktan uygulaması klasik olarak entübe bebeklerde yapılırken kırılğan olan fetal akciğerin barotravma ve mekanik ventilatör ilişkili diğer komplikasyonlardan korunması için daha az invaziv yöntemler geliştirilmiştir. Önceleri InSurE yöntemi sonrasında ise LISA yöntemi ve diğer daha az invaziv yöntemler devreye girmiş, non invaziv ventilasyon desteği ile RDS tedavisi pekiştirilmiştir (Sardesai ve ark., 2017). Sonraki yıllarda non invaziv ventilasyon desteği yeni modalitelerle geliştirilmeye çalışılmış, klinik çalışmalarda konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü gösterilmiştir. Böylece sürfaktan replasmanı ve ventilasyon desteği RDS tedavisinin en önemli iki basamağı olmuştur (Ramaswamy ve ark., 2020). Çalışmamızda yer alan hastalar iki farklı -LISA ve InSurE- sürfaktan uygulama yöntemi açısından değerlendirilmiş, hastalara NIPPV modunda non invaziv solunum desteği uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarının literatüre katkı sağlaması, hastaların daha iyi klinik sonuçlar ile karşılaşması amaçlanmıştır.

Respiratuar distres sendromunun şiddeti; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre sınıflandırılmaktadır. Hastanın klinik bulguları ile yapılan Silverman skorlaması ise uygulaması kolay, maliyetsiz ve güvenilir olmasından dolayı tercih edilmektedir. Bu avantajların yanı sıra Silverman skorunun ilk 24 saat içinde solunum desteğini öngörmede etkili olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (Hedstrom ve ark., 2018). Kribs ve ark.'nın ileri preterm bebeklerde yaptığı LISA yönteminin incelendiği ilk fizibilite çalışmasında Silverman skoru RDS tanı aracı olarak kullanılmıştır (Kribs ve ark., 2007). Çalışmamızda klinik bulgulardan, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarından faydalanılmış, ek olarak Silverman skorlaması değerlendirmeye alınmıştır.

Ekzojen sürfaktan uygulamasının, prematürelık nedeniyle ortaya çıkan azalmış sürfaktan sentezi ve işlev bozukluğunun yol ağtığı hyalen membran hastalığı için tedavi şekli olabileceği ilk olarak 1950'li yıllarda ortaya konmuştur (Avery ve Mead, 1959). Bu amaçla doğru ve güvenilir sürfaktan preparatını geliştirmek için çeşitli kaynaklar kullanılmıştır. Bunların içinde çalışmalarla da desteklenen hayvan kaynaklı doğal preparatlar olan poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant en sık kullanılan sürfaktanlar olmuştur. Özellikle poraktant alfa diğer sürfaktan preparatlarına göre daha düşük hacimde olmasına rağmen daha yüksek konsantrasyonlarda SP-B, fosfolipit ve plazmalojen içermektedir (Sardesai ve ark., 2017). Geniş çaplı retrospektif bir çalışmada poraktant alfa, beraktant ve kalfaktant alan toplam 14173 hasta karşılaştırılmıştır. Mortalite oranlarının poraktant alfa kullanılan hastalarda %3,6, kalfaktant kullanılan hastalarda %5,9 ve beraktant kullanılan hastalarda %4,5 olduğu bildirilmiş, poraktant alfa en az mortalite oranına sahip sürfaktan olarak saptanmıştır (Ramanathan ve ark., 2013). Poraktant alfa ile beraktantın kıyaslandığı 5 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde postnatal oksijen ihtiyaının ve mortalitenin poraktant alfa alan hastalarda daha az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 200 mg/kg/doz poraktant alfanın 100 mg/kg/doz beraktanta göre mortaliteyi önlemede daha etkili olduğu bulunurken, 100 mg/kg/doz poraktant alfa ile beraktant karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Singh ve ark., 2015). Aguar ve ark.'nın yaptığı iki farklı sürfaktan verme metodunun kıyaslandığı çalışmalarında 100 mg/kg/doz poraktant alfa alan grupta tekrarlayan sürfaktan ihtiyaının 200 mg/kg/doz poraktant alfa alan gruba göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (Aguar ve ark., 2014). Kribs ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yüksek başlangıç dozlarının doğum kilosu fazla olan bebeklerde dezavantaj olabileceği bildirilmiş ancak son yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde sürfaktan dozunun sonuçları değiştirmediği belirtilmiştir (Kribs ve ark., 2015). Bir başka makalede ise ortalama 150 mg/kg'ın üzerindeki dozların bir sürfaktan havuzu oluşturduğu ve bu rezervin tekrarlayan sürfaktan ihtiyaını azaltabileceği konusunda görüş bildirilmiştir (Herting ve ark., 2019). Biz de klinik uygulamamızda erken kurtarma tedavisinde özellikle preterm bebeklerde avantajlarından dolayı ilk doz için 200 mg/kg, tekrarlayan dozlar için 100 mg/kg poraktant alfa kullandık.

Mekanik ventilatörde entübe halde takip edilen bebeklere uygulanan sürfaktan, BPD oluşma sıklığını, bebeğin hastanedeki yatış süresini azaltmamakta, ventilatöre bağlı enfeksiyonların ve diğer komplikasyonların görülme sıklığını arttırmaktadır. Bu nedenle daha az invaziv yöntemler araştırılmaya başlanmıştır. Verder ve ark. yaklaşık 30 yıl önce InSurE yöntemini geliştirmişlerdir (Verder ve ark., 1992). Bu yöntemde hasta entübe edilip sürfaktan verildikten sonra ekstübe edilmektedir. Dünya çapında bu yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır ve konvansiyonel yöntemle göre mekanik ventilasyona ihtiyacı belirgin olarak azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kribs ve ark., 2016). Ancak az da olsa hastalar uygulama esnasında pozitif basınçlı ventilasyona maruz kaldığından InSurE yöntemine alternatif yöntemler üretilmiş olup ana paydada benzer amaç taşıyan, işleyiş basamakları genellikle aynı olan, farklı isimlendirmelere sahip LISA yöntemi ortaya çıkmıştır (More ve ark., 2014). Kribs ve ark. tarafından ince kateter ile sürfaktan uygulama tekniği hakkındaki ilk fizibilite çalışması yapıldıktan dört yıl sonra Göpel ve ark. ilk randomize kontrollü klinik çalışmayı yayınlamışlardır. Mekanik ventilatör süresinin LISA grubunda entübasyon grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan sonra LISA yöntemi oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Göpel ve ark., 2011; Kribs ve ark., 2007).

Sürfaktan verilmiş yollarından LISA yönteminin rutin kullanımının Amerika Birleşik Devletleri'nde %8, İngiltere'de %11 oranında olduğu bildirilmiştir. Almanya'da bu oran oldukça yüksektir; ülke genelinde sürfaktan tedavisinde neredeyse tamamen LISA yöntemi kullanılmaktadır (Szczała ve ark., 2020). Türkiye, İran, İspanya, Çin, Avusturya ve Avustralya LISA yönteminin sık kullanıldığı diğer ülkeler olarak bildirilmektedir (Herting ve ark., 2019). Avrupa Respiratuar Distres Sendromu Yönetimi Rehberi 2019 güncellemesinde LISA yönteminin tercih edilmesi önerilmektedir (Sweet ve ark., 2019). Ülkemizde LISA yöntemi hakkında yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Biz de kliniğimizde güncel tedavi yöntemlerinden LISA'yı uygulamaktayız ve bu konudaki gelişmeleri takip etmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda sürfaktan uygulaması için farklı ince kateter çeşitleri kullanılmıştır. Nazogastrik sonda, umbilikal kateter, LISAcath, Surfcath, anjiocath ve vasküler kateter LISA yönteminde kullanılan ince kateter çeşitleri olarak bildirilmiştir (Sardesai ve ark., 2017). İngiltere'de en sık LISAcath, İspanya'da yarı rijit vasküler

kateter, İskandinav ülkelerinde ise beslenme sondası tercih edilmiştir (Fabri ve ark., 2018; Fernandez ve ark., 2019; Heiring ve ark., 2017; Klotz ve ark., 2017). Çalışmamızda ince kateter olarak bazı çalışmalarda kullanılan rijit ve yarı rijit kateterlere göre daha esnek, daha kolay kullanımlı, daha düşük maliyetli ve daha güvenli olması nedeniyle beslenme sondası tercih edildi. Göpel ve ark., Mohammedizadeh ve ark., Kribs ve ark. ince kateteri trakeaya yerleştirme işlemini Magill forseps yardımıyla gerçekleştirmişlerdir (Göpel ve ark., 2011; Kribs ve ark., 2015; Mohammedizadeh ve ark. 2015). Yapılan bir meta-analizde rijit kateterlerin veya içinde kılavuz tel bulunan fleksible kateterlerin Magill forseps gerektirmeden uygulama kolaylığı sağladığı ve bu durumun avantaj olduğu bildirilmiştir (Rigo ve ark., 2017). Magill forseps kullanılmaksızın beslenme sondası ile sürfaktan uygulaması yapılan çalışmalar da vardır (Kanmaz ve ark., 2013; Mirnia ve ark., 2013). Kliniğimizde de LISA uygulamasında bilinen Magill forseps ile ince kateterin trakeaya yerleştirilme işlemi uygulayıcı tarafından beslenme sondası kullanılarak elle yapıldı.

Çalışmamızda hasta gruplarının demografik verileri ve perinatal risk faktörleri benzer olarak saptanmıştır. Gebelik haftası 26-32, 26-30, 26-29 olan hasta gruplarında da demografik veriler açısından farklılık saptanmamıştır. Hasta gruplarının benzer niteliklere sahip olması sonuçları daha güvenilir kılmaktadır. Bu durumun çalışmamız için avantaj sağlamasını beklemekteyiz.

Sedasyon ve analjezi kullanımı InSurE yönteminde entübasyonun hasta üzerindeki olumsuz etkilerinden korunmak için sıkça tercih edilirken LISA yönteminde çoğunlukla tercih edilmemektedir. Yayımlanan sistematik bir çalışmada uygulama öncesi sedasyon yapılmasının hem bebeğe hem de uygulayan kişiye işlem sırasında konfor sağladığı bildirilmiştir. Ancak sedasyonun doğru dozajı ve preparatı ile ilgili yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Tribolet ve ark., 2022). Amerika’da neonatolojistlerin %52’sinin, Avrupa’da ise %94’ünün LISA yöntemi öncesi sedasyon ve analjezi kullanmadığı belirtilmektedir (Klotz ve ark., 2017; Kurepa ve ark., 2019). Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde ince kateter yöntemiyle sürfaktan uygulanan preterm, işlem öncesi düşük doz sedasyon verilenler ve sedasyon verilmeyenler diye iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında düşük doz sedasyon verilen bebeklerde işlem sırasındaki

desatürasyonun ve pozitif basınçlı ventilasyona olan ihtiyacın arttığı, ilk 24 ve 72 saat içindeki mekanik ventilasyon ihtiyacının ise değişmediği bildirilmektedir (Dekker ve ark., 2019). Yapılan başka bir meta-analizde premedikasyon ve sedasyonun ilk 72 saatteki entübasyon oranını arttırabileceği ve bu nedenle dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (Aldana-Aguirre ve ark., 2017). Risk ve faydaları düşünüldüğünde çalışmamızda sürfaktan verilış yollarının hiçbirinde rutin olarak sedasyon kullanmamaktayız.

Sürfaktan uygulama zamanı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve BPD görülme oranı konusunda uygulanan yöntem ve preparat kadar önem taşımaktadır (Hennely ve ark., 2021). Sürfaktan tedavisi profilaktik ve kurtarma tedavisi olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Profilaktik sürfaktan tedavisi yüksek riskli bebeklerde doğumdan sonraki ilk 30 dakika içinde uygulanmaktadır. Kurtarma tedavisi ise ventilatör desteği alan, oksijen ihtiyacı artan, radyografik olarak RDS bulguları görülen ve kan gazında solunumsal asidozu olan bebeklerde yapılmaktadır. Doğumdan sonraki ilk iki saat içinde yapılıyorsa erken kurtarma tedavisi olarak adlandırılmaktadır (Rubarth ve ark., 2015). Erken ve geç kurtarma tedavisini karşılaştıran bir meta-analizde hava kaçağının, BPD ve ölüm insidansının erken kurtarma tedavisi uygulanan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (Bahadue ve ark., 2012). Göpel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sürfaktan uygulama zamanı ortanca değeri LISA grubunda 55 dakika, kontrol grubunda 135 dakika tespit edilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (Göpel ve ark., 2011). Bu çalışmada ilk 72 saatte mekanik ventilasyon ihtiyacının LISA grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunması sürfaktan verilme zamanındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Çalışmamızda ise sürfaktan uygulama zamanı ortanca değeri her iki grupta 60 dakika olarak saptanmış ve erken kurtarma tedavisi protokolü ile uyumlu olduğu görülmüştür. Gruplar arasında ilk 72 saatte mekanik ventilasyon ihtiyacının ve BPD görülme oranlarının benzer olması sürfaktan uygulama zamanlarında gruplar arasında farklılık olmamasından kaynaklanabilir.

Çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında 500 hastaya LISA yöntemi ile sürfaktan verilmiş, işlem sırasında desatürasyon (%22) en sık karşılaşılan komplikasyon olarak bildirilmiştir (Szcza ve ark., 2020). Kribs ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da LISA grubunda sürfaktan verilirken karşılaşılan en sık komplikasyonun %56,1 oranında desatürasyon olduğu bildirilmiş olup endotrakeal tüp

ile sürfaktan verilen grupta ise bu oran %26 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Kribs ve ark., 2015). Bu çalışmada desatürasyon oranının her iki grupta da yüksek olması düşük gestasyonel yaş ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu çalışmadaki LISA grubunda desatürasyonun entübasyon grubuna göre daha fazla olması, entübasyon grubunda işlem sırasındaki oksijenizasyonun uygulayıcının kontrolünde olması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda sürfaktan uygulama esnasında görülen komplikasyonlardan en sık desatürasyon saptanmıştır. Sürfaktan uygulama esnasında desatürasyon oranı LISA grubunda %31,9 iken InSurE grubunda %19,6 tespit edilmiştir. Her iki grupta desatüre olan bebeklerin sürfaktan uygulama esnasında oksijen satürasyon düzeylerinin %86 ile %91 arasında olduğu ve uygulamayı takiben yaklaşık bir dakika içinde oksijen satürasyon düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Literatürde sürfaktanın 1-3 dakikada verilirken çalışmamızda 1 dakikada verilmesi desatürasyon oranlarımızın yüksek olmasının nedeni olabilir. Ülkemizde Kanmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sürfaktan reflüsü en sık saptanan komplikasyon olmuştur. Take Care adını verdikleri LISA grubunda %21 oranında, InSurE grubunda %10 oranında sürfaktan reflüsü görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. (Kanzmaz ve ark., 2013). Çalışmamızda işlem sırasında görülen sürfaktan reflüsü LISA grubunda %6,4 oranındayken InSurE grubunda hiç saptanmamıştır. İşlem sırasında görülen desatürasyonun ve sürfaktan reflüsünün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamasının yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. İşlem sırasında karşılaşılan bir diğer komplikasyon ise bradikardidir. Göpel ve ark.'nın çalışmasında ince kateter grubunda bradikardi %4,3 oranında saptanırken entübasyon grubunda bradikardi ile ilgili veri bildirilmemiştir (Göpel ve ark., 2011). Çalışmamızda bradikardi LISA grubunda %4,3 oranında görülürken InSurE grubunda saptanmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatüre bakıldığında bradikardi ile ilgili yeterli veri bulunamamıştır.

İnce kateter yönteminin erken dönem güvenliği ile ilgili olarak Kribs ve ark. işlem başarısını çalışmalarında değerlendirmişlerdir. İşlem başarısızlığı ince kateter grubunda bildirilmemiştir (Kribs ve ark., 2015). Kanmaz ve ark. işlem başarısızlığını LISA grubunda %18, InSurE grubunda % 10 olarak belirtmiştir (Kanzmaz ve ark., 2013). Çalışmamızda olduğu gibi non invaziv ventilasyon yöntemi olarak NIPPV'nin

kullanıldığı Gupta ve ark.'nın çalışmasında MIST grubunda başarı oranının %96,5 olduğu belirtilmiş, yüksek başarı oranı neonatolojistlerin MIST tekniği eğitimi almaları ile ilişkilendirilmiştir (Gupta ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda farklı oranlarda bildirilen işlem başarısı ve tekrarlayan kateter girişiminin uygulayıcıların işlem öncesi aldıkları eğitime, klinik tecrübeye, kullanılan kateter çeşitlerinde standardizasyon olmamasına, işlem konforu açısından olumlu katkıları olan sedasyon ve premedikasyonun kullanılıp kullanılmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hem LISA yöntemi hem de InSurE yöntemi sırasında işlem başarısızlığı olmamıştır. Bu başarı çalışmaya başlamadan yaklaşık bir yıl öncesinden beri LISA yöntemini standardize edilmiş bir şekilde, bu konuda yeterli eğitimi almış uygulayıcılar tarafından gerçekleştirilmesine bağlanabilir. Yapılan çalışmalarda işlem başarısızlığının çalışma grupları arasında benzer olması LISA yönteminin güvenilir ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu da düşündürmektedir.

Hasta sayıları ve gestasyonel haftası çalışmamıza benzeyen retrospektif bir çalışmada tekrarlayan doz sürfaktan uygulaması LISA grubunda (%14,8) InSurE'a (%12,5) göre daha fazla saptanmıştır (Queliz ve ark., 2021). Büyüktiryaki ve ark. tarafından yapılan LISA ve InSurE yöntemini karşılaştıran bir çalışmada da tekrarlayan doz sürfaktan uygulaması InSurE grubunda (%27,5) LISA grubuna (%22) göre daha çok bildirilmiştir (Büyüktiryaki ve ark., 2019). Literatüre bakıldığında tekrarlayan sürfaktan ihtiyacının değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızda tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı LISA grubunda %38,3, InSurE grubunda %28,3 idi. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Tekrarlayan sürfaktan ihtiyacının, Gupta ve ark.'nın yaptığı çalışmada primer ventilasyon modu olarak NIPPV kullanımından olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir. Daha iyi bir basınç iletiminin tekrarlayan sürfaktan ihtiyacını azalttığı yönünde görüş bildirilmiştir. Çalışmada tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı MIST grubunda %10,3 oranında, InSurE grubunda %6,8 oranında görülmüş ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Gupta ve ark., 2020). Çalışmamızda Gupta ve ark.'nın çalışmasının aksine tekrarlayan doz sürfaktan uygulaması ile NIPPV modunun kullanılması arasında olumlu bir ilişki gözlenmemiştir. Kanmaz ve ark.'nın çalışmasında tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı Take Care grubunda (%22) InSurE grubuyla (%21) benzer saptanmıştır (Kanzmaz ve ark., 2013). Aguar ve ark.'nın çalışmasında MIST grubunda %35,6 oranında, InSurE

grubunda ise %6,5 oranında tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu farklılık MİST grubunda (100 mg/kg) InSurE grubuna (200 mg/kg) göre daha düşük dozda poraktant alfa kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir (Aguar ve ark., 2014).

Verder ve ark., CPAP desteği altında sürfaktan uygulamışlar ve bu konudaki ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamışlardır. Bu hastalarda tek doz sürfaktanın mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir (Verder ve ark., 1994). Bunun üzerine CPAP ve entübasyon etkinliği çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmış (SUPPORT, COIN, CURPAP), CPAP'ın mekanik ventilatörde kalma süresini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (Finer ve ark., 2010; Morley ve ark., 2008; Sandri ve ark., 2010). Yapılan bir meta-analizde hastaya erken dönemde CPAP uygulamanın BPD ve ölüm insidansını azalttığı bildirilmektedir (Submarinam ve ark., 2016).

Non invaziv ventilasyon başarısızlığını önlemede NIPPV ve BIPAP, nCPAP'a göre daha iyi bir havayolu stabilizasyonu sağladığı, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi optimal düzeyde tuttuğu, solunum işini spontan solunumu uyararak azalttığı, apneyi ve hiperkapniyi engellediği için daha üstün bulunmuştur. NIPPV ve BIPAP'ın daha yüksek ortalama havayolu basıncı ile daha iyi bir oksijenizasyon sağladığı belirtilmektedir (Bancalari ve ark., 2006; Roberts ve ark., 2013).

Toplamda 35 çalışmanın ve 4078 yenidoğanın dahil edildiği bir meta-analizde NIPPV ile ventilasyon desteğinin diğer non invaziv ventilasyon yöntemlerine göre BPD gelişimi sıklığını azaltmada en etkili yöntem olduğu bildirilmektedir (Ramaswamy ve ark., 2020). Bir başka meta-analizde NIPPV ve CPAP'ın karşılaştırıldığı çalışmalar incelenmiş, NIPPV'nin primer olarak veya ekstübasyon sonrası dönemde kullanıldığında CPAP'a göre BPD'yi önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Rüegger ve ark., 2021). Sürfaktan uygulama yöntemlerinden LISA ve InSurE tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada NIPPV primer solunum desteği olarak kullanılmış, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacını ve işlem sırasında ortaya çıkan komplikasyonları azalttığı vurgulanmıştır (Gupta ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalarda CPAP'a üstünlüğü kanıtlanan NIPPV modu kliniğimizde de primer olarak ya da postekstübasyon döneminde preterm bebeklerde kullanılmaktadır.

İlk 72 saatteki entübasyon gereksinimi non invaziv ventilasyon başarısızlığını gösteren en önemli göstergelerden biridir. Hem sürfaktan uygulama yöntemi hem de kullanılan non invaziv ventilasyon yöntemi, ilk 72 saat entübasyon gereksinimini etkilemektedir. Öncel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, LISA uygulanan ve CPAP’da ya da NIPPV’de takip edilen hastalarda ilk 72 saat içinde entübasyon ihtiyacı NIPPV grubunda düşük bulunmuştur. Ancak non invaziv ventilasyon başarısızlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Öncel ve ark., 2016). Yapılan bir meta-analizde LISA yönteminin InSurE yöntemine kıyasla ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacını, BPD insidansını, ölüm ve hastanede yatış oranlarını azalttığı gösterilmiştir (Abdel-Latif ve ark., 2021). Mirnia ve ark.’nın yaptıkları çalışmada ise ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı ince kateter grubunda %19 bulunmuşken InSurE grubunda %22 saptanmıştır (Mirnia ve ark., 2013). Çalışmamıza benzer şekilde non invaziv ventilasyon modu olarak NIPPV kullanılan Gupta ve ark.’nın çalışmasında ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı MIST grubunda %10,3, InSurE grubunda %20,6 olarak saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir (Gupta ve ark., 2020). Çalışmamızda ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi açısından LISA grubu (%38,3) ile InSurE grubu (%32,6) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızda ilk 72 saatteki entübasyon ihtiyacı gestasyonel yaşa göre subgruplara ayrılarak da incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan hastalardan LISA grubunda ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı %38,1 iken InSurE grubunda %45,8 saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Büyüktiryaki ve ark. ’nın LISA ve InSurE yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında da hastaların gestasyonel yaşı 30 haftanın altında olup ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı LISA grubunda (%26,8) InSurE grubuna (%42,1) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bildirilmiştir (Büyüktiryaki ve ark., 2019).

Çalışmamızda doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalan hasta sayısı LISA grubunda %34, InSurE grubunda %26,1 idi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Queliz ve ark.’nın çalışmasında ise doğum odasında PBV uygulama sıklığı LISA grubunda %66,7, InSurE grubunda %67,3 bulunmuş olup gruplar arasında benzerlik saptanmıştır (Queliz ve ark., 2021).

Ülkemizde yapılan Kanmaz ve ark.'nın Take Care adını verdikleri ince kateter yönteminde hastaların mekanik ventilasyonda kalma saati ortanca değeri (35,6) InSurE grubundaki ortanca değerine (60,1) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (Kanz ve ark., 2013). Büyüktiryaki ve ark.'nın 5 yıllık bir periyodu retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında da mekanik ventilasyon gün sayısı ortanca değeri LISA grubunda (1) InSurE grubuna (2) göre daha kısa saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Büyüktiryaki ve ark., 2019). Bu çalışmaların aksine hastaların mekanik ventilasyonda kaldığı ortanca gün sayısı çalışmamızda LISA grubunda 6, InSurE grubunda 3 idi göre ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Çok merkezli, prospektif randomize başka bir çalışmada mekanik ventilatörde kalınan gün sayısının ortanca değeri ince kateter kullanılan grupta (0) standart sürfaktan veriliş yöntemi olan entübasyondaki ortanca değerine (2) göre istatistiksel olarak daha az olduğu belirtilmiştir (Göpel ve ark., 2011). Göpel ve ark.'nın yaptığı çalışmada mekanik ventilatörde kalma süresinin ince kateter kullanılan grupta standart yöntemle göre istatistiksel olarak daha az saptanmasının nedeninin ince kateter yönteminde standart yöntemle göre daha az pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalındığından kaynaklanabilir.

Halim ve ark.'nın yaptıkları çalışmada non invaziv ventilasyon olarak hastalara nCPAP uygulanmış, LISA yönteminde nCPAP süresi ortanca değeri 48 saat, InSurE yönteminde ise 29,5 saat olarak bildirilmiştir. Non invaziv ventilasyon süresi gruplar arasında istatistiksel olarak farklı saptanmıştır (Halim ve ark., 2018). Bir başka çalışmada LISA grubunda nCPAP ihtiyacı ortanca değeri 77,8 saat bulunurken InSurE grubunda 84,7 saat bulunmuş iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Mohammedizadeh ve ark., 2015). Çalışmamızda non invaziv ventilasyon olarak NIPPV tercih edilmiş olup LISA grubunda NIPPV süresi ortanca değeri 96 saat, InSurE grubunda 72 saat olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Non invaziv ventilasyon modu olarak NIPPV tercihinde bulunup LISA ve InSurE metodunu karşılaştıran literatürde yeterli çalışma bulunmamakta olup bu konuda randomize kontrollü daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Mohammedizadeh ve ark.'nın çalışmasında hastaların oksijen ihtiyacı LISA grubunda ortalama 243,7 saat, entübasyon grubunda ise 476 saat olarak saptanmıştır. Aradaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Mohammedizadeh ve ark., 2015). Göpel ve ark.'nın çalışmasında ince kateter grubunda oksijen ihtiyacı süresi ortanca değeri 5 gün, endotrakeal entübasyon grubunda ise 19 gün olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Göpel ve ark., 2011). Çalışmamızda LISA grubunda oksijen ihtiyacı süresi ortanca değeri 23 gün, InSurE grubunda 16,50 gün olarak bulunmuş, bu değerler gruplar arasında benzer saptanmıştır.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada umblikal ven kateteri takılma oranı LISA grubunda %37,9 iken InSurE grubunda %51,6 tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bildirilmiştir. Aynı çalışmada vazopressör kullanımı LISA grubunda (%9,5) InSurE grubuna (%18,1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az saptanmış, bunun nedeninin entübasyon yolu ile sürfaktan alanlarda hipotansiyonun daha fazla görülmesinden olabileceği yorumlanmıştır (Bugter ve ark., 2020). Çalışmamızda umblikal ven kateteri takılan bebek sayısı LISA grubu (%36,2) ile InSurE grubu (%39,1) arasında benzer bulunmuş, vazopressör ihtiyacı olan bebek sayısı açısından ise LISA grubu (%34) ile InSurE grubu (%19,6) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Umblikal ven kateteri, vazopressör kullanımı ve diğer girişimsel işlemler kanguru bakımını zorlaştırmakta, anne bebek arasındaki ilişkiyi azaltmaktadır. Bu nedenle her iki grupta da benzer olarak bildirilen bu oranların kanguru bakımına imkan tanınması açısından da benzer olması beklenmekte, bu durumun klinik düzelme ve taburculuk açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Bebeklerde erken-geç sepsis, nazokomiyal enfeksiyonlar artmış enflamasyona yol açmakta, BPD gelişimini provake etmekte ve yoğun antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Retrospektif bir kohort çalışmasında nazokomiyal enfeksiyonların BPD riskini belirgin olarak arttırdığı belirtilmektedir (Lapcharoensap ve ark., 2017). Erken dönemde profilaktik antibiyotik alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada BPD şiddeti ve sıklığında artış görüldüğü, özellikle ilk 2 hafta boyunca tedavi alanlarda artışın daha hızlı olduğu bildirilmiştir (Ting ve ark., 2019). Çalışmamızda enfeksiyon belirteçlerinden ortanca C-reaktif protein değeri LISA grubunda 3,10 bulunmuşken InSurE grubunda 3,07 tespit edilmiştir. Hastalarda ilk üç gün antibiyotik kullanım oranı LISA grubunda %93,6 iken InSurE grubunda %97,8 saptanmıştır. Daha az enfeksiyon ve daha az antibiyotik kullanımı BPD gibi ciddi bir mortalite nedenini

azalttığı için el yıkamaya ve girişimsel işlemler sırasında hijyen protokollerine daha çok dikkat edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Bugter ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada LISA yöntemiyle sürfaktan verilen bebeklerin enteral beslenmeye daha iyi adapte oldukları, postnatal 7. günde doğum ağırlığına kavuşma oranının LISA grubunda (%55,9) InSurE grubuna (%32) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durum non invaziv ventilasyon yöntemlerinin enteral beslenmeye daha iyi olanak sağlaması, bu bebeklerin klinik durumlarının entübe olanlara nispeten daha iyi olması ile açıklanmıştır (Bugter ve ark., 2020). Non invaziv ventilasyon ve daha az invaziv sürfaktan uygulama yöntemleri sayesinde enteral beslenmeye erken geçilmesi sepsis ve nekrotizan enterokolit sıklığını azaltmakta, preterm bebekler için daha iyi bir prognoz sağlamaktadır (Meister ve ark., 2020). Çalışmamızda tam enteral beslenmeye geçiş gününün ortanca değeri LISA grubunda (13 gün) InSurE grubuna (9 gün) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu. Ancak bu farklılık LISA ve InSurE grupları arasında NEK ve sepsis oranlarında bir farklılık oluşturmadi. Tam enteral beslenmeye geçiş günündeki gruplar arasındaki bu fark, mekanik ventilasyon ve non invaziv ventilasyon süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da LISA grubunda InSurE grubuna göre daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Başka bir çalışmada anne sütü ile formül süt karşılaştırılmış, NEK ve geç sepsis sıklığının anne sütü alanlarda azaldığı gösterilmiştir (Schanler ve ark., 2015). Çalışmamızda anne sütü ile beslenme oranının InSurE grubunda %89,1 LISA grubunda %80,9 olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Geç dönem komplikasyonlardan biri olan NEK'in her iki grupta da görülmemesi, hastalarda her iki grupta da sepsis oranlarının literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük olması gruplardaki hastaların anne sütü alma oranlarının oldukça yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Özellikle son yapılan sistematik analizlerde LISA yönteminin mortalite oranlarını BPD ile birlikte veya BPD'den bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir (Abdel-Latif ve ark., 2021; Bellos ve ark. 2021). Yapılan bir meta-analizde, LISA yöntemi ile sürfaktan verilen hastalarda postmenstrüel 36. haftadaki BPD ve ölüm oranlarının azaldığı bildirilmiştir (Aldana-Aguirre ve ark., 2017). Hastaların gestasyonel yaşı çalışmamıza benzer olan Aguar ve ark. mortalite oranını MİST grubunda %4,5 saptarken InSurE grubunda %3,2 bulmuştur (Aguar ve ark., 2014). Bao ve ark.'nın

çalışmasında LISA grubunda 1 (%2,1) hastada ölüm bildirilirken entübasyon grubunda ölüm olmamıştır (Bao ve ark., 2015). Bir başka çalışmada da ölüm oranı LISA grubunda %11,2 iken InSurE grubunda %9,6 bulunmuş istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Büyüktiryaki ve ark., 2019). Kanmaz ve ark.'nın çalışmasında ise ölüm oranı Take Care grubunda %16 , InSurE grubunda %13 saptanmış ve literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (Kanzmaz ve ark., 2013). Çalışmamızda mortalite oranı LISA grubunda %2,1 iken InSurE grubunda %4,3 bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,617$). Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan hastalar incelendiğinde mortalite LISA grubunda 1 (%2,6), InSurE grubunda 2 (%5,2) hastada saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan hastalarda ise LISA grubunda 1 (%7,7), InSurE grubunda 2 (%10) hastada saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızdaki mortalite oranları diğer çalışmalara benzer bulunmuş olup hastaların ölüm sebebi takiplerinin geç dönemlerinde görülen problemlerden kaynaklanmıştır.

Hindistan'da 2019 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada hastanede yatış süresinin LISA yöntemi uygulanan hastalarda InSurE yöntemine göre daha az olduğu bildirilmiştir (Jena ve ark., 2019). Bao ve ark. çalışmasında hastanede yatış süresi ortalamasını LISA grubunda 68,5 (%17,3) gün, entübasyon grubunda ise 70,1 (%22,5) gün olarak bildirmiştir (Bao ve ark., 2015). Primer ventilasyon modu olarak çalışmamızdaki gibi NIPPV kullanılan ve hastaların gestasyonel yaşı çalışmamıza benzer olan Gupta ve ark., hastanede yatış süresini MİST grubunda ortalama 29,7 gün saptarken InSurE grubunda ortalama 41,6 gün bulmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hastaların hastanede yatış süresi birçok faktörden etkilenmekte olduğundan sürfaktan uygulama yöntemiyle doğrudan ilişki kurulamamıştır (Gupta ve ark., 2020). Çalışmamızda ise yatış süresi ortanca değeri LISA grubunda 27 gün, InSurE grubunda 22 gün saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir.

Çalışmalarda hastaların erken dönemde karşılaştıkları sorunlar açısından pnömotoraks, erken neonatal sepsis ve nazokomiyal enfeksiyon incelenmiştir. Halim ve ark.'nın yaptıkları çalışmada LISA grubunda %4 pnömotoraks saptanırken InSurE grubunda %10 pnömotoraks tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli fark gözlenmemiştir (Halim ve ark., 2019). Bao ve ark.'nın çalışmasında LISA grubunda pnömotoraks görülme oranı %8,9 iken entübasyon grubunda %7 olarak saptanmış ancak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Bao ve ark., 2015). Aguar ve ark.'nın çalışmasında pnömotoraks oranı MİST grubunda %6,8 iken InSurE grubunda %9,3 saptanmıştır (Aguar ve ark., 2014). Çalışmamızdaki pnömotoraks oranları ise literatürdeki diğer çalışmalara göre düşük bulunmuş olup LISA (%2,1) ve InSurE (%2,2) gruplarında birbirlerine benzerdi. Hastaların erken dönemde karşılaştıkları sorunlardan bir diğeri olan erken neonatal sepsisin karşılaştırıldığı Aguar ve ark.'nın çalışmasında MİST grubunda %22,7, InSurE grubunda ise %29 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmamıştır (Aguar ve ark., 2014). Çalışmamızda erken neonatal sepsis LISA grubunda %8,5 oranında görülmüşken InSurE grubunda hiçbir hastada saptanmamıştır.

Bronkopulmoner displazi prematüre bebeklerde görülen artmış mortalitenin nedeni olan en önemli geç dönem komplikasyondur. Uzun dönemde solunumsal problemlere ve tedavi gerektiren nörogelişimsel bozukluklara yol açmaktadır. Tanıdaki farklı yöntemlerden dolayı gerçek insidansı hesaplamak zordur. Literatürde farklı veriler sunulmaktadır. Son yıllarda ileri pretermilerin viabilitesinin artması sonucu 1993 yılında preterm bebeklerde BPD % 32 oranında görülürken 2012 yılında preterm bebeklerde BPD'nin %45'e ulaştığı bildirilmektedir (Stoll ve ark., 2015). Vermont Oxford Network verilerine göre 2017 yılında RDS sıklığının 28 haftalık bebeklerde %80, 24 haftalık bebeklerde ise %90 oranında olduğu bildirilmiş olup Avrupa'da BPD sıklığının %18 olduğu belirtilmektedir (Sweet ve ark., 2019). Çalışmamızda BPD sıklığının %38,7 olarak literatürde belirtilen değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür.

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda daha az invaziv yöntemlerin BPD insidansını azalttığı, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığının bu oranları etkilediği belirtilmektedir (Büyüktiryaki ve ark., 2019, Kanmaz ve ark., 2013). Gestasyonel hafta azaldıkça BPD görülme sıklığı artmaktadır. Doğum haftası 34'den büyük olan bebeklerde %5'den daha az oranda BPD görülürken, bu oran 28-34 gestasyonel hafta arasındaki bebeklerde %30'a, 28 gestasyonel hafta altı bebeklerde ise %80'e yükselmektedir (Sardesai ve ark., 2017). Queliz ve ark.'nın çalışmasında gestasyonel haftası küçük olan bebeklerdeki BPD insidansının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. 25-27 gestasyonel hafta arası pretermelerde BPD görülme sıklığının 28-32 gestasyonel

hafta arasındaki bebeklere göre 4,2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Queliz ve ark., 2021). Çalışmamızda doğum haftası azaldıkça BPD görülme sıklığında ve derecesinde artma izlenmiştir. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan bebeklerde BPD görülme oranı LISA grubunda %44,7 iken InSurE grubunda %42,1 saptanmıştır. Gestasyonel yaşı 26-30 hafta olan bebeklerde BPD görülme oranı LISA grubunda %71,4 iken InSurE grubunda %66,7 tespit edilmiştir. Gestasyonel yaşı 26-29 hafta olan bebeklerde ise BPD görülme oranı LISA grubunda %84,6 iken InSurE grubunda %70 bulunmuştur. Gestasyonel haftaya göre subgruplar incelendiğinde LISA ve InSurE grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Düşük gestasyonel haftaya sahip bebeklerde BPD gelişme sıklığının ve BPD derecesinin fazla olması literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, BPD görülme sıklığı LISA grubunda %40,4, InSurE grubunda %37 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Orta ve ağır dereceli BPD görülen LISA grubunda 1 (%2,1), InSurE grubunda 4 (%8,7) hasta saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Orta ve ağır BPD, gestasyonel yaşı 26-29 hafta olanlarda incelendiğinde LISA grubunda 1 (%7,6) hastada ve InSurE grubunda 4 (%20) hastada saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Bu sonuçla BPD şiddetinin arttığı hastalarda LISA yönteminin InSurE yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da daha avantajlı bir yöntem olduğunu yorumlayabiliriz. Büyüktiryaki ve ark. 29. gestasyonel hafta ve altındaki bebeklerde yaptıkları çalışmalarında orta ve ağır BPD oranını LISA grubunda (%12,2) InSurE grubuna (%21,9) göre anlamlı düzeyde düşük saptamışlardır (Büyüktiryaki ve ark. 2019). Kanmaz ve ark.'nın Take Care yöntemi ile InSurE yöntemini kıyasladıkları çalışmalarında da orta ve ağır BPD sıklığının Take Care yönteminde (%10,3) InSurE yöntemine (%20,2) göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (Kanzmaz ve ark., 2013). Preterm bebeklerde farklı sürfaktan uygulama yöntemlerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ağır BPD görülme oranı LISA grubunda (%1,7) entübasyon grubuna (%8,7) göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Berneau ve ark., 2018). Bao ve ark. orta ve ağır BPD sıklığını LISA grubunda %2,1 bulurken entübasyon grubunda %2,3 olarak benzer oranda saptamıştır (Bao ve ark., 2015). Çalışmamızla benzer niteliklere sahip olan Gupta ve ark.'nın

çalışmasında BPD oranı LISA ve InSurE arasında benzer saptanmış ancak orta ve ağır BPD oranları bildirilmemiştir (Gupta ve ark., 2020).

Prematürelliğe bağlı gelişen BPD insidansında değişkenlik gözlenirken diğer morbiditelerin insidansında geçmişten günümüze bir azalma olduğu belirtilmektedir (Stoll ve ark., 2015). Ancak sürfaktan uygulama yöntemlerinin BPD hariç erken ve geç dönem komplikasyonlarda belirgin bir değişiklik yapmadığı literatürde bir çok makalede bildirilmektedir (Büyüktiryaki ve ark., 2019). Çalışmamıza aldığımız hastalarda ROP, İVK, erken sepsis, nazokomiyal enfeksiyon ve pnömotoraks sıklığında anlamlı bir farkın olmaması literatür ile uyumlu bulunmuştur. NEK her iki hasta grubunda tanı almamıştır. Çalışmamızda hiçbir bebekte NEK görülmemesi, bebeklerin LISA grubunda %80,9 ve InSurE grubunda %89,1 gibi yüksek oranda anne sütü almalarına bağlanabilir. Çalışmamızda ROP görülme oranı InSurE grubunda %26,1, LISA grubunda %12,8 idi ancak gruplar arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Prematüre retinopatisi tanımlı hastalardan ROP şiddeti grade 3 ve üstü olanlara intravitreal enjeksiyon ile tedavi gerçekleştirilmiştir. Grade 3 ve üstü ROP olan hasta sayısı LISA grubunda 0 (%0), InSurE grubunda 2 (%4,3) tespit edilmiştir. Grade 3 ve üstü ROP olan InSurE grubundaki 2 hastanın tamamının gestasyonel yaşı 29 haftanın altındaydı. Grade 2 ve üstü İVK görülen hasta sayısı LISA grubunda 2 (%4,3), InSurE grubunda 3 (%6,5) olup aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Queliz ve ark.'nın yaptığı LISA ve InSurE yöntemlerinin kıyaslandığı araştırmada geç dönem komplikasyonlar açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (Queliz ve ark., 2021). Farklı sürfaktan uygulama yöntemlerinin kıyaslandığı bir başka çalışmada PDA, İVK ve NEK açısından anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiş ancak hasta gruplarının homojen olmamasının sonuçlar açısından dezavantaj olduğu düşünülmüştür (Berneau ve ark., 2018). Gestasyonel yaşı 23 ile 28 hafta arasında olan bebeklerde LISA ve entübasyon yönteminin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise İVK sıklığı LISA grubunda %28,1 iken InSurE grubunda %45,9 olarak saptanmıştır. Grade 2 üzeri İVK sıklığının LISA grubunda (%13,1) InSurE grubuna göre (%23,9) istatistiksel açıdan anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada İVK sıklığının LISA grubunda daha az olması, LISA grubundaki hastaların mekanik ventilatöre daha az maruz kalması ve sedasyonun kan basıncı değişimleri üzerindeki olumlu etkisi ile ilişkilendirilmiştir.

Yine bu çalışmada ROP, LISA grubunda (%33,7) InSurE grubuna (%14,2) göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. İleri preterm bebeklerin modern yenidoğan yoğunbakım servislerindeki artmış yaşam süresinin ROP görülme sıklığının da artmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada PDA, LISA grubunda %72,2 iken InSurE grubunda ise %55,6 oranında saptanmıştır. Hızlı ve belirgin bir şekilde pulmoner vasküler direnç düşüşü LISA yönteminde daha fazla olmaktadır bu nedenle PDA'nın da fazla olması beklenmektedir (Klebermass Schrehof ve ark., 2013). Çalışmamızda ise hemodinamik olarak anlamlı tespit edilen PDA, her iki grupta birer hastada tespit edilmiş ve hastalar tedavi edilmiştir. Ülkemizde yapılan Take Care çalışmasında PDA, TakeCare grubunda %28 iken InSurE grubunda %32; NEK TakeCare grubunda %5 iken InSurE grubunda %6; İVK Take Care grubunda %10 iken InSurE grubunda %16 ve ROP Take Care grubunda %3 iken InSurE grubunda %4 oranında saptanmıştır. Geç dönem komplikasyonların görülme oranlarının gruplar arasında benzer olduğu belirtilmiştir. (Kanmaz ve ark., 2013). Kanmaz ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde Büyüktiryaki ve ark.'nın yaptığı InSurE ve LISA yöntemlerinin kıyaslandığı retrospektif kohort çalışmasında da tedavi gerektiren PDA, ROP, İVK, NEK, periventriküler lökomalazi ve spontan intestinal perforasyon açısından anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (Büyüktiryaki ve ark., 2019).

Antenatal steroid kullanımının sürfaktan gereksinimini, mekanik ventilasyona olan ihtiyacı, RDS ve İVK sıklığı ve şiddetini azalttığı ancak BPD sıklığını değiştirmedeği yapılan bazı çalışmalarda bildirilmektedir (Robert ve ark., 2017). Travers ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada en az bir doz antenatal steroid uygulanan hastalarda %62,8 oranında, uygulanmayanlarda ise %72,3 oranında RDS saptanmıştır. Respiratuar distres sendromunun şiddet ve sıklığını, antenatal steroid kullanımının istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra ROP, NEK, İVK ve sepsis sıklığını da azalttığı belirtilmektedir (Travers ve ark., 2018). Hem antenatal steroid hem de sürfaktan replasmanı alan hastalar; hiç tedavi almayan, yalnızca steroid alan ve yalnızca sürfaktan alan hastalar ile karşılaştırılmış olup mortalitenin, RDS şiddetinin ve hava kaçışının azaldığı tespit edilmiştir (Jobe ve ark., 1993). Çalışmamızda antenatal steroid hastaların %80'inde uygulanmış, LISA grubunda (%91,5) uygulama sayısının InSurE grubu (%80,4) ile benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ağır RDS tablosunun hiç görülmemesi antenatal steroid

kullanımının yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bronkopulmoner displazi ile antenatal steroid kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamış bu durum literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda gebelik haftası 26-32 hafta ya da doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan tüm bebeklere kafein sitrat tedavisi verilmiştir. Kafein verilen bebeklerden 28'ine LISA yöntemiyle sürfaktan verildiği, 26'sına InSurE yöntemiyle sürfaktan verildiği ve her iki grupta kafein verilme oranlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Kribs ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ince kateter ile sürfaktan verilen grupta daha az komplikasyonların, mekanik ventilatör ihtiyacının ve BPD tanısı alanların olmasının sebebinin ince kateter ile sürfaktan verilen grupta daha fazla kafein kullanılan bebeğin olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Kribs ve ark., 2008).

Sonuç olarak prematüre doğuma bağlı en sık karşılaşılan komplikasyonlardan olan bronkopulmoner displazi, etkili tedavi yöntemleri ile geçmişten günümüze daha az oranlarda görülmekte ve eşlik eden diğer komplikasyonlar da azalmaktadır. Bronkopulmoner displaziye önlemede etkisi kanıtlanan en önemli tedavi stratejisi olan sürfaktan replasman tedavisinin hastaya en az zarar verecek şekilde uygulanması için yeni protokoller geliştirilmektedir. Daha az invaziv solunum destek sistemleri ile kombine edilen sürfaktan tedavisi farklı isimlendirmeler ile literatürde yer almaktadır. Biz de kliniğimizde son yapılan meta-analizlerde daha etkili olduğu gösterilmiş NIPPV desteği ile iki farklı sürfaktan uygulama metodunu karşılaştırdık. Çalışmamızda LISA olarak yer alan daha az invaziv yolla verilen sürfaktan tedavisi ile InSurE olarak yer alan hasta entübe edilerek uygulanan sürfaktan tedavisi etkinliği değerlendirildi. Çalışma grupları retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından taranmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, non invaziv ventilasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, BPD ve diğer komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Daha az invaziv yolla sürfaktanın verildiği LISA, klinik uygulamada InSurE kadar yaygın kullanılmamaktadır. Ancak yaptığımız çalışmayla LISA'nın; ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, mekanik ventilasyon süresi, BPD ve diğer geç dönem komplikasyonlar açısından InSurE kadar kolay uygulanabilir, etkili ve güvenilir olduğu görülmüştür. Hasta sayısının az olması, hastaların doğum haftalarının nispeten büyük olması, geriye

dönük dosya taramasının zorlukları gibi nedenler çalışmayı kısıtlayıcı faktörlerdi. Klinik uygulamalarımızı daha da geliştirmeyi ve çalışma sonuçlarımızın bundan sonra yapılacak diğer çalışmalara kaynak olmasını temenni etmekteyiz.

Sonuç:

1. Respiratuar distres sendromunun şiddetini belirlemede Silverman skorlaması kullanılmış ve not edilmişti. Skorumla gruplar arasında hafif ve orta şiddette RDS açısından benzerdi ($p=1,000$), ağır RDS saptanmamıştı.
2. Sürfaktan uygulama zamanı ortanca değeri her iki grupta 60 dakika olarak saptandı. LISA ve InSurE grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.
3. Sürfaktan uygulaması esnasında desatürasyon en sık görülen komplikasyon olmuş, sürfaktan reflüsü ve bradikardi, desatürasyonu takip etmiştir. LISA grubu ile InSurE grubu arasında işlem esnasında görülen komplikasyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
4. Çift doz sürfaktan alan hasta sayısı LISA’da %29,8 ve InSurE’da %21,7 idi ancak her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta, 26-30 hafta, 26-29 hafta bebeklerde de tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı açısından LISA ve InSurE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
5. Non invaziv mekanik ventilatör gün sayısı, NIPPV süresi, mekanik ventilatörde kalma süresi ve oksijen ihtiyacı gün sayısı açısından LISA grubu ile InSurE grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
6. İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı açısından da LISA yöntemi ile InSurE yöntemi kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Vazopressör ihtiyacı, umbilikal ven kateteri uygulaması, ilk 3 gün antibiyotik kullanımı, CRP düzeyi ve ekokardiyografi bulguları açısından LISA ve InSurE grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.
8. Anne sütü ile beslenme oranı, formül süt ile beslenme oranı, beslenmeye başlama saati, total parenteral nutrisyon aldığı gün sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Hastaların tam enteral beslenmeye geçiş günü LISA

grubunda InSurE grubuna göre daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,03$).

9. Yatış süresi, taburcu olma oranları ve ölüm oranları açısından incelenen hastalarda LISA ve InSurE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

10. Erken dönem komplikasyon olarak hastalar pnömotoraks, erken neonatal sepsis ve nazokomiyal enfeksiyon açısından değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Geç dönem komplikasyon olarak hastalar BPD, ROP, NEK ve İVK açısından değerlendirildi. Hiçbir hastada NEK gözlenmemiştir. Diğer geç dönem komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Gestasyonel yaşı 26-32 hafta olan, 26-30 hafta olan, 26-29 hafta olan hastalarda da erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

11. Çalışmamızdaki bronkopulmoner displazi tanılı hastalarda preeklampsi/eklampsi, antenatal steroid kullanımı ve tekrarlayan sürfaktan kullanımı LISA ve InSurE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı.

6. KAYNAKLAR

Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD011672.

Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr*. 2014;103(6):229-33.

Al-Mandari H, Shalish W, Dempsey E, Keszler M, Davis PG, Sant'Anna G. International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):428-31.

Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):17- 23.

Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics*. 2004;114:697-02.

Andrew N, Hooper SB, Allison BJ, Wallace MJ, Harding R. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(6):917-26.

Armson BA, O'Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in these second twin. *Obstet Gynecol*. 2006;108:556-64.

Arsan S. Prematüre Retinopatisi. *T Klin Pediatri*. 2004;2:382-6.

Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2018.

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *JAMA J Dis Child*. 1959;97(5):517-23.

Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD001456.

Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:164-70.

Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol*. 2009;36(4):737-67.

Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, Van den Anker JN, Meisner C, Engel C, Schwab M, Halliday HL, Poets CF, NEUROSIS Trial Group.

Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497-506.

Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr*. 2015;15:21.

Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N, UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis Study Group. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:256–63.

Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based up on clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1–7

Bellos I, Fitrou G, Panza R, Pandita A. Comparative efficacy of methods for surfactant administration: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(5):474-87.

Berneau P, Nguyen Phuc Thu T, Pladys P, Beuche'e A. Impact of surfactant administration through a thin catheter in the delivery room: A quality control chart analysis coupled with a propensity score matched cohort study in preterm infants. *PLoS ONE*. 2018;13(12): e0208252.

Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol*. 2007;27(7):422–7.

Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O' Shea TM, Allred EN. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):450-8.

Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119843700.

Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, Kramer BW, Andriessen P, Niemarkt HJ. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):421.

Can G, Coban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. İn 'O. Neyzi, T. Ertuğrul, eds. 'Pediatri cilt I ' Nobel Tıp Kitabevleri, İSTANBUL, 2002, p:296-431.

Carlo WA. Prematurity and intrauterine growth restriction. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition W.B. Saunders Company. 2011, p:555-64.

Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion LP, Keszler M, Carlo WA, Ambalavanan N, Gantz MG, Das A, Finer N, Goldberg RN, Cotten CM, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *J Pediatr*. 2017;189:113-9.

Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, Binenbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A Jr, Chen Y, Dai S, Ells A, Fleck BW, Good WV, Elizabeth Hartnett M, Holmstrom G, Kusaka S, Kychenthal A, Lepore D, Lorenz B, Martinez-Castellanos MA, Özdek Ş, Ademola-Popoola D, Reynolds JD, Shah PK, Shapiro M, Stahl A, Toth C, Vinekar A, Visser L, Wallace DK, Wu WC, Zhao P, Zin A. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128:51-68.

Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol*. 2018;42(4):235–42.

Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, King E, Trusgnich M, Nogee LM, deMello DE, Colten HR. Population based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics*. 2000;105:538-41.

Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD000104.

Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, Antonelli C, Pratesi S, Dani C. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(5):784-90.

Cuestas RA, Lindall A, Engel RR. Low thyroid hormones and respiratory-distress syndrome of the newborn: Studies on cord blood. *N Engl J Med*. 1976;295(6):297-302.

Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(1):14-20.

Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:378–83.

Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel PY, Kayem G, Kaminski M, Perrotin F, Khoshnood B, Goffinet F. Neonatal outcomes in extremely preterm newborns admitted to intensive care after no active antenatal management: A population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018;203:150-5.

Dijk PH, Heikamp A, Bambang Oetomo S. Surfactant nebulisation: lung function, surfactant distribution and pulmonary blood flow distribution in lung lavaged rabbits. *Intensive Care Med*. 1997;23(10):1070–6.

Doyle LW, Ranganathan S, Cheong JLY. Neonatal Caffeine Treatment and Respiratory Function at 11 Years in Children under 1,251 g at Birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1318-24.

Fabbri L, Klebermass-Schrehof K, Aguar M, Harrison C, Gulczyńska E, Santoro D, Di Castri M, Rigo V. Five-country manikin study found that neonatologists preferred using the LISAcath rather than the Angiocath for less invasive surfactant administration. *Acta Paediatr*. 2018;107(5):780-3.

Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(5):657-88.

Fedrick J, Butler NR. Hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1972;2(7780):768-9.

Fernandez C, Boix H, Camba F, Comuñas JJ, Castillo F. Less Invasive Surfactant Administration in Spain: A Survey Regarding Its Practice, the Target Population, and Premedication Use. *Am J Perinatol*. 2020;37(3):277-80.

Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20183061.

Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2010;23:303–9.

Fleisher B, Kulovich MV, Hallman M, Gluck L. Lung profile: sex difference in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985;66:327-30.

Fleishman R, Mossabeb R, Menkiti O, Young M, Bains V, Cooperberg D. Transition to routine premedication for non emergent intubations in a level IV neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2018;35(4):336-44.

Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1(8159):55-9.

Gaertner VD, Bassler D, Rüegger CM. Does surfactant nebulization prevent early intubation in preterm infants? A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10(1):9.

Gajdos M, Waitz M, Mendler MR, Braun W, Hummler H. Effects of a new device for auto mated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):360-5.

Goodman G, Perkin RM, Anas NG, Sperling DR, Hicks DA, Rowen M. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1988;112(1):67-72.

Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, Seitz RC, Hieronimi G, Kuhls E, Jorchs G, Hentsche R, Reiter HL, Bauer J, Versmold H and Meiler B. High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatr*. 1991;83:135–41.

Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, Kühl PG, Möller JC, Friedrich HJ, Reiss I, Hentschel R, Jorch G, Hieronimi G, Kuhls E. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1998;102(5):1153-60.

Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth

B, Herting E, German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9803):1627–34.

Gross I. Respiratory system. In: McMillan J. *Oski's Pediatrics*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 249-69.

Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy AK. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2015;107(2):87–92.

Gupta BK, Saha AK, Mukherjee S, Saha B. Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation-a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(8):1287-93.

Gupta S and Donn SM. Novel approaches to surfactant administration. Hindawi Publishing Corporation Critical Care Research and Practice. 2012; 278483:1-5.

Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, Mc Kenna DS, Clark EA, Thorp JM Jr, Chien EK, Peaceman AM, Gibbs RS, Swamy GK, Norton ME, Casey BM, Caritis SN, Tolosa JE, Sorokin Y, Van Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1311-20.

Hacking D, Warkins A, Fraser S. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;84:117-21.

Hagadorn J, Richardson D, Schmid C, Cole CH. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. 2007;27(8):502-9.

Halim A, Shirazi H, Riaz S, Gul SS, Ali W. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(3):226-330.

Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg*. 2013;48:2359–67.

Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020–30.

Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20201209.

Härtel C, Glaser K, Speer CP. The Miracles of surfactant: Less invasive surfactant administration, nebulization, and carrier of topical drugs. *Neonatology*. 2021;118(2):225-234.

Hedstrom AB, Gove NE, Mayock DE, Batra M. Performance of the Silverman Andersen Respiratory severity score in predicting PCO₂ and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *J Perinatol*. 2018;38(5):505-11.

Heiring C, Jonsson B, Andersson S, Björklund LJ. Survey shows large differences between the Nordic countries in the use of less invasive surfactant administration. *Acta Paediatr.* 2017;106(3):382-6.

Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:405-19.

Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020;88(2):176-183.

Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):655-9.

Imbulana DI, Manley BJ, Dawson JA, Davis PG, Owen LS. Nasal injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(1):29-35.

Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Non invasive ventilation with vs with out early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015;169:731–9.

Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's diseases of newborn.* 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:633-57.

Jacobsen T, Verder H. Surfactant til praemature nyfødte (Surfactant to premature neonates). *Ugeskr Laeger.* 1991;153(31):2166-9.

James LS. Editorial: Perinatal events and respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1975;292(24):1291-2.

Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, Cipliene R, Johansen A, Hansen RM, Nielsen JP, Nikitina OH, Petersen JP, Henriksen TB. Sudden vs pressure wean from nasal continuous positive airway pressure in infants born before 32 weeks of gestation: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(9):824-31.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.

Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol.* 2001;28(3):655-69.

Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):508–13

Kaempf J, Kaempf A, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2011;31(4):251-7.

Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman M.C, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir. Med.* 2017;132:170–7.

Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131(02):502–9.

Klaus MH, Clements JA, Havel R. Composition of surface-active material isolated from beef lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1961;15:47(11):1858-9.

Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, Hayde M, Waldhoer T, Fuiko R, Berger A. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252-8.

Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD003666.

Klotz D, Schneider H, Schumann S, Mayer B, Fuchs H. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(4):1-5.

Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration: a survey. *Eur J Pediatr*. 2017;176:147–54.

Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):99–104

Korkmaz A. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. Sağlık Bakanlığı Kurs Kitabı 2010. s:73-86.

Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, Müller D, Segerer H, Wieg C, Gebauer C, Nikischin W, Wense A, Herting E, Roth B, Göpel W. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010;222:13–7.

Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age). *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):364-9.

Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W, Welzing L, Vochem M, Hoppenz M, Bühner C, Mehler K, Stützer H, Franklin J, Stöhr A, Herting E, Roth B; NINSAPP Trial Investigators. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):723-30.

Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, Eifinger F, Welzing L, Stützer H, Roth B. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants: a single centre four year experience. *Acta Paediatr*. 2008;97:293–8.

Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol*. 2019;39:426–32.

Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Weil BR, Novotny NM, Meldrum DR. The effects of estrogen on pulmonary artery vasoreactivity and hypoxic pulmonary vasoconstriction: potential new clinical implications for an old hormone. *Crit Care Med*. 2008;36:2174-83.

Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, Wirtschafter DD, Lee HC. The relationship of nosocomial infection reduction to changes in neonatal intensive care unit rates of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2017;180:105-9.

Lee M, Wua K, Yua A, Roumiantsevb S, Shailama R, Nimkina K, Sagara P. Pulmonary hemorrhage in neonatal respiratory distress syndrome: Radiographic evolution, course, complications and long-term clinical outcomes. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2019;12:161–71.

Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD003212.

Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12(12):CD005384.

Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, Parotto M, Zanardo V. Efficacy of InSurE during nasal CPAP in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Minerva Pediatr*. 2013;65:187–92.

Lista G, Bresesti I, Fabbri L. Is less invasive surfactant administration necessary or “only” helpful or just a fashion? *Am J Perinatol*. 2018;35:530–3.

Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(3):181-8.

Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr*. 2016;173:45-9.

Meister AL, Doheny KK, Travagli NA. Necrotizing enterocolitis: It’s not all in the gut. *Exp Biol Med*. 2020;245(2): 85–95

McCarthy LK, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP. A randomized trial of nasal prong face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics*. 2013;132(2):389-95.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;17:364(7):603-15.

Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini MB, Sadeghnia A, Balila M, Ghojzadeh M. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with INSURE. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. 2013;21(4):143-8.

- Mohammadizadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(1):31-6.
- More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):901-8.
- Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, Kornacka MK, Merritt TA, Segal R, Schaber CJ, Tsai H, Massaro J, d'Agostino R, International Surfaxin Collaborative Study Group. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115(4):1018-29.
- Obojo EO, Coustan DR. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:954-7.
- Odita JC. The significance of recurrent lung opacities in neonates on surfactant treatment for respiratory distress syndrome. *Pediatr Radiol.* 2001;31(2):87-91.
- Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. Dağoğlu T, Ovalı F, eds. *Neonatoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007:331-46.*
- Owens WC, Owens EU. Rerotracheal fibroplasia in premature infants: 2. studies on the prophylaxis of the disease. The use of alphasitosterol acetate. *Am J Ophthalmol.* 1949;32:1631-7.
- Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Respiratuar distres sendromu ve sürfaktan tedavi rehberi. 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2018.
- Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology.* 2012;101(4):337-344.
- Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, Crossley KJ, McDougall A, Wallace EM, Hooper SB. Ventilation on set prior to umbilical cord clamping (physiological- based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117504.
- Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn. Clinical report: surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;133(1):156-163.
- Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol.* 2002;7(5):379-89.
- Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in Spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants 27 weeks. *Acta Paediatr.* 2011;100(03):352-9.
- Queliz T, Perez JA, Corrigan MJ. A comparison of LISA versus InSurE: A single center experience. *J Neonatal Perinatal Med.* 2021;14(4):503-9.

Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;20:6:CD002971.

Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD003248.

Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. *J Perinatol*. 2013;33:119–25.

Ramaswamy VV, More K, Roehr CC, Bandiya P, Nangia S. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2940-63.

Rey-Santano C, Mielgo VE, Andres L, Ruizdel-Yerro E, Valls-i-Soler A, Murgia X. Acute and sustained effects of aerosolized vs. bolus surfactant therapy in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2013;73(5):639–46.

Rigo V, Debauche C, Maton P, Broux I, Van Laere D. Rigid catheters reduced duration of less invasive surfactant therapy procedures in manikins. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1091-6.

Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Froisland DH, Donath SM, Dalziel KM, Pritchard MA, Cartwright DW, Collins CL, Malhotra A, Davis PG, HIPSTER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med*. 2016;22:375(12):1142-51.

Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;21:3(3):CD004454.

Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Sergent MP, Caunes F, Papiernik E. Hyaline membrane disease in black newborns: does fetal lung maturation occur earlier? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;55:157-61.

Rüegger CM, Owen LS, Davis PG. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Clin Perinatol*. 2021;48(4):725-44.

Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):240-8

Saugstad OD. Oxygenation of the immature infant: A commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology*. 2018; 114(1):69-75.

Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007836.

Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131-5.

Setty SG, Batra M, Hedstrom AB. The Silverman Andersen respiratory severity score can be simplified and still predicts increased neonatal respiratory support. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1273-5.

Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4;1(1):CD001969.

Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005;116(2):400-6.

Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002;29:745-63.

Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:1588–95.

Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD010249.

Sjöström ES, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):108-13.

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2):CD000510.

Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. *Chest* 2007;131(5):1577-82.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter PA, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. 2010;126(3):443-56.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51.

Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:77- 87.

Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;14(6):CD001243.

Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23–28 weeks of gestation. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212256.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–50.

Szczapa T, Hożejowski R, Krajewski P, on behalf of the Study Group. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice: Experience of a mid-sized country. *Plos One*. 2020;15(7):e0235363.

Tanney K, Davis J, Halliday HL, Sweet DG. Extremely low-dose dexamethasone to facilitate extubation in mechanically ventilated preterm babies. *Neonatology*. 2011;100(3):285-9.

Tapia JL, Ramírez R, Cifuentes J, Fabres J, Hübner ME, Bancalari A, Mercado ME, Standen J, Escobar M. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1998;132(1):48-52.

Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, Avenarius S, Topf HG, Zimmermann A, Faas D, Timme K, Kleinlein B, Buxmann H, Schenk W, Segerer H, Teig N, Bläser A, Hentschel R, Heckmann M, Schlösser R, Peters J, Rossi R, Rascher W, Böttger R, Seidenberg J, Hansen G, Zernickel M, Bode H, Dreyhaupt J, Muche R, Hummler HD, PHELBI Study Group. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants randomised to different PCO₂ targets: The PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(5):376-82.

Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, Avenarius S, Topf HG, Zimmermann A, Faas D, Timme K, Kleinlein B, Buxmann H, Schenk W, Segerer H, Teig N, Gebauer C, Hentschel R, Heckmann M, Schlösser R, Peters J, Rossi R, Rascher W, Böttger R, Seidenberg J, Hansen G, Zernickel M, Alzen G, Dreyhaupt J, Muche R, Hummler HD, PHELBI Study Group. Permissive hypercapnia in extremely low birth weight infants (PHELBI): A randomized controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:534-43.

Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, Barrington K, Yoon EW, Shah PS; Canadian Neonatal Network Investigators. Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2019;143(3):e20182286.

Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Bell EF, Ambalavanan N, Jobe AH, Goldberg RN, D'Angio CT, Stoll BJ, Shankaran S, Laptook AR, Schmidt B, Walsh MC, Sánchez PJ, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Higgins RD; Eunice Kennedy

Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):130:1-13.

Tribolet S, Hennuy N, Snyers D, Lefèbvre C, Rigo V. Analgosedation before Less-Invasive Surfactant Administration: A Systematic Review. *Neonatology*. 2022;119(2):137-50.

Usher RH, Saigal S, O'Neil A, Surainder Y, Chua LB. Estimation of red blood cell volume in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 1975;26:241-8.

Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, Greisen G, Hobolth N, Holm V, Jacobsen T. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskr Laeger*. 1992;154:2136–9.

Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2):24.

Verlato G, Cogo PE, Balzani M, Gucciardi A, Burattini I, De Benedictis F, Martiri G, Carnielli VP. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2008;122(1):102-8.

Vesoulis ZA, McPherson C, Neil JJ, Mathur AM, Inder TE. Early high-dose caffeine increases seizure burden in extremely preterm neonates: A preliminary study. *J Caffeine Res*. 2016;1:6(3):101-7.

Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in Spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease—a pilot study. *Biol Neonate*. 1990;58:121–6.

Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, vanKaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):523-29.

Volpe J. Intracranial hemorrhage. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Philadelphia W.B SaundersCo. 2008;481-588.

Volpe JJ. *Volpe's neurology of the newborn*. 6th edition. Elsevier. Philadelphia. 2018.

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.

Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(2):78-82.

Whitsett JA, Wert SE, Weaver T. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. 2010;61:105-19.

Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. Resuscitation. 2015;95:249-63.

Yigit S. Respiratuar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. Ankara. Ofset yayıncılık, 2004;439-43.

Yurdakök, M. RDS ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Çevik N, eds. Katkı pediatri dergisi Neonatal Respiratuar Distres Özel Sayısı. 1991;12:299-370.

Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4:77-83.



7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

