

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ UYGULANAN PRETERM  
YENİDOĞANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ  
SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cansu Sadiye KARADENİZ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Begüm ATASAY**

**ANKARA  
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ UYGULANAN PRETERM  
YENİDOĞANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ  
SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cansu Sadiye KARADENİZ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Begüm ATASAY**

**ANKARA  
2020**

## KABUL VE ONAY

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN     |                                 |
|------------------------------|---------------------------------|
| Adı, Soyadı                  | : Cansu Sadiye Karadeniz        |
| Anabilim/Bilim Dalı          | : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları |
| Tez Danışmanı                | : Prof. Dr. Begüm Atasay        |
| Sınav tarihi:<br>02/07/ 2020 |                                 |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER |                                                                                                                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı:              | <i>Kaynakların Etkinlik Değerlendirilmesi Prof. Dr. Yenidoğan'ın Demografik Özellikleri ve Tedavi Stratejilerinin Değerlendirilmesi</i> |
| Tezin Niteliği:             | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi                                |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:  | <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3                                             |

| III. KARAR                                                                          |                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak |                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                        |                                                            |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                    |                                                            |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine   |                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği                                      | <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |

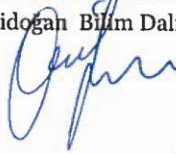
#### Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Begüm Atasay  
Yenidoğan Bilim Dalı



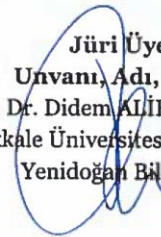
#### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Ömer Erdeve  
Yenidoğan Bilim Dalı



#### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Yenidoğan Bilim Dalı



## ÖNSÖZ

Tez hazırlama sürecimde değerli katkı ve emekleri nedeniyle başta tez danışmanım Prof. Dr. Begüm ATASAY olmak üzere Prof. Dr. Ömer ERDEVE ve Doç. Dr. Emel OKULU'ya, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saadet ARSAN başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma, beraber çalıştığımız yıllar boyunca aile gibi olduğumuz sevgili asistan arkadaşlarıma ve beni bugünlere getiren, zor zamanlarımda hep yanımda olan biricik anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Cansu Sadiye KARADENİZ**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

|                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY .....                                                           | i    |
| ÖNSÖZ .....                                                                   | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                             | iii  |
| KISALTMALAR .....                                                             | v    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                          | vii  |
| TABLOLAR DİZİNİ .....                                                         | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                        | 3    |
| 2.1. AKCİĞERLERİN GELİŞİMİ .....                                              | 3    |
| 2.2. YENİDOĞANDA SOLUNUM FİZYOLOJİSİ .....                                    | 4    |
| 2.2.1. Solunum Kontrolü .....                                                 | 4    |
| 2.2.2. Üst ve Alt Solunum Yolu .....                                          | 5    |
| 2.2.3. Akciğer ve Toraks .....                                                | 6    |
| 2.2.4. Solunumun Bileşenleri ve Solunum Mekanikleri.....                      | 7    |
| 2.3. YENİDOĞANDA SOLUNUM SIKINTISI NEDENLERİ VE<br>BULGULARI .....            | 9    |
| 2.4. YENİDOĞANDA SOLUNUM DESTEK TEDAVİLERİ .....                              | 13   |
| 2.4.1. Tarihçe .....                                                          | 13   |
| 2.4.2. Non-İnvaziv Solunum Desteği .....                                      | 13   |
| 2.4.2.1. CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) .....                       | 15   |
| 2.4.2.2. NIPPV (Nazal İntermittan Pozitif Basıncılı<br>Ventilasyon) .....     | 16   |
| 2.4.2.3. BİPAP (Bifazik Pozitif Hava Yolu Basıncı).....                       | 18   |
| 2.4.2.4. HHHFNC (Isıtılmış Nemlendirilmiş Yüksek Akışlı<br>Nazal Kanül) ..... | 19   |
| 2.4.2.5. nHFV (Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon) .....                      | 20   |
| 2.4.2.6. NIV-NAVA (Non-invaziv Nörolojik Ayarlı Solunum<br>Desteği) .....     | 20   |
| 2.4.2.7. Non-invaziv Solunum Desteği Başarısızlık Kriterleri .....            | 21   |

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.3. İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....                                                                            | 21 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                                           | 25 |
| 3.1. ÇALIŞMANIN DESENİ.....                                                                                        | 25 |
| 3.2. KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI .....                                                                             | 25 |
| 3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN KAVRAMLAR.....                                                                           | 25 |
| 3.4. SONUÇLAR.....                                                                                                 | 27 |
| 3.5. ETİK KURUL ONAYI .....                                                                                        | 28 |
| 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                                                                                     | 28 |
| 4. BULGULAR .....                                                                                                  | 29 |
| 4.1. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ UYGULAMA SIKLIĞI<br>VE OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ.....                         | 29 |
| 4.2. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ UYGULANAN<br>OLGULARIN TEDAVİ ÖZELLİKLERİ, MORBİDİTE VE<br>MORTALİTE SIKLIĞI..... | 32 |
| 4.3. GEBELİK HAFTASI VE DOĞUM AĞIRLIĞI ALT<br>GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ .....                                        | 36 |
| 4.4. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ BAŞARISIZLIĞI İLE<br>İLİŞKİLİ FAKTÖRLER .....                                     | 38 |
| 4.5. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEK TEDAVİ SÜRESİ İLE<br>İLİŞKİLİ FAKTÖRLER .....                                      | 42 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                                   | 43 |
| 6. SONUÇLAR .....                                                                                                  | 54 |
| ÖZET.....                                                                                                          | 56 |
| SUMMARY .....                                                                                                      | 58 |
| KAYNAKLAR .....                                                                                                    | 60 |
| EKLER.....                                                                                                         | 72 |
| EK-1: Non-invaziv Solunum Desteği Uygulanan Hastaların<br>Değerlendirme Formu .....                                | 72 |

## KISALTMALAR

|                        |                                                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A/C</b>             | : Asist kontrol                                                                               |
| <b>ANS</b>             | : Antenatal steroid                                                                           |
| <b>BİPAP</b>           | : Bifazik pozitif hava yolu basıncı (Bilevel positive airway pressure)                        |
| <b>BPD</b>             | : Bronkopulmoner displazi                                                                     |
| <b>C</b>               | : Kompliyans                                                                                  |
| <b>CO<sub>2</sub></b>  | : Karbondioksit                                                                               |
| <b>CPAP</b>            | : Sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous positive airway pressure)                     |
| <b>C/S</b>             | : Sezaryen                                                                                    |
| <b>ÇDDA</b>            | : Çok düşük doğum ağırlıklı                                                                   |
| <b>Edi</b>             | : Diyaframın elektriksel aktivitesi                                                           |
| <b>EMR</b>             | : Erken membran rüptürü                                                                       |
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | : İn hale edilen oksijen fraksiyonu                                                           |
| <b>FRK</b>             | : Fonksiyonel rezidüel kapasite                                                               |
| <b>HHHFNC</b>          | : Isıtılmış, nemlendirilmiş, yüksek akışlı, nazal kanül                                       |
| <b>IMV</b>             | : Aralıklı zorunlu ventilasyon                                                                |
| <b>INSURE</b>          | : Entübasyon-surfaktan-ekstübasyon                                                            |
| <b>İVK</b>             | : İntraventriküler kanama                                                                     |
| <b>K<sub>t</sub></b>   | : Zaman sabiti                                                                                |
| <b>K<sub>exp</sub></b> | : Ekspiratuar zaman sabiti                                                                    |
| <b>LISA</b>            | : Less invasive surfactant administration                                                     |
| <b>MAP</b>             | : Ortalama hava yolu basıncı                                                                  |
| <b>MV</b>              | : Mekanik ventilasyon                                                                         |
| <b>NEK</b>             | : Nekrotizan enterokolit                                                                      |
| <b>nHFV</b>            | : Nazal yüksek frekanslı ventilasyon (Nasal high frequency ventilation)                       |
| <b>NIPPV</b>           | : Nazal intermittan pozitif basınçlı ventilasyon (Intermittant positive pressure ventilation) |
| <b>NISD</b>            | : Non-invaziv solunum desteği                                                                 |

|                         |                                                                                                   |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NIV-NAVA</b>         | : Non-invaziv nörolojik ayarlı solunum desteği (Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist) |
| <b>NSVY</b>             | : Normal spontan vajinal yol                                                                      |
| <b>O<sub>2</sub></b>    | : Oksijen                                                                                         |
| <b>P</b>                | : Basınç                                                                                          |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b> | : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı                                                        |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>  | : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı                                                              |
| <b>PBV</b>              | : Pozitif basınçlı ventilasyon                                                                    |
| <b>PDA</b>              | : Patent duktus arteriyozus                                                                       |
| <b>PEEP</b>             | : Ekspiryum sonu pozitif basınç                                                                   |
| <b>PIP</b>              | : Tepe inspiratuar basınç                                                                         |
| <b>PSV</b>              | : Basınç destekli ventilasyon                                                                     |
| <b>R</b>                | : Hava yolu direnci                                                                               |
| <b>RDS</b>              | : Respiratuvar distres sendromu                                                                   |
| <b>ROP</b>              | : Prematüre retinopatisi                                                                          |
| <b>SIMV</b>             | : Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon                                                         |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>  | : Oksijen satürasyonu                                                                             |
| <b>Ti</b>               | : İnspiryum zamanı                                                                                |
| <b>V</b>                | : Volüm                                                                                           |
| <b>VG</b>               | : Volüm garanti ventilasyon                                                                       |
| <b>VILI</b>             | : Ventilatör ilişkili akciğer hasarı                                                              |
| <b>Vt</b>               | : Tidal hacim                                                                                     |
| <b>WOB</b>              | : Solunum iş yükü                                                                                 |
| <b>YYBÜ</b>             | : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi                                                                   |
| <b>ΔP</b>               | : Basınç değişikliği                                                                              |
| <b>ΔV</b>               | : Volüm değişikliği                                                                               |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Akciğer volümleri ve kapasiteleri .....                            | 9  |
| Şekil 2. Non-invaziv solunum desteği metodları.....                         | 14 |
| Şekil 3. Olguların gebelik haftasına göre dağılımı .....                    | 31 |
| Şekil 4. Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı .....                     | 31 |
| Şekil 5. Olguların non-invaziv solunum desteği süresine göre dağılımı ..... | 34 |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                             | Sayfa No: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1.</b> Yenidoğanda solunum sıkıntısı nedenleri.....                                                                                | 12        |
| <b>Tablo 2.</b> Gebelik haftalarına göre NISD uygulama sıklığı.....                                                                         | 29        |
| <b>Tablo 3.</b> Olguların demografik özellikleri.....                                                                                       | 30        |
| <b>Tablo 4.</b> Doğum salonu uygulamaları .....                                                                                             | 32        |
| <b>Tablo 5.</b> Sürfaktan uygulamasının özellikleri .....                                                                                   | 33        |
| <b>Tablo 6.</b> NISD uygulamalarının özellikleri.....                                                                                       | 34        |
| <b>Tablo 7.</b> PDA tedavi uygulamaları.....                                                                                                | 35        |
| <b>Tablo 8.</b> Morbidite ve mortalite sıklığı .....                                                                                        | 36        |
| <b>Tablo 9.</b> Gebelik haftası gruplarına göre ANS ve kafein kullanım sıklığı,<br>NISD başarısızlığı, morbidite ve mortalite oranları..... | 37        |
| <b>Tablo 10.</b> Doğum ağırlığı gruplarına göre NISD başarısızlığı, morbidite ve<br>mortalite oranları.....                                 | 38        |
| <b>Tablo 11.</b> NISD başarılı ve başarısız grubun karşılaştırılması.....                                                                   | 39        |
| <b>Tablo 12.</b> Gebelik haftasına göre NISD başarılı ve başarısız grubun<br>karşılaştırılması .....                                        | 41        |
| <b>Tablo 13.</b> NISD süresine göre grupların karşılaştırılması.....                                                                        | 42        |
| <b>Tablo 14.</b> Başlangıç CPAP ayarlarının randomize kontrollü çalışmalarla<br>karşılaştırılması.....                                      | 47        |
| <b>Tablo 15.</b> Morbidite ve mortalite sıklığının randomize kontrollü çalışmalar<br>ile karşılaştırılması .....                            | 48        |
| <b>Tablo 16.</b> NISD başarısızlığı sıklığının diğer çalışmalarla karşılaştırılması.....                                                    | 49        |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatoloji alanındaki gelişmelere rağmen solunumsal hastalıklar prematüre yenidoğanların mortalite ve uzun dönemde ağır sonuçları olan morbiditeleri ile ilişkilidir (1).

Küçük prematüre yenidoğanlarda en sık görülen solunumsal hastalık olan respiratuvar distres sendromu (RDS), akciğerlerin birincil surfaktan eksikliği ve immatüritesinden kaynaklanmakta, tedavi edilmez ise akciğer kompliyansında azalma, atelektaziler, yetersiz ventilasyon, ilerleyici hipoksik solunum yetmezliği ve ölüme yol açabilmektedir (2).

RDS tedavisinde temel solunum destek tedavisi olarak invaziv mekanik ventilasyon (MV) tedavisi hayat kurtarıcı olmasına rağmen, bronkopulmoner displazi (BPD) ve preterm morbiditelerinin gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (3, 4). Son dönemlerde antenatal kortikosteroidler ve surfaktan tedavileri ile RDS sıklığı azalsa da BPD insidansı önemli ölçüde değişmemiştir (5).

İmmatür akciğerlerde MV volüt travma, barotravma, atelektotravma, biyotravma oluşumuna katkı sunmaktadır. Non-invaziv solunum desteği (NISD) uygulamaları, MV'nin tetiklediği inflamasyon, alveoler ve vasküler hasarlanma ile BPD gelişimini ve akciğer gelişimindeki duraksamayı engellemek için öncelikli solunum destek tedavi yöntemi haline gelmiştir.

NISD yöntemi olarak nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulaması MV ihtiyacını önemli ölçüde azaltsa da, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) pretermelerde %50'ye varan başarısızlık oranları saptanmış, bu da neonatologları nazal intermittan pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), bifazik pozitif hava yolu basıncı (BİPAP), ısıtılmış, nemlendirilmiş, yüksek akışlı, nazal kanül (HHHFNC), nazal yüksek frekanslı ventilasyon (nHFV) ve non-invaziv nörolojik ayarlı solunum desteği (NIV-NAVA) gibi daha etkili veya daha az yan etkili olabilecek NISD yöntemlerini aramaya yönlendirmiştir (6-10).

NISD dünyada ve ülkemizde özellikle ünitemizde solunum sıkıntısı olan term ve preterm tüm yenidoğanlarda doğum salonundan itibaren solunumsal stabilizasyonda ve sonrasında gelişen solunum yetmezliğinin tedavisinde yaygın ve

ilk tedavi olarak uygulanmaktadır. Ancak farklı NISD yöntemlerinin farklı hasta gruplarında başarısızlık oranları, morbidite ve mortalite üzerine etkisi araştırmaya açık bir alandır.

Çalışmamızda; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 1 Ocak 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arasında doğan ve non-invaziv solunum desteği uygulanan yenidoğanların:

1. Demografik ve klinik özelliklerinin,
2. NISD yöntem ve uygulama özelliklerinin,
3. NISD başarısızlığı oranları, etkili faktör ve ilişkili morbiditelerin,
4. NISD süresine etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKCİĞERLERİN GELİŞİMİ

Solunum sisteminin gelişimi embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveoler olmak üzere 5 fazda gerçekleşir. Bu fazların sınırları birbiri içine geçmiş olup, herhangi bir zaman aralığında farklı akciğer alanlarında farklı fazlar ve bireyler arasında farklılıklar gözlenebilir (11).

**Embriyonik faz (3-7. Hafta):** Akciğer tomurcuğu gestasyonun 26. gününde ortaya çıkar ve çevresindeki embriyonik bağ dokusu veya mezenkim içine genişleyen farklılaşmamış epitel hücrelerinden oluşur. Tomurcuk, 5. Haftaya kadar büyümeye ve sekonder bronşların ve olgun akciğer loblarının kökeni olan ikisi solda ve üçü sağda olmak üzere beş küçük sakküler yapı oluşturmaya kadar dallanmaya başlar. Gebeliğin altıncı haftasının sonuna doğru segmental ve subsegmental bronşları içeren ana hava yolları tamamlanır (12).

**Psödoglandüler faz (6-17. Hafta):** Psödoglandüler dönemde solunum yolları, terminal bronşiyoller oluşturmaya kadar bölünmeye devam eder; bu sürenin sonunda bronşiyal dallanma süreci tamamlanır ve solunum yolları pulmoner hacimdeki artışla orantılı olarak büyümeye devam eder. Yeni oluşan epitel tübülleri önemli miktarda mezenkim ile çevrili olduğundan, bu faza adını veren gland gibi akciğeri oluşturur. Bu dönemde kan damarları hava yollarına paralel olarak gelişir (12).

**Kanaliküler faz (16-26. Hafta):** Kanaliküler dönem, kapillerlerin ortaya çıkması ve bronşiyol, alveoler kanal, rudimenter alveol veya sakkülden oluşan ilkel asiner yapıların görüldüğü distal hava yollarının daha da gelişmesiyle karakterizedir. Bu faz aynı zamanda distal epitelyumda küboidal tip-2 hücrelerin yassı tip-1 hücrelere farklılaşması ile karakterizedir. Bu hücre tiplerinin farklılaşması, sürfaktan üretilmesi ve salgılanması için gerekli tip-2 hücreler ve ileriki dönemde gaz değişimini destekleyecek olan ince hücre tabakasını oluşturan tip-1 hücreler için önemli bir adımdır (12).

**Sakküler faz (25-38. Hafta):** Bu faz, alveoler kapiller membranın daha da incelenmesi ile birlikte akciğer hacminde ve gaz alışverişi için yüzey alanının artması, terminal hava yollarının belirgin genişlemesi ve sakkül oluşumu ile karakterizedir (12).

**Alveoler faz (36. Hafta-birkaç yıl):** Bu son aşamadaki ana süreçler, alveoler kanalları terminal alveollere ayıran ikincil bölmeler ve akciğerlerin gaz değişim yüzey alanını en üst düzeye çıkaran pulmoner anjiyogenezdır. Alveoller, solunan hava ile kandaki oksijen ve karbondioksit arasındaki gaz alışverişini kolaylaştıran epitelyal hücreler tarafından küçük ince duvarlı keselerdir. Alveoler epitel, tip 1 ve tip 2 hücrelerden oluşur. Tip 1 hücreler, alveoler yüzey alanının %90'ını kaplar ve kan hava bariyerini oluşturan kapiller endotel bazal membranı ile kaynaşan bir bazal membrana sahiptir. Tip 2 hücreler çoğunlukla alveolün köşesinde bulunur ve alveoler yüzey alanının sadece %10'unu kaplar. Bu faz postnatal en az 2 yıl devam eder (13).

## **2.2. YENİDOĞANDA SOLUNUM FİZYOLOJİSİ**

Yenidoğanlarda akciğer fizyolojisi ve pulmoner mekanikler, özellikle prematürelerde, büyük çocuklara ve yetişkinlere göre oldukça farklıdır (14).

### **2.2.1. Solunum Kontrolü**

Solunum kontrolünün gelişimi gebeliğin erken döneminde başlar ve doğumdan sonra haftalar veya aylar boyunca olgunlaşma devam eder (15). Preterm ve term yenidoğanların solunum paterni genellikle düzensiz ve periyodiktir ve solunum kontrol sisteminin olgunlaşmamasını yansıtan şiddetli ve hayatı tehdit eden apneler gelişebilmektedir (16). Beyin sapındaki solunum merkezi, periferik ve santral kemoreseptörler dahil solunum kontrol sisteminin tüm bölümleri olgunlaşmamıştır (15).

Yenidoğanlarda hiperkapni ve hipoksiye ventilasyon yanıtı yetersizdir. Hiperkapni term bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde tidal volümü ve solunum hızını artırırken, preterm yenidoğanlarda bu yanıt azalmış gibi görünmektedir (17, 18). Prematüre bebekler hipoksik koşullar altında bifazik tepki gösterir. İlk dönemde yaklaşık 1 dakika boyunca ventilasyondaki artış sonrası, ikinci dönemde apne ile birlikte ventilasyon azalmaktadır (19). Yenidoğanlarda apneye katkıda bulunan bir diğer önemli mekanizma, afferent laringeal uyarıya abartılı bir inhibitör yanıttır (20-22). Sonuncusu ise preterm ve term yenidoğanlarda daha büyük çocuklara kıyasla

daha belirgin olan Hering-Breuer refleksidir (23). Hering-Breuer refleksi, akciğerlerin aşırı gerilmesine yanıt olarak inspirasyonun sonlandırılmasıdır (24).

Apne atakları, 20 saniyeden uzun süre solunumun olmaması olarak tanımlanır ve solunum çabası olmadığında santral apne veya solunum çabası varlığında obstrüktif apne olarak sınıflandırılmaktadır (25). Klinik olarak çoğu apne, santral apne ve obstrüktif apnenin kombinasyonu olan mikst tip apne olarak ortaya çıkar (26). Santral apne, solunum kontrol sisteminin olgunlaşmamış olmasından dolayı azalmış solunum merkezi uyarısından kaynaklanır. Obstrüktif apne, en sık aktif uyku (yani hızlı göz hareketi fazı) sırasında ortaya çıkar; hava yolu tıkanıklığının en sık görüldüğü bölge bu dönemde kas tonusunun azaldığı farenkstir. Özellikle çok erken doğmuş prematürelerde azalmış solunum kontrolü metilksantinlerin, sürekli pozitif hava yolu basıncının, hatta entübasyon ve mekanik ventilasyonun uygulanmasını gerektirebilir (16).

### **2.2.2. Üst ve Alt Solunum Yolu**

Büyük çocuklar ve yetişkinlere kıyasla yenidoğanda üst ve alt hava yollarının solunum fizyolojisinde önemli farklılıklar vardır. Anatomisi ve bebeklerin kafasının nispeten büyük olmasından dolayı, bebeklerde anatomik ölü boşluk büyük çocuklar ve yetişkinlerde olduğundan daha fazladır (27). Yenidoğanlardaki epiglot, nispeten büyüktür ve farenkste yüksek yerleşimli ve yumuşak damağa çok yakın olarak bulunur. Bu durum, burun pasajında daha düşük hava yolu direnci sağlar ve yenidoğanların neden tercihen burunlarından nefes aldığını açıklamaktadır (28).

Yenidoğanlarda hava yolu çapları büyük çocuklara göre daha küçüktür ve hava yolu direnci, hava yolu yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır; bu nedenle yenidoğanlarda küçük hava yolu çapı daha yüksek hava yolu direncine neden olmaktadır (29). Kan, sekresyonlar veya endotrakeal tüp kaynaklı hava yollarının daralması, preterm ve term bebeklerde solunum iş yükü (WOB) üzerinde büyük hastalara göre daha büyük etkilere sahiptir. Ek olarak laringomalazi, trakeobronkomalazi, subglottik veya trakeal stenoz gibi durumlar yenidoğanlarda ve bebeklerde daha yaygındır ve bebeklerde solunum iş yükünü önemli ölçüde artırabilen azalmış hava yolu çapı ile ilişkilidir (30).

### 2.2.3. Akciğer ve Toraks

Yenidoğan bebekler, özellikle erken doğmuşlarsa, büyük çocuklara ve yetişkinlere göre daha az septasyon gösteren daha büyük alveollere sahiptirler (29). Alveolerizasyon, yani alveollerin büyümesi ve gelişmesi çocukluk ve ergenlik dönemine kadar devam etmektedir (31). Alveoller arasındaki kollateral bağlantılar (Kohn porları ve Lambert'in bronkoalveoler kanalları) yaşamın ilk yıllarına kadar mevcut değildir (32). Yenidoğanlarda alveoller arası aksesuar bağlantının olmaması atelektazi riskini arttırmaktadır (14).

Pulmoner surfaktan üretimi 23. ila 24. gestasyon haftasında başlar ve yaklaşık 35. gestasyon haftasından sonra yeterli seviyelere ulaşır (33). Bununla birlikte surfaktan üretimi, maternal gestasyonel diyabet veya perinatal asfiksi gibi belirli nedenler ile gecikebilmektedir (34). Erken doğum eyleminde annelere antenatal kortikosteroid uygulanması akciğer olgunlaşmasını ve endojen surfaktan üretimini uyarmaktadır (35). Surfaktanı yetersiz akciğerler yetersiz kompliyans, azalmış volüm ve yaygın atelektazi, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksi ile karakterizedir (34). Endotrakeal surfaktan uygulaması ve ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulaması, respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklerin klinik sonuçlarını ve solunum fizyolojisini iyileştirmektedir (34, 36).

Term bebekler ve preterm bebekler olgunlaşmamış antioksidan sistemlere sahiptir, bu nedenle oksijen toksisitesi riski altındadır (37). Yüksek inspiratuvar oksijen konsantrasyonları sadece retinopatiye neden olmaz, aynı zamanda preterm bebeklerde BPD gelişimine de katkıda bulunmaktadır (38, 39).

Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde olduğu gibi diyafragma inspirasyon sırasında en önemli kastır. Bununla birlikte, yenidoğanlarda kaburgalar daha yatay olarak uzandığı için interkostal kasların etkinliği azalmaktadır (40). Ek olarak preterm ve term bebeklerin diyafragması ve interkostal kaslar, çocuklara veya yetişkinlere kıyasla daha az tip 1 kas lifi içerir, bu da yenidoğanların solunum kaslarının neden yorgunluğa daha duyarlı olduğunu açıklamaktadır (41).

İstirahat halindeki akciğer hacmi veya fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK), göğüs duvarının ve akciğerin dışa ve içe geri çekilme basıncı arasındaki statik denge ile belirlenir ve yenidoğanlarda büyük çocuklara göre daha düşüktür (42).



Bebekler FRK'lerini korumak ve artırmak için çeşitli mekanizmalar uygularlar:

- 1) İnterkostal ve diyafragmatik kasların inspirasyon sonrası aktivitesi,
- 2) Kısa ekspiratuar süreleri olan yüksek solunum hızları,
- 3) Ekspiratuar hava yolu direncini arttırmak için ekspirasyonda laringeal daralma (fonksiyonel PEEP) (43-45).

#### 2.2.4. Solunumun Bileşenleri ve Solunum Mekanikleri

Solunumun bileşenleri ventilasyon, perfüzyon ve difüzyondur. Solunumun yeterliliği, alveollere kadar havanın iletilebilmesi (ventilasyon), O<sub>2</sub>'nin dokuya ve CO<sub>2</sub>'nin kana geçişi perfüzyon ve alveol ile kapillerler arasında O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> geçişinin sağlanabilmesi (difüzyon) ile mümkündür. Bu bileşenlerin herhangi birinde yetersizlik gaz değişiminde bozulma ile sonuçlanır ve solunum yetmezliği olarak tanımlanır (46).

Elastik recoil = Elastik geri dönüş: Akciğer elastisitesi, doku elastik elemanları ve yüzey gerilimi tarafından oluşturulur. Elastik elemanlar inspiryumda gerilir, ekspiryumda gevşer. Bu durum elastik geri dönüş olarak adlandırılır ve bir lastiğin eski haline dönmeye çalışması olarak tanımlanabilir (46).

Kompliyans: Akciğerin genişleyebilme kapasitesini tanımlar. Her bir birim basınç değişikliğine ( $\Delta P$ ) karşılık gelen volüm değişikliği ( $\Delta V$ ), kompliyans (C) olarak tanımlanır ve  $C = \Delta V / \Delta P$  formülü ile ifade edilir (46).

Tidal volüm: Akciğer volümleri arasında yer alan tidal volüm (Vt), her solukta inspire ve ekspire edilen hava volümüne karşılık gelir ve term yenidoğanda 6-8 ml/kg, pretermelerde 4-6 ml/kg civarındadır (46).

Ölü boşluk: Doğal solunumda gaz değişiminin olmadığı havayolları anatomik ölü boşluk, perfüzyonun sağlanamadığı alveoller ise alveoler ölü boşluk olarak adlandırılırken, her ikisinin toplamı fizyolojik ölü boşluğu oluşturur. Mekanik ventilasyon tedavisinde, fizyolojik ölü boşluğa ventilatör devresi ve entübasyon

tüpünün yarattığı ölü boşluk eklenir. Tidal volümden ölü boşluğun çıkartılması ile alveoler volüm hesaplanır (46).

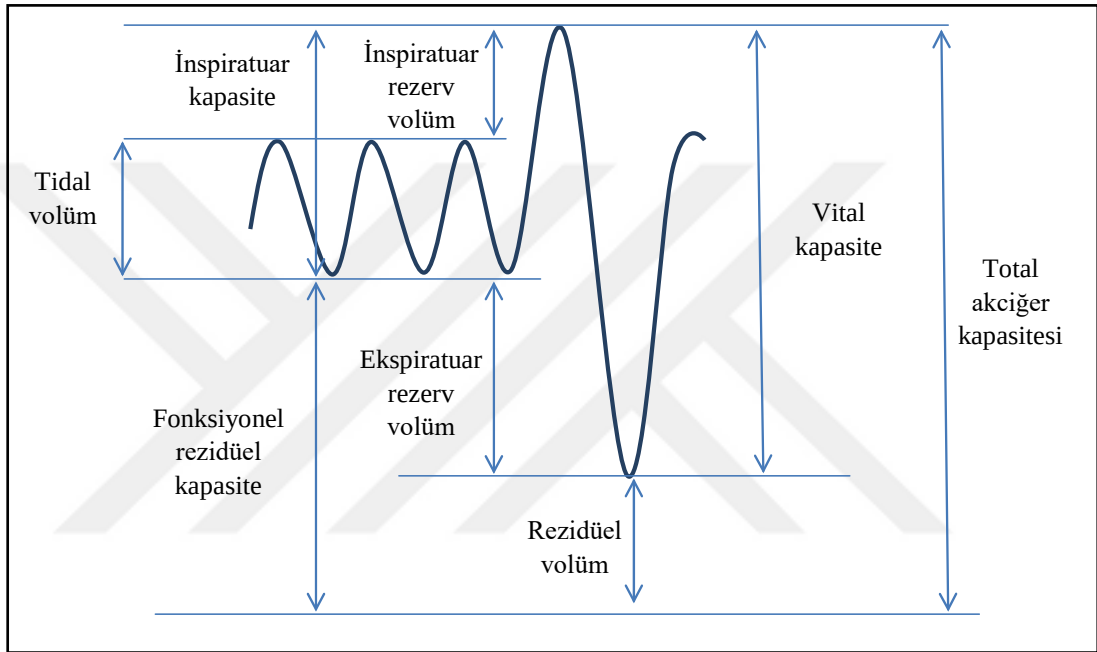
Alveoler ventilasyon: Bir dakikalık süre içinde alveollere iletilen hava volümü alveoler ventilasyon olarak adlandırılır ve alveoler volüm (tidal volüm-ölü boşluk) ile solunum sayısının çarpımına eşittir (46).

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK): Ekspiryum sonunda akciğerin açık kalmasını sağlayan güç (kompliyans) ile kapanmaya zorlayan gücün (elastisite) dengede olması durumunda proksimal hava yolu basıncı ile alveoler basınçlar eşitlenir ve hava akışı durur. Bu durum akciğerlerdeki havanın tamamen boşalmasını engelleyerek rezidüel hava volümü oluşturur. Bu volüm FRK olarak adlandırılır. Özellikle çok küçük pretermelerin, göğüs duvarı kompliyanslarının fazla ve akciğer elastisitesine karşı dirençlerinin düşük olması, kollapsa eğilimli olmaları ve yeterli fonksiyonel rezidüel kapasite oluşturmamalarına neden olur. Yenidoğanlarda fonksiyonel rezidüel kapasitesi 25-30 ml/kg civarındadır ve alveollerdeki rezidüel hava volümü, gaz değişiminin tüm solunum döngüsü boyunca sürdürülebilmesi için gereklidir (46).

Hava yolu direnci: Hareket eden gaz moleküllerinin kendi aralarında veya hava yolları ve akciğer dokusu ile sürtünmelerinden oluşan hava yolu direnci, solunum işini güçleştiren parametrelerden birisidir. Hava yolu direnci (R); gazın viskozitesi, iletici hava yollarının uzunluğu ve hava yollarının iç çapı tarafından belirlenir. Direnç, hava yolu yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters ve iletici hava yollarının uzunluğu ile doğru orantılıdır (46).

Zaman sabiti: Zaman sabiti proksimal hava yolu ve alveoler basınç eşitlenmesinin ne kadar zaman aldığını, yani akciğerlere hava giriş-çıkışının ne kadar hızlı olduğunu belirtir. Zaman sabiti, direnç ve kompliyansın çarpımına eşittir ve  $K_t = R \times C$  formülü ile ifade edilir. Formüle göre kompliyans azalma, zaman sabitini kısaltır ve hava giriş çıkışı hızlanır. Ekspiryumda inspiyuma göre hava yolu çapı azalmıştır ve bu nedenle ekspiryumda hava akımına gösterilen direnç daha yüksektir. Ekspiratuar zaman sabiti ( $K_{\text{exp}}$ ), akciğer kompliyansı ve hava yolu direnci (R) ile ilişkilidir ve  $K_{\text{exp}} = C \times R$  formülü ile belirtilir (46).

Solunum işi: Hücrelerin enerji sağlayabilmesi için gerekli olan solunum işi (WOB), aynı zamanda kendisi de enerji gerektiren bir işlemdir. Göğüs duvarının hareket ettirilmesi ve akciğerde genişlemenin sağlanması işidir ve  $WOB = P$  (basınç)  $\times V$  (volüm) formülü ile ifade edilir. Solunum işinin üçte ikisini, akciğer elastisitesi ve göğüs duvarı kompliyansının üstesinden gelinmesi, üçte birini ise hava akımı ve visköz direncin üstesinden gelinmesi oluşturur (47).



**Şekil 1.** Akciğer volümleri ve kapasiteleri (11)

### 2.3. YENİDOĞANDA SOLUNUM SIKINTISI NEDENLERİ VE BULGULARI

Yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden hastalıkların çoğu solunumsal kaynaklı olmakla birlikte, preterm bebekler için yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatışın en sık nedeni solunum sıkıntısı olarak karşımıza çıkmaktadır (48). RDS, fetal akciğer sıvısının atılamaması, aspirasyon sendromları, hava kaçakları ve konjenital pnömoni gibi akciğer kaynaklı durumlar yenidoğanlardaki tüm solunum sıkıntısı nedenlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Ancak konjenital bazı malformasyonlar, metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları da yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı şeklinde kendini gösterebilir (49).

Gebelik dönemi tamamlanmadan başlayan erken doğum eylemi yüksek oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. 2000-2009 yılları arasında yayınlanmış olan 24 adet çalışmanın meta analizinde 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin daha yüksek oranda solunumsal problem yaşama riski taşıdığı gösterilmiştir (50). Respiratuvar hastalığın şiddeti de azalan gebelik haftası ile ters orantılı olarak artmaktadır. Solunum sıkıntısı kimi durumlarda geçici olabilse de uzun sürmesi halinde tanı ve tedavi süreci morbiditelerin azaltılması ve uzun dönem sonuçların iyileştirilmesi açısından sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir. Prematüre bebeklerde görülen solunum sıkıntısı çoğunlukla fetal ortamdan ekstrauterin çevreye geçiş sırasındaki aksamalardan, surfaktan eksikliğinden, antioksidan sistemlerin yetersizliğinden ve doğumun akciğer gelişiminin erken evresinde olmasından kaynaklanır (48).

Prematüre bir bebekte solunum sıkıntısı; takipne, burun kanadı solunumu, subkostal veya interkostal çekilmeler, inleme ve siyanozu içeren birtakım bulgularla kendini gösterir. Takipne, dakika solunum sayısının 60'ın üzerinde olması olarak tanımlanır ve sıklıkla fetal akciğer sıvısının gecikmiş rezorbsiyonu, surfaktan eksikliği gibi nedenlerden dolayı azalan akciğer kompliyansına bağlı olarak gelişir. Böylelikle bebekler düşük tidal hacimli sık nefeslerle solunum iş yükünü çok fazla arttırmadan FRK'yı idame ettirmeye çalışırlar. Solunum sayısının artırılması yeterli olmadığında altta yatan nedenlere ve durumun ağırlığına bağlı olarak diğer solunum sıkıntısı bulguları da eklenir (49).

Prematüre bir yenidoğanın göğüs duvarı kompliyansının çok yüksek olması onu akciğer fonksiyonlarındaki değişikliklere daha duyarlı hale getirir. Akciğer ve göğüs duvarının mekanik özellikleri bozulduğunda diyafragma ve yardımcı solunum kaslarının kasılması ile oluşan negatif intraplevral basınç kolayca substernal, subkostal veya interkostal göğüs çekilmelerinin oluşmasına yol açar. Retraksiyonlar RDS, pnömoni, havayolu hastalıkları, pnömotoraks ve atelektazide izlenebilir (49).

Prematüre bebekler öncelikli olarak burundan nefes alırlar. Burun kaslarının kontraksiyonu ile oluşan burun kanadı solunumunun amacı burun içi direncini azaltarak solunum iş yükünü azaltmaya çalışmaktır. Yenidoğanda solunum yolu direncinin en önemli kısmını burun oluşturduğu için bu çaba çok önemlidir. Burunda

oluşan herhangi bir obstrüksiyon (koanal atrezi, nazal sekresyonlar vb.) nazal direnç ve total akciğer direncinde önemli ölçüde artışa neden olur. Sağlıklı bebeklerde beslenme sırasında ve uykuda da görülebilir (49).

İnleme; ekspirasyon sırasında glottisin kapanması ile oluşan bir kompanzasyon mekanizması ile ortaya çıkar. Böylelikle ekspiryum sonunda akciğerlerde daha fazla hava ve basınç kalması sağlanarak, ventilasyon-perfüzyon dengesi korunur ve akciğerlerin sönmesi önlenir. Akciğer hastalığının tipine göre inleme aralıklı veya sürekli olabilir. İnleme sayesinde 2-3 cmH<sub>2</sub>O basınç uygulaması ile elde edilecek sürekli bir distansiyon basıncı ve yeterli PaO<sub>2</sub> değeri sağlanabilir (49).

Periferik siyanoz veya akrosiyanoz sağlıklı yenidoğanlarda normal olarak değerlendirilir. Kardiyak debinin azaldığı durumlarda da ortaya çıkabilir. Santral siyanoz redükte hemoglobinin 3-5 gr/dl'nin üzerine çıktığı durumlarda ağız mukozasında fark edilebilir. Desatürasyona eşlik eden düzensiz veya dakikada 30'un altındaki solunum sayısı solunum sıkıntısı olan bir bebekte önemli bulgular olarak yer alır (49).

Prematürite apnesi; 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde solunum sistemi kontrolünün olgunlaşmaması sonucu gelişen bir durumdur. En fazla 20 saniye boyunca solunum durması veya daha kısa süreli olsa bile oksijen desatürasyonu ve/veya bradikardi ile ilişkili solunum duraklaması olarak tanımlanır (51). Belirtilerin sıklığı, gebelik haftası ile ters orantılıdır. 28. gebelik haftasından önce doğan neredeyse tüm bebeklerde görülür.

**Tablo 1.** Yenidoğanda solunum sıkıntısı nedenleri (49)

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pulmoner Nedenler</b><br>Mekanik nedenler<br>Göğüs kafesi anomalileri<br>Pnömotoraks<br>Pnömomediastinum<br>Plevral efüzyon<br>Şilotoraks<br>Ağır abdominal distansiyon                                                                                                 | <b>Pulmoner Olmayan Nedenler</b><br>Kardiyak nedenler<br>Sol-sağ şant, artmış pulmoner kan akımı<br>Konjestif kalp yetmezliği<br>Patent duktus arteriyozus<br>Trunkus arteriyozus<br>Koarktasyon/interrupted aortik ark<br>Atrioventriküler malformasyon |
| <b>Gelişimsel Anomali</b><br>Trakeo-özefageal fistül<br>Konjenital kistik adenomatoid malformasyon<br>Konjenital diyafragmatik herni<br>Sekestrasyon<br>Pulmoner hipoplazi<br>Lober amfizem<br>Akciğer kisti                                                               | <b>Nörolojik Nedenler</b><br>Asfiksi sonrası dönem<br>Subaraknoid hemoraji<br>Enfeksiyonlar-menenjit                                                                                                                                                     |
| <b>Havayolu Anomalileri</b><br>Koanal stenoz-atrezi<br>Laringeal web<br>Laringotrakeomalazi<br>Bronkomalazi<br>Subglottik stenoz                                                                                                                                           | <b>Metabolik Nedenler</b><br>Metabolik asidoz<br>Hipoglisemi<br>Hipokalsemi                                                                                                                                                                              |
| <b>Parankimal Nedenler</b><br>Yenidoğanın geçici takipnesi<br>Respiratuvar distres sendromu<br>Pulmoner ödem<br>Aspirasyon sendromları (mekonyum vb.)<br>Pnömoni<br>Pnömatosel<br>Pulmoner hemoraji<br>İnterstisyel pnömoni<br>Mezenterik tromboz<br>Diyabetik anne bebeği | <b>Karışık Nedenler</b><br>Hipitermi<br>Hipotermi<br>Narkotik geri çekilme<br>Ağrı                                                                                                                                                                       |
| <b>Persistan Pulmoner Hipertansiyon</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Sepsis</b>                                                                                                                                                                                                                                            |

## **2.4. YENİDOĞANDA SOLUNUM DESTEK TEDAVİLERİ**

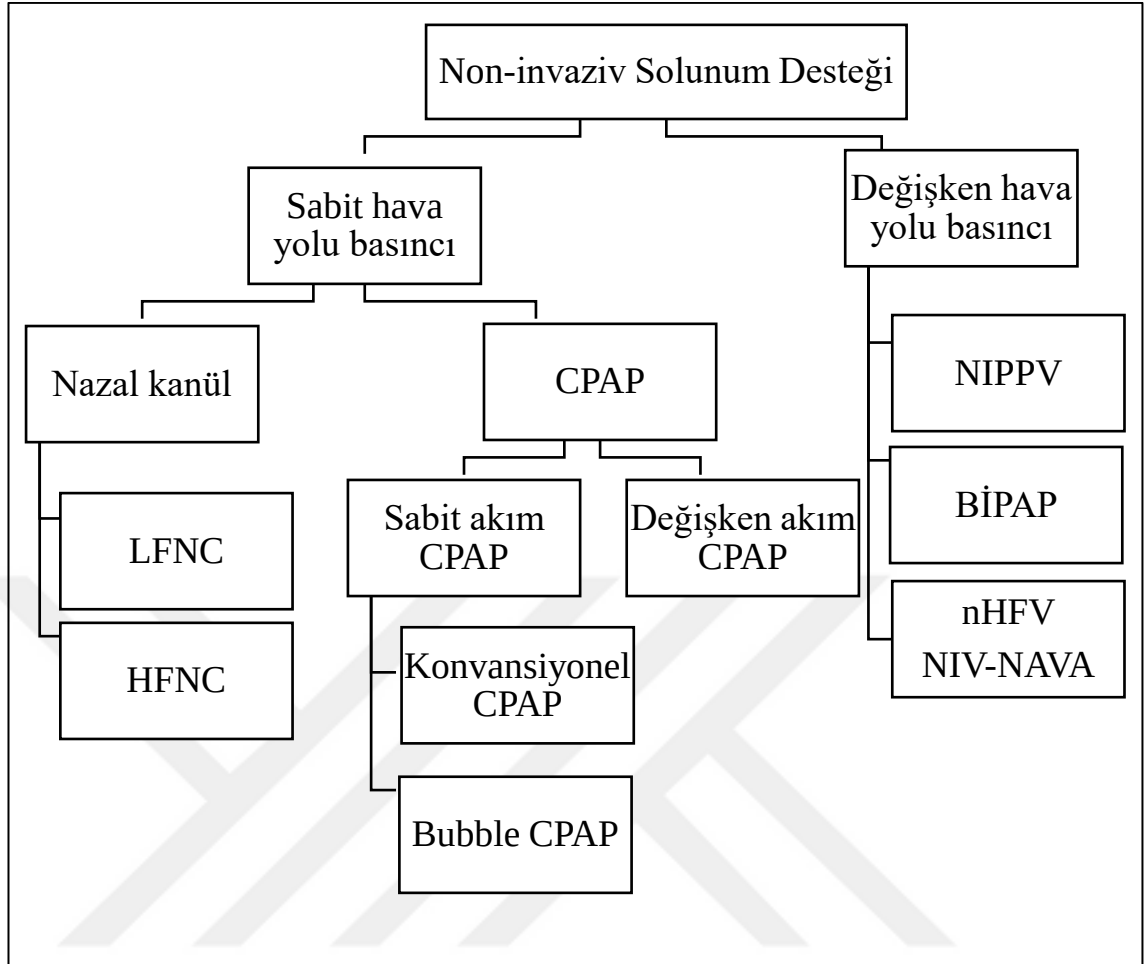
### **2.4.1. Tarihçe**

Yenidoğanlarda NISD'nin kullanımı hakkında ilk rapor Gregory'nin CPAP hakkındaki belgesinden yaklaşık 20 yıl önce yayınlanmıştır (52, 53). Negatif basınç destekli ventilasyon, non-invaziv solunum desteği şekli olarak kullanılmış, ancak faydalı olduğu kanıtlanamamıştır (54). NISD'nin basit oksijen tedavisinden daha iyi gaz alışverişi sağladığı keşfedilmiştir, ancak yüz maskesi ile uygulanmasından dolayı önemli kafa şekil bozuklukları ve serebral kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Benzer şekilde, invaziv olmayan solunum desteği kullanımı ile gastrik perforasyonların rapor edilmesi neonatologların NISD'yi tercih etmemesine sebep olmuştur (56). NISD yöntemleri ve uygulama tekniklerindeki gelişmeler, komplikasyonların azalması (57, 58) ve tedavi etkinliğinin artması ile sonuçlanmıştır (59, 60).

### **2.4.2. Non-İnvaziv Solunum Desteği**

NISD, spontan solunumu olan hastada entübe etmeden uygulanan solunum destek tedavisidir ve ventilatör ile bebeğin üst hava yolu arasında bağlantı maske, prong gibi arayüzler ile sağlanmaktadır (61).

NISD metodları, sabit hava yolu basıncı ve değişken hava yolu basıncı oluşturmalarına göre ikiye ayrılmaktadır. CPAP ve HHHFNC sabit hava yolu basıncı oluşturan grupta yer alırken, NIPPV ve BİPAP yüksek ve düşük basınç oluşturmaları nedeni ile değişken hava yolu basıncı grubunda yer almaktadır (Şekil 2) (61).



**şekil 2.** Non-invaziv solunum desteği metodları (61)

Non-invaziv Solunum Desteği Endikasyonları (46):

- 1- Kùçük prematùrelerde doğum salonunda FRK oluşturulması,
- 2- RDS,
- 3- Prematùre apnesi,
- 4- BPD,
- 5- Aspirasyon sendromları,
- 6- Yenidoğanın geçici takipnesi,
- 7- Pulmoner ødem/kanama,
- 8- Pnömoni,
- 9- Ekstübasyon sonrası,
- 10- Laringomalazi, trakeomalazi.



#### **2.4.2.1. CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı)**

Hem inspirasyon hem de ekspirasyon sırasında hava yollarına sürekli bir basınç uygulanmaktadır. Bu sistemin dört ana bileşeni vardır: Isıtılmış ve nemlendirilmiş hava ve/veya oksijen sağlayan bir gaz kaynağı, pozitif basınç oluşturmak için bir basınç jeneratörü, bir devre ve devreyi bebeğin üst hava yoluna bağlamak için bir arayüz. Basınç, değişken veya sabit akım ile üretilmektedir (62).

##### **Etki Mekanizması**

CPAP, hava yollarını mekanik olarak açan sürekli gerilme basıncı üretir. Üst solunum yollarında, hava akımına karşı supraglottik direnci azaltır ve faringeal tonusu koruyarak obstrüktif apneyi önler. Yenidoğanların yüksek kompliance göğüs duvarı; pulmoner mekanik ve torasik ve abdominal hareketin senkronizasyonunu iyileştiren CPAP kullanılarak stabilize edilir. Sürekli gerilme basıncı alt hava yollarında FRK'nın devamını sağlar, böylece solunum iş yükünü azaltır ve gaz değişimini iyileştirir. Ekspirasyon sonunda alveoler kollapsın önlenmesi ile atelektaziye engeller, intrapulmoner şanti azaltır, surfaktanı korur ve akciğer hasarını azaltır. CPAP'ın diğer faydaları; hava yollarına ısıtılmış ve nemlendirilmiş gaz sağlayarak hücre düzeyinde iş yükünü azaltıp iyi bir metabolik denge ve gelişmiş nazofaringeal ölü boşluk temizlemesi sağlamasıdır (62).

##### **CPAP Kontrendikasyonları:**

- 1) Diyafragma hernisi,
- 2) Koanal atrezi,
- 3) Trakeaözefagial fistül,
- 4) Gastrointestinal perforasyon,
- 5) Ciddi burun deformitesi,
- 6) Hemodinamik bozukluk,
- 7) Kafein ve CPAP tedavisine yanıtızsız sık apne ve bradikardi bulunması (63).

### Önerilen Ayarlar

Yaklaşık 5 cmH<sub>2</sub>O basınç ile başlayarak daha sonra CPAP seviyesinin klinik duruma, oksijenizasyona ve perfüzyona göre ayarlanması gerekir. PaO<sub>2</sub> değerlerini 50 ile 60 mmHg arasında ve O<sub>2</sub> saturasyonunu % 90 ile % 95 arasında tutacak FiO<sub>2</sub> ayarlanır (64).

### CPAP Tedavisi ile Stabil Olma Kriterleri:

Optimal CPAP ayarları altında oksijen gereksinimi ve solunum iş yükünün artmaması olarak kabul edilmelidir. Kılavuzlarda ise; bebeğin sabit CPAP ayarlarında SpO<sub>2</sub> % 90-95 olması için FiO<sub>2</sub> arttırımı gerekmemesi, solunum sayısı <60/dk, belirgin retraksiyon olmadan göğsün stabil, apne sayısı ve şiddetinde azalma olması, hemodinamik olarak sorunu olmaması ve bakım sırasında CPAP'tan kısa süreli ayrılmayı tolere edebilmesi stabil olma kriterleri olarak tanımlanmıştır (63).

### CPAP Başarısızlık Kriterleri:

- 1- Oksijen gereksiniminde artış (FiO<sub>2</sub> > 0.35-0.40), özellikle artan solunum iş yükü belirtileri olduğunda,
- 2- Solunumsal asidoz (arteriyel veya kapiller kan gazında PCO<sub>2</sub> > 65 mmHg ve pH < 7.20 olması),
- 3- Ambu gerektiren apne atakları (64).

### CPAP Uygulaması İle Gelişen Komplikasyonlar:

- 1- Hava kaçağı,
- 2- Gastrik dilatasyon,
- 3- Akciğerde fazla havalanma,
- 4- Nazal travma (63).

### 2.4.2.2. NIPPV (Nazal İntermittan Pozitif Basıncılı Ventilasyon)

NIPPV'de solunum döngüsü boyunca hava yollarına, belirlenen bir hızda ve sürede ayarlanan sürekli gerilme basıncına ek tepe basınçları uygulanır. Bu nedenle NIPPV, CPAP'ın arttırılmış veya invaziv mekanik ventilasyonun taklit edilmiş hali

olarak kabul edilebilir. Bu ventilasyon modu nazal prong veya maske ile ventilatör veya bir akım driver tarafından uygulanabilir. Senkronize (hasta tarafından tetiklenen) NIPPV (SNIPPV) ve senkronize olmayan (makine tarafından tetiklenen) NIPPV (NS-NIPPV) olarak sınıflandırılabilir (65). NIPPV uygulamasında değiştirilebilen parametreler pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP), tepe inspiratuar basınç (PIP), solunum hızı ve inspiratuar süredir (Ti) (66, 67).

#### Etki Mekanizması

NIPPV, sürekli gerilme basıncı üstüne eklenen tepe basınçları ile hava yollarında sürekli bir basınç oluşturur. Etki mekanizması CPAP ile benzerdir: Solunum yollarının sabitlenmesi ile obstrüktif apneyi önler, torako-abdominal uyumsuzluğu azaltır ve solunum işini azaltan, surfaktanı koruyan ve gaz değişimini kolaylaştıran FRK'yi korur. CPAP'a ek olarak sürekli basıncın üstüne eklenen tepe basınçları vardır. Bu durum hava yollarındaki ortalama hava yolu basıncını artırır, akciğeri daha iyi toparlar ve FRK'yi daha da artırır (62).

#### NIPPV Başlangıç Ayarları (68):

- PEEP: 5-6 cmH<sub>2</sub>O
- PIP: 15-25 cmH<sub>2</sub>O
- İnspiryum zamanı: < 0,5 sn
- Frekans: 10-40 /dk
- Akım: 6-10 L/dk
- FiO<sub>2</sub>: Hedef O<sub>2</sub> saturasyonunu oluşturan en düşük FiO<sub>2</sub>

#### NIPPV'den Ayırma:

Son 24 saattir klinik durumu stabil olan, artmış solunum iş yükü, takipne veya apnesi olmayan hastada NIPPV ayarları:

- PEEP < 5 cmH<sub>2</sub>O
- PIP ≤ 15 cmH<sub>2</sub>O

- Frekans  $\leq 20/\text{dk}$
- $\text{FiO}_2 \leq \%30$  ise, aynı  $\text{FiO}_2$  ile 5-6  $\text{cmH}_2\text{O}$  ile CPAP'a geçilerek güvenli bir şekilde NIPPV desteğine son verilebilir (68).

#### NIPPV Başarısızlık Kriterleri:

Son 12 saat içinde maksimum ayarlarda ve/veya surfaktan verilmiş olmasına rağmen aşağıdaki kriterlerden biri veya daha fazlası geçerliyse NIPPV başarısız kabul edilir ve hasta entübe edilir:

1.  $\text{O}_2$  saturasyon hedeflerini tutturabilmek için  $> \%40$   $\text{FiO}_2$  gereksinimi,
2.  $\text{pH} < 7,20$  ve  $\text{pCO}_2 > 60$  mmHg,
3. Son 1-2 saatte  $\geq 3$  bradikardi-desaturasyon veya  $\geq 1$  balon-maske ile pozitif basınç desteği gerektiren apne,
4. Hemodinamik instabilite (68).

#### 2.4.2.3. BİPAP (Bifazik Pozitif Hava Yolu Basıncı)

Hava ve oksijenin bir yüz maskesi veya nazal prong yardımı ile üst solunum yoluna gönderildiği invaziv olmayan bir solunum desteği metodudur. Spontan soluklara izin verir ve solunumu iki CPAP seviyesinde destekleyerek inspirasyon ve ekspirasyona basınç desteği sağlar. İnspirasyon ve ekspirasyon sırasında basıncın sabit olduğu CPAP'ın aksine, BİPAP ile inspirasyon sırasında yüksek basınç ve ekspirasyon sırasında düşük basınç verilir. Böylece solunum iş yükü azaltılır (61).

#### Önerilen Ayarlar

- 1- Düşük hava yolu basıncı seviyesi: 4–6  $\text{cm cmH}_2\text{O}$
- 2- Yüksek hava yolu basıncı seviyesi: 8–10  $\text{cmH}_2\text{O}$
- 3- İnspiriyum zamanı ( $T_i$ ): 0,7–1 sn
- 4- Frekans: 20–40/dakika
- 5-  $\text{SpO}_2$ 'yi % 90-94 arasında tutacak şekilde  $\text{FiO}_2$  ayarlanmalıdır.  $\text{FiO}_2$  ihtiyacı  $> 0.40$  ve RDS kötüleşiyorsa, surfaktan verilmesi ve/veya mekanik ventilasyon uygulanması gerektiğini göstermektedir (64).

#### BİPAP'tan Ayırma:

Son 24 saattir klinik durumu stabil olan, artmış solunum iş yükü, takipne veya apnesi olmayan hastada, FiO<sub>2</sub> gereksinimi  $\leq$  %30 ise, aynı FiO<sub>2</sub> ile 5-6 cmH<sub>2</sub>O ile CPAP'a geçilerek güvenli bir şekilde BİPAP desteği kesilebilir (68).

NIPPV başarısızlık kriterleri BİPAP için de geçerli kabul edilmektedir (68).

#### 2.4.2.4. HHHFNC (Isıtılmış Nemlendirilmiş Yüksek Akışlı Nazal Kanül)

Akım hızı  $\geq$  2L/dakika olan oksijen veya oksijen ve hava karışımı, burun deliklerini tıkamayan küçük boyutlu binazal pronglar ile uygulanır (66, 67). Normal üst hava yolu koşullarını taklit edecek şekilde gazların uygulanması, proksimal hava yolu mukoza kuruluşunu ve yaralanmasını önlemeye ve vücudun enerji tüketimini azaltmaya yardımcı olan önemli bir özelliktir (69, 70). HHHFNC'nin etki mekanizmasının şu şekilde olduğu düşünülmektedir:

- 1- Solunum işini ve hava yolu direncini azaltma,
- 2- Üst solunum yollarında nazofarengeal ölü boşluğu yıkayarak gaz değişiminin etkinliğini artırma,
- 3- Pozitif gerilme basıncı oluşturma (6, 69, 70).

HHHFNC kullanımı ile nazal travma oranları ve bebek ağrısı skorları azalmıştır. HHHFNC'nin güvenliği konusundaki belirsizliğe rağmen anketler; ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde YYBÜ'lerinin yaklaşık üçte ikisinde artmış kullanım olduğunu göstermektedir (71). Artan popülaritesi esas olarak kolay uygulanması ve kolay bakımından kaynaklanmaktadır, bu nedenle doktorların ve hemşirelerin tercih ettiği NISD yöntemidir (67, 70).

#### Önerilen Ayarlar

- 1- Başlangıç akım hızı: <1 kg ağırlığındaki yenidoğanlarda 3-6 L/dakika, > 1 kg ağırlığındaki yenidoğanlarda ise 4-8 L/dakika olarak ayarlanır.
- 2- Sıcaklık: <5 L/dakika akım için 34°C – 35°C ve >5 L/dakika akım için 34°C – 37°C olmalıdır.

- 2- Nazal kanül çapı: Burun delik çapının %50- 60'ını geçmemelidir.
- 4-  $FiO_2 > 0.5$  verilmesi gerekiyorsa veya hiperkapni, asidoz veya apne gözleniyorsa alternatif ventilasyon teknikleri düşünülmelidir (64).

#### **2.4.2.5. nHFV (Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon)**

Nazal arayüzler aracılığıyla hava yoluna titreşimli basınç dalgalarının uygulandığı yeni bir non-invaziv solunum desteği şeklidir (72).  $CO_2$  atılımını kolaylaştırmasının (72) yanı sıra desatürasyon, apne ve bradikardi sıklığının azaltılmasında da etkilidir (73). NIPPV ve BİPAP'a göre avantajı ise senkronizasyon gerektirmemesidir (74).

nHFV uygulaması sırasında sık karşılaşılan yan etkiler, sekresyonları arttırması nedeni ile üst hava yolu obstrüksiyonu ve abdominal distansiyondur (72, 75).

Yeni bir non-invaziv tedavi şekli olması nedeni ile kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır (72).

#### **2.4.2.6. NIV-NAVA (Non-invaziv Nörolojik Ayarlı Solunum Desteği)**

Gastroözefageal bileşkeye yerleştirilen kateter aracılığıyla diyafragmanın elektriksel aktivitesini algılayan, her soluğu tetikleyen ve ölçülen diyafragma aktivitesinin seviyesiyle orantılı olarak basınç desteği sağlayan bir cihaz kullanılır (76). Edi sinyali soluktan soluğa değiştiği için oluşan basınç desteği de değişkendir. Edi sinyali elde edilemediğinde veya apne durumunda basınç kontrol modunda apne yedek ventilasyonu sağlanır (77).

Temel NIV-NAVA ayarları (77):

- 1) Oksijen konsantrasyonu (%),
- 2) PEEP ( $cmH_2O$ ),
- 3) NAVA seviyesi,
- 4) Edi tetik.

Edi sinyali elde edilemediğinde kullanılacak apne ayarları ise; apne süresi, apne soluk sayısı (solunum/dakika), PEEP üzerinde apne basıncı (cmH<sub>2</sub>O), apne I:E veya Ti'dir (77).

#### **2.4.2.7. Non-invaziv Solunum Desteği Başarısızlık Kriterleri**

- 1)  $FiO_2 \geq 0,4$  olmasına rağmen hipoksi olması,
- 2) Asidoz ( $pH \leq 7,20$ ) ve hiperkarbi ( $pCO_2 \geq 65\text{mmHg}$ ) olması,
- 3) Saatte 4'ten fazla apne veya saatte 2'den fazlaambu gerektiren apne olması,
- 4) Hemodinamik bozulma olması (78).

NISD başarısız olması durumunda MV uygulanması gereklidir.

#### **2.4.3. İnvaziv Mekanik Ventilasyon**

Yenidoğan morbiditesini azaltmada en önemli adımlardan biri non-invaziv solunum desteğine ağırlık vermek ve invaziv mekanik ventilasyondan kaçınmak olmasına rağmen ciddi solunum zorluğu olan bebeklerde MV yöntemleri hayat kurtarıcı olmaktadır. Ancak akciğerler, kardiyovasküler sistem ve beyin üzerine birçok istenmeyen etkileri de olabileceğinden invaziv ventilasyona başlama gereği olduğunda ilk hedef mümkün olan en kısa sürede sonlandırmak olmalıdır (79).

Yenidoğanda kullanılabilecek iki temel invaziv ventilasyon şekli, konvansiyonel mekanik ventilasyon ve yüksek frekanslı ventilasyondur (46). Burada yalnız konvansiyonel mekanik ventilasyonun özellikleri anlatılacaktır.

**a) Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (Intermittent Mandatory Ventilation-IMV):** Önceden belirlenmiş sayıda mekanik soluklar uygulanır ve diğer tüm parametreler de kullanıcı tarafından ayarlanır. Mekanik soluklar arasında ventilatörün sağladığı sürekli akım ile bebek spontan olarak soluyabilir. Spontan soluklar sadece PEEP ile desteklenir. Bebek ile ventilatör arasında senkronizasyon olmadığından bebeğin ve ventilatörün solukları çakıştığında çok yüksek, bebek ventilatöre karşı soluduğunda ise düşük bir Vt oluşacaktır. Bunun sonucunda gaz değişimi yetersiz kalabilir; hava hapsi, hava kaçakları ve intraventriküler kanama

riski artar. Ventilatör teknolojisindeki gelişmeler ve senkronize modların üstünlüğünün gösterilmesiyle IMV modunun kullanımı kısıtlanmıştır (80).

**b) Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation-SIMV):** Yenidoğandaki kullanımı hemen daima basınç kontrollü ve zaman döngülüdür. Önceden belirlenmiş sayıda mekanik soluklar hastanın spontan solunumunun başlangıcı ile senkronize edilir ve tüm ventilatör parametreleri ile tetik hassasiyeti kullanıcı tarafından ayarlanır. Spontan solunum çabası yoksa mekanik soluklar sabit hız ve aralıklarla verilir. Solunum süresi, seçilen hıza göre belirlenen ‘destek/tetik pencerelerine’ bölünmüştür. Mekanik bir soluk sonrasında başlayan bu pencerede bebeğin solunumu algılandığında ventilatör bir mekanik soluk başlatır. Aynı pencerede başka spontan soluklar algılanırsa sadece PEEP ile desteklenir (81, 82). Bu da solunum hızının azaltıldığı ventilatörden ayırma sürecinde, özellikle ince endotrakeal tüp kullanılması gereken aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, Vt değişikliklerine ve solunum iş yükünün artmasına yol açar. Yüksek endotrakeal tüp direnci, kas gücünün azlığı ve yumuşak göğüs kafesi, spontan solukların küçük ve etkisiz Vt oluşturmalarına neden olur. Bu nedenle dakika ventilasyonunu sağlayabilmek için hız azaltılırken tidal hacmin artması gerekeceğinden ventilatörden ayırmayı kolaylaştırmak için hız yanında basınç ayarlaması da yapmak gerekir. Bu özellikleri nedeni ile SIMV modu küçük preterm bebeklerde optimal solunum desteği sağlayan bir mod değildir (46).

**c) Asist Kontrol Ventilasyon (Assist/Control Ventilation-A/C):** Bebeğin tetiklemeye yeterli tüm spontan solukları desteklenirken (asist), apne olduğunda veya solunum eforu yetersiz kaldığında önceden belirlenen minimum sayıda mekanik soluk verilir (kontrol) (46).

Tetik duyarlılığı minimum olarak ayarlanmalı, kullanıcı tarafından belirlenen inspiryum zamanı, asenkronizasyona yol açmamak için çok uzun veya çok kısa olmamalıdır. Apne olduğunda uygulamak üzere destek olarak ayarlanan hız, bebeğin spontan solunum hızının biraz altında olmalıdır. Çok yüksek hız seçildiğinde tetiklemez soluklar artacak, çok düşük hız seçildiğinde ise apne durumunda dakika ventilasyonu ve oksijen saturasyonunda aşırı dalgalanmalar meydana gelecektir. Bu modda amaç bebek ve ventilatörün birlikte ‘nefes almasını’ ve böylece ventilatör



basıncının daha düşük olmasını sağlamaktır. Tüm spontan soluklar desteklendiğinden SIMV moduna göre  $V_t$  daha sabit, solunum iş yükü daha düşüktür ve çoğu hastada optimal solunum desteği daha iyi sağlanabilmektedir (81, 83).

**d) Basınç Destekli Ventilasyon (Pressure Support Ventilation-PSV):**

Neonatal ventilatörlerde PSV; akım döngülü, basınç kontrollü, her soluğu destekleyen bir ventilasyon modudur. A/C moddan tek farkı olan ‘akım döngüsü’ özelliği, inspiratuar akım önceden tanımlanmış bir eşik değere düştüğünde ventilatörün inflasyonu sonlandırmasıdır. Böylece hız yanında inspiryum zamanını da bebek belirlemektedir. Ancak kullanıcı da bir  $T_i$  limiti belirlemelidir. Ventilatör akım azalması veya belirlenen  $T_i$  süresine ulaşılmasından hangisi daha önce gelirse inflasyonu o zaman sonlandırır. Ayarlanan inspiryum süresi bebeğin spontan inspiryum süresinden daha kısa ise ventilatör bebeğin inspiratuar akımı azalmadan önce inflasyonu sonlandırabilir. Bu nedenle  $T_i$  ayarı bebeğin spontan  $T_i$  süresinden %50 daha uzun olmalıdır.  $T_i$  yanında apne durumunda devreye girmek üzere bir destek hız ayarı da yapılmalıdır. Tanımlanan bu özellikleri nedeniyle PSV modu daha optimal bir senkronizasyon sağlamaktadır. Ancak özellikle küçük pretermelerde  $T_i$  çok kısa olabileceğinden ortalama havayolu basıncının yeterince oluşması ve ateletazinin önlenmesi için uygun PEEP seçimine dikkat edilmelidir (81).

**e) Volüm Hedefli Ventilasyon/ Volüm Garanti Ventilasyon (VG):**

Temel ventilatör modlarının hepsi ile birlikte kullanılabilen hacim hedefli, basınç kontrollü bir ventilasyon şeklidir. Bu ventilasyon modunda bir tidal hacim hedefi ve bir basınç sınırı belirlenir. Mikroişlemci bir önceki solukta ekspiryumda ölçülen  $V_t$  ile hedef olarak belirlenen  $V_t$  karşılaştırmasına göre otomatik olarak basınç ayarlaması yapar. Eğer ölçülen  $V_t$ , hedef  $V_t$  altında ise hedeflenen hacim miktarına ulaşana kadar tepe basıncı basamaklı olarak maksimum basınç için belirlenen üst sınıra kadar artırılır; eğer bu sınırdaki basınç ile hedef  $V_t$  oluşturulamıyorsa, cihaz ‘düşük  $V_t$ ’ alarmı vererek bebeğin ve ayarların tekrar değerlendirilmesi için kullanıcıyı uyarır. Eğer ölçülen  $V_t$ , hedef  $V_t$  üzerinde ise bu defa da tepe basıncı kademeli olarak düşürülür. Aşırı dalgalanmaları önlemek için basınç değişiklikleri hedef  $V_t$  için gereken basıncın belli bir yüzdesi olarak yapılmak üzere programlanmıştır ve en fazla 3 cm  $H_2O$  artışlar yapılabilir. Bu özellikleri nedeniyle hacim hedefli ventilasyon modları

kullanılarak akciğer mekanikleri veya bebeğin solunum çabasındaki hızlı değişikliklere uygun olacak şekilde hedeflenen  $V_t$  ile ventilasyon mümkün olur (46).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMANIN DESENİ

AÜTF’de 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> gebelik haftalarında doğan ve NISD uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak toplanmıştır.

Dahil olma kriterleri:

- 1) AÜTF hastanesinde doğma,
- 2) 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> gebelik haftaları arasında doğma,
- 3) Primer veya sekonder olarak non-invaziv solunum desteği (CPAP, BİPAP, NIPPV, HHHFNC) uygulanmış olması,
- 4) Dışlama kriterlerinin olmaması.

Dışlama kriterleri:

- 1) <24 ve >34 gebelik haftasında doğma,
- 2) Dış merkezde doğma,
- 3) Major konjenital malformasyon varlığı,
- 4) NISD uygulanmaması.

#### 3.2. KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI

Hasta verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve bilgisayar sistem kayıtlarından hasta değerlendirme formlarına kayıt edilmiştir. NISD uygulanan olguların demografik özellikleri, tedavi uygulamaları, morbidite ve mortalite sıklıklarına yönelik veriler toplanmıştır.

#### 3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN KAVRAMLAR

**Primer NISD:** Hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulanmadan ilk basamak solunum desteği olarak NISD tekniklerinin uygulanması şeklinde kabul edilmiştir.

**Sekonder NISD:** Hasta entübe edilip MV uygulandıktan sonra ekstübe edilip NISD uygulanması olarak kabul edilmiştir.

**Non-invaziv solunum desteği başarısızlığı:** NISD başlanmasını takiben hastanın 72 saat içinde entübe edilmesi olarak tanımlanmıştır.

**Erken neonatal sepsis:** Çalışmamızda erken neonatal sepsis olarak doğum sonrası 72 saat içinde klinik sepsisi veya kanıtlanmış sepsisi olan hastalar kabul edilmiştir.

**Nozokomiyal sepsis:** Hastaneye yatırılan yenidoğanlarda yaşamın ilk 3 gününden sonra gelişen ve hastane yatış sürecinde kazanılan enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (84). Çalışmamızda nozokomiyal sepsis, doğum sonrası 3. günden sonra klinik sepsis veya kanıtlanmış sepsis bulunması olarak kabul edilmiştir.

**Uzamış erken membran rüptürü (EMR):** EMR, fetal membranların doğum eylemi başlamadan açılmasıdır (85). Çalışmamızda  $\geq 18$  saat süren EMR, uzamış EMR olarak kabul edilmiştir.

**Patent duktus arteriyozus (PDA):** Klinik belirgin PDA, semptomatik PDA ve hemodinamik anlamlı PDA olmak üzere 3 tanımı vardır (86). Çalışmamızda semptomatik olsun veya olmasın ekokardiyografi (75) ile PDA saptanmış tüm olgular PDA'lı gruba dahil edilmiştir.

**NEK:** Çalışmamızda Bell's sınıflamasına (87) göre evre 2A ve üzeri hastalar NEK pozitif olarak değerlendirilmiştir.

**BPD:** Çalışmamızda gebelik yaşı  $< 32$  hafta olan hastalarda postmenstrüel 36. hafta ve  $\geq 32$  hafta olan hastalarda postnatal 28. günde oksijen veya ventilasyon desteği ihtiyacı BPD olarak değerlendirilmiştir. 2001 NIH (National Institutes of Health) çalıştay tarafından önerilen BPD tanım ve sınıflamasına (3) göre BPD evrelemesi yapılmıştır.

**ROP:** Çalışmamızda ROP tanımı ve evrelemesi ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) (88) göre yapılmıştır.

**İVK:** Çalışmamızda İVK taraması transfontanel ultrasonografi ile yapılmış, İVK tanımı ve evrelemesi için Papile sınıflaması (89) kullanılmıştır.

**Antenatal steroid (ANS):** Erken doğum tehdidi olan 23<sup>1/7</sup>-34<sup>6/7</sup> hafta arasında tüm gebelere 24 saat arayla 12 mg betametazon, intramüsküler ve toplam iki doz şeklinde uygulanması önerilmektedir (90). Çalışmamızda hastalar ANS uygulaması açısından; iki doz veya kurtarıcı dozla birlikte üç doz alanlar tam doz, tek doz alanlar eksik doz ve hiç almayanlar ANS uygulaması yok olarak gruplandırılmıştır.

**Pnömotoraks:** Uygulanan ön-arka akciğer grafisine göre pnömotoraks varlığı değerlendirilmiştir.

**Nazal travma:** Burunda hiperemi, kanama, nekroz, doku kaybı gibi bulgulardan herhangi birinin görülmesi durumunda nazal travma olarak değerlendirilmiştir.

**Surfaktan protokolü:** Çalışmaya dahil edilen hastalara INSURE (INTubation-SURfactant-Extubation) ve LISA (Less invasive surfactant administration) yöntemleri ile surfaktan uygulanmıştır. Profilaktik surfaktan uygulaması, ANS uygulanmamış 26 gebelik haftasından küçük prematürelere veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürelere yapılmıştır. Erken kurtarıcı surfaktan tedavisi ise, RDS bulguları ve FiO<sub>2</sub> ihtiyacı  $\geq$  % 40 olan prematürelere ilk 2 saatte uygulanmıştır (90).

**Kullanılan cihazlar:** NISD uygulamasında ünitemizde Infant Flow Driver (Viasys ve Carefusion, USA), Sophie (Fritz Stephan Medizintechnik GmbH, Germany), AIRVO2 (Optiflow, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Yeni Zelanda) kullanılmıştır.

### 3.4. SONUÇLAR

NISD uygulanan hastalarda BPD, NISD başarısızlığı ve mortalite oranları primer sonuçları oluştururken; olgularda eşlik eden İVK, ROP, NEK gibi komplikasyonların sıklığı, NISD başarısızlığı ve süresi ile ilişkili faktörler sekonder sonuçları oluşturmuştur.

Olgular gebelik haftası (24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta, 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta, 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta) ve doğum ağırlığına (<1000 g, 1000-1500 g arası, >1500 g) göre üç gruba ayrılarak morbiditeler ve mortalite sıklığı değerlendirilmiştir.

NISD başarısızlığı ile ilişkili faktörleri belirlemek için olgular NISD başarılı grup ve NISD başarısız grup olmak üzere iki gruba; NISD süresi ile ilişkili faktörleri belirlemek için ise olgular NISD süresine (<24 saat, 24-72 saat arası, >72saat) göre üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

### **3.5. ETİK KURUL ONAYI**

Etik kurul onayı 08.01.2018 tarihinde 01-09-18 sayılı karar ile alınmıştır.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin analizinde SPSS paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; dağılımı normal olan veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler için ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher's Exact testi ile değerlendirildi.

Analizlerde  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ UYGULAMA SIKLIĞI VE OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

1 Ocak 2017 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası ve merkezimizde doğan 273 hastada, NISD uygulama sıklığı %76,5 (209/273) olarak bulunmuştur. Gebelik haftalarına göre NISD uygulama sıklıkları ise 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %88,6 (39/44), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %92,3 (96/104) ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %59,2 (74/125) olarak saptanmıştır. Gebelik haftalarına göre CPAP, BİPAP, NIPPV ve HHHFNC sıklığı Tablo 2’de gösterilmiştir.

BİPAP uygulama sıklığı, gebelik haftalarına göre bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,48). Genel NISD, CPAP, NIPPV ve HHHFNC uygulama sıklığı ise, düşük gebelik haftasında istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,001).

**Tablo 2.** Gebelik haftalarına göre NISD uygulama sıklığı

|                                     | 24 <sup>0/7</sup> -34 <sup>0/7</sup><br>hafta arası | 24 <sup>0/7</sup> -28 <sup>0/7</sup><br>hafta arası | 28 <sup>1/7</sup> -32 <sup>0/7</sup><br>hafta arası | 32 <sup>1/7</sup> -34 <sup>0/7</sup><br>hafta arası | p      |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------|
| <b>Toplam, n</b>                    | 273                                                 | 44                                                  | 104                                                 | 125                                                 | -      |
| <b>Genel NISD uygulaması, n (%)</b> | 209 (76,5)                                          | 39 (88,6)                                           | 96 (92,3)                                           | 74 (59,2)                                           | <0,001 |
| <b>CPAP, n (%)</b>                  | 184 (67,3)                                          | 33 (75)                                             | 85 (81,7)                                           | 66 (52,8)                                           | <0,001 |
| <b>BİPAP, n (%)</b>                 | 21 (7,6)                                            | 4 (9)                                               | 10 (9,6)                                            | 7 (5,6)                                             | 0,48   |
| <b>NIPPV, n (%)</b>                 | 80 (29,3)                                           | 33 (75)                                             | 31 (29,8)                                           | 16 (12,8)                                           | <0,001 |
| <b>HHHFNC, n (%)</b>                | 59 (21,6)                                           | 22 (50)                                             | 28 (26,9)                                           | 9 (7,2)                                             | <0,001 |

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalaması sırasıyla 30,4±2,6 (24-34) hafta ve 1444±532 (445-3445) gram olarak saptanmıştır. Olguların %90’ı (188/209) sezaryen (C/S), %10’u (21/209) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştur ve %48,3’ü (101/209) kız, %51,7’si (108/209) erkektir. Olguların %48,3’ü (101/209) çoğul gebelik sonucu, 1. ve 5. dakika APGAR skoru ortancası sırasıyla 6 ve 8 olarak

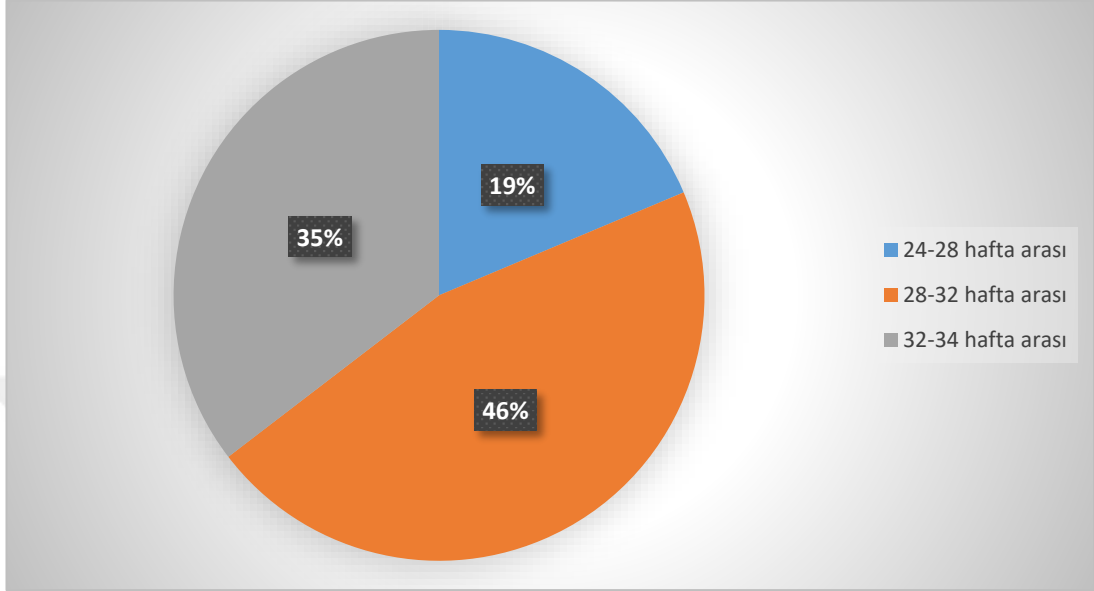
bulunmuştur. Olguların %20,1'inde (42/209) uzamış EMR görülmüştür ve 42 hastanın EMR süresi ortalaması  $119,9 \pm 91,7$  (18-336) saat saptanmıştır. ANS tam doz uygulananlarının oranı %61,7 (129/209), eksik doz uygulanan ve hiç uygulanmayanların oranı ise sırasıyla %13,9 (29/209) ve %24,4 (51/209) olarak bulunmuştur. Olguların %12,4'ünde (26/209) erken neonatal sepsis görülmüştür (Tablo 3).

**Tablo 3.** Olguların demografik özellikleri

|                                               | Hasta grubu (n=209) |
|-----------------------------------------------|---------------------|
| <b>Gebelik haftası</b>                        |                     |
| Ortalama $\pm$ SS                             | 30,4 $\pm$ 2,6      |
| Median (min-maks)                             | 31 (24-34)          |
| <b>Doğum ağırlığı (g)</b>                     |                     |
| Ortalama $\pm$ SS                             | 1444 $\pm$ 532      |
| Median (min-maks)                             | 1415 (445-3445)     |
| <b>Doğum şekli (C/S), n (%)</b>               | 188 (90)            |
| <b>Cinsiyet (erkek), n (%)</b>                | 108 (51,7)          |
| <b>SGA, n (%)</b>                             | 36 (17,2)           |
| <b>AGA, n (%)</b>                             | 166 (79,4)          |
| <b>LGA, n (%)</b>                             | 7 (3,3)             |
| <b>Çoğul gebelik, n (%)</b>                   | 101 (48,3)          |
| <b>APGAR skoru</b>                            |                     |
| 1. Dakika, median (min-maks)                  | 6 (1-9)             |
| 5. Dakika, median (min-maks)                  | 8 (4-10)            |
| <b>Uzamış EMR, n (%)</b>                      | 42 (20,1)           |
| <b>EMR süresi, ortalama<math>\pm</math>SS</b> | 119,9 $\pm$ 91,7    |
| <b>ANS uygulaması</b>                         |                     |
| Yok, n (%)                                    | 51 (24,4)           |
| Eksik doz, n (%)                              | 29 (13,9)           |
| Tam doz, n (%)                                | 129 (61,7)          |
| <b>Erken neonatal sepsis, n (%)</b>           | 26 (12,4)           |

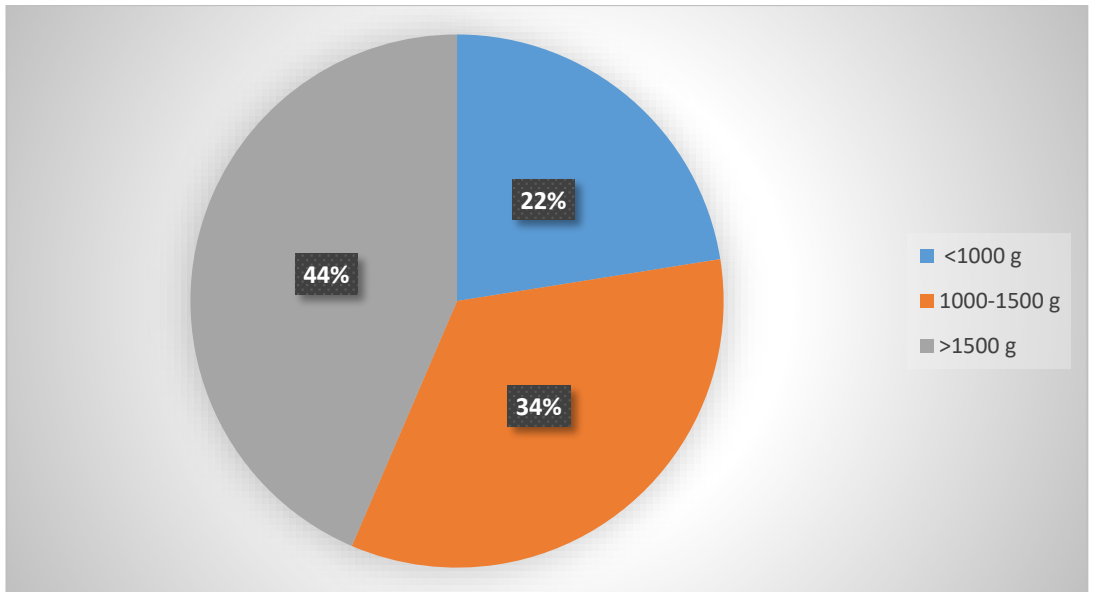


Olguların %19'u (39/209) 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası, %46'sı (96/209) 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası ve %35'i (74/209) 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası doğmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. Olguların gebelik haftasına göre dağılımı

Olguların doğum ağırlığına bakıldığında %22'si (47/209) <1000 gram, %34'ü (71/209) 1000-1500 gram arası ve %44'ü (91/209) >1500 gram bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil 4. Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı

#### 4.2. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ UYGULANAN OLGULARIN TEDAVİ ÖZELLİKLERİ, MORBİDİTE VE MORTALİTE SIKLIĞI

Doğum salonunda olguların %22,5'ine (47/209) pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), %45,5'ine (95/209) profilaktik CPAP, %39,7'sine (83/209) solunum sıkıntısı nedeni ile CPAP uygulanmıştır (Tablo 4). %14,8'ine (31/209) doğum salonunda CPAP uygulanmamıştır.

**Tablo 4.** Doğum salonu uygulamaları

|                                                                     | Hasta grubu (n=209) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Doğum salonunda PBV uygulaması, n (%)                               | 47 (22,5)           |
| Doğum salonunda profilaktik CPAP uygulaması, n (%)                  | 95 (45,5)           |
| Doğum salonunda solunum sıkıntısı nedeni ile CPAP uygulaması, n (%) | 83 (39,7)           |

Olguların %31,6'sına (66/209) surfaktan uygulanmıştır. Gebelik haftasına göre surfaktan uygulama sıklığına bakıldığında 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %69,2 (27/39), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %29,2 (28/96) ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %14,9 (11/74) olarak bulunmuştur. Gebelik haftası azaldıkça surfaktan kullanım oranının arttığı saptanmıştır (p<0,001).

Doğum ağırlığına göre surfaktan uygulama sıklığına bakıldığında ise <1000 gram %44,7 (21/47), 1000-1500 gram arası %36,6 (26/71) ve >1500 gram %20,9 (19/91) olarak bulunmuştur. Surfaktan uygulama sıklığı doğum ağırlığına göre bu 3 grup arasında karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı arttıkça surfaktan uygulama sıklığının azaldığı saptanmıştır (p=0,009).

Surfaktan uygulanan olguların %66,7'sine (44/66) tek doz, %30,3'üne (20/66) iki doz ve %3'üne (2/66) üç doz olarak surfaktan yapılmıştır. Surfaktan uygulanma saati ortanca değeri 3 (1-44) saat bulunmuştur (Tablo 5).

**Tablo 5.** Surfaktan uygulamasının özellikleri

|                                                           |               |
|-----------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Surfaktan uygulaması, n (%)</b>                        | 66/209 (31,6) |
| <b>Gebelik haftasına göre surfaktan uygulaması, n (%)</b> |               |
| 24 <sup>0/7</sup> -28 <sup>0/7</sup> hafta arası          | 27/39 (69,2)  |
| 28 <sup>1/7</sup> -32 <sup>0/7</sup> hafta arası          | 28/96 (29,2)  |
| 32 <sup>1/7</sup> -34 <sup>0/7</sup> hafta arası          | 11/74 (14,9)  |
| <b>Doğum ağırlığına göre surfaktan uygulaması, n (%)</b>  |               |
| <1000 gr                                                  | 21/47 (44,7)  |
| 1000-1500 gr arası                                        | 26/71 (36,6)  |
| >1500 gr                                                  | 19/91 (20,9)  |
| <b>Surfaktan uygulanma saati, median (min-maks)</b>       | 3 (1-44)      |
| <b>Surfaktan doz sayısı, median (min-maks)</b>            | 1 (1-3)       |

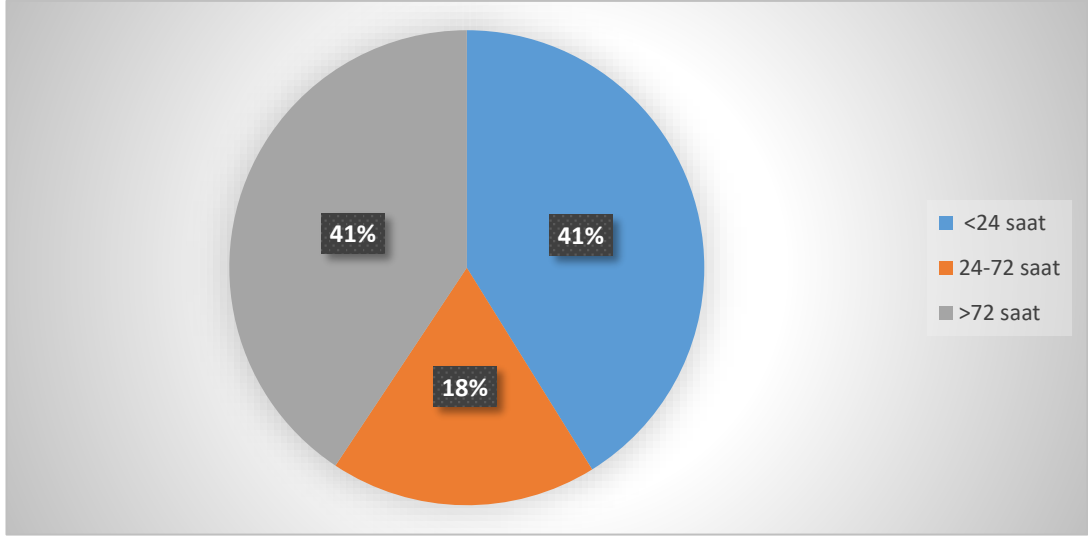
Kafein kullanım sıklığı %66 (138/209) olarak saptanmıştır.

24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası CPAP uygulama sıklığı %67,3 (184/273), CPAP uygulama süresi ortanca değeri 32 (1-746) saat olarak saptanmıştır. CPAP uygulananların %43,5'ine (80/184) <24 saat, %29,9'una (55/184) 24-72 saat ve %26,6'sına (49/184) >72 saat CPAP uygulanmıştır. Başlangıç CPAP ayarlarına bakıldığında PEEP ortanca değeri 5 (5-7) cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> ortanca değeri 30 (21-50) olarak saptanmıştır.

24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası BİPAP, NIPPV ve HHHFNC uygulama sıklığı sırasıyla %7,6 (21/273), %29,3 (80/273) ve %21,6 (59/273) olarak saptanmıştır. Tablo 6'da BİPAP, NIPPV ve HHHFNC başlangıç ayarları ve uygulama süreleri gösterilmektedir.

Non-invaziv solunum destek tedavilerinin %92,8'si (194/209) primer, %7,2'si (15/209) sekonder olarak uygulanmıştır. Toplam NISD uygulama süresi ortanca değeri 54 (1-2112) saat, hastalar NISD süresine göre gruplandırıldığında %41'ine (86/209) <24 saat, %18'ine (38/209) 24-72 saat arası, %41'ine (85/209) >72 saat NISD uygulandığı görülmüştür (Şekil 5).

Hastane yatış süresi ortalaması 29,7±25,6 gün ve ortanca değeri 24 (1-163) gün olarak saptanmıştır (Tablo 6).



Şekil 5. Olguların non-invaziv solunum desteği süresine göre dağılımı

Tablo 6. NISD uygulamalarının özellikleri

|                                                           |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Ünitede CPAP uygulaması, n (%)                            | 184/273 (67,3) |
| CPAP başlangıç ayarları                                   |                |
| PEEP (cmH <sub>2</sub> O), median (min-maks)              | 5 (5-7)        |
| FiO <sub>2</sub> , median (min-maks)                      | 30 (21-50)     |
| CPAP süresi (saat), median (min-maks)                     | 32 (1-746)     |
| Ünitede BİPAP uygulaması, n (%)                           | 21/273 (7,6)   |
| BİPAP başlangıç ayarları                                  |                |
| PEEP <sub>1</sub> (cmH <sub>2</sub> O), median (min-maks) | 6 (5-8)        |
| PEEP <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O), median (min-maks) | 8(8-10)        |
| Frekans, median (min-maks)                                | 30 (20-40)     |
| FiO <sub>2</sub> , median (min-maks)                      | 35 (25-60)     |
| BİPAP süresi (saat), median (min-maks)                    | 17 (1-97)      |
| Ünitede NIPPV uygulaması, n (%)                           | 80/273 (29,3)  |
| NIPPV başlangıç ayarları                                  |                |
| PEEP (cmH <sub>2</sub> O), median (min-maks)              | 5 (5-7)        |
| PIP (cmH <sub>2</sub> O), median (min-maks)               | 18 (15-25)     |
| Frekans, median (min-maks)                                | 40 (20-40)     |
| FiO <sub>2</sub> , median (min-maks)                      | 35 (21-50)     |

**Tablo 6. (Devam) NISD uygulamalarının özellikleri**

|                                                     |                |
|-----------------------------------------------------|----------------|
| <b>NIPPV süresi (saat), median (min-maks)</b>       | 43 (1-1366)    |
| <b>Ünitede HHHFNC uygulaması, n (%)</b>             | 59/273 (21,6)  |
| <b>HHHFNC başlangıç ayarları</b>                    |                |
| <b>Akım (L/dk), median (min-maks)</b>               | 5 (2-7)        |
| <b>FiO<sub>2</sub>, median (min-maks)</b>           | 28 (21-52)     |
| <b>HHHFNC süresi (saat), median (min-maks)</b>      | 96 (2-846)     |
| <b>NISD uygulaması</b>                              |                |
| <b>Primer, n (%)</b>                                | 194/209 (92,8) |
| <b>Sekonder, n (%)</b>                              | 15/209 (7,2)   |
| <b>Toplam NISD süresi (saat), median (min-maks)</b> | 54 (1-2112)    |
| <b>Hastane yatış süresi (gün)</b>                   |                |
| <b>Ortalama±SS</b>                                  | 29,7±25,6      |
| <b>Median (min-maks)</b>                            | 24 (1-163)     |

Olguların %22,5'inde (47/209) PDA saptanmış ve 47 hastanın %36,2'sine (17/47) PDA'ya yönelik tedavi verilmemiştir. %36,2'sine (17/47) sadece ibuprofen, %4,3'üne (2/47) sadece parasetamol, %2,1'ine (1/47) medikal tedavi verilmeden ligasyon, %8,5'ine (4/47) ibuprofen ve parasetamol, %6,4'üne (3/47) ibuprofen ve ligasyon, %6,4'üne (3/47) ibuprofen, parasetamol ve ligasyon uygulanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7. PDA tedavi uygulamaları**

|                                              | <b>Hasta grubu (n=47)</b> |
|----------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Tedavi almayan, n (%)</b>                 | 17 (36,2)                 |
| <b>İbuprofen, n (%)</b>                      | 17 (36,2)                 |
| <b>Parasetamol, n (%)</b>                    | 2 (4,3)                   |
| <b>Ligasyon, n (%)</b>                       | 1 (2,1)                   |
| <b>İbuprofen+parasetamol, n (%)</b>          | 4 (8,5)                   |
| <b>İbuprofen+ligasyon, n (%)</b>             | 3 (6,4)                   |
| <b>İbuprofen+parasetamol+ligasyon, n (%)</b> | 3 (6,4)                   |

Tablo 8’de 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası NISD uygulanan grupta görülen morbiditelerin ve mortalitenin sıklığı verilmiştir. BPD sıklığı %12,9 (27/209), mortalite sıklığı %9,1 (19/209) ve BPD/mortalite sıklığı %21,5 (45/209) olarak saptanmıştır.

**Tablo 8.** Morbidite ve mortalite sıklığı

|                                    | Genel hasta grubu (n=209) |
|------------------------------------|---------------------------|
| <b>Nazal travma, n (%)</b>         | 26 (12,4)                 |
| <b>PDA, n (%)</b>                  | 47 (22,5)                 |
| <b>Tedavi uygulanan PDA, n (%)</b> | 30 (14,4)                 |
| <b>Pnömotoraks, n (%)</b>          | 15 (7,2)                  |
| <b>NEK, n (%)</b>                  | 7 (3,3)                   |
| <b>İVK, n (%)</b>                  | 28 (13,4)                 |
| <b>İVK grade</b>                   |                           |
| <b>Grade 1-2, n (%)</b>            | 19 (9,1)                  |
| <b>Grade 3-4, n (%)</b>            | 9 (4,3)                   |
| <b>ROP, n (%)</b>                  | 19 (9,1)                  |
| <b>ROP evresi</b>                  |                           |
| <b>Evre 1-2, n (%)</b>             | 16 (7,7)                  |
| <b>Evre 3 ve üzeri, n (%)</b>      | 3 (1,4)                   |
| <b>Nozokomiyal sepsis, n (%)</b>   | 70 (33,5)                 |
| <b>BPD, n (%)</b>                  | 27 (12,9)                 |
| <b>BPD evresi</b>                  |                           |
| <b>Hafif, n (%)</b>                | 9 (4,3)                   |
| <b>Orta, n (%)</b>                 | 16 (7,7)                  |
| <b>Ağır, n (%)</b>                 | 2 (1)                     |
| <b>NISD başarısızlığı, n (%)</b>   | 42 (20,1)                 |
| <b>Mortalite, n (%)</b>            | 19 (9,1)                  |
| <b>BPD/Mortalite, n (%)</b>        | 45 (21,5)                 |

#### 4.3. GEBELİK HAFTASI VE DOĞUM AĞIRLIĞI ALT GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Olgular gebelik haftasına göre 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta, 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Gebelik haftasına göre 3 grup arasında karşılaştırıldığında gebelik haftası arttıkça ANS ( $p<0,001$ ) ve kafein kullanım ( $p<0,001$ ), nazal travma ( $p=0,044$ ), PDA ( $p<0,001$ ), NEK ( $p=0,002$ ), evre 3 ve üzeri İVK ( $p=0,008$ ), nozokomiyal sepsis ( $p<0,001$ ), ROP ( $p<0,001$ ), BPD ( $p<0,001$ ) ve mortalite ( $p<0,001$ ) sıklığının azaldığı saptanmıştır.

NISD başarısızlığı sıklığı gebelik haftasına göre 3 grup arasında karşılaştırıldığında, gebelik haftası arttıkça NISD başarısızlığı sıklığının azaldığı görülmüş, ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,053$ ).

Pnömotoraks sıklığı gebelik haftasına göre 3 grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,56$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gebelik haftası gruplarına göre ANS ve kafein kullanım sıklığı, NISD başarısızlığı, morbidite ve mortalite oranları

|                                     | <b>Tüm hasta grubu<br/>(n=209)</b> | <b>24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup><br/>hafta<br/>(n=39)</b> | <b>28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup><br/>hafta<br/>(n=96)</b> | <b>32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup><br/>hafta<br/>(n=74)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------|
| <b>ANS, n (%)</b>                   | 158 (75,6)                         | 34 (87,2)                                                     | 87 (90,6)                                                     | 37 (50)                                                       | <0.001   |
| <b>Kafein, n (%)</b>                | 138 (66)                           | 39 (100)                                                      | 90 (93,8)                                                     | 9 (12,2)                                                      | <0,001   |
| <b>Nazal travma, n (%)</b>          | 26 (12,4)                          | 9 (23,1)                                                      | 12 (12,5)                                                     | 5 (6,8)                                                       | 0.044    |
| <b>Pnömotoraks, n (%)</b>           | 15 (7,2)                           | 3 (7,7)                                                       | 5 (5,2)                                                       | 7 (9,5)                                                       | 0.56     |
| <b>PDA, n (%)</b>                   | 47 (22,5)                          | 23 (59)                                                       | 17 (17,7)                                                     | 7 (9)                                                         | <0.001   |
| <b>NEK, n (%)</b>                   | 7 (3,3)                            | 5 (12,8)                                                      | 2 (2,1)                                                       | 0 (0)                                                         | 0.002    |
| <b>İVK (evre 3 ve üzeri), n (%)</b> | 9 (4,3)                            | 5 (12,8)                                                      | 4 (4,2)                                                       | 0 (0)                                                         | 0.008    |
| <b>Nozokomiyal sepsis, n (%)</b>    | 70 (33,5)                          | 25 (64,1)                                                     | 40 (41,7)                                                     | 5 (6,8)                                                       | <0.001   |
| <b>ROP, n (%)</b>                   | 19 (9,1)                           | 13 (33,3)                                                     | 6 (6,3)                                                       | 0 (0)                                                         | <0.001   |
| <b>NISD başarısızlığı, n (%)</b>    | 42 (20,1)                          | 12 (30,8)                                                     | 21 (21,9)                                                     | 9 (12,2)                                                      | 0.053    |
| <b>BPD, n (%)</b>                   | 27 (12,9)                          | 15 (38,5)                                                     | 11(11,5)                                                      | 1 (1,4)                                                       | <0.001   |
| <b>Mortalite, n (%)</b>             | 19 (9,1)                           | 14 (35,9)                                                     | 5 (5,2)                                                       | 0 (0)                                                         | <0.001   |

Olgular doğum ağırlığına göre <1000 gram, 1000-1500 gram arası ve >1500 gram olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Nazal travma ve pnömotoraks sıklığı doğum ağırlığına göre 3 grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,37$  ve  $p=0,37$ ).

NISD başarısızlığı sıklığı doğum ağırlığına göre 3 grup arasında karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı arttıkça NISD başarısızlığı azalmış, ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,095$ ).

Doğum ağırlığına göre 3 grup karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı arttıkça PDA ( $p<0,001$ ), NEK ( $p=0,004$ ), evre 3 ve üzeri İVK ( $p=0,007$ ), nozokomiyal sepsis ( $p<0,001$ ), ROP ( $p <0,001$ ), BPD ( $p<0,001$ ) ve mortalite ( $p <0,001$ ) sıklığının azaldığı saptanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 10.** Doğum ağırlığı gruplarına göre NISD başarısızlığı, morbidite ve mortalite oranları

|                              | Tüm hasta grubu (n=209) | <1000 gr (n=47) | 1000-1500 gr (n=71) | >1500 gr (n=91) | p      |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|--------|
| Nazal travma, n (%)          | 26 (12,4)               | 7 (14,9)        | 11 (15,5)           | 8 (8,8)         | 0,37   |
| Pnömotoraks, n (%)           | 15 (7,2)                | 3 (6,4)         | 3 (4,2)             | 9 (9,9)         | 0,37   |
| PDA, n (%)                   | 47 (22,5)               | 20 (42,6)       | 18 (25,4)           | 9 (9,9)         | <0,001 |
| NEK, n (%)                   | 7 (3,3)                 | 5 (10,6)        | 2 (2,8)             | 0 (0)           | 0,004  |
| İVK (evre 3 ve üzeri), n (%) | 9 (4,3)                 | 3 (6,4)         | 6 (8,5)             | 0 (0)           | 0,007  |
| Nozokomiyal sepsis, n (%)    | 70 (33,5)               | 30 (63,8)       | 30 (42,3)           | 10 (11)         | <0,001 |
| ROP, n (%)                   | 19 (9,1)                | 10 (21,3)       | 9 (12,7)            | 0 (0)           | <0,001 |
| NISD başarısızlığı, n (%)    | 42 (20,1)               | 14 (29,8)       | 15 (21,1)           | 13 (14,3)       | 0,095  |
| BPD, n (%)                   | 27 (12,9)               | 11 (23,4)       | 14 (19,7)           | 2 (2,2)         | <0,001 |
| Mortalite, n (%)             | 19 (9,1)                | 14 (29,8)       | 4 (5,6)             | 1 (1,1)         | <0,001 |

#### 4.4. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ BAŞARISIZLIĞI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

NISD uygulanan 209 hastanın %20,1'inde (42/209) NISD başarısızlığı saptanmıştır.

NISD başarılı grup (grup 1) ve NISD başarısız grup (grup 2) karşılaştırıldığında C/S, cinsiyet, ANS uygulaması, tedavi uygulanmış PDA, NEK, ROP, nozokomiyal sepsis, çoğul gebelik, uzamış EMR sıklığı ve hastane yatış süresi median değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



NISD başarısız grupta ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı daha düşük bulunmuştur ( $p=0,004$  ve  $p=0,03$ ).

Doğum salonunda PBV uygulaması (OR:2,70 %95 CI:1.295-5.629,  $p=0,007$ ), surfaktan uygulaması (OR:21,93 %95 CI:8.915-53.974,  $p<0,001$ ), erken neonatal sepsis (OR:3,59 %95 CI:1.508-8.571,  $p=0,003$ ) ve PDA (OR:4,10 %95 CI:1.975-8.516,  $p<0,001$ ) sıklığının NISD başarısız grupta daha fazla olduğu saptanmıştır.

NISD başarısız grupta evre 3 ve üzeri İVK (OR:9,11 %95 CI:2.176-38.152,  $p<0,001$ ), BPD (OR:3,34 %95 CI:1.418-7.909,  $p=0,004$ ), mortalite (OR:5,48 %95 CI:2.064-14.580,  $p<0,001$ ) ve pnömotoraks (OR:5,37 %95 CI:1.827-15.834,  $p=0,003$ ) sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Toplam NISD süresi median değeri NISD başarısız grupta daha yüksek bulunmuştur ( $<0,001$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** NISD başarılı ve başarısız grubun karşılaştırılması

|                                                      | <b>Grup 1<br/>(Başarılı)<br/>(n=167)</b> | <b>Grup 2<br/>(Başarısız)<br/>(n=42)</b> | <b>p</b> | <b>OR</b> |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|----------|-----------|
| <b>Gebelik haftası, ortalama±SS</b>                  | 30.7±2.5                                 | 29.3±2.7                                 | 0.004    | -         |
| <b>Doğum ağırlığı (g), ortalama±SS</b>               | 1481±540                                 | 1295±475                                 | 0.03     | -         |
| <b>C/S, n (%)</b>                                    | 150 (89,8)                               | 38 (90,5)                                | 1        | -         |
| <b>Cinsiyet (erkek), n (%)</b>                       | 84 (50,3)                                | 24 (57,1)                                | 0.42     | -         |
| <b>ANS, n (%)</b>                                    | 125 (74,9)                               | 33 (78,6)                                | 0,61     | -         |
| <b>Doğum salonunda PBV, n (%)</b>                    | 31 (18,6)                                | 16 (38,1)                                | 0,007    | 2,70      |
| <b>Surfaktan, n (%)</b>                              | 31 (18,6)                                | 35 (83,3)                                | <0,001   | 21,93     |
| <b>ENS, n (%)</b>                                    | 15 (9)                                   | 11 (26,2)                                | 0.003    | 3,59      |
| <b>PDA, n (%)</b>                                    | 28 (16,8)                                | 19 (45,2)                                | <0.001   | 4,10      |
| <b>Tedavi uygulanan PDA, n (%)</b>                   | 20 (12)                                  | 10 (23,8)                                | 0,051    | -         |
| <b>NEK, n (%)</b>                                    | 6 (3,6)                                  | 1 (2,4)                                  | 1        | -         |
| <b>İVK (evre 3 ve üzeri), n (%)</b>                  | 3 (1,8)                                  | 6 (14,3)                                 | <0.001   | 9,11      |
| <b>ROP, n (%)</b>                                    | 15 (9)                                   | 4 (9,5)                                  | 1        | -         |
| <b>Nozokomiyal sepsis, n (%)</b>                     | 52 (31,1)                                | 18 (42,9)                                | 0.15     | -         |
| <b>Çoğul gebelik, n (%)</b>                          | 79 (47,3)                                | 22 (52,4)                                | 0,55     | -         |
| <b>Pnömotoraks, n (%)</b>                            | 7 (4,2)                                  | 8 (19)                                   | 0,003    | 5,37      |
| <b>Uzamış EMR, n (%)</b>                             | 32 (19,2)                                | 10 (23,8)                                | 0,50     | -         |
| <b>NISD süresi (saat), median (min-maks)</b>         | 32 (1-2112)                              | 114,5 (1-1022)                           | <0.001   | -         |
| <b>Hastane yatış süresi (gün), median (min-maks)</b> | 23 (2-163)                               | 29,5 (1-95)                              | 0,15     | -         |
| <b>BPD, n (%)</b>                                    | 16 (9,6)                                 | 11 (26,2)                                | 0.004    | 3,34      |
| <b>Mortalite, n (%)</b>                              | 9 (5,4)                                  | 10 (23,8)                                | <0.001   | 5,48      |

Gebelik haftası alt gruplarına göre NISD başarılı ve başarısız hastalar karşılaştırıldığında: 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta grubunda değerlendirilen morbiditeler ve mortalitede istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arasında NISD başarısız grupta doğum salonunda PBV uygulaması (OR:4,188 %95 CI:1.304-13.445,  $p=0,019$ ), surfaktan uygulaması (OR:39,00 %95 CI:9.696-156.863,  $p<0,001$ ), PDA (OR:6,281 %95 CI:2.022-19.510,  $p=0,002$ ), evre 3 ve üzeri İVK (OR:12,333 %95 CI:1.211-125.632,  $p=0,032$ ) ve BPD (OR:24,375, %95 CI:5.261-142.466,  $p<0,001$ ) sıklığı daha yüksek saptanmıştır.

32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arasında ise NISD başarısız grupta ise ENS (OR:15,750 %95 CI:2.184-113.556,  $p=0,01$ ), PDA (OR:39,375, %95 CI:5.737-270.254,  $p<0,001$ ), doğum salonunda PBV uygulaması (OR:4,554 %95 CI:1.077-19.251,  $p=0,043$ ), surfaktan uygulaması (OR:53,375 %95 CI:8.235-345.938,  $p<0,001$ ) ve pnömotoraks (OR:16,533 %95 CI:2.866-95.377,  $p=0,003$ ) sıklığı daha yüksek saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12.** Gebelik haftasına göre NISD başarılı ve başarısız grubun karşılaştırılması

|                                    | 24 <sup>0/7</sup> -28 <sup>0/7</sup> hafta arası |                                 |       | 28 <sup>1/7</sup> -32 <sup>0/7</sup> hafta arası |                                 |        | 32 <sup>1/7</sup> -34 <sup>0/7</sup> hafta arası |                                |        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|-------|--------------------------------------------------|---------------------------------|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------|--------|
|                                    | Grup 1<br>(Başarılı)<br>(n=27)                   | Grup 2<br>(Başarısız)<br>(n=12) | p     | Grup 1<br>(Başarılı)<br>(n=75)                   | Grup 2<br>(Başarısız)<br>(n=21) | p      | Grup 1<br>(Başarılı)<br>(n=65)                   | Grup 2<br>(Başarısız)<br>(n=9) | p      |
| Gebelik haftası, ortalama±SS       | 26,4±1,2                                         | 26±1,4                          | 0,40  | 30,2±1,1                                         | 29,7±1,1                        | 0,061  | 33,1±0,7                                         | 32,9±0,6                       | 0,62   |
| Doğum ağırlığı (g),<br>ortalama±SS | 914,6±262                                        | 900,4±348,2                     | 0,88  | 1297,7±367,5                                     | 1293,1±340,7                    | 0,95   | 1928,8±440,1                                     | 1825,5±385,3                   | 0,50   |
| ANS, n (%)                         | 25 (92,6)                                        | 9 (75)                          | 0,15  | 68 (90,7)                                        | 19 (90,5)                       | 1      | 32 (49,2)                                        | 5 (55,6)                       | 1      |
| Doğum salonunda PBV, n<br>(%)      | 9 (33,3)                                         | 4 (33,3)                        | 1     | 8 (10,7)                                         | 7 (33,3)                        | 0,019  | 14 (21,5)                                        | 5 (55,6)                       | 0,043  |
| Surfaktan, n (%)                   | 17 (63)                                          | 10 (83,3)                       | 0,27  | 10 (13,3)                                        | 18 (85,7)                       | <0,001 | 4 (6,2)                                          | 7 (77,8)                       | <0,001 |
| ENS, n (%)                         | 5 (18,5)                                         | 3 (25)                          | 0,68  | 8 (10,7)                                         | 5 (23,8)                        | 0,15   | 2 (3,1)                                          | 3 (33,3)                       | 0,01   |
| PDA, n (%)                         | 18 (66,7)                                        | 5 (41,7)                        | 0,17  | 8 (10,7)                                         | 9 (42,9)                        | 0,002  | 2 (3,1)                                          | 5 (55,6)                       | <0,001 |
| NEK, n (%)                         | 4 (14,8)                                         | 1 (8,3)                         | 1     | 2 (2,7)                                          | 0 (0)                           | 1      | 0                                                | 0                              | -      |
| İVK (evre 3 ve üzeri), n (%)       | 2 (7,4)                                          | 3 (25)                          | 0,15  | 1 (1,3)                                          | 3 (14,3)                        | 0,032  | 0                                                | 0                              | -      |
| ROP, n (%)                         | 10 (37)                                          | 3 (25)                          | 0,71  | 5 (6,7)                                          | 1 (4,8)                         | 1      | 0                                                | 0                              | -      |
| Nozokomiyal sepsis, n (%)          | 20 (74,1)                                        | 5 (41,7)                        | 0,075 | 29 (38,7)                                        | 11 (52,4)                       | 0,26   | 3 (4,6)                                          | 2 (22,2)                       | 0,10   |
| Pnömotoraks, n (%)                 | 1 (3,7)                                          | 2 (16,7)                        | 0,21  | 3 (4)                                            | 2 (9,5)                         | 0,30   | 3 (4,6)                                          | 4 (44,4)                       | 0,003  |
| Uzamış EMR, n (%)                  | 7 (25,9)                                         | 3 (25)                          | 1     | 13 (17,3)                                        | 5 (23,8)                        | 0,53   | 12 (18,5)                                        | 2 (22,2)                       | 0,67   |
| BPD, n (%)                         | 13 (48,1)                                        | 2 (16,7)                        | 0,083 | 2 (2,7)                                          | 9 (42,9)                        | <0,001 | 1 (1,5)                                          | 0                              | 1      |
| Mortalite, n (%)                   | 7 (25,9)                                         | 7 (58,3)                        | 0,075 | 2 (2,7)                                          | 3 (14,3)                        | 0,068  | 0                                                | 0                              | -      |

#### 4.5. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEK TEDAVİ SÜRESİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hastalar toplam uygulanan NISD süresine göre < 24 saat, 24-72 saat arası ve >72 saat olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 209 hastanın %41'ine (86/209) <24 saat, %18'ine (38/209) 24-72 saat ve %41'ine (85/209) >72 saat NISD uygulanmıştır.

Ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça uygulanan NISD süresinin arttığı saptanmıştır ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ).

NISD süresine göre 3 grup karşılaştırıldığında, NISD süresi arttıkça ANS, sürfaktan ve kafein kullanım sıklığının arttığı saptanmıştır ( $p=0,01$ ,  $p <0,001$  ve  $p<0,001$ ).

NISD süresine göre 3 grup karşılaştırıldığında, NISD süresi arttıkça uzamış EMR sıklığı artmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,58$ ).

NISD süresine göre 3 grup karşılaştırıldığında, NISD süresi arttıkça erken neonatal sepsis, nozokomiyal sepsis, PDA ve pnömotoraks sıklığının arttığı saptanmıştır ( $p=0,017$ ,  $p <0,001$ ,  $p <0,001$  ve  $p=0,011$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** NISD süresine göre grupların karşılaştırılması

|                                       | Tüm hasta grubu (n=209) | <24 saat (n=86)    | 24-72 saat (n=38)  | >72 saat (n=85)  | p      |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------|
| Gebelik haftası, ortalama $\pm$ SS    | 30,4 $\pm$ 2,6          | 31,5 $\pm$ 2,2     | 30,4 $\pm$ 2,7     | 29,4 $\pm$ 2,5   | <0,001 |
| Doğum ağırlığı (g), ortalama $\pm$ SS | 1444 $\pm$ 531,7        | 1605,5 $\pm$ 579,6 | 1442,4 $\pm$ 473,3 | 1281,2 $\pm$ 456 | <0,001 |
| ANS                                   | 158 (75,6)              | 56 (65,1)          | 30 (78,9)          | 72 (84,7)        | 0,01   |
| Sürfaktan, n (%)                      | 66 (31,6)               | 5 (5,8)            | 11 (28,9)          | 50 (58,8)        | <0,001 |
| Kafein, n (%)                         | 138 (66)                | 45 (52,3)          | 23 (60,5)          | 70 (82,4)        | <0,001 |
| Uzamış EMR, n (%)                     | 42 (20,1)               | 15 (17,4)          | 7 (18,4)           | 20 (23,5)        | 0,58   |
| Erken neonatal sepsis, n (%)          | 26 (12,4)               | 4 (4,7)            | 7 (18,4)           | 15 (17,6)        | 0,017  |
| Nozokomiyal sepsis, n (%)             | 70 (33,5)               | 11 (12,8)          | 12 (31,6)          | 47 (55,3)        | <0,001 |
| PDA, n (%)                            | 47 (22,5)               | 4 (4,7)            | 4 (10,5)           | 39 (45,9)        | <0,001 |
| Pnömotoraks, n (%)                    | 15 (7,2)                | 1 (1,2)            | 3 (7,9)            | 11 (12,9)        | 0,011  |

## 5. TARTIŞMA

Solunumsal hastalıklar küçük prematürelde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yıllar içerisinde antenatal kortikosteroid, sürfaktan uygulamaları ve ventilasyon teknikleri gibi destek tedavi yöntemlerinde gelişmeler olmasına rağmen BPD başta olmak üzere morbidite oranlarında beklenen azalma olmaması, akciğer koruyucu tedaviler ve NISD uygulamalarının gelişimini sağlamıştır (91).

NISD tedavileri yaygınlaştırsa da küçük prematürelde BPD ve diğer morbiditelerin engellenememesi (92) NISD uygulamalarının geliştirilmesine, çeşitlendirilmesine ve NISD başarısızlığına etki eden faktörlerin saptanması ve önlenmesine yönelik ileri araştırmaların yapılmasına öncülük etmiştir. Araştırmalar NISD kullanım sıklığı ve başarısızlık oranlarının; merkezlere, eşlik eden hastalıklara, gebelik haftalarına, ANS ve doğum sonrası ek tedavi uygulamaları ile cihaz, arayüz gibi teknik özelliklere ve kullanıcı deneyimlerine göre farklı olduğunu göstermiştir (93).

Bu çalışmayla, ünitemizde NISD uygulanan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, NISD başarısızlığına ve süresine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **NISD Yöntemlerinin Kullanım Sıklığı ve Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı**

2017-2018 yılları arasında 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası doğan pretermelerde NISD uygulama sıklığı %76,5 (209/273) olarak saptanmıştır. CPAP %67,3 (184/273) ile en sık uygulanan NISD yöntemidir. BİPAP %7,6 (21/273), NIPPV %29,3 (80/273) ve HHHFNC %21,6 (59/273) oranında uygulanmıştır.

24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup>, 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta gruplarında ise NISD kullanım oranı sırasıyla CPAP için %75 (33/44), %81,7 (85/104), %52,8 (66/125); BİPAP için %9 (4/44), %9,6 (10/104), %5,6 (7/125); NIPPV için %75 (33/44), %29,8 (31/104), %12,8 (16/125); HHHFNC için %50 (22/44), %26,9 (28/104), %7,2 (9/125) olarak bulunmuştur.

Soll ve arkadaşlarının 2000-2009 yılları arasında yaptığı, 501-1500 gram arası 355 809 yenidoğanda CPAP kullanımının 2000'de %57,8'den 2009'da %67,5'e, NIPPV kullanımının 2006'da %10,4'ten 2009'da %16,3'e ve HHHFNC kullanımının 2006'da %44,5'ten 2009'da %57,5'e yükseldiğini gösterdiği çalışmayla (94) karşılaştırdığımızda çalışmamızda 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası CPAP uygulama sıklığı %67,3 ile benzer, NIPPV uygulama sıklığı %29,3 ile daha yüksek, HHHFNC uygulama sıklığı ise %21,6 ile daha düşük olduğu görülmüştür.

Stoll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 1993-2012 yılları arasında 22-28 gebelik haftasında doğan 34 636 preterm yenidoğan incelenmiş, CPAP uygulama sıklığının 2002'de %79'dan (1314/1666) 2012'de %77'ye (1357/1756) değişmediği, NIPPV uygulama sıklığının 2002'de %14'den (239/1666) 2012'de %37'ye (657/1756) yükseldiği gösterilmiştir (95). 2017-2018 tarihlerinde yaptığımız çalışmamızda ise 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası CPAP sıklığının % 75 (33/44) ile benzer, NIPPV sıklığının % 75 ile daha yüksek olduğu görülmüştür.

Stoll ve arkadaşlarının çalışması (95), Soll ve arkadaşlarının çalışması (94) ve bizim çalışmamıza baktığımızda CPAP, NIPPV ve HHHFNC kullanımının yıllar içinde arttığını ve kullanım sıklığının merkezlere göre değiştiğini söylemek mümkündür.

### **CPAP'a Göre NIPPV Kullanımı Artıyor mu?**

ÇDDA'lı bebeklerde CPAP'ın primer tedavi olarak kullanımıyla %34-%83 ve postekstübasyon sonrası kullanımıyla %40'ı bulan başarısızlık oranlarının saptanması (9, 10, 96, 97), NISD başarısızlığını azaltmak için NIPPV uygulamasının öne çıkmasına sebep olmuştur.

2013'te Kirpalani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 hafta ve 1000 gr altı 1009 yenidoğan değerlendirilmiş, 497 hastaya NIPPV ve 490 hastaya CPAP uygulanmış, sırasıyla ölüm veya BPD oranı %38,4 ve %36,7, entübasyon oranı %59,5 ve %61,8 olarak saptanmış ve aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (98). NIPPV'nin CPAP'a üstün olduğunun gösterilememesinin, NIPPV'nin senkronize olmaması ve BİPAP uygulamasının da bu gruba dahil edilmesinin sonucu olabileceği düşünülmüştür.

CPAP ile NIPPV'nin karşılaştırıldığı diğer çalışmaların bir kısmında NIPPV ile entübasyon ihtiyacında ve morbiditelerde azalma saptanırken bir kısmında bu azalma gösterilememiştir (99-104). Bizim çalışmamızda sadece CPAP ve sadece NIPPV kullanımı bakılmadığı için bu karşılaştırmalar yapılmamıştır. Ancak yapılan çoğu çalışmada NIPPV'nin CPAP'a üstün olduğunun gösterilmesi nedeniyle ünitemizde CPAP başarısızlığı durumunda NIPPV üst basamak tedavi olarak kullanılmıştır ve NIPPV kullanım sıklığı diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda gebelik haftası azaldıkça NIPPV kullanımının arttığı ve özellikle 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arasında NIPPV kullanımının CPAP kullanım oranları %75 ile benzer olduğu görülmüştür.

### **NISD Yöntemleri Arasında HHHFNC Kullanım Sıklığı**

Avustralya ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda HHHFNC'nin kullanılmasıyla nazal travmanın daha az, bebek konforunun daha iyi, beslenmenin daha kolay ve anne-bebek bağlanması daha iyi olduğu gösterilmiştir. HHHFNC'nin CPAP'a göre daha az invaziv olması ve diğer avantajları nedeni ile yıllar içinde kullanımı artmıştır (60, 105, 106). Bu artışla birlikte HHHFNC ve CPAP başarısını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmış ve çalışmalarda primer tedavide HHHFNC'nin CPAP'a üstün olmadığı gösterilmiştir (107-109). HHHFNC'nin primer tedavide, apne ve ekstübasyon sonrası kullanımda CPAP kadar başarılı olmaması nedeni ile ünitemiz protokolü olarak HHHFNC, CPAP'tan ayırma sırasında ve ağır BPD grubunda uzun süreli NISD olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda HHHFNC kullanım oranı %21,6 (59/273) ile Soll ve arkadaşlarının çalışmasındaki HHHFNC kullanım sıklığından (94) daha düşük saptanmıştır.

### **NISD Uygulanan Pretermilerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Literatür İle Karşılaştırılması**

Çalışmamızda ANS uygulama sıklığı %75,6 (158/209), 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup>, 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> gebelik hafta gruplarına göre ANS uygulama oranları sırasıyla %87,2 (34/39), %90,6 (87/96) ve %50 (37/74) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda kafein kullanım sıklığı ise %66 (138/209), 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup>, 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> gebelik hafta gruplarına göre kafein kullanım sıklığı sırasıyla %100 (39/39), %93,8 (90/96) ve %12,2 (9/74) olarak saptanmıştır.

25-28 hafta arası pretermelerde CPAP ve entübasyon uygulamasının karşılaştırıldığı COIN çalışmasında 307 pretermin olduğu CPAP grubunda ANS uygulama sıklığı %94 ve kafein uygulama sıklığı %84 olarak saptanmışken (9); 24<sup>0/7</sup>-27<sup>6/7</sup> hafta arası pretermelerde CPAP ve surfaktan kullanımının karşılaştırıldığı SUPPORT çalışmasında ise 663 pretermin olduğu CPAP grubunda ANS uygulama sıklığı %96,8 olarak bulunmuştur (10). Bu çalışmalar ile çalışmamızdaki 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası grup karşılaştırıldığında çalışmamızda ANS uygulaması sıklığının %87,2 ile daha düşük ve kafein uygulaması sıklığının profilaksi protokolümüz gereği %100 ile daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzda surfaktan uygulama sıklığı %31,6 (66/209), 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup>, 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> gebelik hafta gruplarına göre surfaktan uygulama sıklığı ise sırasıyla %69,2 (27/39), %29,2 (28/96) ve %14,9 (11/74) olarak bulunmuştur.

Surfaktan uygulama sıklığı; COIN çalışmasında CPAP grubunda %38 olarak bulunmuşken (9); SUPPORT çalışmasında CPAP grubunda ise %67,1 (10) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arasında surfaktan uygulama sıklığı %69,2 ile SUPPORT çalışmasına yakın bulunmuştur.

Çalışmamızda surfaktan uygulamasının %66,7'si (44/66) tek doz, %30,3'ü (20/66) iki doz ve %3'ü (2/66) üç doz şeklinde yapılmıştır. Surfaktan uygulaması ile ilgili Avrupa ve Amerika yönergelerinde doğal surfaktan preparatlarının tercih edilmesi ve en fazla üç doz surfaktan uygulanması önerilmektedir (91,110). Çalışmamızda da bu yönergelere uygun şekilde doğal surfaktan preparatları tercih edilmiş ve en fazla üç doz uygulanmıştır.

Çalışmamızdaki CPAP, BİPAP, NIPPV ve HHHFNC başlangıç ayarları genel olarak literatür verilerine paralel yapılmıştır. Tablo 14'te çalışmamızdaki ve randomize kontrollü çalışmalardaki başlangıç CPAP ayarları gösterilmektedir.



**Tablo 14.** Başlangıç CPAP ayarlarının randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırılması

|                               | Başlangıç PEEP ayarı (cmH <sub>2</sub> O) |               |
|-------------------------------|-------------------------------------------|---------------|
|                               | Minimum                                   | Maksimum      |
| <b>COIN<sup>(9)</sup></b>     | 8                                         | Belirtilmemiş |
| <b>SUPPORT<sup>(10)</sup></b> | 5                                         | Belirtilmemiş |
| <b>CURPAP<sup>(11)</sup></b>  | 5                                         | 7             |
| <b>Çalışmamız</b>             | 5                                         | 7             |

Schmölzer ve arkadaşlarının 4 çalışmayı içeren meta analizinde 30 hafta altı pretermelerde doğum salonunda ilk tedavi olarak CPAP ve entübasyon uygulaması karşılaştırılmış, CPAP grubunda 1296 hasta değerlendirilmiştir (112). Dunn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 26<sup>0/7</sup>-29<sup>6/7</sup> hafta arası 648 yenidoğan değerlendirilmiş ve hastalar PS (profilaktik sürfaktan), ISX (entübasyon-sürfaktan-ekstübasyon) ve CPAP uygulananlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. CPAP grubunda 223 preterm değerlendirilmiştir (96). Tablo 15’te COIN, SUPPORT, Dunn ve Schmölzer’in çalışmalarındaki CPAP grubu ile bizim çalışmamızdaki 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası pretermelerin morbidite ve mortalite sıklığı karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızdaki 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası grup ile diğer çalışmaları karşılaştırdığımızda; PDA ve mortalite sıklığı diğer çalışmalardan daha yüksek saptanmıştır. NEK sıklığı; COIN çalışmasından (9) yüksek, diğer çalışmalara göre benzer bulunmuştur. Evre 3 ve üzeri İVK sıklığı; Dunn ve arkadaşlarının çalışmasından (96) yüksek, diğer çalışmalara göre benzer bulunmuştur. ROP sıklığı; SUPPORT çalışmasında (10) ağır ROP’lar dahil edildiği için daha düşük olduğu görülmüş, ancak çalışmamızda diğer çalışmalardan daha düşük saptanmıştır. BPD sıklığı; SUPPORT çalışması (10) ile benzer, diğer çalışmalara göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arasında nozokomiyal sepsis sıklığı %64,1 ile oldukça yüksek saptanmış, Dunn ve arkadaşlarının çalışmasında (96) %7,7 ile düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kültür pozitif sepsise ek olarak klinik sepsisler de dahil edildiği için bu oranın biraz daha yüksek saptandığı düşünülmüştür.

**Tablo 15.** Morbidite ve mortalite sıklığının randomize kontrollü çalışmalar ile karşılaştırılması

|                             | Çalışmamız    |                                                   |              | COIN<br>çalışması<br>25-28 hafta | SUPPORT<br>çalışması<br>24 <sup>0/7</sup> -27 <sup>6/7</sup><br>hafta | Dunn ve<br>ark<br>26 <sup>0/7</sup> -29 <sup>6/7</sup><br>hafta | Schmölzer<br>ve ark<br>< 30 hafta |
|-----------------------------|---------------|---------------------------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                             | Genel<br>grup | 24 <sup>0/7</sup> -<br>28 <sup>0/7</sup><br>hafta | <32<br>hafta |                                  |                                                                       |                                                                 |                                   |
| Nazal travma,<br>(%)        | 12,4          | 23,1                                              | 15,6         | -                                | -                                                                     | -                                                               | -                                 |
| PDA, (%)                    | 22,5          | 59                                                | 29,6         | 32,4                             | -                                                                     | 45,5                                                            | 39,7                              |
| Pnömotoraks,<br>(%)         | 7,2           | 7,7                                               | 5,9          | 9,1                              | 6,8                                                                   | 5,4                                                             | 6,6                               |
| NEK, (%)                    | 3,3           | 12,8                                              | 5,2          | 3,9                              | 12,7                                                                  | 8,1                                                             | 9,4                               |
| İVK evre 3 ve<br>üzeri, (%) | 4,3           | 12,8                                              | 6,7          | 8,9                              | 14,3                                                                  | 2,8                                                             | 10,4                              |
| ROP, (%)                    | 9,1           | 33,3                                              | 14,1         | 53,1                             | 13,1*                                                                 | 44,3                                                            | 46                                |
| Nozokomiyal<br>sepsis, (%)  | 33,5          | 64,1                                              | 48,1         | -                                | -                                                                     | 7,7***                                                          | -                                 |
| BPD, (%)                    | 12,9          | 38,5                                              | 19,3         | 29,3                             | 40,2                                                                  | -                                                               | 32                                |
| Mortalite, (%)              | 9,1           | 35,9                                              | 14,1         | 6,5**                            | 14,2 **                                                               | 4,1                                                             | 11,1                              |
| BPD/Mortalite,<br>(%)       | 21,5          | 71,7                                              | 32,6         | 33,9                             | 48,7                                                                  | 30,5                                                            | 41                                |

\* Ağır ROP oranı verilmiştir.

\*\* Düzeltilmiş 36. haftaya kadar olan ölümler dahil edilmiştir.

\*\*\* Geç başlangıçlı kültür pozitif bakteriyel sepsis dahil edilmiştir.

### NISD Başarısızlık Oranlarının Literatür İle Karşılaştırılması

Çalışmamızda 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası doğan pretermelerde NISD başarısızlık oranı %20,1 (42/209) ve gebelik haftasına göre ise 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %30,8 (12/39), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %21,9 (21/96), 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %12,2 (9/74) olarak saptanmıştır. Gebelik haftası arttıkça NISD başarısızlığının azaldığı görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

2013'te Dargaville ve arkadaşları başlangıç tedavisi olarak CPAP'ın uygulandığı 25-32 hafta arası 297 preterm yenidoğanı incelemiş, gebelik haftasına göre ve CPAP'ın başarılı-başarısız olmasına göre pretermeleri iki gruba ayırmıştır. CPAP başarısızlığı genel, 25-28 hafta arası ve 29-32 hafta arası sırasıyla %22

(65/297), % 45(30/66) ve %15 (35/231) olarak saptanmıştır (113). Çalışmamızdaki NISD başarısızlığı ile karşılaştırdığımızda genel başarısızlık oranları genel grubumuzla benzer, 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası grubumuzda %30,8 ile daha düşük saptanmıştır.

Doğum salonunda ilk tedavide entübasyon ile CPAP kullanımının karşılaştırıldığı beş geniş randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verilerde yüksek riskli yenidoğanlarda ilk hafta içinde CPAP başarısızlığının %22 ila %50 arasında olduğu görülmüştür (Tablo 16).

Tablo 16’da görülen çalışmalar ile karşılaştırdığımızda çalışmamızda NISD başarısızlık oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda NISD başarısızlığının daha düşük görülmesinde, üst basamak tedavi olarak NIPPV ve BİPAP’ın kullanılmasının etkisi olduğu düşünülmüştür.

**Tablo 16.** NISD başarısızlığı sıklığının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

| Çalışma adı                        | Yıl       | Hasta sayısı,<br>(n) | Gebelik<br>haftası                   | CPAP<br>başarısızlığı,<br>(%) |
|------------------------------------|-----------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| COIN <sup>(9)</sup>                | 2008      | 610                  | 25 <sup>0/7</sup> -28 <sup>6/7</sup> | 46**                          |
| SUPPORT <sup>(10)</sup>            | 2010      | 1316                 | 24 <sup>0/7</sup> -27 <sup>6/7</sup> | 51,2***                       |
| CURPAP <sup>(111)</sup>            | 2010      | 208                  | 25 <sup>0/7</sup> -28 <sup>6/7</sup> | 33**                          |
| Dunn <sup>(96)</sup>               | 2011      | 648                  | 26 <sup>0/7</sup> -29 <sup>6/7</sup> | 45,1***                       |
| Dargaville ve ark <sup>(113)</sup> | 2013      | 297                  | 25-32                                | 22                            |
|                                    |           | 66                   | 25-28                                | 45                            |
| Çalışmamız                         | 2017-2018 | 209                  | 24 <sup>0/7</sup> -34 <sup>0/7</sup> | 20,1*                         |
|                                    |           | 39                   | 24 <sup>0/7</sup> -28 <sup>0/7</sup> | 30,8*                         |

\*NISD başarısızlığı oranı verilmiştir.

\*\* İlk 5 günde entübasyon CPAP başarısızlığı kabul edilmiştir.

\*\*\* İlk 7günde entübasyon CPAP başarısızlığı kabul edilmiştir.

## **NISD Başarısı İle İlişkili Faktörler ve Morbiditelerin Literatür İle Karşılaştırılması**

Çalışmamızda NISD başarısızlığı ile ilişkili faktörleri ve başarısızlığa eşlik eden morbiditeleri belirlemek için NISD başarılı ve başarısız grup karşılaştırılmıştır.

Genel grubumuzda NISD başarısız grupta ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı daha düşük; erken neonatal sepsis, doğum salonunda PBV uygulaması, surfaktan uygulaması ve PDA sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara göre gebelik haftası ve doğum ağırlığı düşük, erken neonatal sepsisi, PDA'sı olan ve doğum salonunda PBV uygulanmış pretermelerde NISD'nin başarısının daha az olduğu öngörülmüştür. NISD başarısız grupta surfaktan kullanımının fazla olması ise entübe edilen hastalara eş zamanlı surfaktan uygulanmasına bağlanmıştır.

Genel grubumuzda NISD süresi median değeri, evre 3 ve üzeri İVK, pnömotoraks, BPD ve mortalite oranları NISD başarısız grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre NISD başarısızlığının ağır İVK, pnömotoraks, BPD ve mortalite riskinde artış ve solunum destek tedavi süresinin uzaması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Gebelik hafta alt gruplarına göre de NISD başarılı ve başarısız grup incelenmiş, gebelik hafta alt gruplarında NISD başarısızlığı ile ilişkili faktör ve morbiditeler değerlendirilmiştir.

24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arasında NISD başarısı ile ilişkili faktör saptanamamıştır. NISD başarısı ile ilişkili faktörlerin belirlenememesi gruptaki hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir.

28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arasında NISD başarısız grupta doğum salonunda PBV uygulaması, surfaktan uygulaması, PDA, evre 3 ve üzeri İVK ve BPD sıklığı daha yüksek saptanmıştır.

32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arasında NISD başarısız grupta ise ENS, PDA, doğum salonunda PBV uygulaması, surfaktan uygulaması ve pnömotoraks sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında gebelik haftası alt gruplarına göre NISD başarısızlığı ile ilişkili risk faktörlerinin değiştiği görülmüştür.

2013'te Dargaville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25-28 hafta arası grupta gebelik haftası, doğum ağırlığı, C/S doğum, başlangıç FiO<sub>2</sub> ve CPAP düzeyi CPAP başarısızlığı ile ilişkili bulunurken; 29-32 hafta arası grupta ise başlangıç FiO<sub>2</sub> ve CPAP düzeyi CPAP başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (113). Çalışmamızda ise başlangıç FiO<sub>2</sub> ve CPAP düzeyi karşılaştırılmamış, ancak 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı ile NISD başarısızlığı arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Aynı çalışmada 25-28 hafta arasında CPAP başarısız grupta mortalite ve BPD riski daha yüksek saptanırken; 29-32 hafta arasında CPAP başarısız grupta ise pnömotoraks riski daha yüksek saptanmış ancak BPD ve mortalite riski açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (113). Çalışmamızda 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta grubunda ise NISD başarısız grupta evre 3 ve üzeri İVK ve BPD riskinde artış saptanmıştır.

Dargaville ve arkadaşlarının 2007-2013 yılları arasında yaptığı geniş çaplı çalışmada Avusturalya ve Yeni Zelanda yenidoğan çalışma ağından elde edilen 25-32 hafta arası 19 103 yenidoğanın 11 684'üne CPAP uygulanmıştır. Bu yenidoğanlar 25-28 hafta ve 29-32 hafta doğmalarına göre iki gruba ayrılmış ve CPAP başarılı ve başarısız grup olmak üzere karşılaştırılmıştır. CPAP başarısızlığı; 25-28 hafta arasında %43 (863/1989) ve 29-32 hafta arasında %21 (2061/9695) olarak saptanmıştır. 25-28 hafta arasında CPAP başarısız grupta gebelik haftası ve doğum ağırlığının, tam doz antenatal steroid uygulama sıklığının ve beşinci dakika APGAR skorunun daha düşük olduğu görülmüştür. CPAP başarısız grupta BPD ve ağır İVK (sadece 25-28 hafta arası) riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (114).

Roberts ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 28-36 hafta arası başlangıç solunum desteği olarak CPAP yerine HHHFNC uygulanan 564 preterm yenidoğan incelenmiştir. HHHFNC ile başarısız olan hastalara önce CPAP uygulanmış, CPAP uygulamasının ilk 72 saatinde entübe edilenler başarısız olarak kabul edilmiştir. Hastalar entübe edilip edilmemesine göre iki gruba ayrılarak NISD başarısızlığı ile ilişkili risk faktörleri ve morbiditeler incelenmiştir. Düşük gebelik haftası ve başlangıçta yüksek oksijen ihtiyacı NISD başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur. NISD başarısızlığının pnömotoraks, nazal travma riski, uzamış solunum ve oksijen desteği ve uzamış hastane yatış süresi ile ilişkili, küçük pretermelerde ise ek olarak BPD ve tedavi gerektiren PDA ilişkili olduğu saptanmıştır (115).

Handoka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 hafta ve 1500 gr altı RDS'li, SNIPPV uygulanan 85 yenidoğan değerlendirilmiş ve SNIPPV başarısına etki eden faktörleri belirlemek için hastalar başarılı ve başarısız grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. SNIPPV başarısızlığı %14,1 (12/85) olarak saptanmıştır. RDS'nin derecesi, MAP ayarı ve ANS kullanım sıklığı SNIPPV başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (116).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $\geq 30$  hafta ve  $\geq 1250$  gr olan ve solunum sıkıntısı nedeni ile HHHFNC uygulanan 97 yenidoğan incelenmiş ve hastalar HHHFNC başarılı ve başarısız grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. HHHFNC başarısızlığı %30 (29/97) olarak bulunmuştur. HHHFNC başarılı ve başarısız grubun özellikleri incelenerek HHHFNC başarısına etki eden faktörler araştırılmış, başarısız grupta daha düşük doğum ağırlığı, daha fazla ANS kullanımı, daha sık uzamış EMR ve HHHFNC uygulaması sonrası alınan kan gazında daha düşük pH ve daha yüksek  $pCO_2$  görülmüştür (117).

Yapılan başka çalışmalarda da düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, uzamış EMR, doğum salonunda PBV ihtiyacı ve PAAG'de ağır RDS saptanması CPAP başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (118-120).

### **NISD Süresini Etkileyen Faktörler Nelerdir?**

Çalışmamızda toplam NISD süresi ortalama değeri 54 (1-2112) saat saptanmıştır. NISD süresini etkileyen faktörleri belirlemek için NISD süresi <24 saat, 24-72 saat arası ve >72 saat olmak üzere üç gruba ayrılmış; olguların %41'ine (86/209) <24 saat, %18'ine (38/209) 24-72 saat arası, %41'ine (85/209) >72 saat NISD uygulandığı bulunmuştur.

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça NISD süresinin arttığı saptanmıştır.

NISD süresi arttıkça surfaktan ve kafein kullanım oranının arttığı bulunmuştur. Bu durumun >72 saat NISD alan grupta gebelik haftası ve doğum ağırlığı daha düşük hastaların olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Erken neonatal sepsis, PDA ve pnömotoraks sıklığı arttıkça NISD süresinin de arttığı saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında NISD başarısı ile ilişkili olan gebelik haftası, doğum ağırlığı, erken neonatal sepsis, PDA gibi faktörlerin aynı zamanda NISD süresi ile de ilişkili olduğu görülmüştür.

Roberts ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada solunum destek süresi median değeri NISD başarısız grupta 9 (6-34) gün, başarılı grupta 3 (2-5) gün ve 3 günden uzun süren solunum desteği oranı NISD başarısız grupta %89,5, başarılı grupta %40 olarak saptanmış; solunum desteği süresi ile NISD başarısı arasında anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (115).

Sonuç olarak, primer solunum desteği olarak NISD yöntemlerinin yaygın kullanımına karşın NISD başarısızlığı, BPD, mortalite oranları küçük gebelik haftası ve doğum ağırlığı grubunda yüksektir.

Doğum salonunda PBV uygulaması, ENS, PDA varlığının NISD başarısızlığında risk faktörü olması ve ENS, nozokomiyal sepsis, PDA, pnömotoraksın uzun NISD süresi ile ilişkili bulunması NISD tedavi başarısını artıracak öncelikli girişimlerin planlanması için yol göstericidir. Çalışmamızda; 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> haftadaki hasta popülasyonunun az olması nedeniyle bazı verilerin değerlendirilmesi aşamasında yeterli anlamlılık düzeyine ulaşılamaması küçük hasta gruplarında geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalar yapılması gereğini ortaya koymaktadır.

NISD başarısızlığı ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve yenidoğan uygulamalarında bu risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik müdahalelerin yapılmasının NISD başarısının arttırılmasında önemli bir etken olduğu düşünülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Ortalama gebelik haftası  $30,4 \pm 2,6$  hafta ve doğum ağırlığı  $1444 \pm 532$  gram olan çalışma grubumuzda NISD uygulama sıklığı %76,5 olarak saptanmıştır. CPAP %67,3 (184/273) ile en sık, BİPAP %7,6 (21/273), NIPPV %29,3 (80/273) ve HHHFNC %21,6 (59/273) sıklıkta uygulanmıştır.
2.  $24^{0/7}$ - $28^{0/7}$  hafta arasında NIPPV ve CPAP kullanım sıklığının % 75 ile benzer olduğu saptanmıştır.
3. NISD tedavisinin %92,8'si primer, %7,2'si sekonder olarak uygulanmıştır.
4. Toplam NISD uygulama süresi ortalama değeri 54 (1-2112) saattir, olguların %41'ine >72 saat NISD uygulanmıştır.
5. CPAP, NIPPV ve HHHFNC kullanım sıklığı, düşük gebelik haftasında istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
6. Olguların %20,1'inde (42/209) NISD başarısız olmuştur. Bu oran  $24^{0/7}$ - $28^{0/7}$  hafta arası %30,8 (12/39),  $28^{1/7}$ - $32^{0/7}$  hafta arası %21,9 (21/96) ve  $32^{1/7}$ - $34^{0/7}$  hafta arası %12,2 (9/74) olarak bulunmuştur.
7. Olguların %12,9'unda (27/209) BPD gelişmiştir. Bu oran  $24^{0/7}$ - $28^{0/7}$  hafta arası %38,5 (15/39),  $28^{1/7}$ - $32^{0/7}$  hafta arası %11,5 (11/96) ve  $32^{1/7}$ - $34^{0/7}$  hafta arası %1,4 (1/74) olarak bulunmuştur.
8. Olguların %9,1'inde (19/209) mortalite saptanmıştır. Bu oran  $24^{0/7}$ - $28^{0/7}$  hafta arası %35,9 (14/39),  $28^{1/7}$ - $32^{0/7}$  hafta arası %5,2 (5/96) ve  $32^{1/7}$ - $34^{0/7}$  hafta arası %0 olarak bulunmuştur.
9. ANS uygulama sıklığı  $24^{0/7}$ - $34^{0/7}$  hafta arasında %75,6,  $24^{0/7}$ - $28^{0/7}$  hafta arasında ise %87,2 saptanmıştır.
10. Kafein kullanım sıklığı  $24^{0/7}$ - $34^{0/7}$  hafta arasında %66 iken  $24^{0/7}$ - $28^{0/7}$  hafta arasında %100 olarak saptanmıştır.



11. 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arasında surfaktan uygulama sıklığı %31,6, 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arasında ise %69,2 olarak saptanmıştır. Surfaktan en fazla 3 doz uygulanmıştır.
12. Nozokomiyal sepsis oranı %33,5 (70/209), 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %64,1 (25/39), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %41,7 (40/96) ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %6,8 (5/74) olarak bulunmuştur.
13. NISD başarısız grupta ortalama gebelik haftası (p=0,004) ve doğum ağırlığı (p=0,03) daha düşük; doğum salonunda PBV uygulaması (OR:2,70 %95 CI:1.295-5.629, p=0,007), ENS (OR:3,59 %95 CI:1.508-8.571, p=0,003), PDA (OR:4,10 %95 CI:1.975-8.516, p<0,001), evre 3 ve üzeri İVK (OR:9,11 %95 CI:2.176-38.152, p <0.001), pnömotoraks (OR:5,37 %95 CI:1.827-15.834, p=0,003), BPD (OR:3,34 %95 CI:1.418-7.909, p=0,004), mortalite (OR:5,48 %95 CI:2.064-14.580, p<0,001) sıklığı ve toplam NISD süresi ortancası (p<0,001) daha yüksek bulunmuştur.
14. 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arasında NISD başarısız grupta doğum salonunda PBV uygulaması (OR:4,188 %95 CI:1.304-13.445, p=0,019), PDA (OR:6,281 %95 CI:2.022-19.510, p=0,002), evre 3 ve üzeri İVK (OR:12,333 %95 CI:1.211-125.632, p=0,032) ve BPD (OR:24,375, %95 CI:5.261-142.466, p<0,001) sıklığı daha yüksek saptanmıştır.
15. 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arasında ise NISD başarısız grupta ise ENS (OR:15,750 %95 CI:2.184-113.556, p=0,01), PDA (OR:39,375, %95 CI:5.737-270.254, p <0,001), doğum salonunda PBV uygulaması (OR:4,554 %95 CI:1.077-19.251, p=0,043) ve pnömotoraks (OR:16,533 %95 CI:2.866-95.377, p=0,003) sıklığı daha yüksek saptanmıştır.
16. Düşük ortalama gebelik haftası (p<0,001) ve doğum ağırlığı (p<0,001), ENS (p=0,017), nozokomiyal sepsis (p<0,001), PDA (p<0,001) ve pnömotoraks (p=0,011) uzun NISD süresi ile ilişkili bulunmuştur.

## ÖZET

**Amaç:** Prematüre yenidoğanın solunumsal hastalıklarında primer tedavi olarak invaziv mekanik ventilasyon (MV) kullanımı ile mortalite oranlarında azalma olsa da, bronkopulmoner displazi (BPD) başta olmak üzere morbidite oranlarında istenen azalma olmamıştır. MV kullanımı ile ilişkili morbiditeleri azaltma çabaları non-invaziv solunum desteği (NISD) yöntemlerinin yaygın kullanılmasını ve geliştirilmesine yönelik araştırmaların yapılmasını sağlamıştır.

NISD'nin yaygınlaşması, tedavi sırasındaki başarısızlık oranlarına dikkati çekmiş ve NISD başarısızlığı ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve önlenmesine yönelik ileri çalışmaların yapılmasına öncülük etmiştir.

Çalışmamızda NISD uygulanan preterm yenidoğanların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve bu özelliklerin NISD başarısı ve süresi üzerine etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta doğan ve non-invaziv solunum desteği uygulanan 209 preterm yenidoğanın verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. NISD başarısızlığı (ilk 72 saatte entübasyon) ile ilişkili faktörleri belirlemek için olgular NISD başarısız (grup 2) ve başarılı (grup 1) olmak üzere iki gruba ve NISD süresi ile ilişkili faktörleri belirlemek için NISD süresine göre üç gruba (<24 saat, 24-72 saat arası, >72 saat) ayrılmıştır.

**Bulgular:** 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arasında NISD uygulama sıklığı %76,5 saptanmış, yöntemlere göre ise CPAP'ın %67,3, BİPAP'ın %7,6, NIPPV'nin %29,3 ve HHHFNC'nin %21,6 sıklıkta kullanıldığı görülmüştür. Olguların ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla 30,4±2,6 (24-34) hafta ve 1444±532 (445-3445) gram saptanmıştır. NISD tekniklerinin %92,8'i primer olarak kullanılmış ve toplam NISD süresi ortancası 54 (1-2112) saat bulunmuştur. Surfaktan %31,6 ve ANS %75,6 sıklıkta uygulanmıştır.

Olguların %20,1'inde (42/209) NISD başarısız olmuştur. Bu oran 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %30,8 (12/39), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %21,9 (21/96) ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %12,2 (9/74) olarak bulunmuştur. Olguların %12,9'unda (27/209) BPD

gelişmiş, bu oran 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %38,5 (15/39), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %11,5 (11/96) ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %1,4 (1/74) olarak bulunmuştur. Olguların %9,1 (19/209)'inde mortalite saptanmış, bu oran 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> hafta arası %35,9 (14/39), 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> hafta arası %5,2 (5/96) ve 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> hafta arası %0 olarak bulunmuştur.

NISD başarısız grupta ortalama gebelik haftası (p=0,004) ve doğum ağırlığı (p=0,03) daha düşük; doğum salonunda PBV uygulaması (OR:2,70 %95 CI:1.295-5.629, p=0,007), ENS (OR:3,59 %95 CI:1.508-8.571, p=0,003), PDA (OR:4,10 %95 CI:1.975-8.516, p<0,001), evre 3 ve üzeri İVK (OR:9,11 %95 CI:2.176-38.152, p<0,001), pnömotoraks (OR:5,37 %95 CI:1.827-15.834, p=0,003), BPD (OR:3,34 %95 CI:1.418-7.909, p=0,004), mortalite (OR:5,48 %95 CI:2.064-14.580, p<0,001) sıklığı ve toplam NISD süresi ortancası (p<0,001) daha yüksek bulunmuştur. Düşük ortalama gebelik haftası (p<0,001) ve doğum ağırlığı (p<0,001), ENS (p=0,017), nozokomiyal sepsis (p<0,001), PDA (p<0,001) ve pnömotoraks (p=0,011) uzun NISD süresi ile ilişkili bulunmuştur.

**Sonuç:** Primer solunum desteği olarak NISD yöntemlerinin yaygın kullanımına karşın NISD başarısızlığı, BPD, mortalite oranları küçük gebelik haftası ve doğum ağırlığı grubunda yüksektir. Doğum salonunda PBV uygulaması, ENS, PDA varlığının NISD başarısızlığında risk faktörü olması ve ENS, nozokomiyal sepsis, PDA, pnömotoraksın uzun NISD süresi ile ilişkili bulunması NISD tedavi başarısını artıracak öncelikli girişimlerin planlanması için yol göstericidir.

NISD başarısızlığı ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve yenidoğan uygulamalarında bu risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik çalışmaların yapılmasının NISD başarısının artırılmasında, BPD ve mortalite sıklığının azaltılmasında önemli bir etken olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** non-invaziv solunum desteği, mortalite, morbidite, başarısızlık

## SUMMARY

**Aim:** Despite the decrease in mortality rates with the use of invasive mechanical ventilation (MV) as the primary treatment in respiratory diseases of premature neonates, there was no desired reduction in morbidity rates, especially bronchopulmonary dysplasia (BPD). Efforts to reduce morbidity associated with MV have led to the widespread use and development of non-invasive respiratory support (NIRD) methods.

This drew attention to failure rates during treatment and led further studies to identify and prevent factors associated with NIRD failure.

In our study, it was aimed to determine the demographic and clinical features of preterm newborns receiving non-invasive respiratory support and to investigate the factors effecting and the morbidities related with non-invasive respiratory support failure and duration.

**Method:** The data of 209 preterm newborns who were born at 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> weeks of gestation, between January 2017 and December 2018 and received non-invasive respiratory support were analyzed retrospectively. To identify factors associated with NIRD failure (intubation within 72 hours of NIRD), cases were divided into two groups, NIRD failed (group 2) and successful (group 1) and to identify factors effecting duration of NIRD cases were divided to three groups (<24 hours, 24-72 hours and > 72 hours).

**Results:** The frequency of NIRD treatment was 76.5% in inborn preterms born between 24<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> weeks of gestation. The frequency of CPAP, BIPAP, of NIPPV and of HHFNC use were 67.3%, 7.6%, 29.3%, 21.6% respectively. The mean gestational age and birth weight of the infants were 30,4±2,6 (24-34) weeks and 1444±532 (445-3445) g respectively. NIRD techniques were used as primary treatment for 92.8% of the cases. The median NIRD duration was 54 (1-2112) hours. Surfactant and ANS were applied at a frequency of 31.6% and 75.6%, respectively.

NIRD failed in 20.1% (42/209) of cases. This rate was 30.8% (12/39) between 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> weeks, 21.9% (21/96) between 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> weeks and 12.2% (9/74) 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> between weeks. BPD developed in 12.9% (27/209) of cases, this

rate was 38.5% (15/39) between 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> weeks, 11.5% (11/96) between 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> weeks and 1.4% (1/74) 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> weeks. Mortality was detected in 9.1% (19/209) of the cases, this rate was 35.9% (14/39) between 24<sup>0/7</sup>-28<sup>0/7</sup> weeks, 5.2% (5/96) between 28<sup>1/7</sup>-32<sup>0/7</sup> weeks and 0% 32<sup>1/7</sup>-34<sup>0/7</sup> weeks.

NISD failed group had lower mean gestational week (p=0.004), birth weight (p=0.03); and higher PBV application (OR: 2.70% 95 CI: 1.295-5.629, p=0.007), ENS (OR: 3.59% 95 CI: 1.508-8.571, p=0.003), PDA (OR: 4.10% 95 CI: 1.975-8.516, p<0.001), stage 3 and above IVH (OR: 9.11% 95 CI: 2.176-38.152, p<0.001), pneumothorax (OR: 5.37% 95 CI: 1.827-15.834, p=0.003), BPD (OR: 3.34% 95 CI: 1.418-7.909, p=0.004), mortality (OR: 5.48% CI: 2.064-14.580, p<0.001) and median of total NISD duration (p<0.001). Low mean gestational week (p<0.001) and birth weight (p<0.001), ENS (p = 0.017), nosocomial sepsis (p<0.001), PDA (p<0.001) and pneumothorax (p=0.011) were found to be associated with longer NISD duration.

**Conclusion:** Despite the widespread use of NISD methods as primary respiratory support, NISD failure, BPD, mortality rates are high in small gestational week and birth weight group. Delivery room PBV application, ENS, PDA were risk factors for NISD failure and ENS, nosocomial sepsis, PDA, pneumothorax were associated with long NISD duration. This will give an insight for planning priority interventions that will increase NISD treatment success.

It is important to reveal risk factors to improve NISD success and to decrease mortality and BPD rates.

**Keywords:** non-invasive respiratory support, mortality, morbidity, failure

## KAYNAKLAR

1. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ*. 2004;329(7472):962-5.
2. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *Lancet*. 2017;389(10079):1649-59.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
4. Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, Bellusci S, Ehrhardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):23.
5. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):145-57.
6. Roberts CT, Hodgson KA. Nasal high flow treatment in preterm infants. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:15.
7. Westhoff M, Schonhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Becker H, et al. [Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure]. *Pneumologie*. 2015;69(12):719-56.
8. Owen LS, Manley BJ. Nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants: Equipment, evidence, and synchronization. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(3):146-53.
9. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358(7):700-8.
10. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970-9.
11. Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(4):179-84.

12. Moretti C, Papoff P. Neonatal Lung Development and Pulmonary Malformations. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-26.
13. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg.* 2015;24(4):152-5.
14. Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung--physiology and ventilation. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):10-21.
15. Carroll JL, Agarwal A. Development of ventilatory control in infants. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):199-207.
16. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol.* 2011;31(5):302-10.
17. Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing. *Pediatrics.* 1984;74(1):58-62.
18. Martin RJ, DiFiore JM, Korenke CB, Randal H, Miller MJ, Brooks LJ. Vulnerability of respiratory control in healthy preterm infants placed supine. *J Pediatr.* 1995;127(4):609-14.
19. Rigatto H, Kalapesi Z, Leahy FN, Durand M, MacCallum M, Cates D. Ventilatory response to 100% and 15% O<sub>2</sub> during wakefulness and sleep in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1982;7(1):1-10.
20. Fisher JT, Mathew OP, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G. Reflex effects and receptor responses to upper airway pressure and flow stimuli in developing puppies. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(1):258-64.
21. Boggs DF, Bartlett D, Jr. Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;53(2):455-62.
22. Cross KW, Klaus M, Tooley WH, Weisser K. The response of the new-born baby to inflation of the lungs. *J Physiol.* 1960;151:551-65.

23. Stocks J, Dezateux C, Hoo AF, Rabbette PS, Costeloe K, Wade A. Delayed maturation of Hering-Breuer inflation reflex activity in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1411-7.
24. Chan V, Greenough A. Lung function and the Hering Breuer reflex in the neonatal period. *Early Hum Dev*. 1992;28(2):111-8.
25. Mathew OP, Roberts JL, Thach BT. Pharyngeal airway obstruction in preterm infants during mixed and obstructive apnea. *J Pediatr*. 1982;100(6):964-8.
26. Dransfield DA, Spitzer AR, Fox WW. Episodic Airway Obstruction in Premature Infants. *Am J Dis Child*. 1983;137(5):441-3.
27. Numa AH, Newth CJ. Anatomic dead space in infants and children. *J Appl Physiol* (1985). 1996;80(5):1485-9.
28. Moss ML. The veloepiglottic sphincter and obligate. Nose breathing in the neonate. *J Pediatr*. 1965;67(2):330-1.
29. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(4):607-13.
30. Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, Roger G, Boulé M, Clément A, et al. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10):1874-8.
31. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):186-91.
32. Hislop A, Reid L. Development of the acinus in the human lung. *Thorax*. 1974;29(1):90-4.
33. Pryhuber GS, Hull WM, Fink I, McMahan MJ, Whitsett JA. Ontogeny of surfactant proteins A and B in human amniotic fluid as indices of fetal lung maturity. *Pediatr Res*. 1991;30(6):597-605.



34. Warren J, Anderson J. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *Neoreviews*. 2009;10(7):e351-61.
35. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):Cd004454.
36. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):Cd007836.
37. Saugstad O, Sejersted Y, Solberg R, Wollen E, Bjørås M. Oxygenation of the Newborn: A Molecular Approach. *Neonatology*. 2012;101:315-25.
38. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1992;326(16):1050-4.
39. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1946-55.
40. Blackburn S. Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology - E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
41. Keens TG, Bryan AC, Levison H, Ianuzzo CD. Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;44(6):909-13.
42. Mansell A, Bryan C, Levison H. Airway closure in children. *J Appl Physiol*. 1972;33(6):711-4.
43. Hutten GJ, van Eykern LA, Latzin P, Thamrin C, van Aalderen WM, Frey U. Respiratory muscle activity related to flow and lung volume in preterm infants compared with term infants. *Pediatr Res*. 2010;68(4):339-43.
44. Harding R. Function of the larynx in the fetus and newborn. *Annu Rev Physiol*. 1984;46:645-59.
45. Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(4):1126-33.

46. Aliefendioğlu D, Arsan S, Atıcı A, Canpolat FE, Çelik Y, İnce Z, et al. Yenidoğanda Solunum Desteği: Türk Neonatoloji Derneği; 2019.
47. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(5):1209-15.
48. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):453-69.
49. Duman N. Prematürede solunum problemleri ve yönetimi *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2017;9(4):17-32.
50. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2010;126(1):115-28.
51. Eichenwald EC. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153757.
52. Donald I, Lord J. Augmented respiration; studies in atelectasis neonatorum. *Lancet*. 1953;1(6749):9-17.
53. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971;284(24):1333-40.
54. Stern L, Ramos AD, Outerbridge EW, Beaudry PH. Negative pressure artificial respiration: use in treatment of respiratory failure of the newborn. *Can Med Assoc J*. 1970;102(6):595-601.
55. Pape KE, Armstrong DL, Fitzhardinge PM. Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar hemorrhages. *Pediatrics*. 1976;58(4):473-83.
56. Garland JS, Nelson DB, Rice T, Neu J. Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs. *Pediatrics*. 1985;76(3):406-10.
57. Friedlich P, Lecart C, Posen R, Ramicone E, Chan L, Ramanathan R. A randomized trial of nasopharyngeal-synchronized intermittent mandatory

ventilation versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants after extubation. *J Perinatol*. 1999;19(6 Pt 1):413-8.

58. Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(4):372-6.
59. Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: a survey of practice in England. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F148-50.
60. Manley BJ, Owen L, Doyle LW, Davis PG. High-flow nasal cannulae and nasal continuous positive airway pressure use in non-tertiary special care nurseries in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(1):16-21.
61. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(3):196-205.
62. Boel L, Broad K, Chakraborty M. Non-invasive respiratory support in newborn infants. *Paediatr Child Health*. 2018;28(1):6-12.
63. Okulu E, Atasay B. Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2018;14(2):229-33.
64. Maffei G, Gorgoglione S, Vento G. Noninvasive ventilation: Systematic approach and new perspectives for preterm infants. *JCN*. 2017;6(3):135-43.
65. Alexiou S, Panitch HB. Physiology of non-invasive respiratory support. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(3):174-80.
66. 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.

67. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:Cd006405.
68. Okulu E, Arsan S. Nazal Aralıklı Pozitif Hava Yolu Basıncı ve İki Düzeyli Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2018;14(2):234-8.
69. Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153758.
70. Jeon GW. Respiratory support with heated humidified high flow nasal cannula in preterm infants. *Korean J Pediatr*. 2016;59(10):389-94.
71. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Froisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1142-51.
72. Fischer HS, Bohlin K, Bühner C, Schmalisch G, Cremer M, Reiss I, et al. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries. *Eur J Pediatr*. 2015;174(4):465-71.
73. Mukerji A, Singh B, Helou SE, Fusch C, Dunn M, Belik J, et al. Use of noninvasive high-frequency ventilation in the neonatal intensive care unit: a retrospective review. *Am J Perinatol*. 2015;30(2):171-6.
74. Carlo WA. Should nasal high-frequency ventilation be used in preterm infants? *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1484-5.
75. Aktas S, Unal S, Aksu M, Ozcan E, Ergenekon E, Turkyilmaz C, et al. Nasal HFOV with Binasal Cannula Appears Effective and Feasible in ELBW Newborns. *J Trop Pediatr*. 2016;62(2):165-8.
76. Donn SM, Attar MA. Assisted Ventilation of the Neonate and Its Complications. In: Martin RJ, Fanaroff A, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 11 ed 2020. p. 1174-202.

77. Memişoğlu AÇ. Yenidoğanda NAVA Uygulaması. In: Özek E, Vural M, Koç E, editors. Yenidoğanda Solunum Desteği: Türk Neonatoloji Derneği; 2019. p. 91-113.
78. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT. *Pediatrics*. 2015;135(3):444-51.
79. Keszler M. Mechanical ventilation strategies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):267-74.
80. Donn SM, Sinha SK. Intermittent Mandatory Ventilation. In: Donn SM, Sinha SK, editors. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 283-7.
81. Keszler M, Mammel MC. 18 - Basic Modes of Synchronized Ventilation. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh GK, editors. *Assisted Ventilation of the Neonate (Sixth Edition)*: Elsevier; 2017. p. 180-7.e1.
82. Travers CP, Carlo WA, Ambalavanan N, Chatburn RL. Basic Principles of Mechanical Ventilation. In: Donn SM, Sinha SK, editors. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 83-94.
83. Donn SM, Sinha SK. Assist/Control Ventilation. In: Donn SM, Sinha SK, editors. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 293-5.
84. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Prevention and Treatment of Nosocomial Sepsis in the NICU. *J Perinatol*. 2004;24(7):446-53.
85. Dayal S, Hong PL. *Premature Rupture Of Membranes*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019 2019.
86. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriyozusa Yaklaşım Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2016.
87. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17(4):213-88.

88. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.
89. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92(4):529-34.
90. Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
91. Carlo WA, Polin R, Papile L, Tan R, Kumar P, Benitz W, et al. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics. 2014;133:171-4.
92. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2016;316(6):611-24.
93. Wright CJ, Sherlock LG, Sahni R, Polin RA. Preventing Continuous Positive Airway Pressure Failure: Evidence-Based and Physiologically Sound Practices from Delivery Room to the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol. 2018;45(2):257-71.
94. Soll RF, Edwards EM, Badger GJ, Kenny MJ, Morrow KA, Buzas JS, et al. Obstetric and neonatal care practices for infants 501 to 1500 g from 2000 to 2009. Pediatrics. 2013;132(2):222-8.
95. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA. 2015;314(10):1039-51.
96. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics. 2011;128(5):e1069-76.
97. Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner JL. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2003;112(5):1031-8.

98. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS. A Trial Comparing Noninvasive Ventilation Strategies in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013;369(7):611-20.
99. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr*. 2007;150(5):521-6, 6.e1.
100. Bisceglia M, Belcastro A, Poerio V, Raimondi F, Mesuraca L, Crugliano C, et al. A comparison of nasal intermittent versus continuous positive pressure delivery for the treatment of moderate respiratory syndrome in preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2007;59(2):91-5.
101. Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica*. 2009;98(9):1412-5.
102. Meneses J, Bhandari V, Guilherme Alves J, Herrmann D. Noninvasive Ventilation for Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2011;127(2):300-7.
103. Shi Y, Tang S, Zhao J, Shen J. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(7):673-8.
104. 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-CD.
105. Hough JL, Shearman AD, Jardine LA, Davies MW. Humidified high flow nasal cannulae: current practice in Australasian nurseries, a survey. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(2):106-13.
106. Ojha S, Gridley E, Dorling J. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey. *Acta Paediatr*. 2013;102(3):249-53.

107. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1425-33.
108. Murki S, Singh J, Khant C, Kumar Dash S, Oleti TP, Joy P, et al. High-Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants with Respiratory Distress: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2018;113(3):235-41.
109. Hong H, Li XX, Li J, Zhang ZQ. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory support in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1-8.
110. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
111. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1402-e9.
112. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980.
113. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RGB, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous Positive Airway Pressure Failure in Preterm Infants: Incidence, Predictors and Consequences. *Neonatology*. 2013;104(1):8-14.
114. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin COF, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20153985.
115. Roberts CT, Owen LS, Frøisland DH, Doyle LW, Davis PG, Manley BJ. Predictors and Outcomes of Early Intubation in Infants Born at 28-36 Weeks of Gestation Receiving Noninvasive Respiratory Support. *J Pediatr*. 2020;216:109-16.e1.



116. Handoka NM, Azzam M, Gobarah A. Predictors of early synchronized non-invasive ventilation failure for infants < 32 weeks of gestational age with respiratory distress syndrome. *Arch Med Sci.* 2019;15(3):680-7.
117. Lee WY, Choi EK, Shin J, Lee EH, Choi BM, Hong YS. Risk factors for treatment failure of heated humidified high-flow nasal cannula as an initial respiratory support in newborn infants with respiratory distress. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(2):174-9.
118. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables Associated with the Early Failure of Nasal CPAP in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2005;147(3):341-7.
119. De Jaegere AP, van der Lee JH, Canté C, van Kaam AH. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatrica.* 2012;101(4):374-9.
120. Pillai MS, Sankar MJ, Mani K, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Clinical prediction score for nasal CPAP failure in pre-term VLBW neonates with early onset respiratory distress. *J Trop Pediatr.* 2011;57(4):274-9.

## EKLER

### **EK-1: Non-invaziv Solunum Desteği Uygulanan Hastaların Değerlendirme Formu**

Hastanın adı-soyadı:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Doğum şekli:

Gebelik haftası:

Doğum ağırlığı:

Çoğul gebelik durumu:

1.ve 5. Dakika APGAR skoru:

Koryoamniyonit öyküsü:

Uzamış EMR öyküsü:

Antenatal steroid kullanımı:

Doğum salonunda PBV uygulanması:

Doğum salonunda profilaktik CPAP uygulanması:

Doğum salonunda solunum sıkıntısı nedeni ile CPAP uygulanması:

Sürfaktan uygulanması:

- ✓ Uygulanmışsa: 1) Sürfaktan uygulanma saati
- 2) Kaç doz sürfaktan uygulandığı

Yenidoğan ünitesinde uygulanan non-invaziv solunum desteği yöntemleri:

- ✓ CPAP:
  - Uygulanmışsa: 1) CPAP ayarları
  - 2) CPAP uygulanma süresi
- ✓ BİPAP:
  - Uygulanmışsa: 1) BİPAP ayarları
  - 2) BİPAP uygulanma süresi
- ✓ NIPPV:
  - Uygulanmışsa: 1) NIPPV ayarları
  - 2) NIPPV uygulanma süresi

✓ HFNC:

○ Uygulanmışsa: 1) HFNC ayarları

2) HFNC uygulanma süresi

Uygulanan NISD tekniği primer mi sekonder mi uygulanmış:

Toplam uygulanan NISD süresi:

NISD başarısızlığı var mı:

✓ Başarısızlık varsa: 1) Entübasyon uygulanma süresi

2) Entübasyon öncesinde bakılan kan gazında

- pH:
- PCO2:
- PO2:
- HCO3:
- BE:
- Laktat:

Kafein uygulanması:

Erken neonatal sepsis gelişmesi:

Nazal travma varlığı:

PDA bulunması:

✓ PDA varsa tedavi almış mı?

1) Tedavi almışsa aldığı tedavi

2) Tedavi almışsa uygulanma şekli (iv veya oral)

Pnömotoraks gelişmesi:

NEK gelişmesi:

İntraventriküler kanama gelişmesi:

✓ Gelişmişse derecesi

Nazokomiyal sepsis gelişmesi:

ROP gelişmesi:

✓ Gelişmişse evresi

BPD gelişmesi:

✓ Gelişmişse evresi

Mortalite:

Hastanede yatış süresi: