



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMUNDA
NON-İNVAZİV VENTİLASYON
BAŞARISIZLIĞINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Çağla Apaydın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2025



T. C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMUNDA
NON-İNVAZİV VENTİLASYON
BAşARISIZLIğINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

ÇOCUK HASTANESİ
İZMİR
1947

Dr. Çağla Apaydın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. şebnem ÇALKAVUR
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU TANIMI VE SIKLIĞI	3
2.2. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.4. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.5. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMUNUN KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULARI	6
2.5.1. <i>Respiratuar Distres Sendromunun Klinik Bulguları</i>	6
2.5.2. <i>Respiratuar Distres Sendromunun Laboratuvar Bulguları</i>	7
2.5.3. <i>Respiratuar Distres Sendromunun Radyolojik Bulguları</i>	7
2.6. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMUNUN AYIRICI TANISI	8
2.6.1. <i>Yenidoğanın Geçici Takipnesi</i>	9
2.6.2. <i>Konjenital Pnömoni</i>	9
2.6.3. <i>Mekonyum Aspirasyon Sendromu</i>	9
2.6.4. <i>Persiste Pulmoner Hipertansiyon</i>	9
2.6.5. <i>Konjenital Kalp Hastalıkları</i>	9
2.6.6. <i>RDS Ayırıcı Tanısında Radyolojik Görüntülemeler</i>	10
2.7. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMUNUN KOMPLİKASYONLARI	10
2.7.1. <i>Bronkopulmoner Displazi</i>	11
2.7.2. <i>Pulmoner hemoraji (PH)</i>	12
2.7.3. <i>Pulmoner Hava Kaçağı Sendromları</i>	13
2.7.4. <i>Patent Duktus Arteriozus</i>	14
2.7.5. <i>İntraventriküler Kanama</i>	15
2.7.6. <i>Prematüre Retinopatisi</i>	15
2.7.7. <i>Diğer Komplikasyonlar</i>	16
2.8. RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMUNUN TEDAVİSİ	17
2.8.1. <i>Respiratuar Distres Sendromundan Korunma</i>	17
2.8.2. <i>Doğum Odası Stabilizasyonu</i>	20
2.8.3. <i>Surfaktan Tedavisi</i>	24
2.8.4. <i>Oksijen ve Ventilasyon Desteği</i>	31
2.8.5. <i>Diğer Medikal ve Destekleyici Tedaviler</i>	37
2.9. NON-İNVAZİV VENTİLASYON BAŞARISIZLIĞI	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI	42
3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ	43
3.3. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	43

3.4.	ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	43
3.5.	ARAŞTIRMANIN UYGULAMA ŞEKLİ VE VERİ TOPLAMA ARACI	44
3.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
3.7.	ARAŞTIRMADA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE KISITLILIKLAR	46
3.8.	ETİK KURUL ONAYI	47
3.9.	ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI	48
3.10.	ÇIKAR ÇATIŞMASI	48
4.	BULGULAR	49
4.1.	HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	49
4.1.1.	<i>Hastaların Sayısı ve Tanımlayıcı Özellikleri</i>	<i>49</i>
4.1.2.	<i>Ebeveynlere Ait Demografik Özellikler</i>	<i>51</i>
4.1.3.	<i>Anneye Ait Obstetrik ve Medikal Özellikler</i>	<i>52</i>
4.2.	HASTALARA AİT DOĞUM ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK VERİLERİN DEĞERLENDİLMESİ	56
4.2.1.	<i>Doğum Öncesi ve Sonrası Özellikleri</i>	<i>56</i>
4.2.2.	<i>Hastalara Ait Klinik Skorlar ve Değerlendirmeler</i>	<i>58</i>
4.2.3.	<i>Hastalara Ait Anomalilerin Değerlendirilmesi</i>	<i>58</i>
4.2.4.	<i>Hastaların Respiratuar Destek ve Postnatal Klinik Özellikleri</i>	<i>60</i>
4.3.	HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI VE RESPIRATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	61
4.4.	HASTALARIN NONİNVAZİV VENTİLASYONDA BAŞARISIZLIK DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMELERİ	63
4.4.1.	<i>Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Özelliklerinin Karşılaştırılması</i>	<i>63</i>
4.4.2.	<i>Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Ebeveyn Özelliklerinin Karşılaştırılması</i>	<i>65</i>
4.4.3.	<i>Anneye Ait Faktörlerin Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığına Etkisinin Karşılaştırılması</i>	<i>66</i>
4.5.	HASTALARA AİT DOĞUM ŞEKLİ VE KLİNİK VERİLERİN NONİNVAZİV VENTİLASYON BAŞARISIZLIĞI İLE İLİŞKİSİ	70
4.5.1.	<i>Doğum Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin NIV Başarısızlığı ile ilişkisi</i>	<i>70</i>
4.5.2.	<i>Hastalara Ait Klinik Skorlar ve Değerlendirmelerin Karşılaştırılması</i>	<i>71</i>
4.5.3.	<i>Hastalara Ait Anomalilerin NIV Başarısızlığı ile ilişkisinin Karşılaştırılması</i>	<i>72</i>
4.5.4.	<i>Hastaların Respiratuar Destek ve Postnatal Klinik Özelliklerin Non İnvaziv Ventilasyonda Başarısızlık ile ilişkisi</i>	<i>73</i>
4.5.5.	<i>Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Respiratuar Parametrelerinin NIV Başarısızlığı ile ilişkisi</i>	<i>75</i>
4.6.	REGRESYON ANALİZLERİ İLE NONİNVAZİV VENTİLASYONDA BAŞARISIZLIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	80
4.6.1.	<i>Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları</i>	<i>80</i>
4.6.2.	<i>Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları</i>	<i>82</i>
5.	TARTIŞMA	83
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	106
7.	KAYNAKÇA	110
8.	ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
9.	EKLER	120

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve değerli öğretileriyle mesleki gelişimime ışık tutan, tez çalışmamın her aşamasında yol göstericiliği ve desteğiyle yanımda olan, akademik ve insani yönüyle her zaman örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Şebnem Çalkavur'a,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları alanındaki engin bilgi birikimleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan, eğitim sürecimde destek ve teşviklerini her zaman hissettiren Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin değerli hocalarına ve uzman hekimlerine,

Asistanlık yolculuğum boyunca her zaman yanımda olan, dostluklarıyla güç veren, zor anlarımı kolaylaştıran ve başarılarımı mutlulukla paylaşan kıymetli eşkıdemlerime, Birlikte çalışırken birçok zorluğu omuz omuza aşarak unutulmaz dostluklar kurduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma ve özveriyle işini yapan sağlık çalışanlarına,

Hayat yolculuğumda koşulsuz sevgisi, sabrı ve fedakârlığıyla en büyük dayanağım olan, bana inancı ve desteğiyle her zaman güç veren, hayallerime giden yolda her türlü imkânı sunarak yanımda duran kıymetli aileme ve bana duyduğu güven, sevgi ve desteğiyle varlığı en büyük motivasyonum olan, ablası olmaktan gurur duyduğum canım kardeşim Ada'ya,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Çağla Apaydın

İzmir/2025

SİMGELER VE KISALTMALAR

A/aPO₂ : Arteriyel/alveoler oksijen basıncı oranı

ANS : Antenatal steroid

BPD : Bronkopulmoner displazi (Bronchopulmonary dysplasia)

CPAP : Sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous positive airway pressure)

ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlıklı

COX : Siklooksijenaz inhibitörleri

EMR : Erken membran rüptürü

FiO₂ : Fraksiyone inspiratuvar oksijen

FRC : Fonksiyonel rezidüel kapasite

GH : Gebelik haftası

HFOV : Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (High-frequency oscillatory ventilation)

HHHFNC : Isıtılmış ve nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanül (Heated humidified high-flow nasal cannula)

IKK : İntrakraniyal kanama

ILCOR : International Liaison Committee on Resuscitation (Uluslararası Resüsitasyon Komitesi)

INSURE : Entübasyon-surfaktan uygulaması-ekstübasyon (*Intubation-SURfactant-Extubation*) yöntemi

IVK : İntraventriküler kanama (Intraventricular hemorrhage, IVH)

IUGR : İntrauterin büyüme geriliği

KAH : Kronik akciğer hastalığı

KKH : Konjenital kalp hastalıkları

KMV : Konvansiyonel mekanik ventilasyon

LISA : Minimal invaziv surfaktan uygulaması (*Less Invasive Surfactant Administration*)

MAP : Ortalama hava yolu basıncı (Mean airway pressure)

MAS : Mekonyum aspirasyon sendromu

MEN : Minimal enteral beslenme

MIST : Minimal invaziv surfaktan tedavisi (*Minimally Invasive Surfactant Therapy*)

MV : Mekanik ventilasyon

NEK : Nekrotizan enterokolit

NICHD : National Institute of Child Health and Human Development

NIH : Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)

NIPPV : Aralıklı pozitif basınçlı nazal ventilasyon (Nasal intermittent positive pressure ventilation)

NIV : Non-invaziv ventilasyon

NRP : Neonatal resüsitasyon programı

PAAG : Posteroanterior akciğer grafisi

PDA : Patent duktus arteriyozus

PEEP : Pozitif end-ekspiratuar basınç

PH : Pulmoner hemoraji

PIP : Tepe inspiratuar basınç (Peak inspiratory pressure)

PMH : Postmenstrüel hafta

PPHN : Persiste pulmoner hipertansiyon (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)

PPV : Pozitif basınç ventilasyonu

PVL : Periventriküler lökomalazi

RDS : Respiratuvar distres sendromu

ROP : Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity)

SNAPPE-II : Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II

TFUS : Transfontanel ultrasonografi

USG : Ultrasonografi

VTV : Tidal volüm hedefli senkronize ventilasyon (Volume-targeted ventilation)

WBC : Beyaz küre sayısı

YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

YGT : Yenidoğanın geçici takipnesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Yıllara Göre Dağılımı.....	49
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri	50
Tablo 3. Ebeveynlere Ait Demografik Özellikler.....	51
Tablo 4. Anneye Ait Ek Hastalıklar	53
Tablo 5. Annelerde İlaç Kullanım Dağılımları.....	55
Tablo 6. Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Özellikleri	57
Tablo 7. Skorların ve Sürfaktan Uygulanma Saatinin Değerlendirilmesi.....	58
Tablo 8. Hastalara Ait Anomaliler ve Klinik Bulguların Dağılımı.....	58
Tablo 9. Hastaların Respiratuar Destek ve İlk 3 Günde Klinik Özelliklerinin Dağılımı	60
Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	62
Tablo 11. Hastaların Maksimum FiO ₂ , Maksimum PEEP ve Başlangıç SpO ₂ Düzeyleri	63
Tablo 12. NIV Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Özelliklerinin Değerlendirilmesi	64
Tablo 13. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Ebeveyn Özelliklerinin Karşılaştırmaları	66
Tablo 14. Anneye Ait Faktörlerin Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığına Etkisinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 15. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Anne İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması.....	69
Tablo 16. Doğum Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin Karşılaştırılması	70
Tablo 17. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığına Klinik Skorların ve Sürfaktan Uygulanma Saatinin Etkisinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 18. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Hastaların Ek Anomali Karşılaştırmaları.....	72
Tablo 19. Hastaların Respiratuar Destek ve Postnatal Klinik Özelliklerin Noninvaziv Ventilasyonda Başarısızlık ile İlişkisinin Karşılaştırılması	74

Tablo 20. Hastaların Laboratuvar Bulgularının NIV Başarısızlığı ile İlişkisinin Karşılaştırılması	75
Tablo 21. Hastaların Respiratuar Parametrelerinin NIV Başarısızlığı ile İlişkisinin Karşılaştırılması	76
Tablo 22. Noninvaziv Ventilasyonda Başarısızlık Nedenleri ve Hemşire Kıdeminin Etkisinin Karşılaştırılması.....	79
Tablo 23. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları	81
Tablo 24. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları	82

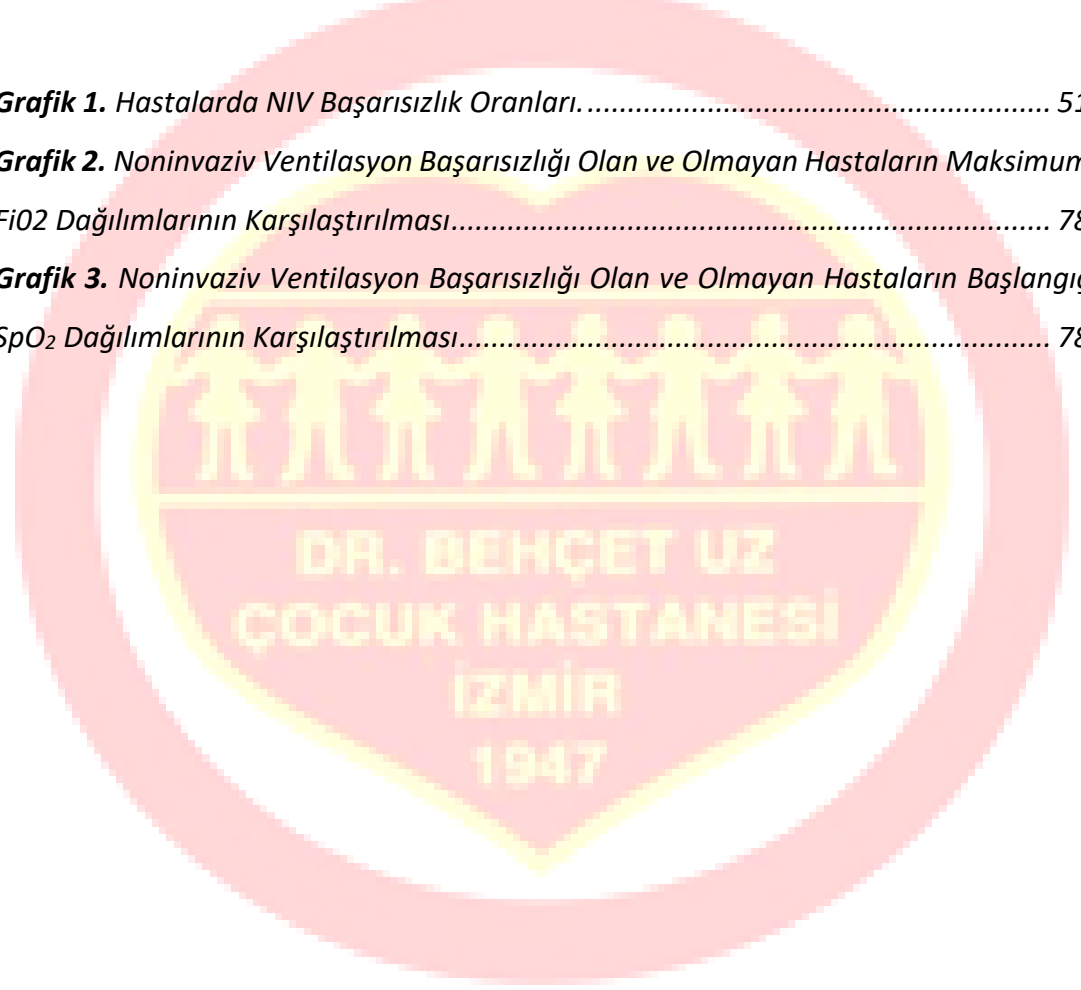


ŞEKİLLER LİSTESİ

<i>Şekil 1. RDS tedavisinde tedavi algoritması ve surfaktan endikasyonları (TND 2018,[1]).</i>	41
--	----

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Hastalarda NIV Başarısızlık Oranları.....	51
Grafik 2. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Hastaların Maksimum FiO ₂ Dağılımlarının Karşılaştırılması.....	78
Grafik 3. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Hastaların Başlangıç SpO ₂ Dağılımlarının Karşılaştırılması.....	78



ÖZET

Amaç: Bu çalışma <34 gestasyon haftasında doğan ve respiratuvar distres sendromu (RDS) tanısıyla surfaktan tedavisi sonrası non-invaziv ventilasyon (NIV) ile izlenen prematüre bebeklerde NIV başarısızlığına etki eden klinik ve demografik faktörleri belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntem: 2017–2024 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan RDS tanısı ile surfaktan uygulanmış ve başlangıçta NIV ile izlenmiş 84 prematüre bebek retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, doğum öncesi ve sonrası klinik verileri, surfaktan uygulama zamanı, SNAPPE-II skorları, Apgar skorları, eşlik eden morbiditeleri ve NIV sırasında sorumlu hemşirenin kıdemi kaydedildi. NIV başarısızlığı; respiratuvar asidoz, hipoksemi, solunum eforunda artış veya tekrarlayan apne nedeniyle entübasyon gereksinimi olarak tanımlandı.

Bulgular: Olguların ortalama gestasyon yaşı $30,54 \pm 2,38$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $1585,38 \pm 494,44$ gram olup, NIV başarısızlık oranı %39,3 olarak bulundu. Düşük gestasyon yaşı, <1000 g doğum ağırlığı, küçük baş çevresi, PA-akciğer grafisinde ileri RDS evresi, surfaktan öncesi yüksek oksijen gereksinimi, düşük başlangıç SpO_2 düzeyi ve hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriyozus varlığı öne çıkan risk faktörleriydi. Ayrıca yüksek SNAPPE-II skoru, maternal hipertansiyon, preeklampsi varlığı ve sedasyon uygulaması da NIV başarısızlığı ile anlamlı ilişkili bulundu. Surfactan uygulama zamanı, uygulama yöntemi, NIV türü, doğum şekli, çoğul gebelik, ebeveyn eğitimi ve yaşı, antenatal steroid kullanımı ve Apgar skorlarının ise tek başına anlamlı prediktif değer taşımadığı saptandı. Çok değişkenli analizde baş çevresi, PA-akciğer grafisinde RDS evresi ve başlangıç SpO_2 düzeyi bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Baş çevresindeki her 1 cm'lik azalmanın riski 1,193 kat; RDS evresindeki her bir artışın 3,547 kat; başlangıç $SpO_2 \leq \%95$ olmasının ise 5,534 kat artırdığı hesaplandı. Gestasyon haftasındaki her bir haftalık azalmanın riski 1,331 kat, doğum ağırlığının <1000 g olmasının ise ≥ 1500 g'a kıyasla 5,143 kat artırdığı görüldü ($p < 0,05$). Preeklampsi varlığı başarısızlık riskini 2,679 kat, maternal hipertansiyon ise 4,600 kat artırdı ($p < 0,05$). SNAPPE-II skorundaki her bir birimlik artış, riski 1,045 kat artırdı ($p < 0,05$). İlk 3 gün içinde PDA varlığı, başarısızlık riskini 6,957 kat artırdı ($p < 0,01$). Maksimum FiO_2 değerinin $> \%40$ olması, riski 6,000 kat artırırken ($p < 0,05$), başlangıç $SpO_2 \leq \%95$ olması 7,750 kat artmış riskle güçlü bir prediktör olarak belirlendi ($p < 0,01$). Boy uzunluğu, BKH ve PNL değerleri anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: 34 hafta RDS’li prematürelerde NIV başarısızlığının öngörölmesinde baş çevresi, PA-Akciğer grafisinde RDS evresi ve başlangıç SpO₂ düzeyleri güçlü belirteçlerdir. Erken risk tanımlaması entübasyon ve invaziv ventilasyonun potansiyel komplikasyonlarının önlenmesinde kritik önem taşır. Bu sonuçların genellenebilirliğini artırmak için daha geniş örneklemlili, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Respiratuvar distres sendromu, non-invaziv ventilasyon, surfaktan, prematüre, non-invaziv ventilasyonda başarısızlık kriterleri.



ABSTRACT

Aim: This study aimed to identify the clinical and demographic factors associated with non-invasive ventilation (NIV) failure in preterm infants born at <34 weeks of gestation with a diagnosis of respiratory distress syndrome (RDS) who received surfactant therapy and were initially managed with NIV.

Materials and Methods: This retrospective study included 84 preterm infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Dr. Behçet Uz Children's Hospital between 2017 and 2024, who were diagnosed with RDS, treated with surfactant, and initially supported with NIV. Demographic characteristics, antenatal and postnatal clinical data, timing of surfactant administration, SNAPPE-II scores, Apgar scores, comorbidities, and the experience (years in practice) of the nurse responsible for NIV care were recorded. NIV failure was defined as the need for intubation due to respiratory acidosis, hypoxemia, increased work of breathing, or recurrent apnea.

Results: The mean gestational age of the infants was 30.54 ± 2.38 weeks, and the mean birth weight was 1585.38 ± 494.44 g. The overall NIV failure rate was 39.3%. Lower gestational age, birth weight <1000 g, smaller head circumference, advanced RDS stage on chest radiography, higher pre-surfactant oxygen requirement, lower initial SpO₂ levels, and the presence of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) were identified as prominent risk factors. Higher SNAPPE-II scores, maternal hypertension, preeclampsia, and sedation use were also significantly associated with NIV failure. Timing and method of surfactant administration, type of NIV, mode of delivery, multiple gestation, parental education and age, antenatal steroid use, and Apgar scores were not found to be significant independent predictors. In multivariate analysis, head circumference, RDS stage on chest radiography, and initial SpO₂ level were determined as independent risk factors. Each 1 cm decrease in head circumference increased the risk of NIV failure by 1.193-fold, each one-stage increase in RDS severity increased the risk by 3.547-fold, and initial SpO₂ ≤95% increased the risk by 5.534-fold. Each one-week decrease in gestational age increased the risk by 1.331-fold, and birth weight <1000 g was associated with a 5.143-fold higher risk compared to ≥1500 g ($p<0.05$). Preeclampsia increased the risk by 2.679-fold, and maternal hypertension by 4.600-fold ($p<0.05$). Each one-point increase in SNAPPE-II score increased the risk by 1.045-fold ($p<0.05$). The presence of PDA within the first 3 days increased the risk by 6.957-fold ($p<0.01$). A maximum FiO₂ >40% increased the risk by 6.000-fold ($p<0.05$),

while initial SpO₂ ≤95% was the strongest predictor, increasing the risk by 7.750-fold (p<0.01). Length, BPD, and PVL were not significantly associated with NIV failure (p>0.05).

Conclusion: In preterm infants <34 weeks with RDS, head circumference, RDS stage on chest X-ray, and initial SpO₂ are strong predictors of NIV failure. Early identification of these risk factors is critical to prevent the potential complications of intubation and invasive ventilation. Larger, prospective, multicenter studies are needed to enhance the generalizability of these findings.

Keywords: Respiratory distress syndrome, non-invasive ventilation, surfactant, preterm, NIV failure criteria.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuar Distres Sendromu (RDS), sıklıkla preterm bebeklerde akciğerlerin yapısal immatüritesine eşlik eden alveolar surfaktan eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen bir hastalıktır. RDS’de yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve solunum yetmezliği oluşur. RDS yenidoğan döneminde en sık görülen sorunlardan olup prematüre bebeklerde de mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir(1). Prematüre RDS’li bebeklerde intrakraniyal kanama (İKK) ve patent duktus arteriozis (PDA) insidansında da bir artış olmaktadır(2). Nörogelişimsel gecikme ve bronkopulmoner displazi (BPD), özellikle uzun süreli mekanik ventilasyon (MV) uygulanan bebeklerde RDS’nin geç komplikasyonlarından(3). Prematüre bebeklerde immatür akciğerlerin mekanik ventilasyon uygulamasında uzun süre maruz kaldığı yüksek basınç ve oksijen BPD gelişimi için zemin hazırlar. Bu nedenle BPD’yi azaltmaya yönelik olarak, MV süresini kısaltmaya veya mekanik ventilasyonu engellemeye yönelik girişimler gündeme gelmiştir. Surfaktanın yaygın kullanımı ve non-invaziv ventilasyon (NIV) uygulamaları ve teknolojilerindeki gelişmeler preterm bebeklerde invaziv ventilasyon sürelerini belirgin olarak kısaltmış ve BPD gelişimini kısmen azaltmıştır(4). Surfaktan uygulaması sonrası hızla ekstübasyon ve ardından NIV’a geçiş (INSURE=Intubation-Surfactant-Extubation) ve hastanın entübe edilmeden daha az invaziv yöntemlerle surfaktan verilmesi uygulamaları (LISA= Less invasive surfactant administration) gibi yöntemler giderek yaygınlaşması invaziv MV, entübasyon sürelerini kısaltmış ve BPD oranlarını da aşağıya çekmiştir(1). Ancak yine de bir grup hastada gerek INSURE ve gerekse LISA ardından NIV’a geçiş sonrası NIV başarısızlığı ve yeniden entübasyon reentübasyon ile invaziv MV gereksinimi ortaya çıkabilmektedir(5). Surfaktan uygulanması sonrası NIV başarısızlığı riski yüksek olan yenidoğanların, surfaktandan sonra MV’de entübe edilmesi, yeniden entübasyon prosedürünü önleyebilir. Bu yaklaşım, hava yolu yaralanmaları(6), kan basıncında dalgalanmalar ve ekstübasyon sonrası gelişebilen atelektazi(7) ile ilişkili olabilecek olumsuz sonuçları azaltarak yenidoğanların morbidite ve mortalitesini düşürebilir.

Çalışmamızda Respiratuar Distres Sendromu tanılı 34 gestasyon haftası (GH) ve altındaki prematüre bebeklerde surfaktan uygulanması sonrası ilk 72 saatte non-invaziv mekanik ventilasyonda başarısızlığa etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Respiratuar Distres Sendromu Tanımı ve Sıklığı

Respiratuar Distres Sendromu temel olarak sıklıkla prematüre bebeklerde akciğerlerin yapısal immatüritesine eşlik eden alveolar surfaktan eksikliği sonucu gelişen bir hastalıktır. Surfaktan, bir fosfolipit ve protein karışımı olup, alveollerin yüzey gerilimini azaltarak açık kalmasını sağlar. Surfaktan eksikliği durumunda yaygın atelektazi meydana gelir ve bunun sonucunda ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur, gaz değişimi yetersiz hale gelir(8).

Respiratuar Distres Sendromu'nun sıklığı, yenidoğanın gestasyon yaşı ile ters orantılıdır; gestasyonel hafta düştükçe RDS riski artmaktadır. Örneğin, 28 GH altındaki prematüre bebeklerde insidansın %93'e kadar yükseldiği bildirilmiştir(1).

2.2. Respiratuar Distres Sendromu Epidemiyolojisi

Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından 2016-2017 yıllarında yürütülen elektronik hasta veri tabanına dayalı analizlerde, 32 GH altındaki 3490 prematüre yenidoğanda RDS insidansı %70,3, 28 GH ve altındaki 1539 prematüre yenidoğanda ise bu oran %86,5 olarak bulunmuştur(1).

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Yenidoğan Araştırma Ağı merkezlerinde 2003-2007 yılları arasında doğan bebekler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 24. GH'da doğan yenidoğanların %98'inde RDS saptanırken, bu oranın 34. GH'da %5'e, 37. GH'da ise %1'in altına düştüğü saptanmıştır(9).

2.3. Respiratuar Distres Sendromu Patofizyolojisi

Surfaktan, alveollerin yüzey gerilimini azaltarak onların açık kalmasını sağlayan yaşamsal bir lipoprotein kompleksidir. Yetersizliği durumunda, alveoller yeterince genişleyemez ve bu durum gaz değişimini önemli ölçüde bozarak solunum yetmezliğine yol açabilir(10).

24. GH'da ile akciğerde Tip I ve Tip II pnömositler farklılaşmaya ve lamellar inklüzyon cisimcikleri içinde surfaktan partikülleri belirmeye başlar. Üretimi yaklaşık 26. GH'da başlar ve 35. GH'da matür seviyelere ulaşır. Surfaktan, Tip II pnömositlerin endoplazmik retikulumunda sentezlenir ve lameller cisimciklerden salgılanır(11). Ayrıca, akciğerdeki diğer hücreler, özellikle Clara hücreleri de surfaktan üretimine katkıda bulunur. Bu lipoprotein kompleksi, hava-sıvı yüzeyinin gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar ve özellikle ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimde alveoler kollapsı önleyerek atelettaziden korur ve solunum fonksiyonlarını destekler(12).

Surfaktan, fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Surfaktanın yapısının yaklaşık %50'sini fosfolipit dipalmitoil fosfatidilkolin oluşturur. Yapıdaki en çok bulunan ikinci fosfolipit ise fosfatidil gliseroldür. Surfaktanın diğer lipid bileşenleri arasında kolesterol gibi nötr lipidler ve sfingomiyelin gibi diğer fosfolipitler bulunur.

Surfaktan proteinleri yapının yaklaşık %10'unu oluşturur ve fosfolipitlerle yoğun bir şekilde etkileşime girer. Bu proteinler SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak sınıflandırılır. SP-A ve SP-D, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olup, bakteri ve virüsleri kaplayarak makrofajlar tarafından fagositoza ve yıkıma olanak tanır. SP-A ayrıca, tip II alveolar hücrelerden surfaktan salınımını kontrol eden negatif geri bildirim mekanizmasında rol oynar. SP-B ve SP-C ise hidrofobik proteinler olup, surfaktanın alveoler yüzeyi kaplama hızını düzenleyerek akciğerlerin yüzey gerilimini düşürme fonksiyonunu optimize eder(13).

Prematüre bebeklerde hem surfaktan miktarındaki hem de kalitesindeki azalma, surfaktan aktivitesinin düşmesine neden olarak RDS gelişimine yol açar. Gebelik yaşının azalmasıyla birlikte görülen düşük surfaktan üretimine ek olarak, prematüre bebeklerde üretilen surfaktanın lipid ve protein bileşimindeki farklılıklar nedeniyle zamanında doğmuş bebeklerden elde edilen surfaktana kıyasla biyolojik aktivitesi de azalmıştır(14).

Tüm bu etkenler sonucunda surfaktan eksikliği akciğerlerin esnekliğini azaltarak solunum iş yükünü artırır. Alveolar çökme nedeniyle ortaya çıkan

ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, kanda hipoksemi ve hiperkapniye yol açarak solunum yetmezliğini ağırlaştırır.

Alveoller, ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar. Alveoler ventilasyonu sürdürebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır. Özellikle mekanik ventilasyon yapılan bebeklerde akciğerlerde atelektazi ile aşırı havalanan alanlar bulunabilir. Bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine, intrapulmoner sağ-sol şantlara ve sonuçta gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olur. Persistan hipoksemi; metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açar(15). Hipoksemi, pulmoner damarların kasılmasına yol açarak pulmoner hipertansiyona neden olabilir(16).

Alveolar epitel hasarı ve protein sızıntısı, alveoller içinde hyalen membranların oluşumuna yol açar. Bu membranlar, gaz değişimini daha da zorlaştırarak solunum yetmezliğini derinleştirir ve RDS'nin karakteristik histopatolojik bulgusu olarak kabul edilir(17).

Yapılan genetik çalışmalarda ise monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla RDS görülme sıklığı daha yüksektir ve ailelerde de RDS görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir; bu da altta yatan genetik yatkınlığı desteklemektedir(18).

2.4. Respiratuar Distres Sendromu Risk Faktörleri

RDS'nin ortaya çıkmasında en belirgin risk faktörü prematüritedir. Erkek cinsiyet, beyaz ırk, çoğul gebelik, ikiz gebeliğin ikinci fetüsü, doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryen doğumlar, yüksek doğum ağırlığı, diyabetik annelerin bebekleri ve gebelikte intrahepatik kolestaz RDS'nin gelişme olasılığını artıran etkenlerdir. Ayrıca intrapartum asfiksi, pulmoner enfeksiyonlar, pulmoner kanama, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital diyafragma hernisi ve pulmoner hipoplazi gibi durumlar, sekonder surfaktan eksikliğiyle ilişkili olup RDS gelişme olasılığını

arttırmaktadır. Sürfaktan sentezini ve salınımını engelleyen hipotermi, hipoksi ve asidoz gibi faktörler de RDS'nin şiddetini artırabilir. RDS meydana gelme riskini azaltan etmenler arasında; intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), uzamış erken membran rüptürü (EMR), intrauterin kronik hipoksi, intrauterin enfeksiyonlar başta gelmektedir. IUBK'de, intrauterin dönemde bebeklerde stres ortamı sonucunda glukokortikoid ve katekolamin salınımının arttığı ve bunun surfaktan üretimini artırarak RDS olasılığını azalttığı bulunmuştur(15,17).

2.5. Respiratuar Distres Sendromunun Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

2.5.1. Respiratuar Distres Sendromunun Klinik Bulguları

Respiratuar Distres Sendromu olan yenidoğanlarda klinik bulgular, gestasyonel yaş ve uygulanan tedavi yaklaşımlarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir ancak RDS gelişen bir bebek, doğumdan hemen sonra veya doğumu takip eden birkaç saat içinde solunum sıkıntısı belirtileri sergilemeye başlar.

Respiratuar Distres Sendromunun başlıca klinik bulguları arasında inleme, burun kanadı solunumu, takipne, retraksiyonlar, azalmış solunum sesleri, ral, periferik ödem, santral siyanoz, solukluk, sistemik hipotansiyon ve oligüri yer almaktadır. RDS'li yenidoğanlarda, oksijen ve karbondioksit değişimini yeterli düzeyde sürdürebilmek amacıyla solunum sayısında artış meydana gelir ve bu durum takipne ile sonuçlanır. İnleme ise, bebeğin kapalı glottise karşı ekspirasyon yaparak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi koruma çabasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. RDS'nin ilerlemesiyle birlikte takipne ve inleme belirgin şekilde artarken, ileri evrelerde artan solunum iş yükü ve kas yorgunluğu nedeniyle takipne ve inlemede azalma gözlemlenebilir. Son aşamada ise solunum kaslarının tükenmesi sonucunda düzensiz solunum paternleri ve apne atakları ortaya çıkar(17).

RDS'ye bağlı solunum sıkıntısı genellikle doğumdan sonraki ilk 3 gün içinde şiddetlenir ve takip eden günlerde klinik iyileşme süreci başlar. Spontan diürezin başlaması, periferik ödemin azalması ve oksijen gereksiniminin azalması iyileşme sürecinin önemli göstergeleridir. Ancak ağır RDS hastaların bir kısmı doğumdan sonraki 5-7 gün içinde pulmoner kanama, intraventriküler kanama (İVK) veya

pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilebilir(19).

2.5.2. Respiratuar Distres Sendromunun Laboratuvar Bulguları

Respiratuar Distres Sendromunun ilk saatlerinde arteriyel kan gazında veya oksijen satürasyon monitöründe sadece hipoksemi veya desatürasyon görülebilir, pCO_2 başlangıçta bebeğin takipnesi nedeniyle normal olabilse de çoğu zaman yükselmiştir. Daha sonra, bebek yoruldukça, pCO_2 daha da artacak ve solunumsal asidoza yol açacaktır. Gelişen solunum yetmezliğiyle birlikte, yetersiz oksijen iletimi nedeniyle ilerleyen dönemde metabolik asidoz gelişir, ayrıca solunumsal asidoza bağlı olarak periferik perfüzyonun zayıflaması da söz konusudur(19).

Respiratuar Distres Sendromu tanısı alan tüm hastalarda erken neonatal sepsis ayırıcı tanısına gidilebilmesi için tam kan sayımı, kan kültürü yapılmalıdır. Kan glukoz düzeylerine hem hastanın takibi için hem de ayırıcı tanı için bakılmalıdır. Hipogliseminin tek başına takipne ve solunum sıkıntısına yol açabileceği unutulmamalıdır. Serum elektrolit düzeyleri her 12-24 saatte bir değerlendirilmelidir. Hipokalsemi, hipoksik RDS'li bebeklerde sık görülen bir elektrolit bozukluğu olup aynı zamanda solunum sıkıntısını daha da arttırabilir. Ekokardiyografi, solunum sıkıntısı olan bebeklerde PDA'nın saptanması ve konjenital kalp hastalıklarının ayırıcı tanısını yapabilmek için gereklidir(20).

2.5.3. Respiratuar Distres Sendromunun Radyolojik Bulguları

Respiratuar Distres Sendromunun klasik radyografik bulguları arasında retikülogranüler (buzlu cam) patern ve hava bronkogramları yer alır. RDS'de radyolojik bulgular çoğunlukla bilateralidir. Yaygın alveoler kollaps nedeniyle akciğerler homojen ve yaygın olarak yoğun bir görünüme sahiptir. Görüntü, küçük hava yollarının açık (grafide siyah görünüm) ve interstisyel alanın alveoler sıvı tarafından çevrili (grafide beyaz görünüm) olması nedeniyle retiküler (ağ benzeri) bir yapıda görünür; ağır olgularda ise akciğerler tamamen beyaz olarak görünebilir. Hava bronkogramları sıklıkla izlenir, çünkü genişlemiş peribronşiyal lenfatikler ve sıvı dolu veya kollabe alveoller nedeniyle sekonder ve tersiyer bronşların devamındaki büyük hava yolları normalden daha belirgin hale gelir, ancak daha ağır vakalarda yaygın

akciğer kollapsı nedeniyle hava bronkogramları görülmez hale gelebilir. Bir diğer temel radyografik bulgu ise yaygın alveoler kollaps ve düşük fonksiyonel rezidüel kapasite nedeniyle akciğer hacminin azalmasıdır; bu durum, diyaframın sekizinci kaburga seviyesinde veya daha yukarıda konumlanmasıyla kendini gösterir. RDS’de bazı alveoller kollabe durumda iken, inspire edilen hava, direncin daha az olduğu alveollere girer. Bu nedenle yaygın atelektazi zemininde yer yer distandü hava yolları ve alveollere bağlı olarak ince granüler görünüm meydana gelir, kalp-akciğer sınırı seçilemeyebilir(19). Posterior akciğer bölgeleri daha sık etkilenir. Konsolidasyon miktarı hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkilidir; hafif RDS olgularında konsolidasyonlar genellikle subplevral akciğer parankimi ile sınırlıyken, ağır RDS vakalarında yaygın tutulum gözlenir. Yenidoğan toraks ultrasonografisi (USG), neonatal akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek daha yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir(21). USG’de, konsolide alanlar düzensiz hipoekoik bir görünüm sergileyerek çevredeki akciğer dokusundan belirgin şekilde ayrılır ve kolaylıkla tanımlanabilir. Hava bronkogramları yoğun, benekli veya kar tanesi benzeri görünüm oluşturabilir. Akciğer konsolidasyonlarının varlığı, RDS’yi yenidoğanın geçici takipnesinden (YGT) ayıran temel ultrasonografik bulgudur. Plevral çizgi anormal bir morfoloji sergilerken, A çizgileri kaybolur ve akciğerlerin konsolide olmayan bölgeleri interstisyel tutulum belirtileri gösterebilir (örn. kuyruklu yıldız B çizgileri ve alveolo-interstisyel sendrom paterni). Ek olarak, tek taraflı veya bilateral plevral efüzyonlar olguların %15-20’sinde tespit edilebilir(22).

2.6. Respiratuar Distres Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısının tek etyolojik nedeni RDS değildir. Solunum sıkıntısına yol açabilecek diğer olası nedenlerin dışlanması, doğru tanıya ulaşılması ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması açısından kritik öneme sahiptir. Ayırıcı tanıda YGT, konjenital pnömoni, Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS), Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHN) ve Konjenital Kalp Hastalıkları (KKH) dikkate alınmalıdır.

Ayırıcı tanı yapılırken semptomların başlama zamanı, doğum şekli, gebelik ve doğum öyküsü, prenatal enfeksiyon bulguları ve radyolojik görüntüleme bulguları

yönlendirici olabilir. RDS genellikle doğumdan sonraki ilk saatler içinde belirginleşir ve giderek ağırlaşan solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Öte yandan, YGT genellikle daha hafif seyirli olup, kendini sınırlayan bir klinik tabloya sahiptir. MAS ve konjenital pnömoni ise çoğunlukla sistemik bulgularla birlikte seyreder(23).

2.6.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi

Genellikle term veya hafif prematüre yenidoğanlarda görülür. Doğumdan kısa süre sonra başlayan ve çoğunlukla 48-72 saat içinde kendiliğinden gerileyen geçici ve hızlı solunum paterni ile karakterizedir. YGT, akciğerlerde sıvı rezorpsiyonunun gecikmesi sonucunda gelişen geçici bir solunum bozukluğudur.

2.6.2. Konjenital Pnömoni

Doğum öncesi, doğum sırasında ya da doğum sonrası edinilmiş enfeksiyonlar sonucu gelişebilir. Klinik olarak solunum sıkıntısına ateş, lökositoz, CRP yüksekliği gibi sistemik enfeksiyon bulguları eşlik edebilir. Akciğer grafisinde konsolidasyon ve infiltrasyonlar izlenebilir. Özellikle grup B streptokok pnömonisi; klinik ve radyolojik bulguları ile RDS'den ayırt edilemeyebilir. Koryoamniyonit veya uzamış membran rüptürü öyküsü var ise pnömoni olasılığı dikkate alınmalıdır.

2.6.3. Mekonyum Aspirasyon Sendromu

Genellikle term veya postmatür bebeklerde görülür. Mekonyumlu amniyon sıvısı öyküsü vardır. Aspirasyona bağlı olarak gelişen hava yolu obstrüksiyonu, kimyasal pnömoni ve pulmoner hipertansiyon sonucu solunum sıkıntısı meydana gelir.

2.6.4. Persiste Pulmoner Hipertansiyon

Akciğer dışı bir patoloji olmasına rağmen, pulmoner dolaşımın doğum sonrası sistemik dolaşıma geçişinde yetersizlik sonucu gelişir. Şiddetli hipoksemi ile oksijene yanıtızsızlık dikkat çekicidir. Tanı genellikle ekokardiyografi ile doğrulanır.

2.6.5. Konjenital Kalp Hastalıkları

Siyanotik kalp hastalıkları başta olmak üzere bazı konjenital kardiyak anomaliler, sistemik hipoksemiye ve sekonder solunum sıkıntısına neden olabilir. Bu

hastalıklarda oksijen tedavisine yanıt genellikle sınırlıdır. Tanı ekokardiyografi ile konur(23)(20).

2.6.6. RDS Ayırıcı Tanısında Radyolojik Görüntülemeler

Radyolojik değerlendirme, yenidoğanda solunum sıkıntısının ayırıcı tanısında önemli ipuçları sağlar. Normal ya da artmış akciğer hacminin eşlik ettiği ve özellikle belirgin interstisyel sıvı birikiminin gözleendiği durumlar YGT'yi düşündürmelidir. YGT'de tipik olarak hilustan periferik akciğer alanlarına doğru uzanan, genişlemiş lenfatikler ve interstisyel sıvıya bağlı olarak gelişen kaba beyaz çizgiler izlenir, buna karşın RDS olgularında sıkça gözlenen belirgin hava bronkogramları genellikle YGT'de görülmez. Eğer radyolojik olarak yaygın sıvı birikiminden ziyade daha düzensiz ve kaba bir patern mevcutsa, bu durum sepsise bağlı gelişen pnömoni ya da total anormal pulmoner venöz dönüş gibi pulmoner venöz drenaj obstrüksiyonlarını düşündürmelidir. Kardiyak silüetin anormal görünümü ya da kardiyomegali varlığı, altta yatan konjenital kalp hastalığı olasılığını gündeme getirir. Akciğerlerin asimetrik görünüm göstermesi ise pnömotoraks, konjenital diyafragma hernisi ya da diğer pulmoner yapısal anomaliler açısından değerlendirilmelidir. Özellikle pnömotoraksa eşlik eden belirgin şekilde düşük akciğer hacimleri, pulmoner hipoplazi lehine yorumlanmalıdır(19).

2.7. Respiratuar Distres Sendromunun Komplikasyonları

Respiratuar Distres Sendromunun komplikasyonları esas olarak yenidoğanlarda hastalığın klinik seyri ve uzun dönem prognozu ile ilişkilidir. Surfaktan tedavisi RDS'ye bağlı morbiditeyi azaltmış olsa da birçok yenidoğan hastalığın akut dönemi sırasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlar yaşamaya devam etmektedir(24). Bu komplikasyonlar arasında başlıca BPD, İVK, periventriküler lökomalazi(PVL) ve uzun vadeli nörogelişimsel bozukluklar yer almaktadır(25). Pulmoner kanama, PDA, İVK ve prematürel retinopatisi, hava kaçak sendromları (pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem), havayolu zedelenmesi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, sepsis, pnömoni ve ölüm görülebilecek diğer komplikasyonlardır(26).

2.7.1. Bronkopulmoner Displazi

Prematürite ve RDS'ye bağlı komplikasyonların önemli bir kısmında, güncel klinik yaklaşımlar sayesinde sağkalım oranlarında artış sağlanmıştır ancak aynı dönemde BPD sıklığında anlamlı bir azalma elde edilememiştir. Günümüzde, daha erken gestasyon haftalarında doğan prematüre bebeklerin güncel tedavi yöntemleri ile sağkalım oranlarının artması, BPD'nin patogeneze bağlı olarak bu hastalığı kaçınılmaz bir morbidite haline getirmiştir(27).

Daha geçerli ve duyarlılığı yüksek bir klinik tanım geliştirilene kadar, Jobe ve Bancalari tarafından 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Çalıştayı'nda önerilen BPD tanım ve sınıflamasının kullanımı, günümüzde en yaygın ve kabul gören yaklaşım olarak kabul edilmekte olup, ülkemizde de klinik uygulamalar açısından önerilmektedir. Bu sınıflamada BPD, hafif, orta ve ağır olmak üzere üç dereceye ayrılmakta ve çoğunlukla doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan, ileri derecede prematüre bebeklerde, doğum sonrası ilk günlerdeki solunum tablosu ne olursa olsun, ister RDS'ye bağlı ister başka nedenlere bağlı solunum yetmezliği gelişmiş olsun ya da hiç solunum sıkıntısı yaşanmamış olsun, gebelik yaşı 32 hafta ve üzerinde olan prematürelere doğum sonrası 28. günde, 32 haftadan küçük prematürelere ise 36. postmenstrüel haftada(PMH) ya da eğer bu tarihten önce taburculuk gerçekleşmişse, taburculuk sırasında hâlen ek oksijen desteği ve/veya ventilasyon gereksiniminin bulunması olarak tanımlanır(27).

Hafif BPD, 36. PMH'da hastanın oda havasında desatüre olmadan soluyabilmesi olarak tanımlanır. Orta dereceli BPD, $<30\%$ fraksiyone inspiratuvar oksijen (FiO_2) gereksinimi ile karakterizedir. Ağır BPD ise $\geq 30\%$ FiO_2 desteği ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon (invaziv veya non-invaziv) ihtiyacı ile tanımlanır.

Bronkopulmoner displazinin patofizyolojisinde, alveollerdeki yüzey aktif madde eksikliği olan prematüre bebeklerin olgunlaşmamış akciğerlerinde görülen yapısal ve fonksiyonel uyumsuzluk, yetersiz sıvı klirensi ve immatür vasküler gelişim, akciğerleri hasara ve inflamasyona yatkın hale getirerek alveoler yapıların ve pulmoner damar sisteminin normal gelişimini daha da bozmaktadır. Ek olarak mekanik ventilasyona bağlı barotravma ve hiperoksi sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres ve prematüre akciğerin sınırlı antioksidan kapasitesi, TGF- $\beta 1$ başta olmak üzere

çeşitli proinflatuar sitokinlerin üretimini artırmakta ve bu süreç akciğer dokusunda daha ileri düzeyde hasara neden olmaktadır(26).

Bronkopulmoner displazinin komplikasyonları arasında; pulmoner hipertansiyon, gelişme geriliği, nörogelişimsel bozukluklar (özellikle serebral palsy ve bilişsel gerilik), tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, astım benzeri semptomlar ve uzun dönem solunum sıkıntıları sayılabilir.

Bronkopulmoner displazi gelişen prematüre bebekler, uzun süreli mekanik ventilasyon ve oksijen desteğine ihtiyaç duyabilir. Bu bebeklerde sıvı retansiyonunu ve kardiyak ön yükü azaltmak amacıyla sıvı kısıtlanması ve diüretik kullanımı önerilmekte olup, özellikle furosemid gibi güçlü diüretiklerin olası yan etkilerini azaltmak amacıyla gün aşırı uygulama tercih edilebilmektedir(28). Süper enfeksiyonların etkin şekilde tedavi edilmesi ve hastanın katabolik durumlardan korunması klinik iyileşme açısından önemlidir. Tedavide inhale bronkodilatörler ve kortikosteroidler kullanılabilir; bazı olgularda ise sistemik kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Ancak sistemik steroid kullanımı sırasında hipertansiyon, hiperglisemi, büyüme geriliği, gastrointestinal kanama, enfeksiyon gelişimi ve kardiyomiyopati gibi potansiyel yan etkilerin dikkatle izlenmesi gereklidir. Ayrıca sistemik kortikosteroidler serebral palsy ve nörogelişimsel sorunlara yol açabileceği için sadece ventilatörden ayrılamayan bebeklere sınırlı tutulması genel bir görüş olarak kabul edilmektedir. BPD gelişen bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculuk sırasında oksijen bağımlılığı bulunmaması, uzun dönem prognoz açısından olumlu bir göstergedir. Buna karşın uzun süreli ventilatör desteği, bir yaşına kadar devam eden oksijen ihtiyacı, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve intraventriküler kanama varlığı kötü prognoz ile ilişkili faktörler arasında yer almaktadır(27).

2.7.2. Pulmoner hemoraji (PH)

Pulmoner hemoraji, RDS'li prematüre bebeklerde görülen ciddi bir komplikasyondur. Özellikle surfaktan tedavisi sonrasında da bazı bebeklerde pulmoner hemoraji gelişebilmektedir. Pulmoner hemoraji, RDS'li yenidoğanlarda genellikle ani başlangıçlı solunum yetmezliği, hemorajik trakeal sekresyonlar ve ciddi oksijenasyon bozukluğu ile klinik olarak ortaya çıkar. Bu durum, özellikle prematüre

bebeklerde yüksek düzeyde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Akut dönemi atlatan olgularda ise, immatür akciğer dokusunun maruz kaldığı yapısal ve inflamatuvar hasara bağlı olarak, BPD başta olmak üzere uzun dönemli kronik akciğer hastalıklarının gelişme riski anlamlı şekilde artmaktadır.

Pulmoner hemorajinin etyopatogenezinde, özellikle prematüre yenidoğanlarda sık görülen PDA varlığında gelişen sol-sağ şantın, pulmoner kapiller yatakta basınç artışına yol açarak hemorajik pulmoner ödemi tetikleyebileceği yatmaktadır. Öte yandan, RDS yönetiminde yaygın olarak kullanılan ekzojen surfaktan tedavisi, genellikle endotrakeal entübasyon gerektirdiğinden, bu süreçte uygulanan pozitif basınçlı ventilasyonun barotravma yoluyla akciğer parankiminde yapısal hasarı artırabileceği bildirilmektedir. Etyopatogenezin bir parçası olarak surfaktan tedavisinin potansiyel rolü tartışmalı olmakla birlikte, klinik uygulamalarda pulmoner hemoraji gelişen olgularda bozulmuş alveolar gaz değişiminin düzeltilmesi amacıyla tedavi edici amaçla surfaktan uygulanması yapılabilmektedir(29).

Radyolojik olarak akut pulmoner hemoraji, tipik olarak yeni gelişen alveoler opasiteler ile karakterize edilmekte olup, bu bulgu özellikle yoğun hemorajik infiltrasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak mevcut literatürde, pulmoner hemorajinin radyografik bulgularının zaman içerisindeki evrimi ile uzun dönemli yapısal ve fonksiyonel akciğer sonuçlarına ilişkin veriler sınırlıdır. Pulmoner hemoraji geçiren prematüre bebekler, sıklıkla uzun süreli ve yoğun mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duymakta, bu da immatür akciğer dokusunda ventilatör ilişkili barotravma, inflamasyon ve fibrotik değişiklikler gibi ciddi ve kalıcı hasarların gelişimine zemin hazırlamaktadır(29).

2.7.3. Pulmoner Hava Kaçağı Sendromları

Pnömotoraks, pnömomediastinum ve pulmoner interstisyel amfizem sağlıklı yenidoğanlarda yaklaşık %1–2 oranında görülmektedir. Bu durumun altında yatan mekanizma, doğumdan sonra ilk nefesle birlikte oluşan yüksek negatif intratorasik basıncın alveoler epitel bütünlüğünü bozarak alveol dışı yumuşak doku veya potansiyel boşluklara hava geçişine yol açmasıdır.

Hava kaçağı sendromları, altta yatan akciğer hastalığı bulunan yenidoğanlarda daha sık ve daha ağır seyretmektedir. Bu gruptaki bebeklerde akciğer kompliyansının

düşüklüğü nedeniyle etkili ventilasyon için yüksek hava yolu basınçlarına ihtiyaç duyulmakta, bu da alveollerde aşırı gerilmeye ve rüptüre neden olabilmektedir. Özellikle solunum sıkıntısı yaşayan veya MAS olan yenidoğanlar, hava hapsi ve artmış inspiratuar basınçlar nedeniyle hava kaçak sendromları açısından yüksek risk altındadır.

Respiratuar Distres Sendromu ile izlenen yenidoğanlarda, akciğerlerdeki yapısal olgunlaşmamışlık ve surfaktan eksikliği ve tedavide uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon nedeniyle pnömotoraks, pnömomediastinum ve pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçağı sendromları gelişebilir. Bu durumlar solunum yetmezliğini daha da kötüleştirebilir ve klinik prognozu olumsuz yönde etkileyebilir(30).

2.7.4. Patent Duktus Arteriozus

Fetal yaşamda sistemik ve pulmoner dolaşımı birbirine bağlayan duktus arteriozusun doğum sonrası kapanmamasıyla karakterize doğumsal bir kalp anomalisi olarak tanımlanır. Normalde duktus arteriozus doğumdan sonraki ilk saatlerde fonksiyonel, ilk günlerde ise anatomik olarak kapanır. Ancak prematüre yenidoğanlarda bu kapanma sıklıkla gecikir veya hiç gerçekleşmez. Açık kalan duktus sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma sol-sağ şant yoluyla aşırı kan geçişine neden olur ve bu durum pulmoner hiperperfüzyon, sol kalp hacim yükü artışı ve interstisyel-akciğer ödemi gibi hemodinamik değişikliklere neden olur.

Klinik olarak PDA; taşipne, kardiyak yetmezlik bulguları, karakteristik sistolik üfürüm, geniş nabız basıncı ve hipotansiyon gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA (hsPDA) varlığı, özellikle prematüre bebeklerde RDS ve BPD gibi morbidite riskini artıran komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle hsPDA'nın erken dönemde tanınması ve gerekli görüldüğünde uygun medikal ya da cerrahi tedavi ile kapatılması, neonatal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır(31).

Patent duktus arteriozuslu prematüre bebeklerde tedavi yaklaşımı olarak konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavi düşünülebilir. Bu yaklaşımlardan hangisinin daha iyi bir yaklaşım olduğu tartışılmakla birlikte, ciddi hemodinamik bozukluğa yol açan PDA'larda medikal tedavi uygun bir tedavi yaklaşımıdır. PDA'nın medikal tedavisinde indometasin ve ibuprofen eşit etkilidir,

yan etkisi daha az olduğundan ibuprofen ilk tercihtir. İbuprofenin etkin olmadığı veya kontrendike olduğu hastalarda parasetamol tedavisi alternatif olarak kullanılabilir. Medikal tedavinin kontrendike olduğu veya yanıt vermediği durumlarda hemodinamik bozukluğa yol açan PDA varlığında cerrahi ligasyon uygulanır(32,33).

2.7.5. İntraventriküler Kanama

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500 gram) yenidoğanlarda sık görülen, germinal matriks kökenli bir serebral kanamadır. Serebral vasküler yapıların immatüritesi nedeniyle hipoksiye duyarlı ve fragil olan germinal matriks damar ağı; damar çevresi destek dokusunun yetersizliği ve serebral otonöregülasyon mekanizmalarının gelişmemiş olması sonucunda özellikle kan basıncı, kan hacmi ve serebral perfüzyon basıncındaki ani değişimlere karşı savunmasızdır ve bu da preterm bebeklerde İVK'ya yatkınlık oluşturmaktadır(34).

Intraventriküler Kanama gelişiminde; sistemik hipotansiyon, hipoksi, hiperkarbi, hsPDA varlığı, asfiksi, ani kan basıncı değişimleri ve mekanik ventilasyon uygulamaları gibi birçok faktör rol oynar. Bu nedenle RDS tanılı preterm bebekler, İVK için ayrıca yüksek risk altındadır(35).

Intraventriküler kanama insidansı, kız cinsiyet ve antenatal steroid uygulaması ile azalırken; koryoamniyonit, perinatal asfiksi, neonatal sepsis ve varlığında artmaktadır(34). Kanamaların yaklaşık %90'ı yaşamın ilk 72-96 saati içinde ortaya çıkmakta, geri kalan %10'u ise ilk hafta içinde gelişmektedir. Tanı, transfontanel ultrasonografi (TFUS) ile konulmaktadır(35).

Klinik tablo; çoğu olguda asemptomatik seyrederken, bazı hastalarda hematokrit düşüşü tek belirti olabilir. Yavaş ilerleyen formda hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma, anormal göz hareketleri; hızlı ilerleyen formda ise koma, deserebrasyon postürü, konvülsiyon, solunum bozuklukları, fontanel gerginliği, bradikardi ve metabolik bozukluklar ve ani gelişen şiddetli anemi izlenebilir(36). Yüksek dereceli kanamalar ve periventriküler kistik lezyonlar kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir(35).

2.7.6. Prematüre Retinopatisi

Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity= ROP), özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre yenidoğanlarda görülen retinal damarların anormal

vaskülarizasyonu ile karakterize bir hastalıktır. ROP'un patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, retina vaskülarizasyonunun henüz tamamlanmadığı bir dönemde serbest oksijen radikalleri, hipoksi, hiperoksi, hiperkarbi, sepsis ve inflamatuvar durumlara maruziyetin vasküler proliferatif yanıtı tetiklediği düşünülmektedir(37).

Matür doğan bebeklerde retinal damar gelişimi doğumdan önce büyük ölçüde tamamlandığı için ROP riski minimaldir. Buna karşın, RDS'li prematüre bebeklerde uzun süreli oksijen desteği, ROP gelişimi açısından en belirgin risk faktörlerinden biridir(38). Özellikle 1500 gramın altında doğan ve 32 haftadan küçük olan bebeklerde ROP körlüğün en sık nedenlerinden biridir(39).

Tarama önerileri doğrultusunda; doğum ağırlığı ≤ 1500 g veya gestasyonel yaşı ≤ 32 hafta olan bebeklerde postmenstrüel 31. hafta veya doğum sonrası 4. haftada (hangisi daha geç ise) ilk oftalmolojik muayene yapılmalıdır. İlk muayene normal olsa bile, retinal vaskülarizasyon tamamlanana kadar 1-2 haftada bir takip edilmelidir(37). Uluslararası Sınıflandırmaya göre ROP; hastalığın zonu, evresi, plus hastalık varlığı ve saat yönünde yerleşimi temel alınarak sınıflandırılır. En sık kullanılan sistem, evreye dayalı sınıflamadır, evre 3 ve plus hastalık varlığında tedavi 72 saat içinde planlanmalıdır(40).

Tedavi seçenekleri, önleyici yaklaşımların yanı sıra; proliferatif hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi ve anti-VEGF (anti vasküler endotelial büyüme faktörü) ajanları gibi uygulamaları içerir. İlerlemiş olgulara cerrahi müdahale uygulanır(41).

2.7.7. Diğer Komplikasyonlar

Nekrotizan Enterokolit (NEK) prematüre bebeklerde görülen ciddi bir gastrointestinal komplikasyondur. RDS'li bebeklerde hipoksi ve dolaşım bozuklukları nedeniyle NEK riski artar. İnvaziv prosedürler ve uzun süreli hastane yatışları nedeniyle sepsis riski artmaktadır. Sepsis mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkiler(26).

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmeler, antenatal ve postnatal bakımın iyileştirilmesi, antenatal kortikosteroid kullanımı, erken ve etkin surfaktan tedavisi ile invaziv olmayan ventilasyon stratejilerinin

yaygınlaşması sonucunda giderek daha düşük gestasyon haftasındaki bebeklerin sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Özellikle <28 gestasyon haftasındaki prematürelerde mortalite oranlarında anlamlı azalma bildirilmesine rağmen, bu bebeklerde hem majör (serebral palsy, ağır nörolojik sekeller) hem de minör (motor, bilişsel veya davranışsal gelişimsel gerilikler) nörogelişimsel bozuklukların insidansı yüksek seyretmektedir. Bu nedenle günümüzde yalnızca sağkalım oranlarını artırmak değil, morbiditesiz sağkalımı yükseltmek temel hedef haline gelmiştir. Antenatal kortikosteroid uygulaması, fetal akciğer matürasyonunu hızlandırarak respiratuvar distres sendromu ve intraventriküler kanama riskini azaltmakta, böylece hem erken dönemde hem de uzun vadede nörogelişimsel prognozu olumlu yönde etkilemektedir. (42,43). Ancak aşırı prematüre bebeklerin yönetiminde, sağkalım ve yaşam kalitesi dengesinin gözetilmesi, uzun dönem morbiditeleri azaltacak multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi kritik önem taşımaktadır.

2.8. Respiratuvar Distres Sendromunun Tedavisi

2.8.1. Respiratuvar Distres Sendromundan Korunma

Respiratuvar Distres Sendromundan korunmanın temel basamağı, öncelikle preterm doğumların önlenmesidir. Preterm doğum, RDS başta olmak üzere pek çok neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle gebeliklerin yakından ve düzenli olarak izlenmesi, riskli gebeliklerin erken saptanması ve doğru bir şekilde yönetilmesi büyük önem taşır(1).

Preterm doğumların önlenmesi için etkili bir prenatal bakım programı uygulanmalı hem obstetrik hem de neonatal açıdan riskli durumlar multidisipliner yaklaşımla ele alınmalıdır. Bu bağlamda, obstetrisyen, perinatolog ve pediatristlerden oluşan perinatoloji ekiplerinin koordineli çalışması önerilmektedir(44). Risk altındaki gebeliklerin 3. basamak sağlık kuruluşlarında izlenmesi hem anne hem de bebek sağlığı açısından koruyucu bir stratejidir(1).

2.8.1.1. Doğum Yeri Kararı ve Sevki

Respiratuar Distres Sendromu riski taşıyan prematüre bebeklerin doğumu mümkünse ileri düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) bulunan ve doğum sonrası gereken müdahaleleri (örneğin: non-invaziv ventilasyon, endotrakeal entübasyon, surfaktan uygulaması, invaziv mekanik ventilasyon) sağlayabilecek merkezlerde gerçekleştirilmelidir(45). Bunun karşılanamadığı her durumda, gebenin ve fetusun şartları uygun ise in-utero (maternal) nakli düşünülmelidir(46).

Acil koşullarda ve doğumun kaçınılmaz olduğu durumlarda ise yenidoğanın ilk stabilizasyonu uygun şekilde yapılmalı, sonrasında bakımının devam ettirilebileceği daha donanımlı bir merkeze nakli planlanmalı ve gerçekleştirilmelidir. Bu süreçte, 112 Komuta Kontrol Merkezi ile iletişim kurularak yenidoğan transport küvözü içinde, solunum desteği devam ettirilerek ve mümkünse deneyimli bir hekim refakati ile nakil sağlanmalıdır(46).

2.8.1.2. Doğumun Geciktirilmesi

Doğumun geciktirilmesi için kullanılan ajanların temel amacı, doğumu en az 48 saat erteleyerek, fetüse antenatal kortikosteroidlerin etkisini göstermesi için gerekli zamanı sağlamaktır(47). Erken doğum eylemini durdurmak, antenatal steroidin (ANS) uygulanması ve nakil için zaman kazanmak amacıyla gebeye endikasyonlar dahilinde tokolitik ajanlar ve EMR varsa antibiyotik başlanabilir(48).

2.8.1.3. Antenatal Kortikosteroid Kullanımı

Antenatal steroidlerin (ANS), RDS riskini azalttığı ilk olarak 1972 yılında Liggins ve Howie tarafından ortaya konmuştur. Bu bulgular doğrultusunda, 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri NIH tarafından oluşturulan bir konsensus paneli, bazı istisnai durumlar dışında ANS tedavisinin prematüre doğum riski taşıyan tüm gebelerde uygulanmasını önermiştir(19). ANS uygulaması RDS insidansını anlamlı düzeyde azaltmaktadır. ANS etkinliğini değerlendiren, 21 çalışmayı ve 4083 yenidoğanı kapsayan bir metaanalizde RDS insidansında azalma gözlenmiştir; ayrıca 13 çalışmada, 3627 fetus ve yenidoğanı içeren metaanalizlerde fetal ve neonatal mortalitede düşüş saptanmıştır(49).

ANS kullanımı fetal ve neonatal mortalite ve RDS insidansında azalma yanı sıra, İVK ve NEK gelişme riski, mekanik MV gereksinimi ve yaşamın ilk 48 saatinde sepsis görülme oranını da azaltmaktadır(1).

Doğum öncesi kortikosteroidler 23-34 GH olan ve sonraki 7 gün içinde olabilecek erken doğumlar için önerilir(49). Ancak uzun dönem gelişimsel sonuçlara ilişkin veri eksikliği nedeniyle 34. GH'dan sonra ANS kullanımının etkinliği ve yararı halen tartışmalıdır(50). ANS tedavisinin en yüksek etkinliğinin, uygulamanın başlangıcından itibaren 24 saat ile 7. gün arasındaki dönemde ortaya çıktığı bildirilmektedir; özellikle doğumdan en az 24 saat önce uygulandığında etkinliği maksimum düzeye ulaşmaktadır. Tedavi kürünün tamamlanamama olasılığı bulunsa dahi maternal kontrendikasyon yoksa ve doğum henüz kaçınılmaz değilse ANS tedavisine başlanması önerilmektedir(1).

Önerilen ANS tedavi protokolleri, öncelikli olarak 24 saat arayla uygulanan 12 mg intramüsküler betametazon (toplam iki doz) şeklindedir; yok ise 12 saat arayla uygulanan 6 mg intramüsküler deksametazon (toplam dört doz) önerilmektedir. Tek kürlük uygulamanın, anne açısından ve kısa dönemde fetal açıdan anlamlı bir yan etkiye yol açmadığı gösterilmiştir(1).

Roberts, Dalziel ve ark. tarafından 2006 yılında gerçekleştirilen ve 21 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, ANS kullanımının maternal mortalite, koryoamniyonit veya puerperal sepsis riskini artırmadığı bildirilmiştir. Ayrıca tedavinin, neonatal mortalitede %31, RDS insidansında %34, İVK oranında %46 ve NEK sıklığında %54 oranında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır(19).

Antenatal kortikosteroidlerin etkinliğinin uygulamadan sonraki bir haftalık sürenin ardından azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, haftalık aralıklarla tekrarlanan dozların etkinliğini değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yürütülmüştür, ancak tekrarlayan dozların RDS insidansı ve şiddeti üzerinde yalnızca sınırlı düzeyde iyileşme sağladığı, buna karşın daha düşük doğum ağırlığı ve baş çevresi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Bu nedenle rutin olarak tekrarlayan dozların uygulanması önerilmemektedir. Daha sonra yayımlanan geniş ölçekli randomize bir çalışmada ise, ikinci bir kurtarıcı kür uygulamasının RDS riskini azaltmada faydalı olabileceği belirtilmiş ve RDS'nin oluşturabileceği kısa vadeli risklerin, olası uzun

vadeli yan etkilerden daha fazla olduğu düşünöldüğü durumlarda ikinci bir kür uygulanmasının uygun olabileceği ifade edilmiştir(51). Sonuç olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); erken doğum tehdidi, kürün uygulamasından 1-2 hafta sonra, ancak gebeliğin 34. haftasından önce tekrarlar ise ikinci bir kür veya tek doz kurtarıcı steroid uygulamasını önermektedir(1).

2.8.2. Doğum Odası Stabilizasyonu

Yüksek riskli prematüre bir yenidoğanın resüsitasyonu, birden fazla ekip üyesinin aktif katılımını gerektiren karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle, doğum öncesinde ekip lideri tarafından görev dağılımı net bir şekilde yapılmalı ve resüsitasyonun koordineli bir biçimde yürütölmesi sağlanmalıdır. Ayrıca, resüsitasyonda görev alacak sağlık personelinin güncel Neonatal Resüsitasyon Programı (NRP) sertifikasına sahip olması gerekmektedir. Doğum öncesinde gebeliğe ilişkin ayrıntılı bilgi edinilmeli ve olası riskler önceden tanımlanarak uygun hazırlık yapılmalıdır(1). Doğum odasında, radyan ısıtıcı, oksijen ve hava karıştırıcısı, pozitif basınçlı ventilasyon uygulamaya uygun cihazlar ile yenidoğanın durumunun izlenebilmesi için nabız oksimetresi hazır bulundurulmalıdır.

2.8.2.1. Asfiksini önlenmesi

Asfiksini önlenmesi, RDS insidansı ve şiddetinin azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir; çünkü asfiksi hipoksemi ve asidoz gelişimine yol açarak surfaktan sentezini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca, kapiller damarlardan alveollere sıvı geçişi de surfaktan fonksiyonunu bozabilmektedir. Perinatal asfiksi; intrauterin dönemde, doğum eylemi sırasında, doğum esnasında veya erken postnatal dönemde gelişebilir. Bu nedenle bebeğin yaşam şansının bulunduğu durumlarda veya doğum sırasında makat gelişi söz konusuysa ve fetal distres bulguları mevcutsa, sezaryenle doğum düşünölmelidir. Prematüre bebeklerin yönetiminde deneyimli bir merkeze maternal transferin güvenli bir şekilde sağlanması, neonatal sonuçların iyileşmesi ile ilişkilidir(19).

2.8.2.2. Kord Klempleme Zamanı

Plasental transfüzyon, özellikle RDS açısından risk taşıyan prematüre yenidoğanlarda resüsitasyonun ilk basamağını oluşturur. Geç kord klemplenmesinin klinik etkilerini değerlendiren on çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, geç klemplemenin daha yüksek hematokrit düzeylerine, kan transfüzyonu ihtiyacı ve İVK insidansında anlamlı azalma sağladığı yolunda olumlu sonuçlar gösterilmiştir(52). Bu nedenle klinik koşullar elverdiğinde, bebek en az 30 saniye (mümkünse 120 saniyeye kadar) anne seviyesinde veya altında tutularak plasentofetal transfüzyona izin verilmesi önerilmektedir(53).

ILCOR 2015 kılavuzunda ve 2025 güncel önerilerinde, canlandırma gereksinimi olmayan tüm term ve preterm yenidoğanlarda en az 60 saniyelik ertelenmiş göbek kordonu klemplemesi önerilmektedir. Bu uygulamanın özellikle mortalite oranlarının azaltılması ve hematolojik parametrelerin iyileştirilmesi açısından anlamlı yarar sağladığı belirtilmektedir. Ayrıca ≥ 28 haftalık preterm bebeklerde, ertelenmiş klemplemenin mümkün olmadığı durumlarda intakt göbek kordonu sıkılması plasental transfüzyonu artırarak yararlı bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık canlandırma gereksinimi olan olgularda resüsitasyonun gecikmemesi için kordonun mümkünse 30 saniyenin içinde kordonun klemplenmesi önerilmektedir(54).

2.8.2.3. Hipotermi ve Hipertermiden Koruma

Prematüre yenidoğanlarda hipotermi, artmış morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Doğum sonrası erken dönemde vücut ısısının düşmesi; artan metabolik ihtiyaçlar doğrultusunda oksijen tüketimini yükseltir, kardiyorespiratuar stabilitenin sağlanmasını zorlaştırır ve resüsitasyonun etkinliğini azaltır. Ayrıca koagülasyon bozukluklarına zemin hazırlayarak İVK gibi komplikasyonların riskini artırır; metabolik asidoz gelişimini kolaylaştırır ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçişi geciktirebilir.

Doğum salonu sıcaklığı, mümkünse en az 26°C olacak şekilde ayarlanmalı ve tüm işlemler radyant ısıtıcı altında yapılmalıdır. Ayrıca, ısı kaybını önlemek amacıyla doğum öncesinde radyan ısıtıcı ve transport küvözünün en az 15-20 dakika öncesinden çalıştırılarak hedef sıcaklığa ulaşması sağlanmalıdır(1).

30 hafta altında doğan prematüre bebeklerde doğum sonrası termal kayıpları en aza indirmek için özel önlemler alınmalıdır. Bu bebekler doğumdan hemen sonra kurulanmadan, polietilen plastik torba veya örtülere yerleştirilerek ısı kaybı önlenmeli; başlarına ısı izolasyonu sağlayacak şekilde bir şapka giydirilmeli ve radyan ısıtıcı altına veya önceden ısıtılmış bir küvöz içerisine alınmalıdır. İşlem sırasında kullanılan solunum gazlarının uygun şekilde ısıtılması ve nemlendirilmesi, konvektif ve evaporatif ısı kayıplarını azaltarak termal stabilitenin sağlanmasına katkı sağlar.

Radyan ısıtıcı altında izlenen bebeklerde, termoregülasyonu optimize etmek ve aşırı ısınmayı önlemek amacıyla doğumdan sonraki ilk 10 dakika içerisinde servo-kontrollü moda geçilmesi önerilmektedir. Bu uygulamalar, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipotermiye bağlı gelişebilecek metabolik ve hemodinamik komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynamaktadır.

Yenidoğan bebeklerin üniteye nakilleri transport küvözü ile ısı kontrolü uygulanarak yapılmalıdır(55).

2.8.2.4. Oksijenizasyon ve Non-invaziv Solunum Desteği

Prematüre yenidoğanın kardiyorespiratuar stabilitesinin değerlendirilmesinde, sağ el bileğine yerleştirilen preduktal nabız oksimetresi kritik öneme sahiptir. Bu yöntemle hem preduktal SpO₂ hem de kalp tepe atım hızı eş zamanlı olarak izlenebilir. Otuz beş hafta altında doğan preterm bebeklerde, doğum sonrası ilk dakikalarda %21-30 oranında başlanan oksijen desteği genellikle yeterli olmakta ve hedeflenen geçiş satürasyon aralıklarına ulaşılabilir. Ancak canlandırma sırasında kullanılan oksijen, bir hava-oksijen karıştırıcısı kullanılarak verilmelidir. Bu uygulama hem hiperoksi hem de hipoksiden kaynaklanan oksidatif stresin önlenmesine yardımcı olur(56).

Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması, yenidoğanlarda RDS tedavisinde devrim niteliğinde bir yaklaşımdır. Gregory ve arkadaşları, 1971 yılında RDS tanılı yenidoğanlarda CPAP (Continuous positive airway pressure) uygulamasını ilk kez tanımlamışlar; bu yöntemi öncelikle endotrakeal tüp aracılığıyla uygulayarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) artırmak ve alveoler kollapsı önlemek amacıyla kullanmışlardır(57). Daha sonra yapılan gözlemsel çalışmalar bu yaklaşımın klinik yararını desteklemiştir. Avery ve arkadaşları 1987 yılında, erken dönemde nazal CPAP

uygulayan merkezlerde RDS'ye bağılı olarak gelişen BPD insidansının anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir(55).

CPAP uygulamasının temel hedefleri, ekspirasyon sonunda alveoler kollapsı önlemek, solunum iş yükünü azaltmak ve ventilasyon-perfüzyon uyumunu optimize etmektir. Doğum odasında erken dönemde başlatılan CPAP, özellikle prematüre bebeklerde FRC oluşturulmasına katkı sağlarken, toraks duvarının stabilizasyonunu destekler ve hava yolu direncini azaltır. Ek olarak, doğum anında akciğerlerin yeterli şekilde ekspansiyona uğraması pulmoner vasküler rezistansı düşürerek pulmoner kan akımını artırmaktadır. Spontan solunumu mevcut olan ileri derecede prematüre yenidoğanların önemli bir bölümünde doğum sonrası dönemde nazal prong ya da yüz maskesi aracılığıyla uygulanan en az 5 cm H₂O düzeyinde CPAP, ek oksijen ihtiyacı olmaksızın fizyolojik saturasyon geçişini desteklemektedir(1).

Doğum salonunda profilaktik olarak uygulanan nazal CPAP, RDS gelişme riski yüksek olan bebeklerde ekzojen surfaktan ihtiyacını azaltmakta ve entübasyon gereksinimini ortadan kaldırabilmektedir. Bu da mekanik ventilasyondan kaçınılması, alveoler hasarın en aza indirilmesine katkı sağlayarak BPD gelişme riskini azaltabilir(19).

Nazal CPAP uygulaması sırasında, spontan solunumu sürdürebilen preterm bebeklerde pozitif basınçlı ventilasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Pozitif basınç uygulaması, yalnızca apne veya bradikardi gibi klinik indikasyonlar varlığında tercih edilmelidir. Özellikle immatür akciğer dokusu hem yüksek hem de düşük tidal volümlere karşı son derece duyarlıdır. Bu nedenle ventilasyon desteği gerektiğinde, hedeflenen tidal volüm aralığında kontrollü ve dikkatli bir ventilasyon stratejisi uygulanmalıdır. Uygunsuz ventilasyon, alveoler hasara yol açarak BPD gelişme riskini artırabilir(1).

T-parça kullanımı, doğum sonrası dönemde prematüre bebeklere güvenli ve kontrollü CPAP uygulanmasını mümkün kılmakta ve solunum desteği ihtiyacı olan yenidoğanlarda etkin bir başlangıç tedavisi sağlamaktadır. Bu cihaz, istenilen PEEP (pozitif end-ekspiratuar basınç) ve PIP (peak inspiratuar basınç) değerlerinin hassas şekilde ayarlanmasına olanak tanıyarak hem pozitif basınç sağlar hem de CPAP'ın fizyolojik sınırlarda uygulanmasına yardımcı olur. Bu özellikleri sayesinde T-parça

kullanımı resüsitasyon ve erken solunum yönetimi sırasında manuel balonlara göre daha stabil basınç sağlaması açısından avantajlıdır(58).

2.8.3. Surfaktan Tedavisi

Surfaktanla ilgili ilk düşünceler, 1959 yılında Avery ve Mead'ın RDS'li prematürelerin akciğerlerinde yüzey aktif maddelerinin eksik olduğunu bildirmeleriyle başlamıştır(59). 1972'de Enhorning ve arkadaşları tarafından RDS'deki esas sorunun surfaktan eksikliği olduğu gösterilmiş ve doğal surfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır(60). Ülkemizde surfaktan 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve MAS tedavisinde uygulanmaktadır(61).

Eksojen surfaktan tedavisinin RDS'li prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, RDS şiddetinin, mortalite, BPD gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditelerin ve hava kaçağı riskinin azaldığı gösterilmiştir.

On üç randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir metaanalize göre; hayvan kökenli surfaktan tedavisi tek başına CPAP Tedavisine göre pnömotoraks riskini %58, pulmoner interstisyel amfizem riskini %55, mortaliteyi %32 azaltmakta, BPD veya ilk 28 günde ölüm oranını belirgin azaltmaktadır(62).

Surfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği 30 hafta altı veya doğum ağırlığı <1250 gr prematürelerde belirgindir(1).

2.8.3.1. Surfaktan Preparatları

Surfaktan preparatları, kökenlerine göre temel olarak doğal ve sentetik olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Doğal surfaktanlar, genellikle sığır veya domuz akciğer dokularından elde edilen ekstraktlara dayanmaktadır. Sentetik surfaktanların ilk jenerasyonları yalnızca fosfolipitlerden oluşurken, yeni nesil sentetik preparatlar rekombinant surfaktan proteinleri (özellikle SP-B ve SP-C) ya da bunların sentetik peptid analoglarını da içermektedir. SP-B ve SP-C proteinlerini birlikte içeren yeni jenerasyon sentetik surfaktanlar üzerine yürütülen çalışmalar devam etmektedir. Bu kapsamda geliştirilen CHF5633 adlı ajan ile yapılan ilk klinik çalışmada, ilacın iyi tolere edildiği, RDS tedavisinde etkin olduğu ve sağlanan solunumsal iyileşmenin

doza bağımlı olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu grubun etkinliğine ilişkin kanıta dayalı bir yorum yapılabilmesi için daha geniş örneklemlili, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Genel olarak hem doğal hem de sentetik surfaktan preparatlarının RDS tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda, doğal surfaktanların klinik etkinliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu nedenle güncel klinik uygulamalarda doğal surfaktan preparatlarının tercih edildiği bildirilmektedir. Türkiye’de en sık kullanımda olan iki farklı doğal surfaktan preparatı bulunmaktadır: Beractant, Poractant (63–65).

Dünya genelinde en yaygın şekilde kullanılan iki surfaktan preparatı Poractant alfa ve Beractantdır. Malloy ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 200 mg/kg poractant uygulanan grupta beractant uygulanan gruba göre ilk 48 saat içinde daha düşük FiO₂ gereksinimi ve daha düşük PDA insidansı bildirilmiştir(66).

Benzer şekilde Ramanathan ve ark. tarafından yürütülen başka bir karşılaştırmalı çalışmada, başlangıç dozu olarak 200 mg/kg poractant uygulamasının, surfaktan tekrar dozu ihtiyacını anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur(67). Poractant’ın 200 mg/kg başlangıç dozu ile kullanıldığı grupta, 35 haftanın altındaki prematüre yenidoğanlarda, beractant’a kıyasla oksijen gereksiniminde daha fazla azalma gözlenmiştir. 32 haftanın altındaki bebeklerde ise, poractant’ın 100 mg/kg ve beractant ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir mortalite azalması rapor edilmiştir. Bununla birlikte, Gharehbaghi ve ark., 32 haftanın altında doğan prematüre bebeklerde yaptıkları poractant ve beractant karşılaştırmasında, poractant ile daha kısa entübasyon süreleri dışında, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır(68). 529 yenidoğanı kapsayan beş randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, kurtarma tedavisi olarak 200 mg/kg poractant uygulamasının, 100 mg/kg beractant uygulamasına kıyasla; mortalite, tekrar doz gereksinimi, mekanik ventilasyon süresi ve oksijen tedavisi süresi açısından anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak eşit doz kullanımı ile yapılan karşılaştırmalarda, özellikle mortalite yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Düzeltilmiş 36. gebelik haftasında oksijen kullanım oranı açısından ise, poractant (tüm dozlar için) ve beractant preparatları arasında fark bulunmamıştır(69).

Dizdar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Poractant alfa (200 mg/kg) ile Beractant (100 mg/kg) uygulamaları karşılaştırılmıştır. Poractant grubunda,

tedavi sonrası oksijen gereksiniminin, tekrar doz kullanım oranının anlamlı düzeyde daha düşük; ayrıca ilk üç gün içinde ekstübasyon oranının ve BPD olmaksızın yaşam oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(70). Bununla birlikte, çalışmanın dikkat çekici bir bulgusu olarak, ilk 14 gün içinde yeniden entübasyon oranı, toplam mekanik ventilasyon süresi, her türlü solunum desteği süresi, hastanede yatış süresi, ilk ağızdan beslenmeye başlama zamanı, tam oral beslenmeye geçiş zamanı, hemodinamik destek gereksinimi ve yenidoğan mortalitesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2.8.3.2. Sürfaktan Dozu ve Uygulaması

Poractant alfa'nın 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulanması, hem aynı preparatın 100 mg/kg dozuna, hem de 100 mg/kg beractant kullanımına kıyasla daha düşük mortalite oranlarıyla ilişkilidir(65).

Stabil olmayan yenidoğanlarda pozisyon değişikliği, klinik durumu olumsuz yönde etkileyebileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Sürfaktan uygulamasının etkinliğini artırmaya yönelik olarak belirli bir vücut pozisyonunun üstünlüğüne dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Üç farklı vücut pozisyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, uygulama etkinliği ve yan etki profili açısından pozisyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(71).

Sürfaktan uygulamasını takiben hastanın klinik durumu elverdiği sürece, ilk 1-6 saat içerisinde trakeal aspirasyondan kaçınılması önerilmektedir. Bu yaklaşım, surfaktanın hava yollarında optimal dağılımını sürdürmek ve etkinliğini artırmak amacıyla benimsenmektedir.

Hastanın tedaviye yanıtı; FiO₂ ihtiyacında azalma, solunum iş yükünde azalma, pulmoner mekaniklerde düzelme, solunum destek tedavisinde (PIP, PEEP, MAP) azalma, kan gazında ve radyolojik (akciğer direkt grafisi, ultrasonografi) düzelme ile değerlendirilir(1).

Sürfaktan uygulaması aseptik tekniklere özen gösterilerek gerçekleştirilmelidir. Sürfaktan uygulaması klasik olarak entübasyon sonrasında, surfaktanın bir sonda aracılığıyla trakeanın alt kısmına veya karinanın hemen üst segmentine bolus ya da infüzyon şeklinde verilmesini içermektedir. Ayrıca bu

uygulama Trach-care MAC gibi özel olarak tasarlanmış adaptör sistemleri aracılığıyla da gerçekleştirilebilmektedir. Bu konuya ilişkin olarak Zola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bolus ve infüzyon yöntemleriyle surfaktan uygulanan iki grup arasında, 72. saatte ölçülen FiO₂, MAP, a/APO₂ gibi solunumsal parametreler ile hava kaçağı sendromları, interstisyel akciğer amfizemi ve yenidoğan mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(72).

Çift lümenli endotrakeal tüpler aracılığıyla yapılan surfaktan uygulamalarında, uygulama sırasında hipoksi epizotlarının sıklığında azalma, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonundaki düşüşlerin ise daha hafif düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemle surfaktan uygulanan grupta, toplamda daha az oksijen desteği ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Ancak, uzun dönem klinik sonuçlar açısından çift lümenli uygulama ile standart yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(73).

LISA (Less Invasive Surfactant Administration) ince bir kateter aracılığıyla surfaktanın bebeğin spontan solunumu devam ederken non-invaziv ventilasyon desteği altında verilmesini sağlayan bir tekniktir. Bu yöntem mekanik ventilasyon gereksinimini azaltmayı hedefler(74). INSURE (Intubate-SURfactant-Extubate) ise kısa süreli entübasyon ile surfaktan uygulanıp hemen ardından ekstübasyonun gerçekleştirildiği bir tekniktir. Klasik entübasyona kıyasla daha az süre mekanik ventilasyon gerektirmesi ile avantaj sağlamaktadır(75).

205 preterm bebekte LISA ve 178 preterm bebekte INSURE yönteminin uygulandığı karşılaştırmalı bir analizde; LISA grubunda ilk 72 saat içinde mekanik ventilasyon gereksinimi ve orta-ağır BPD insidansı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %26,8 vs. %42,1 ve %12,2 vs. %21,9)(75). Ayrıca LISA uygulaması, postmenstrüel yaş 36. haftada BPD gelişme olasılığını anlamlı biçimde azaltmıştır(76).

Türkiye’de LISA/MIST uygulama sıklığını değerlendiren bir çalışmada, Türk Neonatoloji Derneği’nin e-posta listesi aracılığıyla 173 YYBÜ’nde görev yapan 350 neonatoloji uzmanına çevrimiçi anket uygulanmıştır. Yanıt veren 87 ünitenin (%50,2) %81,6’sında LISA/MIST yönteminin kullanıldığı bildirilmiştir. Bu ünitelerin %26,4’ünde düzenli, %40,2’sinde ara sıra, %13,8’inde nadiren ve %1,1’inde yalnızca klinik çalışmalar kapsamında uygulama yapılırken, %18,4’ünde hiç uygulanmadığı belirtilmiştir. Çalışma LISA/MIST yönteminin Türkiye’de

Avrupa'nın birçok bölgesinde olduğu gibi yaygın biçimde uygulandığını, ancak bu durumun Amerika Birleşik Devletleri'nden farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur(77).

Respiratuar distres sendromu klinik bulguları gerilemeyen ve FiO_2 ihtiyacı $\geq$ % 40 düzeyinde seyreden yenidoğanlarda, tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyaç duyulabilmektedir. Çoklu doz uygulamalarının tek uygulama ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, pnömotoraks insidansının ve yenidoğan mortalitesinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir(78). Yaşamın ilk 72 saati içerisinde dirençli veya yineleyen oksijen ve ventilatör desteği ihtiyacı gösteren tüm RDS'li yenidoğanlarda, surfaktan tedavisinin tekrarlanması önerilmektedir. Tekrarlanan doz uygulanan olgularda, özellikle ilk hafta içerisinde oksijen ve ventilatör gereksiniminde anlamlı azalma gözlenmekte olup, ayrıca bu bebeklerde 28. günde ve 1 yaşta mortalite oranlarının daha düşük olduğu da bildirilmiştir(79). 2023 Avrupa Konsensus Bildirisi'ne göre, RDS tanısı almış yenidoğanlarda devam eden oksijen ihtiyacı ve/veya mekanik ventilasyon desteği gereksiniminin sürmesi durumunda ikinci ve hatta üçüncü doz surfaktan uygulamasının gerekli olabileceği belirtilmiştir(80). Mevcut ticari surfaktan preparatlarının doz tekrarı aralıkları ve önerilen maksimum tekrar sayıları birbirinden farklılık göstermektedir. Bu nedenle, ilk kullanılan surfaktan preparatının tipi dikkate alınarak hem tekrar uygulama zamanı hem de maksimum doz sayısı klinik karara göre bireyselleştirilmelidir(1).

2.8.3.3. Surfaktan Uygulama Zamanı

Profilaktik surfaktan uygulaması bazı olgularda gereksiz entübasyon ve gereksiz surfaktan kullanımına yol açabilmektedir. Günümüzde, antenatal kortikosteroid uygulamalarının yaygınlaşması, doğum sonrası ilk müdahalelerde profilaktik CPAP ile stabilizasyonun benimsenmesi ve RDS bulguları olan yenidoğanlarda erken dönemde kurtarıcı surfaktan tedavisinin öncelik kazanması ile profilaktik surfaktan uygulamasının gerekliliği büyük ölçüde azalmış ve klinik uygulama olarak da giderek terkedilmiştir(81).

Respiratuar distres sendromu tedavisinde kurtarıcı amaçla uygulanan ekzojen surfaktanın zamanlaması, klinik sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Erken dönemde uygulanan surfaktan tedavisinin pnömotoraks, akciğer interstisyel amfizemi,

yenidoğan mortalitesi ve BPD insidansını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, uygulama zamanlamasının; pulmoner hemoraji, PDA, ROP, NEK ve İVK gibi komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir(82).

Sandri ve arkadaşları tarafından yürütülen ve 2010 yılında yayımlanan CURPAP çalışmasında, 25 hafta-28+6 gün gestasyon yaşları arasında doğan ve doğum odasında entübasyon gereksinimi göstermeyen 208 prematüre yenidoğan, randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba doğumdan sonraki ilk 30 dakika içinde nCPAP uygulanırken, diğer gruba ise koruyucu surfaktan tedavisi uygulanmıştır. Koruyucu surfaktan grubundaki bebekler entübe edilerek 200 mg/kg dozunda poractant alfa verilmiş ve ardından mümkün olan en kısa sürede yeniden burundan CPAP tedavisine geçilmiştir. Çalışmada spontan solunumunu sürdürebilen bu olgularda ilk 5 gün içinde mekanik ventilasyon gereksinimi, 28. günde ve düzeltilmiş 36. gestasyon haftasında prematürelğe bağlı hastalıklar ve mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Elde edilen bu bulgular, doğum odasında nazal CPAP başlatılmasının ve yalnızca RDS bulguları geliştiğinde surfaktan uygulanmasının güvenli ve etkili bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir(83).

RDS bulguları gelişen ve surfaktan tedavisi gereksinimi ortaya çıkan prematüre bebeklerde tedavinin mümkün olan en erken dönemde, ideal olarak doğumdan sonraki ilk 1-2 saat içinde uygulanması akciğer koruyucu yaklaşım açısından güncel önerilen stratejidir(82). Surfaktan tedavisine başlama açısından eşik bir FiO_2 değeri belirlenmesinde literatürde fikir birliği bulunmamaktadır. Bu belirsizlikte; çalışmalara dahil edilen hasta gruplarının heterojen yapısı, kullanılan farklı surfaktan preparatları ve dozları gibi etkenler rol oynamaktadır. RDS bulguları olan bebeklerde FiO_2 gereksiniminin $> \%30$ olması hastalığın şiddetini ve NIV başarısızlığını öngörmede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. $FiO_2 > \%30$ eşığının surfaktan tedavisine başlama kriteri olarak kullanılması yönündeki önceki öneriler, erken postnatal dönemdeki oksijen gereksinimlerine göre CPAP başarısızlık oranlarına ilişkin gözlemlere dayanmaktadır ve daha yeni verilerle de desteklenmektedir. Bu çalışmalarda yaşamın ikinci saatindeki FiO_2 değeri, daha sonraki CPAP başarısızlığını (oksijen gereksinimi $\%50-60$ olarak tanımlanmıştır) öngörmede kullanılmıştır. Daha yakın tarihte yapılan benzer bir çalışmada ise CPAP başarısızlığı $\%30$ oksijen

gereksinimi olarak tanımlanmış ve en uygun öngörünün, yaşamın ikinci saatinde FiO_2 'nin %23 gibi daha düşük bir değeri ile elde edildiği bildirilmiştir. RDS'nin genellikle yaşamın ilk günlerinde ilerleyici seyretmesi, surfaktan uygulaması için FiO_2 kesme değerinin yaşa özgü olması gerekliliğini desteklemektedir. Ayrıca erken nazal ventilasyon kullanımı ve ortalama hava yolu basıncının artırılmasının surfaktan eksikliği olan bebeklerde bile FiO_2 gereksinimini azaltma olasılığının yüksek olduğu bilgisi, optimal FiO_2 eşik değeri konusundaki tartışmayı sürdürmektedir(80). Bununla birlikte Türkiye'deki klinik uygulamalarda FiO_2 ihtiyacının $\geq$ %40 olduğu durumlarda surfaktan tedavisinin başlanması önerilmektedir(1).

Respiratuar distres sendromu klinik belirtileri gösteren ve NIV destek tedavisi uygulanan olgularda ortalama hava yolu basıncı (MAP, PEEP) >7 cm H_2O seviyesine ulaşıldığında, surfaktan tedavisinin uygulanması düşünülmelidir(1).

Transport edilecek yenidoğanlarda surfaktan tedavisinin transport öncesinde uygulanması güvenli bulunmuştur. Bu yaklaşımın, hastalık ve ölüm oranlarında artışa neden olmadığı, aksine transport sırasında daha düşük oksijen gereksinimi ile izlem sürecinde MV gün sayısında azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, stabil olmayan ancak entübasyonu planlanan bebeklerde, uygun koşullar sağlandığında transport öncesi surfaktan uygulaması klinik olarak yararlı bir strateji olarak değerlendirilmektedir(79)(84).

2.8.3.4. Surfaktan Tedavisinde Yetersiz Yanıt

Surfaktan tedavisi birçok prematüre yenidoğanda RDS kliniğinde belirgin iyileşme sağlasa da bazı olgularda yetersiz tedavi yanıtı ya da erken dönemde klinik alevlenme gözlenebilmektedir. Surfaktana zayıf yanıt veren bu hasta grubunda; doğumda mevcut enfeksiyon, ciddi koryoamniyonit öyküsü, konjenital pnömoni ve doğum asfiksisi gibi risk faktörlerinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca erken dönemde gelişen solunum yetersizliği durumlarında; yetersiz yapısal akciğer olgunluğu, PDA, oksijen toksisitesi ve barotravma gibi faktörler de tabloya eşlik edebilmektedir. Bu koşullar altında, enflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi, henüz gelişimini tamamlamamış hava yolları ile alveolo-kapiller bariyerin yapısal hasarına yol açabilmekte; bunun sonucunda hava boşluklarına sızan plazma proteinleri, surfaktan sistemini işlevsiz hâle getirerek biyofiziksel aktivitesini bozmaktadır(85).

2.8.3.5. Surfaktan Uygulamasının Komplikasyonları

Surfaktan uygulaması sırasında ve sonrasında yakın izlem gereklidir. Bu süreçte gelişebilecek komplikasyonlar arasında uygulama esnasında bradikardi, hipoksemi ve endotrakeal tüpte obstrüksiyon sayılabilir. Surfaktan eksikliği bulunan ve tedavi uygulanmış yenidoğanlarda alveolar gaz değişiminde ani iyileşmeye bağlı olarak statik pulmoner kompliyansa belirgin artışlar meydana gelebilmektedir. Surfaktan tedavisi sonrasında pulmoner hemoraji insidansında artış bildirilmiş olmakla birlikte bu duruma bağlı mortalite oranlarında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ayrıca apne, desatürasyon, taşikardi, surfaktan reflüsü, volüt travma, hiperventilasyon, surfaktanın yalnızca tek akciğere ulaşması gibi komplikasyonlar ile PDA tedavisi gereksiniminde artış gözlenebilmektedir(72,79,82,85).

2.8.4. Oksijen ve Ventilasyon Desteği

Güncel kanıtlara göre prematüre bebeklerde hedef oksijen satürasyon aralığının %90-94 arasında tutulması önerilmektedir. Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM) kapsamında yapılan metaanalizde düşük hedef satürasyon aralığında (%85–89) izlenen prematüre bebeklerde mortalite riskinin anlamlı şekilde arttığını ortaya koymuştur. Buna karşın, 18-24. ayda değerlendirilen nörogelişimsel sonuçlar açısından düşük ve yüksek hedef satürasyon grupları (%91–95) arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Düşük hedef satürasyon grubunda oksidatif hasarla ilişkili olduğu düşünülen BPD ve ROP gibi görme bozukluklarının sıklığında azalma gözlenmemiş olup, aksine cerrahi tedavi gerektiren NEK ve mortalite oranlarında artış bildirilmiştir. Beş çalışmanın dahil edildiği bu metaanalizde düşük hedef satürasyon aralığı ölüm veya ciddi nörogelişimsel bozukluk (major engellilik, körlük dahil) bileşik sonucunu ve tek başına major engellilik oranlarını artırmamış; ancak mortalite riskinde anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiştir(86,87).

Prematüre hastalarda postnatal dönemde oksijen satürasyonundaki ani dalgalanmaların önlenmesi de büyük önem taşımaktadır. Özellikle surfaktan tedavisini takiben gelişebilecek hiperoksi durumlarında, FiO₂ hızlı şekilde azaltılarak aşırı oksijen maruziyeti engellenmelidir. Oksijen satürasyonunu önerilen hedef aralıkta (%90-94) tutmak, prematüre bebeklerin hem hipoksiye hem de hiperoksiye bağlı organ hasarlarından korunmasında kritik bir rol oynamaktadır(1).

2.8.4.1. Non İnvaziv Solunum Desteği

Solunum sıkıntısı yaşayan yenidoğanlarda invaziv ventilasyon gereksinimini azaltmak amacıyla çeşitli non-invaziv solunum destek yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nCPAP), aralıklı pozitif basınçlı nazal ventilasyon (NIPPV), ısıtılmış ve nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanül (HHHFNC) ve nazal yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (nHFOV) yer almaktadır(1).

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, spontan soluyan yenidoğanlarda inspiryum ve ekspiryum fazlarında sürekli olarak pozitif hava yolu basıncı uygulayan bir non-invaziv ventilasyon yöntemidir. İspiryum sırasında sağlanan pozitif basınç solunum iş yükünü azaltarak solunumu desteklerken; ekspiryum fazındaki basınç FRC artmasını ve korunmasını sağlayarak hava yolu ve alveollerin kollapsını engeller ve atelektazi gelişimini önler. nCPAP uygulaması ile akciğerin etkili yüzey alanı genişlemekte, alveollerin açık kalması sayesinde endojen surfaktan korunmakta, buna bağlı olarak ventilasyon-perfüzyon dengesizliği azalmakta ve oksijenizasyon parametreleri iyileşmektedir. Bu nedenlerle RDS riski olan prematüre bebeklere doğumdan itibaren nCPAP başlanmalıdır(1).

Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinde başlangıç pozitif hava yolu basıncı genellikle en az 5 cm H₂O olarak önerilmektedir. Tedavi süresince uygulanacak basınç düzeyi; hastanın klinik durumu, arter kan gazı değerleri ve hedeflenen oksijen satürasyon aralığı göz önünde bulundurularak dinamik biçimde ayarlanmalıdır. Yapılan çalışmalar yüksek başlangıç basınçlarının alveoler rekrütmanı artırarak surfaktan eksikliğine bağlı ventilasyon bozukluklarını sınırlayabileceğini ve böylece surfaktan tedavisine duyulan ihtiyacı azaltabileceğini göstermektedir(1).

Nazal sürekli pozitif hava yolu uygulamasında kullanılan cihaz türü tedavi etkinliği açısından belirleyici bir fark oluşturmamaktadır. Ancak uygulamanın gerçekleştirildiği ara yüz seçimi CPAP başarısını doğrudan etkileyebilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım pratiğinde en sık tercih edilen ara yüzlerden biri olan kısa binazal pronglar, çalışmaların çoğunda diğer ara yüzlerle kıyasla daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, güncel literatürde yayınlanan bazı çalışmalarda nazal maskenin, binazal pronglarla benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu,

dolayısıyla alternatif bir ara yüz olarak güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir(88),(89).

Non-invaziv bir yöntem olmasına rağmen nCPAP tedavisinin de gereksiz yere ve uzun süreli kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir. CPAP tedavisinin sonlandırılması sürecinde basıncın kademeli olarak azaltılması önerilir. 2017 yılında gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada, 26-32 GH'da doğan prematüre bebeklerde CPAP basıncının her 8 saatte bir 1 cm H₂O azaltılarak 3 cm H₂O'ya düşürülmesiyle uygulanan kademeli weaning yönteminin CPAP'nin aniden kesilmesine göre ilk denemede başarılı olma oranını anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır(90).

Nazal intermitan pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) nazal pronglar aracılığıyla konvansiyonel mekanik ventilatörler kullanılarak invaziv ventilasyonda uygulanan tepe basınçların non-invaziv yolla iletilmesini sağlayan bir ventilasyon yöntemidir. NIPPV uygulamaları senkronize ya da asenkronize biçimde gerçekleştirilebilir. Literatürde NIPPV'nin diğer non-invaziv ventilasyon yöntemlerine üstün olduğunu bildiren çalışmaların büyük çoğunluğunda senkronizasyon sağlanan protokoller kullanılmıştır. 2023 yılında güncellenen bir Cochrane metaanalizi, RDS'nin başlangıç tedavisinde NIPPV'nin CPAP ile karşılaştırıldığında entübasyon ihtiyacını ve solunum yetmezliği gelişme oranını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Ek olarak ekstübasyon sonrası uygulanan NIPPV'nin, CPAP'e kıyasla ekstübasyon başarısızlık oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir(91,92).

Isıtılmış ve nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanül, prematüre bebeklerde giderek artan sıklıkta kullanılan bir NIV yöntemidir. Uygulama kolaylığı bebekler tarafından daha iyi tolere edilmesi ve ara yüz kaynaklı komplikasyonların görece daha az olması nedeniyle klinik kullanımda yaygınlık kazanmıştır. Cochrane meta-analizinde HHHFNC'nin diğer non-invaziv yöntemlerle karşılaştırıldığında etkinlik, BPD ve mortalite oranları açısından benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Özellikle ekstübasyon sonrası kullanıldığında HHHFNC'nin CPAP ile karşılaştırıldığında daha düşük nazal travma ve daha az pnömotoraks oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte yüksek hasta sayısına sahip retrospektif bir çalışmada, aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) prematüre bebeklerde HHHFNC kullanımının, artmış BPD

veya ölüm riski ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca, ≥ 28 hafta gestasyon yaşına sahip RDS'li bebeklerde primer non-invaziv tedavi olarak kullanılan HHHFNC'nin CPAP'e kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek tedavi başarısızlığı riski taşıdığı da ortaya konmuştur. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunun ekstübasyon sonrası dönem ve görece büyük prematüre bebekler üzerinde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle, aşırı prematüre (<28 hafta) bebeklerde HHHFNC uygulamasının güvenilirliği ve etkinliği konusunda ileri düzeyde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(93–95).

İnvaziv mekanik ventilasyon sırasında HFOV ile karbondioksit eliminasyonunun etkin biçimde sağlanabiliyor olması, bu ventilasyon modunun non-invaziv yöntem olarak da uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir ve nazal HFOV uygulamaları son yıllarda neonatal yoğun bakım alanında ilgi çekmektedir. Gözlemsel vaka serileri ve in vitro deneysel modeller, nHFOV'un non-invaziv ventilasyon yöntemi olarak potansiyel başarı sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Ancak bu yöntemin etki mekanizması, klinik etkinliği ve özellikle prematüre popülasyondaki güvenilirliği henüz net olarak ortaya konmamıştır. Mevcut literatürün büyük kısmı sınırlı sayıda hasta içeren gözlemsel çalışmalara dayandığından, nHFOV'un rutinde kullanımını destekleyecek yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(96),(97).

2.8.4.2. İnvaziv Solunum Desteği

Respiratuar distres sendromu tanısı alan prematüre bebeklerde NIV yöntemlerinin kullanımı artmış olsa da özellikle aşırı prematüre bebeklerde NIV başarısızlık oranları hâlâ yüksektir. 2023 yılında İspanya'da gerçekleştirilen çok merkezli, prospektif bir çalışmada, <32 hafta gestasyonel yaşa sahip 173 prematüre bebekte NIV başarısızlık oranı %15,6 olarak bildirilmiştir. Bu oran, daha önceki çalışmalarda bildirilen %20-34 aralığındaki başarısızlık oranlarına kıyasla daha düşük olsa da özellikle daha düşük gestasyonel yaşa sahip bebeklerde başarısızlık oranlarının daha yüksek olduğu da vurgulanmıştır(98). Bu nedenle özellikle aşırı prematüre bebeklerin izlemde yüksek olasılıkla entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır.

Non-invaziv ventilasyon tedavisine rağmen respiratuar asidoz (örneğin arteriyel pH <7,20 ve PaCO₂ > 60-65 mmHg), oksijen tedavisine karşın devam eden hipoksemi (PaO₂ <50 mmHg) ya da tekrarlayan apne atakları gibi durumlarda entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği ortaya çıkmaktadır(1). Bu klinik tablolarda solunum yetmezliğini tolere etmek yerine zamanında entübasyon ile uygun ventilasyon sağlamak hipoksemi ve hiperkapniye bağlı sekellerin önlenmesi açısından önem taşır. İdeal ventilasyon stratejisi; akciğer dokusunda hasar oluşturmada, optimal gaz değişimini sağlayan ve bebeğin fizyolojik ihtiyaçlarına uyumlu bir yaklaşımdır. Bununla birlikte invaziv mekanik ventilasyonun potansiyel komplikasyonları da göz önünde bulundurularak, MV tedavisi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalı ve hastanın yeniden non-invaziv desteğe geçişi sağlanmalıdır(1).

Yenidoğanlarda mekanik ventilasyon uygulamalarında tidal volüm hedefli senkronize ventilasyon (volume-targeted ventilation, VTV), son yıllarda giderek daha fazla önerilen bir strateji haline gelmiştir. Literatürde yer alan çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve metaanaliz, VTV'nin geleneksel basınç kontrollü ventilasyon yöntemlerine kıyasla ventilasyon süresini anlamlı düzeyde kısalttığını; pnömotoraks, hipokarbi, ağır İVK, BPD ve mortalite oranlarını azalttığı ortaya konmuştur. Bu olumlu sonuçlara dayanarak, VTV özellikle prematüre bebeklerde akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi olarak öncelikli şekilde tercih edilmelidir(99,100). Hastalarda önerilen başlangıç tidal volümü 4-6 ml/kg dır.

Akciğerlerin havalandırılması için gereken basınçların konvansiyonel mekanik ventilasyon (KMV) ile tolere edilemeyecek kadar yüksek olduğu durumlarda, kurtarma amaçlı olarak HFOV tercih edilebilmektedir. HFOV, düşük tidal volümlerle ve yüksek frekanslarla gaz değişimini sağlayarak barotravma ve volütravma riskini azaltmayı amaçlayan bir stratejidir. Prematüre bebeklerde pulmoner disfonksiyon varlığında, elektif HFOV ve KMV yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, HFOV ile tedavi edilen grupta BPD insidansında tutarlı olmayan düzeyde bir azalma rapor edilmiştir. Bununla birlikte, HFOV grubunda hava kaçağı sendromları açısından artmış risk bildirilmiştir(1,101). Öte yandan, RDS'nin primer tedavisinde HFOV uygulanan prematüre bebeklerin uzun dönem izlemine değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada, hastaların 11-14 yaşlarındaki değerlendirmelerinde küçük hava

yolu fonksiyonlarının KMV alanlara kıyasla daha iyi olduğu gözlenmiş, ancak nörogelişimsel sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(1,101,102). Sonuç olarak HFOV özellikle konvansiyonel mekanik ventilasyonun yetersiz kaldığı durumlarda alternatif bir ventilasyon stratejisi olarak değerlendirilebilir(1).

Mekanik ventilasyon süresince hem hiperkapniden hem de hipokapniden kaçınılmalıdır; zira her iki gaz değişim bozukluğu da BPD, PVL ve İVK insidansında artışla ilişkilendirilmiştir(1). Bu nedenle PaCO₂ düzeylerinin sürekli ve non-invaziv biçimde izlenmesine imkân tanıyan monitörizasyon sistemlerinin kullanımı kuvvetle önerilmektedir.

Spontan solunum eforu saptanan olgularda, yeterli gaz değişimi sağlanır sağlanmaz mekanik ventilasyondan ayırma (weaning) protokolü gecikmeksizin başlatılmalıdır. Akciğer kompliyansındaki artışa paralel olarak gereksinim duyulan PIP azalacağından, tidal volüm hedefli ventilasyon modlarında ayırma süreci kendiliğinden başlamış olur. Konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulamasında ortalama havayolu basıncının (MAP) 7-8 cm H₂O, yüksek frekanslı osilasyon ventilasyonunda ise 8-9 cm H₂O düzeyine düşmesi ekstübasyon için uygun eşik olarak değerlendirilir. SUPPORT çalışmasının ileri analizleri, yüksek arteriyel PaCO₂ değerlerinin mortalite, İVK, BPD insidansı ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(103).

PHLBI randomize kontrollü çalışması, yaşamın ilk 24 saatinde entübasyon gerektiren ve en az 14 gün mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan, gestasyon yaşı <29 hafta ve doğum ağırlığı <1000 g olan prematüre bebeklerde iki farklı PaCO₂ hedefini karşılaştırmıştır. Yüksek PaCO₂ hedeflemesinin BPD insidansını azaltmadığı; mortalite, intraventriküler kanama ve prematüre retinopatisi oranlarında da gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmanın uzun dönem izlemi de nörogelişimsel sonuçlar açısından iki hedef strateji arasında fark saptamamıştır(104,105). Kısa dönem olumsuz etkilerden kaçınmak amacıyla PaCO₂'nin 45–60 mmHg aralığında tutulması önerilir.

Mekanik ventilatörde iki haftadan uzun süre kalan ve BPD riski yüksek olan olgularda, PDA, sepsis, pnömoni ve yapısal anomaliler gibi ek patolojiler dışlandıktan

sonra ekstübasyonu kolaylaştırmak üzere kısa süreli, düşük doz deksametazon tedavisi düşünülebilir(106).

2.8.5. Diğer Medikal ve Destekleyici Tedaviler

2.8.5.1. Enfeksiyon Kontrolü

Respiratuar distres sendromu olan olgularda alınan kültürler sonuçlanıp sepsis dışlanıncaya kadar profilaktik antibiyoterapi başlanabilir. İlk tercih penisilin ya da ampisilinin bir aminoglikozid ile kombine edildiği rejimlerdir. Sepsis olasılığı düşük kabul edilen yenidoğanlarda ise gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Antibiyoterapi başlanan bebeklerde sepsis tanısı ekarte edilir edilmez, antimikrobiyal ajanlar ivedilikle kesilmelidir(107). Literatürde invaziv mantar enfeksiyonu sıklığının %5'in üzerinde olduğu ünitelerde flukonazol veya nistatin içeren profilaktik antifungal tedavi protokollerinin kullanımının etkin olduğu gösterilmiştir(108).

2.8.5.2. Kafein Desteği

Prematüre apne tedavisinde kafeinin; ekstübasyon başarısızlığını azaltması, BPD insidansını düşürmesi, PDA tedavisine duyulan gereksinimi azaltması ve 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağ kalımı artırması gibi yararları gösterilmiştir. Ancak beş yaşındaki takiplerde bu faydaya ilişkin anlamlılık kaybolmaktadır. Kafein tedavisine erken başlanmasının geç başlanmaya kıyasla BPD sıklığını azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Doğrudan kanıt sınırlı olsa da güvenlik profili ve ek olumlu etkileri göz önüne alındığında, <1250 g doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde MV gereksinimini azaltmak amacıyla kafein tedavisinin rutin kullanımı önerilir. Önerilen kafein sitrat protokolü 20 mg/kg yükleme dozunu takiben 5-10 mg/kg/gün idame dozudur. Ekstübasyon başarısını arttırmak üzere dozun iki katına çıkarılabileceği bildirilmiş olmakla birlikte bu yaklaşım taşikardi insidansında artış ile ilişkilidir(109–111).

2.8.5.3. İnhaler Desteği

Prematüre bebeklerde sağkalımı artırmak ve morbiditeyi azaltmak amacıyla surfaktan tedavisine ek olarak inflamasyonu baskılamak için inhale budesonid

kullanımı gündeme gelmiştir. Literatürde İran’da yürütülen ve 134 prematüre bebeği içeren çalışmada, surfaktan ile kombine budesonid uygulaması yalnızca surfaktanla karşılaştırıldığında toplam BPD ve mortalite açısından anlamlı fark göstermemiş; ancak <30 gebelik haftası alt grubunda mortalite sayısının surfaktan + budesonid lehine daha düşük olduğu bildirilmiştir. İkincil sonuçlarda (pulmoner hemoraji, ikinci doz surfaktan gereksinimi, oksijen indeksi, kan basıncı) kısmi yararlar rapor edilmiştir(112). 2025 yılında yayımlanan bir başka çalışmada ise pulmoner surfaktanların budesonid ile intratrakeal uygulanması BPD, mortalite ve PDA insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir. ROP, NEK, İVK ve sepsis prevalansları müdahale grubunda daha düşük olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular budesonid ve surfaktanın birlikte kullanımının BPD ve mortaliteyi önlemede ve bazı ikincil sonuçları azaltmada potansiyel etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir(113). Bununla birlikte surfaktan ile kombine intratrakeal budesonid uygulamasının inflamasyonu ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltma potansiyeli umut verici görünse de bulguların genellenebilirliği ve güvenlik profilinin netleştirilmesi için daha fazla, iyi tasarlanmış çalışmaya ihtiyaç vardır(114).

2.8.5.4. Vücut Isısı, Sıvı ve Beslenme Desteği

Prematüre yenidoğanların vücut sıcaklığının 36,5-37,5 °C aralığında korunması esastır. Gestasyon yaşı <30 GH olan bebeklerde termoregülasyonu desteklemek amacıyla plastik veya poliüretan torbalar kullanılabilir. Deri sıcaklığını 36,5 °C düzeyinde sabit tutacak servo-kontrollü kuvözlerin kullanılması neonatal mortaliteyi azaltmaktadır. Başlangıç döneminde kuvöz içi nem %60-90 düzeyinde ayarlanabilir(115).

Nemlendirilmiş kuvöz ortamında izlenen prematüre yenidoğanlarda intravenöz sıvı tedavisine çoğunlukla 70-80 mL/kg/gün düzeyinde başlanması yeterli kabul edilir. Ancak GH son derece düşük olan bazı olgularda başlangıçta bu miktarın üzerine çıkılması gerekebilir. Günlük sıvı gereksinimi, serum elektrolit değerleri ile vücut ağırlığındaki değişimler temel alınarak her bebek için bireysel olarak düzenlenmelidir. Yaşamın ilk günlerinde sodyum kısıtlaması yapılmalı; diürez başladıktan sonra sıvı dengesi ve elektrolit düzeyleri yakından izlenerek sodyum desteğine geçilmelidir.

Büyüme geriliğini önlemek amacıyla yaşamın ilk gününden itibaren parenteral beslenme başlatılmalıdır. Aminoasit solüsyonu 3 g/kg/gün dozundan başlanmalı ve tolere edildiği ölçüde kısa sürede 4 g/kg/gün'e yükseltilmelidir. Lipid emülsiyonları 1 g/kg/gün'den başlanarak 3 g/kg/gün düzeyine kadar kademeli olarak artırılabilir. Tüm prematüre yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra minimal enteral beslenmenin (MEN) başlatılması önerilir. Prematüreler için en uygun besin kaynağı bebeklerin kendi anne sütüdür; hemodinamik olarak stabil olgularda anne sütüne 0,5-1 mL/öğün dozunda başlanabilir. İzleyen günlerde klinik duruma bağlı olarak enteral hacim 20-30 mL/kg/gün oranında artırılabilir(116).

2.8.5.5. Diğer Destekler

Prematürelerin hemoglobin düzeyleri belirli limitler içinde tutulmalıdır. Solunum desteği alan yenidoğanlar için bu limitler ilk haftada 11,5 g/dl, ikinci haftada 10,5 g/dl, üçüncü haftada 9,5 g/dl ve sonrasında da 8,5 g/dl üzerinde olmalıdır. Solunum desteği minimal olan veya solunum desteğine ihtiyaç olmayan olgularda bu değerlerin 1,5 g/dl altı hemoglobin değerleri transfüzyon sınırı olarak düşünülebilir(117).

Respiratuar distres sendromu yönetiminde analjezi ve sedasyon gereksinimi göz ardı edilmemelidir; ancak mekanik ventilasyon altında hemodinamik olarak stabil yenidoğanlarda rutin sedatif uygulamasına gerek yoktur. Prematüre hastalarda olabildiğince invaziv girişimlerin sayısı azaltılmalı, onaylanmış neonatal ağrı ölçekleri ile düzenli değerlendirmeler yapılmalı ve gerektiğinde emzik, sükroz solüsyonları veya anne kucağı gibi farmakolojik olmayan yöntemlerden yararlanılmalıdır. Çok ağrılı işlemler söz konusu olduğunda ise parasetamol ya da analjeziklerin kısa süreli, hedefe yönelik kullanımı düşünülebilir(118).

2.9. Non-İnvaziv Ventilasyon Başarısızlığı

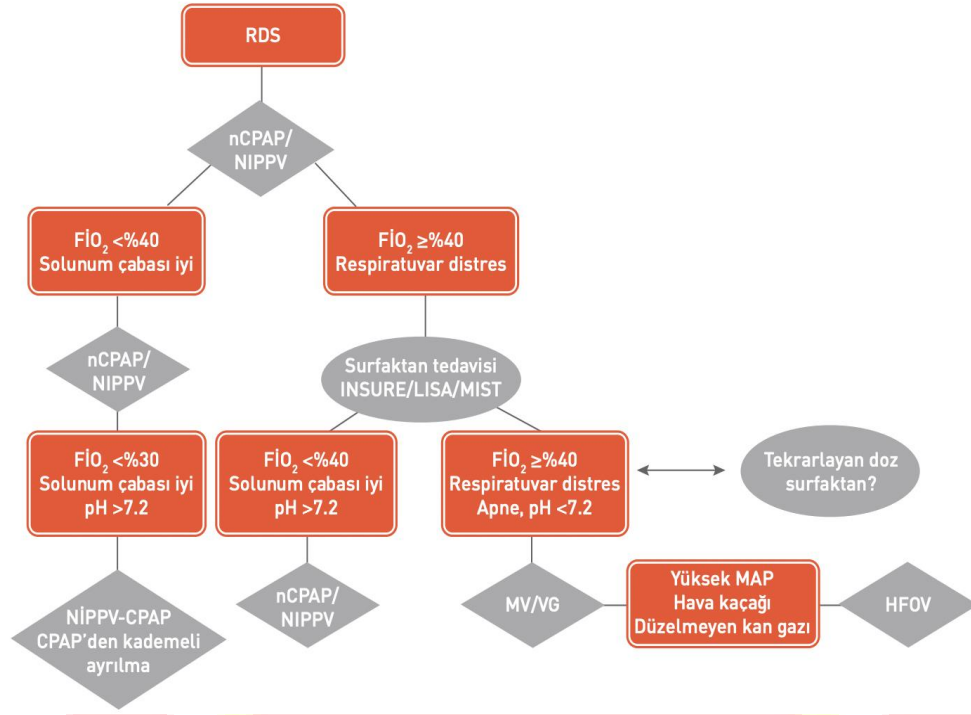
Surfaktan uygulaması sonrası non invaziv ventilasyon ve oksijen tedavisine rağmen; respiratuar asidoz (arteryel pH <7,2 ve PaCO₂ >60-65 mmHg), devam eden hipoksemi (PaO₂<50 mmHg) ve tekrarlayan apne geliştiğinde entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon endikasyonu doğar(1). Bu parametrelerin düzenli izlenmesi, NIV

başarısızlığını erken öngörerek zamanında entübasyon ve surfaktan stratejisi belirlemede klinisyene yarar sağlar.

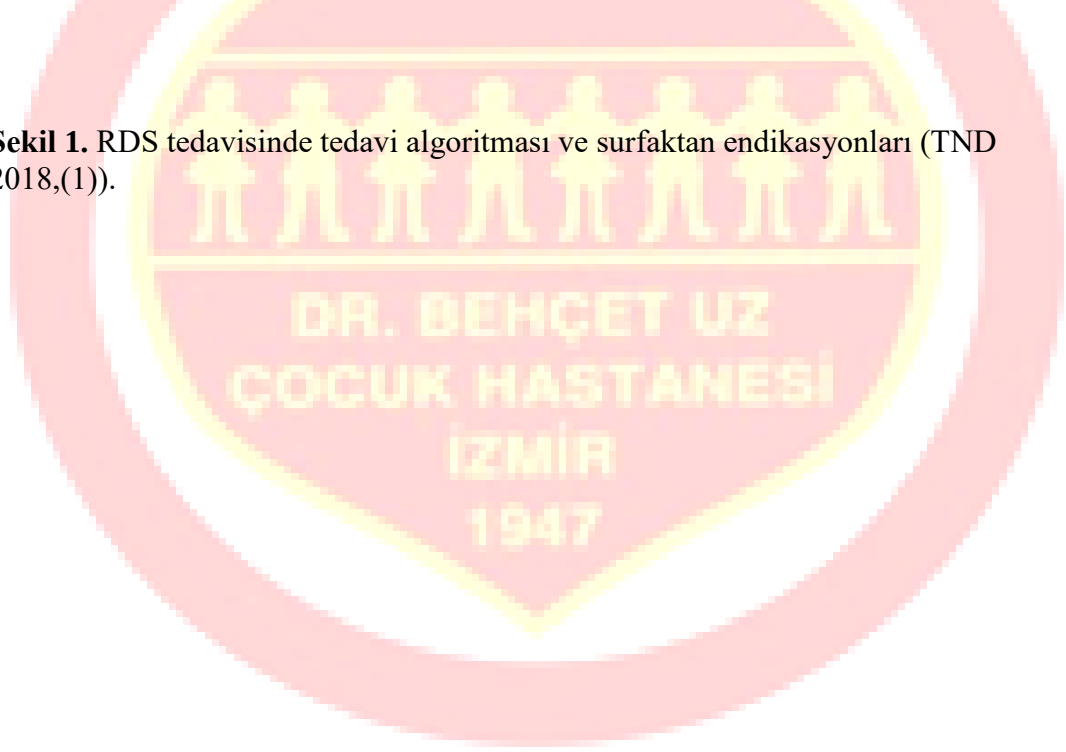
Tek merkezli, ardışık takip çalışmasında, <32 gebelik haftası ve <1500 g doğum ağırlığına sahip 85 prematüre bebekte RDS için başlangıç solunum desteği olarak senkronize nNIPPV uygulamasının başarısızlığını öngören faktörler araştırılmıştır. Çalışmada entübasyon endikasyonları olarak; $pH \leq 7,20$, $PaCO_2 \geq 65$ mmHg, $FiO_2 \geq 0,40$ olarak belirlenmiş olup ventilatör ayarları (PEEP 6-8 cmH₂O, PIP 15-25 cmH₂O, RR 30–40/dk) standartlaştırılmıştır (Şekil 1). Çalışmada olguların büyük çoğunluğunda, NIPPV başarısızlığına neden olarak progresif respiratuar yetmezlik saptanmıştır. NIPPV başarısız grupta; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, antenatal steroid kullanımı ve 5. dakika Apgar skoru anlamlı olarak daha düşük bulunurken, Downes skoru, RDS evresi, ventilatör basınçları (PIP, PEEP, MAP) ve FiO_2 gereksinimi daha yüksek saptanmıştır(119).

Başka bir tek merkezli, prospektif gözlemsel çalışmada ise prematüre bebeklerde RDS tedavisinde INSURE yönteminin başarısızlığını öngören klinik değişkenleri araştırılmıştır. Çalışma Mayıs 2015-Nisan 2016 yılları arasında yürütülmüş ve gestasyon yaşı <37 hafta olan, spontan solunumu olan ve ünite protokolüne göre surfaktan endikasyonu bulunan 63 yenidoğan dâhil edilmiştir. Tüm hastalar INSURE uygulanması sonrası nCPAP ile izleme alınmış olup, surfaktan sonrası ilk 72 saatte mekanik ventilasyon ihtiyacı olması veya desatürasyon ($SpO_2 < \%90$), tekrarlayan apne, $PaCO_2 > 60$ mmHg saptanması NIV’de başarısızlık olarak değerlendirilmiştir. Başarısızlık için saptanan ana risk faktörleri: Gestasyon yaşı <28 hafta, doğum ağırlığı <1000 g, umbilikal pH <7, düşük 5. dakika Apgar skoru ve neonatal anemi olarak bulunmuştur(120).

Bu bulgular BPD insidansı çok yüksek olan ve bu nedenle de invaziv ventilasyondan kaçınmak ve erken ekstübasyon için çeşitli yöntemler uygulanan aşırı prematüre bebeklerde NIV başarısızlık oranlarının hâlâ yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda NIV başarısızlığını öngörebilecek klinik parametrelerin belirlenmesine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.



Şekil 1. RDS tedavisinde tedavi algoritması ve surfaktan endikasyonları (TND 2018,(1)).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI

RDS, erken doğmuş bebeklerde gaz alışverişini bozan surfaktan eksikliğinin veya fonksiyon bozukluğunun neden olduğu akut solunum sıkıntısı olarak tanımlanır. Yenidoğan döneminde en sık görülen sorunlardan biridir ve prematüre bebeklerde en sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. RDS’de yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve solunum yetmezliği oluşur. RDS olan bebeklerde gözlenen başlıca komplikasyonlar İVK, PDA, ROP, BPD, nörogelişimsel gerilik ve ölümdür.

RDS’li hastalarda MV yaşam kurtarıcı olsa da MV kullanımı ile BPD ve nörogelişimsel sekeller arasında belirgin bir ilişki vardır. Özellikle de küçük prematüre bebeklerde, immatür akciğerlerin mekanik ventilasyon uygulamasında uzun süre yüksek basınç ve oksijene maruz kalması, BPD gelişimi için zemin hazırlamaktadır. Neonatolojideki yenilikler, teknolojik gelişmeler ve giderek artan deneyim sayesinde artık çok daha küçük prematüre bebekler hayatta kalmaktadır. Dolayısıyla olası morbiditeleri önlemeye yönelik olarak, MV süresini kısaltmaya veya mekanik ventilasyonu engellemeye yönelik girişimler giderek daha fazla gündeme gelmektedir. Ancak, surfaktan uygulaması sonrası bir grup hastada halen NIV başarısızlığı olması ve yeniden entübasyon ile MV gereksinimi de yaygın olarak gözlemlenmektedir(5). Surfaktan uygulanması sonrası NIV başarısızlığı riski yüksek olan yenidoğanların önceden tahmin edilerek, surfaktandan sonra INSURE uygulanmışsa ekstübe edilmemesi, LISA gibi yöntemlerin de seçilerek yapılması, bu bebeklerde reentübasyon ve buna bağlı gelişebilecek olan hava yolu yaralanmaları(6), kan basıncında dalgalanmalar ve bunun sonuçları ve ekstübasyon sonrası gelişebilen atelektazi(7) ile ilişkili olabilecek olumsuz sonuçları azaltarak bu bebeklerde morbidite ve mortalitede düşüş sağlayabilir.

Çalışmamızda RDS tanılı 34 GH ve altı prematüre bebeklerin surfaktan uygulanması sonrası ilk 72 saatte non-invaziv mekanik ventilasyon altında izlemleri değerlendirilmiş olup entübasyon ihtiyacı gelişen hastalar NIV başarısızlığı kabul edilmiş ve başarısızlığa etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

Hastaların 28 GH ve altında, 1000 gr ve altında olması NIV başarısızlığını arttırmaktadır.

3.3. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Araştırmamız retrospektif, tek merkezli, tanımlayıcı-kesitsel bir çalışmadır

3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Kesitsel tanımlayıcı olarak yapılan araştırmada INSURE yöntemi başarısı %75 alınarak güven aralığı %95, güç %80 olacak şekilde hesaplanmıştır. Yapılan hesaplama sonucunda örnek büyüklüğü 73 olarak bulunmuş olup olası yapılar göz önüne alınarak 85 hasta olarak planlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- S.B.Ü İzmir Tıp Fakültesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniğinde Ocak 2017- Haziran 2024 yılları arasında RDS tanısı ile yatırılan 34 GH ve altı bebekler arasında hastanemizde INSURE veya LISA yöntemi ile surfaktan tedavisi ardından ilk 24 saatte NIV’de izleme alınan hastalar

Dışlama kriterleri:

- Hastaneye yatış öncesi dış merkezde surfaktan uygulanmış olan hastalar
- Majör konjenital anomali, genetik sendromu olanlar
- Verilerine ulaşılamayan hastalar
- Surfaktan uygulanması sonrası 24 saatten daha uzun süre entübasyon ihtiyacı olan hastalar

3.5. ARAŞTIRMANIN UYGULAMA ŞEKLİ VE VERİ TOPLAMA ARACI

S.B.Ü. İzmir Tıp fakültesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ’de 2017-2024 yılları arasında yatarak tedavi edilen 864 hasta, ilgili ICD-10 kodları için hastane veri tabanı aramasıyla tanımlanmış ve sistem ve arşiv dosyaları incelenerek verilere ulaşılmıştır. Dahil edilme kriterlerine uygun ve arşiv dosyalarına erişilebilen toplam 84 hasta çalışmaya alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesi amacıyla, aşağıdaki veriler ‘Olgu Rapor Formu’ arayıcılığıyla (**Bkz. Ek-1**) kaydedilmiştir.

Çalışma hastalarında kaydedilen parametreler:

- Hastaların yıllara göre dağılımı
- Hasta özellikleri: gestasyon haftası (tekli ve <1000gr, 1000gr-1500gr,>1500gr olarak gruplandırılarak), doğum ağırlığı, baş çevresi, doğum boyu, cinsiyet, SGA olup olmaması, sevk edilen hastanenin il içi olup olmaması, sevk edilen hastanenin türü, sevk edilen hastanenin YDBÜ seviyesi.
- Ebeveynlere ait demografik özellikler: anne ve baba yaşı, anne parite sayısı, anne ve baba eğitim düzeyi (okuma yazma yok, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu, üniversite mezunu ve yüksek lisans mezunu olarak gruplandırıldı).
- Anneye ait obstetrik ve medikal özellikler: çoğul gebelik olup olmaması, annede ek hastalık varlığı (olan ek hastalıklar koryoamnionit/EMR, hipotroidi, preeklamsi, hipertansiyon, Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), Tip 2 DM, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği, servikal yetmezlik, serklaj, anemi, oligohidroamniyoz, gestasyonel DM, antenatal kanama/ablasyon, polihidroamniyoz, eklampsi, PPRM (Erken uzamış membran rüptürü), epilepsi, gebelikte Covid-19 geçirme, plasenta previa, gebelik kolestazı, ikizden ikize transfüzyon, miyom, koagülasyon bozukluğu, astım, hepatit B taşıyıcısı olma, trombositopeni, karaciğere kisti, kronik böbrek yetmezliği (KBY)/diyaliz gereksinimi), annenin kullandığı ilaçlar.
- Doğum Öncesi ve Sonrası Özellikleri: doğum şekli (Normal spontan vaginal yolla doğum (NSVY) ve C/S olarak gruplandırıldı), İVF (in vitro fertilizasyon) gebelik olup olmaması, antenatal takip olup olmaması, annede uzun yatış olup

olmaması, ANS uygulaması (uygulandı ise uygulanma süresi doğum öncesi <24 saat, 24 saat-7gün, >7 gün), doğumda resüsitasyon (PBV kendi şişen balon ile, T parça ile, hood ile oksijen desteği , entübasyon, göğüs kompresyonu, adrenalin ihtiyacı olması) varlığı, vücut sıcaklığı (hipotermi, normotermi), surfaktan uygulanma zamanı (mesai içi ya da mesai dışı).

- Hastalara ait klinik skorlar ve değerlendirmeler: SNAPPE-II skorları, APGAR 1.dk-5.dk skorları, surfaktan uygulanma saati (hemşire gözlemlerinden yapılan değerlendirmede hastanın doğum saatinden surfaktan uygulanma zamanına kadar geçen süre).
- Hastalara ait anomalilerin değerlendirilmesi: RDS'ye eşlik eden hastalık ve anomaliler.
- Hastaların respiratuar destek ve postnatal klinik özellikleri: NIV türü (CPAP, NIPPV), surfaktan uygulama yöntemi (INSURE ve LISA), ilk 3 günde eşlik eden hastalıklar ve klinik özellikler (İVK, hipotansiyon, hipoglisemi, PDA), PA-Akciğer grafisinde RDS evresi (evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 olarak), NIV ile izlemleri sırasında sedasyon ve analjezi varlığı.
- Hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı: Hb (g/dL), Htc (%), BKH, PNL (%), Lenfosit (%), Monosit (%), pH, pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), HCO₃ (mmol/L), Laktat (mmol/L), CRP (mg/dL).
- Hastaların surfaktan uygulaması öncesi NIV/MV'da izlemleri sırasında ihtiyaç duydukları Maksimum FiO₂, Maksimum PEEP ve başlangıç SpO₂ (MaksimumFiO₂ ihtiyacı %21-30, %31-40, %>40; Maksimum PEEP ≤ 6, 7-8cm H₂O); uygulama öncesi başlangıç SpO₂ <%92, %92-95,>%95).
- NIV izleminde ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi olan (NIV başarısızlığı) hastaların başarısızlık nedenleri FiO₂>%40, apne atağının olup olmaması, solunum eforunda artış olması ve CO₂ retansiyonu olmak üzere gruplandırıldı.

Tüm hastalara surfaktan olarak poraktant alfa (Curosurf 120 mg/1,5 mL-240 mg/3 mL flakon-Chiesi, USA), 200mg/kg ilk doz olarak uygulanmış olup surfaktan uygulanma saati kaydedilmiştir. Tüm hastaların hastanemiz YYBÜ'ye sevki 112 yenidoğan ambulansı ile gerçekleşmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde; ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin başarısız olan hastalarla başarılı olan hastalar arasındaki karşılaştırmalarda; normal dağılıma uyan verilerde Independent Samples t test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U test kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test/ Fisher's Exact test kullanıldı. Başarısızlığa etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı.

Değerlendirme formlarından elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

3.7. ARAŞTIRMADA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE KISITLILIKLAR

- Araştırma yalnızca bir çocuk hastanesinde yürütülmüş olup, merkezimizde kadın doğum kliniği bulunmadığından, tüm olgular doğum sonrası 112 yenidoğan ambulansı ile farklı merkezlerden sevk edilmiştir. Bu durum, olguların doğum sonrası ilk müdahale koşullarında heterojenliğe neden olabileceği gibi, doğum esnasında ve hemen sonrasına ait bazı verilerin sınırlı kalmasına yol açmıştır. Ayrıca dış merkezde surfaktan uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.
- Surfaktan uygulaması sonrası 24 saatten uzun süre entübe kalan ve non-invaziv ventilasyon desteğine 24 saatten sonra geçilen olgular “uzun entübasyon” olarak değerlendirilmiş ve çalışma dışı bırakılmıştır. Bu yaklaşım, daha ağır klinik seyir gösteren bebeklerin çalışma dışı kalmasına neden olmuş olabilir.

- Araştırmanın retrospektif doğası nedeniyle, INSURE ve LISA yöntemlerinin uygulanacağı hastaların seçiminde randomizasyon veya körleme mümkün olmamıştır. Bu durum, yöntem tercihini etkileyen klinisyen deneyimi ve uygulama pratiklerinin olası yanlılık oluşturmaya yol açmış olabilir.
- LISA yönteminin uygulanıp uygulanmamasında klinisyenin deneyimi, tercihi ve teknik yeterliliği belirleyici olmuştur. Bu nedenle, yöntem seçimi standart bir algorithmaya dayandırılmamış ve gruplar arasında yeterince homojenlik sağlanamamıştır.
- Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için, NIV uygulaması sırasında kullanılan ventilatör cihazlarının (örneğin Leoni Plus, SLE5000 vb.) türü ve bu cihazların klinik başarıya etkisi ayrı olarak değerlendirilememiştir. Bu durum, cihaz kaynaklı farklılıkların analiz dışı kalmasına neden olmuştur.

3.8. ETİK KURUL ONAYI

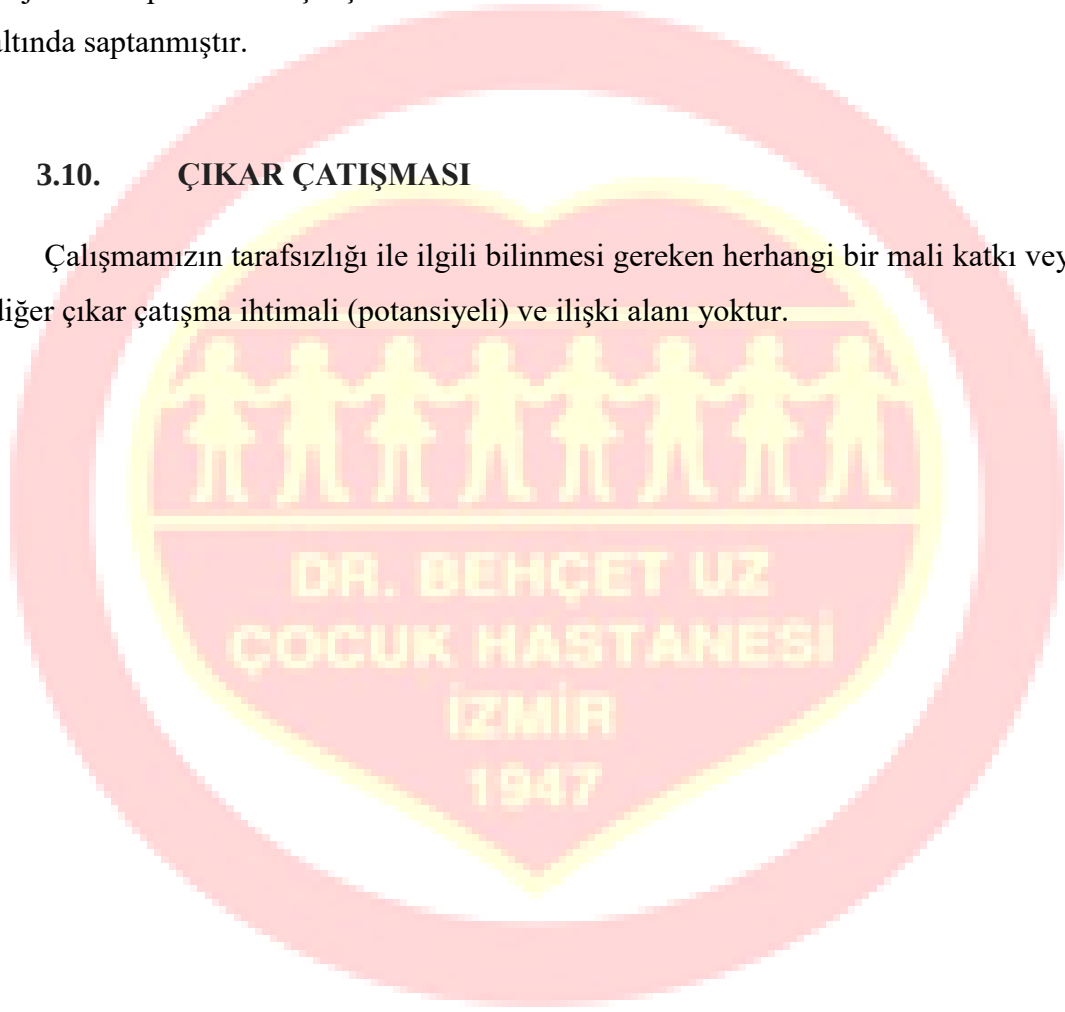
Çalışmanın yapılabilmesi için S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulundan, 28.11.2024 tarihinde GOA-88 protokol numarası ve 2024/16-06 karar numarası ile hastanemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practice, GCP) ilkeleri ve Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüş; araştırma sürecinde ilgili ulusal mevzuat ve yönetmeliklere tam uyum sağlanmıştır. Katılımcılara ait veriler retrospektif olarak arşiv kayıtlarından elde edilmiş ve kişisel bilgiler gizlilik ilkeleri doğrultusunda korunmuştur.

3.9. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI

Bu tez çalışmasının raporlanmasında STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzu esas alınmıştır. Üniversitemiz Tez Yazım Kılavuzu'nun 3.6'ncı maddesi "i" bendi uyarınca Turnitin® (Turnitin, LLC, 2020) yazılımı kullanılarak yapılan yapılan benzerlik analizi sonucunda, bu çalışmanın orijinallik raporunda bu çalışmanın benzerlik oranı %7 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

3.10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı yoktur.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1.1. Hastaların Sayısı ve Tanımlayıcı Özellikleri

Bu çalışmaya <34 GH toplam 84 prematüre yenidoğan dahil edilmiştir. Hastaların yıllara göre dağılımına bakıldığında hasta sayısının en yüksek olduğu yıl olguların %22,6'sını içeren 2017'dir. Bunu sırasıyla 2018 (%16,7) ve 2023 (%16,7) izlemiştir. Olguların %14,3'ü 2022 yılında, %9,5'i 2019 ve 2021 yıllarında, %7,1'i 2024 yılında, %3,6'sı ise 2020 yılında kaydedilmiştir (**Tablo 1**).

Olguların %38,1'i kız, %61,9'u erkek cinsiyetteydi. Yenidoğanların ortalama gestasyon yaşı $30.54 \pm 2,38$ hafta (min-maks 24.5-34.2 hafta) olarak bulunmuş olup, %15,5'inin gestasyon yaşı ≤ 28 GH saptanmıştır. Olguların doğum ağırlığı ortalaması $1585.38 \pm 494,44$ gram (min-maks 540-2700 gr) olup %14,3'ü 1000 gramın altında saptandı. SGA oranı ise %9,5 olarak belirlendi. Olguların %96,4'ü İzmir ili içinden sevk edilmiş olup, en sık sevk yapılan merkez tipi %69 ile EAH'leri idi. Hastaların %79,8'i dördüncü düzey YYBÜ'de izlenmiştir. Tüm hastaların sevki 112 yenidoğan ambulansı ile gerçekleşmiştir (**Tablo 2**).

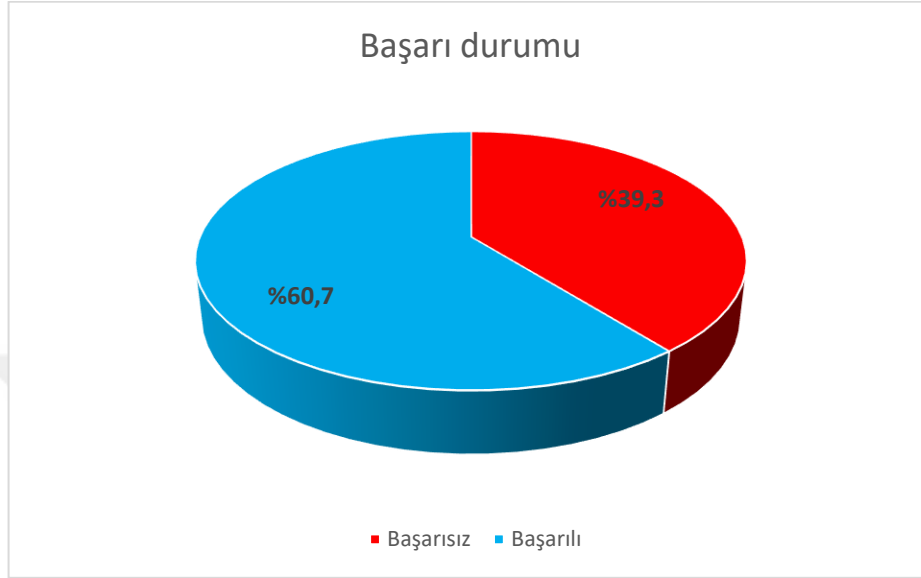
Tablo 1. Hastaların Yıllara Göre Dağılımı

	n	%
Yıllar		
2017	19	22.6
2018	14	16.7
2019	8	9.5
2020	3	3.6
2021	8	9.5
2022	12	14.3
2023	14	16.7
2024	6	7.1
Toplam	84	100

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Maks)	
Gestasyon haftası (hafta)	30.54±2.38	31 (24.5-34.2)
Doğum ağırlığı (gr)	1585.38±494.44	1620 (540-2700)
Baş çevresi (cm)	29.33±3.40	29.2 (20.0-34.5)
Boy (cm)	40.58±4.72	41 (28-48)
	n	%
Kız çocuk	32	38.1
Erkek çocuk	52	61.9
Gestasyon haftası		
>28 hafta	71	84.5
≤28 hafta	13	15.5
Doğum ağırlığı		
<1000 gr	12	14.3
1000-1500 gr	22	26.2
>1500 gr	50	59.5
SGA		
Yok	76	90.5
Var	8	9.5
Hastane		
İl içi	81	96.4
İlçe	2	2.4
Ev	1	1.2
Hastane türü		
Üniversite Hastanesi	10	11.9
Devlet Hastanesi	5	6.0
EAH	58	69.0
Özel Hastane	11	13.1
YDYB düzeyi		
Düzy 1 YYBÜ	1	1.2
Düzy 2 YYBÜ	6	7.1
Düzy 3 YYBÜ	10	11.9
Düzy 4 YYBÜ	67	79.8

Olguların %60,7 i NIV ile izlemine devam etmiş ve başarılı olmuş olup %39,3 ünde NIV başarısızlığı sonucunda entübasyon ihtiyacı gelişmiştir (**Grafik 1**).



Grafik 1. Hastalarda NIV Başarısızlık Oranları.

4.1.2. Ebeveynlere Ait Demografik Özellikler

Eğitim düzeylerine bakıldığında annelerin %34,5'inin lise mezunu; babaların ise %28,6'sının lise mezunu olduğu saptanmıştır. Gebeliklerin %23,8'i çoğul gebelik şeklindedir (**Tablo 3**).

Tablo 3. Ebeveynlere Ait Demografik Özellikler

	Ort ± SS
	Ortanca (Min-Maks)
Anne yaşı (yıl)	28.46±7.07 28 (16-47)
Baba yaşı (yıl)	31.48±7.63 30 (19-55)
Parite	1 (1-6)

	n	%
Anne eğitim düzeyi		
Okuma yazma yok	2	2.4
İlkokul mezunu	26	31.0
Ortaokul mezunu	18	21.4
Lise mezunu	29	34.5
Üniversite mezunu	9	10.7
Yüksek Lisans mezunu	-	-
Baba eğitim düzeyi		
Okuma yazma yok	2	2.4
İlkokul mezunu	27	32.2
Ortaokul mezunu	23	27.4
Lise mezunu	24	28.6
Üniversite mezunu	6	7.1
Yüksek Lisans mezunu	2	2.4
Çoğul gebelik		
Yok	64	76.2
Var	20	23.8

4.1.3. Anneye Ait Obstetrik ve Medikal Özellikler

Annelerin %79,8'inde en az bir sistemik ya da obstetrik ek hastalık mevcuttu. En sık bildirilen medikal durum hipertansiyon (%19) iken, bunu sırasıyla preeklampsi (%29,8), İYE (%17,9), koryoamnionit/EMR (%11,9), gestasyonel diyabet (%9,5) ve hipotiroidi (%4,8) izledi (**Tablo 4**).

Tablo 4. Anneye Ait Ek Hastalıklar

Anne ek hastalık		
Yok	17	20.2
Var	67	79.8
Koryoamnionit/EMR		
Yok	74	88.1
Var	10	11.9
Hipotroidi		
Yok	80	95.2
Var	4	4.8
Preeklampsi		
Yok	59	70.2
Var	25	29.8
Hipertansiyon		
Yok	68	81.0
Var	16	19.0
Tip 1 DM		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Tip 2 DM		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
İYE		
Yok	69	82.1
Var	15	17.9
ÜSYE		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
KCFT yüksekliği		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Servikal yetmezlik		
Yok	77	91.7
Var	7	8.3
Serklaj		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Anemi		

Yok	78	92.9
Var	6	7.1
Oligohidroamniyoz		
Yok	80	95.2
Var	4	4.8
Gestasyonel DM		
Yok	76	90.5
Var	8	9.5
Antenatal kanama/Ablasyon		
Yok	76	90.5
Var	8	9.5
Polihidroamniyoz		
Yok	81	96.4
Var	3	3.6
Eklampsi		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
PPROM		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Epilepsi		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Gebelikte Covid 19 Geçirme		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Plasenta Previa		
Yok	79	94.0
Var	5	6.0
Gebelik Kolestazı		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
İkizden ikize transfüzyon		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Miyom		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2

Koagülasyon bozukluğu		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
Astım		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Hepatit B taşıyıcısı		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
Trombositopeni		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
KC kisti		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
KBY/Diyaliz		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2

Annelerin gebelik süresince kullandığı ilaçlar incelendiğinde %96,4 oranıyla en sık vitamin takviyelerinin kullanıldığı saptandı. Antibiyoterapinin %20,2 ve antihipertansif ajanların %11,9 oranında kullanıldığı saptandı (**Tablo 5**).

Tablo 5. Annelerde İlaç Kullanım Dağılımları

Annede kullanılan ilaçlar		
Vitamin		
Yok	3	3.6
Var	81	96.4
Antibiyoterapi		
Yok	67	79.8
Var	17	20.2
Antihipertansif		
Yok	74	88.1
Var	10	11.9

Progesteron		
Yok	79	94.0
Var	5	6.0
Kan transfüzyonu		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
Levotiroksin		
Yok	81	96.4
Var	3	3.6
İnsülin		
Yok	80	95.2
Var	4	4.8
Ursodeoksikolik Asit		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
Enoksaparin		
Yok	79	94.0
Var	5	6.0

4.2. HASTALARA AİT DOĞUM ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK VERİLERİN DEĞERLENDİLMESİ

4.2.1. Doğum Öncesi ve Sonrası Özellikleri

Olguların %13,1'i İVF ile elde edilen gebeliklerden doğarken, gebelerin %75'ine ANS uygulanmış, %31'inde ise ANS uygulanma süresi uygun olup doğumdan 24 saat öncesi-7 gün önce gerçekleştirilmiştir. Doğum şekli açısından değerlendirildiğinde, yenidoğanların büyük çoğunluğunun sezaryen ile (%94,0) doğduğu görülmüştür. Gebelerin %95,2'sinde antenatal takip mevcutken, %16,7'sinde uzun süreli hospitalizasyon öyküsü mevcuttu. Doğum eylemi sonrası %88,1 oranında neonatal resüsitasyon gereksinimi tespit edilmiş; ayrıca yenidoğanların %22,6'sında doğum sonrası hipotermi saptanmış olup hiçbir hastanın YYBÜ'ye kabulünde hipertermi saptanmamıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6. Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Özellikleri

	n	%
Doğum şekli		
NSVY	5	6.0
C/S	79	94.0
İVF		
Yok	73	86.9
Var	11	13.1
Antenatal Takip		
Yok	4	4.8
Var	80	95.2
Uzun yatış		
Yok	70	83.3
Var	14	16.7
ANS		
Yok	21	25.0
Tam	38	45.2
Yarım	25	29.8
ANS uygulanma süresi		
Yok	21	25.0
24 saat önce	30	35.7
24saat-7 gün	26	31.0
7 günden sonra	7	8.3
Doğumda resüsitasyon		
Yok	10	11.9
PBV kendi şişen balon	20	23.8
T parça	2	2.4
CPAP	18	21.4
Oksijen	26	31.0
Entübasyon	8	9.5
Doğumda resüsitasyon		
Yok	10	11.9
Var	74	88.1
Vücut sıcaklığı		
Hipotermi	19	22.6
Normotermi	65	77.4
Surfaktan Uygulanma Zamanı		
Mesai	30	35.7
Mesai dışı	54	64.3

4.2.2. Hastalara Ait Klinik Skorlar ve Değerlendirmeler

Olguların hastaneye kabuldeki klinik durumlarını yansıtan SNAPPE-II skoru ortalaması $7.05 \pm 11,00$ olarak hesaplanmıştır (minimum:0-maksimum:49). Yenidoğanların doğum sonrası ilk dakikadaki Apgar skor ortalaması 5.96 ± 1.40 , beşinci dakikadaki ortalaması ise $7.77 \pm 0,93$ olarak bulunmuştur. Sürfaktan uygulanma saatleri değerlendirildiğinde ortalaması $5,93 \pm 6,36$ olarak hesaplanmıştır (minimum:1-maksimum:40) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Skorların ve Sürfaktan Uygulanma Saatinin Değerlendirilmesi

	Ortanca* (Min-Max) IQR
SNAPPE-II	0* (0-49) (0-12)
Sürfaktan Uygulanma Saati	4* (1-40) (3-6)
Apgar 1. dk	6* (2-9) (5-7)
Apgar 5. dk	8* (6-10) (7-8)

4.2.3. Hastalara Ait Anomalilerin Değerlendirilmesi

Olguların %52,4'ünde en az bir konjenital veya klinik anomali tespit edilmiştir. En sık bildirilen bulgu hipotonisite olup %20,2 oranında saptanmıştır. Diğer anomaliler arasında kardiyak üfürüm (%11,9), sakral gamze (%4,8), vücutta yaygın ekimoz (%10,7) ve ambiguus genitale (%2,4) saptanmış olup, ayrıca polidaktili, aplazia kutis, gibi nadir bulgular da yer almıştır. Olguların %10,7'sinde LGA, %2,4'ünde konjenital pnömoni, %1,2'sinde mekonyum boyalı doğum saptanmıştır (**Tablo 8**).

Tablo 8. Hastalara Ait Anomaliler ve Klinik Bulguların Dağılımı

	n	%
Ek Anomali		
Yok	40	47.6
Var	44	52.4

LGA		
Yok	75	89.3
Var	9	10.7
Hipotonisite		
Yok	67	79.8
Var	17	20.2
Kardiyak Üfürüm		
Yok	74	88.1
Var	10	11.9
Sakral Gamze		
Yok	80	95.2
Var	4	4.8
Sefal Hematom		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
Polidaktili		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Ekstremitte anomalisi		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Aplazia Kutis		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Konjenital CMV		
Yok	83	98.8
Var	1	1.2
Vücutta ekimoz		
Yok	75	89.3
Var	9	10.7
Ambiguus Genitale		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4
Mekonyum Boyalı Doğum		
Yok	83	98.8

Var	1	1.2
Konjenital Pnömoni		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4

4.2.4. Hastaların Respiratuar Destek ve Postnatal Klinik Özellikleri

Radyolojik değerlendirmelere göre, %76,2 oranında RDS evre 1–2, %23,9 oranında ise RDS evre 3–4 saptanmıştır. Surfactan tedavisi alan olguların %91,7’sinde INSURE, %8,3’ünde ise LISA yöntemi tercih edilmiştir. En sık tercih edilen non invaziv ventilasyon modu %92,9 ile NIPPV olurken, %7,1 olguya CPAP uygulanmıştır. İlk 72 saat içinde olguların %15,5’inde Grade 1 İVK, %15,5’inde PDA, %10,7’sinde hipotansiyon, %16,7’sinde hipoglisemi saptanmıştır. Sedasyon uygulaması %6, analjezi uygulaması ise yalnızca %2,4 oranında saptanmıştır (**Tablo 9**).

Tablo 9. Hastaların Respiratuar Destek ve İlk 3 Günde Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	n	%
NIV türü		
CPAP	6	7.1
NIPPV	78	92.9
Surfactan uygulama yöntemi		
INSURE	77	91.7
LISA	7	8.3

İlk 3 gün İVK

Yok	71	84.5
Grade 1	13	15.5
İlk 3 gün hipotansiyon		
Yok	75	89.3
Var	9	10.7

İlk 3 gün hipoglisemi		
Yok	70	83.3
Var	14	16.7
İlk 3 gün PDA		
Yok	71	84.5
Var	13	15.5
P-A Akciğer Grafisi		
RDS evre 1	32	38.1
RDS evre 2	32	38.1
RDS evre 3	15	17.9
RDS evre 4	5	6.0
Sedasyon		
Yok	79	94.0
Var	5	6.0
Analjezi		
Yok	82	97.6
Var	2	2.4

4.3. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI VE RESPIRATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğanlara ait erken dönem laboratuvar değerleri incelendiğinde; ortalama hemoglobin düzeyinin 16.65 ± 2.11 g/dL, hematokritin $\%49,92 \pm 6.46$, beyaz küre sayısının ise $11,276.79 \pm 4,315.76/\text{mm}^3$ olduğu görülmüştür. Lökosit dağılımı değerlendirildiğinde nötrofil oranı ortalama $\%47,69$, lenfosit oranı $\%39,69$ ve monosit oranı $\%9,64$ olarak saptanmıştır. Kan gazı analizlerinde pH değeri ortalama 7.27 ± 0.08 , HCO_3 ortalaması 20.78 ± 2.55 mmol/L, CO_2 düzeyi ortalaması ise 50.48 ± 10.42 mmHg olarak saptanmıştır. Laktat düzeyi ortalama 2.99 ± 1.48 mmol/L, CRP düzeyi ise ortalama $0.08 \pm 0,12$ mg/dL saptandı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

	Ort ± SS	Min-Maks
Hb (g/dL)	16.65±2.11	9.9-21.9
HTC (%)	49.92±6.46	31.4-68.4
BKH (/mm ³)	11276.79±4315.76	2240-22950
PNL (%)	47.69±17.34	3.4-76.4
Lenfosit (%)	39.69±18.75	7.0-91.3
Monosit (%)	9.64±5.01	0-23.3
pH	7.27±0.08	7.10-7.53
CO ₂ (mmHg)	50.48±10.42	28.0-80.6
pO ₂ (mmHg)	53.65±23.91	27.4-131.0
HCO ₃ (mmol/L)	20.78±2.55	15.3-29.6
Laktat (mmol/L)	2.99±1.48	0.2-9.0
CRP (mg/dL)	0.08±0.12	0.01-0.80

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlara surfaktan uygulaması ardından NIV ile izleme alınmaları öncesindeki veriler incelendiğinde; ortalama maksimum oksijen konsantrasyonu (FiO₂) %39.44 ± 8.81, maksimum PEEP değeri 6.17 ± 0.59 cmH₂O ve başlangıç SpO₂ düzeyi %91.95 ± 10.27 olarak saptanmıştır. SpO₂ düzeyleri dağılımına göre olguların %58,3'ünde değerler %92-95 aralığında, %19,0'ında <%92 ve %22,7'sinde >%95 olarak saptanmıştır. Maksimum FiO₂ değeri ise olguların %46,4'ünde %31-40, %31,0'ında >%40 ve %22,6'sında %21-30 aralığında saptanmıştır. PEEP uygulamasında ise olguların %94'ünde 6-8 cmH₂O, yalnızca %6'sında <6 cmH₂O kullanıldığı görülmüştür (**Tablo 11**).

Tablo 11. Hastaların Maksimum FiO₂, Maksimum PEEP ve Başlangıç SpO₂ Düzeyleri

	Ortalama ± SS	Min-Maks
Maksimum O ₂	39.44±8.81	25-70
Maksimum PEEP	6.17±0.59	5-8
Başlangıç SpO ₂	91.95±10.27	24-99

	n	%
Maksimum FiO₂		
%21-30	19	22.6
%31-40	39	46.4
>%40	26	31.0
Maksimum PEEP		
≤6 cm H ₂ O	5	6.0
7-8 cm H ₂ O	79	94.0
Başlangıç SpO₂		
<%92	16	19.0
%92-95	49	58.3
>%95	19	22.7

4.4. HASTALARIN NONİNVAZİV VENTİLYASYONDA BAŞARISIZLIK DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMELERİ

4.4.1. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Noninvaziv ventilasyon başarısızlığı olan olguların gestasyon haftalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Benzer şekilde başarısız gruptaki olguların doğum ağırlıkları, baş çevresi ve boy değerleri de başarı gösteren olgulara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$ ve $p<0.05$). Gestasyon haftası ≤ 28 GH ve >28 GH olarak sınıflandırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak doğum ağırlığının kategorik olarak değerlendirildiği analizde, NIV başarısızlığı olan grupta 1500 gramın altında olma oranının daha yüksek

olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Cinsiyet dağılımları, SGA varlığı, sevk eden hastanenin il içi olup olmaması ya da hastane türü ve YYBÜ düzeyleri açısından ise başarılı ve başarısız gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 12**).

Tablo 12. NIV Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)		Test İstatistiği	p
	Ortalama±SS/Ortanca Min-Maks		Ortalama±SS/Ortanca Min-Maks			
Gestasyon haftası	30* (24.5-33.0)		31.3* (26.0-34.2)		U=533.5	0.005^b
Doğum ağırlığı (g)	1379.91±419.14 540-2150		1718.33±497.48 540-2700		t=-3.234	0.002^a
Baş çevresi (cm)	28* (20-33)		30* (23-34,5)		U=524.5	0.004^b
Boy (cm)	40*(30-46)		42* (28-48)		U=599.0	0.026^b
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kız çocuk	12	36.4	20	39.2	χ^2 =0.069	0.793 ^c
Erkek çocuk	21	63.6	31	60.8		
Gestasyon haftası						
>28 hafta	26	78.7	45	88.2	χ^2 =1.367	0.242 ^c
≤28 hafta	7	21.2	6	11.8		
Doğum ağırlığı						
<1000 gr	8	24.2	4	7.8	χ^2 =7.501	0.024^c
1000-1500 gr	11	33.3	11	21.6		

≥1500 gr	14	42.4	36	70.6		
SGA						
Yok	28	84.8	48	94.1	χ^2 =1.998	0.253 ^c
Var	5	15.2	3	5.9		
Hastane						
İl içi	32	97.0	49	96.1	χ^2 =2.366	0.299 ^c
İlçe	0	0	2	3.9		
Ev	1	3.0	0	0		
Hastane türü						
Üniversite	3	9.1	7	13.7	χ^2 =4.539	0.203 ^c
Hastanesi						
Devlet	0	0	5	9.8		
Hastanesi						
EAH	24	72.7	34	66.7		
Özel Hastane	6	18.2	5	9.8		
YYBÜ düzeyi						
Düzy	1	0	0	1	χ^2 =2.278	0.567 ^c
YYBÜ						
Düzy	2	1	3.0	5	9.8	
YYBÜ						
Düzy	3	5	15.2	5	9.8	
YYBÜ						
Düzy	4	27	81.8	40	78.4	
YYBÜ						

a: Bağımsız gruplarda t test (Independent Samples t test)

b: Mann Whitney U test

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

*: Ortanca

4.4.2. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Ebeveyn Özelliklerinin Karşılaştırması

Anne ve babaya ait demografik özellikler karşılaştırıldığında, başarısız ve başarılı gruplar arasında anne yaşı, baba yaşı ve parite sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca, çoğul gebelik oranları da her iki grup arasında benzer bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Olguların Ebeveyn Özelliklerinin Karşılaştırmaları

	NIV (n=33)	Başarısız	NIV (n=51)	Başarılı	Test	
	Ort±SS/Ortanca		Ort±SS/Ortanca		İstatistiği	p
	Min-Maks		Min-Maks			
Anne yaşı (yıl)	29.21±6.14 18-41		27.98±7.63 16-47		t=0.777	0.439 ^a
Baba yaşı (yıl)	32.00±7.72 19-55		31.14±7.63 20-50		t=0.504	0.616 ^a
Parite	1* 1-6		2* 1-5		U=836.5	0.961 ^b
	n	%	n	%		
Çoğul gebelik						
Yok	26	78.8	38	74.5	$\chi^2=0.202$	0.653 ^c
Var	7	21.2	13	25.5		

*: Ortanca

4.4.3. Anneye Ait Faktörlerin Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığına Etkisinin Karşılaştırılması

Annelerin öyküleri karşılaştırıldığında NIV başarısızlığı olan grubun annelerinde, en az bir ek hastalık varlığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%90,9 vs. %72,5, $p<0.05$). Özellikle belirli maternal hastalıkların başarı durumu üzerinde belirgin etkileri olduğu görülmüştür. Hipotirodi başta olmak üzere (%12,1 vs. 0, $p<0,05$), preeklampsisi (%42,4 vs. %21,6, $p<0.05$) ve hipertansiyon (%33,3 vs. %9,8, $p<0.01$) oranları, NIV başarısızlığı olan grupta anlamlı şekilde daha yüksektir. Diğer maternal hastalıklar (örneğin gestasyonel diyabet, enfeksiyonlar, servikal yetmezlik

vb.) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Anneye Ait Faktörlerin Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığına Etkisinin Karşılaştırılması

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Annede ek hastalık						
Yok	3	9.1	14	27.5	$\chi^2=4.184$	0.041 ^c
Var	30	90.9	37	72.5		
Koryoamnionit/EMR						
Yok	30	90.9	44	86.3	$\chi^2=0.410$	0.733 ^c
Var	3	9.1	7	13.7		
Hipotroidi						
Yok	29	87.9	51	100	$\chi^2=6.491$	0.021 ^c
Var	4	12.1	0	0		
Preeklampsi						
Yok	19	57.6	40	78.4	$\chi^2=4.169$	0.041 ^c
Var	14	42.4	11	21.6		
Hipertansiyon						
Yok	22	66.7	46	90.2	$\chi^2=7.194$	0.007 ^c
Var	11	33.3	5	9.8		
İYE						
Yok	27	81.8	42	82.4	$\chi^2=0.004$	0.950 ^c
Var	6	18.2	9	17.6		
Servikal Yetmezlik						
Yok	29	87.9	48	94.1	$\chi^2=1.021$	0.425 ^c
Var	4	12.1	3	5.9		
Anemi						
Yok	31	93.9	47	92.2	$\chi^2=0.096$	1.000 ^c

Var	2	6.1	4	7.8		
Oligohidroamniyoz						
Yok	32	97.0	48	94.1	$\chi^2=0.359$	1.000 ^c
Var	1	3.0	3	5.9		
Gestasyonel DM						
Yok	27	81.8	49	96.1	$\chi^2=4.728$	0.052 ^c
Var	6	18.2	2	3.9		
Antenatal kanama/Ablasyon						
Yok	28	84.8	48	94.1	$\chi^2=1.998$	0.253 ^c
Var	5	15.2	3	5.9		
Polihidroamniyoz						
Yok	31	93.9	50	98.0	$\chi^2=0.978$	0.558 ^c
Var	2	6.1	1	2.0		
Plasenta Previa						
Yok	32	97.0	47	92.2	$\chi^2=0.892$	0.644 ^c
Var	1	3.0	4	7.8		

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

Annelerin gebelik süresince kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde, NIV başarısızlığı olan gruptaki annelerde antihipertansif ilaç kullanım oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%21,1 vs. %5,9, $p<0.05$). Diğer ilaç grupları (vitamin takviyeleri, antibiyoterapi, progesteron, levotiroksin, insülin vb.) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Anne İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması

	NIV Başarısız(n=33)		NIV Başarılı (n=51)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Vitamin						
Yok	3	9.1	0	0	χ^2 =4.808	0.057 ^c
Var	30	90.9	51	100		
Antibiyoterapi						
Yok	27	81.8	40	78.4	χ^2 =0.142	0.706 ^c
Var	6	18.2	11	21.6		
Antihipertansif						
Yok	26	78.6	48	94.1	χ^2 =4.490	0.044^c
Var	7	21.1	3	5.9		
Progesteron						
Yok	31	93.9	48	94.1	χ^2 =0.001	1.000 ^c
Var	2	6.1	3	5.9		
Eritrosit Süspansiyonu						
Yok	31	93.9	51	100	χ^2 =3.166	0.077 ^c
Var	2	6.1	0	0		
Levotiroksin						
Yok	30	90.9	51	100	χ^2 =4.808	0.057 ^c
Var	3	9.1	0	0		
İnsülin						
Yok	32	97.0	48	94.1	χ^2 =0.359	1.000 ^c
Var	1	3.0	3	5.9		
Enoksaparin						
Yok	30	90.9	49	96.1	χ^2 =0.956	0.377 ^c
Var	3	9.1	2	3.9		

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

4.5. HASTALARA AİT DOĞUM ŞEKLİ VE KLİNİK VERİLERİN NONİNVAZİV VENTİLASYON BAŞARISIZLIĞI İLE İLİŞKİSİ

4.5.1. Doğum Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin NIV Başarısızlığı ile ilişkisi

Surfaktan uygulama yaşı, doğum şekli (NSVY veya sezaryen), in vitro fertilizasyon (İVF) varlığı, antenatal takip olup olmaması, gebelikte uzun süreli hospitalizasyon, ANS uygulaması ve uygun ANS uygulama oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde, doğumda resüsitasyon gereksinimi ile doğum sonrası hipotermi görülme oranları da her iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (**Tablo16**).

Tablo 16. Doğum Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin Karşılaştırılması

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)			
	n	%	n	%		
Doğum şekli						
NSVY	2	6.1	3	5.9	$\chi^2 = 0.001$	1.000 ^c
C/S	31	93.9	48	94.1		
İVF						
Yok	27	81.8	46	90.2	$\chi^2 = 1.236$	0.328 ^c
Var	6	18.2	5	9.8		
Antenatal Takip						
Yok	3	9.1	1	2.0	$\chi^2 = 2.246$	0.295 ^c
Var	30	90.9	50	98.0		
Uzun yatış						
Yok	26	78.8	44	86.3	$\chi^2 = 0.809$	0.369 ^c
Var	7	21.2	7	13.7		
ANS						
Yok	10	30.3	11	21.6	$\chi^2 = 0.820$	0.664 ^c
Tam	14	42.4	24	47.1		
Yarım	9	27.3	16	31.4		

Uygun ANS						
24 h önce	12	52.2	18	45.0	$\chi^2 = 5.616$	0.061 ^c
24-7 gün	6	21.6	20	50.0		
7 günden sonra	5	21.7	2	5.0		
Doğumda Resüsitasyon						
Yok	3	9.1	7	13.7	$\chi^2 = 7.234$	0.182 ^c
PBV kendi şişen balon	10	30.3	10	19.6		
T parça	0	0	2	3.9		
CPAP	6	18.2	12	23.5		
Oksijen	8	24.2	18	35.3		
Entübasyon						
Doğumda Resüsitasyon						
Yok	3	9.1	7	13.7	$\chi^2 = 0.410$	0.733 ^c
Var	30	90.9	44	86.3		
Vücut sıcaklığı						
Hipotermi	8	24.2	11	21.6	$\chi^2 = 0.082$	0.775 ^c
Normotermi	25	75.8	40	78.4		
Surfaktan Uygulanma						
Zamanı						
Mesai	12	36.4	18	35.3	$\chi^2 = 0.010$	0.920 ^c
Mesai dışı	21	63.6	33	64.7		

b: Mann Whitney U test

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

4.5.2. Hastalara Ait Klinik Skorlar ve Değerlendirmelerin Karşılaştırılması

Başarısızlık durumuna göre yapılan klinik skor karşılaştırılmasında başarısız gruptaki yenidoğanların SNAPPE-II skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Apgar 1. ve 5. dakika skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Olguların surfaktan uygulanma saatleri arasında da fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığına Klinik Skorların ve Surfaktan Uygulanma Saatinin Etkisinin Karşılaştırılması

	NIV Başarısız (n=33)	NIV Başarılı (n=51)	Test İstatistiği	p value
	Ortanca* (Min-Max) IQR	Ortanca* (Min-Max) IQR		
Snappe-2	6* (0-49) (0-18)	0* (0-35) (0-7)	U=599.0	0.022^b
Surf yaşı	3.5* (1.0-40.0) (3.0-5.5)	4 *(1-28) (3.0-6.0)	U=784.0	0.597 ^b
Apgar 1	6* (3-8) (5-7)	6* (2-9) (5-7)	U=687.0	0.140 ^b
Apgar 5	8* (6-9) (7-8)	8* (6-10) (7-8)	U=776.0	0.521 ^b

b: Mann Whitney U test

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

*:Ortanca

4.5.3. Hastalara Ait Anomalilerin NIV Başarısızlığı ile İlişkisinin Karşılaştırılması

Yenidoğanlarda saptanan konjenital ve klinik anomaliler açısından yapılan karşılaştırmada, NIV başarısız ve başarılı gruplar arasında toplam anomali varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Alt gruplar incelendiğinde LGA, hipotonisite, kardiyak üfürüm, sakral gamze ve vücutta yaygın ekimoz gibi anomalilerin dağılımı her iki grup arasında benzer saptanmıştır ($p>0.05$) (**Tablo 18**).

Tablo 18. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Hastaların Ek Anomali Karşılaştırmaları

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Ek Anomali						
Yok	12	36.4	28	54.9	$\chi^2 = 2.761$	0.097 ^c
Var	21	63.6	23	45.1		

LGA						
Yok	29	87.9	46	90.2	$\chi^2 = 0.112$	0.733 ^c
Var	4	12.1	5	9.8		
Hipotonisite						
Yok	25	75.8	42	82.4	$\chi^2 = 0.540$	0.462 ^c
Var	8	24.2	9	17.6		
Kardiyak Üfürüm						
Yok	29	87.9	45	88.2	$\chi^2 = 0.002$	1.000 ^c
Var	4	12.1	6	11.8		
Sakral Gamze						
Yok	30	90.9	50	98.0	$\chi^2 = 2.246$	0.295 ^c
Var	3	9.1	1	2.0		
Vücutta ekimoz						
Yok	28	84.8	47	92.2	$\chi^2 = 1.119$	0.306 ^c
Var	5	15.2	4	7.8		

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

4.5.4. Hastaların Respiratuar Destek ve Postnatal Klinik Özelliklerin Non İnvaziv Ventilasyonda Başarısızlık ile İlişkisi

Respiratuar destek türleri ve erken postnatal klinik parametreler açısından yapılan karşılaştırmalarda, NIV başarısız ve başarılı gruplar arasında uygulanan NIV tipi (CPAP vs. NIPPV) ile surfaktan uygulama yöntemi (INSURE vs. LISA) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

İlk 3 gün içinde PDA saptanma oranı, NIV başarısızlığı olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%30,3 vs. %5,9, $p < 0.01$). Benzer şekilde, RDS (P-A Akciğer grafisi) evre dağılımları değerlendirildiğinde, başarısız olan olgularda evre

3 ve 4 görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p<0.001$). İlk 72 saatte izlenen diğer komplikasyonlar olan intraventriküler kanama (Grade 1), hipotansiyon ve hipoglisemi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sedasyon uygulama oranı NIV başarısızlığı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek iken (%15,2 vs. %0, $p<0.01$), analjezi uygulama oranı açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (**Tablo 19**).

Tablo 19. Hastaların Respiratuar Destek ve Postnatal Klinik Özelliklerin Noninvaziv Ventilasyonda Başarısızlık ile İlişkinin Karşılaştırılması

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
NIV türü						
CPAP	3	9.1	3	5.9	$\chi^2=0.311$	0.675 ^c
NIPPV	30	90.9	48	94.1		
Surfaktan Uygulama Yöntemi						
INSURE	31	93.9	46	90.2	$\chi^2=0.368$	0.699 ^c
LISA	2	6.1	5	9.8		
İlk 3 gün İVK						
Yok	26	78.8	45	88.2	$\chi^2=1.367$	0.242 ^c
Grade 1	7	21.2	6	11.8		
İlk 3 gün hipotansiyon						
Yok	28	84.8	47	92.2	$\chi^2=1.119$	0.306 ^c
Var	5	15.2	4	7.8		
İlk 3 gün hipoglisemi						
Yok	27	81.8	43	84.3	$\chi^2=0.090$	0.764 ^c
Var	6	18.2	8	15.7		
İlk 3 gün PDA						
Yok	23	69.7	48	94.1	$\chi^2=9.134$	0.003^c
Var	10	30.3	3	5.9		

P-A Akciğer Grafisi						
RDS evre 1	6	12.8	26	51.0	$\chi^2 = 23.762$	<0.001^c
RDS evre 2	10	30.3	22	43.1		
RDS evre 3	13	39.4	2	3.9		
RDS evre 4	4	12.1	1	2.0		
Sedasyon						
Yok	28	84.8	51	100	$\chi^2 = 8.216$	0.008^c
Var	5	15.2	0	0		
Analjezi						
Yok	31	93.9	51	100	$\chi^2 = 3.166$	0.151 ^c
Var	2	6.1	0	0		

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

4.5.5. Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Respiratuar Parametrelerinin NIV Başarısızlığı ile İlişkisi

Laboratuvar parametreleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, başarısız grubun BKH ve PNL düzeylerinin başarılı gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.05$). Diğer laboratuvar değerleri incelendiğinde ise; hemoglobin, hematokrit, lenfosit oranı, monosit oranı, kan gazı parametreleri (pH, CO_2 , PO_2 , HCO_3), laktat ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Hastaların Laboratuvar Bulgularının NIV Başarısızlığı ile İlişkisinin Karşılaştırılması

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)		
	Ortalama±SS/Ortanca		Ortalama±SS/Ortanca		Test
	Min-Maks		Min-Maks		İstatistiği p
Hb (g/dL)	16.7*	(9.9-21.4)	16.3*	(14.3-21.9)	U=833.0 0.938 ^b
Hct(%)	50.08±7.70		49.82±5.59		t=0.179 0.858 ^a
	31.4-68.4		41.2-66.4		
BKH (/mm ³)	9650*	(4170-22950)	12390*	(2240-21670)	U=604.0 0.030^b

PNL (%)	45.0* (3.4-70.6)	53.8* (3.5-76.4)	U=606.0	0.031^b
Lenfosit (%)	39.1* (19.2-87.3)	30.8* (7.0-91.3)	U=642.5	0.068 ^b
Monosit (%)	9.92±5.21 8.9 (0-19.8)	9.46±4.92 9.2 (0.2-23.3)	t=0.405	0.687 ^a
pH	7.27* (7.13-7.47)	7.27* (7.10-7.53)	U=781.5	0.582 ^b
CO ₂ (mmHg)	51.44±11.52 51.8 (28.0-78.4)	49.86±9.71 48.3 (28.8-80.6)	t=0.676	0.501 ^a
pO ₂ (mmHg)	45.1* (27.4-103.0)	44.7* (30.0-131.0)	U=792.0	0.650 ^b
HCO ₃ (mmol/L)	20.4* (17.0-23.2)	20.6* (15.3-29.6)	U=747.5	0.389 ^b
Laktat (mmol/L)	2.6* (0.2-7.3)	2.4 *(1.3-9.0)	U=782.5	0.589 ^b
CRP (mg/dL)	0.06* (0.02-0.80)	0.06* (0.01-0.57)	U=820.5	0.837 ^b

a: Bağımsız gruplarda t test (Independent Samples t test)

b: Mann Whitney U test

*:Ortanca

Oksijen satürasyon değeri ve ventilatör ayarları açısından yapılan değerlendirmede NIV başarısızlığı olan gruptaki olguların maksimum FiO₂ değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0.01). Kategorik dağılıma göre incelendiğinde de başlangıçta maksimum FiO₂ değerinin>%40 olma oranı başarısız grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla saptanmıştır (p<0.05). Öte yandan, maksimum PEEP değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Başlangıç oksijen satürasyonu (SpO₂) açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut olup, NIV başarısızlığı olan gruptaki olguların başlangıç SpO₂ düzeyleri daha düşük saptanmıştır (p<0.001). SpO₂ dağılımı incelendiğinde, %92'nin altında başlangıç SpO₂ değeri olan olguların oranı NIV başarısızlığı olan grupta belirgin olarak fazla bulunmuştur (p<0.001) (**Tablo 21**). (**Grafik 2-3**).

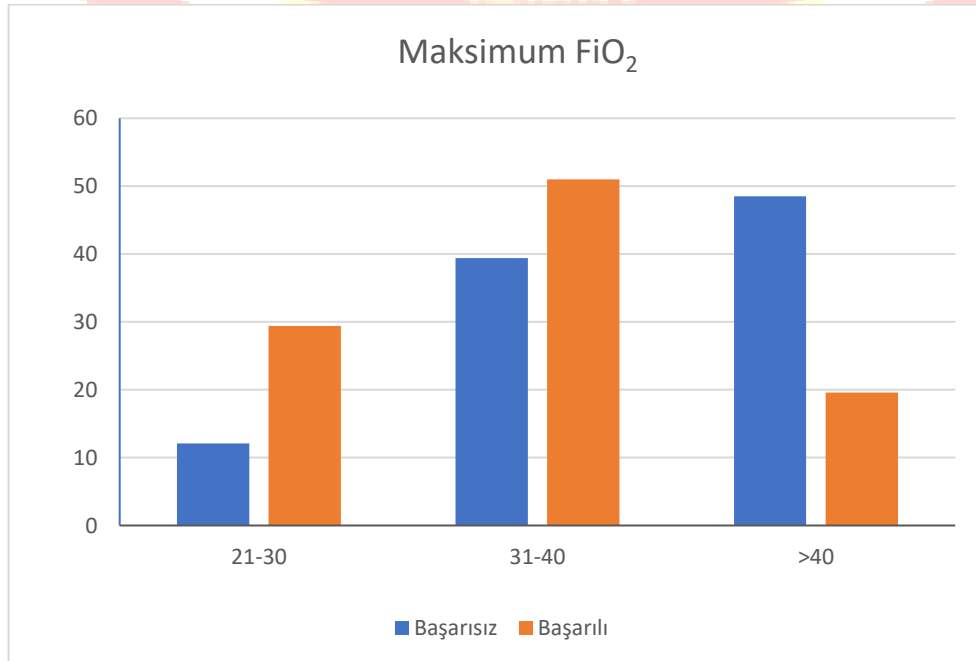
Tablo 21. Hastaların Respiratuar Parametrelerinin NIV Başarısızlığı ile İlişkisinin Karşılaştırılması

	NIV Başarısız (n=33)		NIV Başarılı (n=51)		Test	p
	Ortalama±SS/Ortanca		Ortalama±SS/Ortanca			
	Min-Maks		Min-Maks			
Maksimum FiO ₂	40* (25-70)		35* (25-60)		U=521.5	0.003^b
Maksimum PEEP	6* (5-8)		6* (5-8)		U=723.0	0.145 ^b
Başlangıç SpO ₂	92* (24-98)		94* (90-99)		U=365.5	<0.001^b
	n	%	n	%		
Maksimum FiO ₂						
%21-30	4	12.1	15	29.4	χ^2 =6.625	0.013^c
%31-40	13	39.4	26	51.0		
>%40	16	48.5	10	19.6		
Maksimum PEEP						
≤6	2	61.1	3	5.9	χ^2 =0.001	1.000 ^c
7-8	31	93.9	48	94.1		
Başlangıç SpO ₂						
<%92	13	39.4	3	5.9	χ^2 =18.535	<0.001^c
%92-95	18	54.5	31	60.8		
>%95	2	6.1	17	33.3		

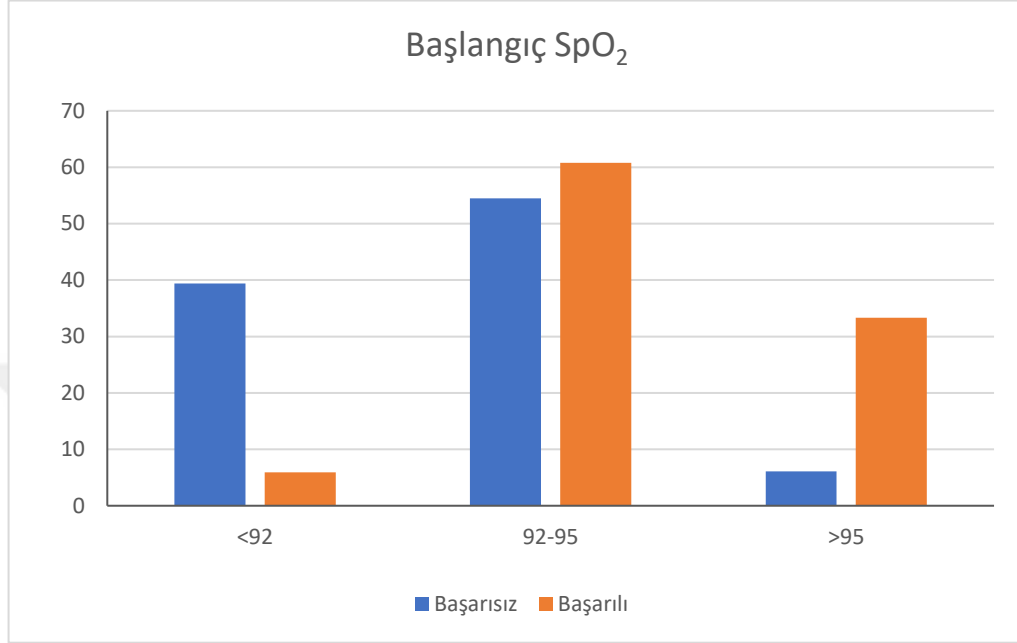
b: Mann Whitney U test

c: Chi-Square Test/Fisher's Exact test

*:Ortanca



Grafik 2. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Hastaların Maksimum FiO₂ Dağılımlarının Karşılaştırılması



Grafik 3. Noninvaziv Ventilasyon Başarısızlığı Olan ve Olmayan Hastaların Başlangıç SpO₂ Dağılımlarının Karşılaştırılması

4.5.6 Entübasyona Karar Verdiren Nedenlerin ve Hemşire Kıdeminin Karşılaştırılması

NIV Başarısızlığı gelişen olguların NIV ile izleminde entübasyon gerekliliğinin nedenleri incelendiğinde, en sık etkenin %40'ın üzerinde artan FiO₂ ihtiyacı olduğu saptanmıştır (%72,7). Bunu sırasıyla; solunum eforunda artış (%75,8), CO₂ retansiyonu (%48,5) ve apne atakları (%24,2) takip etmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular için solunum desteği süresince takip edilen hemşirelik süresi değerlendirildiğinde, ortalama süre 6.19 ± 4.62 yıl, medyan süre ise 5 yıldır (minimum: 1 yıl – maksimum: 19 yıl). Gruplar arası karşılaştırmalarda başarısız ve başarılı olgular arasında hemşire süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Noninvaziv Ventilasyonda Başarısızlık Nedenleri ve Hemşire Kıdeminin Etkisinin Karşılaştırılması

	Ortalama±SS/Ortanca		
	Min-Maks		
Hemşire Kıdemi(yıl)	6.19±4.62		
	5 (1-19)		
NIV Başarısızlığı Saati	25.91±23.87		
	14 (2-76)		
	n	%	
Başarısızlık Nedenleri			
FiO2>%40			
Yok	9	27.3	
Var	24	72.7	
Apne Atağı			
Yok	25	75.8	
Var	8	24.2	
Solunum Eforunda Artış			
Yok	8	24.2	
Var	25	75.8	
CO₂ Retansiyonu			
Yok	17	51.5	
Var	16	48.5	
	NIV Başarısız (n=33)	NIV Başarılı (n=51)	
	Ortalama±SS/Ortanca	Ortalama±SS/Ortanca	Test
	Min-Maks	Min-Maks	İstatistiği p
Hemşire	3* (1-17)	6* (1-19)	U=647.5 0.074
Kıdemi(Yıl)			b

*: Ortanca

4.6. REGRESYON ANALİZLERİ İLE NONİNVAZİV VENTİLASYONDA BAŞARISIZLIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.6.1. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Noninvaziv ventilasyonda başarısızlıkla ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesinde yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucunda çalışmamızda çeşitli klinik ve demografik değişkenlerin anlamlı düzeyde etkili olduğunu ortaya konmuştur. Analiz sonuçlarına göre;

- Gestasyon haftasında meydana gelen her bir haftalık azalma, başarısızlık riskini 1.331 kat artırmaktadır ($p<0.01$).
- Doğum ağırlığının 1000 gramın altında olması, 1500 gramın üzerinde olanlara kıyasla 5.143 kat artmış riskle ilişkilendirilmiştir ($p<0.05$), ancak 1000-1500 gram arasındaki doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Baş çevresindeki her 1 cm'lik azalma, başarısızlık riskini 1.237 kat artırmaktadır ($p<0.01$).
- Maternal faktörlerden preeklampsi varlığı, başarısızlık riskini 2.679 kat ($p<0.05$), anne hipertansiyonu ise 4.600 kat ($p<0.05$) artıran anlamlı etkenler olarak bulunmuştur.
- Klinik durum göstergesi olan SNAPPE-II skorundaki her bir birimlik artış, başarısızlık riskinde 1.045 katlık bir artışa yol açmıştır ($p<0.05$).
- Klinik komplikasyonlar açısından, ilk 3 gün içinde PDA varlığı, başarısızlık riskini 6.957 kat artırmıştır ($p<0.01$); benzer şekilde, RDS'deki her bir P-AAkciğer grafisindeki evre artışı, riski 3.785 kat artırmıştır ($p<0.001$).
- Boy uzunluğu, BKH ve PNL değerleri başarısızlık için risk faktörü olarak saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Ventilatör parametreleri arasında, Maksimum FiO_2 değerinin %40'ın üzerinde olması, başarı oranı yüksek olgulara kıyasla NIV başarısızlığı riskini 6.000 kat artırmıştır ($p<0.05$), ancak %31-40 arası değerler anlamlı bulunmamıştır.
- Başlangıç SpO_2 değerinin $\leq$ %95 olması, başarısızlık gelişme riskini 7.750 kat artıran güçlü bir prediktör olarak saptanmıştır ($p<0.01$) (**Tablo 23**).

Tablo 23. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
Gestasyon haftası	-0.236 (0.105)	1.331	1.084	1.633	0.006
Doğum Ağırlığı					
>1500 gr	1				
<1000 gr	1.638 (0.689)	5.143	1.334	19.832	0.017
1000-1500 gr	0.944 (0.530)	2.571	0.910	7.268	0.075
Baş Çevresi	-0.214 (0.079)	1.237	1.061	1.445	0.007
Boy Uzunluğu	-0.090 (0.049)	1.094	0.994	1.206	0.067
Annede Preeklamsi	0.986 (0.490)	2.679	1.026	6.999	0.044
Annede Hipertansiyon	1.529 (0.598)	4.600	1.424	14.868	0.011
SNAPPE-II	0.044 (0.281)	1.045	1.002	1.009	0.041
İlk 3 Gün PDA	1.940 (0.705)	6.957	1.746	27.724	0.006
P-A Akciğer Evre	1.331 (0.336)	3.785	1.958	7.317	<0.001
BKH	0.000 (0.000)	1.000	1.000	1.000	0.063
PNL	-0.026 (0.013)	1.026	1.000	1.057	0.053
Maksimum FiO ₂					
%21-30	1				
%31-40	0.629 (0.657)	1.875	0.517	6.800	0.339
>%40	1.792 (0.692)	6.000	1.545	23.301	0.010
Başlangıç SpO ₂					
>%95	1				
≤%95	2.048 (0.788)	7.750	1.655	36.292	0.009

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

4.6.2. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; baş çevresi, P-A Akciğer grafi evresi ve başlangıç SpO₂ düzeyi değişkenleri bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Analiz sonucuna göre;

- Baş çevresindeki her 1 cm'lik azalma, başarısızlık riskini 1.193 kat artıran bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur ($p<0.05$).
- RDS şiddetini yansıtan P-A Akciğer grafi evresindeki her bir evre artışı, başarısızlık olasılığını 3.547 kat artıran bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur ($p<0.01$).
- Başlangıç SpO₂ düzeyinin ≤ 95 olması, başarısızlık gelişme riskini 5.534 kat artıran güçlü bir bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (**Tablo 24**).

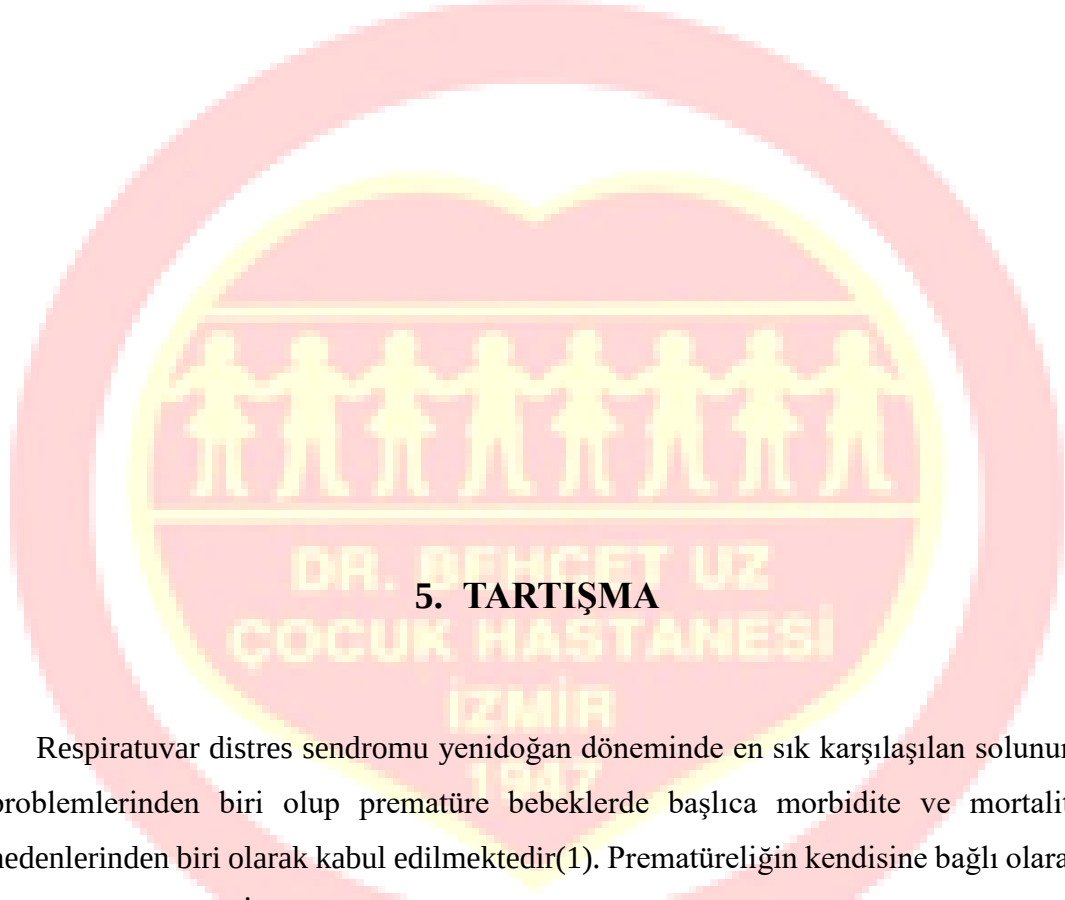
Tablo 24. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
Baş Çevresi	-0.176 (0.079)	1.193	1.022	1.392	0.025
P-A Akciğer Evre	1.266 (0.364)	3.547	1.738	7.239	0.001
Başlangıç SpO ₂					
>95	1				
≤ 95	1.711 (0.832)	5.534	1.082	28.287	0.040

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval



5. TARTIŞMA

Respiratuvar distres sendromu yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan solunum problemlerinden biri olup prematüre bebeklerde başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir(1). Prematüreliliğin kendisine bağlı olarak RDS'li bebeklerde İVK ve PDA insidansında da bir artış olmaktadır(2). Prematüre akciğer dokusunun yüksek basınç ve oksijen maruziyetine karşı duyarlılığı kronik akciğer hastalığı gelişimi açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Neonatolojideki ilerlemeler ve teknolojik gelişmelerle beraber giderek daha düşük gestasyon haftalarında doğan daha küçük prematüre bebeklerin sağkalımı mümkün olabilmekte ve bu da daha fazla morbidite ile karşılaşılmasına neden olmaktadır. Özellikle de uzamış mekanik ventilasyon gereksinimi olan olgularda bronkopulmoner displazi ve nörogelişimsel gecikme gibi geç dönem komplikasyonlar gelişebilmektedir(3). Bu nedenle invaziv MV süresini kısaltmaya ya da tamamen önlemeye yönelik stratejiler

ön plana çıkmıştır. Son yıllarda erken dönemde uygulanan surfaktan tedavisi ile NIV tekniklerinin yaygınlaşması invaziv ventilasyon süresinin azalmasına ve BPD oranlarında düşüşe kısmen de olsa katkı sağlamıştır(4).Ancak surfaktan uygulanmasına rağmen bir grup hastada halen NIV başarısızlığı gelişimi ve entübasyon gereksiniminin ortaya çıkması ve bunun getirdiği problemler önemli klinik sorun olmaya devam etmektedir(5).

Çalışmamızda <34 GH prematüre yenidoğanların %60,7'sinde NIV tedavisi başarılı olurken %39,3'ünde entübasyon gereksinimi gelişmiş ve NIV başarısızlığı gözlenmiştir. Literatürde bu oranların değişkenlik gösterdiği, bu değişkenliğin çalışmanın metodolojisi, hasta seçimi ve ventilasyon stratejilerine bağlı olduğu görülmektedir. Awaysheh ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği çalışmada INSURE yöntemi uygulanan 63 prematüre olgunun %74,6'sında NIV'da başarı sağlanmış, %25,3'ünde ise NIV başarısızlığı bildirilmiştir(120). Handoka ve arkadaşlarının <32 gestasyon haftası prematüre bebeklerde gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada senkronize NIPPV başarısızlık oranı %14,1 olarak saptanmış ve NIV uygulaması büyük oranda başarılı bulunmuştur(119). Li ve arkadaşlarının RDS tanılı çok erken doğmuş bebekler üzerinde yaptığı çalışmada ise INSURE başarısızlık oranı %40,8 olarak rapor edilmiştir (121). Bu veriler çalışmamızdaki başarısızlık oranının bazı çalışmalara kıyasla yüksek olduğunu, ancak özellikle <30 GH bebeklerin daha büyük oranda temsil edildiği serilerle benzerlik gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca bu farklılıkta prenatal risk faktörlerin NIV başlangıç zamanı ve uygulama koşullarının da etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda olguların %61,9'unun erkek, %38,1'inin kız cinsiyette olduğu belirlenmiş olup, cinsiyet dağılımı açısından NIV başarısızlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda Awaysheh ve arkadaşlarının da 2019 yılında gerçekleştirdiği çalışmada dahil edilen 63 prematüre olgunun, %52,4'ü erkek ve %47,6'sı kız olarak bildirilmiş; benzer şekilde cinsiyetin ventilasyon başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir(120). Aynı şekilde Handoka ve arkadaşlarının <32 GH prematüre bebeklerde gerçekleştirdiği çalışmada da erkek/kız dağılımı 29/44 olarak bildirilmiş ve cinsiyet ile başarısızlık arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(119). Bu bulgular cinsiyetin NIV başarısızlığı üzerinde belirleyici bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda incelenen olguların ortalama gestasyon yaşı $30,54 \pm 2,38$ hafta olarak saptanmış olup %15,5'i ≤ 28 GH idi. NIV başarısızlığı gösteren olguların gestasyon yaşlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir, ancak ≤ 28 GH ve > 28 GH olarak sınıflandırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte gestasyon yaşındaki her bir haftalık azalmanın NIV başarısızlığı riskini 1,33 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu gestasyon yaşının sürekli değişken olarak ele alındığında güçlü bir prediktör olduğunu ancak kesitsel sınıflandırmaların bu duyarlılığı yansıtmayabileceğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde daha düşük gestasyon yaşının NIV başarısızlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ammari ve ark. < 28 GH olan bebeklerde erken CPAP başarısızlığının daha sık görüldüğünü göstermiştir(122). Fuchs ve ark. ise < 29 GH olan bebeklerde CPAP başarısızlık oranını %56 olarak rapor etmiş ve bu grupta entübasyon ihtiyacının daha erken ve daha yüksek oranda geliştiğini belirtmiştir(123). Li ve arkadaşlarının çok erken doğmuş yenidoğanlarda gerçekleştirdiği çalışmada da NIV başarısızlığı olan grubun gestasyon yaşı anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve bu durumun entübasyon gereksinimiyle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir(121). Bu nedenle tek problemin surfaktan eksikliği olmadığı gerek pulmoner immatürite gerekse santral sinir sistemi immatüritesinin de değişik düzeylerde patolojiye katkı verdiği bilinen özellikle < 28 GH prematüre bebeklerin NIV izlemlerinin daha dikkatli yapılması ve entübasyon gereksiniminin erken öngörülmesi klinik sonuçları iyileştirebilir. Bununla birlikte Dani ve arkadaşları bir çalışmalarında, INSURE başarısızlığını öngörmede gestasyon yaşının doğrudan anlamlı olmadığını, ancak diğer parametreler ile birlikteliğinde anlamlılığı artırdığını vurgulanmıştır(124). Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları gestasyon yaşının özellikle sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde NIV başarısızlığını öngörmede klinik olarak anlamlı bir parametre olduğunu göstermektedir. Ancak tek başına kullanımı yerine çok değişkenli modeller içinde değerlendirilmesinin daha açıklayıcı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yer alan yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı $1585,38 \pm 494,44$ gram olarak bulunmuş, olguların %14,3'ünün doğum ağırlığı < 1000 gr saptanmıştır. NIV başarısızlığı gelişen gruptaki olguların doğum ağırlığı, baş çevresi ve boy uzunlukları NIV başarısı gösteren gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Doğum ağırlığının kategorik olarak incelendiği analizde < 1500 gram

olan bebeklerin başarısızlık oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Alt gruplar incelendiğinde ise yalnızca <1000 gram olan bebeklerin, ≥ 1500 gram olanlara kıyasla NIV başarısızlık riskinin anlamlı şekilde arttığı (5,143 kat), 1000–1500 gram arasındaki grubun ise bu riskle anlamlı ilişkili olmadığı görülmüştür. Baş çevresindeki her 1 cm’lik azalmanın NIV başarısızlık riskini 1,193 kat artırdığı ve bu değişkenin bağımsız bir prediktör olduğu belirlenmiştir. Boy uzunluğu tek başına risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular daha düşük doğum ağırlığı ve baş çevresi gibi parametrelerin NIV başarısızlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde bu ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle Dani ve ark. <750 gr doğum ağırlığının INSURE başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir(124). Fuchs ve ark. ise <1000 gram doğum ağırlığının CPAP başarısızlığı ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir(123). De Jaegere ve arkadaşlarının çalışmasında da doğum ağırlığı ≤ 800 g olan bebeklerde erken CPAP başarısızlığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir(125). Bu bağlamda çalışmamız doğum ağırlığı ve baş çevresi gibi doğumda kolaylıkla elde edilebilecek antropometrik ölçümlerin NIV başarısızlığının erken öngörüsünde değerli parametreler olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu da çok daha immatür olan ve birçoğu da histolojik koryoamniyonit sonucu preterm doğmuş olabilecek aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelerin NIV başarısızlığı olabileceğinin hastanın yönetiminde karar vermede özellikle gözönüne alınmasını destekler bir bulgudur. Çalışmaya alınan olguların %9,5’inin ise gestasyon yaşına göre küçük doğum ağırlığında olduğu belirlenmiştir. SGA varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen prematüre olguların %96,4’ü il içinden başka bir merkezden sevk edilmiş olup, en sık sevk yapılan merkez tipi %69 oranıyla EAH olmuştur. Ancak sevk edilen merkezin il içi veya il dışı olması, merkez türü ya da YYBÜ düzeyi ile NIV başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç hastane kaynaklı ya da sevk sürecine bağlı faktörlerin NIV başarısızlığı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmekle birlikte, çalışmamızda tüm hastalar 112 yenidoğan ambulansları ile deneyimli ekipler aracılığıyla sevk edildiği için olumsuz etkiler görülmediği kanaatindeyiz. Literatürde bu konuya özel vurgu yapan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda erken doğum sonrası hızla uygun düzeyde YYBÜ’e yönlendirilmenin solunum

destek başarısını olumlu etkilediği bildirilmiştir. Özellikle Dargaville ve arkadaşları uygun ekipman ve deneyime sahip yüksek düzeydeki YYBÜ’lerde izlemin CPAP başarısını artırabileceğini belirtmiş; ancak merkezler arası farklılıkların standart ventilasyon protokollerinin eksikliği nedeniyle başarısızlık oranlarında değişkenlik yaratabileceğini vurgulamıştır(126). Mevcut çalışmamızda bu tür lojistik ve sistemsel değişkenlerin başarısızlık üzerinde belirleyici bir etkisinin olmaması, homojen bir bakım kalitesi sağlandığını ya da hasta özelliklerinin ventilasyon başarısızlığını daha güçlü belirlediğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza alınan olguların annelerinin %34,5’i, babalarının ise %28,6’sının lise mezunu olduğu saptanmıştır. Ailelere ait demografik özellikler değerlendirildiğinde; anne yaşı, baba yaşı ve parite sayısı açısından NIV başarısı yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu sosyodemografik değişkenlerin doğrudan NIV başarısızlığını etkileyen temel belirleyiciler arasında yer almadığını ancak destekleyici özellikte olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde ise ebeveyn eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum gibi demografik faktörlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerinde dolaylı etkiler yaratabileceği bildirilmiştir. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyin antenatal bakımın yetersizliği, erken doğum oranlarının artışı ve perinatal komplikasyonlarla ilişkilendirildiği birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak bu değişkenlerin doğrudan solunum destek başarısı üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda anne-baba yaşı ve eğitim düzeyi gibi parametreler ile NIV başarısı arasında anlamlı bir ilişki kurulamaması başarısızlığı etkileyen esas faktörlerin daha çok yenidoğana ait klinik değişkenler olduğunu desteklemektedir. Yine de bu tür demografik değişkenlerin uzun vadeli nörogelişimsel sonuçlar üzerindeki etkisinin dışlanmaması gerektiği, ileriye dönük daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen gebeliklerin %23,8’inin çoğul gebelik olduğu saptanmıştır. NIV başarısı açısından bakıldığında çoğul gebelik oranları başarılı ve başarısız gruplarda benzer olup, bu değişken ile başarısızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çoğul gebeliklerin prematürite ve düşük doğum ağırlığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu literatürde net biçimde ortaya konmuş olmasına rağmen, çoğul gebeliklerin tek başına ventilasyon başarısızlığına yol açtığını gösteren veriler sınırlıdır. Gulczyńska ve ark. çok merkezli çalışmalarında, çoğul

gebelik ile NIV başarısızlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(127). Dargaville ve ark.'nın CPAP başarısızlığına yönelik geniş kohort çalışmasında da çoğul gebelikler değerlendirilmiş olup çoğul gebeliklerin daha düşük gestasyon haftası ile doğum nedeni CPAP başarısızlığına etkisi olabileceği saptanmıştır, ancak başarıyı öngören bağımsız faktörler arasında yer almamıştır(126). Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen bulgular çoğul gebelik varlığının tek başına NIV başarısızlığını anlamlı düzeyde etkilemediğini, asıl belirleyici olanın bu gebeliklere eşlik eden klinik faktörler olduğunu desteklemektedir. Bu durum NIV başarısızlığı açısından çoğul gebeliğin birincil değil beraberinde getireceği komplikasyonlar ile ikincil bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda annelerin %79,8'inde en az bir sistemik ya da obstetrik eşlikçi hastalık bulunduğu saptanmıştır. En sık bildirilen maternal durumlar preeklampsi (%29,8), hipertansiyon (%19), idrar yolu enfeksiyonu (%17,9), koryoamniyonit/erken membran rüptürü (%11,9), gestasyonel diyabet (%9,5) ve hipotiroidi (%4,8) şeklindedir. NIV başarısızlığı gelişen olguların annelerinde sistemik hastalık varlığı belirgin şekilde daha yüksektir (%90,9 vs. %72,5). Özellikle hipotiroidi, preeklampsi ve hipertansiyon oranları başarısız grupta anlamlı düzeyde artmıştır. Çok değişkenli analizlerde ise anne hipertansiyonu; başarısızlık riskini 4,6 kat, preeklampsi ise 2,7 kat artıran bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur. Bu bulgular maternal hastalıkların neonatal solunum desteği başarısını doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde maternal hipertansif bozuklukların intrauterin büyüme kısıtlılığı, erken doğum ve surfaktan gereksinimi gibi perinatal komplikasyonlarla ilişkili olduğu ve bütün bunların sonucu olarak NIV başarısızlığına neden olduğu bildirilmiştir. Özellikle Gulczyńska ve ark. maternal hipertansiyonun CPAP başarısızlığı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu belirtmiş ve erken ileri solunum destek gereksiniminin bu grupta daha fazla olduğunu vurgulamıştır(127). Fuchs ve ark. ise ileri RDS şiddeti ve artmış solunum destek gereksinimi ile maternal vasküler hastalıklar arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir(123). Hipotiroidi gibi endokrin hastalıklar ise daha az çalışılmış olmakla birlikte intrauterin fetal gelişim ve akciğer matürasyonu üzerindeki olası etkileri nedeniyle son yıllarda dikkat çekmektedir. Özellikle tiroid hormonlarının surfaktan üretimi ve alveolar gelişim üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubunun daha yüksek

solunum destek ihtiyacı gerektirebileceği öngörülebilir. Sonuç olarak çalışmamız maternal hipertansiyon ve preeklampsinin doğrudan NIV başarısızlığı ile ilişkili olabileceğini ortaya koymakta; bu faktörlerin doğum sonrası erken dönemde ventilasyon stratejisinin belirlenmesinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Annelerin gebelik süresince kullandığı ilaçlar incelendiğinde, %96,4 oranıyla en sık vitamin ve mineral takviyelerinin tercih edildiği, bunu antibiyotik tedavisi (%20,2) ve antihipertansif ilaç kullanımı (%11,9) gibi tedavilerin izlediği belirlenmiştir. NIV başarısızlığı gelişen olguların annelerinde antihipertansif ilaç kullanım oranı başarılı gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%21,1 vs. %5,9). Diğer ilaç grupları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu prenatal dönemde kullanılan bazı tedavilerin temelde altta yatan maternal hastalığın bir göstergesi olarak neonatal ventilasyon strateji başarısı üzerinde dolaylı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Özellikle antihipertansif ilaç kullanımı maternal hipertansiyon veya preeklampsisi varlığına işaret etmesi açısından önemlidir, çalışmamızda bu klinik durumların NIV başarısızlığı ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Literatürde de maternal hipertansiyonun çeşitli mekanizmalar ile ventilasyon desteği ihtiyacını artırdığı bildirilmiştir, ancak spesifik olarak kullanılan antihipertansif ajanların neonatal solunum fonksiyonları üzerine doğrudan etkisi olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı bir risk göstergesi olarak değerlendirilmeli, ancak neden-sonuç ilişkisi kurulurken altta yatan obstetrik durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda olguların %13,1'inin İVF yöntemiyle gebeliklerden doğduğu, yenidoğanların %94,0'ının sezaryen ile dünyaya geldiği ve gebeliklerin %95,2'sinde antenatal takibin sağlandığı ve ayrıca gebeliklerin %16,7'sinde uzun süreli hastanede yatış öyküsü olduğu saptanmıştır. Surfaktan uygulama zamanı, doğum şekli, İVF gebelik varlığı, antenatal bakım alıp almama ve gebelikte uzun süreli hospitalizasyon gibi obstetrik değişkenlerin NIV başarısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu bulgular obstetrik bakımın niteliği ve şekli ile NIV başarısı arasında doğrudan ve bağımsız bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Mevcut literatürde de doğum şeklinin neonatal solunum morbiditesi üzerine etkisi ile ilgili olduğuna dair çalışmalar olmakla birlikte, CPAP başarısı ya da surfaktan yanıtı üzerine belirleyici olmadığı bildirilmiştir. Özellikle Gulczyńska ve arkadaşlarının

çalışmasında sezaryen doğum oranı %83,5 olarak bildirilmiş ancak bu değişken ile CPAP başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(127). İVF gebeliklerin neonatal sonuçlar üzerindeki etkisi ise genellikle çoğul gebelik sıklığı ve prematürite oranları üzerinden dolaylı olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda çoğul gebelik oranları benzer olduğu için İVF'in ventilasyon başarısı üzerine tek başına etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Antenatal takibin varlığı, uzun süreli hospitalizasyon gibi faktörlerin ise olası komplikasyonları azaltmak amacıyla yapılan müdahaleleri yansıttığı ancak neonatal NIV başarısını doğrudan öngörmeye belirleyici olmadıkları görülmektedir. Sonuç olarak doğum şekli, gebelik yöntemi veya takip biçimi gibi obstetrik faktörler NIV başarısını öngörmeye klinik önemi sınırlı olan parametreler gibi görünmektedir ancak bu bulgular antenatal bakımın sağlandığı tüm gebeliklerde eşit bakım kalitesinin sağlandığı varsayımıyla değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda doğum sonrası %88,1 oranında neonatal resüsitasyon gereksinimi saptanmış olup bu oran özellikle prematüre bebeklerde doğumdan sonraki adaptasyon sürecinde sıklıkla müdahale gereksinimi olduğunu yansıtmaktadır. Ayrıca olguların %22,6'sında sevk kabulünde hipotermi geliştiği belirlenmiştir. Bununla birlikte hem resüsitasyon gereksinimi hem de hipotermi oranları NIV başarısı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Prematüre bebeklerde doğumda resüsitasyon gereksinimi sıklıkla düşük gestasyon yaşı ve azalmış surfaktan rezervleri ile ilişkilidir. Literatürde bazı çalışmalar doğumda yoğun resüsitasyon gereksiniminin daha ağır respiratuar morbidite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğunu belirtmiş olsa da bu ilişkinin bağımsız bir prediktör olup olmadığı tartışmalıdır. Örneğin Dargaville ve ark. çalışmasında doğum sonrası entübasyon oranları CPAP başarısızlığı ile ilişkili bulunmuş, ancak resüsitasyon derecesi ayrıntılı analiz edilmemiştir(126). Ammari ve ark. çalışmasında doğumda pozitif basınç ventilasyonu (PPV) uygulanan prematüre bebeklerde CPAP başarısızlığı oranları ve MV'ye ihtiyaç oranı anlamlı düzeyde artmıştır(122). Ancak yapılan çalışmaların çoğunda resüsitasyon ihtiyacı başarısızlık için bağımsız bir prediktör olarak değil, daha çok altta yatan respiratuar patolojinin şiddetini yansıtan bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Nitekim çalışmamızda da doğumda resüsitasyon uygulanan bebekler arasında NIV başarısızlığı açısından anlamlı fark saptanmamış olması uygulamanın yaygınlığı ve başarısızlığı belirleyen esas

faktörlerin (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, RDS evresi, FiO₂ ihtiyacı) resüsitasyonun etkisini gölgede bırakmış olabileceği düşünülmüştür. Doğum sonrası hipotermi ise prematüre bebeklerde sık karşılaşılan bir durum olup oksijen tüketimini ve pulmoner vasküler direnci artırarak solunum stabilitesini olumsuz etkileyebilir. Ancak çalışmamızda hipoterminin NIV başarısızlığına doğrudan etkisi gösterilememiştir. Bu bulgu hipoterminin geçici ve yönetilebilir bir fizyolojik durum olduğu ya da klinik olarak iyi ısı stabilizasyon sağlanan merkezlerde bu faktörün etkisinin az olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak resüsitasyon ve hipotermi gibi doğum eylemine bağlı perinatal faktörler klinik yönetimi etkileyebilse de çalışmamızda NIV başarısızlığını öngörmeye anlamlı belirleyiciler olarak saptanmamıştır. Bu durum doğum sonrası erken dönemde sağlanan etkili stabilizasyonun bu tür faktörlerin olumsuz etkisini sınırlayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda gebelerin %75'ine ANS uygulandığı ve bu uygulamanın %31'inin doğumdan 7 gün ile 24 saat önce tamamlandığı saptanmıştır. ANS uygulanan ve uygulanmayan hastalarda NIV başarısı yönünden başarılı ve başarısız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Antenatal steroidlerin fetal akciğer maturasyonu üzerindeki olumlu etkileri literatürde güçlü biçimde ortaya konmuştur. ANS uygulaması surfaktan sentezini artırarak alveolar stabiliteyi destekler ve RDS insidansını ve şiddetini azaltır. Bu etkinin ortaya çıkabilmesi için uygulama ile doğum arasında geçen sürenin kritik bir önemi olduğu bilinmektedir. Optimal etki süresi genellikle 24 saat ile 7 gün arası olarak kabul edilmekte; bu süreden önce veya sonra yapılan uygulamalarda klinik yarar azalmaktadır. Çalışmamızda ANS uygulanan olguların çoğunda bu optimal pencereye uyulmuş olmakla birlikte ANS'nin NIV başarısı üzerinde anlamlı bir fark yaratmamış olması birkaç şekilde yorumlanabilir. İlk olarak ANS uygulama oranının her iki grupta da yüksek olması potansiyel etkinin dağılımını homojenleştirmiş olabilir. İkinci olarak ise ANS'nin temel etkisi prematüre bebeklerde RDS gelişimini önlemeye yöneliktir. Dolayısıyla RDS tablosu geliştikten sonra özellikle ağır dereceli RDS'si bulunan bebeklerde ANS'nin NIV tedavi başarısı üzerine doğrudan etkisi sınırlı kalabilir. Çalışmamızda hem NIV başarılı hem de başarısız gruptaki olguların tamamına surfaktan uygulanmış olması ANS'nin surfaktan gereksinimini azaltıcı etkisini değerlendirmemizi engellemiş; bunun yerine ANS'nin RDS şiddetini modifiye edip etmediği tartışma konusu olmuştur. Ancak mevcut

verilerimizde ANS uygulaması ile NIV başarısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Literatüre bakıldığında Gulczyńska ve ark. yaptığı çalışmada ANS uygulanan bebeklerde daha düşük CPAP başarısızlık oranları bildirirken bu etkinin esasen RDS gelişimini önleme üzerindeki katkısıyla sınırlı kaldığını belirtmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(127). VENTIS çalışmasında ise ANS uygulanmamış olmasının ventilasyon başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ancak ANS uygulanan olgularda dahi ağır RDS varlığında başarısızlık oranlarının artabileceği belirtilmiştir(98). Çalışmamızda ANS'nin NIV başarısı üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması bu tedavinin RDS önleyici rolü dışında halihazırda gelişmiş ve surfaktan tedavisi gerektiren RDS durumlarında etkinliğinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle surfaktan tedavisinin tüm olgularda uygulanmış olması ANS'nin potansiyel fark yaratıcı etkisini maskeleyebilecek önemli bir metodolojik faktördür. Sonuç olarak, ANS uygulaması solunumsal destek başarısında faydalı bir faktör olmakla birlikte tek başına NIV başarısını belirlemede yeterli olmayabilir. Uygulama zamanı, doz tamamlanma oranı ve eşlik eden klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi ANS'nin gerçek etkisini ortaya koymak açısından daha bütüncül bir yaklaşım sağlayacaktır.

Çalışmamızda prematüre bebeklerin hastaneye kabul anındaki klinik durumlarını yansıtan SNAPPE-II skor ortancası başarılı grupta 6, başarısız olan grupta 0 olarak hesaplanmıştır (minimum: 0-maksimum: 49). NIV başarısı açısından yapılan karşılaştırmada başarısız gruptaki yenidoğanların SNAPPE-II skorlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. SNAPPE-II skorundaki her bir birimlik artışın NIV başarısızlık riskinde 1,045 kat artışa neden olduğu belirlenmiştir. Bu bulgumuz sınırlı bir artış gibi görünse de çalışma daha geniş bir grupta yapıldığında yenidoğanın genel fizyolojik stabilitesinin solunum desteği başarısı üzerinde doğrudan belirleyici bir rol oynadığını gösterebilir. SNAPPE-II skoru yenidoğanın ilk 12 saat içindeki fizyolojik parametrelerini ve perinatal risk faktörlerini birleştirerek mortalite ve morbidite öngörüsü sunan yaygın olarak kullanılan objektif bir ölçüm aracıdır. Skorun artması sistemik instabilite, metabolik asidoz, hipotansiyon ve solunum bozukluğu gibi neonatal fizyopatolojilerin şiddetlendiğini gösterir. Dolayısıyla yüksek SNAPPE-II skoruna sahip bebeklerde NIV başarısızlığının daha sık gözlenmesi fizyopatolojik olarak da beklenen bir sonuçtur. Literatürde bu skorun NIV başarısızlığı

ile ilişkisi sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Fuchs ve ark. NIV başarısızlığı ile ilişkili klinik değişkenleri değerlendirirken benzer fizyolojik instabilite göstergelerinin (örneğin düşük pO_2/FiO_2 oranı, ileri RDS derecesi, yüksek ortalama havayolu basıncı) bağımsız prediktörler olduğunu vurgulamıştır(123) . Ayrıca De Jaegere ve ark. da NIV başarısızlığı gelişen olgularda oksijenizasyon bozukluğu ve ventilasyon gereksinimlerin anlamlı derecede fazla olduğunu ve bu durumun genel klinik durumu yansıttığını belirtmiştir(125). Bu bağlamda çalışmamız SNAPPE-II skorunun sadece mortalite riski ile değil, aynı zamanda erken dönemde solunum desteği başarısı açısından da kullanılabilecek önemli bir prognostik gösterge olabileceğini kısmen de olsa ortaya koymaktadır. Klinik stabiliteyi yansıtan bu skorun NIV başarısızlığını öngörmeye rutin klinik karar destek aracı olarak değerlendirilmesi önerilebilir.

Çalışmamızda yenidoğanların ortalama 1. dakika Apgar skoru $5,96 \pm 1,40$; 5. dakika Apgar skoru ise $7,77 \pm 0,93$ olarak hesaplanmıştır. Apgar skorları açısından NIV başarılı ve başarısız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu Apgar skorunun tek başına NIV desteği başarısını öngörmeye sınırlı bir belirleyici olabileceğini göstermekteyse de, literatürde özellikle düşük Apgar skorlarının neonatal ventilasyon başarısı üzerinde belirleyici olabileceğini gösteren güçlü veriler bulunmaktadır. Apgar skoru yenidoğanın doğum sonrası adaptasyonunu yansıtan, kalp atımı, solunum, kas tonusu, refleks irritabilite ve cilt rengi gibi beş parametreye dayalı klinik bir değerlendirme aracıdır. Düşük Apgar skoru perinatal hipoksi, asfiksi veya prematürite gibi durumlara işaret edebilir. Ancak Apgar skorunun subjektif bileşenler içermesi, uygulayan kişiye bağımlı olması ve spesifik fizyolojik sistemlere (örneğin pulmoner gelişim, surfaktan fonksiyonu) dair sınırlı bilgi sunması bu skoru solunum desteği başarısını öngörmeye daha az hassas hale getirebilir. Ancak literatürde özellikle düşük Apgar skorlarının prematüre bebeklerde hem respiratuvar morbidite hem de ventilasyon başarısızlığı ile ilişkili bulunabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ammari ve ark. yaptığı çalışmada doğumda 1. dakika median Apgar skoru CPAP başlanan grupta 6, MV başlanan grupta ise 2 olarak rapor edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Yazarlar MV başlanması kararının ilk dakikalarda çoğunlukla Apgar skorunun yansıttığı klinik depresyon düzeyine göre verildiğini belirtmiştir. Öte yandan

CPAP başlanan bebeklerde NIV başarı ve başarısızlık grupları arasında 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular Apgar skorunun ventilasyon tipi seçimi açısından belirleyici olabileceğini ancak CPAP başarısının öngörülmesinde sınırlı kalabileceğini göstermektedir(122). Fuchs ve ark. çalışmasında düşük Apgar skorlarına neden olabilecek parametreler CPAP başarısızlık grubunda daha sık görülmüş ve bu parametre diğer fizyolojik instabilite göstergeleriyle birlikte değerlendirilmiştir(123). Aynı şekilde Rocha ve ark. NIV ile izlemi sırasında başarısız olan grupta Apgar 1 ve 5. dakika skorlarının daha düşük olduğunu rapor etmiş ancak çok değişkenli analizde bu değişken bağımsız prediktör olarak saptanmamıştır(128). Çalışmamızda da benzer biçimde Apgar skorları düşük olan bebeklerde daha fazla ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulabileceği izlenimi oluşsa da NIV başarısızlığını öngörmede Apgar skorlarının tek başına anlamlı bir belirteç olmadığı gözlenmiştir. Bu durum Apgar skorunun subjektif bileşenler içermesi ve geçici klinik instabiliteyi yansıtmasıyla açıklanabilir. Daha geniş veri setleri ve çok değişkenli analizler içeren çalışmalarda bu ilişkinin alt gruplar bazında detaylandırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda surfaktan uygulanma zamanı ortancası başarısız grupta 3.5 saat, başarılı grupta 4 saat olarak hesaplanmış olup uygulama süresi 1-40 saat arasında değişmiştir. Surfaktan uygulanma zamanı açısından başarılı ve başarısız gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu surfaktanın uygulanma zamanlamasının NIV başarısını doğrudan etkileyen bir faktör olmayabileceğini düşündürmekte olsa da bu sonuç klinik bağlamda yorumlanırken dikkatle ele alınmalıdır. Çünkü literatürde surfaktanın erken uygulanmasının RDS tedavisinde başarıyı artırabileceği yönünde güçlü bulgular mevcuttur. Erken surfaktan uygulamasının etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma ilk 2 saat içinde yapılan uygulamaların oksijenizasyon parametrelerini iyileştirdiğini, entübasyon gereksinimini azalttığını ve ventilatörle ilişkili komplikasyonları sınırladığını ortaya koymuştur. Dargaville ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada erken surfaktan uygulamasının (<2 saat) CPAP başarısında artış ve BPD riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(129). Çalışmamızda surfaktan uygulama saatleri açısından NIV başarı ve başarısızlık grupları arasında fark olmaması, uygulama zamanlamasındaki geniş dağılım ve klinik protokollerdeki değişkenliğin bir sonucu olabilir ve surfaktan uygulama zamanının 1-40 saat arasında geniş bir aralık

göstermesi erken uygulamanın olası avantajlarını maskeleyebilir. Ayrıca surfaktan uygulama zamanı klinik stabiliteye, FiO₂ ihtiyacına ve RDS şiddetine göre belirlendiğinden geç uygulanan olguların zaten daha hafif seyirli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yine de mevcut literatür ışığında erken surfaktan uygulamasının özellikle ağır RDS olgularında ventilasyon başarısını artırabileceği ve bu konuda daha standartlaştırılmış protokollere ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda olguların %52,4'ünde en az bir konjenital ya da klinik anomali saptanmıştır. En sık bildirilen bulgu hipotonisite olurken, kardiyak üfürüm, sakral gamze, yaygın vücut ekimozu ve ambigus genitale gibi anomaliler de kaydedilmiştir. Ayrıca %10,7 olguda LGA, konjenital pnömoni ve mekonyum boyalı doğum mevcuttu. Tüm bu anomalilerin toplam sıklığı ve alt grup dağılımları açısından başarılı ve başarısız NIV grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu tanımlanan klinik ve yapısal anomalilerin prematüre bebeklerde NIV başarısını doğrudan etkileyen bir unsur olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte literatürde özellikle bazı spesifik konjenital anomalilerin (örneğin konjenital diyafragma hernisi, trakeoözofageal fistül, ciddi konjenital kalp hastalıkları) invaziv solunum desteği ihtiyacını artırabileceği belirtilmiştir(126,130). Ancak çalışmamızda yer alan anomaliler çoğunlukla hafif veya fonksiyonel sınırlılığı olmayan bulgular olduğundan ve majör konjenital anomalili hastalar çalışmaya alınmadığı için NIV başarısızlığını doğrudan etkileyici güçte olmamış olabilir. Hipotonisite gibi nöromüsküler klinik durumlar solunum eforunun zayıflamasına yol açarak teorik olarak ventilasyon desteği ihtiyacını artırabilir. Ancak bu çalışmada hipotonisiteye sahip bebeklerde NIV başarısızlık oranlarının artmadığı görülmüş; bu durum hipotonisitenin vakaların büyük bölümünde geçici ve primer nöromüsküler hastalık dışı nedenlere bağlı olması sonucu olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde kardiyak üfürüm bulgusu da genellikle fizyolojik veya küçük duktus açıklıkları ile ilişkili olduğundan ventilasyon başarısı üzerinde etkili olmamış olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda tanımlanan konjenital ve klinik anomaliler NIV başarısızlığı için doğrudan belirleyici olmamakla birlikte bu tür bulguların mevcut olduğu bebeklerde kapsamlı klinik değerlendirme yapılması ve altta yatan sistemik patolojilerin dışlanması gerektiği açıktır. Özellikle majör anomaliler içeren daha heterojen popülasyonlarda bu ilişkinin farklı sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda prematüre bebeklerde uygulanan NIV modları incelendiğinde en sık tercih edilen yöntemin %92,9 oranında nIPPV olduğu, yalnızca %7,1 oranında olguya nCPAP uygulandığı saptanmıştır. NIV başarısızlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda, kullanılan noninvaziv ventilasyon modu ile başarısızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde nIPPV'nin özellikle nCPAP'a kıyasla daha stabil tidal volüm sağlaması, apne sıklığını azaltması ve entübasyon oranlarını düşürmesi gibi avantajlar nedeniyle öne çıktığı gösterilmiştir. Lemyre ve arkadaşlarının 2017 tarihli Cochrane derlemesinde nIPPV'nin nCPAP'a kıyasla hem ekstübasyon sonrası hem de ilk solunum desteği olarak uygulandığında mekanik ventilasyon gereksinimini anlamlı şekilde azalttığı rapor edilmiştir(92). Ancak bu etkinin modun uygulama şekli (senkronize/senkronize olmayan), ventilasyon parametreleri ve hasta özelliklerine göre değişkenlik gösterebildiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda nIPPV'nin baskın olarak tercih edilmiş olması ve nCPAP grubunun oldukça küçük kalması gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlılık saptanmamasının olası nedeni olduğu, nIPPV ile nCPAP'ın karşılaştırmalı etkinliğini değerlendirmek için daha dengeli dağılıma sahip randomize kontrollü bir örneklem ihtiyacı duyulduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda NIV başarısızlığı ile ventilasyon modu arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da literatürde nIPPV'nin nCPAP'a üstünlüğünü destekleyen bulgular nedeniyle klinik uygulamalarda öncelikli tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak bu tercihin bireyselleştirilmiş hasta yönetimi ve ventilatör ayarları ile ele alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda surfaktan tedavisi uygulanan olguların %91,7'sinde INSURE, %8,3'ünde ise LISA yöntemi tercih edilmiştir. Surfactan uygulama yöntemi açısından NIV başarılı ve başarısız gruplar karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum surfaktan uygulama tekniğinin NIV başarısı üzerindeki etkisinin tek başına belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. INSURE yöntemi özellikle daha önceden entübasyon ihtiyacı olan veya belirgin RDS bulguları olan prematürelere yıllardır güvenle uygulanan standart bir tekniktir. INSURE yöntemiyle başarılı şekilde ekstübe edilen bebeklerde kısa süreli entübasyonun komplikasyon riski düşük olup, ventilatör ilişkili travmanın azaltılması mümkündür. Ancak bazı çalışmalarda INSURE uygulanan bebeklerde erken yeniden entübasyon oranlarının %25-40 arasında değiştiği bildirilmiştir(131). Literatürde

özellikle son yıllarda LISA yönteminin CPAP başarısını artırdığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur. Dargaville ve ark. çok merkezli prospektif çalışmalarında <32 hafta bebeklerde LISA ile uygulanan surfaktan tedavisinin hem oksijenasyon parametrelerinde hem de entübasyon oranlarında anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir(129). Benzer şekilde Kribs ve ark. tarafından yapılan randomize çalışmalarda da LISA yöntemi ile tedavi edilen bebeklerde özellikle ilk 72 saat içinde entübasyon oranlarının daha düşük olduğu ve daha az invaziv ventilasyon gününe ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir(132). Ancak çalışmamızda LISA yöntemi, yalnızca %8,3 gibi düşük bir oranda uygulanmış, bu durum gruplar arası kıyaslamayı güçleştirmiştir. Ayrıca LISA'nın başarısı uygulayıcı deneyimi, uygulama zamanı, kullanılan kateter tipi ve prematüre bebeğin klinik durumu gibi birçok değişkene bağlıdır. Bu nedenle sınırlı vaka sayısı ve uygulama protokolündeki değişkenlikler çalışmamızda yöntemler arasında istatistiksel anlamlılık saptanamamasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda kullanılan surfaktan uygulama yöntemi ile NIV başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, INSURE'nin klinik olarak güvenli ve yaygın kullanımı ile LISA'nın fizyolojik üstünlükleri arasında denge kurmak gerekmektedir.

Literatürde NIV başarısızlığını inceleyen çalışmalarda genellikle RDS tanısı klinik kriterler ve oksijen ihtiyacı temelinde ele alınmakta, ancak radyolojik evreleme sistemlerine çoğunlukla yer verilmemektedir. Bu yönüyle çalışmamız P-A Akciğer grafisi gibi objektif bir değerlendirme aracı ile RDS şiddetini kantitatif olarak analiz ederek NIV başarısızlığını öngörmede daha belirgin ve standartlaştırılabilir bir yaklaşım sunmaktadır. Çalışmamızda radyolojik değerlendirmelere göre olguların %76,2'sinde RDS evre 1-2, %23,9'unda ise evre 3-4 tespit edilmiştir. NIV başarısızlığı açısından yapılan analizlerde, evre 3 ve 4 RDS tanısı alan olguların başarısızlık oranlarının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. RDS şiddetinin radyolojik belirteci olan P-A Akciğer grafisi evresindeki her bir evre artışının NIV başarısızlık riskini 3.785 kat artırdığı; çok değişkenli analizde ise bu artışın 3.547 kat olarak bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bulgular radyolojik olarak RDS şiddetinin ventilasyon başarısızlığı açısından yüksek prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Evre 3-4 RDS'ye sahip hastalar, tipik olarak yaygın retikülogranüler infiltrasyon, bronkogramların belirginleşmesi ve

atelektatik alanların artışı ile karakterizedir. Bu bulgular akciğer kompliyansının ciddi şekilde azaldığını ve NIV gibi pozitif basınçlı desteklere rağmen yeterli alveoler açıklığın sağlanamayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de çalışmamızla benzer sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle Rocha ve ark. çalışmasında CPAP başarısız olan bebeklerde radyolojik olarak daha ileri düzeyde RDS bulgularının izlendiği belirtilmiş; bu grubun oksijenasyon bozukluğu, artmış FiO_2 gereksinimi ve erken entübasyonla sonuçlandığı gösterilmiştir(128) . De Jaegere ve Kakkilaya gibi araştırmacılar da RDS şiddetini yansıtan klinik ve radyolojik parametrelerin NIV başarısızlığını öngörmeye güçlü göstergeler olduğunu vurgulamıştır(125,133). Çalışmamızda radyolojik RDS şiddetinin P-A Akciğer grafisi evrelemesiyle ölçülmesinin NIV başarısızlığını öngörmeye güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle NIV desteği başlanan prematürelde erken dönemde radyolojik değerlendirme yapılması ve evre 3–4 bulguları saptanan olgularda daha dikkatli solunum yönetimi planlanması önerebiliriz.

Çalışmamızda yenidoğanların ilk 72 saatlik izleminde olguların %15,5’inde Grade 1 IVK, %15,5’inde hemodinamik anlamlı PDA, %10,7’inde hipotansiyon ve %16,7’inde hipoglisemi saptanmış olup, yalnızca hemodinamik anlamlı PDA varlığı NIV başarısızlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir. Hemodinamik anlamlı PDA NIV başarısızlığı olan grupta %30,3 oranında saptanmışken, NIV başarılı grupta bu oran yalnızca %5,9’dur. Ek olarak hsPDA varlığının NIV başarısızlığı riskini 6,957 kat artırdığı belirlenmiş ve çok değişkenli analizde de bu ilişki bağımsız bir prediktör olarak gösterilmiştir. PDA prematüre bebeklerde sık izlenen hemodinamik bir bozukluk olup pulmoner dolaşıma sol-sağ şant yoluyla aşırı volüm yüklemesi ve sistemik perfüzyonu azaltması nedeniyle solunum stabilitesini bozabilir. Özellikle geniş şanlı PDA akciğer ödemi, artmış oksijen gereksinimi ventilatör desteği ihtiyacı ve CPAP başarısızlığı ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik mekanizma çalışmamızda saptanan güçlü ilişkiyi desteklemektedir. Literatürde de benzer şekilde hsPDA NIV başarısızlığının önemli risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Kakkilaya ve ark. çalışmasında hemodinamik olarak anlamlı PDA varlığı CPAP başarısızlığı ile ilişkilendirilmiş ayrıca bu bebeklerde oksijenasyona yanıtın sınırlı olduğu ve entübasyon oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir(133). Awaysheh ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde NIV başarısızlığı gözlenen grupta PDA insidansı

daha yüksek saptanmıştır(120). Çalışmamızda diğer erken komplikasyonlar (Grade 1 İVK, hipotansiyon, hipoglisemi) ile NIV başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni söz konusu komplikasyonların genellikle hafif düzeyde seyretmiş olması ve pulmoner fonksiyonları doğrudan etkileyecek şiddette klinik instabilite oluşturmamış olmaları olabilir. İlk 72 saatte saptanan hsPDA varlığı çalışmamızda NIV başarısızlığı açısından güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu nedenle erken dönem, özellikle küçük prematürelde PDA taraması, gerekirse farmakolojik ve cerrahi müdahale NIV başarısını artırmak ve entübasyon ihtiyacını azaltmak ve uzun dönem morbiditelerden kaçınmak için önemli bir strateji olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda olguların %6'sına sedasyon, %2,4'üne ise analjezi uygulandığı saptanmıştır. Analjezik uygulamalar iki grup arasında benzer oranlarda izlenmişken sedasyon uygulama oranı NIV başarısızlığı olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%15,2 vs. %0). Bu bulgu NIV uygulanan prematürelde sedasyonun ventilasyon başarısı üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olabileceğine işaret etmektedir. Prematüre bebeklerde sedatif ajanlar; solunum eforunu azaltarak apne riskini artırmakta, hava yolu açıklığını bozarak obstrüksiyon riskine neden olabilmekte ve ventilasyon perfüzyon dengesini olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle NIV sırasında uygulanan sedasyon spontan solunumun baskılanmasına yol açarak NIV başarısızlığına zemin hazırlayabilir. Bu fizyopatolojik temel, çalışmamızda sedasyon uygulanan olgularda entübasyon oranlarının daha yüksek olmasını açıklar niteliktedir. Çalışmamızda NIV başarısızlığı ile ilişkili faktörler incelenirken prematüre bebeklerde NIV sırasında sedasyon kullanımının potansiyel etkisi de literatür ışığında değerlendirilmiştir ancak bazı klinik durumlarda (aşırı ajitasyon, NIV e uyumsuzluk gibi) NIV'nin etkinliğini artırmak amacıyla sedatif ajanlar kullanılmaktadır. Avrupa'da yapılan geniş çaplı çok merkezli bir çalışmada, invaziv MV alan bebeklerde sedoanaljezi kullanımı %82 gibi yüksek bir oranda bildirilirken, NIV grubunda bu oran yalnızca %18 olarak saptanmıştır(134). Bu veriler prematürelde NIV sırasında sedasyonun oldukça sınırlı kullanıldığını göstermektedir. Bu nedenle mevcut rehberlerde rutin sedasyon önerilmemekte, bunun yerine non-farmakolojik yaklaşımların (pozisyon verme, emzik, kanguru bakımı gibi) ön planda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır(135). Çalışmamızda analjezi uygulama oranı oldukça

düşük bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum kullanılan analjeziklerin sistemik solunum etkisi oluşturmayacak düzeyde ve daha çok NIV uyumu desteklemeye yönelik sınırlı kullanımına işaret etmektedir. Bununla birlikte NIV uygulanan prematürelde hem sedatif hem de analjezik ajanların kullanımı yalnızca mutlak endikasyonlar doğrultusunda ve dikkatli klinik izlem eşliğinde gerçekleştirilmelidir. Sonuç olarak çalışmamızda sedasyon uygulaması NIV başarısızlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle NIV sırasında sedatif ajan kullanımına yönelik standart protokoller geliştirilmesi, uygulama zamanlaması ve dozu konusunda daha fazla veri sunacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda erken postnatal dönemde elde edilen hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar verileri incelendiğinde; ortalama hemoglobin düzeyi $16,65 \pm 2,11$ g/dL, hematokrit $\%49,92 \pm 6,46$ ve lökosit sayısı 11.276 ± 4.315 /mm³ olarak saptanmıştır. Nötrofil oranı ortalama $\%47,69$, lenfosit $\%39,69$, monosit ise $\%9,64$ olarak belirlenmiştir. Kan gazı analizinde ortalama pH $7,27 \pm 0,08$, HCO₃ $20,78 \pm 2,55$ mmol/L, CO₂ ise $50,48 \pm 10,42$ mmHg olarak saptanmıştır. Laktat düzeyi $2,99 \pm 1,48$ mmol/L, CRP düzeyi ise oldukça düşük olup $0,08 \pm 0,12$ mg/dL bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda yalnızca lökosit ve nötrofil düzeylerinin NIV başarısızlığı gelişen grupta anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır; ancak bu parametreler çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak öne çıkmamıştır. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda pH ve PaCO₂ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, başarısız grupta daha asidotik seyir ve daha yüksek PaCO₂ eğilimi gözlenmiştir. Bu durum gaz değişim bozukluklarının NIV başarısızlığı gelişimi açısından potansiyel taşıyan biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde özellikle pH düşüklüğü ve PaCO₂ yüksekliği gibi gaz değişim bozukluklarının CPAP başarısızlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Ammari ve ark. yaptığı bir çalışmada doğum sonrası erken dönemde alınan kan gazı örneklerinde düşük pH ve yüksek PaCO₂ düzeylerinin CPAP başarısızlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bu parametrelerin tek başına CPAP başarısızlığını yüksek doğrulukla öngörme gücünün sınırlı olduğu vurgulanmaktadır. Benzer şekilde Fuchs ve ark. yaptığı çalışmada YYBÜ'e kabulde alınan kan gazı verilerinden hesaplanan PaO₂/FiO₂ oranı, alveolo-arteriyel oksijen gradyanı ve a/APO₂ oranı gibi parametrelerin FiO₂ düzeyine göre üstün öngörü gücüne sahip olmadığı ve yüksek

PaCO₂ düzeylerinin CPAP başarısızlığı açısından zayıf belirteç olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde De Jaegere ve ark.nın <30 GH bebeklerde yaptığı çalışmada da düşük pH ve yüksek PaCO₂ düzeylerinin CPAP başarısızlığı için anlamlı belirteçler olduğu, ancak bu parametrelerin sensitivite ve spesifitesinin klinik kullanımda sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 1. saat pH değeri <7,20 olan bebeklerin CPAP başarısızlığı geliştirme olasılığı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu parametrelerin öngörü gücünün özellikle oksijen ihtiyacı ve gestasyon yaşı gibi değişkenlerle kombine edildiğinde arttığı bildirilmektedir(125). Boix ve ark.nın yürüttüğü VENTIS çalışmasında ise ilk 6 saat içerisinde ölçülen PaCO₂ düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış; bu da kan gazı parametrelerinin erken dönemde tek başına güçlü prediktörler olmayabileceğini ortaya koymuştur. Ancak NIV başarısızlığı gelişen olgularda PaCO₂ değerlerinin daha geniş dağılım göstermesi ventilatuvar kontrolün yetersiz olduğunu ve hipoventilasyonun bir belirteci olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir(98). Laktat düzeyleri açısından çalışmamızda gruplar arası fark olmamakla birlikte, NIV başarısız grupta ortalama değerlerin daha yüksek eğilim göstermesi doku hipoperfüzyonu veya sistemik stresin bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Ancak literatürde laktatın CPAP başarısızlığına etkisi üzerine veri oldukça sınırlıdır ve bu parametre genellikle sepsis veya perinatal asfiksi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle ventilasyon başarısızlığını öngörmeye kullanımı daha çok destekleyici bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda lökosit ve nötrofil değerlerinin başarısız grupta daha düşük bulunmasına rağmen klinik anlamlılığının olmaması bu değişkenlerin fizyolojik varyasyonlarla açıklanabileceğini düşündürmektedir. Zira prematüre bebeklerde lökosit sayısı gestasyon yaşı, perinatal stres ve intrauterin enfeksiyon gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir ve bu nedenle tek başına ventilasyon başarısını belirlemede yeterli değildir. Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde çalışmamızda gruplar arası anlamlı fark saptanmamış olsa da kan gazı parametrelerinin özellikle ilk saatlerdeki dinamik değişimleri ve klinik etkileri NIV başarısını öngörmeye potansiyel taşıyan biyobelirteçler olarak önem arz etmektedir. PaCO₂'deki artış ve pH'deki düşüş, alveoler hipoventilasyonun erken göstergeleri olabileceğinden bu parametrelerin sürekli izlenmesi ventilasyon başarısızlığı riski taşıyan olguların erken tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Bununla birlikte erken dönemde kullanılan

hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin NIV başarısızlığını öngörme açısından klinik kullanımı halen sınırlıdır. Literatürde bu biyobelirteçlerin NIV başarısızlığı ile doğrudan ilişkilendirildiği prospektif, kontrollü ve çok değişkenli analiz içeren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biyobelirteçlerin klinik değerlendirme radyolojik bulgular ve gestasyonel özelliklerle birlikte bütüncül biçimde ele alınması daha güvenilir ve anlamlı sonuçlar sağlayabilir. Bu parametrelerin sürekli ve dinamik takibi alveoler hipoventilasyon gelişen hastaların erken tanımlanmasını kolaylaştırabilir.

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların surfaktan uygulanıp NIV ile izleme alınmaları öncesi veriler incelendiğinde ihtiyaç olan ortalama Maksimum FiO_2 $\%39,44 \pm 8,81$, maksimum PEEP değeri $6,17 \pm 0,59$ cmH₂O ve başlangıç SpO_2 düzeyi $\%91,95 \pm 10,27$ olarak saptanmıştır. SpO_2 düzeyleri dağılımına göre olguların $\%58,3$ 'ünde değerler $\%92-95$ aralığında, $\%19,0$ 'ında $<\%92$, ve $\%22,7$ 'sinde $>\%95$ olarak saptanmıştır. Maksimum FiO_2 değeri ise olguların $\%46,4$ 'ünde $\%31-40$, $\%31,0$ 'ında $>\%40$ ve $\%22,6$ 'sında $\%21-30$ aralığında saptanmıştır. Çalışmamızda surfaktan uygulanması sonrası NIV ile izleme alınan prematüre bebeklerde erken postnatal döneme ait ventilatör parametreleri ve oksijenasyon düzeylerinin NIV başarısızlığı ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Başarısız gruptaki olgularda Maksimum FiO_2 ihtiyacının anlamlı düzeyde daha yüksek, başlangıç SpO_2 düzeylerinin ise belirgin şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Maksimum FiO_2 'nin $\%40$ 'ın üzerinde olması NIV başarısızlığı riskini yaklaşık 6 kat artırmış; başlangıç SpO_2 'nin $\leq\%95$ olması ise çok değişkenli analizde bağımsız bir prediktör olarak saptanmış ve başarısızlık riskini 5,5 kat artırmıştır. Bu bulgular erken oksijenasyon bozukluğunun NIV başarısızlığının önemli bir belirteci olabileceğini göstermektedir ve literatürle büyük ölçüde uyumludur. FiO_2 gereksiniminin artışı genellikle daha ağır solunum yetmezliğinin ve azalmış alveoler gaz değişiminin bir göstergesi olup erken entübasyon ve ileri ventilasyon desteği gereksinimini öngörebilir. Kakkilaya ve ark. <32 GH prematüre bebeklerde $FiO_2 >\%30$ gereksiniminin CPAP başarısızlığı açısından en güçlü öngörücülerden biri olduğunu belirtmiş ve bu parametreyi 2 saat içinde entübasyon gereksinimiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkilendirmiştir. Ayrıca bu çalışmada $SpO_2 <\%92$ düzeyinde olan bebeklerde CPAP başarısızlığının çok daha sık görüldüğü özellikle düşük oksijen

satürasyonunun ve buna bağlı yüksek FiO_2 ihtiyacının başarısızlık riskini gösterdiğini ifade etmişlerdir(133). De Jaegere ve ark. <30 GH, 182 prematüre bebeği inceledikleri prospektif kohort çalışmalarında, yaşamın 1. ve 2. saatlerinde $FiO_2 > \%25$ olan olgularda erken CPAP başarısızlığı riskinin anlamlı ölçüde arttığını saptanmıştır. Bu çalışmada FiO_2 , cinsiyet ve doğum ağırlığı parametrelerinin kombinasyonu ile CPAP başarısızlığını öngören güçlü bir model oluşturulmuş ve $FiO_2 > \%25$ olan erkek bebeklerin başarısızlık riskinin %92'ye kadar ulaştığını bildirilmiştir(125). Boix ve ark. İspanya'da yürüttüğü çok merkezli VENTIS çalışmasında da benzer şekilde FiO_2 'nin ilk 1-6 saatlik döneminde giderek artan ihtiyaç göstermesinin, NIV başarısızlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiş; ancak çok değişkenli analizde gestasyon yaşının, FiO_2 'den daha güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum, FiO_2 'nin klinik anlamlılığına rağmen gestasyonel olgunluk gibi yapısal değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır(98). Çalışmamızda ayrıca SpO_2 'nin $\leq \%95$ olması NIV başarısızlığı için güçlü bir prediktör olarak saptanmıştır. SpO_2 'nin $< \%92$ olması NIV başarısız grupta anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmüş olup, bu bulgu erken dönemde gelişen alveoler hipoventilasyon veya akciğer kompliyansındaki yetersizlikle ilişkili olabilir. Satürasyonun düşük seyretmesi genellikle artmış oksijen ihtiyacı ve ilerleyen dönemde solunum desteği ihtiyacının sinyalini verir. Rocha ve ark.nın çalışmasında da $FiO_2 > \%30$ ve $SpO_2 < \%90$ kombinasyonunun CPAP başarısızlığı için yüksek özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir(128). Bu veriler ışığında $FiO_2 > \%40$ ve $SpO_2 \leq \%95$ düzeylerinin çalışmamızda NIV başarısızlığı için erken dönemde dikkat edilmesi gereken klinik parametreler olduğu görülmektedir. Çalışmamızda surfaktan uygulanması sonrası NIV ile izleme alınan prematüre bebeklerin maksimum PEEP değerleri incelendiğinde, olguların %94'ünde 6–8 cmH₂O aralığında, yalnızca %6'sında ise <6 cmH₂O düzeyinde pozitif ekspirasyon sonu basınç uygulandığı saptanmıştır. Gruplar arasında maksimum PEEP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu erken postnatal dönemde PEEP düzeylerinin belirli bir aralıkta sabit tutulmasının NIV başarısında tek başına belirleyici bir faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Boix ve ark.nın yürüttüğü çok merkezli VENTIS çalışmasında CPAP uygulanan prematüre bebeklerde ilk 24 saat içerisinde

ortalama CPAP basınçlarının 5,9 cmH₂O (başarı grubu) ile 6,0–7,5 cmH₂O (başarısız grup) arasında seyrettiği ancak bu farkın istatistiksel olarak sınırlı anlam taşıdığı bildirilmiştir(98). Benzer şekilde De Jaegere ve ark. <30 GH bebeklerde yaptığı çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, nCPAP başarısızlığı olan ve olmayan gruplar arasındaki CPAP basıncı farklılıkları klinik olarak anlamlı saptanmamış olup, CPAP basıncı aralığının nispeten düşük (4–6 cmH₂O) olmasıyla açıklanmıştır(125). Öte yandan Rocha ve ark.nın çalışmasında CPAP başarısızlığı gelişen olgularda ortalama CPAP basıncının $6,4 \pm 1,2$ cmH₂O, başarılı grupta ise $5,7 \pm 0,6$ cmH₂O olduğu bildirilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Ancak bu farklılık daha çok yüksek oksijen ihtiyacı ile artan CPAP basıncı gereksiniminin bir sonucu olarak yorumlanmıştır(128). Dolayısıyla artmış PEEP gereksinimi bir neden değil, başarısızlığa götüren altta yatan fizyopatolojinin bir yansıması olarak ele alınmalıdır. Bununla birlikte bireysel hasta özelliklerine göre optimal PEEP düzeyinin titizlikle belirlenmesi özellikle de bronşiyal sekresyon artışı, düşük akciğer kompliyansı veya atelettazi riski olan olgularda ventilasyon başarısını etkileyebilecek önemli bir faktördür. Ancak mevcut veriler PEEP'in belirli sınırlar içinde uygulanmasının tek başına güçlü bir öngörücü olmadığı yönündedir.

Çalışmamızda NIV başarısızlığı gelişen olgularda entübasyon kararına yol açan klinik nedenler incelendiğinde; en sık etkenin %40'ın üzerinde FiO₂ ihtiyacı olduğu saptanmıştır (%72,7). Bu durumu sırasıyla belirgin solunum eforu artışı (%75,8), CO₂ retansiyonu (%48,5) ve apne atakları (%24,2) takip etmiştir. Bu bulgular entübasyon kararının çoğunlukla oksijenasyon ve ventilasyon yetmezliği temelinde şekillendiğini, özellikle FiO₂ ihtiyacındaki artışın ventilasyon başarısızlığının erken habercisi olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, Boix ve ark.nın VENTIS çalışmasında da NIV başarısızlığına yol açan başlıca nedenler arasında yüksek FiO₂ gereksinimi ve progresif solunum sıkıntısı yer almıştır; bu çalışmada da FiO₂ >0,30 ihtiyacının entübasyon riskini anlamlı ölçüde artırdığı bildirilmiştir(98). Ayrıca De Jaegere ve ark. çalışmasında NIV başarısızlığı gelişen olguların %49'unda hiperkapni ve %38'inde artmış solunum eforu, entübasyonun doğrudan nedenleri olarak raporlanmıştır(125). Bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda CO₂ retansiyonunun %48,5 gibi yüksek oranda görülmesi alveoler ventilasyon yetersizliğinin klinik olarak önemli

bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Apne atakları da başarısızlıkta rol oynayan önemli bir faktör olup, özellikle çok düşük GH ve santral solunum kontrolünün olgunlaşmadığı olgularda siktir. Kakkilaya ve ark. çalışmasında apne varlığı CPAP başarısızlığının bağımsız belirleyicisi olarak saptanmıştır(133). Çalışmamızda NIV uygulanan prematüre olguların solunum desteği süresince bakımından sorumlu hemşirenin mesleki kıdem süresi ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu deneyim dışında standart protokollerin uygulanmasının da bakım kalitesinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde YYBÜ hemşire deneyiminin hasta sonuçları üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar özellikle invaziv mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması, komplikasyonların önlenmesi ve genel bakım kalitesinin artırılması açısından deneyimin önemli olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak prematürelerde NIV başarısını etkileyen faktörler genellikle multifaktöriyel olup hemşire deneyimi kadar hasta klinik özellikleri, cihaz parametreleri, ventilasyon stratejileri, ekip içi iletişim ve bakım protokollerinin standardizasyonu gibi unsurlar da belirleyici rol oynamaktadır. Mevcut literatürde hemşire kıdeminden ziyade eğitim ve uzmanlık düzeyinin hasta bakım kalitesi ve NIV başarısı üzerinde daha etkili olabileceğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır(136). Bu nedenle çalışmamızdaki anlamlı farkın olmayışı olguların bakımında görev alan hemşirelerin benzer klinik protokolleri uygulaması, eğitim ve denetim süreçlerinin homojen olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak NIV başarısızlığı gelişen olgularda entübasyonun en sık nedeni yüksek oksijen ihtiyacıdır. Bu durum klinikte $FiO_2 > \%40$ eşiğinin ventilasyon stratejisinin yeniden değerlendirilmesi açısından kritik bir sınır olarak ele alınabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında artmış solunum eforu, hiperkapni ve apne gibi bulgular da entübasyon kararında etkili olup erken tanımlanması gereken klinik uyarı işaretleri arasında yer almaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada gestasyon yaşı <34 hafta olan ve RDS tanısıyla surfaktan tedavisi sonrası NIV ile izleme alınan prematüre bebeklerde NIV başarısızlığına etki eden klinik ve demografik faktörler detaylı biçimde incelenmiştir. Bulgularımız NIV başarısızlığının multifaktöriyel etiolojiye sahip olduğunu ve hem yenidoğana hem de maternal özelliklere bağlı birçok değişkenin bu süreçte rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle düşük gestasyon yaşı, <1000 gram doğum ağırlığı, küçük baş çevresi, ileri RDS evresi, surfaktan öncesi yüksek oksijen ihtiyacı ve düşük SpO₂ düzeyi ile hemodinamik olarak anlamlı PDA varlığı NIV başarısızlığı için öne çıkan belirleyici faktörlerdir. Ayrıca yüksek SNAPPE-II skoru, maternal hipertansiyon ve preeklampsi varlığı da NIV başarısızlığı açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bununla birlikte sedasyon uygulaması özellikle dikkat gerektiren ve NIV başarısızlığına katkıda bulunan önemli bir klinik faktör olarak değerlendirilmiştir. Surfaktan uygulama zamanı, doğum şekli, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı, Apgar skoru gibi birçok parametrenin ise tek başına NIV başarısızlığını anlamlı biçimde öngöremediği belirlenmiştir.

- Gestasyon haftasında meydana gelen her bir haftalık azalmanın NIV başarısızlık riskini anlamlı düzeyde artırdığı ve 1000 gramın altındaki doğum ağırlığının başarısızlıkla güçlü şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığının <1000 g olmasının, ≥ 1500 g olan olgulara kıyasla 5,143 kat artmış risk ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle özellikle 28 GH ve <1000 g doğum ağırlıklı bebeklerde NIV başarısızlığı riski göz önünde bulundurularak daha yakın izleme dayalı önleyici klinik protokoller oluşturulmalıdır.
- Baş çevresindeki her 1 cm'lik azalmanın başarısızlık riskini 1,193 kat artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle doğum anında elde edilen baş çevresi ölçümü ventilasyon başarısını öngörmeye yardımcı antropometrik bir parametre olarak klinik değerlendirmeye dahil edilmelidir.
- Anne hipertansiyonu ve preeklampsi varlığı NIV başarısızlığı açısından sırasıyla 4,6 ve 2,7 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle bu risk faktörlerine sahip bebeklerde doğum sonrası erken ventilasyon stratejileri titizlikle planlanmalı, daha erken entübasyon gereksinimi göz önünde bulundurulmalıdır.
- İlk 72 saatte hemodinamik anlamlı PDA saptanma oranı NIV başarısızlığı olan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuş (%30,3 vs. %5,9) ve hsPDA varlığı 6,957 kat artmış başarısızlık riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle özellikle küçük prematüre bebeklerde erken ekokardiyografik tarama ile PDA değerlendirilmesi önerilmeli; hemodinamik etkisi belirgin olan olgularda tedavi düşünülmelidir.
- Başlangıç SpO_2 'nin ≤ 95 olması NIV başarısızlığı riskini 5,5 kat artıran bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır. Aynı zamanda $FiO_2 > 40$ olması başarısızlık olasılığını 6 kat artırmıştır. Bu eşik değerler erken dönemde ventilasyon başarısını öngörmeye kullanılmalıdır, bu parametrelere ulaşan olgularda entübasyon ihtiyacının değerlendirilmesi önerilir.
- P-A Akciğer grafisi evresindeki her bir artışın başarısızlık riskini yaklaşık 3,5 kat artırdığı göz önünde bulundurulduğunda, erken radyolojik değerlendirme

ile RDS evresinin belirlenmeli ve evre 3-4 olan olgular NIV başarısızlığı riski yüksek kabul edilerek yakın izleme alınmalıdır.

- SNAPPE-II skorundaki her bir birimlik artışın başarısızlık riskini 1,045 kat artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle bu skor yalnızca mortalite değil erken ventilasyon başarısı açısından da kullanılabilir bir klinik gösterge olarak izlemde yer almalıdır.
- Sedasyon uygulamasının yalnızca başarısız grupta görülmesi, bu müdahalenin NIV başarısına olumsuz etkisini düşündürmektedir. NIV uygulanan prematürelde rutin sedasyon önerilmemeli, sadece belirli endikasyonlarla ve klinik izlem altında uygulanmalıdır.
- Her ne kadar çalışmada LISA ve INSURE yöntemleri arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da LISA'nın fizyolojik üstünlükleri ve literatürde başarısını destekleyen veriler dikkate alınarak LISA yönteminin deneyimli ekiplerce erken dönemde uygulanması teşvik edilmelidir.
- NIV başarısızlığı gelişen olgularda entübasyon kararının en sık nedeni %40'ın üzerinde oksijen ihtiyacıdır. Bu nedenle surfaktan sonrası ilk saatlerde $FiO_2 > \%40$ ve $SpO_2 < \%92$ olan olguların NIV başarısızlığı açısından yüksek riskli olduğu düşünülmeli ve ventilasyon stratejileri bu doğrultuda hızla yeniden gözden geçirilmelidir.
- Lökosit ve nötrofil oranları dışında laboratuvar parametreleri NIV başarısızlığı ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu nedenle laboratuvar verileri rutin karar verme aracı olarak kullanılmamalı, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.
- Başarısızlıkla ilişkili bulunan değişkenler (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, SpO_2 , P-A Akciğer grafisi evresi, hspDA varlığı, SNAPPE-II skoru vb.) esas alınarak erken dönemde klinik karar desteği sağlayacak puanlama sistemleri geliştirilmesi önerilmektedir. Bu sayede entübasyon kararları daha nesnel ve zamanında alınabilir.

Sonuç olarak NIV başarısızlığına etki eden faktörlerin erken dönemde tanımlanması, prematüre bebeklerde entübasyon ihtiyacını azaltabilir ve uzun dönem morbiditenin önlenmesine katkı sağlayabilir. Bu bağlamda elde edilen bulgular ışığında daha geniş örneklemlili, prospektif ve çok merkezli çalışmaların yapılması, mevcut sonuçların genellenebilirliğini artırmak açısından önem arz etmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Turkish neonatal society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:S45–54.
2. 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. Vol. 115, *Neonatology*. S. Karger AG; 2019. p. 432–50.
3. Sun H, Zhou Y, Xiong H, Kang W, Xu B, Liu D, et al. Prognosis of Very Preterm Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome Receiving Mechanical Ventilation. *Lung* [Internet]. 2015 Mar 19 [cited 2025 Jul 30];193(2):249–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583617/>
4. YURTTUTAN S, ÖNCEL MY, ÖZDEMİR R. Less Invasive Surfactant Applications in Newborns. *Forbes Journal of Medicine*. 2022 Apr 15;3(1):10–7.
5. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Pierantoni L, Guglielmi M, Faldella G. Role of bilevel positive airway pressure in the management of preterm newborns who have received surfactant. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2010 Dec;99:1807–11.
6. Cordeiro AMG, Fernandes JC, Troster EJ. Possible risk factors associated with moderate or severe airway injuries in children who underwent endotracheal intubation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2004;5:364–8.
7. Odita JC, Kayyali M, Ammari A. Post-extubation atelectasis in ventilated newborn infants. *Pediatr Radiol*. 1993 Jun;23:183–5.
8. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology*. 2017 May;111:331–6.
9. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: Relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012 Jun;129.
10. Prieto-Blanco MC, Fernández-Amado M, López-Mahía P, Muniategui-Lorenzo S, Prada-Rodríguez D. Surfactants. In: *Encyclopedia of Analytical Science*. Elsevier; 2019. p. 410–7.
11. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism. Vol. 1831, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013. p. 612–25.
12. Griesse M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: State of the art. Vol. 13, *European Respiratory Journal*. 1999. p. 1455–76.
13. Lawson PR, Reid KBM. The roles of surfactant proteins A and D in innate immunity. Vol. 173, *Immunological Reviews*. 2000. p. 66–78.
14. Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Jul;125:613–7.

15. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/25310> [Internet]. Respiratuar Distres Sendromu ve Komplikasyonları.
16. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar Puncture in the Neonate: Challenges in Decision Making and Interpretation. Vol. 36, Seminars in Perinatology. 2012. p. 445–53.
17. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res*. 1978;12:249–55.
18. Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, Hussain N, Buhimschi CS, Gruen JR, et al. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2009 Dec;66:693–7.
19. Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. In: Avery's Diseases of the Newborn. Elsevier; 2011. p. 633–46.
20. Lacy Gomella T, Eyal FG, of Pediatrics Chief P, Lenoir Locke Professor of Neonatology L, Zenk KE. NEONATOLOGY: MANAGEMENT, PROCEDURES, ON-CALL PROBLEMS, DISEASES, AND DRUGS. 2004.
21. Sefic Pasic I, Riera Soler L, Vazquez Mendez E, Castillo Salinas F. Comparison between lung ultrasonography and chest X-ray in the evaluation of neonatal respiratory distress syndrome. *J Ultrasound*. 2023 Jun;26:435–48.
22. Guo BB, Pang L, Yang B, Zhang C, Chen XY, OuYang JB, et al. Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Minireview. *Front Pediatr*. 2022;10:864911.
23. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev*. 2014 Oct;35:417–28.
24. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Lung Association; 2001. p. 1723–9.
25. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Tan R, Kumar P, Benitz W, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014 Jan;133:156–63.
26. Simmons S. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. In: Care Planning in Children and Young People's Nursing: Second Edition. wiley; 2023. p. 161–7.
27. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish neonatal society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53:S138–50.
28. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123:1124–31.
29. Lee M, Wu K, Yu A, Roumiantsev S, Shailam R, Nimkin K, et al. Pulmonary hemorrhage in neonatal respiratory distress syndrome: Radiographic evolution, course, complications and long-term clinical outcomes. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12:161–71.
30. Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborns: Report from a large cohort. *Am J Perinatol*. 2011;28:163–7.
31. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Vol. 125, *Pediatrics*. 2010. p. 1020–30.

32. Benitz WE, Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. Vol. 22, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 302–7.
33. Oncel MY. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr*. 2016;5:75.
34. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant—current concepts. Part I. *Ann Neurol*. 1989;25:3–11.
35. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. Vol. 67, *Pediatric Research*. 2010. p. 1–8.
36. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Vol. 58, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1726–38.
37. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131:189–95.
38. 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. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015. p. 1039–51.
39. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74:35–49.
40. Good W V., Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Archives of Ophthalmology*. 2003 Dec;121:1684–96.
41. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb;364:603–15.
42. Juul SE, Wood TR, German K, Law JB, Kolnik SE, Puia-Dumitrescu M, et al. Predicting 2-year neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants using graphical network and machine learning approaches. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Aug 11];56:101782. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2589537022005119>
43. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos E V., McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Aug 11];176(6):e220483. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9002717/>
44. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Vol. 371, *The Lancet*. 2008. p. 75–84.
45. Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. In: *Neonatology*. S. Karger AG; 2015. p. 365–71.
46. Narli N, Kırımı E, Uslu S. Turkish Neonatal Society guideline on the safe transport of newborn. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:18–31.
47. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Vol.

- 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
48. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
 49. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2006.
 50. Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: Randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Apr;342.
 51. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a “rescue course” of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:248.e1-248.e9.
 52. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Vol. 93, *Neonatology*. 2008. p. 138–44.
 53. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Aug;
 54. International Liaison Committee on Resuscitation [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Available from: <https://www.ilcor.org/>
 55. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal resuscitation 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations (reprint). *Pediatrics*. 2015 Nov;136:S120–66.
 56. Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, et al. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: A meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan;102:F24–30.
 57. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the Idiopathic Respiratory-Distress Syndrome with Continuous Positive Airway Pressure. *New England Journal of Medicine*. 1971 Jun;284:1333–40.
 58. Roehr CC, Davis PG, Weiner GM, Jonathan Wyllie J, Wyckoff MH, Trevisanuto D. T-piece resuscitator or self-inflating bag during neonatal resuscitation: a scoping review. Vol. 89, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 760–6.
 59. Avery ME, Mead J. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *AMA J Dis Child*. 1959;97:517–23.
 60. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. ARTIFICIAL SURFACTANT THERAPY IN HYALINE-MEMBRANE DISEASE. *The Lancet*. 1980 Jan;315:55–9.
 61. Kültürsay N, Uygur Ö, Yalaz M. The use of surfactant in the neonatal period-the known, those still under research and those need to be further investigated. Vol. 49, *Türk Pediatri Arsivi*. Kare Publishing; 2014. p. 1–12.

62. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2009.
63. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
64. Sweet DG, Turner MA, Stranák Z, Plavka R, Clarke P, Stenson BJ, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Nov;102:F497–503.
65. Guo X, Luo S, Amidani D, Rivetti C, Pieraccini G, Pioselli B, et al. In vitro characterization and in vivo comparison of the pulmonary outcomes of Poractant alfa and Calsurf in ventilated preterm rabbits. *PLoS One.* 2020;15.
66. Ann Malloy C, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2005 Jun;94:779–84.
67. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K. A Randomized, Multicenter Masked Comparison Trial of Poractant Alfa (Curosurf) versus Beractant (Surfacta) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2004 Apr;21:109–19.
68. Gharehbaghi MM, Sakha SHP, Ghojzadeh M, Firoozi F. Complications among premature neonates treated with beractant and poractant alfa. *Indian J Pediatr.* 2010 Jul;77:751–4.
69. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. Vol. 128, *Pediatrics.* 2011.
70. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdevi O, Uras N, et al. A randomized, controlled trial of poractant Alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2012;29:95–100.
71. Karadag A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, Uras N, Dilmen U, Bilgili G, et al. Comparison of Three Different Administration Positions for Intratracheal Beractant in Preterm Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2016 Apr;57:105–12.
72. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1993;122:453–9.
73. Terek D, Gonulal D, Koroglu OA, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Effects of Two Different Exogenous Surfactant Preparations on Serial Peripheral Perfusion Index and Tissue Carbon Monoxide Measurements in Preterm Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2015 Aug;56:248–55.
74. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet].* 2019 Nov 1 [cited 2025 Aug 11];104(6):F655–9. Available from: <https://fn.bmj.com/content/104/6/F655>

75. Buyuktiryaki M, Alarcon-Martinez T, Simsek GK, Canpolat FE, Tayman C, Oguz SS, et al. Five-year single center experience on surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome: LISA vs INSURE. *Early Hum Dev* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Aug 11];135:32–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378219301379?via%3Dihub>
76. Ge H, Qiao Y, Au F, Scrivens A, Roehr CC. Less invasive surfactant administration as a means to facilitate gentler transition for preterm infants? A narrative review. *Pediatric Medicine* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Aug 11];5(0). Available from: <https://pm.amegroups.org/article/view/6284/html>
77. Öncel MY, Erdevi Ö. A national survey on use of less invasive surfactant administration in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Aug 11];62(5):787–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33108081/>
78. Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2009.
79. Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health*. 2005 Feb;
80. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Özek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Aug 11];120(1):3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10064400/>
81. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Mar;
82. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Nov;
83. Sandri F, Plavk R, Ancor G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jun;125.
84. Mildenhall LFJ, Pavuluri NN, Bowman ED. Safety of synthetic surfactant use before preterm newborn transport. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:530–5.
85. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: An inflammatory disease? In: *Neonatology*. 2011. p. 316–9.
86. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *Journal of Pediatrics*. 2014;165.
87. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Vol. 105, *Neonatology*. S. Karger AG; 2013. p. 55–63.
88. Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, Öncel MY, Arayici S, Canpolat FE, et al. Binasal Prong versus Nasal Mask for Applying CPAP to Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2016 Jun;109:258–64.

89. Prakash R, De Paoli AG, Oddie SJ, Davis PG, McGuire W. Masks versus prongs as interfaces for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Nov;2022.
90. Amatya S, Macomber M, Bhutata A, Rastogi D, Rastogi S, Dyan M, et al. Sudden versus gradual pressure wean from Nasal CPAP in preterm infants: A randomized controlled trial. *Journal of Perinatology*. 2017 Jun;37:662–7.
91. 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. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
92. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
93. Bernatzky A, Mariani G. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. Vol. 115, *Archivos Argentinos de Pediatría. Sociedad Argentina de Pediatría*; 2017. p. e52–3.
94. Kotecha SJ, Adappa R, Gupta N, John Watkins W, Kotecha S, Chakraborty M. Safety and efficacy of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants: A meta-analysis. Vol. 136, *Pediatrics. American Academy of Pediatrics*; 2015. p. 542–53.
95. Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. High flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics*. 2016 Jun;173:50-55.e1.
96. Mukerji A, Dunn M. High-Frequency Ventilation as a Mode of Noninvasive Respiratory Support. Vol. 43, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2016. p. 725–40.
97. De Luca D, Dell’Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: Review of physiology, biology and clinical data. Vol. 101, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2016. p. F565–70.
98. Boix H, Fernández C, Serrano Martín MDM, Arruza L, Concheiro A, Gimeno A, et al. Failure of early non-invasive ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome in current care practice in Spanish level-III neonatal intensive care units - a prospective observational study. *Front Pediatr*. 2023;11:1098971.
99. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, Yesilirmak CD, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2012 Aug;38:1358–64.
100. Klingenberg C, Wheeler KI, Mccallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
101. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan;

102. Kaltsogianni O, Dassios T, Greenough A. Neonatal respiratory support strategies-short and long-term respiratory outcomes. *Front Pediatr*. 2023;11:1212074.
103. Ambalavanan N, Carlo WA, Wrage LA, Das A, Laughon M, Cotten CM, et al. PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Mar;100:F145–9.
104. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): A randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2015 Jul;3:534–43.
105. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: The PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep;102:F376–82.
106. Yates H, Chiocchia V, Linsell L, Orsi N, Juszczak E, Johnson K, et al. Very low-dose dexamethasone to facilitate extubation of preterm babies at risk of bronchopulmonary dysplasia: the MINIDEX feasibility RCT. Efficacy and Mechanism Evaluation [Internet]. 2019 Aug [cited 2025 Aug 11];6(8):1–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479218/>
107. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1770–80.
108. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteadó S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics*. 2017 Jun;185:129-135.e6.
109. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Haughton D. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. Vol. 2010, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2010.
110. McPherson C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015 Aug;78:198–204.
111. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos E V., et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012 Jan;307:275–82.
112. Marzban A, Mokhtari S, Tavakkolian P, Mansouri R, Jafari N, Maleki A. The impact of combined administration of surfactant and intratracheal budesonide compared to surfactant alone on bronchopulmonary dysplasia (BPD) and mortality rate in preterm infants with respiratory distress syndrome: a single-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 11];24(1):1–12. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-024-04736-9>
113. Ekraminasab S, Noorishadkam M, Neamatzadeh H, Lookzadeh MH, Mirjalili SR, Mazaheri M, et al. Meta-analysis of budesonide and surfactant combination for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates based on gestational age. *Front Pediatr*. 2025 Apr 24;13:1518957.
114. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated

- very low birth weight preterm infants. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
115. Li S, Guo P, Zou Q, He F, Xu F, Tan L. Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during NICU in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jun;11.
 116. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FH. Advances in nutrition of the newborn infant. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1660–8.
 117. Perk Begüm Atasay Merih Çetinkaya Y. KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYON REHBERİ 2021 GÜNCELLEMESİ. 2021;
 118. McPherson C, Inder T. Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. Vol. 22, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 314–20.
 119. 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. *Archives of Medical Science*. 2019;15:680–7.
 120. Awaysheh F, Alhmaiedeen N, Al-Ghananim R, Bsharat A, Al-Hasan M. Criteria for Using INSURE in Management of Premature Babies with Respiratory Distress Syndrome. *Med Arch*. 2019 Aug;73:240–3.
 121. Li T, Jiang H, Liu DY, Li XH. Risk factors for the failure of the InSure method in very preterm infants with respiratory distress syndrome. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2014 Jun;16:610–3.
 122. 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. *Journal of Pediatrics*. 2005 Sep;147:341–7.
 123. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Sep;96.
 124. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *European Respiratory Journal*. 1999;14:155–9.
 125. 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, International Journal of Paediatrics*. 2012 Apr;101:374–9.
 126. 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 Jul;138.
 127. Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, Borszewska-Kornacka MK, Rutkowska M. Fraction of Inspired Oxygen as a Predictor of CPAP Failure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *Neonatology*. 2019 Aug;116:171–8.
 128. Rocha G, Flôr-De-Lima F, Proença E, Carvalho C, Quintas C, Martins T, et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology*. 2013 Mar;33:297–301.
 129. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin COF, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on

- continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98.
130. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Vol. 89, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 446–55.
131. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012 Mar;88.
132. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169:723–30.
133. Kakkilaya V, Wagner S, Mangona KLM, Steven Brown L, Jubran I, He H, et al. Early predictors of continuous positive airway pressure failure in preterm neonates. *Journal of Perinatology.* 2019 Aug;39:1081–8.
134. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): Results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015 Oct;3:796–812.
135. Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive respiratory support. *Pediatrics.* 2016 Jan;137.
136. Mehna S, Gauba A, Chakrabarti S. A study to assess the effectiveness of educational training for nurses regarding non-invasive positive pressure ventilation. *Int J Res Med Sci [Internet].* 2024 Dec 31 [cited 2025 Aug 11];13(1):248–58. Available from: https://www.researchgate.net/publication/387581639_A_study_to_assess_the_effectiveness_of_educational_training_for_nurses_regarding_non-invasive_positive_pressure_ventilation

8. EKLER

EK -1 OLGU RAPOR FORMU:

Hasta No:	Protokol No:	Doğum Tarihi:
Ad, soyad:	Cinsiyet:	GH:
DA:	BÇ:	Boy:
Doğduğu Hastane:	İzmir içi	İzmir dışı
Özel	Üniversite	Devlet
EAH		
Geldiği hastanede YYBÜ düzeyi:		
Anne yaşı	Eğitim	Baba yaşı
Parite	İVF:	Çoğul gebelik:
Düzenli antenatal takip	Var	yok
Anne hastalıkları:	Koryoamniyonit	Hipotiroidi
Hipertansiyon		Preeklampsia
DM tip 1	DM tip 2	İYE
Annenin kullandığı ilaçlar		Diğer
Antenatal steroid (ANS):	Var	Yok
Yarım kür		Tam kür
ANS sonrası 24 saatten önce doğum		ANS sonrası 7 günden sonra doğum
Doğum şekli:	Apgar 1'	Apgar 5'
Doğumda resusitasyon	Var	Yok
İlaç		Varsa:
Doğum odasında PPV	Kendi şişen balon	T parça
nCPAP oksijen		Ek anomali:
Gelişte hipotermi/hipertermi varlığı:		
SNAPPE-2 Skoru:		
INSURE ya da LISA uygulandığı postnatal yaş (saat)		
İşlem saati	Mesai	Mesai dışı
INSURE	LISA	nCPAP
Surfaktan cinsi		NIPPV
Hb	Hct	WBC
pH	pCO2	PO2
CRP		PNl
İVK Evre (İlk 3 gün)		LM
Hipoglisemi		monosit
Akciğer grafisi RDS evre		LAC
Sedasyon:	Var	Yok
Başlangıçta gerekli maksimum O2 miktarı		Analjezi
SpO2		Maksimum PEEP
Niv başarısızlığı kaçınıcı saatte		Var
Aralıklı desatürasyon atakları	Var	Yok
Apne atakları:		
haPDA varlığı:	Burun kanaması:	İlk 3 günde
niv yetersizliğine karar verdiren bulgu:		
Bakımda görevli hemşire kıdemi:		