

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ
RESPIRATUVAR DİSTRES
SENDROMU ve SURFAKTAN
TEDAVİ REHBERİ
2018 GÜNCELLEMESİ



Prof. Dr. Hasan ÖZKAN Prof. Dr. Ömer ERDEVE Doç. Dr. H. Gözde KANMAZ KUTMAN

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Prof. Dr. Eren Özek
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Nurullah Okumuş

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ 2018 GÜNCELLEMELERİ

Copyright © 2018

Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018'in her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

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

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



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	5
2. DOĞUM ÖNCESİ BAKIM	6
2.1. Doğum yeri kararı	6
2.2. Antenatal steroid kullanımı	6
3. DOĞUM SALONUNDA YAKLAŞIM	7
3.1. Risklerin tanımlanması ve uygun takımın hazır bulunması	7
3.2. Kordun geç klemplenmesi	7
3.3. Hipo ve hiperterminin önlenmesi	7
3.4. Oksijenizasyonun takibi	7
3.5. Non-invaziv solunum desteği	8
4. SURFAKTAN TEDAVİSİ	9
4.1. Surfaktan preparatları	9
4.2. Surfaktan dozu ve uygulanması	9
4.3. Surfaktan uygulama zamanlaması	10
4.4. Surfaktan uygulama yöntemi	10
5. OKSİJEN DESTEĞİ	12
6. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ	14
7. SOLUNUM DESTEĞİ	16
8. DİĞER MEDİKAL VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER	18
8.1. Antibiyotikler	18
8.2. Kan basıncı, perfüzyon ve patent duktus arteriozus yönetimi	18
8.3. RDS'li hastanın yönetimiyle ilgili diğer öneriler	18
ÖZET VE ÖNERİLER	20
KAYNAKLAR	22



1. GİRİŞ

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), tedavisinde ciddi gelişmeler elde edilmesine rağmen prematüre bebekler açısından ciddi morbiditeler ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Temel olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Bir fosfolipid karışımı olan surfaktan yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur⁽¹⁻³⁾.

RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar⁽⁴⁾. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre hastalık insidansı 32 hafta altı 3490 prematüre bebekte %70.3 iken surfaktan kullanım oranı %58.7 olarak belirlenmiştir. Aynı oranlar 28 hafta ve altı 1539 prematüre bebekte sırasıyla %86.5 ve %78.8 olarak bulunmuştur (Baş AY ve ark. izniyle, yayınlanmamış veri). Ülkemizdeki RDS ve surfaktan kullanım oranlarının yüksekliğinin 3. düzey perinatal merkezlerde bile oldukça düşük olan (%42.5) antenatal steroid oranıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz⁽⁴⁾.

RDS klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve tanı akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir. Ayırıcı tanısında yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir⁽¹⁻⁴⁾.

RDS ve surfaktan replasman tedavisine yönelik ilk ulusal rehber 2014 yılında yayınlanmış ve ülkemiz şartları dikkate alınarak RDS ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirecek öneriler sunulmuştu⁽⁵⁾. 2018 rehberi ise, Aralık 2017 tarihine kadar yayınlanmış ulusal ve uluslararası randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerin yanı sıra Türk Neonatoloji Derneği tarafından yayınlanan 'Doğum Salonu Yönetimi Rehberi' (2016), 'Patent Duktus Arteriozus Rehberi' (2016), 'Ağrı Kontrolü Rehberi' (2016), 'Kan Ürünleri Transfüzyonu Rehberi' (2016), 'Yenidoğanın Güvenli Nakli Rehberi' (2018) ve 'Bronkopulmoner Displazi Korunma, Tedavi ve İzlem Rehberi' (2018) önerileri de dikkate alınarak güncellenmiştir.

2. DOĞUM ÖNCESİ BAKIM

2.1. Doğum yeri kararı

- RDS riski olan prematüre bebeklerin doğumu, uygun stabilizasyon ve gerekebilecek solunum destek tedavisi (non-invaziv ventilasyon, entübasyon, surfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon) imkanlarını sunan merkezlerde gerçekleşmelidir⁽⁶⁾.
- Gebenin ve fetusun şartları uygun ise in-utero (maternal) nakil düşünülmelidir. Preterm eylemi durdurmak antenatal steroid kullanımı ve nakil için zaman kazanmak amacıyla gebeye endikasyonlar dahilinde tokolitik ajanlar ve antibiyotik (preterm membran rüptürü) başlanabilir⁽⁷⁻⁹⁾.
- Doğum eğer acil şartlarda gerçekleşiyor ise bebek stabilize edilmeli ve bakımının uygun şekilde devam edebileceği bir üst merkeze nakli için 112 Komuta Kontrol Merkezi ile temasa geçilmelidir. Bebeğin transport küvözü ile ve solunum destek tedavisi devam ettirilerek mümkün olduğunca hekim eşliğinde hastayı kabul eden merkeze uygun nakli sağlanmalıdır (Bkz, Yenidoğanın Güvenli Nakli Rehberi).

2.2. Antenatal Steroid Kullanımı

- Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak intrakraniyal kanama (İKK) ile nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacında ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında azalma olur.

- Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23^{1/7} hafta ile 34^{6/7} hafta arasındaki tüm gebelere önerilir.
- Önerilen tedavi şemaları öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon İM (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon İM (toplam 4 doz) uygulamasıdır. Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir.
- Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Ancak kür tamamlanamayacaksa bile gebede bir kontrendikasyon yok ve doğum kaçınılmaz değilse steroid tedavisine başlanmalıdır. 14. günden itibaren tedavinin etkinliği azalır.
- Doğum eylemi tehdidi 1-2 hafta sonra tekrarlayan gebede kürün tekrarlanması konusunda tartışmalar devam etmektedir. 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. Tekrarlanan tek kür ile RDS ve ilişkili kısa dönem sağlık problemlerinin azalması sağlanabilir ancak bunun doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceği bilinmelidir⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

3. DOĞUM SALONUNDA YAKLAŞIM

3.1. Risklerin tanımlanması ve uygun takımın hazır bulunması

- Yüksek riskli bir prematüre bebeğin canlandırması birden fazla takım elemanının aktif olmasını gerektiren zor bir durumdur. Takım lideri tarafından doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde uygulanması sağlanmalıdır.
- Canlandırma işleminde bulunacak sağlık personelin güncel Neonatal Resusitasyon Programı (NRP) sertifikası olmalıdır.
- Doğum öncesi gebelik ile ilgili bilgi sahibi olunmalı ve riskler önceden tanımlanmalıdır.
- Her ünitenin prematüre bebek canlandırmasında gerekli olabilecek malzemelerin yazılı olduğu (NRP ile uyumlu) ve kontrol edilmiş bir listesi olmalıdır^(12,13).

3.2. Kordun geç klempenmesi

- ILCOR-2015, canlandırma gerektirmeyen tüm term ve preterm bebeklerde göbeğin en erken 30 saniye sonra klempenmesini önermektedir. Canlandırma işlemi gerektirenlerde ise kordonun klempenme zamanı henüz netleşmemiştir⁽¹²⁾.
- Plasental transfüzyon RDS riski olan bir prematüre bebekte resusitasyonun ilk basamağıdır. Kordun geç klempenmesi daha yüksek hematokrit değerine, daha az transfüzyon ihtiyacına, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda NEK ve İKK gelişmesine

imkân sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 saniye (120 saniyeye kadar uzatılabilir) anne seviyesinde veya altında tutularak plasento-fetal transfüzyona izin verilmelidir^(14,15).

- Annenin kanaması veya prematüre bebeğin resusitasyonu gibi acil durumlarda kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması da aynı etkiyi gösterebilir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir⁽¹⁶⁾.

3.3. Hipo ve hiperterminin önlenmesi

Preterm bebeklerde hipotermi artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipotermide oksijen tüketimi artar, canlandırma zorlaşır, koagülasyon parametreleri olumsuz etkilenir, asidoz gelişir ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş gecikir.

- Prematüre bebeğe yapılacak tüm müdahaleler, doğum salonu sıcaklığı mümkünse en az 26°C oda ısısında ve radyant ısıtıcı altında yapılmalıdır. Doğum salonundaki radyant ısıtıcı ve küvöz 15-20 dakika önceden ısıtılmalıdır.
- 30 hafta altında doğan prematüre bebekler doğum sonrası kurulanmadan hemen plastik torbaya alınmalı, başlarına şapka giydirilmeli ve radyant ısıtıcı altına ya da küvöz içine konulmalıdırlar.
- Kullanılacak gazların ısıtılması ve nemlendirilmesi ısı kaybını engellemeye yardımcı olur.

- d. Radyant ısıtıcı altında işlemi devam edecek bebekler 10 dakika içerisinde servo-kontrole geçilerek aşırı ısınma önlenmelidir.
- e. Üniteye nakiller transport küvözü ile ısı kontrolü uygulanarak yapılmalıdır^(12,13).

3.4. Oksijenizasyonun takibi

- a. Bebeğin sağ bileğine takılacak nabız oksimetresi ile saturasyon ve kalp tepe atımı takip edilerek kullanılan oksijen titre edilebilir. Çoğu çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte %21-30 oksijen kullanıldığında geçiş hedef saturasyonları sağlanır. Canlandırmada kullanılacak oksijen, karıştırıcı ile kontrol edilerek verilmelidir⁽¹⁷⁾.
- b. Spontan solunumu olan ileri pretermilerin önemli bir kısmında nazal prong veya maske ile doğum salonunda uygulanacak en az 5 cm H₂O sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), oksijen ihtiyacı olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlar⁽¹⁸⁾.

3.5. Non-invaziv solunum desteği

- a. Aşırı prematüre bebekler akciğer immatüritesi nedeniyle doğumdan sonra etkili solunumu başlatmakta zorluk yaşarlar ve solunum desteğine ihtiyaç duyabilirler.

- b. Gebelik yaşı ≤ 32 hafta ve spontan solunumu olan prematüre bebeklerde doğum salonunda erken dönemde kontrollü CPAP sağlanması; hastayı güvenli stabilize ederek mekanik ventilatör ve surfaktan ihtiyacını azaltır. Doğum salonunda erken CPAP uygulamasının en az 5 cm-H₂O ile başlanması uygundur. Ara yüz olarak maske ve binazal pronglar kullanılabilir.
- c. T-parçalı cihaz kullanılması güvenli-kontrollü CPAP verilmesi ve solunum destek tedavisi uygulanmasına yardımcı olur⁽⁴⁾.
- d. CPAP uygulaması sırasında pozitif basınçlı ventilasyondan uzak durulmalı, pozitif basınç uygulaması apne ve bradikardi durumunda tercih edilmelidir. İmmatür akciğere zarar verebilecek düşük ve yüksek tidal volümlere dikkat edilmeli ve ihtiyaç halinde kontrollü ventilasyon uygulanmalıdır^(12,13,18).

4. SURFAKTAN TEDAVİSİ

Ekzojen surfaktan tedavisinin RDS'li prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, RDS şiddetinin, mortalite, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditelerin ve hava-kaçığı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Surfaktan tedavisi söz konusu olduğunda hangi preparat ile kime, ne zaman ve ne şekilde verilmesi gerektiği gündeme gelmektedir.

4.1. Surfaktan preparatları

Ülkemizde 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır ve özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu rehberde surfaktan uygulamaları ile ilgili öneriler ülkemizde bulunan preparatlar üzerinden yapılacaktır.

a. RDS'li bebeklerde daha etkili olduğu gösterilmiş olan doğal surfaktanlar tercih edilmelidir. Hayvan kaynaklı surfaktanların sentetik surfaktanlara göre hava-kaçıklarını ve mortaliteyi önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir. SP-B ve SP-C'yi birlikte içeren yeni nesil sentetik surfaktanlar üzerine çalışmalar halen devam etmektedir; CHF5633 ile yapılan ilk klinik çalışmada iyi tolere edildiği, RDS tedavisinde etkili olduğu ve solunum fonksiyonlarında düzelmelerin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ancak yeni nesil sentetik surfaktanlar ile ilgili yorum yapabilmek için geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır⁽¹⁹⁻²¹⁾.

- b.** Surfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği en çok 30 hafta altı veya 1250 g altı doğum ağırlıklı prematürelere belirgindir.
- c.** Surfaktan preparatları arasında her klinik farklı deneyimler bildirmekle birlikte RDS tedavi etkinliği, BPD ve uzun dönem nörogelişim açısından fark yoktur.

4.2. Surfaktan dozu ve uygulanması

- a.** Ülkemizde bulunan ticari preparatların önerilen başlangıç dozları Tablo 1'de özetlenmiştir.
- b.** Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna veya 100 mg/kg beraktanta göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin doza mı yoksa farklı surfaktan preparatlarının uygulanmasına mı bağlı olduğu henüz netleşmemiştir⁽²²⁾.
- c.** Surfaktan aseptik yöntemlere dikkat edilerek uygulanır.
- d.** Hastaya pozisyon verilmesi stabil olmayan hastada klinik durumu ağırlaştırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hangi pozisyonda surfaktan uygulamasının daha etkili olduğuna dair yeterli veri yoktur. Üç farklı surfaktan uygulama pozisyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik ve yan etki bakımından pozisyon ile ilişkili bir fark saptanmamıştır⁽²³⁾.

- e. İşlem sırasında ve sonrasında hasta yakın monitörize edilmeli; endotrakeal tüpte tıkaç, apne, desaturasyon, bradikardi, taşikardi, surfaktan reflüsü, volüt travma, hiperventilasyon riski, pulmoner hemoraji, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve patent duktus arteriosus (PDA) tedavi ihtiyacında artış açısından hasta takip edilmelidir.
- f. Surfaktan uygulaması sonrası hastanın kliniği izin veriyorsa 1-6 saat trakeal aspirasyon uygulanmamalıdır.
- g. 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.

4.3. Surfaktan uygulama zamanlaması

- a. Non-invaziv solunum desteği olarak doğum salonunda erken CPAP kullanımı, surfaktan ve entübasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi ihtiyacını azaltır.
- b. Profilaktik surfaktan uygulaması gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir. Günümüzde antenatal steroid uygulamaları, doğum salonunda profilaktik CPAP ile stabilizasyon ve RDS bulguları olan bebekte erken kurtarma surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması ile birlikte profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliği neredeyse ortadan kalkmış gibi görünmektedir⁽²⁴⁾. Profilaktik surfaktan antenatal steroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelere veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürlerde önerilir.
- c. Erken kurtarıcı surfaktan tedavisi mekanik ventilasyona olan ihtiyacı ve hava kaçağı riskini azaltır. RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı ortaya çıkan bebeklerde tedavinin mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) uygulanması akciğeri koruma yönünden önerilen güncel stratejidir⁽²⁵⁾. Surfaktan tedavisi için eşik bir FiO₂ değeri, çalışmalara dâhil edilen hastaların heterojen özelliklere sahip olması, farklı surfaktan tiplerinin ve dozlarının kullanılmış olması gibi nedenlerden dolayı literatürde net olarak belirlenememiştir. RDS bulguları olan bebeklerde FiO₂ ihtiyacının >%30 olması RDS

şiddeti ve non-invaziv ventilasyon (NİV) başarısızlığını öngörmeye önemli bir belirteç olduğu düşünülse de ülkemiz koşulları göz önünde bulundurularak önerimiz FiO₂ ihtiyacının \geq %40 olduğu durumda surfaktan uygulanması şeklindedir⁽²⁶⁾. Surfaktan tedavisi ve non-invaziv solunum desteği uygulamaları ile ilgili olarak Şekil 1'deki algoritmanın izlenmesi önerilir.

- d. RDS kliniğine yönelik non-invaziv solunum destek tedavisi alan hastalarda ortalama havayolu basıncı (MAP, PEEP) >7 cm H₂O olduğunda surfaktan uygulanması düşünülmelidir.
- e. RDS klinik bulguları gerilemeyen ve FiO₂ ihtiyacı \geq %40 seyreden bebekler tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyaç duyabilirler. Poraktant alfa'nın 200 mg/kg başlangıç dozunda kullanılması tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyacı azaltır⁽²²⁾. Mevcut ticari surfaktan preparatlarının tekrarlama aralıkları ve önerilen maksimum tekrar doz sayısı birbirinden farklıdır (Tablo 1). Kullanılan ilk surfaktan tipine göre tekrarlayan surfaktan tedavisi zamanına ve maksimum tekrar sayısına karar verilmesi önerilir (Tablo 1).

4.4. Surfaktan uygulama yöntemi

- a. Surfaktan tedavisi neonatal entübasyon ve mekanik ventilasyon konusunda deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalıdır.
- b. Birçok prematüre bebek surfaktan uygulaması sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğinden ve daha sonrasında CPAP veya nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile solunum desteği verilebileceğinden surfaktan uygulama yöntemi olarak INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi kullanılabilir⁽²⁴⁾.
- c. INSURE yöntemi ile surfaktan tedavisi alan aşırı prematüre bebeklerin kısa süreli olsa da pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalmaları ve CPAP başarısızlığı oranlarında düşüş olmaması gibi nedenlerden dolayı farklı surfaktan uygulama yöntemleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur⁽²⁷⁾. Entübasyon uygulanmadan daha ince bir kateter ile spontan solunum sırasında surfaktan uygulanması alternatif olarak düşünülmüştür. Kribs ve ark. tarafından geliştirilen ve LISA (Less Invasive Surfactant Administration) diye anılan yöntemde endotrakeal tüp yerine esnek bir kateter (beslenme sondası) magill forsepsi ile trakeaya yerleştirilip

surfaktan uygulanmaktadır^[28]. İkinci temel yöntem ise Dargaville ve ark. tarafından geliştirilen, surfaktan uygulama aracı olarak rijid bir 16G vasküler kateterin kullanıldığı MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy) olarak anılan yöntemdir^[29]. Her iki yöntemde de surfaktan uygulaması sırasında non-invaziv ventilasyon uygulamasına ara verilmemektedir. Daha az invaziv surfaktan uygulamaları ile ilgili meta-analizlerin tümünde ortak olarak çıkan sonuç bu yöntemin ilk 72 saatte mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığıdır. Ancak BPD/ölüm oranları ile ilgili olarak; çalışmalardaki hastalar ve yöntemler homojen olmadığı için farklı sonuçlar elde edilmiştir^[30,31].

d. İnvaziv olmayan surfaktan uygulama yöntemleri olarak faringeal damlatma, laringeal maske, nebulizatör ile surfaktan uygulamaları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ancak bu çalışmalar söz konusu yöntemleri rutin olarak önermeye yetecek aşamaya henüz ulaşamamıştır^[32].

5. OKSİJEN DESTEĞİ

- a. Güncel kanıtlara göre prematüre bebeklerde hedef oksijen saturasyonunun %90-94 aralığında olması önerilmektedir. En güncel NeOProm (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis) meta-analizi, düşük hedef saturasyon (%85-89) aralığında izlenen bebeklerde ölüm riskinin arttığını ancak 18-24. ay nörogelişimsel sonuçlarda yüksek hedef saturasyon (%91-95) grubuna göre engellilik açısından fark olmadığını göstermiştir. Ek olarak düşük hedef saturasyon grubunda oksidatif hasar ile ilişkili olabilecek BPD ve görme hasarı sıklığında bir azalma olmadığı aksine cerrahi gerektiren NEK ve ölüm sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir. Beş çalışmanın meta-analizinde, düşük hedef saturasyon değerlerinin ölüm/engellilik bileşik sonucunu ve tek başına major engellilik (körlük dâhil) oranlarını artırmadığı ancak mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir^[33,34].
- b. Postnatal dönemde oksijen saturasyonunda belirgin iniş çıkışlar önlenmeli ve özellikle surfaktan sonrası oluşabilecek hiperoksi FiO_2 hızla azaltılarak önlenmelidir. Saturasyonu hedef aralıkta tutmak prematüre bebeklerin hiperoksi ve hipoksinin zararlı etkilerinden korumak açısından çok önemlidir.
- c. Prematüre bebekleri hedef saturasyon aralığında tutmayı kolaylaştırmak için geliştirilmiş olan servo-kontrollü oksijen sunum devreleri umut vadetmektedir. Ancak bu sistemlerin kısa ve uzun dönem sonuçları nasıl etkileyeceği ile ilgili çalışma henüz yoktur.

Tablo 1. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)	1.25-2.5 ml/kg	1.25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması DPPC, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (surfaktan protein B ve C)	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar. İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0.7 mg/ml (0.26 mg/ml surfaktan protein B ve 0.44 mg/ml surfaktan protein C)	3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

6. NON-İNVAZİV SOLUNUM DESTEĞİ

- a. Solunum sıkıntısı olan bebeğe non-invaziv yöntemler ile destek uygulanabilir. Non-invaziv solunum desteği yöntemleri olarak CPAP, NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation), HHHFNC (heated humidified high flow nasal cannulae) ve nazal HFOV (nasal high frequency oscillatory ventilation) kullanılabilir.
- b. RDS riskli olan prematüre bebeklere doğumdan itibaren nazal CPAP başlanmalıdır. Bu yaklaşımla hem mekanik ventilasyon ihtiyacı hem de surfaktan tedavisi gereksinimi azalır.
- c. RDS tedavisinde en uygun tedavi şekli CPAP ve gerekirse erken surfaktan tedavisidir. SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network ve Neocosur Network çalışmalarının tümü bu yaklaşımı desteklemektedir. Doğumu takiben CPAP uygulanan 32 hafta altı bebeklerde entübe edilenlere kıyasla her 25 bebeğe karşılık bir ilave BPD'siz sağkalım söz konusudur.
- d. CPAP tedavisinde başlangıç basıncı en az 5 cm H₂O olmalıdır. Klinik durum, kan gazları ve hedef saturasyon aralığı dikkate alınarak basınç ayarları takipte düzenlenmelidir. Yüksek başlangıç basınçlarının surfaktan tedavisine olan ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir.
- e. CPAP uygulamasının hangi tür cihazla verildiği fark oluşturmamaktadır. Ancak kullanılan arayüz CPAP başarısını etkileyebilir. Yenidoğan yoğun bakım izleminde kısa binazal prongların diğer arayüzlere göre üstünlüğü gösterilse de güncel son yayınlarda burun maskesinin de binazal prong kadar etkili ve güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir^[35].
- f. CPAP son 30 yıldır NİV metodu olarak yaygın ve başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Non-invaziv bir yöntem olmasına rağmen CPAP tedavisinin de gereksiz yere ve uzun süreli kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir. CPAP'den ayrılırken basınç düşülerek kademeli şekilde solunum desteğinin çekilmesi, ani ayrılmaya göre daha etkili olabilir.
- g. Bilevel CPAP, inspiryum ve ekspiryum fazları arasında küçük basınç farklarının uygulandığı değişken CPAP veya düşük basınçlı NIPPV olarak değerlendirilebilir. Bilevel CPAP'de üst basınç 9-11 cm H₂O seviyesine ulaşabilir, abdomene yerleştirilen bir basınç dönüştürücü (transducer) ile senkronizasyon sağlanabilir. Giderek artan popülaritesine rağmen CPAP'e belirgin bir üstünlüğü olduğunu gösteren yeterli veri henüz oluşmamıştır.
- h. NIPPV, nazal pronglar aracılığı ile invaziv ventilasyonda uygulanan tepe basınçların konvansiyonel mekanik ventilatörler kullanılarak uygulanmasıdır. Senkronize veya asenkronize kullanılabilir. NIPPV'nin diğer NİV metodlarına üstün olduğu gösterilen çalışmaların bir çoğunda senkronizasyon yapılmıştır. Cochrane meta-analizinde RDS'nin başlangıç tedavisinde NIPPV ve CPAP ile karşılaştırıldığında; NIPPV entübasyon ihtiyacı ve solunum yetmezliği gelişme oranını

azaltma açısından CPAP'e üstün görünmektedir. Ancak bu bulguların desteklenmesi ve NIPPV'nin güvenilirliği ile ilgili olarak halen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ekstübasyon sonrası NIPPV ve CPAP'in karşılaştırıldığında, NIPPV'nin ekstübasyon başarısızlığı oranlarını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (Şekil 1)^(36,37).

- i. HHHFNC giderek artan oranda NİV yöntemi olarak prematüre bebeklerde kullanılmaktadır. Cochrane meta-analizinde, HHHFNC diğer NİV metotları ile karşılaştırıldığında etkinlik, BPD ve ölüm oranları açısından benzer olarak bulunmuştur. Ekstübasyon sonrası kullanıldığında HHHFNC, CPAP'a göre daha az nazal travma ve düşük pnömotoraks oranları ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek hasta sayılı retrospektif bir incelemede ise aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde HHHFNC kullanımının artmış BPD veya ölüm riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

HHHFNC'nin ≥ 28 hafta RDS'li bebeklerde primer tedavide kullanıldığı bir çalışmada tedavi başarısızlığı riski CPAP'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bugüne kadar yayınlanmış çalışmaların çoğunluğu ekstübasyon sonrası ve görece büyük prematüre bebeklerde yapıldığı için HHHFNC'nin aşırı prematüre bebeklerde uygulanması ile ilgili olarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

- j. İnvaziv ventilasyon sırasında HFOV yöntemi ile CO₂ eliminasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi nedeni ile bu yöntemin NİV metodu olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Gözlemsel vaka serilerinde ve *in vitro* çalışmalarda NİV yöntemi olarak başarılı olduğu gösterilmiş olsa da, etki mekanizması, klinik yararlılığı konusunda henüz kesin veriler yoktur, bu konu ile ilgili randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁴¹⁾.

7. SOLUNUM DESTEĞİ

- a. RDS'li prematüre bebekleri NİV ile tedavi etme çabalarına rağmen, aşırı prematüre bebeklerin yaklaşık yarısında izlemde entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmaktadır.
- b. Non-invaziv ventilasyon tedavisine rağmen; respiratuvar asidoz (arteryel pH <7.2 ve PaCO₂ >60-65 mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi (PaO₂<50 mmHg) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir. İdeal olan akciğer hasarı yapmadan optimal gaz değişimini sağlayan ventilasyon yöntemini uygulayabilmektir. MV, akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır.
- c. Başarılı bir ventilatör tedavisi için PEEP/CPAP ile tüm solunum döngüsü boyunca alveollerin açık tutulması gereklidir. Konvansiyonel ventilasyonda, optimal PEEP değerine karar verebilmek için PEEP değerinde yapılan her bir değişiklik için FiO₂ ve CO₂ düzeyleri yakından takip edilmelidir. RDS klinik seyri boyunca akciğerde komplians değişiklikleri çok dinamiktir, özellikle surfaktan tedavisi sonrasında ventilatör ayarlarında hızlı değişiklikler yapmak gerekebilir.
- d. Tidal volüm hedefli senkronize bir ventilasyonla solunum desteği süresinin daha kısa olduğu ve pnömotoraks, hipokarbi, ağır intrakraniyal kanama, mortalite ve BPD sıklığı gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterildiğinden bu solunum desteği yöntemi tercih edilmelidir^[42,43].
- e. Başlangıç tidal volümü 4-6 ml/kg olarak ayarlanmalıdır.
- f. Ekstübasyonu takiben NİV yöntemlerinden birine geçilebilir.
- g. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç çok yüksek olduğunda kurtarma amaçlı HFOV seçilebilir. Prematüre bebeklerde pulmoner disfonksiyonda elektif HFOV ve konvansiyonel MV tedavilerinin karşılaştırıldığı meta-analizde; HFOV uygulanan hastalarda BPD sıklığında tutarlı olmayan bir düşüş olduğu ancak hava kaçağı riskinin artmış olduğu rapor edilmiştir. RDS'nin primer tedavisinde HFOV kullanılan bir randomize kontrollü çalışmada 11-14 yaşlarında küçük hava-yolu fonksiyonlarının daha iyi olduğu ancak nörogelişimsel açıdan bir fark yaratmadığı gösterilmiştir^[44].
- h. Mekanik ventilasyon tedavisi boyunca hem hiperkarbi hem de hipokarbiden kaçınılmalıdır çünkü her iki durum da artmış BPD riski, periventriküler lökomalazi (PVL) ve İKK ile ilişkilidir. Bu nedenle PaCO₂ düzeyinin devamlı ve non-invaziv şekilde izlenmesine olanak kılan sistemlerin kullanılması önerilir.
- i. Spontan solunum çabası varlığında tatminkâr gaz değişimi sağlanır sağlanmaz ventilatörden ayırma süreci başlatılmalıdır. Akciğer kompliansı iyileştikçe, uygulanan PIP değeri azaltılacağı için; tidal volüm hedefli bir ventilasyon modu ile ventilatörden ayrılma süreci otomatik olarak başlatılmış olur. Konvansiyonel MV tedavisinde ihtiyaç duyulan MAP (ortalama havayolu basıncı) 7-8 cm H₂O, HFOV da 8-9 cm H₂O olduğunda ekstübasyon düşünülmelidir.
- j. Kafeinin prematüre apnesi tedavisindeki etkinliği yanı sıra ekstübasyon başarısızlığını önlediği, BPD'yi önlediği, PDA tedavisine ihtiyacı azalttığı ve 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağ kalımı arttırdığı

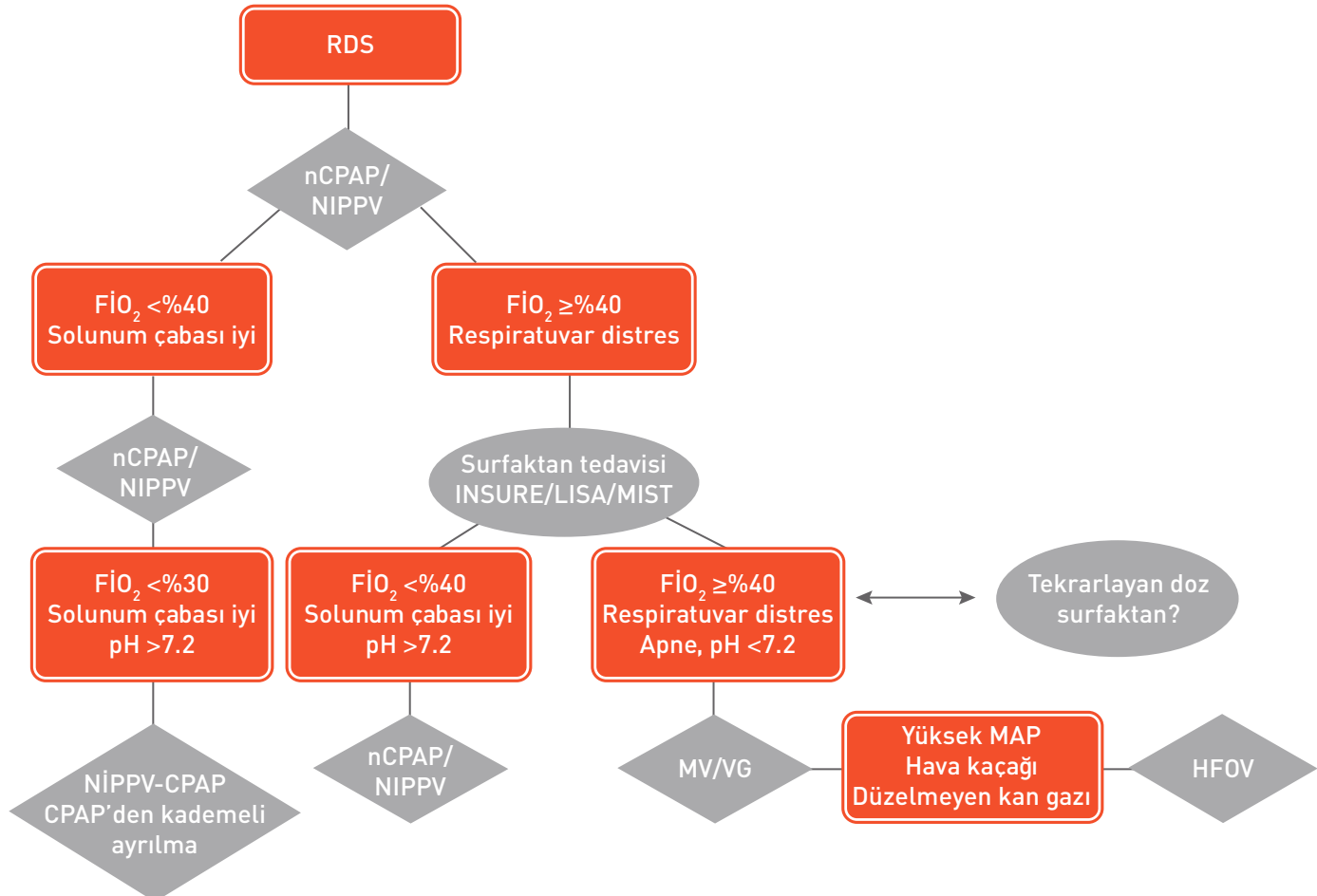
saptanmıştır. Ancak 5 yaşta bu anlamlı farklılık ortadan kalkmaktadır. Kafeinin erken başlanmasıyla geç başlanmasına göre BPD sıklığını azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Doğrudan kanıt olmamasına rağmen güvenli bir tedavi olması nedeniyle ve diğer olumlu etkileri de göz önünde bulundurulduğunda kafein tedavisi <1250 g prematüre bebeklere MV'ye ihtiyacı azaltmak amacı ile rutin olarak verilebilir. Önerilen kafein sitrat dozu 20 mg/kg yüklem ve 5-10 mg/kg idame şeklindedir. Bazı çalışmalarda ekstübasyon başarısını arttırmak için kafeinin 2 kat dozda verilebileceğinden bahsedilmekle birlikte, taşikardi sıklığı artmaktadır⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

- k. SUPPORT çalışmasının sonuçlarının ileri analizinde yüksek PaCO₂ düzeylerinin; artmış ölüm, İKK, BPD sıklığı ve kötü nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. Hayatın ilk 24 saatinde entübasyon gerektiren ve 14 gün ventilasyon ihtiyacı olan <29 hafta ve <1000 g bebeklerin farklı iki hedef pCO₂ düzeyine randomize edildiği PHELBİ çalışması yüksek hedef CO₂ düzeylerinin BPD sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir. Mortalite, İKK, ROP oranları gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Aynı çalışmanın uzun dönem sonuçları

yayınlanmış olup gruplar arasında nörogelişimsel sonuçlar açısından da fark saptanamamıştır^(49,50). Kısa dönem olası kötü etkilerden korunmak amacı ile PCO₂ düzeyinin optimize edilmesi önerilir (PaCO₂ 45-60 mmHg).

- l. İki haftadan uzun süre ventilatörde kalan ve BPD riski yüksek olan bebeklere diğer nedenler ekarte edildikten sonra (PDA, sepsis, pnömoni, ek anomaliler vs.) ekstübasyonu da kolaylaştırmak amacı ile kısa süreli düşük doz deksametazon tedavisi düşünülebilir. Steroid tedavisinden elde edilecek fayda ve tedavinin riskleri klinisyen tarafından incelikle düşünülmeli ve aile onayı alınmalıdır (Bkz; Bronkopulmoner Displazinin Önlenmesi ve Tedavisi Rehberi).
- m. İnhal budesonid sistemik steroid tedavisine alternatif bir tedavi olarak halen araştırma altındadır. Budesonid tedavisinin surfaktan ile birlikte intratrakeal uygulaması inflamasyonu ve MV'ye ihtiyacı azaltacağı için ümit verici bir uygulamadır ancak bu etkilerin geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir^(51,52).

Şekil 1. RDS'de solunum desteği ve surfaktan tedavisi algoritmi



8. DİĞER MEDİKAL VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

8.1. Antibiyotikler

- a. RDS'de sepsis ekarte edilene kadar profilaktik antibiyotiklere başlanabilir. Profilaktik antibiyotikte ilk seçenek penisilin ya da ampisilin aminoglikozid ile kombine edildiği rejimler olmalıdır. Sepsis riski düşük olan bebeklere mümkün olduğunca antibiyotik başlanmamalıdır. Başlanmış olan bebeklerde de sepsis ekarte edilir edilmez antibiyotikler kesilmelidir^[53].
- b. İnvaziv mantar enfeksiyonlarının sık görüldüğü ünitelerde (%5'in üzerinde) profilaktik antifungal tedavinin [flukonazol/nistatin] etkin olduğu gösterilmiştir [Bkz. Enfeksiyonları Tedavi ve İzleme Rehberi]^[54].

1) Sıvı, Isı ve Beslenme Yönetimi

- a. Prematüre bebeklerin vücut ısısı 36.5-37.5°C arasında olmalıdır. Özellikle 30 hafta altı bebekleri ısıtmak için plastik/poliüretan torbalardan yararlanılabilir. Deri ısısını 36.5°C tutacak şekilde servo-kontrollü küvözler neonatal mortaliteyi azaltır. Küvöz içi nem başlangıçta %60-90'lara çıkılabilir^[55].
- b. Nemlendirilmiş küvöz içindeki prematüre bebeklerin çoğunun intravenöz sıvı tedavisine 70-80 ml/kg/gün sıvıyla başlamak yeterlidir. Çok immatür bazı bebeklerde başlangıçta bu miktardan daha fazla sıvı ile başlamak gerekebilir. Sıvı ihtiyacı serum elektrolit düzeyleri ve vücut ağırlığına göre her bebek için bireysel olarak ayarlanmalıdır. Hayatın ilk günlerinde sodyum alımı kısıtlanmalı, diürez başladıktan sonra

sıvı dengesi ve elektrolit düzeyleri kontrol edilerek sodyum alımı başlatılmalıdır (Bkz. Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi).

- c. Büyüme geriliğinden korunmak amacıyla hayatın ilk gününden itibaren parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Amino asitler 3 g/kg/gün olarak başlanıp tolere edildiği takdirde hızlı bir şekilde 4 g/kg/gün, lipidler de 1 g/kg/gün olarak başlanıp 3 g/kg/gün düzeylerine arttırılabilir (Bkz; Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi)^[56].
- d. Bütün prematürelere doğumdan itibaren minimal enteral beslenme başlanmalıdır. Prematürelere için en iyi besin kendi anne sütüdür. Klinik durumu stabil olan bebeklerde anne sütü 0.5-1 ml/öğün olarak başlanabilir. Sonraki günlerde klinik duruma göre 20-30 ml/kg/gün artışlar yapılabilir^[57].

8.2. Kan Basıncı, Perfüzyon ve Patent Duktus Arteriozus Yönetimi

- a. Doku perfüzyonunun azaldığı durumlarda (oligüri, asidoz veya uzamış kapiller dolum zamanı gibi) arteriyel hipotansiyonun inotroplarla tedavi edilmesi gerekir. Sistemik vasküler direncin düşük olduğu hipotansiyonda dopamin, kardiyak debinin düşük olduğu olgularda da dobutamin ilk seçilen inotrop olabilir. Tedaviye dirençli vakalarda da epinefrin ve hidrokortizon kullanılabilir. Hipotansiyonun tedavisi ile ilgili halen kabul edilmiş uluslararası bir uzlaşma mevcut değildir (Bkz. Neonatal Hemodinami Ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi)^[58].

- b. Solunum destek tedavisi alan prematürelerin hemoglobin düzeyleri normal limitler içinde tutulmalıdır. Bu limitler ilk haftada 12 g/dl, ikinci haftada 11 g/dl, üçüncü haftada 10 g/dl ve sonrasında da 9 g/dl üzerinde olmalıdır. Solunum desteği minimal olan veya solunum desteğine ihtiyaç olmayan vakalarda bu değerlerin 1.5-2 g/dl altı hemoglobin değerleri transfüzyon sınırı olarak düşünülebilir. Prematüre bebeklerde optimal eritrosit transfüzyonu sınırlarını daha doğru bir şekilde belirleyebilmek için TOP (Transfusion Of Prematures- NCT01702805) ve ETTNO (Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low-Birthweight Infants-NCT01393496) çalışmalarının sonuçları beklenmektedir (Bkz. Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi)⁽⁵⁹⁾.
- c. 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 indometazin 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 (Bkz. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi)^(60,61)

- d. RDS tedavisinde ağrı ve sedasyon ihmal edilmemelidir. Ancak ventile edilen stabil hastalarda rutin sedasyona gerek yoktur. RDS tedavisi gören prematüre bebeklerde mümkün olduğunca ağırlı girişimlerin azaltılması, ağrı ölçekleriyle izlemlerinin yapılması ve gerektiğinde ağrı kontrolü için emzik, şekerli solüsyonlar gibi non-farmakolojik tedavilerden yararlanılması gerekir. Çok ağırlı işlemler gerekirse parasetamol ve opioid analjezikler kullanılabilir (Bkz; Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi Rehberi)⁽⁶²⁾.

8.3 RDS'li hastanın yönetimiyle ilgili diğer öneriler

- a. RDS'li prematürelerin tedavisinde inhale nitrik oksit (iNO) etkili değildir. Ancak pulmoner hipertansiyona bağlı ciddi hipoksemide kullanılabilir. RDS'li bebeklerde erken iNO tedavisinin beyin hasarını ve BPD'yi önlemede de bir yararı yoktur⁽⁶³⁾.
- b. RDS harici sekonder surfaktan inaktivasyonu olan pulmoner hemoraji, mekonyum aspirasyon sendromu ve pnömoni gibi durumlarda sürfaktan kullanımı düşünülebilir ancak bu konuda halen yeterli kanıt yoktur⁽⁶⁴⁾.

ÖZET VE ÖNERİLER

Doğum öncesi öneriler

- Preterm doğum riski taşıyan gebeler, in-utero transport sağlanarak, anne ve bebeğe yönelik tedavi imkanlarını sunabilen perinatal merkezlere sevk edilmelidirler.
- 23^{1/7} ile 34^{6/7} gebelik haftası aralığındaki erken doğum tehdidindeki gebelere antenatal steroid uygulanmalıdır.
- Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır.
- Klinisyenler antenatal steroid kürünün tamamlanabilmesi ve/veya perinatal merkeze in-utero transportun sağlanabilmesi için doğum eylemini durdurmaya yönelik tokolitik ajanları kullanmayı düşünmelidirler.
- 34. gebelik haftasından önce ve ilk antenatal küründen 1-2 hafta geçtikten sonra doğum tehditi tekrarlıyor ise ikinci bir kür veya tek doz antenatal steroid uygulanabilir.

Doğum salonu önerileri

- Prematüre bebeğin canlandırması birden fazla takım elemanının aktif olmasını gerektiren zor bir durumdur. Takım lideri tarafından doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde uygulanması için her türlü hazırlık önceden tamamlanmalıdır

- Canlandırma gerektirmeyen tüm prematüre bebeklerde göbek kordunun en erken 30 saniye sonra klemplenmesi önerilir. Acil durumlarda kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması da aynı etkiyi gösterebilir.
- 30 hafta altında doğan prematüre bebekler doğum sonrası kurulamadan hemen plastik torbaya alınmalı, başlarına şapka giydirilmeli ve radyant ısıtıcı altına ya da küvöz içine konulmalıdırlar.
- Çoğu çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte %21-30 oksijen kullanıldığında geçiş hedef saturasyonları sağlanır. Canlandırmada kullanılacak oksijen, karıştırıcı ile kontrol edilerek verilmelidir.
- Gebelik yaşı ≤ 32 hafta ve spontan solunumu olan prematüre bebeklerde doğum salonunda erken dönemde kontrollü CPAP sağlanması; hastayı güvenli stabilize ederek mekanik ventilatör ve surfaktan ihtiyacını azaltır. Doğum salonunda erken CPAP uygulamasının en az 5 cm H₂O ile başlanması uygundur.

Surfaktan tedavisi önerileri

- RDS tedavisinde doğal surfaktanlar tercih edilmelidir.
- Erken kurtarma surfaktan tedavisi standart yaklaşım olmalıdır ancak antenatal steroid tedavisi almamış ≤ 26 hafta bebekler veya stabilizasyon için doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olan prematüre bebeklere surfaktan doğum salonunda uygulanabilir.

- RDS'li bebeklere surfaktan tedavisi mümkün olan en erken zamanda uygulanmalıdır. FiO_2 ihtiyacının ≥ 40 olduğu durumda surfaktan tedavisi düşünülmelidir. RDS kliniğine yönelik non-invaziv solunum destek tedavisi alan hastalarda ortalama havayolu basıncı (MAP, PEEP) >7 cm H_2O olduğunda surfaktan uygulanması düşünülmelidir.
- Erken kurtarma tedavisinde başlangıç dozu olarak 200 mg/kg poraktant alfa kullanıldığında 100 mg/kg beraktant ve poraktant alfaya göre mortalite ve tekrarlayan doz surfaktan uygulamasında azalma sağlanır.
- CPAP başarısızlığı olan bebeklerde surfaktan INSURE yöntemi ile uygulanabilir.
- Spontan solunum çabası iyi olan ve CPAP altında stabil bebeklere surfaktan uygulama yöntemi olarak LISA/MIST, INSURE yöntemine alternatif olarak kullanılabilir.
- Respiratuvar distres bulguları düzelmeyen ve FiO_2 ihtiyacı ≥ 40 olan bebeklere tekrarlayan surfaktan dozları uygulanabilir.

Stabilizasyon sonrası oksijen tedavisi önerileri

- Ek oksijen tedavisi ihtiyacı olan prematüre bebeklerde hedef saturasyon aralığı %90-94 olmalıdır. Bebekleri hedef saturasyon aralığında tutabilmek için alarm limitleri %89-95 olarak ayarlanmalıdır.
- Postnatal dönemde oksijen saturasyonunda belirgin iniş çıkışlar önlenmeli ve özellikle surfaktan sonrası oluşabilecek hiperoksi FiO_2 hızla azaltılarak önlenmelidir.

Non-invaziv ventilasyon önerileri

- CPAP tedavisinde arayüz olarak kısa binazal pronglar veya maske tercih edilmelidir.
- nCPAP'te PEEP basıncı en az 5 cm H_2O olmalıdır. PEEP basıncı klinik durum, oksijenizasyon ve perfüzyona göre ayarlanmalıdır.
- RDS'nin optimal tedavisi; CPAP ile birlikte gerektiğinde erken kurtarıcı surfaktan uygulanmasıdır.
- NIPPV özellikle senkronize uygulandığında ekstübasyon başarısızlığı riskini azaltır ancak BPD gibi uzun dönem morbiditeleri azaltmak gibi avantajlar sağlamayabilir.

- HHHFNC, ekstübasyon sonrası seçilmiş bebeklerde CPAP'e alternatif olarak kullanılabilir.

Solunum Desteği Öneriler

- Non-invaziv solunum desteği yöntemlerinin başarısız olduğu bebeklerde MV ile izlem gerekebilir. MV'de geçirilen sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önemlidir.
- Ventilasyon süresi daha kısa, BPD ve İVK gelişme riski daha düşük olduğundan volüm hedefli ventilasyon yöntemlerinin seçilmesi daha uygundur.
- Mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmak ve BPD'nin önlenmesine yönelik <1250 g prematüre bebeklerde kafein tedavisi uygulanır.
- Hayatın ilk 1-2. haftasından itibaren halen MV'ye ihtiyaç bebeklerde ekstübasyonu sağlamak ve BPD gelişimini önlemek amaçlarıyla sistemik steroid tedavisi denenebilir. Bu kararın risk ve avantajları değerlendirilmeli ve aile ile paylaşılmalıdır.

Destekleyici tedavi önerileri

- RDS'de sepsis ekarte edilene kadar profilaktik antibiyotiklere başlanabilir. Başlanan antibiyotik, sepsis ekarte edilir edilmez kesilmelidir.
- Nemlendirilmiş küvöz içindeki prematüre bebeklerin çoğunun intravenöz sıvı tedavisine 70-80 ml/kg/gün sıvıyla başlamak yeterlidir.
- Bütün prematürelere doğumdan itibaren minimal enteral beslenme başlanmalıdır.
- Ciddi hemodinamik bozukluğa yol açan PDA'sı olan prematüre bebeklerde medikal tedavi uygun bir tedavi yaklaşımıdır.
- RDS'li prematürelerin tedavisinde inhale nitrik oksit etkili değildir.

KAYNAKLAR

1. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(4):411-415.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107-125.
3. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, 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;111(4):331-336.
4. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, 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(2):95-100.
5. Özkan H, Erdeve Ö, Karadağ A. Respiratuvar Distress Sendromu ve Sürfaktan Replasman Tedavisi Rehberi, 2014, p:1-24.
6. Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology.* 2015;107(4):365-371.
7. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD0089688.
8. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, et al. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD004733.
9. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):11-16.
10. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
11. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD003935.
12. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132(16 Suppl 1):s204-s241.
13. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016, p:1-41.
14. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003248.
15. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2017 Oct 29. doi: 10.1056/NEJMoa1711281. [Epub ahead of print]
16. Alan S, Arsan S, Okulu E, et al. Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born ≤ 1500 g: prospective, randomized, controlled trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(8):e493-e498.
17. Oei JL, Vento M, Rabi Y, 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;102(1):F24-F30.
18. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD001243.
19. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000144.
20. Sweet DG, Turner MA, Straák Z, 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(6):F497-F503.
21. Ricci F, Murgia X, Razzetti R, Pelizzi N, Salomone F. In vitro and in vivo comparison between poractant alfa and the new generation synthetic surfactant CHF5633. *Pediatr Res.* 2017 Feb;81(2):369-375. doi: 10.1038/pr.2016.231.
22. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD010249.
23. Karadag A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, et al. Comparison of Three Different Administration Positions for Intratracheal Beractant in Preterm Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2016 Apr;57(2):105-12.
24. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD000510.
25. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD001456.
26. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016 Jul;138(1). pii: e20153985.
27. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:611.
28. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;378:1627.
29. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, et al. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F243.
30. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F17.
31. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;131:e502.
32. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017 Jan;81(1-2):240-248.
33. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr* 2014;165:240.
34. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014;105(1):55-63.
35. Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, et al. Binasal Prong versus Nasal Mask for Applying CPAP to Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology.* 2016;109(4):258-64.
36. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD003212.
37. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent

- positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD005384.
38. 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. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:50-55.e1.
 39. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1142-51.
 40. Kotecha SJ, Adappa R, Gupta N et al. Safety and Efficacy of High-Flow Nasal Cannula Therapy in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(3):542-53.
 41. Mukerji A, Dunn M. High-Frequency Ventilation as a Mode of Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol.* 2016 Dec;43(4):725-740.
 42. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD003666.
 43. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, et al. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012 Aug;38(8):1358-64.
 44. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD000104.
 45. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD000432.
 46. 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;78(2):198-204.
 47. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307(3):275-82.
 48. Ambalavanan N, Carlo WA, Wraga LA, et al. PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F145.
 49. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:534.
 50. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, 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;102:F376.
 51. 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. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD002057.
 52. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, et al. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:968.
 53. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;14390(10104): 1770-1780.
 54. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, et al. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr* 2017;185: 129-135.
 55. Li S, Guo P, Zou Q, et al. 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;11(6): e0156960.
 56. Bozetti V, Angelis CD, Tagliabue PE. Nutritional approach to preterm infants on noninvasive ventilation: An update. *Nutrition* 2017;37: 14-17.
 57. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FH. Advances in nutrition of the newborn infant. *Lancet* 2017;389: 1660-1668.
 58. Rabe H, Rojas-Anaya H. Inotropes for preterm babies during the transition period after birth: friend or foe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6): F547-F550.
 59. Nickel RS, Josephson CD. Neonatal Transfusion Medicine: Five Major Unanswered Research Questions for the Twenty-First Century *Clin Perinatol* 2015;42(3):499-513.
 60. Benita WE, Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5): 302-307.
 61. Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):75-81.
 62. McPherson C, Inder T. Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):314-320.
 63. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD000509.
 64. Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Surfactant Replacement Therapy Beyond Respiratory Distress Syndrome in Neonates. *Indian Pediatrics* 2016;53:229-234.

