

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**RESPIRATUVAR DİSTRES
SENDROMU VE SURFAKTAN
TEDAVİ REHBERİ
2026**



Yazarlar:

Hasan Özkan, Ömer Erdeve, Gözde Kanmaz, Serdar Alan



TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU VE SURFAKTAN TEDAVİ REHBERİ 2026

Copyright © 2026

Türk Neonatoloji Derneği, Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi - 2026, Türk Neonatoloji Derneği'nin internet sitesinde sunulmuştur.

İlk Yayın Tarihi: 2014

1. Güncelleme Tarihi: 2018

2. Güncelleme Tarihi: Mart 2026

Rehberin tamamına Türk Neonatoloji Derneği (TND) web sitesi (<http://www.neonatology.org>), soru ve cevaplar ile özetlenmiş haline Google Play veya Android uygulamalar içerisinde "TND Mobil" başlığı altında ulaşılabilir.

Rehber Geliştirme Grubu Üyeleri

Rehberin hazırlanması ve görev alacak yazarların belirlenmesi “Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi” doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

- **Prof. Dr. Hasan Özkan** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD, İzmir: Grup başkanı, organizasyon ve planlamada destek, görev dağılımı, PICO soruları oluşturma, bölüm yazarı, yazıların revizyonu.
- **Prof. Dr. Ömer Erdeve** (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD, Ankara): Organizasyon ve planlamada destek, PICO soruları oluşturma, bölüm yazarı, kaynak tarama, yazıların revizyonu.
- **Prof. Dr. Gözde Kanmaz Kutman** (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD, Ankara): Organizasyon ve planlamada destek, PICO soruları oluşturma, bölüm yazarı, kaynak tarama, yazıların revizyonu
- **Prof. Dr. Serdar Alan** (Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD, Kırıkkale): Organizasyon ve planlamada destek, PICO soruları oluşturma, bölüm yazarı, kaynak tarama, yazıların revizyonu.

Çıkar Çatışması: Rehberi hazırlayan yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yoktur.

Yasal Uyarı ve Telif Hakkı:

“Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi” 2026 yılı basımının her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği’ne aittir. Türk Neonatoloji Derneği’nin yazılı izni olmaksızın ve kaynak gösterilmeden, rehberin tamamı veya herhangi bir bölümü kısmen ya da tamamen kopyalanamaz; fotokopi, baskı veya diğer yöntemlerle çoğaltılamaz.

Bu rehber, prematüre bebeklerde respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisine ilişkin güncel bilimsel gelişmeleri ve kanıtları sunarak, prematüre bebeklerin tedavi ve bakımında görev alan hekim ve hemşirelere günlük klinik pratikte yol göstermek amacıyla öneri niteliğinde hazırlanmıştır.

Prematüre bebekler son derece heterojen bir hasta grubunu oluşturduğundan, bu rehberde yer alan bilgi ve öneriler her hasta için birebir geçerli olmayabilir. Ayrıca, bilimsel veri ve kanıtların zaman içinde değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu nedenle, rehberde sunulan öneriler klinik kararın yerini almaz; her hasta kendi klinik özellikleri doğrultusunda değerlendirilmelidir. Tanı ve tedaviye ilişkin nihai karar ve sorumluluk uygulayıcı hekime aittir.

Rehberin Güncellenme Süreci

“Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi” protokol ve yazım kuralları temel alınarak, Nisan 2025 tarihinde 2018 yılında ilk güncellemesi yayınlanan TND Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi’nin ikinci güncellemesinin yayınlanması kararı alınmıştır. Bu amaçla özellikle 2018 yılından günümüze kadar olan yayınlanmış güncel literatür bilgileri doğrultusunda tüm ana başlıklar yeniden gözden geçirilerek Mart 2026 tarihinde “Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi” güncellenmiştir.

Önceki rehberlerden farklı olarak bu rehberde, kanıta dayalı tıp uygulamaları arasında yer alan klinik soruları sistematik ve net şekilde formüle etmek için kullanılan bir çerçeve olan PICO soruları oluşturulmuş ve bunlara yanıt aranmıştır (Tablo 1). Oluşturulan PICO sorularına cevap verebilmek için Ocak 2018 – Mart 2026 tarihleri arasında literatür verileri sistematik olarak taranmıştır. Literatür taraması için önde gelen çevrim içi veritabanları kullanılmıştır. Taramada kullanılan diller İngilizce ve Türkçe’dir. Ancak tarama sonucu yalnızca başlığı ve özeti İngilizce olan, içeriği başka dillerde olan yayınlar da İngilizce diline çevirilerek kullanılmıştır. Cochrane, PubMed,

Embase, Google Scholar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), International Clinical Trials Registry Platform, ULAKBİM ve Sağlık Bakanlığı verileri taranarak, sistematik derlemeler, meta-analizler, hem ulusal hem de uluslararası geniş serili randomize kontrollü çalışmalar ve diğer yayınlar incelenmiştir. Ayrıca birçok uluslararası dernek, vakıf ve organizasyonun (Amerikan Pediatri Akademisi, National Institute for Health and Care Excellence vb.) bu konudaki önerileri de gözden geçirilmiştir.

Tablo 1. Kimde (P), ne yapıldı (I), ne ile karşılaştırıldı (C) ve sonuç ne oldu (O)? Sorularının sistematik olarak yanıtlanmasını sağlayan yöntem olan PICO.

PICO	
P (Population / Patient / Problem):	Hasta grubu, populasyon veya klinik problem
I (Intervention):	İncelenen tedavi, girişim veya maruziyet
C (Comparison / Control):	Karşılaştırılan tedavi, plasebo veya standart bakım
O (Outcome):	Ölçülen sonuçlar

Önceki Rehberden Farklılıkları:

2018 yılında yayınlanan TND Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavisi Rehberi'ne göre farklılıklar sıra ile belirtilmiştir.

1. Doğum Öncesi (Antenatal) Uygulamalar:

- Antenatal kortikosteroid (ANS) için <24 haftalık gebeliklerde öneri yokken, 22⁰⁷–23⁶⁷ hf için koşullu tedavi önerisi eklendi.
- Geç pretermelerde ANS tedavisi ile ilgili net bir öneri bulunmazken, geç pretermeler için ANS'nin rutin önerilmediği, bireysel risk–yarar değerlendirmesi yapılması gerektiği belirtildi.
- Antenatal kortikosteroid tedavisinde betametazon ve deksametazon arasında belirgin bir tercih belirtilmezken, intraventriküler hemoraji riskini azaltmada betametazon lehine daha tutarlı kanıtlar olduğu ifade edildi.
- Tekrarlayan ANS kürleri daha esnek şekilde önerilirken, çoklu kürlerden kaçınılması ve yalnızca tek kurtarma kürünün <32 hafta preterm doğum riskinde uygulanması önerildi.
- Uzun dönem nörogelişimsel etkiler sınırlı ele alınırken, erken pretermelerde nörogelişimsel fayda vurgulandı, geç preterm ve term bebeklerde olası nörokognitif risklere dikkat çekildi.
- Magnezyum sülfat (MgSO₄) ile fetal nöroproteksiyon yer almazken, <32 hafta gebeliklerde güçlü öneri olarak eklendi.
- Servikal uzunluğa dayalı risk değerlendirmesi ve vajinal progesteron kullanımı yer almazken, ≤25 mm serviks uzunluğu olan gebelerde önerildi.
- Erken membran rüptürü gelişen gebelerde profilaktik antibiyotik kullanımı vurgulanmazken, 24–34 hafta arasında önerildi.

2. Doğum Salonu Uygulamaları:

- "Yaşam sınırında" tanımı eklendi.
- Geciktirilmiş kord klemplemesi ≥30 saniye öneriliyorken, 2026 güncellemesinde ≥60 saniye önerildi.
- Doğum salonu termoregülasyonu için 30 hafta altındaki pretermelerin kurulanmadan plastik torbaya konulması önerilirken, 32 hafta altı pretermeler olarak değiştirildi.
- Doğum salonunda %21-30 oksijen ile başlanması önerilirken, gebelik haftasına göre farklı başlangıç FiO₂ düzeyleri (<29 hf %60, 29⁰⁷- 31⁶⁷ hf ≥%30, 32⁰⁷ – 34⁶⁷ hf %21–30) tanımlandı ve hedef preduktal SpO₂ değerlerine ulaşmak için FiO₂'nin hızlı titrasyon ile ayarlanması önerildi.

- e. Doğum salonunda nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) en az 5 cmH₂O önerilirken, başlangıç NCPAP düzeyinin 6–8 cmH₂O olması ve bebeğin klinik yanıtına göre titre edilmesi önerildi.
 - f. T-parça canlandırıcı ile pozitif basınçlı ventilasyon başlangıç basınçları belirtilmezken, başlangıç basınç aralıkları PEEP için 5–6 cmH₂O, PIP için ise 20–25 cmH₂O olarak önerildi.
 - g. Doğum salonunda diğer non-invaziv ventilasyon (NIV) modaliteleri ve ısıtılmış nemlendirilmiş yüksek akışlı nazal kanül (HHHFNC) ile ilgili öneri verilmezken, HHHFNC rutin olarak önerilemeyeceği ve diğer NIV modaliteleri ile ilgili yeterli kanıt olmadığı belirtildi.
3. Surfaktan Tedavisi
- a. Surfaktan tedavi kriterleri için gestasyonel yaştan bağımsız olarak FiO₂ eşik değeri ≥%40 belirtilirken, gebelik haftasına göre FiO₂ eşik değerleri <26 hafta için ≥%30 ve ≥26 hafta için ≥%40 olarak belirtildi.
 - b. Surfaktan tedavi kriterleri için PEEP/MAP sınırı gebelik haftasından bağımsız >7 cmH₂O olarak belirtilirken, gebelik haftasına göre sınırlar <26 hafta için ≥6 cmH₂O ve ≥26 hafta için ≥7 cmH₂O olarak belirlendi.
 - c. Surfaktan tedavi kriterleri içinde akciğer ultrasonografi skoru (AUS) yer almazken, güncellemede AUS sınırı ≥8 olarak belirlendi.
 - d. İnce kateterle surfaktan verme yöntemleri entübasyon-surfaktan-ekstübasyon (INSURE) yöntemine alternatif olarak belirtilirken, ince kateter yönteminin INSURE yöntemine tercih edilmesi önerildi.
 - e. Gebelik haftası ≤26 hafta ve ANS tedavisi uygulanmamış prematürelde profilaktik surfaktan uygulanabileceği belirtilirken, gebelik haftası ve ANS durumundan bağımsız olarak profilaktik surfaktan önerisi kaldırıldı.
4. Solunum Desteği
- a. SpO₂ hedef aralıkları tüm pretermiler için aynı verilirken, SpO₂ hedef aralığında değişiklik yapılmadı, ancak özellikle <28 haftalık pretermiler için sınırlandı ve mikropreterm (<26 haftalık) bebekler ile ilgili güncel veriler eklendi.
 - b. RDS'li preterm bebeklerde başlangıç NIV desteği tercihi NCPAP olarak belirtilirken, başlangıç NIV desteği tercihi NIPPV olarak belirtildi.
 - c. İnvaziv mekanik ventilasyon modları arasında primer mod tercihi 'Volüm Garanti (VG)' olması gerektiği belirtilirken, VG mod ile ilgili güçlü kanıtlar sunuldu ve HFOV+VG, NAVA gibi yeni ventilasyon stratejileri ile ilgili güncel veriler dahil edildi.
 - d. Önceki rehberde yer almazken, HFOV+VG ile HFOV karşılaştırılarak güncel veriler sunuldu.
 - e. Ekstübasyon sonrası NIPPV'nin CPAP'a tercih edilebileceği yer almakta iken, NIPPV ekstübasyon sonrası dönemde NCPAP'a tercih edilmesi güçlü öneri olarak sunuldu.
 - f. Ekstübasyon sonrası NCPAP basınç düzeyleri konusunda net öneri verilmezken, özellikle aşırı prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası yüksek düzeyde NCPAP basınçlarının tercih edilebileceği belirtildi.
5. Diğer medikal ve destekleyici tedaviler
- a. Patent duktus arteriozus konusunda, erken rutin farmakolojik tedavi daha güçlü olarak önerilmedi, konservatif yaklaşım vurgulandı.
 - b. Kafein tedavisinin ekstübasyon başarısı, mekanik ventilasyon süresi, BPD ve mortalite üzerine etkileri net biçimde belirtildi.
 - c. Antibiyotik kullanımı ile ilgili 'sepsis dışlanınca antibiyotik tedavisi uzatılmamalı' önerisi mevcutken, erken neonatal sepsis açısından düşük riskli preterm bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisinin rutin olarak başlanmaması önerildi.

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	1
2. KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. DOĞUM ÖNCESİ (ANTENATAL) BAKIM	8
4.1. Progesteron Uygulamaları	8
4.2. Doğum Öncesi Transfer	8
4.3. Antenatal Magnezyum Sülfat (MgSO ₄)	9
4.4. Tokolitikler	9
4.5. Preterm Erken Membran Ruptürü ve Antibiyotik Yönetimi	10
4.6. Antenatal Steroid Uygulamaları	10
5. DOĞUM SALONUNDA BAKIM	14
5.1. Risklerin Tanımlanması ve Uygun Ekibin Hazır Bulunması	14
5.2. Kord Klemplenmesinin Geciktirilmesi	14
5.3. Hipotermimin ve Hiperterminin Önlenmesi	15
5.4. Oksijenizasyonun Takibi	15
5.5. Doğum Salonunda Pozitif Basıncılı Ventilasyon	16
5.6. Doğum Salonunda Non-İnvaziv Solunum Desteği	17
6. SURFAKTAN TEDAVİSİ	20
6.1. Surfactan Dozu	20
6.2. Profilaktik Surfactan / Kurtarma Surfactan	22
6.3. Surfactan Tedavisinde Oksijen Eşik Değerleri	23
6.4. Surfactan Tedavi Kararında Akciğer Ultrasonografisi	25
6.5. İnce Kateter ile Surfactan Uygulamaları	26
7. OKSİJEN VE SOLUNUM DESTEĞİ	28
7.1. Oksijen Desteği	28
7.2. Non-invaziv Solunum Desteği	29
7.3. İnvaziv Solunum Desteği	30
7.4. Yüksek Frekanslı Ventilasyon-Volüm Garanti	32
7.5. Ekstübasyon Sonrası Non-İnvaziv Solunum Desteği	33
7.6. Ekstübasyon Sonrası NCPAP Seviyeleri	35
8. DİĞER MEDİKAL VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER	37
8.1. Patent Duktus Arteriozus Yönetimi	37
8.2. Kafein Tedavisi	38
8.3. Antibiyotik Tedavisi	40

9. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU VE SURFAKTAN TEDAVİSİ REHBERİ ÖZET VE ÖNERİLER	42
10. KAYNAKLAR	46
11. ŞEKİLLER	
Şekil 1. RDS'li preterm bebeklere solunum desteği ve surfaktan tedavisi önerileri	36
12. RESİMLER	
Resim 1. Respiratuvar distres sendromunda akciğer grafisi	7
Resim 2. Respiratuvar distres sendromunda akciğer ultrasonografisi	7
13. TABLOLAR	
Tablo 1. PICO Tablosu	iv
Tablo 2. GRADE kanıt kalitesi.....	4
Tablo 3. GRADE öneri gücü	4
Tablo 4. Türkiye'de bulunan surfaktan preparatlarının özellikleri	21

1. KISALTMALAR

AAP	American Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)
AC	Assist-Control Ventilation (Asist Kontrol Ventilasyon)
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği)
ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
ALPS	Antenatal Late Preterm Steroids
ANS	Antenatal Kortikosteroid
aRD	Adjusted Risk Difference (Düzeltilmiş Risk Farkı)
aOR	Adjusted Odds Ratio (Düzeltilmiş Olasılık Oranı)
AU	Akciğer Ultrasonografisi
AUS	Akciğer Ultrasonografi Skoru
BiPAP	Bi-level Positive Airway Pressure
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CI	Confidence Interval (Güven Aralığı)
CMV	Conventional Mechanical Ventilation (Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon)
CORSAD	COmpare Resuscitation interfaces At Delivery
CP	Cerebral Palsy (Serebral Palsi)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
CrI	Credible Interval (İnandırıcılık Aralığı)
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DCC	Deferred Cord Clamping (Geciktirilmiş Kord Klemplenmesi)
ECC	Early Cord Clamping (Erken Kord Klemleme)
ENS	Erken Neonatal Sepsis
ERC	European Resuscitation Council (Avrupa Resüsitasyon Konseyi)
ESPNIC	European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (Avrupa Pediatrik ve Neonatal Yoğun Bakım Derneği)
FEV₁	(Forced Expiratory Volume in 1 second) Zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi
FiO₂	Fraction of Inspired Oxygen (İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu)
FRC	Functional Residual Capacity (Fonksiyonel Rezidüel Kapasite)
FVC	Forced Vital Capacity (Zorunlu Vital Kapasite)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFJV	High Frequency Jet Ventilation (Yüksek Frekanslı Jet Ventilasyon)
HHHFNC	Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula (Isıtılmış ve Nemlendirilmiş Yüksek Akımlı Nazal Kanül)
HFOV	High Frequency Oscillatory Ventilation (Yüksek Frekanslı Ossilatuar Ventilasyon)

İMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
iNO	İnhale Nitrik Oksit
INSURE	İNtubation–SURfactant–Extubation (Entübasyon- Surfaktan-Ekstübasyon)
İVK	İntra-ventriküler kanama
LISA	Less Invasive Surfactant Administration (Daha Az İnvaziv Surfaktan Uygulaması)
LMA	Larengeal Maske
MAP	Mean Airway Pressure (Ortalama hava yolu basıncı)
MgSO₄	Magnezyum Sülfat
MIST	Minimally Invasive Surfactant Therapy (Minimal İnvaziv Surfaktan Tedavisi)
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist (Nöral Ayarlı Ventilatör Desteği)
NCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure (Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
NEK	Nekrotizan enterokolit
NeOProM	Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis
NIV	Non-Invasive Ventilation (Non-İnvaziv Ventilasyon)
NIV-NAVA	Non-Invasive Ventilation-Neurally Adjusted Ventilatory Assist
NIPPV	Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon)
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NHFOV	Nasal High Frequency Oscillatory Ventilation (Nazal Yüksek Frekanslı Ossilatuvar Ventilasyon)
NO	Nitrik Oksit
NRP	Neonatal Resüsitasyon Programı
nRR	Network Relative Risk (Ağ Göreceli Riski)
NSIPPV	Nasal Synchronised Intermittent Positive Pressure Ventilation (Nazal Senkronize Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon)
OPTIMIST-A	Optimisation of Surfactant Therapy in Preterm Infants – Trial A
OR	Odds Ratio (Olasılık Oranı)
OSI	Oksijen Satürasyon İndeksi
PCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure (Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı)
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PIP	Peak Inspiratory Pressure (Tepe İnspiratuvar Basınç)
PMY	Post-menstrüel Yaş
PPROM	Preterm Prelabour Rupture of Membranes (Erken Membran Rüptürü)
P-SILI	Patient Self-Inflicted Lung Injury (Hastanın Kendisinin Şiddetli İnspiratuvar Efor ile Yaptığı Akciğer Hasarı)
PVL	Periventriküler Lökmalazi
PSV	Pressure Support Ventilation (Basınç Destekli Ventilasyon)
RD	Risk Difference (Risk Farkı)
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
ROP	Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)
RR	Relative Risk (Göreceli Risk)

SIMV	Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon)
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine (Maternal-Fetal Tıp Derneği)
SP-A	Surfaktan protein A
SP-B	Surfaktan protein B
SpO₂	Peripheral Capillary Oxygen Saturation (Periferik Kapiller Oksijen Satürasyonu)
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TPC	T-parça canlandırıcı
UCM	Umbilical Cord Milking (Umbilikal Kord Sıvazlama)
VILI	Ventilator-Induced Lung Injury (Ventilatör İlişkili Akciğer Hasarı)
VG	Volume Guarantee (Volüm Garanti)
VHV	Volume Targeted Ventilation (Volüm Hedefli Ventilasyon)
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

2. KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Bu rehber ile verilecek önerilerin 'kanıt kalitesi' ve 'öneri gücünü' sistematik ve şeffaf biçimde değerlendirmek için GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) sistemi kullanılmıştır (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. GRADE: Kanıt Kalitesi (Certainty of Evidence)

Kanıt Düzeyi	Yorum / Klinik Anlamı
• Yüksek (High)	Klinik kararlar büyük ölçüde bu kanıta dayanabilir. Yeni çalışmaların sonucu değiş-tirme olasılığı düşüktür.
• Orta (Moderate)	Klinik uygulamada yol göstericidir; yeni çalışmalar öneriyi etkileyebilir.
• Düşük (Low)	Klinik karar verilirken dikkatli olunmalı, bireyselleştirme gereklidir.
• Çok Düşük (Very low)	Kanıt yetersizdir; öneriler genellikle uzman görüşüne dayanır.

Tablo 3. GRADE: Öneri Gücü (Strength of Recommendation)

Öneri Gücü	Klinik Uygulama Açısından Anlamı
• Güçlü Öneri (Strong)	Çoğu hasta ve klinisyen için uygulanmalıdır. Standart yaklaşım olarak kabul edilir.
• Koşullu Öneri (Conditional)	Klinik kararda hasta tercihleri, klinik koşullar ve kaynaklar dikkate alınmalıdır.



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), özellikle preterm yenidoğanlarda endojen surfaktan eksikliği ve akciğerin yapısal immatüritesi sonucu gelişen solunum yetmezliği nedenidir¹. RDS için en önemli risk faktörleri prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Diğer risk faktörleri arasında beyaz ırk, erkek cinsiyet, geç preterm doğum, maternal diyabet, perinatal hipoksi ve iskemi ile doğum eylemi olmaksızın gerçekleşen doğum yer almaktadır². RDS insidansı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Yapılan çok merkezli kohort çalışmalarında, 24. gebelik haftasında doğan bebeklerin yaklaşık %98'inde RDS görülürken, 34. haftada bu oran %5'e, 37. haftada ise %1'in altına düşmektedir².

Gelişmiş neonatal bakım olanaklarına rağmen RDS, mekanik ventilasyon ihtiyacı, intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve mortalite açısından en önemli risk faktörlerinden biridir^{1,2}. Özellikle düşük/orta gelirli ülkelerde prematürite ilişkili ölümlerin yaklaşık %45'i RDS'ye atfedilmektedir^{3,4}.

Yüzey aktif ajan (**surface active agent = surfactant**) olarak tanımlanan surfaktan, alveollerin yüzey gerilimini düşürerek ekspiryumda kollabe olmasını önleyen kompleks bir fosfolipid-protein yapısıdır². Surfactant Tip II pnömositler tarafından üretilir ve yaklaşık 24. gebelik haftasında sentezlenmeye başlar, olgun seviyelere ise genellikle 35. haftadan sonra ulaşır. Ekspiryum sonunda alveollerin açık kalmasını sağladığı için fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRC) oluşmasına ve korunmasına yardımcı olur. Prematürelerde RDS'nin temel etiyopatogenetik mekanizması, surfaktan eksikliğinin artmış alveoler yüzey gerilimine yol açması sonucunda alveollerin ekspiryum sonunda kollabe olması ve bunun da yaygın atelektazi gelişimi ile sonuçlanması olarak özetlenebilir. Böylece preterm yenidoğanlar FRC'yi oluşturamaz ve klinik olarak genellikle doğumdan kısa bir süre sonra (ilk saatlerde) artmış solunum iş yükü ve ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu bulguları ortaya çıkar. Klinik olarak, takipne, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler, inleme ve siyanoz görülür. Oskültasyonda akciğere hava girişinde azalma dikkati çeker^{1,2}. Klinik bulgular, hastalığın şiddetine bağlı olarak saatler içinde progresyon gösterebilir ve uygun tedavi uygulanmadığında solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı, ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI) ve BPD riski ile sonuçlanır^{1,2}.

Laboratuvar bulguları özgül olmamakla birlikte, arteriyel veya kapiller kan gazı analizlerinde hipoksemi, hiperkapni ve respiratuvar asidoz sık olarak saptanır^{1,2}. İleri olgularda metabolik asidoz eşlik edebilir ve bu durum artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir³. Radyolojik olarak RDS'nin tipik bulguları arasında akciğer grafisinde bilateral yaygın retikülogranüler görünüm, hava bronkogramları ve ileri olgularda akciğer alanlarında belirgin opasite artışı yer alır (Resim 1)^{1,2}. Hastalığın şiddeti arttıkça akciğer grafisinde "beyaz akciğer" görünümü belirginleşir¹. Son yıllarda akciğer ultrasonografisinin (AU) RDS tanısında, surfaktan tedavisi gerekliliğinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izleminde kullanımı artmıştır. Oldukça güncel bir derlemede AU'nun RDS tanısı ve surfaktan ihtiyacını belirlemede akciğer grafisinden daha güçlü kanıtlara ve daha yüksek gözlemciler arası güvenilirliğe

sahip olduğu ve radyasyon içermemesi nedeniyle daha iyi bir alternatif olacağı yönünde veriler sunulmuştur⁵. RDS'li yenidoğanlarda AU'da difüz ve birleşen B çizgileri, A çizgilerinin kaybı, plevral hat düzensizlikleri ve posterior ağırlıklı subplevral konsolidasyonlar olduğu ve bu bulguların genellikle her iki akciğerde simetrik olduğu bildirilmektedir (Resim 2)⁵.

RDS'nin güncel yönetimi, yalnızca postnatal surfaktan tedavisinden ibaret değildir; antenatal dönemden itibaren başlayan bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir. Antenatal kortikosteroid (ANS) uygulaması, doğumun uygun merkezde gerçekleştirilmesi, doğum salonunda erken ve etkili stabilizasyon, optimal termal bakım ve uygun solunum desteğinin gecikmeksizin başlatılması RDS'ye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında oldukça önemlidir^{1,2}. Bu yaklaşımın merkezinde, invaziv ventilasyondan mümkün olduğunca kaçınılması ve akciğer hasarını en aza indirmeyi hedefleyen stratejiler yer almalıdır.

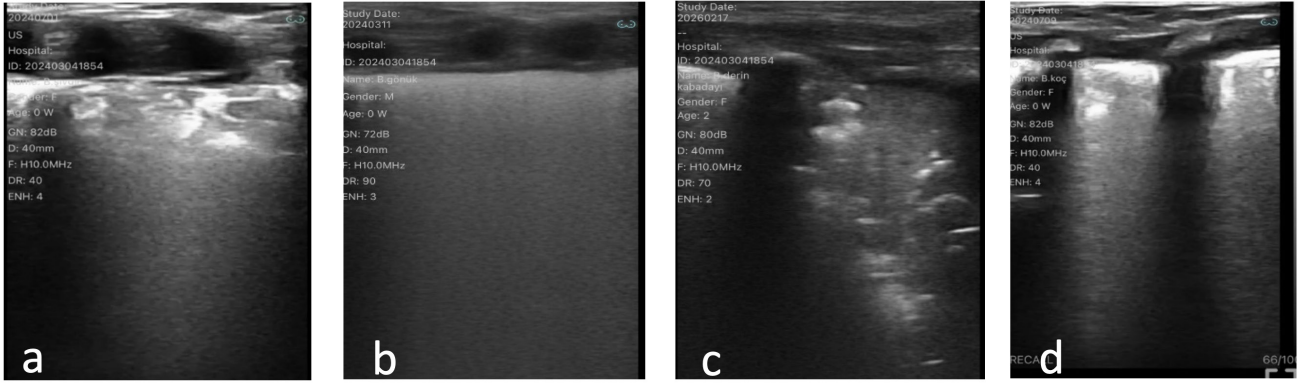
Bir önceki rehberde de (Bakınız Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfactan Tedavi Rehberi, 2018) belirtildiği gibi, RDS'li pretermlere yaklaşımda yaşanan en önemli paradigma değişikliklerinden biri, erken non-invaziv ventilasyon (NIV) desteğinin, özellikle sürekli pozitif hava yolu basıncının (CPAP) doğumdan hemen sonra başlatılması ve invaziv mekanik ventilasyondan (İMV) zorunlu haller dışında kaçınılmasıdır³. Ayrıca, surfaktan tedavisinin profilaktik uygulamalardan ziyade, bebeğın klinik durumu ve oksijen gereksinimine dayalı olarak erken ve selektif şekilde verilmesinin daha uygun olduğu yönünde güçlü kanıtlar ortaya konmuştur⁶. Minimal invaziv şekilde uygulama yöntemlerinin mekanik ventilasyon ihtiyacını ve VILI'yi azaltabildiğini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır⁶.

Son yıllarda ANS kullanımının artmasına, doğum odasında erken non-invaziv solunum desteğinin yaygınlaşmasına ve surfaktan tedavisindeki ve uygulama yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, RDS hala yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) önemli bir morbidite nedenidir ve standart, kanıta dayalı yaklaşımlara duyulan gereksinim halen devam etmektedir¹⁻³. Bu rehber preterm bebeklerde RDS'nin kanıta dayalı, güvenli ve etkili biçimde yönetilmesini amaçlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda, güncel bilimsel veriler ışığında neonatologlar ve yenidoğan bakımında görev alan sağlık profesyonelleri için yol gösterici öneriler sunmaktadır.

Rehber, 2018 yılında yayımlanan versiyonu temel alarak, 2018 sonrası literatürde ortaya çıkan yeni kanıtlar, uluslararası konsensüsler ve klinik uygulamalardaki paradigma değişimleri doğrultusunda güncellenmiştir. Bu rehber, Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) önceki RDS rehberlerinden farklı olarak, RDS yönetimindeki önemli klinik sorulara sistematik yanıtlar verecek şekilde hazırlanmıştır.



Resim 1. Bilateral difüz retikülogranüler görünüm, hava bronkogramları ve parankimal belirgin opasite artışı ile karakterize RDS'li preterm bir bebeğin akciğer grafisi.



Resim 2. Respiratuvar distres sendromunda akciğer ultrasonografi bulguları. (a) Subplevral konsolidasyon, A çizgilerinin kaybolması. (b) Beyaz akciğer, A çizgilerinin kaybolması. (c) Plevradan başlayan sınırları net olmayan, hava-sıvı bronkogramları içeren konsolidasyon bulgusu. (d) Plevral irregülerite, subplevral hava-sıvı bronkogramları, A çizgilerinin kaybı.

4. DOĞUM ÖNCESİ (ANTENATAL) BAKIM

Antenatal bakım eksikliği, neonatal ölüm veya ciddi morbidite riskini artırmaktadır. Özellikle mikropretermelerde (<26 haftalık) yapılan iki gözlemsel araştırma, optimal antenatal bakım almayan pretermelerde ölüm veya ciddi morbidite riskinin gebelik haftasından bağımsız (22-26 hafta arası) olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir^{7,8}.

Respiratuvar distres sendromunda doğum öncesi bakımın temel amacı, preterm doğumları önlemek olmalıdır. Bu kapsamda adölesan gebeliklerin önlenmesi, gebelikler arasında uygun sürenin korunması, gereksiz sezaryen doğumlardan kaçınılması ve yardımcı üreme yöntemlerinde tek embriyo transferinin uygulanması gibi stratejiler sağlık otoriteleri tarafından önerilmektedir^{9,10}.

4.1. Progesteron Uygulamaları

Cochrane meta-analizinde (2013), tekil gebeliklerde serviks kısalması durumunda progesteron tedavisinin preterm doğum (<34 hafta) riskini azalttığı (**Kanıt kalitesi: ORTA**), neonatal mortaliteyi azalttığı (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA**) ve YYBÜ yatış gereksinimini azalttığı (**Kanıt kalitesi: ORTA**) gösterilmiştir¹¹. Bu konudaki daha güncel (2024) meta-analiz, 8 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) değerlendirmiştir. Burada, 34. gebelik haftasından önce tekil gebelikle izlenen ve servikal uzunluğu ≤ 25 mm olan kadınlarda vajinal progesteron kullanımı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, vajinal progesteronun özellikle <32 hafta preterm doğum riskini azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA-YÜKSEK**)¹². Ayrıca, tekil gebeliği olan ve spontan preterm doğum öyküsü bulunan kadınlarda, kısa serviks varlığında, vajinal progesteron kullanımı tekrarlayan preterm doğum riskini azaltmak için önerilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA-YÜKSEK**)¹³. Ancak, çoğul gebeliklerde spontan preterm doğumu önlemek amacıyla prenatal progesteronun rutin kullanımı önerilmez, çünkü yarar gösterilememiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁴. Ayrıca, serviks kısalması olmayan gebelerde progesteronun (özellikle enjeksiyon formunun) erken doğumu önlediğine dair güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle güncel kılavuzlar, progesteron uygulamasını yalnızca servikal uzunluğu ≤ 25 mm olan kadınlar için önermektedir^{13,15}.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Tekil gebeliklerde, 18–24. gebelik haftaları arasında transvajinal ultrasonografide serviks boyu ≤ 25 mm saptanan kadınlarda, spontan erken doğum riskini azaltmak amacıyla vajinal progesteron kullanımı önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA-YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

4.2. Doğum Öncesi Transfer

Walther ve arkadaşlarının sistematik derlemeler ve meta-analizleri kapsayan bir derlemesinde, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı preterm bebeklerde perinatal ve neonatal mortalitenin azaltılmasında doğumların

bölgeselleştirilmesinin belirgin yarar sağladığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁶. Yüksek olgu hacmine ve tersiyer yenidoğan YYBÜ'ye sahip merkezlerde gerçekleşen doğumlar, daha iyi sağkalım ve kısa dönem perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Doğum öncesinde bu merkezlere yönlendirilerek doğan bebeklerin, doğum sonrası transfer edilenlere veya tersiyer olmayan merkezlerde doğanlara kıyasla sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir¹⁶. Bu bulgular, riskli gebeliklerin uygun düzeyde merkezlere antenatal dönemde yönlendirilmesini desteklemektedir. Kanıtlar büyük ölçüde gözlemsel çalışmaların sistematik derlemelerine dayanmakla birlikte sonuçlar tutarlıdır.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Aşırı prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde perinatal ve neonatal sonuçları iyileştirmek için, riskli gebelikler mümkünse doğum öncesinde 3. veya 4. basamak YYBÜ olan merkezlere yönlendirilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

4.3. Antenatal Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$)

Gebelik yaşı <34 hafta olan ve erken preterm doğum riski bulunan gebelere fetal nöroproteksiyon amacıyla $MgSO_4$ kullanımı, 6 RKÇ'yi içeren 2024 tarihli Cochrane meta-analizi ile değerlendirilmiştir¹⁷. Çoğunluğu <32 hafta doğan, 6.107 olgunun incelendiği meta-analizde, $MgSO_4$ 'ün 2 yaşına kadar serebral palsi (CP) riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Ayrıca ölüm veya CP birleşik sonlanımı da anlamlı biçimde azaltmıştır (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Buna karşın, fetal, neonatal veya toplam mortalite üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁷. Ayrıca, şiddetli İVK (Evre 3–4) riskinde küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilidir (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Ciddi maternal advers olaylar açısından $MgSO_4$ verilenler ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Buna karşılık, $MgSO_4$ alan gebelerde ani kızarma, bulantı, baş dönmesi ve halsizlik gibi tedavinin kesilmesine neden olabilen etkiler daha sıktır (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK**)¹⁷.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Gebelik yaşı <32 hafta, erken doğum riski bulunan kadınlarda $MgSO_4$, ciddi maternal yan etki artışı olmadan CP ve ölüm-CP birleşik sonlanımını azaltan fetal nöroprotektif tedavidir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

4.4. Tokolitikler

Gebelik haftası 24–34 arasında ve preterm doğum tehdidi olan gebelerde uygulanan tokolitik tedaviler, 48 saat ve 7 gün süreyle doğumu geciktirmede plaseboya kıyasla etkili bulunmuştur (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁸. Bu gecikme, ANS uygulaması ve uygun merkeze sevk için zaman kazandırması açısından dolaylı olarak RDS'nin önlenmesinde önemlidir¹⁸.

Meta-analiz verilerine göre nitrik oksit donörleri (nitrogliserin), kalsiyum kanal blokörleri ve oksitosin reseptör antagonistleri doğumu geciktirmede etkili ajanlar arasında yer almakla birlikte, perinatal sonuçlar üzerindeki yararları net değildir. Klinik uygulamada, maternal ve fetal güvenlik profili daha iyi olan kalsiyum kanal blokörleri ve oksitosin reseptör antagonistleri ön planda tercih edilmektedir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁸.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Preterm doğum riski yüksek olgularda doğumu kısa süreli geciktirmek ve antenatal tedavilere zaman kazandırmak amacıyla tokolitik tedavi uygulanmalı, ancak gereksiz tedavinin önlenmesi için servikal uzunluk ve biyobelirteçler kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

4.5. Preterm Erken Membran Ruptürü ve Antibiyotik Yönetimi

Kua ve arkadaşlarının 2004–2024 yılları arasında yayımlanan ulusal ve uluslararası 17 doğum eylemi öncesi uzamış ve erken membran rüptürü (EMR) kılavuzunu değerlendirdiği sistematik derlemede, gebelik yaşı 24–34 hafta arası kadınlara profilaktik antibiyotik ve ANS kullanımı konusunda geniş bir görüş birliği olduğu gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁹. Bu kılavuzlarda farklı antibiyotik rejimleri (eritromisin, azitromisin, penisilin türevleri veya kombinasyonlar) önerilmekle birlikte, antibiyotik tedavilerinin preterm doğumu geciktirdiği kabul edilmiştir. Ancak EMR'li gebelere verilen antibiyotiklerin perinatal mortalite üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar ise sınırlı ve tutarsızdır (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁹.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Gebelik yaşı 24–34. haftalar arasında EMR gelişen gebelerde, doğumu geciktirmek ve ANS tedavisine zaman sağlamak için profilaktik antibiyotik uygulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

4.6. Antenatal Steroid Uygulamaları

PICO-1: Preterm doğum riski olan gebelerde, ANS uygulanması, plasebo veya tedavi verilmemesine kıyasla neonatal mortalite, RDS ve İVK riskini azaltır mı?

4.6.1. Giriş

Yaklaşık elli yıldır preterm doğum riski taşıyan gebelere uygulanan ANS, preterm yenidoğanlarda morbidite ve mortaliteyi azaltan en etkili antenatal müdahale yöntemi olarak kabul edilmektedir^{20,21}. İki düzineden fazla RKÇ'nin yer aldığı meta-analiz verilerine göre, gebelere uygulanan bir tam kür ANS tedavisinin, yenidoğanlarda RDS insidansını ve şiddetini, ayrıca mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^{20,22}. Pulmoner maturasyonu artırıcı etkinin yanında serebral vasküler stabiliteyi sağlayan etkisiyle İVK riskini azaltmakta ve sistemik inflamatuvar yanıtı gerilet�erek nekrotizan enterokolit (NEK) gibi önemli preterm morbiditelerine fayda sağlamaktadır^{20,22}.

Ancak gebelik yaşı ≤ 23 haftalık preterm ve geç preterm bebekler (34^{0/7}–36^{6/7} hafta) ile ilgili kanıtlar tartışmalıdır^{21,23,24}. Ayrıca, ANS'lerin optimal formülasyonu ve dozu konusu halen tartışmalıdır²⁵. Güncel kılavuzlar ANS kullanımını güçlü biçimde desteklemeye devam etmekle birlikte, uygulamanın doğru gebelik haftasında, uygun adaylarda ve sınırlı kür sayısı ile yapılması gerektiğini vurgulamaktadır^{21–23}.

Bu bölümde ANS ile ilgili yukarıda belirtilen sorulara da yanıt verecek şekilde PICO sorusu kanıta dayalı verilerle tartışılacaktır.

4.6.2. Kanıtların Özeti

Toplam 27 RKÇ ve yaklaşık 11.000'den fazla anne-bebek çiftini içeren, ANS'nin etkileri ile ilgili kapsamlı veriler sunan 2020 Cochrane meta-analizi, tam kür ANS uygulamasının neonatal sonuçları anlamlı düzeyde iyileştirdiğini doğrulamaktadır²⁰. ANS kullanımı, plasebo veya tedavi verilmemesi ile karşılaştırıldığında perinatal ölüm (RR= 0,85; %95 CI 0,77–0,93; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**), neonatal ölüm (RR= 0,78; %95 CI 0,70–0,87; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) ve RDS (RR= 0,71; %95 CI 0,65–0,78; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) riskini belirgin şekilde azaltmıştır. Ayrıca İVK riskinde de ciddi düşüş saptanmıştır (RR= 0,58; %95 CI 0,45–0,75; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**)²⁰.

Betametazon ve deksametazonun etkinliğini karşılaştırmak için 11 RKÇ ile 2.494 kadın ve 2.762 yenidoğanın analiz edildiği Cochrane meta-analizinde, her iki ilacın da RDS ve neonatal ölüm riskini azaltmada benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır (sırasıyla RR= 1,06; %95 CI 0,88–1,27; **Kanıt kalitesi: ORTA** ve RR= 0,95; %95 CI 0,60–1,50; **Kanıt kalitesi: ORTA**)²⁶. Kanıt kalitesinin orta olmasının nedeni çalışmalar arası metodolojik farklılıklar olarak be-

lirilmektedir. Ayrıca, betametazon kullanımının İVK riskini azaltmada deksametazona göre daha güçlü ve tutarlı bir koruyucu etkisi olduğu vurgulanmaktadır. Ancak bu fark betametazonun deksametazon ile doğrudan karşılaştırıldığı çalışmalarda görülmemektedir (RR= 1,26; %95 CI 0,76 - 2,09; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)²⁶. Ancak, betametazon plasebo ile karşılaştırıldığında şiddetli İVK riskini (RR= 0,48; %95 CI 0,32-0,72; **Kanıt kalitesi: ORTA**) %50'den fazla azalttığı gösterilmiştir. Deksametazon plasebo ile karşılaştırıldığında ise İVK'yı azaltma ile ilgili veriler tutarlı bulunmamıştır (RR= 0,65; %95 CI: 0,35-1,21; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)²⁶.

Antenatal kortikosteroid uygulamalarında maksimum faydanın ilk dozdan 24 saat sonra başladığı ve 7. güne kadar devam ettiği bilinmektedir²⁰⁻²⁴. Ancak fizyolojik etkilerin ilk 6 saatte ortaya çıktığı ve neonatal mortalitedeki azalmanın ilk dozdan sonraki 2. saat kadar erken bir dönemde başladığı gösterilmiştir. ANS uygulamasının ilk 24 saati içinde dahi mortalite riskinin %28 azaldığı (RR= 0,72; %95 CI 0,58-0,89; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) ve 24 saatten kısa süreli her 6 saatlik ek maruziyetin sağkalım şansını %4 artırdığı sistematik derleme ve meta-analizler ile ortaya konmuştur^{27,28}.

Geç preterm bebeklerde ANS kullanımının etkileri, ALPS (Antenatal Late Preterm Steroids) çalışmasının da dahil edildiği güncel sistematik derleme ve meta-analizde değerlendirilmiştir^{29,30}. Bu meta-analizde, geç preterm doğum riski bulunan gebelere uygulanan ANS'nin neonatal solunum morbiditesini azaltma etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. RDS insidansı ANS verilen ve verilmeyen gruplar arasında benzer bulunmuştur (RR=0,89; %95 CI 0,68-1,16; **Kanıt kalitesi: ORTA**). Buna karşılık, doğum sonrası 2 saat ve daha uzun süre CPAP gereksinimi (RR=0,78; %95 CI 0,65-0,94; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) ve surfaktan ihtiyacı (RR= 0,61; %95 CI 0,38-0,99; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) ANS verilen grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Neonatal mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (RR= 0,94; %95 CI 0,34-2,63; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Geç preterm dönemde ANS uygulamasının neonatal hipoglisemi riskinde artış eğilimi göstermesine karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı ancak sonuçların heterojen olduğu bildirilmiştir (RR= 1,28; %95 CI 0,93-1,74; **Kanıt kalitesi: ORTA**)³⁰.

Antenatal kortikosteroid dozu ile ilgili 2021 yılında yayınlanan 3.244 kadın ve 3.141 yenidoğan bebek üzerinde yapılmış, çok merkezli, çift kör, randomize BETADOSE çalışmasında, yarım kür (11,4 mg) betametazon verilenlerin %20'sinin, standart tam kür (2x11,4 mg) verilenlerin ise %17,5'inin trakeal surfaktan tedavisi aldığı görülmüştür (RD= %2,4, %95 CI -0,3-5,2). Bu nedenle yarım kür betametazonun tam kürden daha az etkili olduğu (non-inferiority) kanıtlanamamıştır ($P_{\text{non-inferiority}} = 0,13$)³¹. Bir başka deyişle, ilk 48 saat içinde surfaktan uygulanma ihtiyacı bakımından, yarım kür ANS'nin tam kür kadar etkili olduğu güvenle söylenememektedir. Ancak çalışma sonrası ileri analizde, doğum ANS sonrası ilk 7 gün içinde olduğunda yarım kür grubunda surfaktan ihtiyacı oranlarında artış saptanmıştır (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Yani, "ideal zaman penceresinde" doğum gerçekleştiğinde, yarım kür ANS'nin etkinlik kaybı daha belirgin hale gelmiştir. Bununla birlikte, betametazonun yarım kür uygulanması, yenidoğan mortalitesi veya erken doğumla ilişkili majör komplikasyonların (İVK, NEK, BPD) sıklığında artışa yol açmamıştır³¹. Bu çalışmanın majör kısıtlılığı, ANS uygulanan gebelerin sadece %20'sinin 7 gün içinde doğum yapmış olmasıdır³¹. Sonuç olarak, BETADOSE çalışması, yarım kür betametazonun standart doza eşdeğerliğini gösterememiş; özellikle doğumun ilk 7 gün içinde gerçekleştiği olgularda tam doz rejimin daha güvenilir olabileceğine işaret etmiştir. Güncel rehberler, tam kürün RDS ve diğer morbidite üzerindeki geniş kapsamlı etkileri nedeniyle halen 24 mg tam kür uygulamasını standart olarak önermektedir²⁰⁻²¹. ANS'lerin yarım kürünün neonatal ve çocukluk dönemi sonuçlarını araştıran çok merkezli (Kanada ve Avustralya) SNACS çalışmasından gelecek veriler, bu %50'lik doz azaltımının etkileri ile ilgili daha net veriler sağlayacaktır (ClinicalTrials.gov identifier NCT05114096).

İlk ANS küründen sonra 7 gün veya daha uzun süre geçmiş ve doğum gerçekleşmeyen ve <34 gebelik haftasında doğum riski devam eden gebelerde uygulanan 'kurtarma dozu' (rescue dose) ANS tedavilerini değerlendiren Cochrane meta-analizi, tekrarlanan ANS dozlarının RDS riskini anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (RR= 0,83; %95 CI 0,75-0,91; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Kurtarma kürü ANS uygulanan grupta doğum ağırlığında küçük bir azalma saptanmıştır (ortalama fark -50 -60 g; %95 CI -95 g ile -21 g; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**)²¹. Kümülatif

ANS dozu arttıkça fetal büyüme üzerine olumsuz etkinin arttığı, ancak doğum ağırlığındaki azalmanın erken ve orta çocukluk dönemlerinde büyüme veya nörogelişimsel sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir²¹. Bu meta-analizdeki çalışmaların büyük çoğunluğu <32 gebelik haftasındaki doğumları değerlendirdiğinden 32 hafta üzerindeki pretermiler ile ilgili aynı kanıt kalitesinin belirtilmesi mümkün değildir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), gebelik haftası <34^{0/7}, izleyen yedi gün içinde preterm doğum riski yüksek olan ve daha önce ANS kürü uygulanmış olup bu uygulamanın üzerinden en az 14 gün geçmiş hastalarda tek bir tekrar kürünün (2 x 12 mg betametazon veya 4 x 6 mg dekzametazon) düşünülmesini önermektedir²⁴. Ancak bir RKÇ (ACTORDS), kurtarma olarak kullanılan tek bir ANS dozunun da (11,4 mg betametazon) etkin olabileceğini göstermiştir³². Sonuç olarak, rutin çoklu ANS kürleri önerilmemekte, buna karşılık seçilmiş olgularda tek kür kurtarma ANS uygulamasının neonatal respiratuvar morbiditeyi azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir²⁴.

Gebelik yaşı 23^{0/7}–23^{6/7} hafta arasında olan pretermelerde aktif resüsitasyon planlanıyorsa antenatal steroidin düşünölebileceği ACOG tarafından önerilmektedir²³. ACOG 2001 güncellemesi sonrası, daha küçük gebelik haftalarında (22^{0/7}–22^{6/7}) uygun danışmanlık ve aktif neonatal bakım planı varsa ANS uygulanmasının düşünölebileceği belirtilmektedir. Ancak gebelik yaşı 22 haftadan küçük pretermiler için rutin kullanım yararı gösterilen veri yetersizliği nedeniyle önerilmemiştir²³. Gebeliğin çok erken evrelerinde ($\leq 22^{6/7}$ hafta) ANS maruziyeti olan ve 22–23. gebelik haftalarında doğan bebeklerin neonatal sonuçlarını değerlendiren, NICHD Neonatal Research Network verilerine dayalı geniş serili gözlemsel retrospektif bir çalışmada, tam kür ANS alan bebeklerin %53,9'unun taburculuğa kadar hayatta kaldığı, parsiyel kür ANS alanların %37,5'inin ve ANS hiç almayanların ise %35,5'inin taburculuğa kadar yaşadığı belirtilmiştir³³. Tam kür ANS maruziyeti, ANS almayanlara kıyasla taburculuğa kadar yaşam olasılığında (aOR=1,95; %95 CI 1,07-3,56; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve ciddi morbidite olmaksızın yaşam olasılığında (aOR=2,74; %95 CI 1,19-6,30; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) artış ile ilişkili bulunmuştur³³.

Uzun dönem sonuçlara odaklanan güncel bir sistematik derleme, 14 çalışmayı (8 RKÇ izlem çalışması, n= 2.233; 6 yarı deneysel çalışma, n= 277.679) kapsayarak toplam 23 nörogelişimsel sonlanımı değerlendirmiştir³⁴. ANS maruziyeti ile genel gelişim bozukluğu riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (RR= 0,84; %95 CI 0,70-1,01; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Benzer şekilde, ANS maruziyeti ile sözel zeka arasında da bir ilişki saptanmamıştır (RR= 1,02; %95 CI 0,91–1,14; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**)³⁴. Bununla birlikte, ANS maruziyetine sahip çocuklarda sözel olmayan zeka skorlarının, maruz kalmayanlara göre -0,16 standartlaştırılmış ortalama fark (SMD) düzeyinde daha düşük olduğu görölmüştür (%95 CI -0,32 ile -0,01; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Bu farkın klinik önemi sınırlı olarak kabul edilmektedir. RKÇ'lerin izlem çalışmaları ve yarı deneysel çalışmalar, ANS maruziyetinin CP riskini azaltıcı yönde bir eğilim gösterdiğini bildirmiştir (RR= 0,81; %95 CI 0,65-1,02; **Kanıt kalitesi: ORTA**)³⁴. Genel olarak, ANS maruziyetinin çocukluk çağında nörogelişimsel bozuklukları artırdığına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Sözel olmayan zeka ve görsel bellek üzerindeki olası olumsuz etkiler küçük etki gücüyle sınırlı olup klinik önemi tartışmalıdır.

Otuz gözlemsel kohort çalışmasını içeren, toplamda yaklaşık 1.25 milyon bireyin verilerinin analiz edildiği çok büyük ölçekli bir sistematik derleme ve meta-analiz (çoğunlukla tam kür) ANS tedavisinin çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde uzun dönem nörogelişimsel, psikolojik ve metabolik sağlık sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır³⁵. Genel popülasyonda, preterm eylem riski nedeniyle ANS uygulanan olgularda, bu tedavi ile ciddi nöro-duyusal bozukluklar (CP, görme ve işitme kaybı) arasında anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır. Preterm eylem riski nedeniyle ANS maruziyeti olan ve çok erken preterm doğan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riskinin anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir (aOR= 0,69; %95 CI 0,57-0,84; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**). Bunun aksine, preterm eylem riski nedeniyle ANS maruziyeti olan ve geç preterm doğanlarda nörokognitif bozukluk riskinde artış görölmüştür (aHR= 1,12; %95 CI 1,05-1,20; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**). Ayrıca, preterm eylem riski nedeniyle ANS maruziyeti olan ve zamanında doğan çocuklarda mental/davranışsal bozukluk riski (aHR= 1,47; %95 CI 1,36-1,60; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve kanıtlanmış/şüpheli nörokognitif bozukluk riski (aHR= 1,16; %95 CI 1,10-1,21; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) artmıştır³⁵.

4.6.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Gestasyon yaşı $24^{0/7}$ – $33^{6/7}$ olan preterm doğum riski taşıyan tüm gebelerde, perinatal ve neonatal mortalite ile RDS ve İVK riskini azaltmak amacıyla tam kür ANS kullanımı öncelikli ve güçlü bir öneridir^{20,21}. Betametazon (2x12 mg İM, 24 saat arayla) ve deksametazon (4x6 mg İM, 12 saat arayla) RDS ve neonatal mortaliteyi önlemede benzer etkinliktedir; ancak İVK üzerine etkiler açısından betametazon lehine daha tutarlı veriler bildirilmiştir^{20,26}. ANS'nin koruyucu etkisi ilk dozdan sonraki 24 saatte başlar. Ancak doğumun çok yakın olduğu durumlarda tek bir dozun dahi neonatal sağkalımı artırdığı unutulmamalıdır^{20,31}. Geç preterm doğum riski olan ve daha önce ANS almamış gebelerde betametazon kısa dönem solunum morbiditesini azaltabilir, ancak RDS üzerine etkisi sınırlıdır ve hipoglisemi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle kullanım kararı bireyselleştirilmelidir³⁰. Yarım kür betametazonun (12 mg) tam kür rejime (24 mg) eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle daha güçlü kanıtlar oluşana kadar standart tam kür protokolleri tercih edilmelidir³¹. İlk kürden en az 7 gün geçmesine rağmen 34 haftadan küçük gebeliklerde doğum riski devam ediyorsa, RDS riskini azaltmak için tek bir kurtarma kürü önerilir²¹. Haftalık mükerrer dozlar, doğum ağırlığını azaltabileceği için tercih edilmemelidir²¹. Aşırı preterm doğumlarda (22. ve 23. gebelik haftaları) ANS kullanımı sağkalım üzerinde belirgin koruyucu etkiye sahip olduğundan uygulanması önerilebilir³³. Preterm doğum riski nedeniyle uygulanan tam kür ANS'nin çok erken pretermelerde çocukluk çağı nörogelişimsel sonuçları olumsuz etkilemediğine dair tutarlı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle erken preterm dönemde klinik endikasyon varlığında ANS kullanımından kaçınılmamalıdır³⁴.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- $24^{0/7}$ - $33^{6/7}$ hafta erken doğum riski bulunan gebelerde; neonatal mortalite, RDS ve İVK risklerini azaltmak amacıyla, tam kür ANS (betametazon veya deksametazon) uygulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- RDS ve neonatal mortaliteyi önlemede betametazon ve deksametazon benzer etkinlikte olmakla birlikte, İVK riskini azaltmada betametazon lehine daha tutarlı kanıtlar var olduğundan, bulunabilirlik durumuna göre betametazon tercih edilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Antenatal kortikosteroid tedavisinden en optimal fayda sağlanan zaman, uygulamadan 24 saat sonrası ile 7. gün arasındadır. Ancak, doğumun 24 saat içinde gerçekleşeceği öngörülen olgularda ANS'nin geciktirilmeden uygulanması önerilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Özellikle doğumun ANS uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde gerçekleşeceği olgularda standart tam doz rejim yarım doza göre daha etkin kabul edilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- İlk ANS küründen sonra 7-14 gün içinde doğum gerçekleşmemiş ve 32. gebelik haftasından önce erken doğum (7 gün içinde) riski devam eden gebelerde, rutin çoklu kürlerden kaçınılarak tek bir kür kurtarma ANS tedavisi uygulanması önerilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Gebelik yaşı $22^{0/7}$ - $23^{6/7}$ hafta olan pretermelere antenatal kortikosteroidlerin tam kür uygulanması ile neonatal sağkalım ve ciddi morbidite olmaksızın yaşam olasılığı artabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Geç preterm doğum riski olan gebelere rutin ANS uygulaması önerilmemeli, uygulama kararı bireysel risk-yarar değerlendirmesi ile verilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

5. DOĞUM SALONUNDA BAKIM

Respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklere doğum salonunda yaklaşım term bebeklerden oldukça ciddi farklılıklar içermektedir. Özellikle, tüm doğumların sadece %0,5'ini oluşturan yaşam sınırındaki preterm bebekler yenidoğan ölümlerinin çoğunluğundan ve bebek ölümlerinin %40'ından fazlasından sorumludur³⁶. Yaşam sınırındaki preterm bebeklerde sağkalımın gestasyon haftası arttıkça belirgin şekilde yükseldiği (22 haftada <%10–20, 24 haftada %50–70) ve merkezler arasında anlamlı farklılıklar olduğu, meta-analizler ve geniş popülasyon temelli kohort çalışmalarında tutarlı biçimde ortaya konmuştur^{37,38}. ACOG–Society for Maternal-Fetal Medicine tarafından yayımlanan 2017 tarihli Periviable Birth Uzlaş Raporu yaşam sınırındaki preterm doğumu 20^{0/7}–25^{6/7} gebelik haftaları arasında tanımlamış, 2025 yılında güncellenen American Heart Association–American Academy of Pediatrics (AHA-AAP) Neonatal Resüsitasyon Kılavuzu bu aralığı 22-24 hafta arası olarak ele almıştır^{36,39}. Bu sınırlar doğum salonunda canlandırma kararında yol gösterici olmakla birlikte yaklaşım bireyselleştirilmelidir. Ülkemizdeki yasal düzenlemelere göre, <20. gebelik haftası düşük kabul edilmekte ancak, gestasyon yaşına bakılmaksızın en küçük canlılık belirtisi gösteren her bebeğe “yaşam hakkı” verilmesi, bu bebeklere canlandırma uygulanması gerekmektedir (Bakınız TND Doğum Salonu Yönetimi Rehberi). Bu nedenle klinik uygulamada resüsitasyon genellikle başlatılmakta, ancak ileri derecede prematürite ve kötü prognoz durumlarında, TND rehberlerinde de vurgulandığı üzere, karar süreci bireyselleştirilerek yürütülmektedir.

5.1. Risklerin Tanımlanması ve Uygun Ekibin Hazır Bulunması

Yüksek riskli prematüre doğumlarda, doğum salonunda birden fazla ekip üyesinin eş zamanlı ve koordineli çalışması gereklidir (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Doğum öncesinde ekip lideri tarafından roller tanımlanmalı ve görev dağılımı yapılmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Görev alacak tüm sağlık personelinin güncel NRP sertifikasına sahip olması zorunludur (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Gebeliğe ait bilgiler (gebelik yaşı, ANS durumu, çoğul gebelik, enfeksiyon ve perinatal risk faktörleri) ekip ile paylaşılmalı ve prematüreye özgü riskler önceden tanımlanmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Her yenidoğan ünitesinde, NRP ile uyumlu yazılı bir kontrol listesi bulundurulmalı ve düzenli olarak gözden geçirilmelidir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)³⁹.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Yüksek riskli prematüre doğumlarda, ekip önceden rollerini belirlemeli, tüm personel güncel NRP sertifikasına sahip olmalı, gebelik bilgileri ve riskler paylaşılmalı ve gerekli ekipman ile NRP uyumlu kontrol listesi hazır bulundurulmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

5.2. Kord Klemplenmesinin Geciktirilmesi

Preterm bebeklerde geciktirilmiş kord klemplenmesi (DCC) ile doğum sonrası hemodinamik geçişinin daha sorunsuz olduğu ve mortalitenin azaldığı belirtilmiştir^{40,41}. Vücut ısısının dengesini korumak gibi doğum salonu bakım uygulamalarına dikkat edildiği sürece DCC'nin zararlı bir etkisi saptanmamıştır³⁹. Bu nedenle oldukça güncel olan 2025 AHA/AAP Yenidoğan Canlandırması Kılavuzu'nda gebelik yaşı <37 hafta olan ve doğumda acil resüsitasyon gereksinimi olmayan yenidoğanlarda, erken kord klemplenmesine kıyasla umbilikal kord klemplenmesinin en az 60 saniye geciktirilmesi önerilmiştir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK**)³⁹. Gebelik yaşı 28^{0/7}–36^{6/7} hafta arasında olan, acil resüsitasyon gereksinimi bulunmayan ve DCC'nin uygulanmadığı yenidoğanlarda, umbilikal kord sıvazlama (UCM) uygulanması makul olabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**)³⁹. Gebelik yaşı <28^{0/7} hafta olan yenidoğanlarda UCM uygulanmamalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Klinik durum izin veriyorsa ve canlandırma uygulanmayacak ise, umbilikal kord klemplenmesi en az 60 saniye veya daha uzun süre geciktirilmelidir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

5.3. Hipoterminin ve Hiperterminin Önlenmesi

Preterm bebeklerde doğumdan hemen sonra vücut ısısının 36,5–37,5°C aralığında tutulması, doğum salonu bakımının temel kalite göstergelerinden biridir ve bu aralığın dışına çıkılması artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Özellikle <32 hafta preterm veya çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğum salonu ortam sıcaklığının >23°C olması, radyan ısıtıcı kullanımı, polietilen torba/örtü ve başlık uygulanması normotermiyi sağlamada etkili bulunmuştur (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA**). Çok düşük doğum ağırlıklı ve çok preterm bebeklerde, hipotermi insidansının yüksek olduğu merkezlerde, polietilen örtüye ek olarak ısıtıcı yatak ve ısıtılmış-nemlendirilmiş gaz kullanımı düşünülebilir. Ancak bu uygulamalar sırasında hipertermi açısından dikkatli monitörizasyon yapılmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**). Hem hipotermi hem hipertermi önlenmeli ve doğum sonrası erken dönemde seri sıcaklık izlemi yapılmalıdır³⁹.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Doğum salonunda ortam sıcaklığının artırılması, radyan ısıtıcı, polietilen plastik torba/örtü ve başlık kullanımı preterm bebeklerde hipotermiyi önlemede etkilidir. Seçilmiş olgularda ısıtılmış-nemlendirilmiş solunum gazları ve ısıtıcı yatak kullanılabilir. Ancak hipertermi açısından dikkatli sıcaklık izlemi yapılmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

5.4. Oksijenizasyonun Takibi

Güncel (2025) AHA–AAP Neonatal Resüsitasyon Kılavuzu, doğumhanede preterm bebeklerin (<35 hafta) oksijenizasyon takibinin preduktal nabız oksimetre ile yapılmasını (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve pozitif basınçlı ventilasyona 32^{0/7}- 34^{6/7} hafta pretermelerde %21–30 FiO₂ ile başlanmasını (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) önermektedir. Doğumda solunum desteği alan, 32 haftanın altında doğmuş prematüre yenidoğanlarda ise, başlangıçta ≥%30 oksijen verilmesi makul kabul edilir³⁹. Bu öneri, ≤32 hafta preterm bebekleri içeren randomize çalışmalar ve meta-analiz verileri ile uyumludur⁴²⁻⁴⁴. Cochrane 2018 meta-analizine göre preterm bebeklerde (<32 hafta) doğum salonunda düşük (FiO₂ <%40) ve yüksek (FiO₂ ≥%40) başlangıç FiO₂ karşılaştırıldığında doğum salonunda entübasyon, mortalite, BPD, ağır İVK ve ROP riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA**)⁴⁴. Yakın zamanda (2024) yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde (n= 1.055), doğum salonunda resüsitasyon ihtiyacı olan ≤32 hafta prematürelerde düşük başlangıç FiO₂ (≤%30), orta FiO₂ (%50-%65) ve yüksek FiO₂ (≥%90) karşılaştırılmıştır⁴². 2018 Cochrane verilerinden farklı olarak, yüksek oksijen kullanımı, düşük oksijen (≤%30) ve orta seviye oksijene (%50-65) kıyasla ölüm riskini belirgin şekilde azaltmıştır [sırasıyla (OR= 0,45, %95 CrI 0,23-0,86; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve (OR= 0,34, %95 CrI 0,11-0,99; **Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**)⁴⁴. Diğer morbiditeler üzerindeki etkiler ise belirsiz kalmıştır⁴². Bununla birlikte, yüksek başlangıç oksijen konsantrasyonu oksidatif stres hasarını artırma olasılığı taşıdığı için hedef preduktal SpO₂ değerlerine göre hızlı titrasyon yapılması önemlidir. Düşük–orta FiO₂ ile başlanıp hedef preduktal SpO₂ değerlerine ulaşamadığında oksijenin kademeli olarak artırılması mı, yoksa başlangıçta yüksek FiO₂ uygulanıp hedefe ulaşıldıkça kademeli azaltılması mı gerektiği konusunda mevcut kanıtlar net değildir⁴²⁻⁴⁴.

Doğumdan sonraki ilk dakikalarda preterm bebeklere özgü ayrı hedef SpO₂ aralıkları bulunmadığından, term bebekler için tanımlanmış zamana bağlı preduktal SpO₂ hedeflerinin preterm bebekler için de kullanılabileceği belirtilmektedir (**Kanıt düzeyi: DÜŞÜK**)³⁹. Bununla birlikte, sekonder analizler 5. dakikada SpO₂ değerinin %80-85 hedefinin altında kalmasının artmış mortalite (OR= 2,70; %95 CI 1,58-4,61) ve ağır İVK (OR= 2,04; %95 CI 1,01-4,11) ile ilişkili olduğunu göstermektedir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA**). Bu nedenle, 32 haftadan küçük preterm bebeklerde başlangıç FiO₂'si doğum haftasına göre ayarlanmalı ve doğum sonrası 5. dakikada preduktal SpO₂ %80-85 hedefine ulaşacak şekilde dinamik titrasyon yapılmalıdır⁴². Çok erken pretermelerde (29 hafta altı) daha yüksek başlangıç FiO₂ (60–100%) kısa dönemde oksijenasyon ve solunum desteği gereksinimini iyileştirebilir, ancak uzun dönem etkiler için veri sınırlıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁴⁵.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Doğumhanede <35 hafta preterm bebeklerin oksijenizasyonu preduktal nabız oksimetre ile izlenmelidir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Gebelik yaşı $32^{0/7}$ – $34^{6/7}$ hafta olan preterm bebeklerde resüsitasyona %21–30 FiO₂ başlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Gebelik yaşı $29^{0/7}$ – $31^{6/7}$ hafta arasında olan preterm bebeklerde resüsitasyona $\geq$ %30 FiO₂ ile başlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Gebelik yaşı 29 haftanın altında olan preterm bebeklerde resüsitasyona %60 FiO₂ ile başlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Hedef preduktal SpO₂ değerlerine ulaşmak için FiO₂ hızlı titrasyon ile ayarlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK–ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Düşük–orta FiO₂ ile başlanıp SpO₂ hedeflerine ulaşamadığında oksijen kademeli artırılabilir veya başlangıçta yüksek FiO₂ uygulanıp hedefe ulaşıldıkça kademeli azaltılabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK–ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Preterm bebeklerde, term bebekler için tanımlanmış zamana bağlı preduktal SpO₂ hedefleri kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Preterm bebeklerde doğum sonrası 5. dakikada preduktal SpO₂ %80-85 olması hedeflenmelidir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK–ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

5.5. Doğum Salonunda Pozitif Basıncılı Ventilasyon

2025 yılında yayımlanan bir RKÇ’de, doğum salonunda pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) gerektiren 26–34 hafta preterm bebeklerde T-parça canlandırıcı (TPC) ile kendi şişen balon karşılaştırılmıştır⁴⁶. TPC kullanılan grupta endotrakeal entübasyon gereksinimi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%13,7 ve %30,6; RR= –0,16; %95 CI –0,31 ila –0,02; p= 0,03; **Kanıt kalitesi: ORTA**). Ayrıca 5. dakikadaki ortalama SpO₂ değerleri TPC grubunda daha yüksek saptanmıştır (%82,9 $\pm$ 8,7 ve %78,9 $\pm$ 12,1; OR= 3,99; %95 CI 0,15-7,83; p = 0,04). Buna karşın SpO₂ $\geq$ %80’e ulaşma süresi ve spontan solunum başlangıcı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir⁴⁶. Bu bulgular, doğum salonunda TPC kullanımının özellikle entübasyon gereksinimini azaltma potansiyeli açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bu konudaki en güncel meta-analiz 2025 yılında yayınlanmıştır. Toplam 7 randomize kontrollü çalışma ve 1.457 yenidoğan (çoğunluğu preterm; gebelik haftası genel olarak 28–34 hafta aralığında, bazı çalışmalarda <37 hafta) değerlendirilmiştir. Primer sonlanım olan mortalite açısından TPC ile kendi şişen balon arasında anlamlı fark saptanmamıştır (RR= 0,91; %95 CI 0,58-1,43; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**). Endotrakeal entübasyon gereksinimi TPC grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (RR= 0,74; %95 CI 0,60-0,92; **Kanıt kalitesi: ORTA**). BPD açısından iki cihaz arasında fark gösterilememiştir (RR= 0,95; %95 CI 0,78-1,15; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**). Pnömotoraks oranları benzer bulunmuştur (RR= 0,83; %95 CI 0,52-1,33; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁴⁷. Bu meta-analiz TPC kullanırken seçilecek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) ve tepe inspiratuvar basıncı (PIP) başlangıç düzeyleri ile ilgili bir öneri vermemektedir. Ancak bu meta-analize dahil olan çalışmalarda prematüre bebekler için PEEP için 5-6 cmH₂O, PIP için ise 20-25 cmH₂O basınç seviyeleri ile başlandığı ve akciğer havalanmasına göre seviyelerin titre edildiği görülmektedir⁴⁷.

- Doğum salonunda ventilasyon desteği gereken preterm bebeklerde, kendi şişen balon (PEEP valfli veya valfsiz) yerine T-parça canlandırıcı kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

5.6. Doğum Salonunda Non-İnvaziv Solunum Desteği

PICO-2: Doğum salonunda spontan solunumu olan ve solunum desteği gerektiren 32. gebelik haftasından önce doğan preterm bebeklerde, 'Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV)', 'Non-Invasive Ventilation-Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA)' ve 'Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula (HHHFNC)' profilaktik veya çok erken uygulanan CPAP ile karşılaştırıldığında ilk 72 saat içinde mortaliteyi, entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltır mı?

5.6.1. Giriş

Yenidoğanların büyük çoğunluğu doğum sonrası kardiyopulmoner geçişi sorunsuz gerçekleştirebilir. Ancak yenidoğanların yaklaşık %15'i bu geçiş sürecinde desteğe gereksinim duyar. Bu destek, basit taktıl uyarı ile spontan solunumun başlatılmasından, invaziv ventilasyon ve kardiyak destek gerektiren ileri resüsitasyona kadar değişebilir⁴⁸. Aşırı pretermli de dahil olmak üzere tüm pretermliğin büyük bir kısmının doğumda spontan solunumunun başladığı bilinmektedir⁴⁸. Ancak bu solunum genellikle zayıf, düzensiz veya yetersizdir. Bu nedenle özellikle <32 haftalık preterm bebekler çoğunlukla tam resüsitasyondan daha çok uygun solunumsal stabilizasyona ihtiyaç duyar^{48,49}. Avrupa Resüsitasyon Konseyi (ERC) kılavuzlarında 2015 yılından önce, zamanında doğan ve preterm bebekler için doğum salonunda solunum desteği konusunda ayrı öneriler mevcut değildi. 2015 yılında yayınlanan kılavuzla beraber, preterm bebekler için ayrı ve özel bir solunumsal destek bölümü eklendi⁵⁰. Bu kılavuzda, üç büyük RKÇ'nin sonuçlarına dayanarak, spontan solunumu olan ve doğumda solunum sıkıntısı saptanan preterm bebeklere ilk yaklaşım olarak CPAP önerildi⁵¹⁻⁵³. Preterm bebeklerde doğum salonunda rutin entübasyon ve mekanik ventilasyondan kaçınılmasının prematürite ile ilişkili morbiditelerden koruyucu olabileceği vurgulandı⁵⁰.

Literatürde doğum salonunda kullanılması önerilen optimal CPAP seviyesi net değildir. Ayrıca prematüre bebeklerde CPAP ile ilgili çalışmaların ve meta-analizlerin çoğunluğu YYBÜ'de veya ekstübasyon sonrası verileri içermektedir⁵⁴. Doğum salonunda, özellikle <30 haftalık ve spontan solunumu olan preterm bebeklerde erken nazal CPAP, akciğer havalanmasını destekleyerek FRC'yi korumak ve olası akciğer hasarını azaltmak için günümüzde oldukça önemli bir yaklaşımdır⁵⁵.

Bu bölümde, PICO sorusuna uygun olarak doğum salonunda spontan solunum çabası iyi olan ve farklı profilaktik NIV modaliteleri (NIPPV, NIV-NAVA, HHHFNC vb.) uygulanan preterm bebeklerdeki sonuçların değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca NIV modalitelerinin uygulama basıncı ve arayüzleri ile ilgili kanıta dayalı verilerin ortaya konması planlanmıştır.

5.6.2. Kanıtların Özeti

Preterm bebekte solunum sıkıntısı bulguları başlamadan profilaktik (ilk 15 dakika içinde) veya çok erken (ilk 1 saat içinde) başlanan CPAP'ın solunum desteği ihtiyacı ve uzun dönem sonuçlar üzerindeki etkilerini inceleyen sistematik Cochrane meta-analizi 8 RKÇ'yi (3.201 bebek, çoğunlukla <32 hafta) içermektedir⁵⁶. Profilaktik veya çok erken başlanan CPAP, preterm bebeklerde özellikle mekanik ventilasyon gereksinimini azaltırken (**Kanıt kalitesi: ORTA**), destekleyici bakıma üstünlüğü, mortalite ve diğer klinik sonuçlar üzerindeki etkileri sınırlı ve düşük kesinlikte kanıtlarla desteklenmektedir⁵⁶. Güncel AHA–AAP Neonatal Resüsitasyon Kılavuzu, spontan soluyan, doğum sonrası hemen solunum desteği gereken prematüre bebeklerde entübasyon ve mekanik ventilasyon yerine CPAP kullanılmasını önermektedir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: KOŞULLU**)³⁹.

Doğum salonunda uygulanan CPAP'ın optimal düzeyi net değildir. Çalışmaların çoğunda en az 6 cmH₂O kullanılmış, bazı çalışmalarda ise 9 cmH₂O'ye kadar çıkmıştır⁵⁴. Doğum salonunda uzman görüşü önerisi olarak 5-6

cmH₂O başlangıç CPAP düzeyi kullanılmakla birlikte, FRC'nin henüz oluşmadığı preterm yenidoğanlarda daha yüksek başlangıç basınçlarının alveoler açılımı destekleyebileceği öne sürülmektedir. Güncel çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmada, doğum salonunda preterm bebeklerde (<31 hafta), akciğer havalanmasını daha etkili sağlamak için başlangıç CPAP basıncının görece düşük (6 cmH₂O) tutulması yerine, daha yüksek ve "akciğeri açmayı hedefleyen" bir CPAP stratejisiyle (8 cmH₂O'dan başlanıp klinik yanıtı göre 10 cmH₂O'ya artırılan) uygulanmasının erken kardiyorespiratuvar geçiş ve oksijenasyon üzerine etkileri araştırılmıştır⁵⁵. Daha yüksek başlangıç CPAP'ı, hedef kalp hızı ve oksijen doygunluğuna ulaşmak için ek basınç ihtiyacını azaltmış ve oksijen satürasyon indeksi üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Güvenlik açısından, pnömotoraks, diğer hava kaçağı sendromları, surfaktan tedavisi veya mekanik ventilasyon gereksiniminde ek risk artışı gözlenmemiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)⁵⁵. Bu konuda randomize bir çalışma devam etmektedir ve bu çalışmanın sonuçları doğum salonunda uygulanacak optimal CPAP düzeyi ile ilgili yeni veriler sunacaktır (Clinicaltrials.gov: NCT04372953, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372953>).

Bamat ve arkadaşları yayınladıkları Cochrane meta-analizinde preterm infantlarda düşük (≤ 5 cmH₂O) ve orta-yüksek (> 5 cmH₂O) başlangıç CPAP basınç seviyelerinin ölüm, BPD ve diğer klinik sonuçlar üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu derleme 11 RKÇ'yi kapsamış, ancak sadece 4 çalışma hedeflenen klinik sonuçları raporlamıştır. Bunun da bir kısmı doğum salonu profilaksisi ile ilgili değildir. İlk destek sonrası ve ekstübasyon sonrası çalışma verileri, düşük ile orta-yüksek CPAP seviyeleri arasında mortalite, BPD veya İMV ihtiyacı açısından belirgin bir fark göstermemiştir. Ölüm veya BPD (RR 1,02; %95 CI 0,56-1,85; **Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**) ve tedavi başarısızlığı (RR 1,52; %95 CI 0,92-2,50; **Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**) için anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle mevcut veriler, düşük ve orta-yüksek CPAP basınç seviyeleri arasında net bir üstünlük göstermemiştir⁵⁷.

CORSAD (COmpare Resuscitation Interfaces At Delivery) olarak bilinen çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, 28 hafta altındaki 232 preterm bebek doğum salonunda uygulanan solunum desteği açısından iki farklı arayüze randomize edilmiştir⁵⁸. Bu arayüzler; düşük dirençli rPAP sistemi ile kullanılan 'kısa binazal pronglar' ve klasik TPC ile uygulanan 'yüz maskesi'. Solunum desteği her iki grupta da randomize edilen arayüz kullanılarak sağlanmıştır⁵⁸. Bu çalışmada yaşamın ilk 72 saatinde entübasyon oranı binazal prong kullanılan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (OR = 0,53; %95 CI, 0,30-0,94; p= 0,03). Aynı zamanda, doğum salonunda entübe edilme riski binazal prong grubunda anlamlı olarak daha düşüktür (OR = 0,51, %95 CI 0,27-0,97, p= 0,04)⁵⁸. 2023 yılında yayınlanan ve CORSAD çalışmasını içeren Cochrane meta-analizinde doğum salonunda solunum desteği uygulanması için kullanılan arayüzlerin morbidite ve mortalite üzerine etkileri karşılaştırılmıştır⁵⁹. Temel olarak nazal arayüzler (tek nazal prong, bi-nazal prong veya nazal maske) ile yüz maskesi karşılaştırılmıştır⁵⁹. Bu meta-analiz sonucunda nazal arayüz kullanımı, yüz maskesine kıyasla doğum salonunda entübasyon ihtiyacını anlamlı derecede azaltmıştır (RR= 0,68; %95 CI: 0,54-0,85; **Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**)⁵⁹. Çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar, örneklem büyüklüklerinin yetersiz olması ve en büyük çalışmada farklı bir ventilasyon sistemi (rPAP) kullanılmış olması nedeniyle, gözlenen etkinin arayüzden mi yoksa cihaz farklılığından mı kaynaklandığı net değildir. Bu durum kanıt düzeyinin çok düşük olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır.

Çok yakın zamanda yayımlanan Cochrane meta-analizinde, preterm bebeklerde ilk solunum desteği olarak kullanılan 7 farklı NIV modunun klinik sonuçlara etkileri değerlendirilmiş; toplam 61 çalışma ve 7.554 bebek analiz edilmiştir⁶⁰. Çalışmada NIPPV ve NIHFV gibi bazı modlar, klasik NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığını veya endotrakeal ventilasyon gereksinimini azaltma eğilimi göstermiştir (NIPPV ve CPAP için nRR= 0,63; %95 CrI 0,48-0,82; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK/ÇOK DÜŞÜK**). Analize dahil edilen çalışmaların büyük kısmı YYBÜ'de başlatılan NIV desteğine ilişkindir ve doğum salonundaki akut stabilizasyona özgü doğrudan kanıt sınırlıdır (bakınız bölüm 7.2.2)⁶⁰. Bu nedenle farklı NIV modlarının etkinliği konusunda net öneriler yapmak için ek güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

Doğum sonrası primer solunum desteğinde HHHFNC, NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığında artış ile ilişkilendirilmiştir^{61,62}. Manley ve arkadaşları⁶¹ ile Murki ve arkadaşları⁶² çalışmalarında, primer solunum desteği olarak HH-HFNC uygulanan preterm bebeklerde tedavi başarısızlığı oranını CPAP'a kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Buna karşın, kurtarıcı CPAP kullanımına izin verilmesi nedeniyle entübasyon oranları arasında anlamlı fark gösterilme-

miştir. Ancak HHHFNC, nazal travma riskini azaltabilir (RR= 0,52; %95 CI 0,28-0,95; **Kanıt düzeyi: DÜŞÜK-ORTA**)⁶³. Gebelik yaşı 28^{0/7}–31^{6/7} haftalık preterm bebeklerde doğum sonrası stabilizasyonda HHHFNC kullanımını değerlendiren güncel bir prospektif gözlemsel çalışmada olguların %86'sı yalnızca HHHFNC ile stabilize edilmiş, %11'inde PBV gereksinimi olmuştur ve bebeklerin %80'i ilk 5 dakikada SpO₂ >80 hedefine ulaşmıştır⁶⁴. Ancak bu çalışma kontrol grubu içermeyen gözlemsel tasarımda olduğu için nedensel çıkarım yapmak mümkün değildir⁶⁴.

5.6.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Doğum salonunda spontan solunumu olan preterm bebeklerde NIV desteğine ilişkin mevcut kanıtların önemli bir bölümü YYBÜ başlangıçlı çalışmalardan elde edilmiştir. Doğum salonuna özgü veriler sınırlı olmakla birlikte, mevcut bulgular erken NIV destek stratejilerinin invaziv ventilasyondan kaçınma açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir^{48,60}. Profilaktik veya çok erken başlatılan NCPAP, destekleyici bakıma kıyasla mekanik ventilasyon gereksinimini azaltabilir ve BPD insidansında olası bir azalma sağlayabilir⁵⁶. Mortalite üzerinde ise anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Kanıtların kesinliği sonlanıma göre değişmekte olup genel olarak düşük–orta düzeydedir. Bu nedenle, RDS riski bulunan ve spontan solunumu olan preterm bebeklerde doğum salonunda primer non-invaziv destek olarak NCPAP uygulanması düşünülebilir^{51,52,55,56}. Doğum salonunda başlangıç CPAP düzeyine ilişkin kesin bir optimal değer tanımlanmamıştır. Klinik uygulamada sıklıkla 5–8 cmH₂O aralığı kullanılmakta olup mevcut veriler bu aralığın kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu düşündürmektedir⁵⁴⁻⁵⁶. Daha yüksek başlangıç basınç stratejileri (örn. 8→10 cmH₂O) bazı bebeklerde erken kardiyorespiratuvar stabilizasyonu kolaylaştırabilir, ancak bu konuda kanıtlar sınırlıdır ve kesin öneri yapılamaz. Basınç titrasyonu bebeğin klinik yanıtına göre bireyselleştirilmelidir⁵⁵. Doğum salonunda pozitif basınç ihtiyacı olan prematürelde kısa binazal prong kullanımı, yüz maskesine kıyasla entübasyon gereksinimini azaltabilir. Ancak kanıtlar düşük kesinliktedir ve özellikle en büyük çalışmada farklı bir ventilasyon sistemi (rPAP) kullanılmış olması nedeniyle etkinin doğrudan arayüze atfedilmesi güçtür. Bu nedenle kesin bir arayüz üstünlüğü gösterilememiştir^{58,59}. NSIPPV modları NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığını azaltma potansiyeline sahip olabilir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların büyük bölümü YYBÜ başlangıçlıdır ve doğum salonundaki akut stabilizasyon evresine özgü doğrudan kanıt sınırlıdır. Bu nedenle doğum salonunda NCPAP yerine rutin NSIPPV kullanım için kesin öneri yapılamaz⁶⁰. HHHFNC, YYBÜ başlangıçlı randomize çalışmalarda NCPAP'e kıyasla daha yüksek tedavi başarısızlığı oranları ile ilişkilendirilmiştir. Entübasyon oranları açısından tutarlı bir artış gösterilmemiş olmakla birlikte, mevcut kanıtlar doğum salonunda primer NIV yöntemi olarak rutin kullanımını desteklememektedir. HHHFNC nazal travma riskini azaltabilir, ancak doğum salonu bağlamında doğrudan ve yeterli kanıt bulunmamaktadır⁶¹⁻⁶³.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Profilaktik veya çok erken başlatılan NCPAP, mekanik ventilasyon gereksinimini azaltabilir ve BPD insidansında olası bir azalma sağlayabilir; mortalite üzerinde anlamlı fayda göstermez (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Başlangıç CPAP basıncı genellikle 6–8 cmH₂O aralığında tutulabilir. Basınç titrasyonu bebeğin klinik yanıtına göre bireyselleştirilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Daha yüksek başlangıç CPAP stratejileri (örn. 8→10 cmH₂O) bazı bebeklerde erken kardiyorespiratuvar stabilizasyonu sağlayabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Doğum salonunda pozitif basınç ihtiyacı olan preterm bebeklerde kısa binazal prong kullanımı, yüz maskesine kıyasla entübasyon gereksinimini azaltabilir (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- NSIPPV modları, NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığını azaltma potansiyeline sahiptir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK/ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- HHHFNC, NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığında artış ile ilişkilendirilir, doğum salonunda primer NIV metodu olarak önerilmez (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

6. SURFAKTAN TEDAVİSİ

Surfaktan tedavisi RDS'li bebeklerde oksijene maruziyeti, mekanik ventilasyona ihtiyacı, pnömotoraks sıklığını ve mortaliteyi azaltır. Bu nedenle surfaktan tedavisi, uygun ventilasyon stratejileri ile birlikte RDS yönetiminin temel bileşenlerinden biridir. RDS'li preterm bebeklerde solunum desteği ve surfaktan tedavisi karar algoritması bu konudaki pratik önerileri içermektedir (Şekil 1).

6.1. Surfaktan Dozu

PICO-3: RDS'li preterm bebeklerde 200 mg/kg poractant alfa başlangıç dozu 100 mg/kg sığır surfaktanı ile kıyaslandığında ikinci doz ihtiyacını, mortalite ve BPD'yi azaltır mı?

6.1.1. Giriş

Klinik uygulamada kullanılan surfaktan preparatları, kaynak aldıkları hayvan türü, lipid bileşimi ve içerdiği surfaktan proteinleri (özellikle SP-B ve SP-C) açısından farklılık gösterir⁶⁵. Bu farklar, surfaktanın alveol yüzeyine yayılma özelliklerini ve biyofiziksel etkinliğini doğrudan etkileyebilir⁶⁵. Domuz kaynaklı poractant alfa, sığır kaynaklı surfaktanlara (örneğin beractant veya calfactant) kıyasla daha yüksek fosfolipid konsantrasyonuna ve daha fazla surfaktan proteini içeriğine sahiptir (Tablo 4). Bu özelliklerin, daha hızlı alveoler açılım, daha iyi oksijenizasyon ve ikinci doz ihtiyacında azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁶⁶. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hayvan kaynaklı doğal surfaktanların RDS'yi tedavi etmekteki etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir^{66,67}.

6.1.2. Kanıtların Özeti

Singh ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları ve poractant alfanın 200 mg/kg başlangıç dozunun beractant ile karşılaştırıldığı Cochrane meta-analizinde, mortalite (RR= 1,44; %95 CI 1,04 - 2,00; **Kanıt kalitesi: ORTA**), mortalite ve BPD (RR= 1,30; %95 CI 1,04-1,64; **Kanıt kalitesi: ORTA**), bir dozdan fazla surfaktan tedavisi ihtiyacının (RR= 1,57; %95 CI 1,29-1,92) anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir⁶⁵. Tridente ve arkadaşları 2019 yılında yayınladıkları bir meta-analizde 1.491 preterm bebeğin ve 12 çalışmanın incelenmesi sonucunda poractant alfa'nın 200 mg/kg başlangıç dozunun 100 mg/kg sığır surfaktanlarına göre BPD ve mortalite sıklığında anlamlı azalma (OR= 0,63; %95 CI 0,49-0,81; **Kanıt kalitesi: ORTA**), 36. post-menstrüel yaşta (PMY) BPD sıklığında azalma (OR= 0,69; %95 CI 0,51-0,92; **Kanıt kalitesi: ORTA**), ek surfaktan dozu ihtiyacında azalma (OR= 0,31; %95 CI 0,19 - 0,52; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve hava kaçağı sıklığında azalma (OR= 0,505; %95 CI 0,31-0,83; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁶⁶.

İzadi ve arkadaşları (2023) 4 farklı doğal surfaktanı retrospektif olarak karşılaştırmış (n= 13.169) ve poractant alfa'yı *Alveofact*® dışındaki sığır surfaktanlarından ek doz ihtiyacı ve mortalite sıklığı açısından benzer olarak bulmuşlardır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁶⁸. Aradhya ve arkadaşları 2024 yılında Hindistan'dan çok merkezli CPAP ile stabilizasyon sonrası surfaktan ihtiyacı olan 302 bebeğin (158 poractant alfa, 144 sığır surfaktanı) verisinin incelendiği bir gerçek yaşam verisi yayınlamışlardır. Bu çalışmada BPD sıklığının domuz surfaktanı tedavisi ile artmış (OR=4; %95 CI: 1,6-0; p = 0,002; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) olduğu, ancak mortalite, diğer morbiditeler ve ek doz surfaktan ihtiyacının (OR=1,4; %95 CI: 0,7-2,7; p= 0,20; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) benzer olduğu görülmüştür⁶⁹. Zamal ve arkadaşları 2025 yılında, 200 mg/kg poractant alfa'nın 135 mg/kg sığır surfaktanı ile karşılaştırıldığı surfaktan uygulama yöntemi olarak ince kateter tekniğinin kullanıldığı RKÇ yayınlamışlardır. Her bir grupta 141 bebeğin dahil edildiği çalışmada majör morbiditeler ve mortalite ile tedavi sonrası oksijenizasyon, MAP ve entübasyon ihtiyaçları benzer olarak bulunmuştur⁷⁰. Düşük ve orta gelirli ülkelerde surfaktan tedavisinin değerlendirildiği güncel bir meta-analizde 200 mg/kg poractant alfa'nın, 100 mg/kg beractant'a göre mekanik ventilasyon ihtiyacını (RD

= 0,10; %95 CI: 0,02-0,18; p = 0,01) ve mortaliteyi (RD = 0,07; %95 CI: 0,01-0,13; p = 0,02) azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁷¹. Avrupa RDS tedavisi uzlaşi kılavuzu 2025 yılı güncellemesinde başlangıç dozu olarak 200 mg/kg poractant alfa tedavisinin 100 mg/kg poractant alfaya göre tercih edilmesi gerektiğini vurgulamıştır⁶⁷.

6.1.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Klinik çalışmalar ve meta-analizler, 200 mg/kg dozunda poractant alfa uygulanmasının, daha düşük dozlara veya sığır surfaktanlarına göre erken dönemde daha hızlı solunumsal stabilizasyon ve daha az ek doz gereksinimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, 200 mg/kg poractant alfa ile 100 mg/kg sığır surfaktan tedavisinin BPD gibi majör morbidite ve mortalite üzerindeki göreceli etkileri konusunda kanıtlar hâlâ sınırlıdır. Çalışmaların güç analizleri bu klinik sonuçlara göre yapılmamıştır. Poractant alfa'nın 200 mg/kg başlangıç dozunu 100 mg/kg ile karşılaştıran RKÇ yoktur. Lanciotti ve arkadaşları, geriye dönük olarak RDS tedavisinde 100 mg/kg poractant alfa kullandıkları dönemi (n= 282), 200 mg/kg doz kullandıkları dönem ile karşılaştırmış (n= 376), 200 mg/kg poractant alfanın 100 mg/kg doza göre daha düşük MV ihtiyacı ve ek doz ihtiyacı ve azalmış BPD sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir⁷². Akciğerin ileri derecede immatür olduğu ve surfaktan havuzunun yetersiz olduğu <26 hafta bebeklerdeki surfaktan dozunun ne olması gerektiği konusunda çalışmalar sınırlıdır, ancak bu bebeklerde tekrarlayan doz surfaktana ihtiyaç duyulabileceği bilinmektedir. Ek doz surfaktan uygulamaları ile ilgili olarak RDS'de solunum desteği ve surfaktan tedavisi karar algoritmasına uyulması önerilir. Başlangıç dozundan sonra RDS klinik bulguları devam eden bebeklerde tekrarlama dozu olarak 100 mg/kg surfaktan uygulanması önerilir. Tekrarlama aralıkları ve maksimum tekrarlama dozu için tercih edilen preparatın ticari uygulama önerileri takip edilmelidir (Tablo 4).

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklerde başlangıç surfaktan dozu olarak 200 mg/kg poractant alfa; 100 mg/kg poractant alfa ve sığır surfaktanına tercih edilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**)

Tablo 4. Türkiye'de bulunan surfaktan preparatlarının özellikleri

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poractant 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
Beractant (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
Calfactant (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

6.2. Profilaktik Surfaktan / Kurtarma Surfaktan

PICO-4: RDS riskli olan preterm bebeklerde profilaktik surfaktan tedavisi kurtarma surfaktan tedavisine göre hava kaçakları, BPD ve mortaliteyi azaltır mı?

6.2.1. Giriş

Profilaktik surfaktan tedavisi hayatın ilk dakikalarında RDS'nin klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları henüz oluşmadan veya gösterilmeden uygulanan surfaktan tedavisidir. Erken kurtarma surfaktan tedavisi hayatın ilk 2 saati içerisinde RDS'nin klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile kanıtlanmış olduğu hastalara uygulanan tedavidir. Surfaktan tedavisinin RDS'li bebeklere hayatın 2. saatinden sonra uygulanması geç kurtarma surfaktan tedavisi olarak adlandırılır. NIV desteği olarak doğum salonunda erken CPAP kullanımı, surfaktan ve entübasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi ihtiyacını azaltır⁷³. Günümüzde çok preterm bebekler bile doğum salonunda CPAP ile stabilize edilebildiği için profilaktik surfaktan uygulamaları gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir⁷⁴. Antenatal steroid tedavisi 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.

6.2.2. Kanıtların Özeti

Bahadue ve arkadaşları, 2012 yılında yayınladıkları Cochrane meta-analizinde erken kurtarma surfaktan tedavisinin geç tedavi ile kıyaslandığında hava kaçağı (RR= 0,61; %95 CI 0,48 - 0,78; **Kanıt kalitesi: ORTA**), mortalite (RR= 0,84; CI 0,74-0,95; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve BPD (RR= 0,83; %95 CI 0,75 - 0,91; **Kanıt kalitesi: ORTA**) riskini azalttığını göstermişlerdir⁷⁵. Güncel Cochrane meta-analizinde ise erken kurtarma surfaktan tedavisinin profilaktik surfaktan tedavisine göre BPD ve mortalite (RR= 0,89; %95 CI 0,76-1,04; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) riskini azalttığını gösterilmiştir⁷⁴. Kong ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan <32 hafta preterm bebekleri profilaktik surfaktan (ilk 20 dk) ve erken surfaktan (30 dk-2 saat) gruplarına randomize ettikleri çalışmalarında profilaksi grubunda RDS'nin şiddetinin azaldığı ve mekanik ventilasyon süresinin kısaldığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁷⁶. Kore'den 2017 yılında yayınlanan tek merkezli bir çalışmada hayatın ilk 30 dk'sında uygulanan profilaktik surfaktan tedavisi ve erken kurtarma tedavilerinin primer modalite olduğu iki dönem; <30 hafta, <1250 gram preterm bebeklerde karşılaştırılmıştır⁷⁷. İki dönem arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı, BPD, mortalite sıklığı açısından fark bulunamamıştır (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**)⁷⁷. Kanada RDS yönetimi kılavuzunda (2021) profilaktik surfaktan tedavisi, günümüzde etkin ve yaygın bir şekilde NIV kullanılması nedeniyle, gereksiz entübasyon ve ihtiyacı olmayan hastalara surfaktan uygulamasına neden olacağından önerilmemektedir⁷⁸. Profilaktik CPAP ve orofarengeal surfaktanın sadece CPAP ile karşılaştırıldığı güncel bir RKÇ olan POPART (Prophylactic Oropharyngeal Administration of Surfactant for Preterm Infants) çalışması, bu yöntem ile uygulanan profilaktik surfaktanın hayatın ilk 120 saatinde mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmadığını göstermiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)⁷⁹. Avrupa RDS tedavisi uzlaşısı kılavuzu 2025 yılı güncellemesinde; noninvaziv solunum desteği alan bebeklerde surfaktan tedavisinin RDS'nin erken döneminde uygulanması gerektiği, RDS klinik bulguları gösteren <28 hafta bebeklerde ise hayatın ilk bir saatinde selektif profilaksi uygulanabileceği vurgulanmaktadır⁶⁷.

6.2.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Antenatal steroid ve RDS'li bebeklerin noninvaziv ventilasyon ile başarılı stabilizasyon uygulamalarının yaygın ve etkin kullanımları nedeniyle günümüzde erken kurtarma surfaktan tedavisi en etkili yöntem olarak görünmektedir. Ancak ince kateter surfaktan uygulamalarının giderek yaygınlaşması, larengeal maske (LMA) ve aerosolizasyon ile surfaktan uygulaması ile ilgili çalışmaların hızla devam ediyor olması nedeniyle bu yöntemler uygulanarak

surfaktanın profilaktik olarak uygulanması gündeme gelmiştir⁸⁰. İnce kateter ile surfaktan uygulamalarının doğum salonunda uygulanması ile ilgili olarak veriler azdır. Almanya’da, doğum salonunda DCC ve CPAP uygulanması, surfaktanın LISA (Less Invasive Surfactant Administration) yöntemiyle verilmesi ve kafein tedavisinin erken dönemde başlatılması sıklıkla bütüncül bir bakım paketi yaklaşımı kapsamında birlikte uygulanmaktadır⁸¹. Gebelik yaşı 22-26 hafta aralığında olan 6.542 bebeğin verisinin incelendiği bir çalışmada, 2.534 hastanın LISA yöntemi ile surfaktan aldığı, bunlardan %83’ünde surfaktanın doğum salonunda eşik bir oksijen düzeyi belirlenmeksizin uygulandığı gösterilmiştir⁸¹. LISA ile tedavi edilen grupta mortalite ve BPD, yalnızca BPD ve yalnızca mortalite riskinin azaldığı gösterilmiştir⁸¹. LISA ve diğer az invaziv surfaktan tedavisi yöntemlerinin profilaktik surfaktan tedavisi olarak karşılaştırıldığı RKÇ’ler devam etmektedir (Pro LISA, DR LISA, Premie ProMiSe)^{81,82}. Bu çalışmaların sonuçlarından elde edilecek veriler ile profilaktik surfaktan tedavisinin uygulanması ile ilgili öneriler güncellenebilir.

Aşırı preterm ve doğum salonunda stabilizasyon amacıyla entübasyon gerektiren bebeklerde erken ve geç surfaktan tedavisi karşılaştırıldığında, erken surfaktan uygulamasının hava kaçağı, BPD, mortalite ve ‘BPD veya ölüm’ birleşik sonlanımını azalttığı gösterildiğinden, bu hastalarda surfaktan tedavisi stabilizasyonun hemen ardından mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Bu hasta grubunda RDS’de solunum desteği ve surfaktan tedavisi karar algoritmasına uyulması önerilir (Şekil 1). Surfaktan tedavisi sonrası en erken sürede hastanın ekstübasyonu klinik durumu uygun olur olmaz planlanmalı, ardından uygun NIV yöntemi ile izlenmelidir.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Noninvaziv ventilasyon altında stabil olan RDS’li ve surfaktan ihtiyacı olan preterm bebeklerde mümkün olan en kısa sürede erken kurtarma tedavisi uygulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**)

6.3. Surfaktan Tedavisinde Oksijen Eşik Değerleri

PICO-5: Noninvaziv ventilasyon ile stabilize olmuş RDS’li preterm bebeklerde surfaktan uygulama kararında %30 eşik oksijen değeri %40’a göre mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hava kaçaklarını azaltır mı?

6.3.1. Giriş

Noninvaziv solunum desteği ile stabil olan RDS’li preterm bebeklerde surfaktan tedavisi uygulama kararı vermek için kullanılması gereken parametreler ve surfaktanın zamanlaması halen tartışmalıdır, ancak erken kurtarıcı surfaktan tedavisinin mekanik ventilasyona olan ihtiyacı ve hava kaçağı riskini azalttığı bilinmektedir⁷³. Sıklıkla kılavuzlar surfaktan tedavisi kararı verirken ek oksijen ihtiyacı ve PEEP değerlerini göz önünde bulundurmaktadırlar. Ancak güncel araştırmalarda AU skorları (AUS), SpO₂/FiO₂ gibi bazı belirteçler ile bebeklerin daha dinamik olarak değerlendirildiği yöntemler halen çalışılmaktadır^{5,73}.

6.3.2. Kanıtların Özeti

Amerikan Pediatri Akademisi RDS kılavuzu surfaktan tedavisi için bir eşik değer önermemektedir⁸³. Kanada Pediatri Birliği ise FiO₂ ihtiyacı %50’den büyük olduğunda surfaktan tedavisi önermektedir (2021)⁷⁸. Amerika’da önde gelen neonatologların katıldığı bir RDS çalışma grubunun 2023 yılında yayınlamış oldukları RDS-Next kılavuzunda, surfaktan tedavisi kriterleri gestasyon haftasına göre ayrılmaktadır⁸⁴. Bu kılavuzda <28 haftada (ve hayatın ilk 2 saatinde) MAP/PEEP değeri ≥ 6 cmH₂O ve FiO₂ $\geq$ %30; ≥ 28 haftada (veya postnatal yaş >2 saat) MAP/PEEP değeri ≥ 7 cmH₂O ve FiO₂ $\geq$ %40 kriterleri surfaktan tedavisi kararı olarak önerilmiştir⁸⁴. Avrupa RDS ve surfaktan tedavisi uzlaşısı kılavuzu son güncellemesinde (2025) ise eşik oksijen değerini %30 ve PEEP basıncını ise ≥ 6 cmH₂O olarak belirlemiştir⁶⁷. Ancak bu değer CPAP başarısızlığını öngörmek için yapılmış olan çalışmalarda hayatın ilk birkaç

saatinde >%30 ek oksijen ihtiyacının olmasının mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğunun gösterilmesine dayanmaktadır ve surfaktan uygulama eşik değerleri ile karşılaştırmayı içermemektedir^{85,86}.

Stevens ve arkadaşları erken surfaktan ve kısa ventilasyon yöntemlerinin selektif surfaktan ve devam eden ventilasyon ile karşılaştırdıkları Cochrane meta-analizinde, eşik oksijen değerinin <%45 olmasının daha düşük hava kaçağı (RR= 0,46; %95 CI 0,23- 0,93; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve BPD (RR= 0,43; %95 CI 0,20- 0,92; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) riski ile ilişkili olduğunu, yüksek >%45 eşik değerinin ise artmış PDA sıklığı (RR= 2,15; %95 CI 1,09-4,13; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir⁸⁷. Branagan ve arkadaşları surfaktan tedavisinde kullanılan eşik oksijen düzeylerini çalıştıkları meta-analizde %30 (OR= 1,81; CI 1,00–3,44), %40 (OR= 1,52; CI 0,94–2,40) ve %50 (OR= 0,82; CI 0,50–1,41) eşik değerlerinin anlamlı bir fark yaratmadığı, ancak %60 (OR= 1,16; CI 0,63–2,29) eşik FiO₂'nin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁸⁸. Surfaktan tedavisinde kullanılan klinik kararların incelendiği 58 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir analiz ve derlemenin sonucuna göre ≤30 hafta preterm bebeklerde surfaktan tedavisinin FiO₂ ≥%40 olduğunda uygulanması gerektiği raporlanmıştır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)⁸⁹. Güncel olarak eşik oksijen değeri olarak %30 ve %40'ın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışma, Haq ve arkadaşları tarafından Kasım 2025'te raporlanmıştır⁹⁰. Ortalama gebelik haftasının 30 olduğu bu çalışmada %40 FiO₂ grubuna 105, %30 FiO₂ grubuna 100 bebek dahil edilmiştir. Her iki grupta solunum desteği sürelerinin, ek doz surfaktan ihtiyaçlarının, hava kaçağı ve BPD sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir. FiO₂ %40 grubunda morbidite sıklığı artmadan daha az surfaktan tedavisi uygulandığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)⁹⁰.

6.3.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Surfaktan uygulaması kararında daha düşük oksijen eşik değerlerinin seçilmesinin solunumsal morbiditeler açısından daha uygun olduğuna ait veriler indirekt gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. Farklı oksijen eşik düzeylerinin karşılaştırıldığı ve güncel RDS yönetim şekillerinin kullanıldığı (hedef saturasyon, ince kateter surfaktan uygulamaları, NIPPV, AUS vs.) RKÇ yok denecek kadar azdır. %40 ve %30 eşik oksijen düzeylerinin karşılaştırıldığı en güncel RKÇ'de 26-32 hafta aralığında %40 oksijen düzeyinin BPD, hava kaçakları, solunum desteği süresi gibi morbiditeleri artırmadığı ve surfaktan tedavisi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir⁹⁰. Bu nedenle %40 oksijen düzeyinin özellikle NIV ve ince kateter surfaktan uygulamaları konusunda deneyimli ekibin bulunduğu ünitelerde maliyet-etkin bir seçenek olduğu düşünülmüştür. Surfaktan tedavisi uygularken sadece FiO₂ ihtiyacı değil, solunum desteğinin düzeyi ile ilgili parametreler (PEEP/MAP), AUS ve klinik skorlar ile birlikte değerlendirilmesi daha uygun olacaktır ve bu parametrelerin kombine olarak kullanıldığı çalışmalara halen ihtiyaç vardır. RKÇ'lerin çok büyük kısmında <26 hafta bebekler dahil edilmemiştir; gözlemsel çalışmalardaki sayıları da görece olarak azdır. Bu nedenle bu veriler bu preterm bebek grubu için genellenemez. Gebelik yaşı <26 hafta olan bebeklerde surfaktan tedavisinin erken uygulanabilmesi ve erken surfaktan tedavisinin hava kaçağı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi riskleri azaltma olasılığı nedeniyle %30 eşik oksijen düzeyi tercih edilebilir. Bu hasta grubunda surfaktan tedavisi uygulamaları için RDS'de solunum desteği ve surfaktan tedavisi algoritmasının takip edilmesi önerilir (Şekil 1).

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Noninvaziv solunum desteği altında stabilize olan ≥26 hafta RDS'li preterm bebeklerde surfaktan tedavisi için eşik FiO₂ değeri ≥%40 olarak seçilebilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- <26 hafta RDS'li preterm bebeklerde surfaktan tedavisi için eşik FiO₂ değeri ≥%30 olarak seçilebilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

6.4. Sürfaktan Tedavi Kararında Akciğer Ultrasonografisi

PICO-6: RDS'li preterm bebeklerde AUS, tanının konması ve surfaktan tedavisi kararının verilmesinde akciğer grafisinden daha üstün müdür?

6.4.1. Giriş

Geleneksel olarak RDS'nin radyolojik tanısında direkt grafi kullanılagelmiştir. Günümüzde AU, radyasyon maruziyetinin olmaması, yatak başı uygulanması ve kolaylıkla tekrarlanabilmesi nedeniyle RDS tanısında, surfaktan tedavisi kararının verilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde etkili bir şekilde ve giderek yaygınlaşarak kullanılmaktadır⁵. Güncel çalışmalar yenidoğan döneminde AU tekniğinin ve skrolama sistemlerinin standardizasyonu; skrolama sistemlerinin tanı ve tedaviyi yönlendirmekteki etkinliğinin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır⁵.

6.4.2. Kanıtların Özeti

Brat ve arkadaşları 2015 yılında RDS'li yenidoğanlarda ekzojen surfaktan tedavisi ihtiyacının belirlenmesinde AUS'ların öngörücü değerini değerlendirmek için ilk büyük çalışmayı gerçekleştirmiş ve klinik bulgular henüz belirlenmeden surfaktan ihtiyacı olan bebeğin ultrasonografi skorları ile erkenden belirlenebileceğini göstermişlerdir⁹¹. Bu çalışmada kullanılan skrolama sistemi günümüzde yenidoğan akciğer ultrasonografisinde en yaygın ve etkili olarak kullanılan skrolama sistemidir. Perri ve arkadaşları, RDS'li yenidoğanlarda surfaktan tedavi kararı vermede AU ile direkt grafi bulgularını karşılaştırmış ve ultrasonografisinin daha etkili bir yöntem olduğunu göstermişlerdir⁹². Avrupa Pediatrik ve Neonatal Yoğun Bakım Derneği (ESPNIC), 2020 yılında yayınlanan kılavuzunda AU'nun, önemli bir araç olarak solunum güçlüğü çeken kritik durumdaki bebeklerin klinik değerlendirilmesinde kullanılmasını önermektedir⁹³. Bu kılavuzda RDS'nin ayırıcı tanısında kullanılması öneri olarak yer almaktadır⁹³. Güncel (2025) Avrupa RDS ve surfaktan tedavisi uzlaş kılavuzunda tanıda ve surfaktan tedavisi kararı vermeden önce AU bulgularının kullanılabileceği belirtilmektedir⁶⁷. Çok merkezli RKÇ olan LUNG çalışmasının sonuçlarına göre ultrasonografi surfaktan tedavisi kararının daha erken verilmesine neden olmaktadır⁹⁴. 2023 yılında yayınlanmış olan bir meta-analizin sonucuna göre ultrasonografinin RDS tanısı koymada tanısal olarak duyarlılığı 0,86 (%95 CI 0,81-0,90) özgüllüğü ise 0,82 (%95 CI 0,71-0,90) olarak bulunmuştur (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**); surfaktan tedavisi kararı vermede etkili bir araç olduğu ve skrolama için >5 eşik değerinin duyarlılığı 0,94 (%95 CI 0,85-0,97) özgüllüğü ise 0,79 (%95 CI 0,31-0,97) olarak belirtilmiştir (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**)⁹⁵. Güncel bir RKÇ'de AUS ile RDS tanısı ve tedavisi yönlendirilen <32 hafta preterm bebeklerde konvansiyonel yöntemler ile kıyaslandığında İMV ihtiyacında azalma, İMV süresinde kısalma, daha erken surfaktan tedavisi ve daha az radyasyon maruziyeti olduğu gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi:DÜŞÜK**)⁹⁶. 2025 yılında yayınlanmış olan bir uzman uzlaş kılavuzunda ise RDS tanısında AUS'un sensitivitesi %92–99 ve spesifisitesi %95–99 olarak belirtilmiştir⁹⁷.

6.4.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Akciğer ultrasonunun uygulayıcıya bağımlı bir yöntem olması, doğru değerlendirme ve yorumlama için özel bir eğitim ve deneyim gerektirmesi önemli bir kısıtlılıktır. Özel eğitimli ve deneyimli personele ve halihazırda uygun ultrason cihazlarına erişimin olmadığı ünitelerin olması, yaygın olarak kullanılmasını ve standart öneri olarak sunulmasını engellemektedir. Uygun personel ve cihaz varlığında akciğer ultrasonunun RDS tanısında kullanılması güvenilir olarak görünmekle birlikte, surfaktan tedavisi kararında tek başına kullanıldığında surfaktan kullanma oranları ve maliyeti artırma ile ilgili endişeler söz konusudur. Sürfaktan tedavisi kararı verirken klinik bulguların ve ek oksijen ihtiyacının da göz önünde bulundurulması faydalıdır. Sürfaktan kararı vermede AUS ile birlikte SpO₂/FiO₂ değerinin kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada, AUS'un ≥9 değerlerinin en yüksek tanısal performansa sahip olduğu, ancak AUS ve SpO₂/FiO₂ değerlerinin gestasyonel yaşa bağımlı performans gösterdikleri belirtilmiştir⁹⁸. Farklı ventilasyon yöntemleri ile ventile edilen hastalarda surfaktan ihtiyacının belirlenmesi ile ilgili olarak yapılan

güncel çok merkezli bir çalışmada, CPAP altında stabilize olan bebeklerde AUS ≥ 8 olması surfaktan tedavisi için optimal eşik olarak belirlenmiştir, duyarlılığı 0,81 (0,71–0,92), özgüllüğü 0,72 (0,60–0,83) (**Kanıt kalitesi: ORTA**)⁹⁹. Capasso ve arkadaşları tarafından 700'den fazla preterm bebeği içeren randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerin derlendiği analizde, AU'nun yetersiz akciğer aerasyonunu ve surfaktan gereksinimini saptamadaki duyarlılığı %86 olarak bulunmuştur ve surfaktan gereksiniminin yalnızca FiO₂ %30 eşiğine göre değerlendirilmesine kıyasla daha üstün görünmektedir¹⁰⁰.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Deneyimli personel ve uygun cihazların varlığında akciğer ultrasonunun RDS tanısında ve surfaktan tedavisi kararının verilmesinde kullanılması önerilebilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Noninvaziv solunum desteği altında stabil olan RDS'li preterm bebeklerde surfaktan ihtiyacının belirlenmesinde AUS'un ≥ 8 olması kullanılabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

6.5. İnce Kateter ile Surfactan Uygulamaları

PICO-7: RDS'li preterm bebeklerde ince kateter ile surfaktan uygulamaları (LISA/MIST), entübasyon-surfaktan-ekstübasyon (INSURE) veya mekanik ventilasyona göre neonatal morbiditeleri azaltır mı?

6.5.1. Giriş

Surfactan tedavisi steril koşullarda seçilmiş preparatın uygun şekilde hazırlanmasından sonra, tedavinin komplikasyonlarını yönetebilecek, entübasyon ve mekanik ventilasyon konusunda deneyimli ekipler tarafından uygulanmalıdır. Surfactan tedavisi geleneksel olarak endotrakeal entübasyon ile trakeada uygun derinliğe yerleştirilmiş tüp içerisinden uygulanır ve hasta klinisyen kararına göre mekanik ventilasyonda izlenmeye devam edilir. Çok preterm bebeklerin bile birçoğunun İMV'ye ihtiyaç duymamaları ve NIV ile stabilize olmaları nedeniyle surfaktan uygulaması için INSURE tekniği 2000'li yılların başından itibaren standart bir teknik olarak tüm dünyada uygulanagelmıştır^{6,101}. INSURE tekniğinin geleneksel yöntemle göre hava kaçakları, BPD ve mortalite riskini azalttığı bilinmektedir⁷³. Günümüzde endotrakeal tüp ile entübasyon ve kısa süreli olsa da PBV'nin istenmeyen etkilerinden korunmak üzere daha az invaziv surfaktan uygulama yöntemleri olan LISA/MIST gibi teknikler geliştirilmiştir^{6,101}. LISA/MIST uygulamalarında hastanın NIV desteğine ara verilmeksizin, laringoskopi yardımıyla ince bir kateter trakeada uygun derinliğe yerleştirilerek surfaktan uygulaması yapılmaktadır. Bu yöntemler ince kateter surfaktan uygulamaları olarak da tanımlanmaktadır¹⁰². İnce kateter surfaktan uygulamalarında laringoskopi ihtiyacının devam etmesi, trakeanın kateterizasyonu söz konusu olduğundan, bunlardan kaçınmak üzere LMA ile surfaktan uygulama teknikleri ve surfaktanın nebulizasyon ile uygulanmasını içeren noninvaziv teknikler üzerine çalışmalar devam etmektedir.

6.5.2. Kanıtların Özeti

Abdel-Latif ve arkadaşlarının (2021) yayınlamış oldukları 14 RKÇ'yi içeren Cochrane meta-analizinde ince kateter ile surfaktan tedavisi uygulamalarının, endotrakeal entübasyon ile surfaktan uygulama yöntemlerine göre BPD veya ölüm (RR= 0,59; %95 CI 0,48-0,73), ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı (RR=0,63; %95 CI 0,54-0,74; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve majör komplikasyonların sıklığında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰². Uluslararası çok merkezli minimal invaziv surfaktan tedavisinin sadece CPAP uygulamasına kıyasla BPD gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü OPTIMIST-A çalışmasında MIST uygulamasının BPD sıklığını azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK**)¹⁰³. Avrupa RDS ve surfaktan tedavisi uzlaşi kılavuzu 2025 güncellemesinde CPAP ile stabilize hastalarda surfaktan uygulama yöntemi olarak LISA'nın tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir⁶⁷. Son

5 yıl içerisinde ince kateter surfaktan uygulama tekniklerini farklı surfaktan uygulama yöntemleri ile karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma, meta-analiz ve derlemeler yayınlanmıştır^{70,104-107}. İnce kateter surfaktan uygulamaları RDS'yi tedavi etmede INSURE yöntemi kadar etkilidir ve tüm çalışmalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını diğer yöntemlere göre azaltmaktadır (**Kanıt kalitesi: ORTA-YÜKSEK**)¹⁰²⁻¹⁰⁷. Düşük ve orta gelirli ülkelerde surfaktan tedavisi uygulamalarının değerlendirildiği 52 RKÇ, 50 gözlemsel çalışma ve 11 derlemenin dahil edildiği güncel bir analizde ince kateter surfaktan uygulama yöntemlerinin INSURE tekniğine kıyasla İMV ihtiyacını azalttığı (RD= 0,10, %95 CI 0,04-0,17; p= 0,001), BPD sıklığında (RD= 0,04, %95 CI 0,00-0,08; p= 0,05) sınırda bir azalma olduğu ve mortalite (RD= 0,01, %95 CI -0,02 ila 0,04; p= 0,5) üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)⁷¹.

6.5.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

İnce kateter surfaktan uygulamaları ile giderek artan sayıda çalışmalara rağmen, çalışmalarda farklı özelliklerde kateter kullanılması, surfaktan tedavisi için kriterlerin farklı olması, surfaktan tiplerinin farklı olması, analjezi ve sedasyon tekniklerinin tartışmalı olması nedeniyle elde edilen verilerin standardizasyonu güçleşmektedir. İnce kateter surfaktan uygulama yöntemlerini surfaktan tedavisi için standart olarak belirlemiş ünitelerde uygulama protokollerinin oluşturulması ve personelin bu protokole uyum konusunda eğitilmesi gerekmektedir. İnce kateter surfaktan uygulamaları laringoskopi gerektirdiği için ağrı yönetiminde kullanılacak yöntem konusu halen tartışmalıdır. LISA/MIST çalışmalarında kullanılan analjezik, sedatif, anestezi ajanların derlendiği güncel bir meta-analizde bu ilaçların bebeklerde desatürasyon ve apne sıklığını artırarak NIV başarısını azaltabileceği gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹⁰⁸. Bu uygulamalar sırasında kundaklama, sukroz/dekstroz uygulamaları gibi nonfarmakolojik ağrı kontrol yöntemlerinin kullanılması desteklenmelidir¹⁰⁹. İnce kateter surfaktan uygulama yöntemlerinin LMA ile surfaktan tedavisi veya nebulizasyon ile uygulamalarını karşılaştıran henüz az sayıda çalışma mevcuttur¹¹⁰. Güncel bir Cochrane meta-analizinde LMA ile surfaktan tedavisi, endotrakeal tüp ile surfaktan, INSURE ve surfaktan uygulanmayan gruplar ile kıyaslandığında, <36 hafta bebeklerde mekanik ventilasyona ihtiyacı azalmaktadır, ancak diğer neonatal morbiditeler ve mortalite üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir. <32 hafta <1500 g bebeklerde LMA ile surfaktan uygulamasının uygun ve yararlı olduğuna dair yeterince kanıt yoktur¹¹⁰.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Noninvaziv ventilasyon ile stabil olan ve surfaktan tedavisine ihtiyaç duyan preterm bebeklerde uygulama yöntemi olarak ince kateter surfaktan uygulama yöntemleri olan LISA/MIST tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

7. OKSİJEN VE SOLUNUM DESTEĞİ

Respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklere uygulanan surfaktan kadar oksijen ve solunum destekleri de temel tedavi bileşenlerindendir. RDS'li preterm bebeklerde solunum desteği ve surfaktan tedavisi karar algoritması bu konudaki pratik önerileri içermektedir (Şekil 1).

7.1. Oksijen Desteği

PICO-8: RDS'li preterm bebeklerde yüksek hedef oksijen satürasyon (SpO₂) aralığı (%91-95), düşük hedef oksijen satürasyon aralığına (%85-89) göre 18-24. ayda majör morbidite ve mortalite sıklığını nasıl etkiler?

7.1.1. Giriş

Preterm bebeklerde yüksek hedef veya düşük hedef SpO₂'lerin potansiyel faydaları ve zararları söz konusu olduğundan RDS'li preterm bebeklerde en uygun SpO₂ aralıklarını belirlemek önemlidir.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde (ADDA) yapılan NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis) çalışması hedef SpO₂'nin %90-94 aralığında olmasını önermektedir¹¹¹. Bu meta-analiz aynı amaçla farklı ülkelerde yapılmış 5 ayrı çalışmanın (SUPP0RT⁵², BOOST II Avustralya¹¹², BOOST II Yeni Zelanda¹¹², BOOST II Birleşik Krallık¹¹² ve COT¹¹³ Kanada) bireysel katılımcı verilerini içermektedir. Düşük ve yüksek SpO₂ hedefli gruplar arasında primer sonuç olan ölüm veya engellilik açısından bir fark bulunamamıştır. Ancak sekonder sonuçlar açısından bakıldığında, yüksek hedef SpO₂ (%91-95) grubunda mortalite ve NEK sıklığının azaldığı, fakat ROP riskinin arttığı görülmüştür.

7.1.2. Kanıtların Özeti

RDS'li preterm bebeklerde yüksek hedef SpO₂ aralığının (%91-95) düşük hedef SpO₂ aralığına (%85-89) göre morbidite ve mortalite sıklığını ele alan Cochrane meta-analizi NeOProM meta-analizindeki çalışmaları içermektedir¹¹⁴. Yüksek ve düşük hedef oksijen satürasyon grupları arasında ölüm veya majör engellilik bakımından herhangi bir farklılık saptanamamıştır (RR= 1,04; %95 CI 0,98-1,10; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**). Yüksek hedef oksijen satürasyon grubuna göre, düşük hedef oksijen satürasyon grubunda 18-24 düzeltilmiş ayda daha fazla ölüm (RR= 1,16; %95 CI 1,03-1,31; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) ve daha fazla NEK (RR= 1,24; %95 CI 1,05-1,47; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) görülmüştür. Düşük hedef SpO₂ grubunda tedavi gerektiren ROP daha az sıklıkta görülmüştür (RR= 0,72; %95 CI 0,61-0,85; **Kanıt kalitesi: ORTA**)¹¹⁴.

Kanada Neonatal Ağrı araştırma grubunun yaptığı ulusal, retrospektif kohort bir çalışmada, 29 hafta altı preterm bebeklerde orta hedef SpO₂ grubunda (%88-93) yüksek hedef SpO₂ grubuna (%90-95) göre morbiditesiz yaşam oranı daha yüksek bulunmuştur (aOR= 1,59; %95 CI 1,04-2,45; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹¹⁵. Gruplar arasında mortalite, NEK, tedavi gerektiren ROP ve beyin hasarı açısından bir farklılık bulunamamıştır. Bu çalışmalar aşırı preterm bebeklerde yapılmıştır. Mikropretermler için optimal oksijen satürasyon hedefinin ne olduğu net bilinmemektedir¹¹⁵. Ancak Cochrane meta-analizinde 26 hafta altı preterm bebeklerle 26 hafta ve üzeri bebekler arasında düzeltilmiş yaş 18-24 ayda majör morbidite ve mortalite sıklığı bakımından bir fark saptanamamıştır (RR= 1,17; %95 CI 0,86-1,60; **Kanıt kalitesi: ORTA**)¹¹⁴.

7.1.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Güncel veriler RDS'li preterm bebeklerde yüksek hedef SpO₂'lerin (%90-94) daha uygun bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir. Alarm sınırları için veri sınırlıdır, ancak alt alarm %89, üst alarm %95 ayarlandığında dalgalanmaları azaltıp hipoksemi ve hiperoksiyi önleyebilir. Ancak, Kanada Neonatal Network Araştırma Grubu'nun çalışma sonuçları dikkat çekicidir¹¹⁵. Orta hedef SpO₂ grubunda (%88-93) yüksek hedef SpO₂ (%90-95) grubuna göre morbiditesiz yaşam oranı daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada yüksek hedef SpO₂'nin mortaliteyi ve NEK'i azaltmadığı, aksine BPD ve hastanede yatış süresini artırabileceği gözlenmiştir.

İdeal fizyolojik hedef SpO₂ muhtemelen bebeğin gestasyonel haftasına, altta yatan hastalığına ve kronolojik yaş vb. faktörlere bağlı olarak dinamik değişkenlik gösterir.

Respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklerde hedef SpO₂'ler yanında aralıklı oksijen dalgalanmalarının (hipoksi-hiperoksi) önlenmesi de çok önem taşır. Prematüre bebekleri hedef SpO₂ aralığında tutmayı kolaylaştırmak için otomatik servo-kontrollü oksijen sunum devreleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu sistemlerle daha uzun süre hedef SpO₂'lerinin sağlanabildiğini, hipoksi ve hiperoksi sürelerinin daha az olduğunu göstermiştir^{116,117}. Ancak bu sistemlerin ölüm, ROP ve nörogelişim üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri henüz belli değildir.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Respiratuvar distres sendromlu aşırı preterm bebeklerde (<28 hafta), hedef SpO₂ değerinin %90-94 olacak şekilde ayarlanması önerilir. Bu yaklaşım, daha düşük SpO₂ hedeflerine kıyasla mortalite ve NEK riskini azaltır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

7.2. Non-invaziv Solunum Desteği

PICO-9: RDS'li preterm bebeklerde başlangıç solunum desteği olarak NIPPV kullanımı, NCPAP kullanımına göre entübasyon ihtiyacını ve solunum yetmezliği sıklığını azaltmada üstün müdür?

7.2.1. Giriş

Respiratuvar distres sendromlu veya RDS riskli preterm bebeklerde başlangıç solunum desteğinde NCPAP ve NIPPV'nin yarar ve risklerini karşılaştıran Cochrane meta-analizinde; NCPAP'a kıyasla NIPPV solunum yetmezliğini (RR= 0,65; %95 CI 0,54-0,78; **Kanıt kalitesi: ORTA**), mekanik ventilasyon ihtiyacını (RR= 0,67; %95 CI 0,56-0,81; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve BPD riskini azaltmıştır (RR= 0,70; %95 CI 0,52-0,92; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**), fakat mortalite (RR= 0,82; %95 CI 0,62-1,10; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**), pnömotoraks (RR= 0,92; %95 CI 0,60-1,41; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve ağır İVK (RR= 0,98; %95 CI 0,53-1,79; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) sıklığı farklılık göstermemiştir. NIPPV'nin senkronize veya non-senkronize olması BPD (senkronize IPPV ile BPD sıklığı azalırken non-senkronize IPPV ile BPD sıklığı değişmemiştir) dışında diğer primer veya sekonder sonuçlarda bir farklılık göstermemiştir¹²⁰.

Zeng ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladıkları bir diğer meta-analizde benzer şekilde RDS'li preterm bebeklerde NCPAP'a kıyasla NIPPV'nin invaziv ventilasyon ihtiyacını (RR= 0,53; %95 CI 0,43-0,64; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve BPD (RR= 0,48; %95 CI 0,29-0,79; **Kanıt kalitesi: ORTA**) insidansını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir¹²¹.

Preterm bebeklerde başlangıç tedavisinde yedi farklı NIV desteğinin (NCPAP, NIPPV, BiPAP, HHHFNC, NHFOV, NIV-NAVA ve High-CPAP) yarar ve zararlarını araştıran ağ meta-analizi, NIPPV ve NHFOV'nin NCPAP ve HHHFNC'ye kıyasla tedavi başarısızlığını veya invaziv ventilasyonu azalttığını, fakat orta-ağır BPD sıklığını değiştirmediğini göstermiştir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ÇOK DÜŞÜK**)⁶⁰. Bu çalışmalarda mikropretermier ayrı bir subgrup olarak incelenmemiştir.

7.2.2. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklerde başlangıç solunum desteği olarak uygulanan NIPPV, NCPAP'a göre solunum yetmezliğini, invaziv ventilasyon ihtiyacını ve BPD'yi azaltıyor gibi görünmektedir. Kanıtların kalitesi orta düzeyde olup, çalışmaya alınan bebeklerin büyük çoğunluğunun gestasyonel haftası 28-32 haftalar arasındadır. Dolayısıyla bu sonuçlar ADDA bebeklere ve mikropretermilere uygulanamaz. Yine bu çalışmalarda kullanılan CPAP seviyeleri 5-6 cmH₂O olup bugün daha yüksek CPAP seviyelerini kullanma eğilimi mevcuttur.

Diğer bir sorun da NCPAP ve NIPPV'de uygulanan MAP basınçlarının birbirinden çok farklı olmasıdır. NCPAP uygulamasında NIPPV'de olduğu gibi çok yüksek basınçların kullanılması ve yüksek basınçlara bağlı olarak sonuçların nasıl etkileneceği henüz iyi çalışılmamış bir konudur. Senkronize NIPPV BPD'yi azaltıyor gibi görünüyorsa da senkronize ve non-senkronize NIPPV'nin sonuçları nasıl etkelediği çok net değildir.

Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde başlangıç solunum destek tedavilerinde NCPAP ve NIPPV dışındaki diğer NIV yöntemleri de son yıllarda popülerite kazanmaktadır. Yapılan çalışmalar NHFOV'nin NCPAP'a göre entübasyon ihtiyacını azalttığını fakat NIPPV'ye göre farklılık göstermediğini ortaya koymuştur¹²²⁻¹²⁴.

Respiratuvar distres sendromunda primer solunum desteği olarak HHHFNC kullanılması NCPAP ve NIPPV'ye göre ölüm veya BPD'de bir farklılığa yol açmaz, ancak NCPAP'a göre tedavi başarısızlığı daha fazladır¹²⁵. Özellikle 28 hafta altı bebeklerde RDS'nin primer solunum desteği yöntemi olarak öncelikle tercih edilmemelidir.

NIV-NAVA ümit verici bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, şu ana kadar yapılan çalışmalarda diğer NIV yöntemlerine göre net bir klinik üstünlüğü gösterilememiştir¹²⁶⁻¹²⁸.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Respiratuvar distres sendromlu preterm bebeklerin başlangıç tedavisinde non-invaziv solunum desteği olarak NIPPV, NCPAP'a tercih edilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

7.3. İnvaziv Solunum Desteği

PICO-10: İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren RDS'li preterm bebeklerde volüm hedefli ventilasyon basınç limitli senkronize modlara göre akciğer hasarını azaltır mı?

7.3.1. Giriş

RDS'li prematüre bebeklerin solunum desteğinde ilk yaklaşım NIV ise de, aşırı prematüre bebeklerin %80'inde İMV'ye ihtiyaç duyulur. İMV'de primer amaç bozulmuş akciğer fonksiyonlarını ve kan gazlarını düzeltmek ve solunum iş yükünü azaltmaktır¹²⁹. NIV tedavisine rağmen, respiratuvar asidoz (arteriyel pH <7,25 ve PaCO₂ >60-65 mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi (PaO₂ <50 mmHg) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir.

Mekanik ventilasyon tedavisi sırasında bir yandan VILI, bir yandan da hastanın kendisinin yaptığı akciğer hasarı (P-SILI) söz konusudur. Bu nedenle İMV'de akciğer ve diyafragma koruyucu yaklaşım seçilmeli ve en kısa sürede ekstübasyon sağlanmalıdır.

Konvansiyonel mekanik ventilasyonda en sık olarak basınç limitli senkronize modlar [SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), AC (Assist-Control Ventilation) ve PSV (Pressure Support Ventilation)] ve volüm hedefli ventilasyon modları [AC+ Volume Guarantee (VG), SIMV+VG, PSV+VG] kullanılmaktadır. Volüm hedefli ventilasyonda tidal volüm hekim tarafından belirlenir ve bu tidal volüme ulaşmak için gerekli PIP ventilatör tarafından belirlenir¹³⁰.

7.3.2. Kanıtların Özeti

Yenidoğanlarda volüm hedefli ventilasyonla (VHV) basınç limitli ventilasyonu (PLV) karşılaştıran Cochrane meta-analizi; PLV yerine VHV kullanıldığında ölüm veya BPD (RR= 0,73; %95 CI 0,59-0,89; **Kanıt kalitesi: ORTA**), BPD

(RR= 0,68; %95 CI 0,53-0,87; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**), pnömotoraks (RR= 0,52; %95 CI 0,31-0,87; **Kanıt kalitesi: ORTA**), ciddi kranial ultrason patolojileri (İVK evre 3/4 veya periventriküler lökomalazi (PVL), veya her ikisi birden; RR= 0,47; %95 CI 0,27-0,80; **Kanıt kalitesi: ORTA**), mekanik ventilasyon süresi (MD -1,35 gün, %95 CI -1,83 gün ile -0,86 gün; **Kanıt kalitesi: ORTA**) ve hipokarbinin (RR= 0,49; %95 CI 0,33-0,72; **Kanıt kalitesi: ORTA**) daha az olduğunu göstermiştir¹³¹. Subgrup analizinde 1000 gram altı bebeklerde primer ve sekonder sonuçlar açısından bir farklılık saptanmamıştır. Gebelik yaşı 22-25 hafta olan preterm bebeklerde yapılan retrospektif, gözlemsel bir çalışma, VHV alan bebeklerde PLV alan bebeklere göre daha az hipokapni olduğunu (sırasıyla %32 ve %62; p<0.01) ve ilk 24 saatte ekstübasyon başarısının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %30 ve %13; p<0.05). Mortalite, İVK Grade ≥ 3 , BPD sıklığı ve toplam mekanik ventilasyon süresi gibi uzun vadeli sonuçlarda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹³².

Preterm bebeklerde BPD'yi önlemek için yapılan girişimleri inceleyen sistematik derleme ve meta-analiz çalışması VHV'nin, PLV'ye kıyasla 36. haftada BPD veya mortalite riskini anlamlı olarak azalttığını (RR= 0,73; %95 CI 0,59-0,89; **Kanıt kalitesi: YÜKSEK**) göstermiştir¹³³.

Respiratuvar distres sendromlu prematüre bebeklerde ventilasyon stratejilerini inceleyen network meta-analizi 22 ventilasyon stratejisi içerisinde RDS'de mortaliteyi azaltan en başarılı ventilasyon stratejisinin VHV modu olduğunu göstermiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹³⁴.

7.3.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Güncel kanıtlar invaziv solunum desteği gereksinimi olan RDS'li preterm bebeklerde primer mod olarak VHV ile başlanması gerektiğini göstermektedir. Senkronize modlar arasında en az solunum iş yükü olan mod AC+VG modudur¹³⁵. Preterm bebeklerde NAVA ile diğer senkronize modları karşılaştıran meta-analiz çalışması NAVA'nın diğer senkronize modlara kıyasla ölüm veya BPD'yi azaltmadığını ortaya koymuştur¹³⁶.

Mikropretermlerde uygunsuz tetiklemeleri engellemek için doğumhaneden stabilizasyon sağlanana dek SIMV+VG modu daha uygun gibi görünmektedir¹³⁶. Mikropretermlerde stabilizasyon sonrası AC+VG veya HFO-V+VG (veya HFJV: Yüksek Frekanslı Jet Ventilasyon) modlar yeterli kanıt olmamakla birlikte önerilebilir^{137,138}.

Başarılı bir VHV için alveollerin açık olması, optimal tidal volümün seçilmesi, uygun akım hızının ve inspirasyon zamanının belirlenmesi ve tabii ki altta yatan hastalığın fizyopatolojisinin ve preterm bebeklerin yapısal ve fonksiyonel immatüritesinin göz önünde bulundurulması gerekir.

Mekanik ventilatörden ayırma genellikle solunum desteğinin "minimal ventilasyon ayarlarına" ulaşana kadar kademeli olarak azaltılmasıyla sağlanır. Ancak minimal ventilasyon ayarlarının ne olduğu ve bu hedefe nasıl ulaşılabileceği tartışmalıdır. VHV'de artan solunum çabasına yanıt olarak PIP otomatik olarak azalarak ventilatörden ayırma gerçekleşir. Ancak, hedef tidal hacim ortalama fizyolojik değerlerin altına düşürülürse, solunum işi orantısız şekilde artar (VH 4-5 ml/kg'nin altına düşmemeli). Konvansiyonel mekanik ventilasyonda ve HFOV'de MAP 6-8 cmH₂O ve FiO₂ $\leq 0,30$ ise ekstübasyon denenebilir¹³⁹⁻¹⁴¹. Spontan solunum testi fragil bebeklerin klinik durumunu bozabileceğinden ve doğruluk oranı düşük olduğundan kullanılmamalıdır^{142,143}.

Ventilatörden ayırma sürecinde hem hipokapni hem de hiperkapni önlenmelidir. Hipokapni nörolojik sorunlara yol açarken, hiperkapni nörolojik, solunumsal ve gastrointestinal sorunlara ve ROP'a yol açabilir. Yenidoğan bebeklerde optimal PaCO₂ düzeyleri ile ilgili kesin bir uzlaşma olmamasına rağmen genel olarak 37,5-52,5 mmHg değerleri güvenli sınırlar olarak kabul edilmektedir¹⁴⁴. Yapılan çalışmalar permisif hiperkapninin BPD'yi, BPD veya ölümü, İVK'yi, PVL'yi, ROP'u, hidrosefali ve hava kaçağı sendromlarını azaltmadığını, hatta NEK sıklığını artırabileceğini göstermiştir^{145,146}. Mekanik ventilasyon tedavisi alan RDS'li preterm bebeklerde postnatal 7-14 günler arasında permisif hiperkapni (pH>7,20-7,25 iken PaCO₂ 50-75 mmHg) 28. günde ventilatör desteksiz sağkalımı arttırabilir¹⁴⁷.

Ekstübasyon esnasında çok düşük (%83-87) ve çok yüksek (%95-98) SpO₂ değerleri önlenmeli ve optimal SpO₂ değerleri %90-94 olarak korunmalıdır¹¹¹.

Otuz iki haftanın altındaki preterm bebeklere elektif ekstübasyondan 24 saat önce, plansız ekstübasyonda ise mümkünse ekstübasyonu takiben 6 saat içinde yükleme dozu 20 mg/kg ve idame dozu 5 mg/kg/gün olacak şekilde 7 gün kafein verilir¹⁴⁸. Uzamış veya tekrarlayan entübasyon gereken bebeklerde deksametazon verilmesi düşünülebilir (ekstübasyondan 4 saat önce 0,25 mg/kg dozda, 8 saat arayla 3 doz)^{141,148}. Ekstübasyonu takiben bebek NIPPV veya yüksek basınçlı NCPAP'a (9-11 cmH₂O kadar) alınmalıdır^{149,150}.

RDS'li preterm bebeklerde inhale nitrik oksit (iNO) ile ilgili genel uzlaş, pulmoner hipertansiyon veya pulmoner hipoplazi olmadıkça iNO kullanımının zararlı olabileceği şeklinde ise de güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması iNO kullanımının ölüm veya BPD sıklığını azalttığını bildirmiştir¹⁵¹⁻¹⁵³. Ancak bu meta-analizdeki çalışmalar heterojen, kanıt kalitesi düşük ve sadece RDS'li değil, solunum yetmezliği olan vakaları da içermektedir¹⁵³.

İnvaziv mekanik ventilasyon tedavisi altındaki preterm bebeklerde ağrının yol açtığı erken ve geç dönem negatif etkileri önlemek için ağrının izlemi ve gerektiğinde non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır. Ancak mekanik ventilasyon esnasında bebeğin ağrısı olduğuna ait deliller yoksa rutin sedasyon ve analjezi gerekmez¹⁵⁴.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- İnvaziv ventilasyon gereksinimi olan prematürelde, PLV yerine VHV önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA, Öneri gücü: GÜÇLÜ**)

7.4. Yüksek Frekanslı Ventilasyon-Volüm Garanti

PICO-11: RDS'li preterm bebeklerde elektif HFOV+VG kullanımı HFOV ile karşılaştırıldığında BPD sıklığını azaltır mı?

7.4.1. Giriş

Yüksek frekanslı osilatör ventilasyon YYBÜ'de sıklıkla kullanılan ventilasyon modlarından biridir. RDS'li bebeklerde primer tedavi olarak HFOV ve konvansiyonel ventilasyonu karşılaştıran 19 RKÇ'nin Cochrane meta-analizi, HFOV alan bebeklerde az da olsa istatistiksel olarak BPD sıklığında ve mortalite veya BPD birleşik sonucunda anlamlı azalma ve pulmoner hava kaçağında bir artış tespit etmiştir¹⁵⁵. Aynı çalışmaların bireysel hasta verileri ile meta-analizini yapan bir başka sistematik incelemede ise HFOV'nin, konvansiyonel mekanik ventilasyon (CMV) ile karşılaştırıldığında mortalite oranını, BPD sıklığını veya diğer önemli komorbiditeleri azaltmadığını, ancak patent duktus arteriyozus (PDA) için cerrahi girişim ihtiyacını azalttığını göstermiştir¹⁵⁶.

Güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, surfaktan tedavisi almış preterm bebeklerde elektif HFOV ve CMV'nin BPD veya ölüm üzerine etkileri değerlendirilmiştir. CMV ile karşılaştırıldığında, elektif HFOV, daha az BPD veya ölüm, daha az BPD ve daha az ≥ 2 evre ROP ile ilişkili bulunmuştur. İki grup arasında mortalite, şiddetli İVK, PVL, hava kaçağı ve NEK insidanslarında farklılık bulunmamıştır¹⁵⁷.

Prematüre bebeklerde HFOV+VG solunum yetmezliği tedavisinde umut vaat eden bir ventilasyon modalitesidir. Yapılan klinik çalışmalar, HFOV+VG'nin geleneksel HFOV'ye göre daha stabil bir ventilasyon sağladığını ve CO₂ kontrolünü daha etkin bir şekilde gerçekleştirdiğini göstermektedir¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

7.4.2. Kanıtların Özeti

HFOV+VG'nin etkinlik ve güvenliğini HFOV ile karşılaştıran sistemik inceleme, HFOV+VG ile ventile edilen preterm bebeklerde HFOV ile ventile edilen bebeklere göre BPD'siz yaşam oranının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (OR=3,15, %95 CI 1,66-5,98; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**). İki solunum stratejisi arasında BPD sıklığı açısından bir farklılık saptanmamıştır¹⁶¹.

HFOV+VG ve HFOV'yu karşılaştıran diğer bir sistematik incelemede ise HFOV'ye kıyasla HFOV+VG'nin preterm bebeklerde tidal volüm değişkenliğini, hipokarbi ve hiperkarbi insidansını azaltabileceğini göstermektedir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹⁶².

Bir başka derlemede yine benzer şekilde RDS'li preterm bebeklerde HFOV+VG'nin HFOV'ye kıyasla oksijenizasyonu ve ventilasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹⁶³.

Mikropretermlerde bu konuyu değerlendirebilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

7.4.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

HFOV+VG uygulaması sırasında en önemli hususlardan birisi de akciğerlerin optimal havalandırmasının sağlanması ve optimal VH_{hf} değerinin belirlenmesidir^{158,164-166}. Yapılan çalışmalar HFOV+VG stratejisinin HFOV'ye göre daha stabil ventilasyon ve oksijenizasyon sağlayabileceğini destekliyorsa da çalışmaların çoğunun gözlemsel olması, heterojen olması ve yeterli sayıda vakayı içermiyor olması nedeniyle bu öneri koşullu bir öneri olarak düşünülebilir. Ayrıca, HFOV+VG stratejisinin HFOV'ye göre BPD, mortalite ve nörolojik sonuçları açısından üstünlüğü belirsizdir.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- HFOV gerektiren RDS'li preterm bebeklerde, ünite deneyimi mevcutsa HFOV+VG tidal volüm ve $PaCO_2$ dalgalanmalarını azaltmak amacıyla düşünülebilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).

7.5. Ekstübasyon Sonrası Non-İnvaziv Solunum Desteği

PICO-12: Ekstübe edilen RDS'li preterm bebeklerde NIPPV, NCPAP'a göre post-ekstübasyon başarısızlığını önlemede ve BPD sıklığını azaltmada daha etkili bir yöntem midir?

7.5.1. Giriş

RDS'li preterm bebeklerde akciğer hasarını önleyebilmek için mekanik ventilasyonu en kısa sürede sonlandırmak ve daha az invaziv solunum yöntemleriyle desteklemek gerekir. Yapılan çalışmalar ekstübe edilen preterm bebeklerde NCPAP'ın ekstübasyon başarısızlığını etkili bir şekilde önlediğini göstermiştir¹⁶⁷. Ekstübasyon sonrası kullanılan NIV yöntemleri NCPAP, NIPPV, NSIPPV, BiPAP, HHHFNC, NHFOV ve NIV-NAVA'dır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları NCPAP ve NIPPV olduğundan, öncelikle bu iki yöntemin kısa dönem ve uzun dönem yarar ve zararlarını inceleyen yayınları gözden geçirmek gerekir.

7.5.2. Kanıtların Özeti

Ekstübasyon sonrası preterm bebeklerde NIPPV ile NCPAP'ı karşılaştıran Cochrane meta-analizi, NCPAP'a kıyasla NIPPV'nin ekstübasyon sonrası solunum yetmezliğini azalttığını (RR= 0,75; %95 CI 0,67-0,84; **Kanıt kalitesi: ORTA**), endotrakeal entübasyonu azalttığını (RR= 0,78; %95 CI 0,70-0,87; **Kanıt kalitesi: ORTA**), ve pulmoner hava kaçaklarını azaltabileceğini (RR= 0,57; %95 CI 0,37-0,87; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) göstermiştir. Gastrointestinal perforasyon, NEK, BPD ve taburculuk öncesi mortalitede bir farklılık saptanmamıştır¹⁶⁷. Ancak bu çalışmalarda NCPAP basıncı genellikle 8 cmH₂O'dan az olduğundan ve NIPPV'de daha yüksek MAP değerleri kullanılmış olduğundan bu iki mod arasındaki farklılığın NIPPV'nin etki mekanizmasından mı yoksa daha yüksek basınçların kullanılmasından mı kaynaklandığı açık değildir. Kanada'dan yapılan çok merkezli pragmatik, non-inferiority çalışmasında ekstübe edilen 29 hafta altında preterm bebeklerin bir grubuna NCPAP >8 cmH₂O, diğer gruba NIPPV uygulanmıştır¹⁶⁸. Başlangıç modunun başarısız olması açısından karşılaştırılınca, başlangıçta NCPAP tedavisinin NIPPV'ye göre 72 saat (sırasıyla %33 ve %26,3; aRD= 0,07; %95 CI 0,03-0,12; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve 7 gün içinde (%40,7'e % 35,8; aRD= 0,09; %95 CI 0,05-0,13; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) non-inferior olmadığı, yani daha yüksek başarısızlık oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Ancak, yeniden entübasyon açısından değerlendirildiğinde NCPAP 72 saat içinde NIPPV'ye non-inferior veya eşdeğer (%13,2 ve %16,1; aRD= -0,01; %95 CI -0,05-0,02; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve 7 gün içinde ise eşdeğer hatta üstün (%16,4 ve %22,8; aRD= -0,04; %95 CI -0,07 ila 0,001; **Kanıt kalitesi: ORTA**) bulunmuştur¹⁶⁸.

Preterm bebeklerin ekstübasyon sonrası süreçte NHFOV, NCPAP ve NIPPV yöntemlerinin etkinliğini karşılaştıran bir diğer RKÇ, İMV süresinin NIPPV'de (ortalama fark 1,2 gün; %95 CI 0,01-2,3 gün; p= 0,04) ve NCPAP'ta (ortalama fark 1,5 gün; %95 CI 0,3-2,7 gün; p= 0,01) NHFOV'ye göre daha uzun olduğunu göstermiştir. NIPPV ile NCPAP grupları arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Re-entübasyon sıklığı NCPAP grubunda NHFOV grubundan (risk farkı %12,5, %95 CI %7,5-%17,4; p<0,001) ve NIPPV grubundan (risk farkı %8,1, %95 CI %2,9-%13,3; p= 0,003) daha yüksek bulunmuş, NHFOV ve NIPPV grupları arasında bir fark saptanamamıştır (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁶⁹.

Prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası solunum desteğinde kullanılan NIV modlarını (NCPAP, NIPPV, BiPAP, HHHFNC, NHFOV, NIV-NAVA) değerlendiren bir ağ meta analizinde elde edilen bulgular şu şekildedir; NIPPV'de tedavi başarısızlığı NCPAP (nRR= 0,48; %95 CrI 0,36-0,62; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) ve HHHFNC'ye (nRR= 0,39; %95 CrI 0,26-0,57; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) göre belirgin olarak daha düşüktür¹⁷⁰. NHFOV'de tedavi başarısızlığı NCPAP (nRR= 0,39; %95 CrI 0,26-0,58; Kanıt kalitesi: ORTA) ve HHHFNC'ye (nRR= 0,32; %95 CrI 0,19-0,52, **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) göre belirgin düşüktür¹⁷⁰. Endotrakeal ventilasyon NIPPV'de NCPAP'a göre belirgin düşüktür (nRR= 0,51; %95 CrI 0,38-0,65; **Kanıt kalitesi: ORTA**). NHFOV'da endotrakeal ventilasyon NCPAP'a (nRR= 0,38; %95 CrI 0,25-0,57; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**) göre ve HHHFNC'ye (nRR= 0,34; %95 CrI 0,20-0,56; **Kanıt kalitesi: ORTA**) göre belirgin düşüktür. NHFOV'de NCPAP'a göre orta-ağır BPD sıklığı belirgin olarak daha düşüktür (nRR= 0,64; %95 CrI 0,43-0,92; **Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹⁷⁰.

Bu çalışmalarda yer alan bebeklerin büyük bir çoğunluğu 28 haftadan büyük bebekler olduğu için aşırı preterm ve mikropreterm için kanıta dayalı yorum yapmak mümkün değildir.

7.5.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Ekstübe edilen RDS'li preterm bebeklerde NIPPV, NCPAP'a göre ekstübasyon sonrası başarısızlığı önlemede daha etkili bir yöntem gibi görünmektedir. Ancak BPD sıklığını ve mortaliteyi azaltmada bir üstünlüğü söz konusu değildir. Senkronize NIPPV BPD sıklığını azaltıyor gibi görünmektedir. Ancak bu farklılık NIPPV'de yüksek MAP basınçlarından kaynaklanıyor olabilir. İleride NIPPV ve NCPAP'ı karşılaştıran çalışmalarda MAP'ın gruplar arasında eşleştirildiğinden emin olunmalıdır.

Bir başka husus da ekstübe edilen preterm bebeklerde ne kadar süreyle NCPAP uygulanacağıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma stabil preterm bebeklerde NCPAP süresinin 2 hafta uzatılmasının akciğer gelişimini desteklediğini göstermiştir¹⁷¹.

Mikropretermelerde ekstübasyon sonrası dönemde NIPPV ile NCPAP'ı karşılaştıran RKÇ görülmemiştir.

Prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası solunum desteğinde kullanılan diğer NIV modları olarak BiPAP, HHHFNC, NHFOV, NIV-NAVA sayılabilir. Yapılan çalışmalar preterm bebeklerde ekstübasyon sonrası solunum desteğinde HHHFNC ile NCPAP'a göre ekstübasyon başarısızlığının belirgin olarak daha fazla olduğunu göstermiştir¹⁷². NHFOV ise NCPAP ve NIPPV'ye göre ekstübasyon sonrası reintübasyonu azaltırken, NCPAP'a göre kronik akciğer hastalığını da azaltır^{122,173-175}. Preterm bebeklerde ekstübasyon sonrası NIV-NAVA ile NCPAP'ı karşılaştıran iki küçük çalışmayı içeren meta-analiz incelemesinde, NIV-NAVA ile NIPPV arasında reintübasyon ihtiyacı açısından farklılık olmazken, NCPAP'a göre reintübasyon ihtiyacı daha az bulunmuştur¹⁷⁶. NHFOV ve NIV-NAVA gibi yeni NIV yöntemlerinin klinik yararlılığı konusunda yeterli olgu içeren RKÇ'lerin olmaması ve çalışmaların heterojen olması nedeniyle henüz kesin öneriler yapılamaz.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Preterm bebeklerde ekstübasyon sonrası dönemde, ekstübasyon başarısızlığını ve yeniden entübasyonu azaltmak amacıyla NIPPV, NCPAP'a tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA, Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Uygun altyapı ve deneyimi bulunan merkezlerde ekstübasyon sonrası solunum desteğinde NHFOV diğer NIV metodlarına alternatif olabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA, Öneri gücü: KOŞULLU**).

7.6. Ekstübasyon Sonrası NCPAP Seviyeleri

PICO-13: Ekstübe edilen preterm bebeklerde yüksek NCPAP basınçları standart NCPAP basınçlarına göre tedavi başarısızlığını azaltır mı?

7.6.1. Giriş

Ekstübe edilen preterm bebeklerde en sık kullanılan solunum desteği NCPAP olmasına rağmen, en uygun NCPAP basınç değerinin ne olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur. Düşük NCPAP değerleri ekstübasyon başarısızlığına yol açabilir. Yüksek NCPAP değerleri ise alveollerde aşırı gerilmeye, artmış ölü boşluğa ve yüksek pulmoner vasküler dirence yol açabilir. Bu nedenle en uygun NCPAP basınçlarıyla alveolleri açık tutarak FRC'yi idame etmek, akciğer üzerine olan stres ve gerilimi azaltmak, atelektotramayı azaltmak ve solunum iş yükünü azaltmak gerekir.

Doğum odasında aşırı preterm bebeklerde yüksek NCPAP basınçlarının standart NCPAP basınçlarına göre daha iyi oksijenizasyon sağladığı ve herhangi bir yan etkiye yol açmadığı görülmüştür⁵⁵.

7.6.2. Kanıtların Özeti

Buzella ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, 23-30 hafta arası preterm bebeklere ekstübasyon sonrası bir gruba düşük (4-5 cmH₂O), diğer gruba yüksek (7-9 cmH₂O) NCPAP uygulanmış ve ilk 96 saatte ekstübasyon başarısızlığı oranları karşılaştırılmıştır. Ekstübasyon başarısızlığının yüksek NCPAP grubunda anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (%24 ve %33, OR=0,39, CI 0,16-0,96; **Kanıt kalitesi: ORTA**). Bu etki özellikle doğum ağırlığı 500-750 gram olan bebeklerde daha belirgin olarak görülmüştür¹⁷⁷.

Benzer çalışmaları içeren Cochrane meta-analizinde, ekstübasyon sonrası düşük ve orta-yüksek seviyede NCPAP alan preterm bebeklerde morbidite ve mortalite açısından farklılık görülmemiştir (Ölüm veya postmenstrüel 36 haftada BPD RR= 0,87; %95 CI 0,51-1,49; **Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**, tedavi başarısızlığı veya mekanik ventilasyon ihtiyacı RR= 1,52; %95 CI 0,92-2,50; **Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK**)⁵⁷.

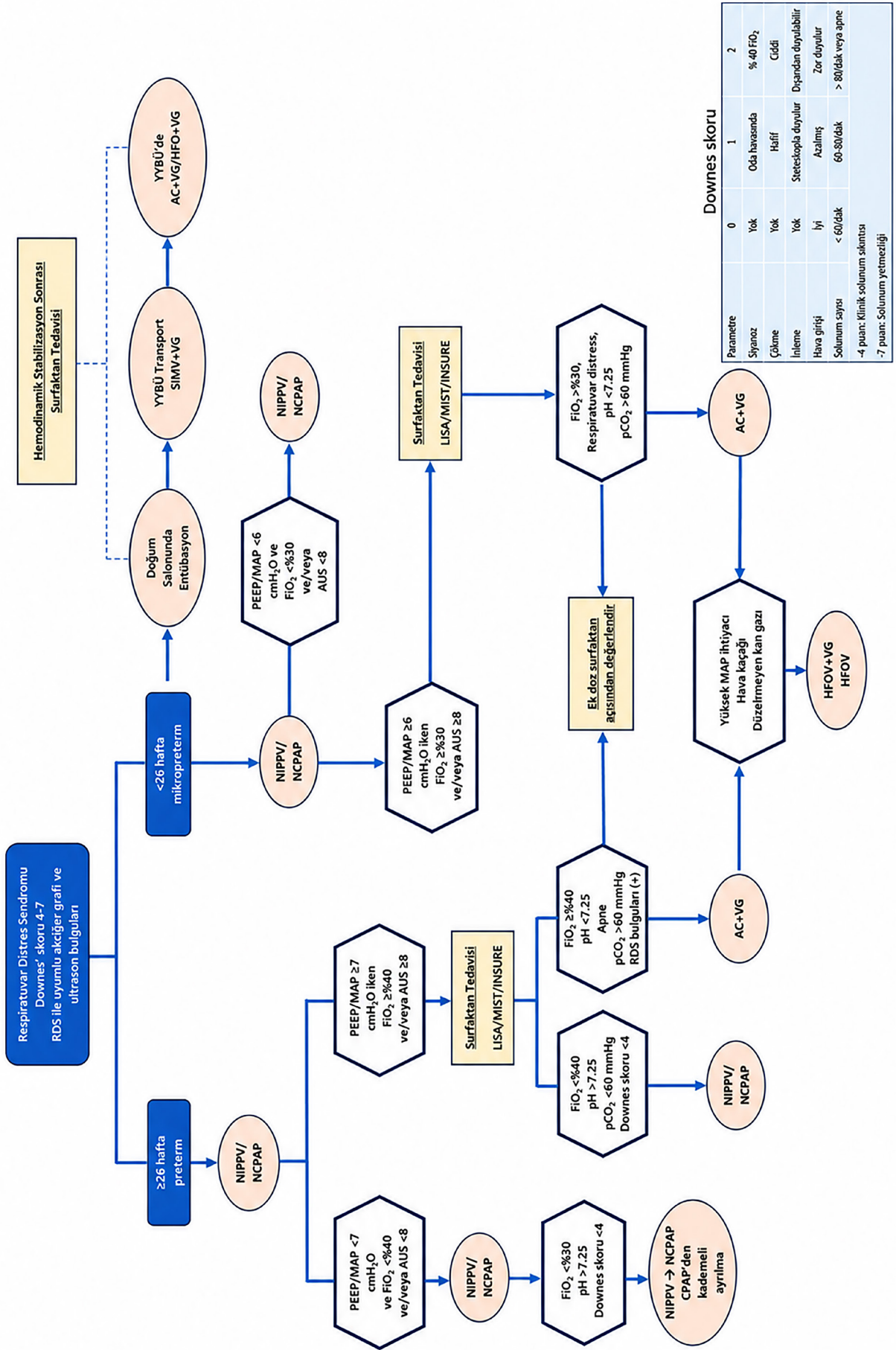
Avustralya'da yapılan çok merkezli, randomize, açık kontrollü (ECLAT) çalışmada 28 hafta altı preterm bebekler ekstübasyon sonrası standart (6-8 cmH₂O) veya yüksek NCPAP (9-11 cmH₂O) alacak şekilde randomize edilmişler ve 7 gün içindeki ekstübasyon başarısızlıkları incelenmiştir. Ekstübasyon başarısızlığı yüksek NCPAP grubunda %35, standart NCPAP grubunda %57 oranında görülmüştür (RD %-21,7, %95 CI %-38,5 ila %-3,7; **Kanıt kalitesi: ORTA**). Ancak 22-25 haftalık preterm bebeklerde bu etki gözlenmemiştir. İstenmeyen yan etkiler açısından iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır¹⁷⁸. ECLAT çalışmasını da içeren bir meta-analizde, yüksek NCPAP grubunda standart NCPAP grubuna göre tedavi başarısızlığı daha az (RR= 0,46; CI 0,27-0,76; **Kanıt kalitesi: ORTA**) bulunurken, re-intübasyon, taburculuk öncesi mortalite, BPD ve pnömotoraks sıklığında ise fark bulunamamıştır¹⁷⁹.

7.6.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

RDS'li preterm bebeklerde ekstübasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltacak en optimal NCPAP seviyelerini araştıran az sayıdaki çalışma yüksek NCPAP seviyelerinin daha uygun olacağını göstermektedir. Bu çalışmalar 9-11 cmH₂O basıncındaki NCPAP değerlerinin özellikle tedavi başarısızlığını belirgin azalttığını ve hava kaçağı sendromları gibi herhangi bir yan etkiye yol açmadığını göstermiştir. Çalışmaların az sayıda oluşu, vaka sayılarının az oluşu, ekstübasyon kriterlerinin standardize edilmemiş olması, çift kör olmaması ve akciğerlerdeki gerçek basınçların ölçülememiş olması ve uzun dönem respiratuvar sonuçların bilinmiyor olması gibi faktörler elbette bu sonuçları değerlendirirken dikkate alınmalıdır.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Özellikle aşırı prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası yüksek düzeyde NCPAP (9-11 cm H₂O) uygulanması, standart NCPAP düzeylerine kıyasla ekstübasyon başarısızlığını azaltabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).



Şekil 1. RDS'li preterm bebeklere solunum desteği ve surfaktan tedavisi önerileri

8. DİĞER MEDİKAL VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

8.1. Patent Duktus Arteriyozus Yönetimi

PICO-14: RDS'li preterm bebeklerde, PDA için çok erken (<72 saat) veya erken (3-14 gün) farmakolojik tedavi, "izle-gör" (konservatif) yaklaşıma kıyasla BPD/mortaliteyi azaltır mı?

8.1.1. Giriş

Uzun yıllar boyunca, hemodinamik olarak anlamlı veya orta-büyük PDA'nın erken dönemde farmakolojik olarak kapatılmasının, aşırı pulmoner akımı azaltarak solunumsal sonuçları ve uzun dönem morbiditeleri iyileştirebileceği varsayılmıştır. Bu nedenle, birçok ünite PDA için erken veya çok erken dönemde farmakolojik tedavi rutin uygulama haline gelmiştir. Ancak son on yılda yayınlanan büyük, çok merkezli RKÇ'ler, güncel meta-analizler ve Cochrane meta-analizleri, erken PDA kapatımının kısa ve uzun dönem klinik sonuçlar üzerindeki etkisini yeniden değerlendirmiştir. Özellikle ölüm, orta/ağır BPD ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar gibi hasta açısından kritik sonuçlar yönünden, erken farmakolojik tedavinin klinik yarar sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır. Bu nedenle, erken PDA tedavisinin gerçekten klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmedeğinin, konservatif "izle-gör" yaklaşımı ile karşılaştırmalı olarak, güncel yüksek kaliteli kanıtlar ışığında yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir¹⁸⁰⁻¹⁸⁵.

8.1.2. Kanıtların Özeti

Güncellenen (2025) Cochrane meta-analizinde (19 RKÇ, n= 2323); çok erken (ilk 72 saat) başlanan PDA tedavisinin; mortalite (RR= 1,20; %95 CI 0,96-1,51); BPD (RR= 1,03; %95 CI 0,92-1,14); ağır İVK (RR= 1,24; %95 CI 0,93-1,65) ve NEK (RR= 1,00; %95 CI 0,76-1,31) üzerinde anlamlı yarar sağlamadığı gösterilmiştir¹⁸⁵. Buna karşın, yalnızca invaziv PDA kapatma gereksiniminde azalma saptanmıştır (RR= 0,50; %95 CI 0,32-0,79). Duyarlılık analizlerinde, özellikle aşırı preterm bebeklerde çok erken ibuprofen kullanımının mortalite artışı ile ilişkili olabileceği (RR= 1,35; %95 CI 1,01-1,80) bildirilmiştir (**Kanıt düzeyi: YÜKSEK**). Cochrane meta-analizi sonrasında yayınlanmış olan Laughon ve arkadaşlarının yürüttüğü RKÇ'de (n=482), konservatif "izle-gör" yaklaşımı ile aktif PDA kapatma tedavisi karşılaştırılmış ve postmenstrüel 36. haftada ölüm veya BPD için (aRD= %1,20; %95 CI -5,7 ila 8,1) iki yaklaşım arasında fark bulunmamıştır¹⁸³. Buna karşın, mortalite konservatif izlem grubunda daha düşük bulunmuştur (aRD= -%5,63; %95 CI -10,05 ila -1,21; **Kanıt düzeyi: YÜKSEK**)¹⁸³. Buvaneswarran ve arkadaşlarının 10 RKÇ içeren meta-analizinde ise (n=2035), erken aktif PDA kapatma tedavisi ile konservatif yaklaşım karşılaştırılmış ve mortalite (RR= 1,27; %95 CI 1,01-1,61), orta-ağır BPD (RR= 1,08 %95 CI 0,95-1,23) ve mortalite veya orta-ağır BPD (RR= 1,10; %95 CI 1,00-1,21) her iki grupta benzer bulunmuştur. Gebelik yaşı <29 hafta alt grup analizlerinde de aktif tedavinin üstünlüğü gösterilememiştir (**Kanıt düzeyi: ORTA-YÜKSEK**)¹⁸⁴.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2025 Klinik Raporu'nda, herhangi bir haftada doğan bebekte PDA yönetiminde rutin erken farmakolojik kapatma önerilmemektedir. Klinik olarak stabil bebeklerde konservatif yaklaşımın tercih edilmesi, tedavi kararının klinik bulgular ve sistemik perfüzyon durumuna göre bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır¹⁸⁶.

8.1.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Mevcut yüksek kaliteli RKÇ'ler, meta-analizler ve güncel rehberler birlikte değerlendirildiğinde; preterm bebeklerde PDA'nın çok erken (<72 saat) veya erken (3-14 gün) dönemde rutin farmakolojik olarak kapatılmasının; mortalite, orta/ağır BPD veya bu iki sonlanımın birleşik sonucu üzerinde anlamlı bir iyileştirici etkisi olmadığı görülmektedir. Erken tedavi yalnızca invaziv PDA kapatma gereksinimini azaltmakta, ancak hasta açısından kritik klinik sonuçları iyileştirmemektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, özellikle aşırı preterm bebeklerde çok erken farmakolojik tedavinin mortalite artışı ile ilişkili olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Bu nedenle, PDA yönetiminde konservatif "izle-gör" yaklaşımı, gereksiz tedavi maruziyetini azaltması ve spontan kapanmaya olanak tanınması nedeniyle öncelikli yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- RDS'li preterm bebeklerde PDA'nın çok erken (<72 saat) veya erken (3-14 gün) dönemde rutin farmakolojik olarak kapatılmasına yönelik tedavi önerilmez (**Kanıt düzeyi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Klinik olarak stabil preterm bebeklerde PDA yönetiminde konservatif "izle-gör" yaklaşımı tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- Farmakolojik veya girişimsel PDA tedavisi; belirgin kalp yetmezliği, sistemik hipoperfüzyon, persistan aşırı pulmoner akım, ilerleyici solunumsal kötüleşme gibi bulguları olan seçilmiş olgularda, bireyselleştirilmiş klinik değerlendirme sonrası düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

8.2. Kafein Tedavisi

PICO-15: RDS tanısı ile surfaktan tedavisi alan preterm bebeklerde erken kafein tedavisi (ilk 72 saat), kafein verilmeyen veya geç verilen bebeklere kıyasla surfaktan tedavisine yanıtı, ekstübasyon başarısını ve solunum sonuçlarını iyileştirir mi?

8.2.1. Giriş

RDS nedeniyle surfaktan tedavisi alan preterm bebeklerde temel amaç İMV süresini kısaltmak, ekstübasyon başarısını artırmak ve BPD riskini azaltmaktır. Kafein, santral solunum merkezini uyarak apne sıklığını azaltır ve solunum stabilizasyonunu destekler. Bu nedenle RDS'li pretermelerde erken kafein başlanması solunum sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği araştırılmıştır. Erken kafein tedavisi, genellikle yaşamın ilk 72 saati içinde başlanan tedavi olarak tanımlanır; ilk 24 saat içinde başlanan uygulamalar 'çok erken (profilaktik)' olarak değerlendirilebilir^{107,187}.

8.2.2. Kanıtların Özeti

8.2.2.1. Surfaktan sonrası solunum yönetimi

CaLI randomize kontrollü çalışmasında NCPAP altında izlenen RDS'li preterm bebeklerde erken kafein ile birlikte uygulanan LISA yöntemi ile surfaktan tedavisi, standart NCPAP yaklaşımına kıyasla ilk 72 saatte entübasyon gereksinimini azaltmıştır (RR= 0,64; %95 CI 0,42-0,96; Kanıt Düzeyi: ORTA)¹⁰⁷. Bu bulgu, erken kafeinin surfaktan stratejisine klinik yanıtı iyileştirdiğini göstermektedir.

8.2.2.2. Ekstübasyon başarısı ve mekanik ventilasyon süresi

Cochrane meta-analizleri ve RKÇ'ler, erken başlanan kafeinin mekanik ventilasyon süresini kısalttığını, ekstübasyon başarısını artırdığını ve BPD riskini azalttığını göstermektedir; bu da kafein ile birlikte surfaktan sonrası solunum yönetiminin daha başarılı olduğunu destekler. Marques ve arkadaşlarının yayınladıkları Cochrane meta-analizinde kafein tedavisi ekstübasyon başarısızlığı riskini azaltmıştır (RR= 0,48; %95 CI 0,32-0,72; **Kanıt düzeyi: ORTA**)¹⁸⁸. Aynı derlemede mekanik ventilasyon süresi için etki yönü kafein lehine olmakla birlikte, heterojenlik nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir (**Kanıt düzeyi: DÜŞÜK**)¹⁸⁸. Elmowafi ve arkadaşlarının RKÇ'sine göre profilaktik kafein başlanan bebeklerde İMV süresi kısalmış ve yeniden entübasyon gereksinimi azalmıştır (RR= 0,56; %95 CI 0,34-0,93; **Kanıt düzeyi: ORTA**)¹⁸⁹. Schmidt ve arkadaşlarının yapmış olduğu CAP çalışmasında kafein tedavisi alan preterm bebeklerde invaziv solunum desteğinden daha erken ayrılma sağlanmıştır. Kafein grubunda ekstübasyonun plasebo grubuna göre daha erken PMY'larda başarıldığı gösterilmiştir (ortanca 29,1 hafta ve 30 hafta; p<0,001). Bu bulgu, kafeinin ekstübasyon başarısını artırdığını ve yeniden entübasyon gereksinimini azalttığını düşündürmektedir (**Kanıt düzeyi: YÜKSEK**)¹⁸⁷. Yine aynı çalışmada kafein alan bebeklerde pozitif basınçlı solunum desteği ve oksijen gereksinimi yaklaşık bir hafta daha erken sonlanmıştır. Pozitif basınç desteğinin kesildiği PMY, kafein grubunda anlamlı olarak daha düşüktür (ortanca 31 hafta ve 32 hafta; p <0,001). Bu sonuç, kafeinin İMV süresini azalttığını göstermektedir (**Kanıt düzeyi: YÜKSEK**)¹⁸⁷. CaLI çalışmasında erken kafein+LISA uygulaması, ilk 72 saatte entübasyon veya solunum yetmezliği riskini azaltmıştır (OR= 0,26, %95 CI 0,14-0,49; **Kanıt düzeyi: ORTA**). Mekanik ventilasyon süresi ikincil sonlanım olarak kafein lehine bulunmuş; ancak net etki büyüklüğü raporlanmamıştır (**Kanıt düzeyi: DÜŞÜK-ORTA**)¹⁰⁷.

Bu bulgular, erken standart doz kafeinin surfaktanla yürütülen solunum stratejisinin klinik başarısını artırdığını göstermektedir.

8.2.2.3. Bronkopulmoner displazi

Önemli bir RKÇ'de (CAP) kafein tedavisi PMY 36. haftada BPD riskini azaltmıştır (RR= 0,73; %95 CI 0,57-0,94; **Kanıt düzeyi: YÜKSEK**)¹⁸⁷. Elmowafi ve arkadaşlarının yapmış olduğu profilaktik kafein RKÇ'sinde erken kafein hafif-orta BPD sıklığını azaltmış, ağır BPD üzerinde belirgin etki göstermemiştir (RR= 0,49; %95 CI 0,26-0,94; **Kanıt düzeyi: ORTA**)¹⁸⁹. Yüksek doz kafein kullanımının ele alındığı Cochrane meta-analizinde BPD'yi azaltabileceği bildirilmiş olmakla birlikte (RR= 0,75; %95 CI 0,60-0,94) rutin olarak yüksek doz kullanılması için kanıt sınırlı olarak değerlendirilmiştir (**Kanıt düzeyi: ORTA**)¹⁹⁰.

8.2.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Çalışmalar RDS nedeniyle surfaktan tedavisi alan preterm bebeklerde erken kafein tedavisinin İMV'den daha erken ayrılmayı sağladığını ve solunum desteği süresini anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir. Bu çalışmalar ve meta-analizlerde değerlendirilen popülasyon genel olarak <32 hafta preterm bebeklerden oluşmakta olup, olguların büyük çoğunluğunu gebelik yaşı <30 hafta olan ileri derecede preterm bebekler oluşturmaktadır. Genel olarak ise çalışmaların <32 hafta pretermeleri kapsadığı görülmektedir. Ayrıca kafein tedavisinin PMY 36. haftada BPD riskini azalttığı güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Kafein tedavisinin mortaliteyi azalttığına dair net kanıt bulunmamakla birlikte, ciddi advers olay riskinde artış gösterilmemiştir. Yüksek doz kafein kullanımına ilişkin veriler sınırlı ve heterojendir; bu nedenle rutin kullanım için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Gebelik yaşı <32 hafta olan preterm RDS'li bebeklerde, ekstübasyon başarısını artırmak, İMV süresini azaltmak ve BPD riskini düşürmek amacıyla standart dozda (20 mg/kg yükleme, 5-10 mg/kg/gün idame) kafein tedavisine erken başlanması önerilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

8.3. Antibiyotik Tedavisi

PICO-16: RDS tanılı, erken neonatal sepsis (ENS) açısından düşük riskli olgularda ampirik antibiyotik tedavisinin rutin olarak başlanması veya uzatılması, kısa ve uzun dönem klinik sonuçları iyileştirir mi?

8.3.1. Giriş

RDS'li yenidoğanlarda ampirik antibiyotik kullanımı, solunum sıkıntısının erken sepsiste görülen en sık klinik bulgulardan biri olması nedeniyle yaygın bir uygulamadır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça hem RDS hem de ENS riski artmakta; bu durum, klinik olarak solunum sıkıntısının sepsis ile örtüşmesi nedeniyle ampirik antibiyotik başlanma olasılığını artırmaktadır¹⁹¹⁻¹⁹³.

Son yıllarda uygulanan seçici klinik protokoller ve antibiyotik kullanımını azaltmaya yönelik stratejilerle antibiyotik maruziyetinde yaklaşık %50'ye varan azalma sağlanabilmesine rağmen, RDS'li bebeklerin halen üçte birinden fazlasının antibiyotik aldığı bildirilmektedir¹⁹⁴. Bu durum, ampirik antibiyotik kullanımının tamamen ortadan kaldırılamadığını; ancak daha rasyonel, hedeflenmiş ve süre odaklı biçimde yönetilmesi gerektiğini göstermektedir.

8.3.2. Kanıtların Özeti

Düşük sepsis riski; maternal enfeksiyon bulgusu olmayan, klinik olarak stabil ve solunum bulguları RDS ile açıklanabilen preterm bebekleri tanımlar. Puopolo ve arkadaşlarının NICHD verilerine dayanan prospektif kohort analizinde, aşırı preterm bebekler arasında ENS açısından klinik olarak anlamlı bir düşük riskli alt grubun tanımlanabileceği gösterilmiştir (n= 15.433)¹⁹². Bu çalışmada, ENS açısından düşük riskli olarak sınıflanan bebeklerde rutin ampirik antibiyotik kullanımının sorgulanabileceği ve seçici yaklaşımların güvenli olabileceği bildirilmiştir¹⁹². Bulgular, RDS ile başvuran preterm bebeklerde antibiyotik kararının yalnızca solunum sıkıntısına dayandırılmaması gerektiğini göstermektedir (**Kanıt kalitesi: ORTA**). Smith ve arkadaşlarının 22-24 hafta gebelik haftasında doğan prematürelere içeren retrospektif kohort çalışmasında, bu aşırı immatür bebeklerde (n= 3.631) agresif yoğun bakım yaklaşımlarının, dolaylı olarak artmış antibiyotik maruziyeti dahil olmak üzere, morbiditeyi artırabileceği gösterilmiştir¹⁹¹. Daha seçici ve bireyselleştirilmiş klinik yaklaşımların kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından daha uygun olabileceği vurgulanmıştır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK**)¹⁹¹. Schrag ve arkadaşlarının ABD genelinde yürüttüğü ulusal süveyans temelli epidemiyolojik çalışmada, ENS insidansının özellikle son yıllarda düşük olduğu gösterilmiştir (n= 1.484). Bu düşük insidans, RDS ile başvuran tüm yenidoğanlarda rutin ampirik antibiyotik kullanımının yeniden değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (Kanıt kalitesi: ORTA)¹⁹³. Capin ve arkadaşlarının RDS nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebekleri kapsayan retrospektif kohort çalışmasında, tüm RDS'li bebeklerde rutin sepsis taraması ve ampirik antibiyotik kullanımının zorunlu olmadığı gösterilmiştir (n= 283). ENS açısından düşük riskli olgularda antibiyotik tedavisinin güvenle ertelenebileceği ve seçici yaklaşımın klinik açıdan güvenli olduğu bildirilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁹⁴. Kuppala ve arkadaşlarının (N= 365) prematüre, kültür negatif bebekleri içeren retrospektif kohort çalışmasında, uzamış ampirik antibiyotik kullanımının (≥5 gün) geç neonatal sepsis (GNS), NEK ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR= 2,66, 95% CI 1,12-6,3)¹⁹⁵. Bu çalışma, antibiyotik tedavi süresinin klinik sonuçlar açısından kritik bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁹⁵. Cantey ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında,

çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde ilk 14 gün içindeki toplam antibiyotik gün sayısı ile GNS, NEK ve ölüm riski arasında belirgin bir doz–yanıt ilişkisi saptanmıştır (n= 4.039)¹⁹⁶. Hastalık şiddeti kontrol edildikten sonra yapılan çok değişkenli analizde, antibiyotik tedavisinin her bir ek günü sepsis, NEK veya ölüm gelişme riskinde 1,24 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (OR= 1,24, %95 CI 1,17-1,31). Tedavi süresi kullanılarak yapılan analizde de benzer şekilde risk artışı saptanmıştır (OR= 1,47, %95 CI 1,32-1,64). Her ek antibiyotik gününün olumsuz klinik sonuç riskini artırdığı bildirilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA**)¹⁹⁶. Shi ve arkadaşlarının ulusal çok merkezli prospektif kohort çalışmasında, ENS açısından düşük riskli ≤32 hafta veya <1500 g doğum ağırlıklı preterm bebekler değerlendirilmiştir (n= 27.176)¹⁹⁷. Yaşamın ilk haftasında uzamış antibiyotik maruziyeti (5–7 gün), orta–ağır BPD veya mortalite sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur (OR= 1,23, %95 CI 1,01-1,50). Benzer şekilde, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (1–7 gün) da orta–ağır BPD veya mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (OR= 1,27, %95 CI 1,04-1,55). Kısa süreli veya antibiyotiksiz yaklaşımlar ile daha iyi solunumsal sonuçlar bildirilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA–YÜKSEK**)¹⁹⁷. Dierikx ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında (n= 1.259), kültür negatif preterm bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisinin ≤72 saat ile sınırlandırılmasının, daha uzun süreli antibiyotik kullanımına kıyasla NEK ve GNS riskini azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt kalitesi: ORTA, Öneri gücü: KOŞULLU**)¹⁹⁸.

8.3.3. Değerlendirme ve Uygulama Önerileri

Mevcut kohort çalışmalar, çok merkezli analizler ve epidemiyolojik veriler birlikte değerlendirildiğinde; RDS tanılı, ENS açısından düşük riskli preterm bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisinin rutin olarak başlanması veya uzatılmasının kısa ve uzun dönem klinik sonuçları iyileştirmede gösterilmiştir. Aksine, uzamış ve gereksiz antibiyotik maruziyeti; GNS, NEK, BPD ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.

Ampirik antibiyotik tedavisinin klinik/laboratuvar sepsis bulgusu olmayan olgularda erken kesilmesi, daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Bu bulgular, antibiyotik tedavisinin klinik risk değerlendirmesine dayalı olarak başlanması ve mümkün olan en kısa sürede kesilmesi gerektiğini göstermektedir.

Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Respiratuvar distres sendromu olan ve ENS açısından düşük riskli preterm bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisine rutin olarak başlanılmamalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK–ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan olgularda, kültürlerin negatif olması ve klinik/laboratuvar sepsis bulgusu bulunmaması durumunda antibiyotiklerin erken dönemde (24-36 saat) kesilmesi önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

9. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU VE SURFAKTAN TEDAVİSİ REHBERİ ÖZET VE ÖNERİLER

9.1. Doğum Öncesi Öneriler

- 9.1.1. Tekil gebeliklerde, 18–24. gebelik haftaları arasında transvajinal ultrasonografide serviks boyu ≤ 25 mm saptanan kadınlarda, spontan erken doğum riskini azaltmak amacıyla vajinal progesteron kullanımı önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA-YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.1.2. Aşırı prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde perinatal ve neonatal sonuçları iyileştirmek için, riskli gebelikler mümkünse doğum öncesinde 3. veya 4. basamak YYBÜ bulunan merkezlere yönlendirilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.1.3. Gebelik yaşı < 32 hafta, erken doğum riski bulunan kadınlarda $MgSO_4$, ciddi maternal yan etki artışı olmadan CP ve ölüm-CP birleşik sonlanımını azaltan fetal nöroprotektif tedavidir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.1.4. Preterm doğum riski yüksek olgularda doğumu kısa süreli geciktirmek ve antenatal tedavilere zaman kazandırmak amacıyla tokolitik tedavi uygulanmalı, ancak gereksiz tedavinin önlenmesi için servikal uzunluk ve biyobelirteçler kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.1.5. Gebelik yaşı 24–34. haftalar arasında erken membran rüptürü olan gebelerde, doğumu geciktirmek ve ANS tedavisine zaman sağlamak için profilaktik antibiyotik uygulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.1.6. Perinatal mortalite, neonatal mortalite, RDS ve İVK risklerini azaltmak amacıyla, 24^{0/7}- 33^{6/7} hafta erken doğum riski bulunan gebelerde tam kür ANS (betametazon veya deksametazon) uygulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.1.7. RDS ve neonatal mortaliteyi önlemede betametazon ve deksametazon benzer etkinlikte olmakla birlikte, İVK riskini azaltmada betametazon lehine daha tutarlı kanıtlar var olduğundan, bulunabilirlik durumuna göre betametazon tercih edilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.1.8. Antenatal kortikosteroid tedavisinden en optimal fayda sağlanan zaman, uygulamadan 24 saat sonrası ile 7. gün arasındadır. Ancak, doğumun 24 saat içinde gerçekleşeceği öngörülen olgularda ANS'nin geciktirilmeden uygulanması önerilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.1.9. Geç preterm doğum riski olan gebelere rutin ANS uygulaması önerilmemeli, uygulama kararı bireysel risk–yarar değerlendirmesi ile verilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.1.10. Özellikle doğumun ANS uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde gerçekleşeceği olgularda standart tam doz rejim yarım doza göre daha etkin kabul edilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

9.1.11. İlk ANS küründen sonra 7–14 gün içinde doğum gerçekleşmemiş ve 32. gebelik haftasından önce erken doğum (7 gün içinde) riski devam eden gebelerde, rutin çoklu kürlerden kaçınılarak tek bir kür kurtarma ANS tedavisi uygulanması önerilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

9.2. Doğum Salonu Önerileri

- 9.2.1. Yüksek riskli prematüre doğumlarda, ekip önceden rollerini belirlemeli, tüm personel güncel NRP sertifikasına sahip olmalı, gebelik bilgileri ve riskler paylaşılmalı ve gerekli ekipman ile NRP uyumlu kontrol listesi hazır bulundurulmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.2. Klinik durum izin veriyorsa ve canlandırma uygulanmayacak ise, umbilikal kord klemplenmesi en az 60 saniye veya daha uzun süre geciktirilmelidir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.3. Doğum salonunda ortam sıcaklığının artırılması, radyan ısıtıcı, polietilen plastik torba/örtü ve başlık kullanımı preterm bebeklerde hipotermiyi önlemede etkilidir. Seçilmiş olgularda ısıtılmış-nemlendirilmiş solunum gazları ve ısıtıcı yatak kullanılabilir. Ancak hipertermi açısından dikkatli sıcaklık izlemi yapılmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.4. Doğumhanede preterm (<35 hafta) bebeklerin oksijenizasyonu preduktal nabız oksimetre ile izlenmelidir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.5. Gebelik yaşı $32^{0/7}$ – $34^{6/7}$ hafta olan preterm bebeklere resüsitasyonda %21–30 FiO₂ başlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.6. Gebelik yaşı $29^{0/7}$ – $31^{6/7}$ hafta arasındaki preterm bebeklere resüsitasyonda $\geq$ %30 FiO₂ başlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.7. Gebelik yaşı 29 haftanın altında olan preterm bebeklerde resüsitasyona %60 FiO₂ ile başlanması önerilebilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.8. Hedef preduktal SpO₂ değerlerine ulaşmak için FiO₂ hızlı titrasyon ile ayarlanabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.9. Düşük–orta FiO₂ ile başlanıp SpO₂ hedeflerine ulaşamadığında oksijen kademeli artırılabilir veya başlangıçta yüksek FiO₂ uygulanıp hedefe ulaşıldıkça kademeli azaltılabilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.10. Preterm bebeklerde, term bebekler için tanımlanmış zamana bağlı preduktal SpO₂ hedefleri kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.11. Preterm bebeklerde doğum sonrası 5. dakikada preduktal SpO₂ %80-85 olması hedeflenmelidir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.12. Doğum salonunda ventilasyon desteği gereken preterm bebeklerde, kendi şişen balon (PEEP valfli veya valfsiz) yerine T-parça canlandırıcı kullanılmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.2.13. Profilaktik veya çok erken başlatılan NCPAP, mekanik ventilasyon gereksinimini azaltabilir ve BPD insidansında olası bir azalma sağlayabilir; mortalite üzerinde anlamlı fayda göstermez (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.14. Başlangıç CPAP basıncı genellikle 6–8 cmH₂O aralığında tutulabilir. Basınç titrasyonu bebeğin klinik yanıtına göre bireyselleştirilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.15. Daha yüksek başlangıç CPAP stratejileri (örn. 8→10 cmH₂O) bazı bebeklerde erken kardiyorespiratuvar stabilizasyonu sağlayabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.16. Doğum salonunda pozitif basınç ihtiyacı olan preterm bebeklerde kısa binazal prong kullanımı, yüz maskesine kıyasla entübasyon gereksinimini azaltabilir (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).

- 9.2.17. NSIPPV modları, NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığını azaltma potansiyeline sahiptir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK/ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.2.18. HHHFNC, NCPAP'a kıyasla tedavi başarısızlığında artış ile ilişkilendirilir, doğum salonunda primer NIV metodu olarak önerilmez (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

9.3. Surfaktan Tedavisi Önerileri

- 9.3.1. RDS'li preterm bebeklerde başlangıç surfaktan dozu olarak 200 mg/kg poractant alfa, 100 mg/kg poractant alfa veya sığır surfaktanına göre tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.3.2. Noninvaziv ventilasyon altında stabil olan RDS'li ve surfaktan ihtiyacı olan preterm bebeklerde mümkün olan en kısa sürede erken kurtarma tedavisi uygulanmalıdır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.3.3. Stabilizasyon için entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan preterm bebeklerde, kanıtlanmış RDS durumunda hemodinamik stabilizasyondan hemen sonra surfaktan tedavisi uygulanması önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.3.4. RDS'li bebeklere surfaktan tedavisi mümkün olan en erken zamanda uygulanmalıdır. ≥ 26 hafta preterm bebeklerde MAP/PEEP ihtiyacı ≥ 7 cm H₂O iken FiO₂ ihtiyacı $\geq 40\%$ ve/veya AUS'un ≥ 8 olması durumunda surfaktan tedavisi uygulanması önerilebilir (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.3.5. Gebelik yaşı < 26 hafta RDS'li preterm bebeklerde MAP/PEEP ihtiyacı ≥ 6 cm H₂O iken FiO₂ ihtiyacının $\geq 30\%$ ve/veya AUS'un ≥ 8 olması durumunda surfaktan tedavisi uygulanması önerilebilir (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.3.6. Deneyimli uygulayıcı ve uygun cihaz varlığında akciğer ultrasonografisinin RDS tanısında ve surfaktan tedavisine karar vermede kullanılması önerilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.3.7. Noninvaziv ventilasyon ile stabilize edilmiş ve spontan solunum çabası iyi olan bebeklerde surfaktan uygulama yöntemi olarak ince kateter surfaktan uygulama yöntemleri (LISA/MIST) tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

9.4. Solunum Desteği Önerileri

- 9.4.1. RDS'li aşırı preterm bebeklerde (< 28 hf), hedef oksijen saturasyonunun $90-94\%$ olacak şekilde ayarlanması önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.2. RDS'li preterm bebeklerde hedef oksijen saturasyonları yanında aralıklı oksijen dalgalanmalarının (hipoksi- hiperoksi) önlenmesi de çok önem taşır (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.4.3. RDS'li preterm bebeklerin başlangıç tedavisinde non-invaziv solunum desteği olarak NIPPV, NCPAP'a tercih edilebilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.4. NHFOV, NCPAP'a göre entübasyon ihtiyacını azaltır fakat NIPPV'ye göre farklılık göstermez (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.5. RDS primer tedavisinde HHHFNC kullanılması NCPAP ve NIPPV'ye göre ölüm veya BPD'de bir farklılığa yol açmaz, ancak NCPAP'a göre tedavi başarısızlığı daha fazladır. Özellikle 28 hafta altı bebeklerde RDS'nin primer tedavisinde tercih edilmemelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.6. Preterm bebeklerde postekstübasyon dönemde, ekstübasyon başarısızlığını ve yeniden entübasyonu azaltmak amacıyla NIPPV NCPAP'a tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.4.7. Senkronize NIPPV BPD sıklığını azaltıyor gibi görünmektedir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**). Uygun altyapı ve deneyimi bulunan merkezlerde NHFOV etkili bir alternatif olabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**). NIV-NAVA gibi yeni NIV yöntemlerinin klinik yararlılığı konusunda yeterli olgu içeren randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve çalışmaların heterojen olması nedeniyle henüz kesin öneriler yapılamaz (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.8. Özellikle aşırı prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası yüksek düzeyde NCPAP ($9-11$ cmH₂O) uygulanması, standart NCPAP düzeylerine kıyasla ekstübasyon başarısızlığını azaltabilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).

- 9.4.9. İnvaziv ventilasyon gereksinimi olan prematürelerde, basınç sınırlı ventilasyon yerine hacim hedefli ventilasyon önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA, Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.4.10. HFOV gerektiren prematüre RDS olgularında, ünite deneyimi mevcutsa HFOV+VG tercih edilmesi uygun olur (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.11. Mikropretermlerde uygunsuz tetiklemeleri engellemek için doğumhaneden stabilizasyon sağlanana dek SIMV+VG modu daha uygun gibi görünmektedir. Mikropretermlerde stabilizasyon sonrası AC+VG veya HFOV+VG modlar yeterli kanıt olmamakla birlikte önerilebilir (**Kanıt kalitesi: ÇOK DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.12. Konvansiyonel mekanik ventilasyonda ve HFOV'da MAP 6-8 cmH₂O ve FiO₂ ≤0,30 ise ventilatörden ayırma gerçekleştirilir (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.13. Gebelik yaşı <32 hafta olan preterm bebeklere elektif ekstübasyondan 24 saat önce, plansız ekstübasyonda ise mümkünse ekstübasyonu takiben 6 saat içinde yükleme dozu 20 mg/kg ve idame dozu 5 mg/kg/gün olacak şekilde 7 gün kafein verilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.4.14. Uzamış (>7 gün) veya tekrarlayan entübasyon gereken bebeklerde deksametazon tedavisi uygulanması düşünülebilir (ekstübasyondan 4 saat önce 0,25 mg/kg dozda, 8 saat arayla 3 doz) (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.15. Spontan solunum testinin, frajil bebeklerin klinik durumunu bozabileceğinden ve doğruluk oranı düşük olduğundan kullanılmaması uygun olur (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.4.16. RDS'li preterm bebeklerde pulmoner hipertansiyon veya pulmoner hipoplazi olmadıkça iNO kullanımı gerekli değildir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.4.17. Mekanik ventilasyon esnasında bebeğin ağrısı olduğuna ait deliller yoksa rutin sedasyon ve analjezi gerekmez (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

9.5. Diğer Medikal ve Destekleyici Tedavi Önerileri

- 9.5.1. RDS'li preterm bebeklerde PDA'nın çok erken (<72 saat) veya erken (3–14 gün) dönemde rutin farmakolojik olarak kapatılmasına yönelik tedavi önerilmez (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.5.2. Klinik olarak stabil preterm bebeklerde PDA yönetiminde konservatif “izle-gör” yaklaşımı tercih edilmelidir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.5.3. Farmakolojik veya girişimsel PDA tedavisi; belirgin kalp yetmezliği, sistemik hipoperfüzyon, persistan aşırı pulmoner akım, ilerleyici solunumsal kötüleşme gibi bulguları olan seçilmiş olgularda, bireyselleştirilmiş klinik değerlendirme sonrası düşünülmelidir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.5.4. Gebelik yaşı <32 hafta olan preterm RDS'li bebeklerde, ekstübasyon başarısını artırmak, İMV süresini azaltmak ve BPD riskini düşürmek amacıyla standart dozda (20 mg/kg yükleme, 5–10 mg/kg/gün idame) kafein tedavisine erken başlanması önerilir (**Kanıt kalitesi: YÜKSEK; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).
- 9.5.5. RDS tanılı ve ENS açısından düşük riskli preterm bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisi rutin olarak başlanmamalıdır (**Kanıt kalitesi: DÜŞÜK-ORTA; Öneri gücü: KOŞULLU**).
- 9.5.6. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan olgularda, kültürlerin negatif olması ve klinik/laboratuvar sepsis bulgusu bulunmaması durumunda antibiyotiklerin erken dönemde (24-36 saat) kesilmesi önerilir (**Kanıt kalitesi: ORTA; Öneri gücü: GÜÇLÜ**).

10. KAYNAKLAR

1. Dyess NF, Kinsella JP, Parker TA. Acute Neonatal Respiratory Disorders. In: Gleason CA, Sawyer T, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024:597-603.
2. Yadav S, Lee B. Neonatal respiratory distress syndrome. StatPearls Publishing; July 25, 2023. Accessed January 29, 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>
3. Singh R, Munian LP, Memela NA. Management of neonates with respiratory distress syndrome in resource-limited settings. *S Afr Fam Pract* (2004). 2024;66(1):e1-e7.
4. Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-115.
5. Grasso F, Migliaro F, Veropalumbo C, et al. Are lung ultrasound and chest radiograph equally reliable for neonatal imaging? A scoping review. *Eur J Pediatr*. 2025;184(7):460.
6. Härtel C, Kribs A, Göpel W, Dargaville P, Herting E. Less Invasive Surfactant Administration for Preterm Infants - State of the Art. *Neonatology*. 2024;121(5):584-595.
7. Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS et al. Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;203:150-155.
8. Goupille P, Rollet Q, Prime L, et al. Extreme prematurity: Factors associated with perinatal management and morbi-mortality in western Normandy, France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2024;53(3):102735.
9. World Health Organization. Adolescent pregnancy. 2023. Accessed January 12, 2026. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>.
10. Stairs J, Hsieh TYJ, Rolnik DL. In Vitro Fertilization and Adverse Pregnancy Outcomes in the Elective Single Embryo Transfer Era. *Am J Perinatol*. 2024;41(S 01):e1045-e1052.
11. Dodd JM, Jones L, Flenady V, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD004947.
12. Peng L, Gao Y, Yuan C, et al. Effects of vaginal progesterone and placebo on preterm birth and antenatal outcomes in women with singleton pregnancies and short cervix on ultrasound: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1328014.
13. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):440-461.
14. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD012024.
15. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021;397(10280):1183-1194.
16. Walther F, Küster DB, Bieber A, et al. Impact of regionalisation and case-volume on neonatal and perinatal mortality: an umbrella review. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037135.
17. Shepherd ES, Goldsmith S, Doyle LW, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;5(5):CD004661.
18. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD014978.
19. Kua S, Roman A, Harbinson L, et al. Systematic review of national and international clinical practice guidelines for management of preterm prelabour rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2025:S0002-9378(25)00866-X.
20. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD004454.

21. Walters A, McKinlay C, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;4(4):CD003935.
22. WHO recommendations on: Antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022. PMID: 36279381. Accessed February 12, 2026. <https://www.who.int/publications/item/9789240057296>.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Use of Antenatal Corticosteroids at 22 Weeks of Gestation. Practice Advisory. Washington, DC: ACOG; September 2021. Accessed February 12, 2026. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/09/use-of-antenatal-corticosteroids-at-22-weeks-of-gestation>.
24. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e102-e109. Reaffirmed 2020
25. Jobe AH, Kemp M, Schmidt A, et al. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose. *Pediatr Res.* 2021;89(2):318-325.
26. Williams MJ, Ramson JA, Brownfoot FC. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD006764.
27. McDougall ARA, Aboud L, Lavin T, et al. Effect of antenatal corticosteroid administration-to-birth interval on maternal and newborn outcomes: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101916.
28. Chawla S, Wyckoff MH, Lakshminrusimha S, et al; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (NRN). Short Duration of Antenatal Corticosteroid Exposure and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *JAMA Netw Open.* 2025;8(2):e2461312.
29. Stutchfield PR, Kotecha S, Doull IJ. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;375(5):485-487.
30. Zullo F, Gulersen M, Di Mascio D, et al. Antenatal corticosteroids for patients at risk of late preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2025;7(8):101709.
31. Schmitz T, Doret-Dion M, Sentilhes L, et al; BETADOSE trial study group; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10352):592-604.
32. Crowther CA, Haslam RR, et al; Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1913-1919.
33. Chawla S, Wyckoff MH, Rysavy MA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of Antenatal Steroid Exposure at 21 to 22 Weeks of Gestation With Neonatal Survival and Survival Without Morbidities. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2233331.
34. Liauw J, Campbell KSJ, Foggin H, et al. Antenatal Corticosteroids and Child Neurodevelopment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2025;146(3):360-376.
35. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, et al. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(6):e220483.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct;130(4):e187-e199.
37. Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20180933.
38. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA.* 2022;327(3):248-263
39. Lee HC, Strand ML, Finan E, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2025 American Heart Association and American Academy of Pediatrics Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2025;152(16_suppl_2):S385-S423.

40. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, et al. 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*. 2019 Sep 17;9(9):CD003248.
41. Aljohani E, Goyal M. The effect of delayed cord clamping on early cardiac and cerebral hemodynamics, mortality, and severe intraventricular hemorrhage in preterm infants <32 weeks: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Pediatr*. 2025;184(3):210.
42. Sotiropoulos JX, Oei JL, Schmölzer GM, et al. Initial Oxygen Concentration for the Resuscitation of Infants Born at Less Than 32 Weeks' Gestation: A Systematic Review and Individual Participant Data Network Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2024;178(8):774-783.
43. Saugstad OD, Kapadia V, Oei JL. Oxygen in the First Minutes of Life in Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2021;118(2):218-224.
44. Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010239.
45. Lakshminrusimha S, Sankaran D, Sollinger C, et al. Practical interpretation of ILCOR and neonatal resuscitation program recommendations for initial oxygen concentration for neonatal resuscitation/stabilization. *J Perinatol*. 2026 Mar 13. Online ahead of print.
46. Kumar H, Jain S, Chawla D, et al. T-piece resuscitator versus self-inflating bag for resuscitation in the delivery room in preterm neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2025;110(6):616-621.
47. Kumar J, Pai K, Raghav A, et al. Efficacy and Safety of T-Piece Resuscitators Versus Self-Inflating Bags for Neonatal Resuscitation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(10):e71354.
48. Dekker J, Hooper SB, Te Pas AB. Non-invasive ventilation of preterm infants in the delivery room. *Semin Perinatol*. 2025;49(5):152080.
49. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, et al. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2010;156(5):846-847.
50. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015;95:249-263.
51. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358(7):700-708.
52. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970-1979.
53. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1069-76.
54. Tana M, Tirone C, Aurilia C, et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting Evidence-Based Practice at the Bedside. *Children (Basel)*. 2023;10(3):535.
55. Duman N, Durukan Tosun M, et al. Non-invasive open lung strategy in delivery room: randomized controlled trial (OpenCPAP-DR). *Eur J Pediatr*. 2025;184(12):766.
56. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD001243.
57. Bamat N, Fierro J, Mukerji A, et al. Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD012778.
58. Donaldsson S, Drevhammar T, Li Y, et al; CORSAD Trial Investigators. Comparison of Respiratory Support After Delivery in Infants Born Before 28 Weeks' Gestational Age: The CORSAD Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(9):911-918.
59. Ni Chathasaigh CM, Davis PG, O'Donnell CP, et al. Nasal interfaces for neonatal resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD009102.
60. Mukerji A, Shah PS, Kadam M, et al. Non-invasive respiratory support in preterm infants as primary mode: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1;7(7):CD014895.

61. Manley BJ, Roberts CT, Frøisland DH, et al. Refining the Use of Nasal High-Flow Therapy as Primary Respiratory Support for Preterm Infants. *J Pediatr*. 2018;196:65-70.e1.
62. Murki S, Singh J, Khant C, et al. High-Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants with Respiratory Distress: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2018;113(3):235-241.
63. Luo K, Huang Y, Xiong T, et al. High-flow nasal cannula versus continuous positive airway pressure in primary respiratory support for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:980024.
64. Jonáš K, Lamberská T, Nguyen TA, et al. High-flow nasal cannula for stabilisation of very premature infants: A prospective observational study. *Acta Paediatr*. 2025;114(5):986-991.
65. 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;2015(12):CD010249
66. Tridente A, De Martino L, De Luca D. Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes. *Respir Res*. 2019;20(1):28
67. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2025. *Neonatology*. 2026:1-26.
68. Izadi R, Shojaei P, Haqbin A, et al. Comparing the clinical and economic efficiency of four natural surfactants in treating infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286997.
69. Aradhya AS, Ghalige SS, Madarkar B, et al. Comparison of porcine versus bovine surfactant in preterm respiratory distress syndrome: Evidence from real-world data. A multicentre collaboration from Karnataka. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(7):1979-1986.
70. Zamal A, Sk MH, Saha B, et al. Comparison of Bovine Lipid Extract Surfactant and Poractant Alfa Administered via LISA in Preterm Infants(28+0 to 34+6 Week) With Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(9):e71281.
71. Price CA, Tooke L, Zar HJ, et al. A systematic scoping review of the use of surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm neonates in low- and middle-income countries. *Front Pediatr*. 2025;13:1685625
72. Lanciotti L, Correani A, Pasqualini M, et al. Respiratory distress syndrome in preterm infants of less than 32 weeks: What difference does giving 100 or 200 mg/kg of exogenous surfactant make? *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(9):2067-2073
73. Diggikar S, Galis R, Nagesh K, et al. Surfactant therapy - The conundrum of which infant should be given, when, which drug in what dose via which route of administration? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2024;29(6):101568.
74. Beijers RJ, Alonso-Fernández S, Soll RF, et al; supported by the Cochrane Neonatal Group. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2026;7(7):CD000510.
75. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD001456.
76. Kong X, Cui Q, Hu Y, et al. Bovine Surfactant Replacement Therapy in Neonates of Less than 32 Weeks' Gestation: A Multicenter Controlled Trial of Prophylaxis versus Early Treatment in China--a Pilot Study. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(1):19-26
77. Chun J, Sung SI, Ho YH, et al. Prophylactic versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams. *J Korean Med Sci*. 2017;32(8):1288-1294
78. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health*. 2021;26(1):35-49.
79. Murphy MC, Miletin J, Klingenberg C, et al. Prophylactic Oropharyngeal Surfactant for Preterm Newborns at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2024;178(2):117-124.
80. Kaluarachchi DC, Katheria A, Peebles PJ, et al. Prophylactic surfactant therapy in the era of less invasive surfactant delivery. *J Perinatol*. 2026;46(1):1-5.
81. Härtel C, Herting E, Humberg A, Hanke K, Mehler K, Keller T, Mauer I, Frieauff E, Meyer S, Thome UH, Wieg C, Schmidtke S, Kribs A, Göpel W; German Neonatal Network. Association of Administration of Surfactant Using Less Invasive Methods With Outcomes in Extremely Preterm Infants Less Than 27 Weeks of Gestation. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2225810.

82. Göpel W, Rausch TK, Mitschdörfer B, et al; pro. LISA study group. A randomised controlled trial in preterm infants comparing prophylactic with selective “less invasive surfactant administration” (pro.LISA). *Trials*. 2023;24(1):612
83. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-63
84. Bhandari V, Black R, Gandhi B, et al. RDS-NExT workshop: consensus statements for the use of surfactant in preterm neonates with RDS. *J Perinatol*. 2023;43(8):982-990
85. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*. 2013;104(1):8-14.
86. Dell’Orto V, Nobile S, Correani A, Marchionni P, Giretti I, Rondina C, et al. Early nasal continuous positive airway pressure failure prediction in preterm infants less than 32 weeks gestational age suffering from respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Dec;56(12):3879-3886
87. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):CD003063.
88. Branagan A, Yu I, Gurusamy K, Miletin J. Thresholds for surfactant use in preterm neonates: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(4):333-341.
89. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Abiramalatha T, et al. Clinical decision thresholds for surfactant administration in preterm infants: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;62:102097.
90. Haq MI, Datta V, Bandyopadhyay T, et al. Higher (40%) versus lower (30%) FiO₂ threshold for surfactant administration in preterm neonates between 26 and 32 weeks of gestational age: a non-inferiority randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2025;184(12):793.
91. Brat R, Yousef N, Klifa R, et al. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr*. 2015;169:e151797.
92. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:1231–1236
93. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020;24(1):65
94. Corsini I, Rodriguez-Fanjul J, Raimondi F, et al. Lung Ultrasound Guided surfactant therapy in preterm infants: an international multicenter randomized control trial (LUNG study). *Trials*. 2023;24(1):706.
95. Luo K, Wang H, Huang F, et al. Optimal timing and cutoff range of lung ultrasound in predicting surfactant administration in neonates: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2023;18(7):e0287758
96. Zhang J, Yuan J, Xu J, et al. Prospective, Non-Blinded, Randomized Controlled Trial of Pulmonary Surfactant Administration Guided by Lung Ultrasound in Preterm Infants with Gestational Age <32 Weeks. *Children (Basel)*. 2025;12(12):1618.
97. Liu J, Inchingolo R, Suryawanshi P, et al. Guidelines for the use of lung ultrasound to optimise the management of neonatal respiratory distress: international expert consensus. *BMC Med*. 2025;23(1):114
98. Raimondi F, Dolce P, Veropalumbo C, et al. External Validation of a Multivariate Model for Targeted Surfactant Replacement. *Neonatology*. 2024;121(1):17-24.
99. Raimondi F, Alonso Ojembarrena A, Gutierrez Rosa I, et al. Lung ultrasound predicts surfactant need in neonates on different respiratory support: an international diagnostic accuracy study. *Respir Res*. 2026;27(1):146.
100. Capasso L, Pacella D, Migliaro F, Salomè S, Grasso F, Corsini I, et al. Can lung ultrasound score accurately predict surfactant replacement? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test studies. *Pediatr Pulmonol*. 2023 May;58(5):1427-1437
101. Yeung TY, Zhou Q, Kanmaz Kutman HG, et al. Surfactant delivery via thin catheter in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284792
102. Abdel-Latif ME, Davis PG, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD011672

103. Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F, et al; OPTIMIST-A Trial Investigators. Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy vs Sham Treatment on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: The OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(24):2478-2487
104. Dani C, Napolitano M, Barone C, et al; NIPAL Trial Investigators. Nasal intermittent positive pressure ventilation during less invasive surfactant administration in preterm infants: An open-label randomized controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(4):1006-1014
105. Liu S, Wang Y, Zhu X, et al. Comparative efficacy and safety of pulmonary surfactant delivery strategies in neonatal RDS: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):637
106. Kuitunen I, Räsänen K. Less Invasive Surfactant Administration Compared to Intubation, Surfactant, Rapid Extubation Method in Preterm Neonates: An Umbrella Review. *Neonatology*. 2024;121(4):485-493
107. Katheria A, Ines F, Banerji A, Hopper A, Uy C, Chundu A, et al. Caffeine and Less Invasive Surfactant Administration for Respiratory Distress Syndrome of the Newborn. *NEJM Evid*. 2023;2(12):EVIDoa2300183.
108. Moschino L, Ramaswamy VV, Reiss IKM, et al. Sedation for less invasive surfactant administration in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2023;93(3):471-491.
109. Breindahl N, Henriksen TB, Heiring C, Bay ET, Haaber J, Salmonsén TG, et al. NON-pharmacological Approach Less Invasive Surfactant Administration (NONA-LISA) trial: protocol for a randomised controlled trial. *Pediatr Res*. 2024 Sep;96(4):1084-1089
110. Abdel-Latif ME, Walker E, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):CD008309. Update of CD008309
111. 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.
112. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al: Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094-2104.
113. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al; Canadian Oxygen Trial (COT) Group: Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(20):2111-2120.
114. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011190.
115. Taylor RS, Singh B, Mukerji A, et al. Canadian Neonatal Network Investigators. Intermediate vs. High Oxygen Saturation Targets in Preterm Infants: A National Cohort Study. *Neonatology*. 2025;122(1):106-113.
116. Abdo M, Hanbal A, Asla MM, et al. Automated versus manual oxygen control in preterm infants receiving respiratory support: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6069-6076.
117. Stafford IG, Lai NM, Tan K. Automated oxygen delivery for preterm infants with respiratory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD013294.
118. Fischer HS, Bühler C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132(5):e1351-60.
119. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:F5980.
120. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD005384.
121. Zeng J, Tan R, Cao H. Comparative effectiveness of nasal intermittent positive pressure ventilation vs continuous positive airway pressure in preterm infants with RDS: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2025;184(7):455.
122. Abdel-Latif ME, Tan O, Fiander M, Osborn DA. Non-invasive high-frequency ventilation in newborn infants with respiratory distress. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;5(5):CD012712.

123. Li Y, Zhu X, Li LJ, Chen L, et al; NHFOV study group. Non-invasive high frequency oscillatory ventilation for primary respiratory support in extremely preterm infants: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2025;391:e085569.
124. Wang K, Yue G, Gao S, et al. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation (NHFOV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024;109(4):397-404.
125. Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, et al. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD006405
126. Tomé MR, EAS, Zinher MT, et al. NIV-NAVA versus non-invasive respiratory support in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Perinatol*. 2024;44(9):1276-1284.
127. Yuan Y, He F, Wu D, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist versus nasal continuous positive airway pressure for premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2025;30(1):577.
128. Bhader M, Al-Hindi M, Ghaddaf A, et al. Noninvasive Neurally Adjusted Ventilation versus Nasal Continuous or Intermittent Positive Airway Pressure for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)*. 2023;10(12):1935.
129. Kumar J, Kumar P, and Bhandari V. Invasive Ventilation Strategies in Neonates. *Indian Pediatr*. 2025;62(8):608–618.
130. Keszler M, Abubakar MK. Volume-targeted ventilation. *Semin Perinatol*. 2024;48(2):151886.
131. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003666.
132. Wallström L, Sjöberg A, Sindelar R. Early volume targeted ventilation in preterm infants born at 22-25 weeks of gestational age. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):1000-1007.
133. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, et al. Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA Pediatr*. 2022;176(5): 502-516.
134. Guo Y, Fan L. Bayesian network meta-analysis of the efficacy of 22 ventilation strategies in premature infants with respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(9):1197-1216.
135. Verveniotti A, Fouzas S, Tzifas S, et al. Work of Breathing in Mechanically Ventilated Preterm Neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(5):430-436.
136. Lefevre J, van Delft B, Decaluwe W, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(7):1862-1870.
137. Rickart AJ, Dassios T, Greenough A. Optimal respiratory support for extremely low birth weight infants - do we have the answers? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2024;29(6):101563.
138. Sindelar R, Nakanishi H, Stanford AH, et al. Respiratory management for extremely premature infants born at 22 to 23 weeks of gestation in proactive centers in Sweden, Japan, and USA. *Semin Perinatol*. 2022;46(1):151540.
139. Shalish W, Sant'Anna GM. Optimal timing of extubation in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(5):101489.
140. Sangsari R, Saeedi M, Maddah M, et al. Weaning and extubation from neonatal mechanical ventilation: an evidenced-based review. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):421.
141. Sant'Anna G, Shalish W. Weaning from mechanical ventilation and assessment of extubation readiness. *Semin Perinatol*. 2024;48(2):151890.
142. Bruschetti M. Improving rates of successful extubation: Medications. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(5):101490.
143. Shalish W, Kanbar L, Kovacs L, et al. Assessment of Extubation Readiness Using Spontaneous Breathing Trials in Extremely Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):178-185.
144. Wong SK, Chim M, Allen J, et al. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? *Pediatr Res*. 2022;91(5):1049-1056.
145. Ma J, Ye H. Effects of permissive hypercapnia on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in extremely low birth weight infants: a meta-analysis. *Springer Plus*. 2016;5(1):764.

146. Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(11):2603-2613.
147. Travers CP, Gentle SJ, Shukla VV, et al. Late Permissive Hypercapnia for Mechanically Ventilated Preterm Infants: A Randomized Trial. *Pediatr Pulmonol.* 2025;60(6):e71165.
148. WHO. WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2022.
149. Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, et al. Interventions to Improve Rates of Successful Extubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(2):165-174.
150. Deguise MO, Lemyre B. NIPPV vs CPAP: Lessons from meta-analyses. *Semin Perinatol.* 2025;49(5):152062.
151. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD000509.
152. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011;127(2):363-9.
153. Zhou K, Xu W, Li D, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants with respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):821.
154. Costa F, Carloni S, Scarpa E, et al. Contemporary Insights and Emerging Paradigms in Sedation and Analgesia Management for Ventilated Newborns. *Curr Pediatr Rev.* 2025 Aug 5. Epub ahead of print.
155. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD000104.
156. Cools F, Askie LM, Offringa M, et al. Elective high- frequency oscillatory versus conventional ventilation in Preterm infants: a systematic review and meta- analysis of individual patients' data. *Lancet* 2010;375(9731):2082–2091.
157. Yu X, Tan Q, Li J, Shi Y, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation on the chronic lung disease or death in preterm infants administered surfactant: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2025;45(1):77-84.
158. Tuzun F, Deliloglu B, Cengiz MM, et al. Volume Guarantee High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants With RDS: Tidal Volume and DCO(2) Levels for Optimal Ventilation Using Open-Lung Strategies. *Frontiers in Pediatrics.* 2020;8:105.
159. Iscan B, Duman N, Tuzun F, et al. Impact of Volume Guarantee on High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Neonatology* 2015;108(4):277-282.
160. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Belik J, et al. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am J Perinatol.* 2018;35(6):545-548.
161. Liu W, Zong H, Jiang J, et al. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee in infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2025;98(2):470-478.
162. Orlandin EAS, Iwashita-Lages T, Oharomari-Junior LK, et al. Volume-targeted on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2025;101(3):332-340.
163. Perlaza CL, Vanegas Potes V, Aguifto Guerrero DE, et al. Efectos de la ventilación de alta frecuencia con volumen garantizado en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria: revisión exploratoria [Effects of high-frequency volume-guaranteed ventilation in preterm newborns with respiratory distress syndrome: exploratory review]. *Andes Pediatr.* 2024;95(4):449-458.
164. De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, et al. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):639–645.
165. Werther T, Kueng E, Aichhorn L, et al. Regular lung recruitment maneuvers during high-frequency oscillatory ventilation in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):710.
166. Solís-García G, González-Pacheco N, Ramos-Navarro C, et al. Lung recruitment in neonatal high-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(12): 3000-3008.

167. Ho JJ, Kidman AM, Chua B, et al. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024, Issue 10. Art. No.: CD000143.
168. Mukerji A, Read B, Yang J, et al. CPAP Versus NIPPV Postextubation in Preterm Neonates: A Comparative-Effectiveness Study. *Pediatrics*. 2024;153(4):e2023064045.
169. Zhu X, Qi H, Feng Z, Shi Y, et al; Nasal Oscillation Post-Extubation (NASONE) Study Group. Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure vs Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation as Postextubation Support for Preterm Neonates in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(6):551-559.
170. Razak A, Shah PS, Kadam M, et al. Postextubation use of non-invasive respiratory support in preterm infants: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2025, Issue 7. Art. No.: CD014509.
171. McEvoy CT, MacDonald KD, Go MA, et al. Extended Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants Increases Lung Growth at 6 Months: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(4):610-618.
172. Armanian AM, Barekatin B, Ghasemi Kahrizsangi N, et al. Comparing Heated Humidified High Flow Nasal Cannula to Nasal Continuous Positive Airway Pressure as post-extubation respiratory support in preterm infants: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2025;18(4):287-303.
173. Prasad R, Saha B, Sk MH, Sahoo JP, et al. Noninvasive high-frequency oscillation ventilation as post-extubation respiratory support in neonates: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0307903.
174. Wang K, Zhou X, Gao S, et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm infants as an extubation support: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(3):704-711.
175. De Luca D, Neri C, Centorrino R. Update on nasal high frequency oscillatory ventilation: A living review. *Semin Perinatol*. 2025;49(5):152056.
176. Kuitunen I, Räsänen K. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) reduces extubation failures in preterm neonates-A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2024;113(9):2003-2010.
177. Buzzella B, Claire N, D'Ugud C, et al. A randomized controlled trial of two nasal continuous positive airway pressure levels after extubation in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(1):46-51.
178. Kidman AM, Manley BJ, Boland RA, et al. Higher versus lower nasal continuous positive airway pressure for extubation of extremely preterm infants in Australia (ÉCLAT): a multicentre, randomised, superiority trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(12):844-851.
179. Nagaraj YK, Balushi SA, Robb C, et al. Peri-extubation settings in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2024;44(2):257-265.
180. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al; PDA-TOLERATE (PDA: TO LEave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019;205:41-48.e6.
181. Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, et al; BeNeDuctus Trial Investigators. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med*. 2023;388(11):980-990.
182. Gupta S, Subhedar NV, Bell JL, et al; Baby-OSCAR Collaborative Group. Trial of Selective Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Ibuprofen. *N Engl J Med*. 2024;390(4):314-325.
183. Laughon MM, Thomas SM, Watterberg KL, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Expectant Management vs Medication for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: The PDA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025:e2523330.
184. Buvaneswarran S, Wong YL, Liang S, et al. Active Treatment vs Expectant Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2025;179(8):877-885.
185. Mitra S, Scrivens A, Fiander M, et al. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;6(6):CD013278.
186. Ambalavanan N, Aucott SW, Salavitarab A, et al; Committee on Fetus and Newborn; Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2025;155(5):e2025071425.

187. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112-2121.
188. Marques KA, Bruschettini M, Roehr CC, et al. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD013830.
189. Elmowafi M, Mohsen N, Nour I, et al. Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6053-6061.
190. Bruschettini M, Brattström P, Russo C, et al. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD013873.
191. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics* 2012;129(6):e1508-1516.
192. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-1163.
193. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6).
194. Capin I, Hinds A, Vomero B, et al. Are Early-Onset Sepsis Evaluations and Empiric Antibiotics Mandatory for All Neonates Admitted with Respiratory Distress? *Am J Perinatol*. 2022;39(4):444-448.
195. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-725.
196. Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, et al. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2018;203:62-67.
197. Shi W, Chen Z, Shi L, et al. Early Antibiotic Exposure and Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants at Low Risk of Early-Onset Sepsis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2418831-e2418831.
198. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(10):3715-3724.