



INSURE Uygulanan Preterm Bebeklerin İzleminde İki Farklı Non-invaziv Ventilasyon Yönteminin Etkinliğinin ve Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Comparison of Efficiency and Complications of Two Different Non-invasive Ventilation Methods of Preterm Babies Treated with

Buse Soysal¹, Senem Alkan Özdemir^{1,2,3}, Tülin Gökmen Yıldırım^{1,3}, Şebnem Çalkavur¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Respiratuar distres sendromu (RDS), preterm bebeklerde surfaktan eksikliği ve akciğer immatüresine bağlı gelişen solunum yetmezliğidir. Çalışmamızda; INSURE yöntemiyle surfaktan uygulanan pretermelerin iki farklı non-invaziv ventilasyon yöntemi ile izlemi sırasında kısa ve uzun dönem etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında yapılan tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine RDS tanısıyla yatırılıp surfaktan verilen ve gebelik haftası <32 hafta ve/veya doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan pretermeler çalışmaya dahil edildi. Kapalı zarf usulüyle ventilasyon tipi senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SNIPPV) ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) olarak randomize edildi. Birincil sonuçlar olarak reentübasyon, apne sıklığı, ek surfaktan gereksinimi, pnömotoraks / atelektazi gelişimi, gastrik rezidü varlığı kaydedildi. İkincil sonuçları hastaların kapiller kan gazlarındaki parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂), oksijen ihtiyacı ve komorbiditeleri oluşturdu.

Bulgular: Çalışmaya SNIPPV grubunda 15, NCPAP grubunda 20 bebek olmak üzere toplam 35 bebek katıldı. Reentübasyon oranı NCPAP grubunda %15, SNIPPV grubunda ise %13.3 iken, gastrik rezidü NCPAP grubunda %35 SNIPPV grubunda %26.6 idi. Karşılaştırılan diğer birincil sonuçlar arasında da anlamlı fark bulunamadı. Her iki grupta gelişen komorbiditeler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. SNIPPV grubunda 48. saatte pCO₂ düzeyi NCPAP grubundakilerden istatistiksel farka yol açacak şekilde

düşüktü (p<0.05). Oksijen gereksinimi SNIPPV grubunda 48. saatte daha düşüktü ve bu fark anlamlıydı (p<0.05) Her iki grupta da mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Prematüre bebeklerde INSURE yöntemiyle surfaktan verilmesi sonrası SNIPPV grubunda NCPAP grubuna göre reentübasyon sıklığı ve 48. saatte oksijen gereksiniminin daha az olduğu, SNIPPV'nin beslenme intoleransı üzerine NCPAP'dan farklı bir negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Prematürite; non-invaziv ventilasyon; respiratuar distres sendromu

Abstract

Aim: Respiratory distress syndrome (RDS) is a respiratory failure due to surfactant deficiency and lung immaturity in preterm infants. In our study; we aimed to compare the short-term and long-term effects during the follow-up of preterms who were administered surfactant with the INSURE method with two different non-invasive ventilation methods.

Material and Methods: Our study is a single-center, prospective, randomized controlled study conducted between January 2016 and December 2016. Preterms with a gestational age of <32 weeks and/or a birth weight of less than 1500 grams, who were admitted to the neonatal intensive care unit of Dr Behçet Uz Children's Hospital with the diagnosis of RDS and given surfactant, were included in the study. The ventilation type was randomized to synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) using the sealed envelope method.

Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO)'sinde, Sözlü Bildiri olarak 13 Nisan 2017 tarihinde Antalya, Türkiye'de sunulmuştur.

Reintubation, apnea, additional surfactant requirement, development of pneumothorax/atelectasis, gastric residue were recorded as primary outcomes. The secondary results were partial pressure of carbon-dioxide (pCO₂) in the capillary blood gases of the patients, oxygen requirement and comorbidities.

Results: A total of 35 infants, 15 of whom were NIPPV and 20 were NCPAP, participated in the study. The re-intubation rate was 15% in the NCPAP group and 13.3% in the SNIPPV group, while the gastric residual was 35% in the NCPAP group and 26.6% in SNIPPV group. No significant difference was found between the other primary results compared. There was no statistically significant difference between comorbidities in both groups. The pCO₂ level at 48th hour in the SNIPPV group was lower than that in the NCPAP group, leading to a statistically significant difference (p<0.05). Oxygen requirement was lower in the SNIPPV group at 48th hour and this difference was significant (p<0.05). No mortality was observed in either group.

Conclusion: It has been shown that after the administration of surfactant with the INSURE method in premature infants, the frequency of reintubation and oxygen requirement at 48 hours were lower in the SNIPPV group compared to the NCPAP group, and that SNIPPV did not have a different negative effect on feeding intolerance than NCPAP.

Keywords: Prematurity; non-invasive ventilation; respiratory distress syndrome

Giriş

Respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre doğan bebeklerde sık görülen surfaktan eksikliği ve akciğer immatüresine bağlı gelişen bir solunum yetmezliği tablosudur (1). Respiratuar distres sendromunda birincil neden surfaktan eksikliğidir ancak prematürelere göğüs duvarının aşırı esnek olması, azalmış intratorasik basınç, patent duktus arteriosus ve foramen ovaleden geçen kardiyovasküler şantların varlığı / yokluğu bu duruma katkıda bulunabilir (2). Bu etiyojilerin biri ya da birkaçının birlikteliği ilerleyici atelektaziye, etkili fonksiyonel rezidüel kapasite (FVR) oluşmamasına, alveolar kollapsa yol açar. Gelişen hipoksi neticesinde, tip II pnömositlerden yeterli yüzey aktif maddeyi oluşturan surfaktan salınımı engellenir ve klinik daha da derinleşir (2).

Respiratuar distres sendromunun yenidoğanlarda yönetimi ile ilgili Avrupa yönergeleri ve Türk Neonatoloji Derneği kılavuzları; erken surfaktan tedavisini ve nazal pozitif hava yolu basıncının sağlanmasını tedavide

anahtar rol olarak görmektedir (1-3).

Respiratuar distres sendromlu bebeklerde trakeal entübasyon, surfaktan uygulanması ve ardından ekstübasyon (INSURE) tekniği, hava yolunun invaziv mekanik ventilasyona uzun süre maruz kalması sırasında oluşacak olası hasarı azaltan daha fizyolojik bir metottur (4). Surfactan tedavisinin pulmoner stabilizasyon açısından non-invaziv modlarla birleştirilerek uygulanması; hospitalizasyon süresini, olası oksijen toksitelerine bağlı komorbiditeleri, hava kaçaklarını ve mortaliteyi azaltmıştır (5).

Non-invaziv ventilasyon tekniklerinden nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) kılavuzlarca önerilse de, senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SNIPPV) kullanımındaki artış sağlık profesyonellerince bildirilmektedir (1,6). Reentübasyon oranları SNIPPV modunda daha az sıklıkta bildirilse de nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi komorbiditeler ve mortalite oranlarında çelişkili sonuçlar mevcuttur (6).

Çalışmamızda; INSURE yöntemi uygulanan prematüre bebeklerin iki farklı non-invaziv ventilasyon yöntemi (SNIPPV ve NCPAP) ile izlemi sırasında kısa ve uzun dönem prognozlar üzerine etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında yapılan tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir araştırmadır. Çalışmamızın protokolü SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (kayıt no: 2016/81). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve dâhil edilen tüm katılımcıların ebeveynlerinden/yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmaya; <32 gestasyonel hafta (240/7 -31 6/7) ve/veya doğum ağırlığı <1500 gram altında olup RDS açısından Silverman Anderson skoru>3 olarak tanımlanan, yaşamın ilk altı saati içinde ünitemize kabulü yapılan yenidoğanların dahil edilmesi planlandı. Çalışmadan; RDS tanı kriterlerine uymayanlar, doğum salonunda kardiyopulmoner stabilizasyon için uzun süreli entübasyon gereksinimi gelişenler, majör konjenital anomali/metabolik hastalığı olanlar, APGAR skoru beşinci ve/veya onuncu dakika beşin altı olup hipoksi kriterlerine uyanlar, postnatal ilk 6 saatte yenidoğan yoğun bakıma kabulü yapılamayanlar, erken neonatal sepsis kriterlerine uyanlar dışlandı (1, 3, 7-9). Yenidoğanların yoğun bakıma yatışı sırasında ailelerinden onam alındı, tıbbi öyküleri anamnez formlarına ve elektronik tıbbi kayıt sistemine kaydedildi.

Demografik verilerinden; gestasyonel hafta, cinsiyet, doğum ağırlığı, antenatal steroid kullanıp kullanılmadığı, doğum şekli, erken membran rüptürü (EMR) olup olmadığı, varsa maternal hastalıklardan preeklampsi ve diyabet not edildi.

Doğum salonunda solunum desteği ihtiyacı olan bebekler, Türk Neonatoloji Derneği'nin Doğum Salonu Yönetimi Rehberine uygun şekilde stabilize edilerek ünitemize transport edildi (10). Kabulü yapılan bebeklerde; hemodinamik instabilite oluşmaması, sekonder enfeksiyon, komorbidite gelişmemesi açısından deneyimli sağlık personeli tarafından vital bulguları alındı, ünite prosedürlerine uygun kan tetkikleri ve akciğer grafisi planlandı. Tüm hastalara kafein yüklemesi uygun dozda yapılarak idame tedavi uygulandı.

Respiratuar distres sendromu tanısı konulan (evre 3 ve üzeri ciddi RDS) bebeklere ekzojen surfaktan uygulaması poraktant alfa (Curosurf; Chiesi Farmaceutici, Parma, İtalya) ile 200 mg/kg dozda, 5 mL'lik enjektöre çekilerek, endotrakeal tüpün boyutuna uygun olarak kısaltılmış 6 frenç (F) esnek ve steril olarak açılmış olan nazogastrik tüp yardımıyla deneyimli personel tarafından, entübasyon yapıldıktan sonra uygulandı (1, 3, 11). Surfaktan 30-60 saniyede ve tüm dozun tek seferde verilmesi şeklinde yapıldı. İşlemin ardından 1 mL hava nazogastrik tüp çekilmeden hemen verildi. Hastanın desatürasyon ataklarını önlemek ve surfaktanın daha homojen dağılımını sağlamak amacıyla surfaktan verildikten sonra 10 kez kendi şişen balon yardımı ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı.

Surfaktan verilmesi sonrası çalışma onamı alınan bebekler kapalı zarf usulü randomizasyon yöntemi ile SNIPPV veya NCPAP modunda ekstübe edilerek ventile edildiler. Non-invaziv solunum desteği SLE 5000 ventilatörün SNIPPV veya CPAP moduyla yapıldı. Ara yüz olarak bütün hastalara biasa yol açmaması açısından Fisher Paykel marka binazal prong kullanıldı. SNIPPV moduna alınan bebeklerin pozitif inspirasyon basıncı (PIP) değeri entübe iken izlenecekleri PIP değerinin 2 cmH₂O üzerinde olacak şekilde yaklaşık 15-25 cmH₂O ,pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) değeri 6 cmH₂O, frekans 40-60/dk, inspirasyon zamanı (İT) 0.30-0.40 sn, akım 6-10 L/dk olarak ayarlanırken, CPAP değeri 6 cmH₂O olarak alındı (11). İnspire edilen fraksiyonel oksijen (FIO₂) miktarı her iki non-invaziv ventilasyon modunda da %40 ile başlandı ve hedef oksijen satürasyon değerine (%89-%94) göre kademeli olarak azaltıldı (11).

Katılımcıların kan gazları ünitemizin protokollerine uygun şekilde ve hastanın ihtiyacına göre belli aralıklarla takip edildi. Bununla birlikte her iki gruptaki hastaların surfaktan tedavisi sonrası 2.,12.,24. ve 48. saatte

kapiller kan gazı parametrelerindeki parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) değerleri not edildi. Kan gazının değerlendirildiği saatlerde eş zamanlı olarak her iki gruptaki FiO₂ kaydedildi.

Surfaktan sonrası 6. ve/veya 12. saatte kontrol akciğer grafileri çekilerek ek surfaktan gereksinimi olup olmadığı, pnömotoraks, atelektazi açısından komplikasyon gelişip gelişmediği not edildi. Ek olarak her iki grupta da apne gelişip gelişmediği, nazal hasarlanma derecesi (0=normal, 1=kızarıklık, 2=kanama/ülserasyon/kabuklanma, 3=cildin abrazyonu), gastrik rezidü gelişip gelişmediği (bir önceki beslenmenin >%30 ise anlamlı kabul edildi) kaydedildi (12,13). Nazal hasarlanma derecesi her iki burun deliği için belirlenen şekilde günlük olarak değerlendirildi ve not edildi.

İzlemde hastaların non-invaziv solunum desteği ve/veya ek surfaktan gereksinimlerine rağmen interkostal, supraklavikuler, suprasternal, subkostal çekilmelerinin olması, solunum sayısının >70/dk, siyanoz ve apne (saatte 4'ten fazla ve/veya 1 defa pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren) gelişmesi, kapiller kan gazında pH <7,20, pCO₂ >65 mm/Hg ve/veya parsiyel oksijen basıncı (PO₂) <50 mm/Hg, FiO₂ >%40 olmasına rağmen hedef oksijen satürasyonuna ulaşılamaması halinde invaziv ventilasyona geçilmesi planlandı (11). Katılımcıların ilk 72 saat içerisinde entübe olması uygulanmış olan prosedürde başarısızlık olarak atfedildi (11).

Çalışmada her iki gruptaki hastaların ilk 72 saat içinde entübe olması, apne gelişmesi, ek surfaktan gereksinimi, pnömotoraks/atelektazi gelişimi, gastrik rezidü oluşması birincil sonuçlar olarak değerlendirildi. Hastaların uzun dönem komorbiditeleri ve prognostik faktörleri; evre 2 ve ileri düzey tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP), ileri evre intraventriküler kanama (İVK) (evre 3 ve üzeri), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (hsPDA), evre 2 ve üzeri nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) (herhangi bir evrede), total enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün), taburculuk esnasındaki vücut ağırlığı ve mortalite verileri olarak değerlendirildi, ikincil sonuçlar olarak kaydedildi (14-18).

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Shapiro-Francia testi ile, varyans homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Nicel verilere göre ikiden fazla grubu karşılaştırmak için One-Way Anova (Robust Test: Brown-Forsythe) testi ve Kruskal-Wallis H Testleri, Post Hoc analizi için Dunn's Testi ve Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında

Fisher-Freeman-Holton testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiş ve karşılaştırılarak Bonferroni düzeltilmiş p-değeri sonuçlarına göre ifade edilmiştir. Kantitatif değişkenler tablolarda ± standart sapma (SD) anlamındadır ve median (minimum/maksimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelendi ve p değeri 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesine <32 gestasyonel hafta ve/veya <1500 gram olan 147 bebek kabul edildi. Otuz bebeğin surfaktan gereksinimi gelişmezken, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) 17 bebeğin doğum odasında kardiy-respiratuar problemlerin eşlik etmesi sebebiyle invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı devam ettiğinden çalışmaya dahil edilemedi. Altmış beş bebeğin ise yenidoğan yoğun bakımımıza kabulü postnatal ilk 6 saatten sonra yapıldığından çalışma dışı bırakıldı.

Geriye kalan 35 bebek ile örneklem kümesi oluşturuldu. Buna göre yoğun bakımımıza interne edilen prematür bebeklerin %23,8'i surfaktan tedavisi aldı.

Katılımcıların %42,8 (15/35) SNIPPV modunda, %57,2 (20/35) NCPAP modunda ventile edildi.

Her iki gruptaki katılımcıların demografik özellikleri ; gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, antenatal steroid alıp almama, erken membran rüptürü gelişip gelişmemesi, annede preeklampsi/diyabet varlığı, ciddi RDS varlığı karşılaştırıldı. Her iki grubun karşılaştırılan demografik verileri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi (p>0.05). Katılımcılara ait demografik veriler Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

	SNIPPV (n=15)	NCPAP (n=20)	p değeri
Gestasyonel hafta , (hafta)*	28.8±2.4	28.8±2.2	0.93
Doğum ağırlığı, (gram)*	1208 ± 317	1194 ± 304	0.90
Erkek cinsiyet, n, (%)	6(40)	11(55)	0.38
Sezeryan doğum, n, (%)	10(66.6)	17(85)	0.20
Antenatal steroid, n, (%)	3(20)	6(30)	0.50
Annede diyabet varlığı, n, (%)	1(6.6)	1(5)	0.68
Annede preeklampsi varlığı, n, (%)	2(13.3)	7(35)	0.14
Erken membran rüptürü, n, (%)	3(20)	2(10)	0.40
Ciddi RDS varlığı, n, (%)	9(60)	5(25)	0.03

*ortalama±SD olarak verilmiştir. RDS: Respiratuar distress sendromu. SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin birincil sonuçları karşılaştırıldı. NCPAP grubunda ilk 72 saat içinde entübasyon ve ek surfaktan gereksinimi oranları %15 iken, SNIPPV grubunda bu oranlar %13,3'dü, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) Apne gelişimi her iki grupta aynı orandaydı

Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve (%20), anlamlı bulunmadı (p>0,05). SNIPPV grubundaki bir hastada pnömotoraks gelişti, NCPAP grubundaysa hava kaçağı sendromu mevcut değildi (p>0,05). NCPAP grubunda %10 (2/20) oranında akciğer grafisinde atelektazi gözlenirken, bu oran SNIPPV ile ventile edilen bebeklerde %6,6 (1/15) idi, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Gastrik rezidü NCPAP grubunda %35 (7/20) oranında saptanırken, SNIPPV grubundaki katılımcılarda %26,6 (4/15) idi, anlamlı bulunmadı (p>0,05). Katılımcılara ait birincil sonuçlar Tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2. SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklere ait birincil sonuçlar

	SNIPPV (n=15)	NCPAP (n=20)	p değeri
Entübasyon <72 saat, n,(%)	2(13.3)	3(15)	0,41
Ek surfaktan gereksinimi, n,(%)	3(20)	4(20)	0,66
Pnömotoraks, n,(%)	1(6.6)	0(0)	0,48
Atelektazi, n,(%)	1(6.6)	2(10)	1,00
Gastrik rezidü, n,(%)	4(26.6)	7(35)	0,59

SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

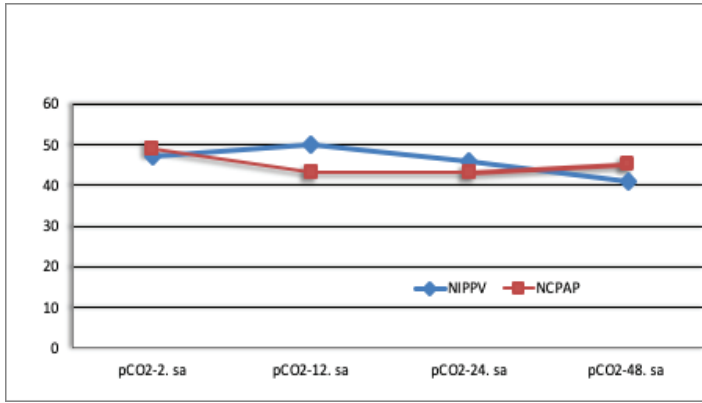
Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve NCPAP tedavisi alan bebeklerin ikincil sonuçları karşılaştırıldı. SNIPPV grubunda ROP (%20'ye karşı %5), İVK (%13.3'e karşı %5) ve BPD (%20'ye karşı %15) NCPAP grubundaki katılımcılara oranla daha fazlaydı, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). NCPAP grubundaki bebeklerde hspDA (%35) SNIPPV ile ventile edilenlerden (%26,6) daha fazla sıklıkta gözlemlendi, ancak anlamlı değildi (p>0,05). NEK, her iki grupta da hiçbir hastada gözlenmedi. SNIPPV grubunda total enteral beslenmeye geçiş zamanı ve taburculuk esnasında vücut ağırlığı CPAP grubuna göre daha fazlayken, bu farklar anlamlı bulunmadı (p>0,05). Nazal hasarlanma SNIPPV grubunda %33,3 (5/15) iken, NCPAP grubunda bu oran %15(3/20) idi, anlamlı değildi (p>0,05). Her iki grupta da mortalite mevcut değildi. Katılımcılara ait ikincil sonuçlar Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3. SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklere ait ikincil sonuçlar

	SNIPPV (n=15)	NCPAP (n=20)	p değeri
ROP, n(%)	3(20)	1(5)	0,16
İVK, #()	2(13.3)	1(5)	0,38
hspDA, n(%)	4(26.6)	7(35)	0,59
NEK, n(%)	0	0	NS
BPD, n(%)	3(20)	3(15)	0,60
Nazal hasarlanma, n(%)	5(33.3)	3(15)	0,20
Total enteral beslenmeye geçiş zamanı, (gün)	17.4±7.4	15.8±5.8	0,02
Taburculuk esnasında vücut ağırlığı (gr)	2083 ± 163	1998 ± 198	0,18
Mortalite, n	0	0	NS

ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventricüler kanama, hspDA: Hemodinamik anlamlı patent ductus arteriosus, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin kapiller kan gazlarındaki pCO₂ değerlerinin değişimi postnatal 2., 12., 24. ve 48. saatte karşılaştırıldı. SNIPPV modu ile ventile edilen bebeklerin pCO₂ değerleri 12. saatte artış gösterirken, NCPAP katılımcılarında pCO₂ değerlerinde düşüş gözlemlendi, ancak fark anlamlı değildi (p>0,05). SNIPPV grubundaki hastaların 24. saat pCO₂ değerlerinde belirgin düşme saptandı, NCPAP ile ventile edilen bebeklerde pCO₂'de değişim gözlemlenmedi, fark anlamlı değildi (p>0,05). SNIPPV grubundaki infantlarda 48. saatte pCO₂ düzeyi 42,3 mmHg iken NCPAP grubundakilerde 48,1 mmHg idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin kapiller kan gazlarındaki pCO₂ değişimi Şekil 1'de gösterildi.



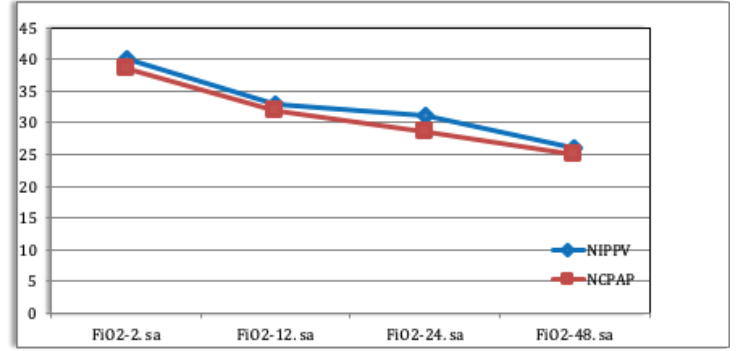
Şekil 1. NIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin saatler içinde kapiller kan gazlarındaki pCO₂ değişimi

Dikey sütun, pCO₂ değerlerindeki değişimi göstermektedir, dikey sütun birimi mmHg'dir. Yatay sütun, saatleri ifade etmektedir. pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin hedef saturasyona göre oksijen gereksinimleri postnatal 2., 12., 24. ve 48. saatte karşılaştırıldı. Her iki ventilasyon grubundaki katılımcıların 2., 12. ve 24. saat oksijen gereksinimleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Oksijen gereksinimi 48. saatte SNIPPV ile ventile edilen bebeklerde %26,1 iken, NCPAP katılımcılarında %33,3'dü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin hedef saturasyona göre oksijen gereksinimleri Şekil 2'de gösterildi.

Tartışma

Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisindeki esas tetiği çeken mekanizmanın yüzey aktif madde eksikliğinden kaynaklandığının bilinmesiyle birlikte, tedavide surfaktan köşetaşı olmuştur. Bununla birlikte non-invaziv mekanik ventilasyonun doğum salonundan



Şekil 2. NIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerde hedef saturasyona göre saatler içindeki oksijen gereksinimleri

Dikey sütun, hedef saturasyona göre oksijen gereksinimlerindeki değişimi yüzde olarak göstermektedir. Yatay sütun, saatleri ifade etmektedir. SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, FiO₂: Fraksiyonel oksijen

itibaren uygulanabilmesi alveolar kollapsı önleyerek tedavide optimal sonuçların elde edilmesinde büyük önem taşımaktadır (19).

Çalışmamızda non-invaziv ventilasyon tekniklerinden SNIPPV ve NCPAP modlarının RDS'yi tedavi ederken pulmoner dinamiklere etkilerini, ROP, NEK, İVK, BPD gibi komorbiditelere ve mortaliteye etkisini; aşırı düşük doğum ağırlıklı popülasyonda değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız Ege Bölgesi'nin en büyük dördüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yürütülmekle beraber, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, surfaktan verilme endikasyonu olan bebeklerin yüzdesi (%23,8) düşüktür. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere surfaktan tedavisi sonrası non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının kombinasyonunun değerlendirildiği çok merkezli meta-analizlerdeyse bu oran %46 ile %50 arasında bulunmuştur (20,21). Bununla ilgili olarak prenatal takip/tedavi konusunda gelişmelerin artması, oksijen gereksinimlerinin yakın izlemi, sağlık profesyonellerinin invaziv uygulamalardan kaçınma duyarlılığı olarak düşünebiliriz (22).

INSURE yöntemi ilk olarak ADDA'lı bebeklerde Verder ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (23). Surfaktan tedavisi sonrası NCPAP modunun kullanılması prematüre bebeklerde oksijenasyonda hızlı düzelme ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan toplam gün sayısında azalma sağlamıştır, ancak hava yolundaki travmalar dikkat çekici bulunmuştur ve bu uygulamanın uzun dönem morbiditelerin sonuçlarına herhangi bir etkisi saptanamamıştır (24).

Preterm doğumların önlemesine yönelik antenatal steroidler, tokolitik tedaviler RDS tedavisinde ilk basamağı oluşturur. Prematür doğum gerçekleşiyse

doğum salonunda surfaktanın olabildiğince erken verilmesi ve ardından tedavi sonrası bebeğin spontan solunumu olması halinde non-invaziv mekanik ventilasyon yöntemlerinin (NCPAP, SNIPPV) etkin kullanımı pulmoner dinamikleri iyileştirir (25). INSURE yönteminin bu bağlamda ilk çalışmalara kıyasla BPD oranlarını azaltabileceği kanıtlanmıştır (25). Çalışmamızda hastalara surfaktan INSURE yöntemiyle verilmiş ve 2 farklı noninvaziv mekanik ventilasyon yöntemi kullanılmıştır. İkincil sonuçlar açısından her iki grupta da farklılık gözlenmemekle birlikte, eğer vaka sayısı daha yüksek olsaydı, INSURE sonrası tüm non-invaziv ventilasyon modlarındaki komorbiditelerde belirgin iyileşmeler olabileceği kanaatindeyiz (25).

NCPAP'ın preterm bebeklerde non-invaziv solunum desteğinin etkin bir modu olduğu kanıtlanmıştır (26). Bununla birlikte SNIPPV'nin de ekstübasyon sonrası mod olarak kullandığında reentübasyon oranlarını NCPAP'a kıyasla daha fazla sıklıkta önleyebildiği bilinmektedir. Birincil mod olarak non-invaziv ventilasyon tercihinde klinisyenler tarafından NIPPV'nin kullandığı üniteler olsa da optimal modun hangisi olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir. (1,19,26). INSURE sonrası tedavi başarısızlığının değerlendirildiği bir çalışmada SNIPPV moduyla ventile edilen bebeklerin 48. saat oksijen gereksinimleri daha düşük saptanmıştır (27). Aynı çalışmada SNIPPV ile INSURE sonrası ventile edilen bebeklerde daha düşük kronik akciğer hastalığı saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (27). Çalışmamızda da ek surfaktan gereksinimi, reentübasyon, apne gelişimi açısından her iki grup arasında fark bulunmamakla birlikte, 48. saat oksijen gereksinimi SNIPPV modla ventile edilen bebeklerde anlamlı derecede daha düşüktür. Bunun sebebini SNIPPV'nin NCPAP moduna kıyasla rölatif tidal volüm sağlaması ve senkronize soluklar üzerine eklenen basınçlarla daha fizyolojik bir solunum desteği sağlaması olarak görebiliriz (19,27).

Klinisyenlerce NCPAP modu gastrointestinal komplikasyonlardan kaçınmak adına SNIPPV'ye kıyasla tercih edilebilmektedir. Preterm popülasyonda SNIPPV'nin NCPAP moduna göre gastrointestinal komplikasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, korkulan aksine ciddi farklılıklar saptanmamıştır (28). Çalışmamızda da SNIPPV ve NCPAP gruplarında evre 2 ve üzeri NEK hiç saptanmazken; ilginç bir şekilde NCPAP moduyla ventile edilen bebeklerde gastrik rezidü daha fazla saptanmıştır. Bunun sebebini kullandığımız SNIPPV modunun senkronize olmasına bağlayabiliriz.

Pretermelerde non-invaziv ventilasyon modlarının kısa ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada nazal hasarlanma SNIPPV grubunda NCPAP grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır (29).

Bununla birlikte SNIPPV grubunda anlamlı nazal hasarlanmaya rağmen; çalışmamıza benzer şekilde İVK, NEK, abdominal distansiyonu, hava kaçağı sendromları ve mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır (29). Non-invaziv ventilasyon modlarının karşılaştırıldığı bir başka meta-analizdeyse çalışmamıza benzer şekilde SNIPPV ile ventile edilen preterm bebeklerin total beslenmeye geçiş süresi daha kısa, taburculuk kiloları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (30).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, küçük bir örneklem kümesinde tek merkezli olması, BPD ve ROP etiolojisinin esasen multifaktöriyel olup sadece non-invaziv ventilasyon modlarıyla solutulma farklılıkları baz alınarak değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak; farklı noninvaziv ventilasyon modlarının kullanmasındaki amaç invaziv işlemlerin komplikasyonlarından kaçınarak akciğer dinamiklerine erken stabilite sağlamak, gereksiz baro/volütravmayı önleyerek oksijen toksitesini minimum düzeye indirmektedir. Oksijen toksitesinden bu şekilde kaçınılması; prematürelere korkulu rüyası olan komorbiditelerden korunmayı sağlayabilir. Optimum noninvaziv modunu önermek için halen çalışmalar sürmekle birlikte bu konuda halen yeterli kanıt ulaşılamamıştır. Gelecekte daha büyük randomize kontrollü çalışmaların bu konudaki birçok bilinmeyene fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

S.A.Ö, S.Ç ve T.G.Y. materyal hazırlama, veri toplama ve analiz çalışmaları, BS. makalenin ilk taslağı aşamasında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology* 2019;115:432-50.
2. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Gomella Neonatoloji. Tedavi, Girişimsel İşlemler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar, Uluslararası Baskı, Sekizinci Baskı, Yenidoğan Hastalıklarına Genel Bakış. *Respiratuvar Distres Sendromu*, Bölüm 6:117: sayfa 1043-1045.
3. Ozkan H, Erdev O, Kanmaz Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53:45-54.
4. Azzabi O, Selmi I, Bellali H, Siala N, Dridi Y, Fetni I et al. Intubation-surfactant-extubation strategy in a medical resource-limited department: a prospective

- study. *J Trop Pediatr*. 2016;62:169-70.
5. Jena SR, Bains HS, Pandita A, Verma A, Gupta V, Kallem VR et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1747-52.
 6. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:177-83.
 7. Zhao YH, Liu YJ, Zhao XL, Chen WC, Zhou YC. Application of two noninvasive scores in predicting the risk of respiratory failure in full-term neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2022;24:423-7.
 8. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S32-S44.
 9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
 10. Oygur N, Onal EE, Zenciroglu A. Turkish Neonatal Society national guideline for the delivery room management. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:3-17.
 11. Goldsmith J, P Karotkin E, Keszler M, Assisted Ventilation of the Neonate: Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care Sixtyh Edition, Philadelphia, United States, Elsevier- Health Science Division, Oxygen therapy and respiratory support, 2017;15:146-48.
 12. Camillo Ribeiro DF, Barros FS, Fernandes BL, Nakato AM, Nohama P. Hydrocolloid versus silicone gel for the prevention of nasal injury in newborns submitted to noninvasive ventilation: a randomized clinical trial. *Heliyon*. 2020;6:e04366.
 13. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2013;89:13-20.
 14. Koc E, Bas AY, Ozdek S, Ovalı F, Basmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:151-60.
 15. Ozek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55:215–21.
 16. Koksall N, Aygun C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:76-87.
 17. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev* 2017;38:552-9.
 18. Arsan S, Korkmaz A, Oguz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:138-50.
 19. Blennow M, Bohlin K. Surfactant and noninvasive ventilation. *Neonatology* 2015;107:330-6.
 20. Dunn MS, Kaempf J, De Klerk A, De Klerk R, Reilly M, Howard D et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128:e1069-76.
 21. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB et al. Surfactant need by gestation for very preterm babies initiated on early nasal CPAP: a Danish observational multicentre study of 6,628 infants born 2000-2013. *Neonatology* 2017;111:331-6.
 22. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. *Am Fam Physician*. 2015;92:994-1002.
 23. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:1051-5.
 24. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103:E24.
 25. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. 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:CD003063.
 26. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F17-F23.
 27. Roberts CT, Davis PG, Owen LS. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or bi-level CPAP: what is the evidence in 2013. *Neonatology* 2013;104:203-9.
 28. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003212.
 29. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr*. 2013;162:949-54.e1.
 30. Oktem A, Yigit S, Celik HT, Yurdakok M. Comparison of four different non-invasive respiratory support techniques as primary respiratory support in preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2021;63:23-30.