



Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi

Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment

Hasan Özkan¹, Ömer Erdeve², H. Gözde Kanmaz Kutman³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S45-S54.

Öz

Respiratuvar distres sendromu preterm bebeklerde solunumsal yetmezliğin en sık nedenidir. Hastalığın sıklığı ve şiddeti gebelik haftası azaldıkça artmaktadır. Respiratuvar distres sendromuna neden olan asıl fizyopatolojik mekanizma surfaktan eksikliği ile anatomik ve yapısal immatüredir. Akciğer olgunlaşmasını hızlandırmak üzere antenatal steroid uygulanması, plasental transfüzyonunda da alındığı preterm bebeğe uygun doğum odası canlandırma politikaları, doğum salonunda itibaren sürekli pozitif havayolu basıncı uygulanması, surfaktan tedavisinin erken ve kurtarıcı olarak uygulanması, daha nazik ventilasyon yöntemlerinin kullanılması ve diğer destekleyici tedaviler ile respiratuvar distres sendromu ilişkili morbidite ve mortalite günümüzde anlamlı olarak azalmıştır. Bu kılavuzun amacı konusu geçen tedavi yöntemlerinin ayrıntılı olarak gözden geçirilmesi, respiratuvar distres sendromu tedavisi ve yönetiminin ülkemiz yenidoğan yoğun bakım birimlerinde standart olarak yapılmasını sağlayabilmektir.

Anahtar Sözcükler: Antenatal steroid, kafein, oksijen desteği, respiratuvar distres sendromu, surfaktan, ventilasyon

Abstract

Respiratory distress syndrome is the leading cause of respiratory failure in preterm infants. The incidence and severity of respiratory distress syndrome are inversely related to the gestational age of the newborn. The major underlying pathophysiologic mechanisms are surfactant deficiency and anatomic, structural immaturity of the lung. Recent improvements such as antenatal steroid treatment to enhance pulmonary maturity, appropriate resuscitation facilitated by placental transfusion and immediate use of continuous positive airway pressure for alveolar recruitment, early rescue administration of surfactant, ventilation with gentler modes to minimize damage to the immature lungs, and the other supportive therapies have significantly decreased respiratory distress syndrome-related morbidity and mortality. This guideline was addressed to overview the mentioned improvements in order to standardize respiratory distress syndrome management in our country's neonatal intensive care units.

Keywords: Antenatal steroids, caffeine, oxygenation, respiratory distress syndrome, surfactant, ventilation

Giriş

Respiratuvar distres sendromu (RDS), tedavisinde ciddi gelişmeler elde edilmesine rağmen prematüre bebekler açısından ciddi morbiditeler ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Temel olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Bir fosfolipid karışımı olan surfaktan yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar.

Eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur (1).

Respiratuvar distres sendromu insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar (1). Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü hasta veri tabanına göre hastalık insidansı 32 hafta altı 3 490 prematüre bebekte %70,3 iken surfaktan kullanım oranı %58,7 olarak belir-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ömer Erdeve E-posta / E-mail: omererdeve@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01806

lenmiştir. Aynı oranlar 28 hafta ve altı 1 539 prematüre bebekte sırasıyla %86,5 ve %78,8 olarak bulunmuştur (Baş AY ve ark. izniyle, yayınlanmamış veri). Ülkemizdeki RDS ve surfaktan kullanım oranlarının yüksekliğinin 3. düzey perinatal merkezlerde bile oldukça düşük olan (%42,5) antenatal steroid kullanım oranıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Respiratuvar distres sendromu ve surfaktan replasman tedavisine yönelik ilk ulusal rehber 2014 yılında yayınlanmış ve ülkemiz şartları dikkate alınarak RDS ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirecek öneriler sunulmuştur (2). İki bin on sekiz rehberi ise, Aralık 2017 tarihine kadar yayınlanmış ulusal ve uluslararası randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizlerin yanı sıra Türk Neonatoloji Derneği tarafından yayınlanan diğer rehberler ve öneriler dikkate alınarak güncellendi.

Doğum öncesi bakım

Respiratuvar distres sendromuna yönelik müdahale doğum öncesinde başlar. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı perinatal takımın birer parçasını oluşturur ve ortak hareket ederek anne ve bebek sağlığına yönelik yararlı olabilecek kararları verirler.

Doğum yeri kararı

Respiratuvar distres sendromu riski olan prematüre bebeklerin doğumu, uygun stabilizasyon ve gerekebilecek solunum destek tedavisi (non-invaziv ventilasyon, entübasyon, surfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon) imkanlarını sunan merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Gebenin ve fetusun şartları uygun ise in-utero (maternal) nakil düşünülmelidir. Preterm eylemi durdurarak antenatal steroid kullanımı ve nakil için zaman kazanmak amacıyla gebeye indikasyonlar dahilinde tokolitik ajanlar ve antibiyotik (erken membran rüptürü) başlanabilir. Doğum eğer acil şartlarda gerçekleşiyor ise bebek stabilize edilmeli ve bakımının uygun şekilde devam edebileceği bir üst merkeze nakli için 112 Komuta Kontrol Merkezi ile temasa geçilmelidir. Bebeğin transport küvözü ile ve solunum destek tedavisi devam ettirilerek mümkün olduğunca hekim eşliğinde hastayı kabul eden merkeze uygun nakli sağlanmalıdır (3-5).

Antenatal steroid kullanımı

Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak intrakraniyal kanama (İKK) ile nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) gereksiniminde ve ilk 48 saatte

sepsis gelişme oranında azalma olur. Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23^{1/7} hafta ile 34^{6/7} hafta arasındaki tüm gebelere önerilir. Önerilen tedavi şemaları öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon İM (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon İM (toplam 4 doz) uygulamasıdır. Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Ancak kür tamamlanamayacaksa bile gebede bir kontraindikasyon yok ve doğum kaçınılmaz değilse steroid tedavisine başlanmalıdır. On dördüncü günden itibaren tedavinin etkinliği azalır (6). Doğum eylemi tehdidi 1-2 hafta sonra tekrarlayan gebede kürün tekrarlanması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), erken doğum tehdidi kürün uygulamasından 1-2 hafta sonra ancak gebeliğin 34. haftasından önce tekrarlar ise, ikinci bir kür ya da tek doz kurtarıcı steroid uygulamasını önermektedir. Tekrarlanan tek kür ile RDS ve ilişkili kısa dönem sağlık sorunlarının azalması sağlanabilir ancak bunun doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceği bilinmelidir (7).

Doğum salonunda yaklaşım

Risklerin tanımlanması ve uygun takımın hazır bulunması

Yüksek riskli bir prematüre bebeğin canlandırması birden fazla takım elemanının aktif olmasını gerektiren zor bir durumdur. Takım lideri tarafından doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde uygulanması sağlanmalıdır. Canlandırma işleminde bulunacak sağlık çalışanının güncel Neonatal Resusitasyon Programı sertifikası olmalıdır. Doğum öncesi gebelik ile ilgili bilgi sahibi olunmalı ve riskler önceden tanımlanmalıdır. Her birimin prematüre bebek canlandırmasında gerekli olabilecek malzemelerin yazılı olduğu ve kontrol edildiği bir liste olmalıdır (8).

Kordun geç klemplenmesi

ILCOR-2015, canlandırma gerektirmeyen tüm term ve preterm bebeklerde göbeğin en erken 30 sn sonra klemplenmesini önermektedir. Canlandırma işlemi gerektirenlerde ise kordonun klemplenme zamanı henüz netleşmemiştir. Plasental transfüzyon RDS riski olan bir prematüre bebekte resusitasyonun ilk basamağıdır. Kordun geç klemplenmesi daha yüksek hematokrit değerine, daha az transfüzyon gereksinimine, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda NEK ve İKK gelişmesine imkan sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 sn (120 sn'ye kadar uzatılabilir) anne seviyesinde ya da altında tu-

tularak plasento-fetal transfüzyona izin verilmelidir (8, 9). Annenin kanaması ya da prematüre bebeğin resusitasyonu gibi acil durumlarda kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması da aynı etkiyi gösterebilir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (10).

Hipotermi ve hiperterminin önlenmesi

Prematüre bebeklerde hipotermi artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipotermide oksijen tüketimi artar, canlandırma zorlaşır, koagülasyon değişkenleri olumsuz etkilenir, asidoz gelişir ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş gecikir. Prematüre bebeğe yapılacak tüm müdahaleler, doğum salonu sıcaklığı mümkünse en az 26°C oda ısısında ve radyant ısıtıcı altında yapılmalıdır. Doğum salonundaki radyant ısıtıcı ve küvöz 15-20 dak önceden ısıtılmalıdır. Otuz hafta altında doğan prematüre bebekler doğum sonrası kulanmadan hemen plastik torbaya alınmalı, başlarına şapka giydirilmeli ve radyant ısıtıcı altına ya da küvöz içine konulmalıdırlar. Kullanılacak gazların ısıtılması ve nemlendirilmesi ısı kaybını engellemeye yardımcı olur. Radyant ısıtıcı altında işlemi devam edecek bebekler 10 dak içerisinde servo-kontrole geçilerek aşırı ısınma önlenmelidir. Birime nakiller transport küvözü ile ısı kontrolü uygulanarak yapılmalıdır (8).

Oksijenizasyonun izlemi

Bebeğin sağ bileğine takılacak nabız oksimetresi ile saturasyon ve kalp tepe atımı izlenerek kullanılan oksijen titre edilebilir. Çoğu çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte %21-30 oksijen kullanıldığında geçiş hedef saturasyonları sağlanır. Canlandırmada kullanılacak oksijen, karıştırıcı ile kontrol edilerek verilmelidir. Kendiliğinden solunumu olan ileri pretermilerin önemli bir kısmında nazal prong ya da maske ile doğum salonunda uygulanacak en az 5 cm H₂O sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), oksijen gereksinimi olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlar (8, 11, 12).

Non-invaziv solunum desteği

Aşırı prematüre bebekler akciğer immatüritesi nedeniyle doğumdan sonra etkili solunumu başlatmakta zorluk yaşarlar ve solunum desteğine gereksinim duyabilirler. Gebelik yaşı ≤32 hafta ve kendiliğinden solunumu olan prematüre bebeklerde doğum salonunda erken dönemde kontrollü CPAP sağlanması; hastayı güvenli stabilize ederek mekanik ventilatör ve surfaktan gereksinimini azaltır. Doğum salonunda erken CPAP uygulamasının en az 5 cm-H₂O ile başlanması uygundur. Ara-yüz olarak maske ve binazal pronglar kullanılabilir. T-parçalı cihaz kullanılması güvenli-kontrollü CPAP verilmesi ve

solunum destek tedavisi uygulanmasına yardımcı olur. Pozitif hava yolu basıncı uygulaması sırasında pozitif basınçlı ventilasyondan uzak durulmalı, pozitif basınç uygulaması apne ve bradikardi durumunda tercih edilmelidir. İmmatür akciğere zarar verebilecek düşük ve yüksek tidal volümlere dikkat edilmeli ve gereksinim halinde kontrollü ventilasyon uygulanmalıdır (8, 12).

Surfaktan tedavisi

Ekzojen surfaktan tedavisinin RDS'li prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, RDS şiddetinin, mortalite, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditelerin ve hava-kaçağı riskinin azaldığı gösterilmiştir (13). Surfaktan tedavisi söz konusu olduğunda hangi preparat ile kime, ne zaman ve ne şekilde verilmesi gerektiği gündeme gelmektedir.

Surfaktan preparatları

Ülkemizde üç adet doğal surfaktan bulunmaktadır ve özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu rehberde surfaktan uygulamaları ile ilgili öneriler ülkemizde bulunan preparatlar üzerinden yapılacaktır. Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde daha etkili olduğu gösterilmiş olan doğal surfaktanlar tercih edilmelidir (14). Hayvan kaynaklı surfaktanların sentetik surfaktanlara göre hava-kaçaklarını ve mortaliteyi önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir. SP-B ve SP-C'yi birlikte içeren yeni nesil sentetik surfaktanlar üzerine çalışmalar halen devam etmektedir; CHF5633 ile yapılan ilk klinik çalışmada iyi tolere edildiği, RDS tedavisinde etkili olduğu ve solunum işlevlerinde düzelmelerin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (15, 16). Ancak yeni nesil sentetik surfaktanlar ile ilgili yorum yapabilmek için geniş serili randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Surfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği en çok 30 hafta altı ya da 1 250 g altı doğum ağırlıklı prematürelere belirgindir (13). Surfaktan preparatları arasında her klinik farklı deneyimler bildirmekle birlikte RDS tedavi etkinliği, BPD ve uzun dönem nörolojik açılarından fark yoktur.

Surfaktan dozu ve uygulanması

Ülkemizde bulunan ticari preparatların önerilen başlangıç dozları Tablo 1'de özetlenmiştir. Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna ya da 100 mg/kg beraktanta göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin doza mı yoksa farklı surfaktan preparatlarının uygulanmasına mı bağlı olduğu henüz netleşmemiştir (17). Surfaktan aseptik yöntemlere dikkat edilerek uygulanır.

Tablo 1. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri

Surfaktan	Kaynak	Fosfolipid konsantrasyonu	Protein konsantrasyonu	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poraktant alfa	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, en fazla 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 mL/kg
Beraktant	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, en fazla 3 tekrar. İlk 48 saatte, toplam 4 doz
Kalfaktant	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, en fazla 2 tekrar Toplam 3 doz

DPPC: "dipalmitoylphosphatidicholine"

Hastaya pozisyon verilmesi stabil olmayan hastada klinik durumu ağırlaştırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hangi pozisyonda surfaktan uygulamasının daha etkili olduğuna dair yeterli veri yoktur. Üç farklı surfaktan uygulama pozisyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik ve yan etki bakımından pozisyon ile ilişkili bir fark saptanmamıştır (18). İşlem sırasında ve sonrasında hasta yakın monitörize edilmeli; endotrakeal tüpte tıkaç, apne, desaturasyon, bradikardi, taşikardi, surfaktan reflüsü, volütravma, hiperventilasyon riski, pulmoner hemoraji, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve patent duktus arteriyozus (PDA) tedavi gereksiniminde artış açısından hasta izlenmelidir. Surfaktan uygulaması sonrası hastanın kliniği izin veriyorsa 1-6 saat trakeal aspirasyon uygulanmamalıdır. Hastanın tedaviye yanıtı; FiO₂ gereksiniminde azalma, solunum iş yükünde azalma, pulmoner mekaniklerde düzelme, solunum destek tedavisinde ["Peak inspiratory pressure" (PIP), "positive end-expiratory pressure" (PEEP), "mean airway pressure" (ortalama hava yolu basıncı-MAP)] azalma, kan gazında ve radyolojik (akciğer direk grafisi, ultrasonografi) düzelme ile değerlendirilir.

Surfaktan uygulama zamanlaması

Non-invaziv solunum desteği olarak doğum salonunda erken CPAP kullanımı, surfaktan ve entübasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi gereksinimini azaltır (13). Profilaktik surfaktan uygulaması gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir. Günümüzde antenatal steroid uygulamaları, doğum salonunda

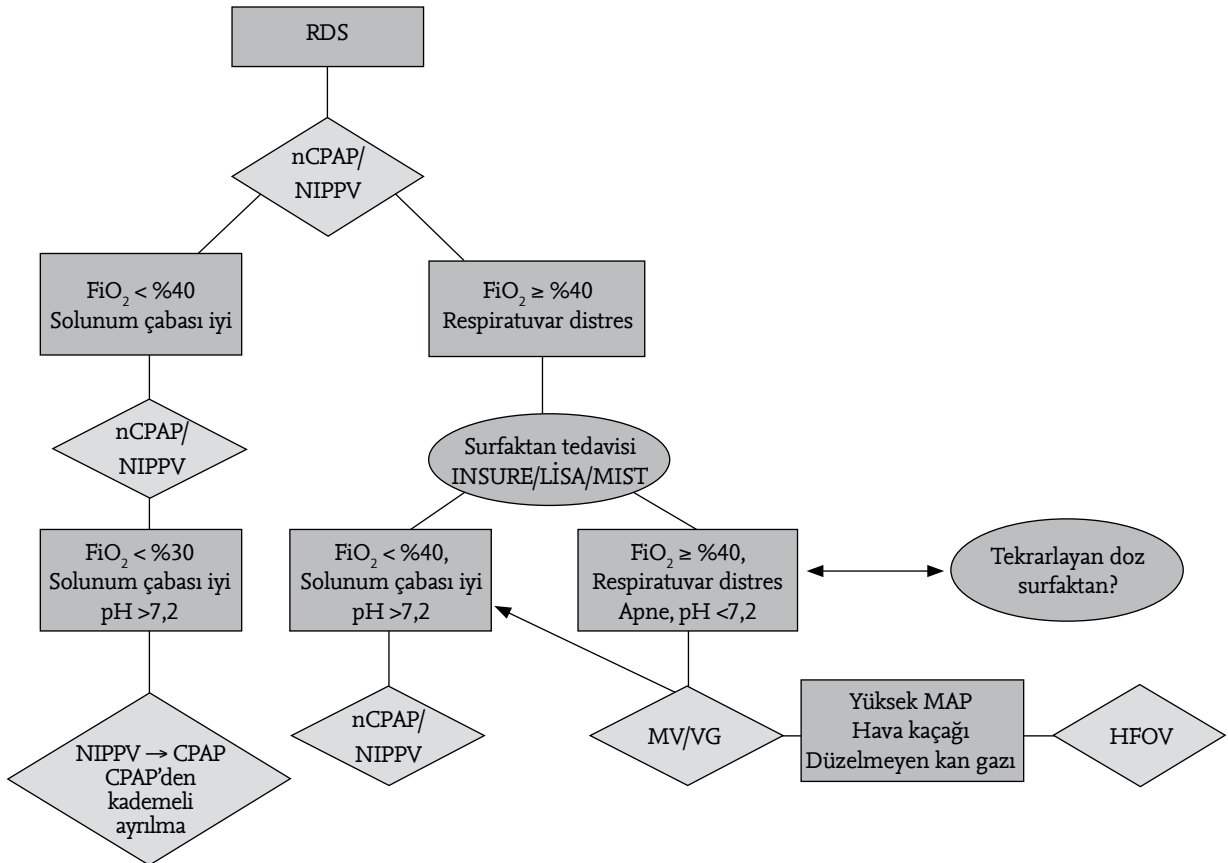
profilaktik CPAP ile stabilizasyon ve RDS bulguları olan bebekte erken kurtarma surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması ile birlikte profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliği neredeyse ortadan kalkmış gibi görünmektedir. Profilaktik surfaktan antenatal steroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelde ya da stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürelde önerilir (2). Erken kurtarıcı surfaktan tedavisi mekanik ventilasyona olan gereksinimi ve hava kaçağı riskini azaltır (19). Respiratuvar distres sendromu bulguları gelişen ve surfaktan gereksinimi ortaya çıkan bebeklerde tedavinin mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) uygulanması akciğeri koruma yönünden önerilen güncel stratejidir (19). Surfaktan tedavisi için eşik bir FiO₂ değeri, çalışmalara alınan hastaların heterojen özelliklere sahip olması, farklı surfaktan tiplerinin ve dozlarının kullanılmış olması gibi nedenlerden dolayı dizinde net olarak belirlenmemiştir. Respiratuvar distres sendromu bulguları olan bebeklerde FiO₂ gereksiniminin >%30 olması RDS şiddeti ve non-invaziv ventilasyon (NİV) başarısızlığını öngörmede önemli bir belirteç olduğu düşünülse de ülkemiz koşulları göz önünde bulundurularak önerimiz FiO₂ gereksiniminin ≥%40 olduğu durumda surfaktan uygulanması şeklindedir (20). Surfaktan tedavisi ve non-invaziv solunum desteği uygulamaları ile ilgili olarak Şekil 1'deki algoritmanın izlenmesi önerilir. Respiratuvar distres sendromu kliniğine yönelik non-invaziv solunum destek te-

davisi alan hastalarda ortalama havayolu basıncı (MAP, PEEP) >7 cm H_2O olduğunda surfaktan uygulanması düşünülmelidir. Respiratuvar distres sendromu klinik bulguları gerilemeyen ve FiO_2 gereksinimi ≥ 40 seyreden bebekler tekrarlayan surfaktan dozlarına gereksinim duyabilirler. Poraktant alfanın 200 mg/kg başlangıç dozunda kullanılması tekrarlayan surfaktan dozlarına gereksinimi azaltır (17). Varolan surfaktan preparatlarının tekrarlama aralıkları ve önerilen en fazla tekrar doz sayısı birbirinden farklıdır. Kullanılan ilk surfaktan tipine göre surfaktan tedavisini tekrarlama zamanına ve en fazla tekrar sayısına karar verilmesi önerilir (Tablo 1).

Surfaktan uygulama yöntemi

Surfaktan tedavisi yenidoğanda entübasyon ve mekanik ventilasyon konusunda deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalıdır. Birçok prematüre bebek surfaktan uygulaması sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğinden ve daha sonrasında CPAP ya da nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile solunum desteği verilebileceğinden surfaktan uygulama yöntemi olarak INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi kullanılabilir. IN-

SURE yöntemi ile surfaktan tedavisi alan aşırı prematüre bebeklerin kısa süreli olsa da pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalmaları ve CPAP başarısızlığı oranlarında düşüş olmaması gibi nedenlerden dolayı farklı surfaktan uygulama yöntemleri geliştirme gereksinimi doğmuştur (21-23). Entübasyon uygulanmadan daha ince bir kateter ile spontan solunum sırasında surfaktan uygulanması alternatif olarak düşünülmüştür. Kribs ve ark. (21) tarafından geliştirilen ve LISA (Less Invasive Surfactant Administration) diye anılan yöntemde endotrakeal tüp yerine esnek bir kateter (beslenme sondası) magill forsepsi ile trakeaya yerleştirilip surfaktan uygulanmaktadır. İkinci temel yöntem ise Dargaville ve ark. (22) tarafından geliştirilen, surfaktan uygulama aracı olarak rijid bir 16G vasküler kateterin kullanıldığı "minimally invasive surfactant therapy" (MIST) olarak anılan yöntemdir. Her iki yöntemde de surfaktan uygulaması sırasında NİV uygulamasına ara verilmemektedir. Daha az invaziv surfaktan uygulamaları ile ilgili meta-analizlerin tümünde ortak olarak çıkan sonuç bu yöntemin ilk 72 saatte mekanik ventilasyona olan gereksinimi azalttığıdır. Ancak BPD/ölüm oranları ile ilgili olarak; çalışmalardaki hastalar ve yöntemler homojen



Şekil 1. Respiratuvar distres sendromunda solunum desteği ve surfaktan tedavisi algoritmi

CPAP: sürekli pozitif hava yolu basıncı; HFOV: yüksek frekanslı osilatör ventilasyon; MV: mekanik ventilasyon; nCPAP: nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı; NIPPV: nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon; RDS: respiratuvar distres sendromu

olmadığı için farklı sonuçlar elde edilmiştir (24). İnvaziv olmayan surfaktan uygulama yöntemleri olarak faringeal damlatma, laringeal maske, nebulizatör ile surfaktan uygulamaları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (25). Ancak bu çalışmalar söz konusu yöntemleri rutin olarak önermeye yetecek aşamaya henüz ulaşamamıştır.

Oksijen desteği

Güncel kanıtlara göre prematüre bebeklerde hedef oksijen saturasyonunun %90-94 aralığında olması önerilmektedir. “Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis” (NeOProM) meta-analizi, düşük hedef saturasyon (%85-89) aralığında izlenen bebeklerde ölüm riskinin arttığını ancak 18-24. ay nörogelişimsel sonuçlarda yüksek hedef saturasyon (%91-95) grubuna göre engellilik açısından fark olmadığını göstermiştir. Ek olarak düşük hedef saturasyon grubunda oksidatif hasar ile ilişkili olabilecek BPD ve görme hasarı sıklığında bir azalma olmadığı aksine cerrahi gerektiren NEK ve ölüm sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (26). Beş çalışmanın meta-analizinde, düşük hedef saturasyon değerlerinin ölüm/engellilik bileşik sonucunu ve tek başına majör engellilik (körlük dahil) oranlarını artırmadığı ancak mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (26). Postnatal dönemde oksijen saturasyonunda belirgin iniş çıkışlar önlenmeli ve özellikle surfaktan sonrası oluşabilecek hiperoksi FiO_2 hızla azaltılarak önlenmelidir. Saturasyonu hedef aralıkta tutmak prematüre bebeklerin hiperoksi ve hipoksinin zararlı etkilerinden korumak açısından çok önemlidir. Prematüre bebekleri hedef saturasyon aralığında tutmayı kolaylaştırmak için geliştirilmiş olan servo-kontrollü oksijen sunum devreleri umut vaatmektedir. Ancak bu sistemlerin kısa ve uzun dönem sonuçları nasıl etkileyeceği ile ilgili çalışma henüz yoktur.

Non-invaziv solunum desteği

Solunum sıkıntısı olan bebeğe non-invaziv yöntemler ile destek uygulanabilir. Non-invaziv solunum desteği yöntemleri olarak CPAP, NIPPV, “heated humidified high flow nasal cannulae” (HHHFNC) ve “nasal high frequency oscillatory ventilation” (nazal HFOV) kullanılabilir. Respiratuvar distres sendromu riski olan prematüre bebeklere doğumdan itibaren nazal CPAP başlanmalıdır. Bu yaklaşımla hem mekanik ventilasyon gereksinimi hem de surfaktan tedavisi gereksinimi azalır. Respiratuvar distres sendromu tedavisinde en uygun tedavi şekli CPAP ve gerekirse erken surfaktan tedavisidir. SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network ve Neocosur Network çalışmalarının tümü bu yaklaşımı destekle-

mektedir. Doğumu takiben CPAP uygulanan 32 hafta altı bebeklerde entübe edilenlere kıyasla her 25 bebeğe karşılık bir ilave BPD’siz sağ-kalım söz konusudur. Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulamasının hangi tür cihazla verildiği fark oluşturmamaktadır. Ancak kullanılan arayüz CPAP başarısını etkileyebilir. Yenidoğan yoğun bakım izleminde kısa binazal prongların diğer arayüzlere göre üstünlüğü gösterilse de güncel son yayınlarda burun maskesinin de binazal prong kadar etkili ve güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir (27). Sürekli pozitif hava yolu basıncı son 30 yıldır NİV yöntemi olarak yaygın ve başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Non-invaziv bir yöntem olmasına rağmen CPAP tedavisinin de gereksiz yere ve uzun süreli kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir. Sürekli pozitif hava yolu basıncından ayrılırken basınç düşürülerek kademeli şekilde solunum desteğinin çekilmesi, ani ayrılmaya göre daha etkili olabilir (28). Bilevel CPAP, inspiriyum ve ekspiriyum fazları arasında küçük basınç farklarının uygulandığı değişken CPAP ya da düşük basınçlı NIPPV olarak değerlendirilebilir. Bilevel CPAP’de üst basınç 9-11 cm- H_2O seviyesine ulaşabilir, abdomene yerleştirilen bir basınç dönüştürücü (transducer) ile senkronizasyon sağlanabilir. Giderek artan popülitesine rağmen CPAP’e belirgin bir üstünlüğü olduğunu gösteren yeterli veri henüz oluşmamıştır. Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, nazal pronglar aracılığı ile invaziv ventilasyonda uygulanan tepe basınçların konvansiyonel mekanik ventilatörler kullanılarak uygulanmasıdır. Senkronize ya da asenkronize kullanılabilir. nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyonun diğer NİV yöntemlerine üstün olduğu gösterilen çalışmaların bir çoğunda senkronizasyon yapılmıştır. Cochrane meta-analizinde RDS’nin başlangıç tedavisinde NIPPV ve CPAP ile karşılaştırıldığında; NIPPV entübasyon gereksinimi ve solunum yetmezliği gelişme oranını azaltma açısından CPAP’e üstün görünmektedir (29). Ancak bu bulguların desteklenmesi ve NIPPV’nin güvenilirliği ile ilgili olarak halen daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Ekstübasyon sonrası NIPPV ve CPAP’in karşılaştırıldığında, NIPPV’nin ekstübasyon başarısızlığı oranlarını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (30). “Heated humidified high flow nasal cannulae” giderek artan oranda NİV yöntemi olarak prematüre bebeklerde kullanılmaktadır. Cochrane meta-analizinde, HHHFNC diğer NİV yöntemleri ile karşılaştırıldığında etkinlik, BPD ve ölüm oranları açısından benzer olarak bulunmuştur (31). Ekstübasyon sonrası kullanıldığında HHHFNC, CPAP’a göre daha az nazal travma ve düşük pnömotoraks oranlarına yol açmıştır (31). Yüksek hasta sayılı geriye dönük bir incelemede ise aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde HHHFNC kullanımının artmış BPD

ya da ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32). “Heated humidified high flow nasal cannulae”nin ≥ 28 hafta RDS’li bebeklerde primer tedavide kullanıldığı bir çalışmada tedavi başarısızlığı riski CPAP’e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (33). Bugüne kadar yayınlanmış çalışmaların çoğunluğu ekstübasyon sonrası ve görece büyük prematüre bebeklerde yapıldığı için HHHFNC’nin aşırı prematüre bebeklerde uygulanması ile ilgili olarak daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. İnvaziv ventilasyon sırasında HFOV yöntemi ile CO_2 eliminasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi nedeni ile bu yöntemin NİV yöntemi olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Gözlemsel olgu serilerinde ve in vitro çalışmalarda NİV yöntemi olarak başarılı olduğu gösterilmiş olsa da, etki mekanizması ve klinik yararlılığı konusunda henüz kesin veriler yoktur, bu konu ile ilgili randomize kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır (34).

Solunum desteği

Respiratuvar distres sendromlu prematüre bebekleri non-invaziv ventilasyon ile tedavi etme çabalarına rağmen, aşırı prematüre bebeklerin yaklaşık yarısında izlemde entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi doğmaktadır. Non-invaziv ventilasyon tedavisine rağmen; respiratuvar asidoz (arteryel pH $< 7,2$ ve $PaCO_2 > 60-65$ mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi ($PaO_2 < 50$ mmHg) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve MV gerekir. İdeal olan akciğer hasarı yapmadan en iyi gaz değişimini sağlayan ventilasyon yöntemini uygulayabilmektir. Mekanik ventilasyon, akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Başarılı bir ventilatör tedavisi için PEEP/CPAP ile tüm solunum siklüsü boyunca alveollerin açık tutulması gereklidir. Konvansiyonel ventilasyonda, en iyi PEEP değerine karar verebilmek için PEEP değerinde yapılan her bir değişiklik için FiO_2 ve CO_2 düzeyleri yakından izlenmelidir. Respiratuvar distres sendromu klinik seyri boyunca akciğerde komplians değişiklikleri çok dinamiktir, özellikle surfaktan tedavisi sonrasında ventilatör ayarlarında hızlı değişiklikler yapmak gerekebilir. Tidal volüm hedefli senkronize bir ventilasyonla solunum desteği süresinin daha kısa olduğu ve pnömotoraks, hipokarbi, ağır intrakraniyal kanama, mortalite ve BPD sıklığı gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterildiğinden bu solunum yöntemi tercih edilmelidir (35). Başlangıç tidal volümü 4-6 mL/kg olarak ayarlanmalıdır. Ekstübasyonu takiben NİV yöntemlerinden birine geçilebilir. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç çok yüksek olduğunda kurtarma amaçlı HFOV seçilebilir. Prematüre bebekler-

de pulmoner disfonksiyonda elektif HFOV ve konvansiyonel MV tedavilerinin karşılaştırıldığı meta-analizde; HFOV uygulanan hastalarda BPD sıklığında tutarlı olmayan bir düşüş olduğu ancak hava kaçağı riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (36). Respiratuvar distres sendromunun primer tedavisinde HFOV kullanılan bir randomize kontrollü çalışmada 11-14 yaşlarında küçük hava-yolu fonksiyonlarının daha iyi olduğu ancak nörogelişimsel açıdan bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.

Solunum desteği süresini azaltmaya yönelik stratejiler

Mekanik ventilasyon tedavisi boyunca hem hiperkarbi hem de hipokarbiden kaçınılmalıdır çünkü her iki durum da artmış BPD riski, perivenriküler lökomalazi (PVL) ve İKK ile ilişkilidir. Bu nedenle $PaCO_2$ düzeyinin devamlı ve non-invaziv şekilde izlenmesine olanak kılan sistemlerin kullanılması önerilir. Kendiliğinden solunum çabası varlığında tatminkar gaz değişimi sağlanır sağlanmaz ventilatörden ayırma süreci başlatılmalıdır. Akciğer kompliansı iyileştikçe, uygulanan PIP değeri azaltılacağı için; tidal volüm hedefli bir ventilasyon modu ile ventilatörden ayrılma süreci otomatik olarak başlatılmış olur. Konvansiyonel MV tedavisinde ihtiyaç duyulan MAP 7-8 cm- H_2O , HFOV da 8-9 cm- H_2O olduğunda ekstübasyon düşünülmelidir. SUPPORT çalışmasının sonuçlarının ileri analizinde yüksek $PaCO_2$ düzeylerinin; artmış ölüm, İKK, BPD sıklığı ve kötü nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (37). Yaşamın ilk 24 saatinde entübasyon gerektiren ve 14 gün ventilasyon gereksinimi olan < 29 hafta ve < 1000 g bebeklerin farklı iki hedef pCO_2 düzeyine randomize edildiği PHELBI çalışması yüksek hedef CO_2 düzeylerinin BPD sıklığını azaltmadığını gösterilmiştir (38). Mortalite, İKK, prematüre retinopatisi oranları gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Aynı çalışmanın uzun dönem sonuçları yayınlanmış olup gruplar arasında nörogelişimsel sonuçlar açısından da fark saptanamamıştır (39). Kısa dönem olası kötü etkilerden korunmak amacı ile PCO_2 düzeyinin optimize edilmesi önerilir ($PaCO_2$ 45-60 mmHg)

Kafeinin prematüre apnesi tedavisindeki etkinliğinin yanı sıra ekstübasyon başarısızlığını önlediği, BPD’yi önlediği, PDA tedavisine gereksinimi azalttığı ve 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağ kalımı arttırdığı saptanmıştır (40). Ancak 5 yaşta bu anlamlı farklılık ortadan kalkmaktadır. Kafeinin erken başlanmasıyla geç başlanmasına göre BPD sıklığını azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar vardır. Doğrudan kanıtı olmamasına rağmen güvenli bir tedavi olması nedeniyle ve diğer olumlu etkileri de göz önünde bulundurulduğunda kafein tedavisi < 1250 g prematüre bebeklere MV’ye gereksi-

nimi azaltmak amacı ile rutin olarak verilebilir. Önerilen kafein sitrat dozu 20 mg/kg yükleme ve 5-10 mg/kg idame şeklindedir. Bazı çalışmalarda ekstübasyon başarısını arttırmak için kafeinin iki kat dozda verilebileceğinden bahsedilmekle birlikte, taşikardi sıklığı artmaktadır (41).

İki haftadan uzun süre ventilatörde kalan ve BPD riski yüksek olan bebeklere diğer nedenler dışlandıktan sonra (PDA, sepsis, pnömoni, ek anomaliler vs) ekstübasyonu da kolaylaştırmak amacı ile kısa süreli düşük doz deksametazon tedavisi düşünülebilir. Steroid tedavisinden elde edilecek yarar ve tedavinin riskleri klinisyen tarafından incelikte düşünülmeli ve aile onayı alınmalıdır (Bkz; Bronkopulmoner Displazinin Önlenmesi ve Tedavisi Rehberi).

İnhale budesonid sistemik steroid tedavisine alternatif bir tedavi olarak halen araştırma altındadır (42). Budesonid tedavisinin surfaktan ile birlikte intratrakeal uygulaması enflamasyonu ve MV'ye gereksinimi azaltacağı için ümit verici bir uygulamadır ancak bu etkilerin geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (43).

Diğer medikal ve destekleyici tedaviler

Antibiyotikler

Respiratuvar distres sendromunda sepsis dışlanana kadar profilaktik antibiyotiklere başlanabilir. Profilaktik antibiyotikte ilk seçenek penisilin ya da ampisilin aminoglikozid ile kombine edildiği rejimler olmalıdır. Sepsis riski düşük olan bebeklere mümkün olduğunca antibiyotik başlanmamalıdır. Başlanmış olan bebeklerde de sepsis dışlanır dışlanmaz antibiyotikler kesilmelidir. İnvaziv mantar enfeksiyonlarının sık görüldüğü birimlerde (%5'in üzerinde) profilaktik antifungal tedavisinin (flukonazol/ nistatin) etkin olduğu gösterilmiştir (44).

Sıvı, ısı ve beslenme yönetimi

Prematüre bebeklerin vücut ısısı 36,5-37,5 °C arasında olmalıdır. Özellikle 30 hafta altı bebekleri ısıtmak için plastik/poliüretan torbalardan yararlanılabilir. Deri ısısını 36,5 °C tutacak şekilde servo-kontrollü küvözler neonatal mortaliteyi azaltır. Küvöz içi nem başlangıçta %60-90'lara çıkılabilir. Nemlendirilmiş küvöz içindeki prematüre bebeklerin çoğunun intravenöz sıvı tedavisine 70-80 mL/kg/gün sıvıyla başlamak yeterlidir. Çok immatür bazı bebeklerde başlangıçta bu miktardan daha fazla sıvı ile başlamak gerekebilir. Sıvı gereksinimi serum elektrolit düzeyleri ve vücut ağırlığına göre her bebek için bireysel olarak ayarlanmalıdır. Yaşamın ilk günlerinde sodyum alımı kısıtlanmalı, diürez başladıktan sonra

sıvı dengesi ve elektrolit düzeyleri kontrol edilerek sodyum alımı başlatılmalıdır. Büyüme geriliğinden korunmak amacıyla yaşamın ilk gününden itibaren parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Amino asitler 3 g/kg/gün olarak başlanıp tolere edildiği takdirde hızlı bir şekilde 4 g/kg/gün, lipidler de 1 g/kg/gün olarak başlanıp 3 g/kg/gün düzeylerine arttırılabilir. Bütün prematürelere doğumdan itibaren minimal enteral beslenme başlanmalıdır. Prematürelere için en iyi besin kendi anne sütüdür. Klinik durumu stabil olan bebeklerde anne sütü 0,5-1 mL/öğün olarak başlanabilir. Sonraki günlerde klinik duruma göre 20-30 mL/kg/ gün artışlar yapılabilir. Bu konularla ilgili diğer rehberler incelenebilir.

Kan basıncı, perfüzyon ve patent duktus arteriozus yönetimi

Doku perfüzyonunun azaldığı durumlarda (oligüri, asidoz ya da uzamış kapiller dolum zamanı gibi) arteriyel hipotansiyonun inotroplarla tedavi edilmesi gerekir. Sistemik vasküler direncin düşük olduğu hipotansiyonda dopamin, kardiyak debinin düşük olduğu olgularda da dobutamin ilk seçilen inotrop olabilir. Tedaviye dirençli olgularda da epinefrin ve hidrokortizon kullanılabilir (45). Hipotansiyonun tedavisi ile ilgili halen kabul edilmiş uluslararası bir uzlaşma yoktur. Solunum destek tedavisi alan prematürelere hemoglobin düzeyleri normal limitler içinde tutulmalıdır. Bu limitler ilk haftada 12 g/dL, ikinci haftada 11 g/dL, üçüncü haftada 10 g/dL ve sonrasında da 9 g/dL üzerinde olmalıdır. Solunum desteği çok az olan ya da solunum desteğine gereksinim olmayan olgularda bu değerlerin 1,5-2 g/dL altı hemoglobin değerleri transfüzyon sınırı olarak düşünülebilir (46). Prematüre bebeklerde en iyi eritrosit transfüzyonu sınırlarını daha doğru bir şekilde belirleyebilmek için "transfusion of prematures" (TOP-NCT01702805) ve "effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome of extremely low-birthweight infants" (ETNNO NCT01393496) çalışmalarının sonuçları beklenmektedir.

Patent duktus arteriozuslu prematüre bebeklerde tedavi yaklaşımı olarak konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavi düşünülebilir. Bu yaklaşımlardan hangisinin daha iyi bir yaklaşım olduğu tartışılmakla birlikte ciddi hemodinamik bozukluğa yol açan PDA'larda tıbbi tedavi uygun bir tedavi yaklaşımıdır. Patent duktus arteriozusun tıbbi tedavisinde indometazin ve ibuprofen eşit etkilidir, yan etkisi daha az olduğundan ibuprofen ilk tercihtir. İbuprofenin etkin olmadığı ya da kontrendike olduğu hastalarda parasetamol tedavisi alternatif olarak kullanılabilir. Tıbbi tedavinin kontrendike olduğu ya da yanıt vermediği durum-

larda hemodinamik bozukluğa yol açan PDA varlığında cerrahi ligasyon uygulanır. Respiratuvar distres sendromu tedavisinde ağrı ve sedasyon ihmal edilmemelidir. Ancak ventile edilen stabil hastalarda rutin sedasyona gerek yoktur. Respiratuvar distres sendromu tedavisi gören prematüre bebeklerde mümkün olduğunca ağırlı girişimlerin azaltılması, ağrı ölçekleriyle izlemlerinin yapılması ve gerektiğinde ağrı kontrolü için emzik, şekerli solüsyonlar gibi non-farmakolojik tedavilerden yararlanılması gerekir. Çok ağırlı işlemler gerekirse parasetamol ve opioid analjezikler kullanılabilir (47).

Respiratuvar distres sendromlu hastanın yönetimiyle ilgili diğer öneriler

Respiratuvar distres sendromlu prematürelerin tedavisinde inhale nitrik oksit (iNO) etkili değildir (48). Ancak pulmoner hipertansiyona bağlı ciddi hipoksemide kullanılabilir. Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde erken iNO tedavisinin beyin hasarını ve BPD'yi önlemede de bir yararı yoktur. Respiratuvar distres sendromu harici ikincil surfaktan inaktivasyonu olan pulmoner hemoraji, mekonyum aspirasyon sendromu ve pnömoni gibi durumlarda sürfaktan kullanımı düşünülebilir ancak bu konuda halen yeterli kanıt yoktur (49).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant need by gestation for very preterm babies initiated on early nasal CPAP: a danish observational multicentre study of 6,628 infants born 2000-2013. *Neonatology* 2017; 111: 331-6.
2. Özkan H, Erdeve Ö, Karadağ A. Respiratuvar distres sendromu ve surfaktan replasman tedavisi rehberi, 2014, p: 1-24
3. Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology* 2015; 107: 365-71.
4. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD0089688.
5. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progesterone use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 11-6.
6. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.
7. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD003935.
- 8) Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Resuscitation chapter collaborators. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015; 132: S204-41.
9. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Australian placental transfusion study collaborative group. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med* 2017; 377: 2445.
10. Alan S, Arsan S, Okulu E, et al. Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born ≤ 1500 g: A prospective, randomized, controlled trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: e493-8.
11. Oei JL, Vento M, Rabi Y, et al. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F24-30.
12. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD001243.
13. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD000510.
14. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000144.
15. Sweet DG, Turner MA, Stranák Z, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F497-503.
16. Ricci F, Murgia X, Razzetti R, Pelizzi N, Salomone F. In vitro and in vivo comparison between poractant alfa and the new generation synthetic surfactant CHF5633. *Pediatr Res* 2017; 81: 369-75.
17. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD010249.
18. Karadağ A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, et al. comparison of three different administration positions for intratracheal beractant in preterm newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 105-12.
19. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfac-

- tant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD001456.
20. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. incidence and outcome of cpap failure in preterm infants. *Pediatrics* 2016; 138: e20153985.
 21. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1627-34.
 22. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F2438.
 23. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131: e502-9.
 24. 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: F17-23.
 25. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramnathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res* 2017; 81: 240-8.
 26. 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: 55-63.
 27. Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS et al. Binasal prong versus nasal mask for applying CPAP to preterm infants: A randomized controlled trial. *Neonatology* 2016; 109: 258-64.
 28. Amatya S, Macomber M, Bhutada A, Rastogi D, Rastogi S. Sudden versus gradual pressure wean from nasal CPAP in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2017; 37: 662-7.
 29. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005384.
 30. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003212.
 31. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD006405.
 32. Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. high flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2016; 173: 50-55.
 33. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med* 2016; 375: 1142-51.
 34. Mukerji A, Dunn M. High-frequency ventilation as a mode of noninvasive respiratory support. *Clin Perinatol* 2016; 43: 725-40.
 35. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD003666.
 36. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 19: CD000104.
 37. Ambalavanan N, Carlo WA, Wraga LA, et al. PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomized trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F145-9.
 38. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 534-43.
 39. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F376.-82.
 40. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD000432.
 41. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012; 307: 275-82.
 42. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD002057.
 43. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intra-tracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 968-75.
 44. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteado S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole doses used for prophylaxis of invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a network meta-analysis. *J Pediatr* 2017; 185: 129-35.
 45. Rabe H, Rojas-Anaya H. Inotropes for preterm babies during the transition period after birth: friend or foe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F547-50.
 46. Nickel RS, Josephson CD. Neonatal transfusion medicine: five major unanswered research questions for the twenty-first century. *Clin Perinatol* 2015; 42: 499-513.
 47. Oncel MY, Erdeve O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr* 2016; 5: 75-81.
 48. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD000509.
 49. Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Surfactant replacement therapy beyond respiratory distress syndrome in neonates. *Indian Pediatrics* 2016; 53: 229-34.