

Respiratuvar Distres Sendromlu Preterm Bebeklerde Sümfaktan Uygulanmasında LISA ve INSURE Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Comparison of LISA and INSURE Methods in Surfactant Application in Preterm Babies with Respiratory Distress Syndrome

Neşet Aydın¹, İbrahim Deger^{2*}, Murat Başaranoğlu³, Nihat Demir⁴, Oğuz Tuncer⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Van

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji, Van

⁴Özel Esenyurt Hastanesi, Neonatoloji, İstanbul

⁵Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Van

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, respiratuvar distres sendromu tanısıyla sümfaktan tedavisi uygulanan prematüre bebeklerde, invaziv (entübasyon tüpü) ve daha az invaziv (ince kateter) yöntemlerle sümfaktan uygulanmasının karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde yatan; doğum haftası 32. gebelik haftası ve/veya altında olan ve sümfaktan tedavisi verilmesi gereken bebekler çalışmaya alındı. Respiratuvar distres sendromu için sümfaktan replasmanı gereken 60 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgulara poractant alfa (200 mg/kg/doz) verildi. Olgular, LISA (Daha az invaziv sümfaktan uygulaması) ve INSURE (Entübasyon, Sümfaktan uygulaması ve Ekstübasyon) grubu olacak şekilde randomize edildi.

Bulgular: Sümfaktan verilmiş sırasında INSURE grubundaki hastaların %90'ında, LISA grubundaki hastaların ise %63.3'ünde komplikasyon gözlenmedi. LISA grubunda ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptandı. Mekanik ventilasyon ihtiyacının ve ölüm oranlarının INSURE grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Tekrarlayan sümfaktan ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Gruplar arasında Respiratuvar distres sendromu komplikasyonları (Nekrotizan enterokolit, İntrakraniyal kanama, Prematüre retinopatisi, Bronkopulmoner displazi) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Sümfaktan replasman tedavisinde her iki yöntem de uygulanabilir ancak ince kateter ile sümfaktan tedavisi sırasında desatürasyon daha sık görülmektedir. Kateter yönteminin uygulama zorlukları yöntemin dezavantajlarıdır. Fakat entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon gerektirmemesi, mekanik ventilasyon destek ihtiyacının ve mekanik ventilasyonda kalış süresinin daha az olması nedeniyle INSURE yöntemine göre daha başarılı görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Prematürite, Respiratuvar distres sendromu, Sümfaktan tedavisi, LISA, INSURE

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to compare the use of surfactant by invasive (intubation tube) and less invasive (thin catheter) methods in preterm babies who received surfactant treatment with the diagnosis of respiratory distress syndrome.

Materials and methods: Hospitalized in the Neonatal Intensive Care unit; The babies whose gestational week was 32nd gestational week and/or below and who needed surfactant treatment were included in the study. Sixty patients who needed surfactant replacement for respiratory distress syndrome were included in the study. Poractant alfa (200 mg/kg/dose) was given to all cases. The cases were randomized into LISA (less invasive surfactant administration) and INSURE (Intubation, Surfactant application and Extubation) group.

Results: During the administration of surfactant, no complications were observed in 90% of the patients in the INSURE group and in 63.3% of the patients in the LISA group. In the LISA group, it was found that intubation was significantly lower in the first 72 hours in terms of flow. It was found that the need for mechanical ventilation and mortality rates were higher in INSURE. No citations were found among the groups when he asked for repeated surfactant. There was no significant feature among the groups in terms of Respiratory distress syndrome complications (Necrotizing enterocolitis, Intracranial hemorrhage, Retinopathy of Prematurity, Bronchopulmonary dysplasia).

Conclusion: Both methods can be used in surfactant replacement therapy, but desaturation is more common during surfactant treatment with a thin catheter. Application difficulties of the catheter method are the disadvantages of the method. However, it seems more successful than the INSURE method because it does not require intubation and positive pressure ventilation, the need for mechanical ventilation support and the duration of stay in mechanical ventilation is less.

Key Words: Prematurity, Respiratory distress syndrome, Surfactant therapy, LISA, INSURE

*Sorumlu Yazar: İbrahim Deger; Doktor öğretim üyesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı, Neonatoloji bilim dalı Diyarbakır, Türkiye

E-mail: drdeger@gmail.com, Tel: +90 (505) 271 01 58, Fax: +90 (412) 248 85 23

ORCID ID: Neşet Aydın: 0000-0002-1437-835X, İbrahim Deger: 0000-0001-8093-5583, Murat Başaranoğlu: 0000-0003-4408-7075, Nihat Demir: 0000-0003-3287-7221, Oğuz Tuncer: 0000-0003-3706-414X

Geliş Tarihi: 24.08.2020, Kabul Tarihi: 19.02.2021

Giriş

Respiratuvar distress sendromu (RDS), premature bebeklerde sürfaktan eksikliğinin bir sonucu olarak görülen solunum yetmezliği tablosudur (1). RDS patofizyolojisinin temel taşı sürfaktan eksikliğidir ve 30 haftalık gestasyon yaşının altında doğan bebekler en büyük risk grubunu oluşturmaktadırlar (1,2). RDS tanısı konulduktan sonra, yeterli oksijenasyon, ventilasyon ve olası ekzojen sürfaktan uygulanmasını içeren spesifik müdahaleler gerekmektedir (1). Entübasyon ve mekanik ventilasyon ile ilişkili olarak volutravma, barotravma, pulmoner hava kaçığı ve entübasyona bağlı havayolu hasarı gibi komplikasyonlar gözlenebilmektedir (2). Uzun süreli mekanik ventilasyon desteğinden kaçınmak için çeşitli sürfaktan uygulama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en popüler olanları INSURE (Entübasyon, Sürfaktan uygulaması ve Ekstübasyon) ve LISA (daha az invaziv sürfaktan uygulaması) yöntemleridir (1,2). Verder ve ark. (3) INSURE olarak adlandırılan yöntemi geliştirdi. INSURE tekniğinin kronik akciğer hastalığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterildikten sonra yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandı. Bununla birlikte; INSURE uygulaması sırasında trakeal entübasyon, pozitif basınçli ventilasyon gibi invaziv uygulamaların olması ve sedasyon gerektirmesi (4-7) nedeniyle daha non-invaziv yöntemler olan minimal invaziv sürfaktan tedavisi ve daha az invaziv sürfaktan uygulaması (LISA) yöntemleri geliştirildi (6-10). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ve meta-analizler, LISA'nın hem mekanik ventilasyonda kalma süresini azaltması, hem de intra serebral kanama, bronkopulmoner displazi (BPD) ve ölüm gibi komplikasyonları azaltması nedeniyle INSURE gibi standart yöntemlerden daha üstün olduğu vurgulanmaktadır (11-13).

Bu çalışmanın amacı; INSURE ile LISA yöntemlerinin etkinliğini, uygulanabilirliğini, uygulama sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonları karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi: Bu prospektif randomize kontrollü çalışmanın ClinicalTrials.gov'a (NCT02825953) kaydı yapıldı. Yüzüncü Yıl Üniversitesinden Etik kurul onayı alındı. Bilgilendirilmiş aile onam formu alındı. Doğum haftası 32. gebelik haftası ve/veya altında olup spontan solunumu olan ve sürfaktan verilmesi gereken bebekler çalışmaya alındı. Majör konjenital anomalisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sürfaktan ihtiyacı için; olguların oksijen saturasyon değerinin % 90-95 arasında tutmak için gerekli FiO₂ ihtiyacının %30'un üstünde olması ve akciğer grafisinde RDS

bulgularının olması dikkate alındı. Olgulara hastanemiz eczanesinde bulunan poractant alfa (Curosurf®, Chiesi, Yunanistan) 200 mg/kg/doz şeklinde invaziv (INSURE) ve daha az invaziv (LISA) yöntemlerle verildi. Solunum desteği ihtiyacı olan 60 hasta randomize edilerek endotrakeal tüp grubu ve kateter grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Birinci gruptaki hastalar entübe edilerek sürfaktan verildikten sonra hasta extübe edilerek Nazal continuous positive airway pressure (nCPAP) desteği, ikinci gruptaki hastalara ise nCPAP desteği altında iken ince kateter ile sürfaktan uygulandıktan sonra ince kateter çekilerek nCPAP desteği devam edilerek uygulandı.

Prosedürler: Hastalar doğum odasındaki ilk müdahalelerinin ardından Yenidoğan yoğunbakım Ünitesine pulse oksimetre ile monitorize edilerek transport kuvöz içerisinde transfer edildi. Gereksinim olması durumunda, T-parça cihazı (Neopuff Bebek Resüsitatörü, Fisher and Paykel, Auckland, Yeni Zelanda) tarafından sağlanan 5 ila 7 cm-H₂O'da pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) doğum odasında uygulandı. nCPAP, YYBÜ'de solunum sıkıntısı olan hastalar için 5 ila 7 cm-H₂O PEEP basıncı sağlayan bir nazal prong aracılığıyla mekanik ventilatör (Engström Carestation; GE Healthcare, Madison, USA) ile verildi. FiO₂ başlangıçta 0.3 olarak ayarlandı, daha sonra nabız oksimetre ile ölçülen hedef oksijen doygunluğunun (SpO₂) % 90-95 arasında olacak şekilde FiO₂ ayarlandı. İnvaziv sürfaktan uygulanması INSURE metodu ile uygulandı (3). Bu metotta hastalar nCPAP altında entübe edilip sürfaktan verildikten hemen sonra ekstübe edilip nCPAP ile takibe devam edildi. Takip sırasında entübasyon ihtiyacı olan hastalar tekrar entübe edildi. Entübasyon ihtiyacı olmayan hastalar nCPAP altında takibe devam edildi. Entübasyona 4-5 cmH₂O'luk, nCPAP'ta 6-7 cm-H₂O'luk PEEP basıncıyla başlandı. LISA yöntemi ile sürfaktan verme işlemi, en az iki uygulayıcı tarafından uygulandı (6). Birinci uygulayıcı kateter yerleştirme işlemini yaptı ve işlemi yönetti, ikinci uygulayıcı ise sürfaktanı vermek, oksijen desteği sağlamak ve gözetleme işlemlerini yapacak şekilde planlandı. Sürfaktan oda ısısında ısıtıldı ve hesaplanan miktar steril şartlarda enjektöre çekildi. Enjektörün ucuna steril, 6 numaralı beslenme sondası (Bıçakçılar, İstanbul, Türkiye) takıldı ve yardımcı tarafından hazırda bekletildi. Nazal CPAP'ta takip edilen hastalar sırtüstü pozisyonda iken laringoskop ve laringoskop bıçağı yardımıyla vokal kordlar görüldü. Sürfaktan içeren beslenme sondası trakeaya yerleştirildi. Beslenme sondasının yerleşim derinliği endotrakeal entübasyondaki gibi ölçülerek ayarlandı ve sonda elle tutularak sabitlendi. İşlem sırasında geriye kaçış veya

Tablo 1. Perinatal Özellikler

Değişkenler	INSURE n=30	LISA n=30	P
Gebelik Yaşı, hafta (median),	26.5 (23-32)	29 (24-32)	0.001
Doğum ağırlığı, gr median,	895 (480-1520)	1155 (650-1910)	0.001
Kız oranı, n (%)	12 (40)	17 (56.7)	0.196
Sezeryan oranı, n(%)	23 (76.7)	25 (83.3)	0.519
PPROM, n (%)	12 (40)	8 (26.6)	0.080
Antenatal steroid kullanımı, n (%)	23 (76.7)	28 (93.3)	0.071
Apgar 1. dk	3.11 ± 1.54	4.13 ± 1.70	0.016
Apgar 5.dk	2.83 ± 1.82	5.50 ± 2.33	0.001

APGAR Score; Activity/muscle tone, Pulse, Grimace, Appearance/color, Respiration, PPRM; preterm premature rupture of membranes

sondada yer değişikliği olup olmadığını izlemek amacıyla laringoskop ve bıçak geri çekilmedi. Sürfaktan supin pozisyonda, tek seferde bir dakikada verildi. Sürfaktan verildikten sonra sırasıyla kateter, laringoskop ve bıçak geri çekildi ve nCPAP'ta olan hasta aynı değerlerle takip edildi. Mideye yerleştirilmiş olan orogastrik sonda ile midede sürfaktan olup olmadığı ve varsa miktarı aspire edilerek kontrol edildi.

Ölçümler: Demografik ve doğum öncesi riskleri değerlendirmek için gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, Apgar skoru, erken membran rüptürü ve antenatal steroid kullanımı gibi standart veriler toplandı. Klinik veriler; Hastalar desatürasyon, bradikardi, solunum durması, öksürük, bronkospazm, sürfaktanın geri kaçı, kusma açısından gözlemlendi. Oksijen saturasyonunun önceki değerinden %10 daha aşağısına düşmesi desatürasyon olarak tanımlandı. İlk denemede başarılı olunamadığı hallerde işlem 2. veya 3. kez denendi. Üçten daha fazla sayıda deneme başarısızlık olarak kabul edildi. Başarısızlık durumunda endotrakeal tüp ile sürfaktan uygulandı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Sürfaktan verilmeden önce ve verildikten sonra akciğer grafileri, kan gazı ve ventilatör değerleri (PEEP, FiO₂) kaydedildi.

İstatistik Analiz: Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Grupların Medyan değerlerini karşılaştırmada Kruskal Wallis Analizi yapıldı. Farklı

grupları belirlemede Duncan testi kullanıldı. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi, ilişki olan kategorik değişkenlerde ise Cochran's Q testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (Chicago, IL; USA) istatistik paket programının 20. versiyonu ile kullanıldı.

Bulgular

Grupların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında natal özellikler açısından gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, Apgar skorları ve resüsitasyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p < 0.005). Cinsiyet, doğum şekli, erken membran rüptürü (PPROM) ve antenatal steroid kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0.05) (Tablo 1).

Sürfaktan verilmesi sırasında desaturasyon ve trakeadan geri kaçış açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p sırasıyla 0.02, 0.019) (Tablo 2). Gruplar arasında ilk 72 saatte entübasyon ihtiyacı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p 0.260), mortalite oranları ve entübe kalınan gün açısından LISA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük izlendi (p sırasıyla 0.009 ve 0.007) (Tablo 2).

Hastanede yatis süresi LISA grubunda daha uzun olmakla beraber, gruplar arasında istatistiksel olarak

Tablo 2. Gruplar arası erken dönem sonuçları

Değişkenler	INSURE n=30	LISA n=30	P
İlk 72 saatte entübasyon ihtiyacı, n (%)	23 (76.7)	19 (63.3)	0.260
Mortalite, n (%)	18 (60)	8 (26.7)	0.009
Entübe kalınan süre, gün (mean±SD)	5.03 ± 6.39	1.63 ± 1.79	0.007
Hastanede yatış süresi, gün (mean±SD)	24.27 ± 27.15	28.57 ± 22.76	0.509
Tekrar sürfaktan ihtiyacı olan, n (%)	14 (45.2)	12 (40)	0.602
İlk 72 saat FiO ₂ , %, (mean±SD)	50.54 ± 15.48	49.50 ± 11.62	0.773
Beslenmeye başlanma zamanı, gün, (mean±SD)	1.56 ± 0.85	1.30 ± 0.59	0.260
Tam beslenmeye geçme zamanı, gün, (median)	4.9 (0-17)	7.00 (0-21)	0.169
Sürfaktan verilmesi sırasında Desatürasyon, n (%)	3 (10)	8 (26.7)	0.002
Trakeadan geriye kaçış, n (%)	0 (0)	6 (20)	0.019

LISA: Less invasive surfactant administration, INSURE: INtubate-SURfactant-Extubate

anlamli farklılık tespit edilmedi (p 0.509). Gruplar arasında beslenmeye başlanan gün ve tam beslenmeye geçilen gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p 0.260). Gruplar arasında FiO₂ ihtiyacı ve tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p sırasıyla 0.773, 0.602) (Tablo 2).

NEK, BPD, IVK, ROP oranları INSURE grubunda LISA grubuna göre nispeten daha yüksek tespit edildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). INSURE grubunda sadece bir hastada pnömotoraks gözlemlendi. Tüm gruplarda IVK diğer komplikasyonlara oranla daha fazla gözlemlendi, fakat gruplar arasında IVK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3).

Tartışma

Bu prospektif randomize kontrollü çalışmada, LISA tekniği kullanılarak ince bir nazogastrik tüp vasıtasıyla spontan solunum sırasında bolus sürfaktan uygulanmasının pratik ve uygulanabilir olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu uygulamanın yaşamın ilk 72 saatinde MV gereksinimini ve MV'da kalma süresini azalttığı bulundu. Çalışmamızdaki demografik farklılık çalışma düzenindeki randomizasyondan kaynaklanmaktadır.

Respiratuvar distres sendromu tedavisinde uygun prenatal, natal ve postnatal bakım ile yeterli solunum desteğinin sağlanması çok önemlidir (14).

RDS'de en önemli predispozan faktör prematüreliktir ve tedavinin en önemli kısmı sürfaktan replasmanıdır (15,16). Bu nedenle yenidoğan döneminde uygulanacak sürfaktan preparatı, dozu, verilme zamanı ve verilme tekniğini ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (16,17). Bu çalışmaların amacı, en uygun dozu, verilme zamanını ve en ideal noninvasif yöntemi bulmaya yönelik olmuştur. Sürfaktan uygulanma metodları ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Bu konudaki en sofistike düşünce sürfaktanın nebül şeklinde verilmesidir (11,18).

Mohammadizadeh ve ark. (19) tekrarlayan sürfaktan ihtiyacını INSURE grubunda %58, LISA grubunda ise %47, Kanmaz ve ark.(9) ise INSURE grubunda %22 ve LISA grubunda %21 bulmuşlardı. Her iki çalışmada da tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemişti. Bizim çalışmamızda INSURE grubundaki hastaların %45,2'sine ve LISA grubundaki hastaların %40'ına tekrar sürfaktan verilme ihtiyacı olduğu gözlemlendi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar LISA yönteminin tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı açısından en az INSURE kadar etkili olduğunu gösterdi.

Kanmaz ve ark.(9) yaptıkları çalışmada; LISA grubunda ilk 72 saatteki mekanik ventilatör ihtiyacı, toplam ventilatör desteği süresi ve BPD oranlarını INSURE grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde

Tablo 3. INSURE ve LISA Grupları arasındaki olguların Sekonder Sonuçları

Değişkenler	INSURE n=30	LISA n=30	P
NEK, n (%)	2 (6.7)	0 (0)	0.150
Pnömotoraks, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	0.313
BPD, n (%)	5 (16.7)	1 (3.3)	0.085
ROP, n (%)	2 (6.7)	2 (6.7)	1.000
İVK			
Grade 3, n (%)	2 (6.7)	0 (0)	0.136
Grade 4, n (%)	0 (0)	0 (0)	

NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematür retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama, LISA: Less invasive surfactant administration, INSURE: INtubate-SURfactant-Extubate

LISA grubunda mekanik ventilatörde kalma süresinin LISA grubunda INSURE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha kısa olduğu gözlemlendi.

Kribs ve ark. (6)'nın 2007 yılında yayınlanan çalışmasında, olguların %7'sinde desaturasyon gözlenmiş, %17'sinde bradikardi veya desaturasyon nedeniyle PPV ihtiyacı saptanmıştı. Aynı grubun 2011 yılında yaptığı çalışmada, kateterle sürfaktan tedavisi sırasında hastaların %6'sında bradikardi ve desaturasyon saptandı (20). Bizim çalışmamızda ise, LISA grubundaki desaturasyon oranı %26.7 bulundu, bu farkın desaturasyon sınırlarının yıllar içerisinde değişmesinden, sürfaktanın hızlı şekilde verilmesinden veya Magill forsepsinin kullanılmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Yüksek desaturasyon oranlarına rağmen hiçbir olguda bradikardi ve PPV ihtiyacı olmadı. Ayrıca bu çalışmada kullanılan kateterin yumuşak ve ince olması nedeniyle yönlendirilmesinde güçlükler yaşandığını, sürfaktan verilmesi sırasında trakeadan geriye kaçış olduğunu ve bununla hastalarda bazen desaturasyona neden olduğu gözlemlendi.

Önceki çalışmalarda sürfaktan verilme süresi olarak 1-3 dakika sınırı kullanılmış ve bu sürenin herhangi bir olumsuz duruma neden olmadığı gözlenmişti (9, 18). Bizim çalışmamızda sürfaktan bir dakika içinde verildi. Sürfaktanın hızlı verilmesinin trakeadan geriye kaçışa veya desaturasyona sebep olabileceği düşünüldü. Dargaville ve ark. (18)'nin 16G vasküler kateter kullanarak yaptıkları çalışmada; hastaların FiO₂ ve nCPAP basıncı gereksinimlerinde azalma olduğunu, ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi oranının daha düşük olduğu ve daha kısa süreli oksijen tedavisi gerektiği bulunmuştu. Bizim çalışmamızda, beslenme kateteri kullanılmasına rağmen benzer şekilde daha az entübasyon ihtiyacı olduğu saptandı. Bu bulgular ışığında beslenme sondasının, her yenidoğan

ünitesinde kolaylıkla temin edilebilen bir malzeme olması nedeniyle vasküler katetere iyi bir alternatif olabileceği düşünüldü.

Kribs ve ark. (6)'nın yaptığı bir çalışmada, sürfaktan tedavisi sonrası gelişen komplikasyonlar (pnömotoraks, BPD, İVK, ROP) LISA grubunda INSURE grubuna göre daha az gözlemlendi. Bao ve ark. (21)'nin çalışmasında, komplikasyon oranlarının INSURE grubunda daha düşük olduğunu tespit edildi. Mohammadzadeh ve ark. (19)'nin çalışmasında ise İVK, BPD gibi komplikasyonlar bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda da komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Mevcut çalışmada gözlenen komplikasyon oranları hem Kribs ve ark. (6) hem de Bao ve ark.'nın (21) çalışmalarındaki komplikasyon oranından daha düşüktü. Fakat Mohammadzadeh ve ark. (19)'ninkinden (19) daha yüksekti. Yüksekliğin sebebi Mohammadzadeh ve ark. (19)'nın çalışmalarında gestasyon yaşının ortalama 30-31 hafta olmasından ve doğum ağırlığının 1000 gramdan yüksek bebeklerin çalışmaya alınmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Gruplar arasında demografik özellikler (gebelik haftası, doğum ağırlığı) ve apgar skoru açısından randomizasyon sırasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu nedenle grupların hem mortalite açısından, komplikasyon gelişmesi açısından karşılaştırmaları bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarındandır. Ancak çalışma randomize tasarlandığından gruplar arasındaki farkın tamamen rastlantısal olduğu düşünüldü. Çalışmadaki bir diğer kısıtlılık ise olgu sayılarının az olmasıdır.

Çalışmamızdaki kısıtlamalara rağmen sonuçlar, sürfaktan uygulanması için LISA prosedürünün, daha invaziv INSURE tekniği kadar entübasyon

gereksinimini azaltmada güvenli ve etkili olduğuna ilişkin hipotezi desteklemektedir. Ancak çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak LISA tekniğinde özellikle uygulama sırasında desatürasyon oranının daha yüksek olmasından kaynaklı dikkatli olunması gerektiği ve uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi için daha uzun takip sürelerine ve daha fazla sayıda hasta ile ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünürüz.

Kaynaklar

1. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 2014; 133(1): 171-174.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology* 2019; 115: 432-450.
3. Verder H. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331(16): 1051-1055.
4. Venkatesh V, Ponnusamy V, Anandaraj J, et al. Endotracheal intubation in a neonatal population remains associated with a high risk of adverse events. *Eur J Pediatr* 2011; 170(2): 223-227.
5. Sandri F, Plavka R, Ancora G. CURPAP study group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125(6): e1402-1409.
6. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007; 17(4): 364-369.
7. Göpel V. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2011(9803); 5: 1627-1634.
8. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 2014; 168(10): 901-908.
9. Kanmaz H, Erdeve O, Canpolat F, Mutlu B. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: Randomized clinical trial. *Pediatrics* 2013; 131(2): 502-509.
10. Shim GH. Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr* 2017; 60(9): 273-281.
11. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(3): F313-319.
12. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(6): F655-659.
13. 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(1): F17-23.
14. McElrath TF, Colon I, Hecht J, Tanasijevic MJ, Norwitz ER. Neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and an assay for surfactant-toalbumin ratio. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3): 463-468.
15. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2016; 175(12): 1933-1942.
16. Ceylan A, Gezer S, Demir N, Tuncer O, Peker E, Kırımı E. The importance of administration of early surfactant and nasal continuous positive airway pressure in newborns with respiratory distress syndrome. *Turk Pediatr Ars* 2014; 49(3): 192-197.
17. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(2): 155-162.
18. Dargaville P, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(2): F122-126.
19. Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract* 2015; 4(1): 31-36.
20. Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants \leq 27 weeks. *Acta Paediatr* 2011; 100(3): 352-359.
21. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatrics* 2015; 15(1): 21.