

Yenidoğan Bebeklerde Minimal-İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları Less Invasive Surfactant Applications in Newborns

© Sadık YURTTUTAN¹, © Mehmet Yekta ÖNCEL², © Ramazan ÖZDEMİR³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Atıf: Yurttutan S, Öncel MY, Özdemir R. Less Invasive Surfactant Applications in Newborns. Forbes J Med. Forbes J Med 2022;3(1):10-17

ÖZ

Prematüre bebeklerin en önemli solunum sıkıntısı nedeni olan respiratuvar distres sendromu tedavisinde eksojen sürfaktan kullanımı, prematüre bebek bakım pratiğini değiştirmiş ve erken haftalarda doğan bebeklerin daha çok yaşamasına olanak sağlamıştır. Bununla beraber çok küçük haftalarda doğan bebeklerin yaşatılması; uzamış mekanik ventilasyon desteği ile beraber bronkopulmoner displazi (BPD) tablosunu karşımıza daha çok çıkarmıştır. Son yıllarda invaziv olmayan ventilasyon desteği kullanımının tercih edilmesinin yanında sürfaktan tedavisinin de minimal invaziv yolla verilmesinin BPD ve diğer prematüre morbiditelerinin gelişimi üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir. Makalemizde, minimal invaziv sürfaktan kullanımına dair hususların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preterm, RDS, minimal invaziv sürfaktan

ABSTRACT

Respiratory distress syndrome is the most significant cause of respiratory distress in premature infants, and its treatment with exogenous surfactant has reshaped infant care, providing a longer life expectancy for early-born neonates. In addition, with the higher survival rate of extremely premature infants, more cases of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and prolonged mechanical ventilation are being observed. In recent years, it has been reported that favoring non-invasive methods of ventilation along with minimally invasive methods of surfactant administration has positive effects against the development of BPD and other premature morbidities. In this article, we aim to discuss several subjects regarding the use of minimally invasive surfactant.

Keywords: Preterm, RDS, minimally invasive surfactant

Geliş/Received: 23.11.2021

Kabul/Accepted: 22.12.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Sadık YURTTUTAN,
Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye

Tel.: +90 530 040 0175

✉ dryurttutan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4994-9124



GİRİŞ

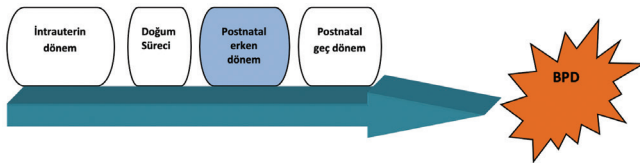
Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktanın Rolü

Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre bebeklerin en sık karşılaşılan ve en önemli solunum sıkıntısı nedenidir. Sıklığı ve şiddeti prematüritelik derecesi ağırlaştıkça artmakta ve 28. gebelik haftasından daha erken doğan bebeklerde daha sık ve ağır gözlenmektedir. Bu tabloya prematüre akciğerinin strüktürel immatüritesi ile birlikte alveollerin açık kalmasını sağlayan sürfaktan eksikliği sebep olmaktadır.¹

1950'lerde sürfaktanın yenidoğan akciğerinde ilk defa gösterilmesi ve tanımlanması ve ilerleyen yıllarda fonksiyonlarının anlaşılması ile birlikte prematüre akciğerinde sürfaktan eksikliğin RDS'deki rolü daha net ortaya konmuştur. Preterm akciğerinde eksik olan sürfaktanın yerine konması düşüncesi somut olarak Fujiwara ve ark.² tarafından ilk defa 1980 yılında hayata geçirilmiştir. İntratrakeal eksojen sürfaktan replasmanı ilerleyen yıllarda yenidoğan pratiğini ve RDS tedavisini çok belirgin değiştirmiştir. Zaman içerisinde eksojen sürfaktan uygulamaları standart RDS tedavi rehberlerine girmiştir. Bunu yanında sadece RDS tedavisinde değil, diğer yenidoğan respiratuvar sorunlarında da ciddi kullanım alanı bulmuştur.³

RDS tedavisi ve Bronkopulmoner Displazi Önlenmesi

RDS'de sürfaktanın yoğun kullanımı ile beraber, RDS ilişkili problemler belirgin olarak azalmıştır. Ancak beraberinde farklı bir problemi daha önemli ve gözle görülür hale getirmiştir. Bu tablo bronkopulmoner displazi (BPD) tablosudur. RDS patofizyolojisinde sürfaktan eksikliği ile beraber akciğerin strüktürel immatüritesinin rol oynadığı bilinmektedir. Sürfaktan uygulaması ile sürfaktan eksikliği aşılmaktadır. Ancak, doğduğu haftada gaz değişimine tam olarak hazır olmayan immatür akciğer bebeğin yaşaması için gaz değişimi yapmak durumundadır. Sürfaktan RDS'nin bir yönünü düzeltse de, immatür akciğerin intrauterin programlanmış gelişim düzenini akamete uğratmaktadır. Bu sorun ilk haftalardan akut problemlerden sonra karşımıza zaman zaman sebat eden solunum yetmezliği



Resim 1. Bronkopulmoner displazi gelişiminin önlenmesinde odak noktaları

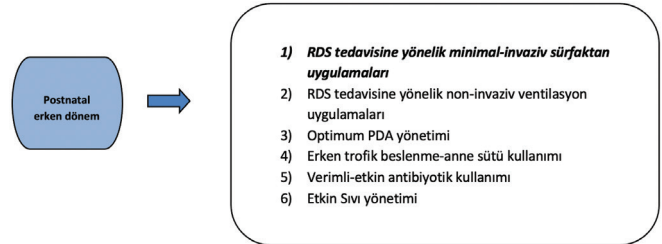
olarak çıkmaktadır. Bu tablonun adı 'yeni-BPD' tablosudur. Sürfaktan tedavisinin yaygınlaşması, daha küçük bebeklerin yaşaması ve non-invaziv ventilasyon (NIV) uygulamalarının gelişimi ile kümülatif olarak yeni BPD tablosunu hekimlerin daha çok karşısına çıkarmaktadır.⁴ Bu bakımdan RDS'nin tedavi edilmesinin yanında BPD gelişimini önlemekte ana amaçlardan birisi haline gelmiştir. Preterm bebeklerde BPD gelişmemesi için çok farklı stratejiler ortaya konmuştur. Bu çabalar BPD gelişim oranlarını düşürse de tümüyle küratif uygulamalar değildir. BPD gelişimi ile mücadelede kombine bir yaklaşım gerekmekte, intrauterin süreçten başlamak kaydı ile doğumhane yaklaşımları, transport süreci, yoğun bakım kabulü ve yoğun bakım izlem dönemlerindeki (ventilasyon stratejileri, sıvı tedavi rejimleri vb.) akılcı uygulamalar ile sürecin bütün halinde değerlendirilmesi gerekmektedir. BPD gelişiminin önlenmesi adına bu süreçlerin her basamağına dikkatle odaklanılmalıdır (Resim 1).

Bu dönemlerin en önemlisi yenidoğan bebeğin erken postnatal tedavi yönetimi sürecidir BPD gelişiminin önlenmesinde bu dönemde yapılan uygulamalar aşağıda belirtilmiştir (Resim 2).

Prematüre bebeğin erken postnatal dönemindeki en önemli tedavi noktası sürfaktan uygulamasıdır. Özellikle RDS tedavisi ve BPD riskinin azaltılmasında sürfaktan uygulamalarına yönelik soru işaretleri azalmıştır. Sürfaktanın ideal uygulama zamanı, uygulanan sürfaktan çeşidi, uygulanan doz seçimi hakkında çok sayıda çalışma yapılmış ve oluşan veriler ile rehberler oluşturulmuştur.⁵ Bunun yanında özellikle ideal verilme şekline ilişkin tartışmalar devam etmektedir. İdeal verilme yoluna dair son yıllarda ciddi çalışmalar yapılmış ve minimal invaziv sürfaktan tedavisi (MIST) tanımlanmıştır.

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulamasının Önemi

İnvaziv ventilasyon uygulamalarının BPD gelişimi üzerine olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Sürfaktanın yaygın kullanımı ve NIV uygulamaları ve teknolojilerindeki gelişmeler preterm bebeklerde invaziv ventilasyon sürelerini belirgin olarak azalmıştır. Sadece ventilasyon stratejilerinin değil, sürfaktan uygulamalarının daha az



Resim 2. Bronkopulmoner displazi gelişiminin azaltılmasında, erken postnatal dönem uygulamaları

invaziv yöntemlerle yapılması hususu vurgulanmaya başlamış ve akabinde bu konuda çok sayıda uygulama ve geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır.

RDS tedavisinde ve BPD gelişiminin önlenmesinde postnatal erken dönem uygulamaları içerisinde kabul edilen MIST'in prematüre bebeklerdeki olumlu etkileri şu üç noktaya dayandırılmıştır.

Bu avantajlar;

- Etkin NIV devamlılığını sağlaması,
- Azalmış ağırlı uyaran riski,
- Spontan solunuma müsaade etmesi,
- Laringeal anatomik yapıların fonksiyonlarına izin vermesi,
- Azalmış mekanik ventilasyon desteği süreçleridir.

Minimal Invaziv Sürfaktan Uygulama Şekilleri:

MIST aslında ilk olarak 1987 yılında uygulanmıştır. Bu uygulamada bebeklerin orofaringeal bölgelerine sürfaktan bolus şeklinde uygulanmıştır.⁶ Ancak MIST yaklaşımının ince bir kanül ile uygulanması 1992 yılında olmuştur.⁷ Bu uygulamada nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) altında izlenen 18 bebek 6 ch kateter ile 200 mg/kg ile minimal invaziv yolla poraktant ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Akabinde 2007 yılında Kribs ve ark.⁸ daha ince bir kateter ile trakeaya direkt sürfaktan uygulamasını tanıtmışlardır. Nazal CPAP altında spontan solunumu olan bebeklere entübasyon olmaksızın uygulanan yöntemi oldukça efektif olarak tanımlamışlardır. Yine aynı grubun önderliğinde çok merkezli yapılan çalışmada, ince bir kateter ile MIST uygulanmış, CPAP uygulaması ile birlikte bu tekniğin ventilasyon desteğinde azalma sağladığı gösterilmiştir.⁹ Akabinde Klebermass-Schrehof ve ark.¹⁰ bu uygulamayı 23-27 hafta arası bebekler uygulamışlar, düşük yan etki ve azalmış mekanik ventilatör desteği ile ilişkili bulmuşlardır. Bu uygulama Less Invasive Surfactant Administration (LISA) şeklindeki kısaltma şeklinde literatüre eklenmiştir. MIST ve LISA kısaltmaları literatürde farklı zamanlarda tanımlanmış olsa da, günümüzde benzer tanımlamaları kapsamaktadır.

MIST/LISA uygulamaları yoğun olarak 32 hafta altı hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmaların önemli bir kısmında MIST/LISA yöntemleriyle sürfaktan alan bebeklerde mekanik ventilasyon ve BPD sıklığında kontrol gruplarına göre (invaziv sürfaktan uygulama metodları ile sürfaktan tedavilerini alan) anlamlı azalma göstermişlerdir. Bununla beraber, bazı çalışmalarda BPD gelişimi açısından MIST/LISA yöntemlerinin katkısı olmadığı da spekü edilmiştir.¹¹ Bunların yanında MIST/LISA yöntemi ile sürfaktan kullanımı artmış, son dönemde orta ve gec preterm

olgulara da uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan güncel bir çalışmada, orta ve gec preterm bebeklerde Magill forseps ile uygulanan MIST/LISA yöntemi ile daha az mekanik ventilasyon desteği ve pnömotoraks riskinde anlamlı azalma gösterilmiştir.¹²

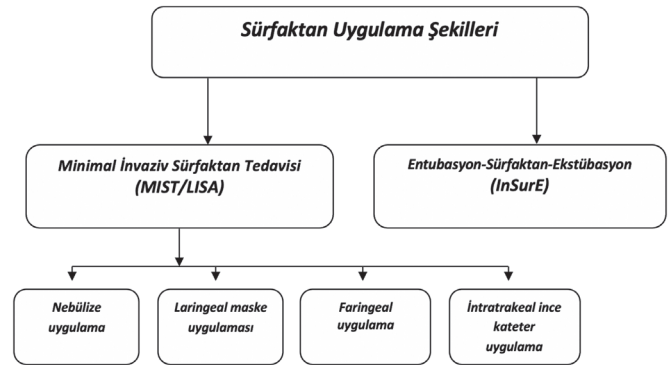
Geçmişte sürfaktan uygulamaları sıklıkla entübasyon uygulamaları ile yapıla gelmiştir. Halen günümüzde kullanılan invaziv sürfaktan uygulama metodu ise entübasyon-sürfaktan-ekstübasyon (InSurE) metodudur.

InSurE: Entübasyonun ardından hızlı şekilde sürfaktan uygulaması ve en kısa zamanda ekstübasyon hedefine dayanan ve bu basamakların kısaltması olan sürfaktan uygulama metodudur.¹³ Olguların entübe edilmesi nedeniyle invaziv sürfaktan metodu olarak kabul edilmekte ve çoğunlukla çalışmalarda MIST/LISA uygulamaları bu metod ile karşılaştırılmaktadır.¹⁴ Resim 3'te RDS tedavisinde güncel pratikte sürfaktan uygulama seçenekleri verilmiştir.

MIST/LISA uygulamaları yıllar içerisinde farklı metodlarla ve farklı arayüzler ile uygulanmıştır. Bu uygulama tiplerini dört ana unsurda incelemek gerekir.

Nebülize Sürfaktan Uygulamaları

Nebülize uygulamaları 50 yıl önce çalışılmaya başlanmıştır. Hayvan çalışmalarından olumlu sonuç elde edilmesinin ardından klinikte kullanımına yönelik çalışmalar başlamıştır. Nebülizasyon tekniklerinin handikapları bu uygulamanın önündeki en büyük engel olmaya devam etmektedir. Partikül büyüklüğünün yanında, nebülizasyon ile sürfaktan strüktürel yapısı geçici de olsa değişmektedir.¹⁵ Literatürde jet nebülizer, ultrasonik nebülizasyon ve titreşimli membran aerosolizasyon teknikleri çalışılmıştır. Titreşimli membran aerosolizasyon tekniği umut vaat etmektedir. Doz açısından, saatler süren uygulama süresi ve nem ile değişebilen dağılım sözkonusudur. Bunun yanında nebül uygulaması ile ilk etapta sürfaktanın trakeaya gitmesine bağlı olarak proksimal hava yolunda ciddi kayıp



Resim 3. Respiratuvar distres sendromunda sürfaktan uygulama seçenekleri

olduğundan ekonomik olmadığı da speküle edilmiştir. Klinikte çok az çalışma vardır. Güncel bir çalışmada ilk 4 saatte nebül sürfaktan uygulaması ile yalnızca CPAP tedavisi alanlar karşılaştırıldığında, ilk 72 saatte entübasyon oranı nebül sürfaktan alanlarda daha az gözlenmiştir.¹⁶ Nebülizasyon tekniklerindeki gelişmeler, farklı arayüz ile daha etkin uygulamalar ve sürfaktanın bu uygulamaya daha uygun hale getirilmesi ile bu tedavi modalitesi uygulamaya girebilecektir.^{17,18}

Faringeal Uygulama

Faringeal sürfaktan uygulaması oldukça eski bir uygulamadır. Bu yönde çalışmaların ilk klinik örneği 1987 yılında yapılan çalışmadır.⁶ Bu çalışmada 25-29 hafta arasında doğan 328 bebeğin 159'una doğum anında ilk nefes öncesinde sürfaktan orofaringeal olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna göre mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Kattwinkel ve ark.¹⁹, 30 hafta altı bebeklere doğum esnasında ilk nefesten önce bebeğin orofaringeal bölgesine sürfaktan vermişler, özellikle normal yolla doğan bebeklerde 15 bebeğin 12'sinde yüzde 86 oranında başarı elde etmişlerdir.

Bu konuda güncel çalışma bulunmamasıyla birlikte 2011 yılındaki metaanaliz çalışmasında potansiyel olarak güvenilir ve etkili olabileceği belirtilmiştir. Ancak, randomize kontrollü çalışmalar olmadığından uygulama önerisine dair net bir husus belirtilmemiştir.²⁰

Laringeal Maske ile Uygulama

Supraglottik cihazlardan olan laringeal maske aracılıklı girişimler yenidoğanlarda oldukça yeni uygulamalardır. Laringeal maske ile sürfaktan uygulaması literatürde ilk kez 2004 yılında Brimacombe ve ark.²¹ biri prematüre (1300 gram) diğeri matür (3200 gram) iki yenidoğan üzerinde uygulanmış ve yayınlanmıştır. Laringeal maske ile sürfaktan uygulamasına dair ilk randomize kontrollü çalışma Attridge ve ark.²² tarafından yapılmıştır. 1200 gram üstü olguların alındığı ve laringeal maske ile sürfaktan uygulanması ile yalnızca CPAP tedavisi alanların karşılaştırıldığı bu çalışmada, laringeal maske ile sürfaktan alanlarda azalmış oksijen ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Pinheiro ve ark.'nın²³ yaptığı klinik çalışmada, 29 hafta üstü 30 bebeğe laringeal maske ile sürfaktan uygulanmış ve InSurE yöntemi ile sürfaktan alan bebekler ile karşılaştırılmıştır. Laringeal maske ile sürfaktan alan bebeklerde mekanik ventilasyon gereksiniminde yüzde 47 azalma gösterilmiştir.

Roberts ve ark.'nın²⁴ yaptığı hafif-orta RDS'si olan 28 hafta üstü 103 bebeğin alındığı güncel bir çalışmada laringeal maske ile sürfaktan verilen 50 bebek, yalnızca CPAP tedavisi alan grup ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda laringeal maske ile sürfaktan alan grupta yüzde 26 oranında mekanik ventilasyon gereksiniminde azalma sağlanmıştır.

Bunun yanında güncel bir hayvan çalışmasında, kombine bir yaklaşım ile laringeal maske içinden geçirilen ince bir kateter ile sürfaktanın trakeal uygulaması çalışılmış ve başarılı olduğu belirtilmiştir.²⁵ Supraglottik cihazlardan olan laringeal maske ile sürfaktan uygulanması, spontan solunumu olan bebeklerde umut vaat etmektedir. Bu konuda yapılmış az çalışmada, oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltsa da, uzun dönem morbiditelere etkisi gözlenmemiştir.

Laringeal maskenin, anatomik olarak uygulanım zorluğu, özellikle RDS'nin daha yoğun gözlendiği <1000 gram altı bebeklerde ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklere uygun laringeal maskelerin geliştirilmesi ve geniş randomize kontrollü çalışmaların yapılması ile klinik kullanıma yönelik gelişmeler sağlanabilecektir.

İntratrakeal İnce Kateter Uygulama

İntratrakeal incekateter ile sürfaktan verilmesi klinikte ilk kez 1992 yılında Verder ve ark.⁷ tarafından spontan solunumu olan ve CPAP tedavisi altındaki 18 bebeğe 6 Fr kateter ile uygulanmıştır.

MIST/LISA uygulamasının en sık uygulanan ve çalışılan modalitesi, entübasyon kateterinden daha ince bir kateter (iki kanallı ince entübasyon tüpü, beslenme sondası, anjioket vb.) ile intratrakeal uygulamadır. Bu uygulama ile ilgili çok sayıda yöntem tanımlansa da, aslında iki ana yöntem ve bunların varyasyonları sözkonusudur. Bu iki ana metod, Cologne metodu ve Hobart metodlarıdır. Cologne metodu; laringoskop ile vokal kordlar görülerek, Magill forseps aracılığı ile 5f beslenme sondasının trakea proksimaline yerleştirilmesi ve sürfaktanın bu sonda aracılığı ile enjektörle uygulanması şeklindedir.

Hobart metodu 2011'de tanımlanmıştır. Bu uygulamada ise, sürfaktan uygulamasında fleksibilitesi az 16g vasküler kateter kullanılmıştır. Bu vasküler kateterin beslenme sondası kadar fleksibl olmaması Magill forseps kullanımı gereksinimini ortadan kaldırmıştır.²⁶

İntratrakeal ince kateter uygulamalarının diğer modifiye yöntemleri şunlardır.^{27,28}

a. Take Care: Ülkemizden yapılan bu çalışmada laringoskop ile trakea proksimaline yerleştirilen 5FG beslenme sondası ile 30-60 saniye süren uygulama ile sürfaktanın verilmesi şeklindedir.

b. Sonsure: Atropin verilmesinden sonra, laringoskop ve Magill forseps yardımı ile 3,5-4 Fr nazogastrik kateterin trakea proksimaline yerleştirilmesini takiben 1-3 dakika aralığında sürfaktan uygulaması şeklindedir.

c. LISA: Benvenista valvi ile nazal CPAP desteği altında laringoskop ve Magill forseps yardımı ile 4FG beslenme sondası ile 2-5 dakika aralığında sürfaktan uygulanması şeklindedir.

d. Karolinska: Atropin ile premedikasyon sonrasında 30 santimlik 5FG sondanın ile sadece laringoskop aracılığı ile trakea proksimaline yerleştirilmesini takiben 30 saniyelik sürede sürfaktan uygulanması şeklindedir.

e. QuickSF: Neofact isimli özel dizayn bir aparat ile vokal kordlara yaklaştıktan sonra içerisinden trakeaya gönderilen yumuşak bir kateter ile sürfaktanın verilmesi metodudur.

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları Klinik Avantajları

Özellikle son dekatta MIST/LISA uygulamalarına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yakın dönemde yapılan bir meta-analizde; ilk 72 saat süresince entübasyon gereksinimi ve mekanik ventilatör desteğini azalttığı, üç çalışma aksini söylemekle beraber, total yatış süreci baz alındığında mekanik ventilasyon desteği gereksinimini azalttığı belirtilmiştir. BPD gelişimi açısından kontrol grubuna göre etkili olduğu ortaya konmuştur. Total oksijen desteği ve hastane yatış sürecinde MIST/LISA yönüyle avantaj tespit edilmemiştir. Prematüre retinopatisi (ROP) ve intrakraniyal kanama (İKK) gelişim riskinin MIST/LISA yöntemi uygulanan bebeklerde daha düşük olduğu ortaya konmuştur.²⁹ Almanya'dan yapılan ve MIST/LISA yöntemi uygulanan 2624 bebeğin InSurE yöntemi ile sürfaktan uygulanan bebeklerin karşılaştırıldığı bir derlemede, MIST/LISA uygulanan bebeklerde daha düşük mortalite, BPD, ROP ve İKK oranları gözlenmiştir.³⁰ Genel olarak bakıldığında; mekanik ventilasyon gereksinimi, BPD, ROP ve İKK gelişimi yönleriyle MIST/LISA uygulaması avantajlı gözükmektedir. Bunun yanında ilginç olarak, MIST/LISA uygulanan bebeklerde, yoğun bakım yatış süresince daha az X-ray uygulaması, kan gazı değerlendirmesi, daha az inotrop ihtiyacı gibi ikincil süreçlerde de olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir.³¹

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları: Sorular?

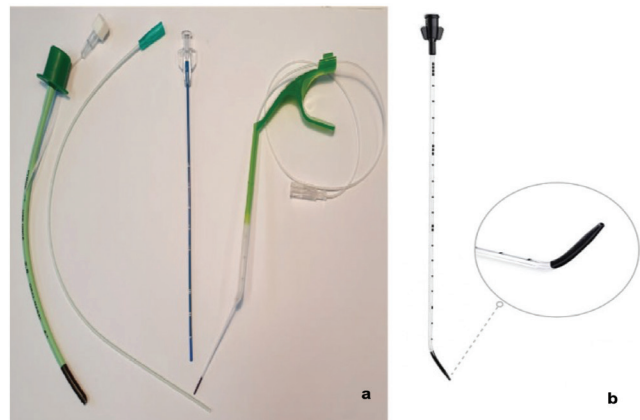
MIST öncelikle entübasyon gereksinimi olmayan, respiratuvar sorunları daha hafif olgulara uygulanmaktadır. Bu hasta seçimi, aslında BPD gelişimi açısından çok daha riskli ağır RDS'li infantların çalışmalarda sıklıkla bulunmamasına neden olmakta, çalışmalarda BPD gelişimi açısından göreceli hasta seçilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle BPD gelişimi üzerine faydalı etkisinin özellikle riskli gruplarda değerlendirilmediği söylenebilir. Bu durum diğer prematüre komorbiditeleri yönüyle de benzer şekilde yorumlanabilir.

MIST'teki farklılıklar çok sayıda soruyu beraberinde getirmiştir. Bu modifiye yöntemlerin farklılıkları, kullanılan kateter farkı, Magill forseps kullanım durumu, uygulanan sürfaktan dozu, uygulama süresi, eş zamanlı uygulanan CPAP modalitesi ve etkinliği ile premedikasyon durumlarıdır.

Net olarak diğerlerinden üstün ideal uygulama şekli söz konusu değildir.

a) Doz/zamanlama/veriliş süresi: Sürfaktanın invaziv uygulama dozlarının etkinlik tartışmaları MIST/LISA yöntemlerinde de söz konusudur. Kullanılan dozlar sıklıkla invaziv sürfaktan uygulamalarına benzer olarak 100-200 mg/kg şeklindedir. Kullanılan sürfaktan tipine göre uygulanan volüm ise 2,5-4-5 mL/kg olarak uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar yüksek doz ve yüksek volüm uygulamasının daha etkin ve güvenilir olduğunu gösterse de rutin öneri için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.^{32,33} MIST/LISA başarısı antenatal steroid kullanımı olan bebeklerde ve yüksek doz sürfaktan ile kullanıldığında daha başarılı olduğu söylenmektedir.³⁴ Sürfaktan uygulama zamanı çalışmalarda sıklıkla ilk 20-30 dakika içerisinde uygulanması önerilmektedir.³⁵ Bu hususa dair, karşılaştırma çalışması bulunmamaktadır. Verilme süresine dair yapılan çalışmalarda 30 saniye ile 5 dakika süreleri uygulanmıştır. Hızlı uygulamanın havayolunu tıkama ve spontan solunumu negatif etkileme riski gözönünde bulundurulmalıdır. Bu hususa dair 1-2 dakikalık uygulama süresinin kabul edilebilir olduğu düşünülebilir.³⁵

b) Kateter seçimi: MIST/LISA uygulama esnasında sürfaktan uygulama kateterleri çok çeşitlidir. Beslenme sondası, vasküler kateterler ya da özel dizayn (Neofact, Surfath) bu iş için kullanılmıştır. Dış çapları farklı ve standart entübasyon tüplerinden küçük olsa da, bu kateterler entübasyon tüpü gibi ventilasyon sağlayan bir kateterler değildir. Özellikle prematüre trakeasının genişliği ve incede olsa kullanılan kateterin çapı ve kesit alanı düşünüldüğünde havayolunda uygulama sürecinde daralmaya neden olacağı uygulanan CPAP basıncının etkilerini azaltmanın yanında ekshalasyonuda negatif etkileyeceğinden, hastada



Resim 4. a) Soldan sağa, ince entübasyon tüpü, ince beslenme kateteri, vasküler kateter (lisacath) ve NeoFact kateter. b) Surfath kateteri [Resim 4. a) 27 numaralı yayından, Resim 4. b) ürünün tanıtım sitesinden alınmıştır]

huzursuzluk ile ağrıyı da tetikleme riski taşır. Literatürde MIST/LISA uygulama kateter farklılıklarını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. MIST/LISA yönteminin en önemli etkisi spontan solunuma izin vermesi ve CPAP devamlılığını sağlamasıdır. Bu nedenle mümkün olan en ince kateterin ve etkin uygulama süresinin planlanması akla yatkın gözükmektedir. Aşağıda MIST/LISA uygulama arayüzü aparatların bazıları görülmektedir (Resim 4).²⁷

c) Sedasyon: MIST/LISA uygulama esnasında sempatik ve parasempatik uyarıya sebep olabilmekte, intrakraniyal basınç değişikliklerini stimüle edebilmektedir. Bu nedenle sedasyon uygulamaları MIST'te bebeğin uygulama süresince konforunu artırma adına uygulanabilmektedir. Non farmakolojik yaklaşımlar (pozisyon desteği, germe vb.) ile sükröz uygulaması yapılmaktadır. Bunların yanında; fentanil, ketamin, atropin ve propofol de kullanılmıştır. Sedasyon uygulanan çalışmalarda ağrı ile ilişkili problemlerin azaldığı, ancak zaman zaman desatürasyon sıklığının ve ventilasyon destek süresinin uzadığı da belirtilmiştir.^{36,37} MIST/LISA uygulamalarında sedasyon kullanımı konusunda konsensüs yoktur. Çalışmalarda bebeklerde MIST/LISA uygulamalarında sedasyon kullanımı %6-50 arasında oranlar bildirilmiştir.^{38,39} Bu hususa dair sürfaktan verilmiş süresi, NIV modalitesi uygulama deneyimi ile ünite sedasyon deneyiminin belirleyici olduğu söylenebilir.

d) CPAP modalitesi/arayüzü: MIST/LISA uygulamasının etkinliğine dair vurgulanan en önemli nokta CPAP devamlılığını mümkün kılmasıdır. Literatürde CPAP modalitesini karşılaştıran çok çalışma yoktur. Onel ve ark.'nın⁴⁰ ülkemizden yaptığı çalışmada, nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ile LISA uygulama sonrası entübasyon gereksiniminde standart CPAP'ye göre azalma sağlamışlardır. Bunun yanında yönetimin başarısını direkt etkileyeceğinden uygun CPAP arayüzü kullanımı önem arz eder. Literatürde MIST/LISA uygulamaları içerisinde CPAP arayüzlerini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Deneyimlerimiz standart CPAP uygulamalarındaki arayüz kullanımlarına dayanmaktadır. Burada belirtilecek en önemli husus, işlem esnasında bebeğin ağızı açık iken hava kaçağına bağlı basınç düşüşü ile CPAP etkinliği kısıtlanabilmektedir. Ağız kapatma manevrası ile nazal maskenin binazal pronga göre daha etkin basınç devamlılığı sağladığı gösterilmiştir.⁴¹ Bu nedenle, ünitenin en deneyimli olduğu CPAP modalite ve arayüzünün kullanımı tercih edilmelidir. Ancak son dönemde nazal maske kullanımı daha fazla rağbet görmektedir.

e) İlişkili yan etkiler: MIST'nin tanımlanmış birtakım akut yan etkileri söz konusudur. Öksürük, öğürme, kusma, reflü, apne, bradikardi, desatürasyon uygulamalar esnasında görülebilen problemlerdir. Bunlara ek olarak, akciğer kanaması, trakeal obstrüksiyon tabloları gözükebilmektedir.

Bu durumlar uygulayıcının uygulama cesaretini kırabilmekte ve zaman zaman bebeğin akciğerine ulaşabilen sürfaktan dozunun belirsiz olmasına neden olmaktadır. Yine nadir de olsa intestinal perforasyon çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, LISA yönteminde bildirilmiştir.³⁰

f) İşlem başarısızlığı: Literatürde MIST/LISA uygulaması neticesinde yüzde 5-20 arasında entübasyon gereksinimi bildirilmiştir. MIST'de başarısızlık öngörmede yürütülen çalışmalarda, ağır RDS varlığı, antenatal steroid yokluğu, 28 haftadan küçük doğma, perfüzyon problemi varlığı ile düşük doz ve uzun uygulama süresi zemininde başarısızlık oranı fazla görülmüştür.^{34,40,42}

g) Uzun dönem etkileri: MIST/LISA tedavi uygulamasının erken postnatal dönem ve yoğun bakım izlem özellikleri üzerine olumlu etkileri hakkında çok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu yeni metodun uzun dönem etkileri ile ilgili nadir çalışmalar vardır. Özellikle bebeklerin nörogelelim fonksiyonları ile akciğer fonksiyonları üzerine etkilerine dair çalışmalar yapılmaktadır. Güncel bir çalışmada, 2 yıllık izlemde nöromotor gelişim değerlendirmesi neticesinde MIST/LISA uygulaması yapılan bebeklerin INSURE metodu alanlara göre benzer olduğu, uygulamanın ek risk getirmediği ortaya konmuştur.⁴³ Retrospektif bir çalışmada iki yıllık izlemde MIST/LISA uygulanan bebeklerin gelişimleri yine kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur.⁴⁴ Akciğer fonksiyonları ve solunum izlem özellikleri yönüyle de yapılan çalışmalarda MIST/LISA uygulaması yapılan bebeklerde daha iyi solunum performansları gözlenmiştir.⁴⁵ Bu çalışmalar, MIST/LISA uygulamalarının bebeklere uzun dönem nörogelelim riskleri getirmediğini göstermektedir.

h) Kullanım tercihi: MIST/LISA yöntemlerinin ülkelerdeki kullanım oranları değişmektedir. İngiltere'de güncel bir çalışmada farklı merkezlerde %10,7-34,5 oranları bildirilmiştir.³⁸ Almanya da bu oran 50'ler düzeyindedir.³⁵ Amerika Birleşik Devletleri'nden güncel bir çalışmada, LISA tercih edilme oranı yarisına yakını bilimsel araştırma için olmak üzere, yüzde 15 düzeyindedir.⁴⁶ Ülkemizden yapılan ve çok sayıda merkezin katıldığı bir anket çalışmasında düzenli MIST/LISA kullanım oranı %26,4 bulunmuştur.⁴⁷ Verimli bir eğitim programı ile kullanım oranlarının çok kolaylıkla yükseltilebildiği bildirilmektedir.⁴⁸

SONUÇ

MIST/LISA uygulamalarına dair cevaplanmamış çok sayıda soru işareti olsa da; infantlarda sürfaktan uygulamalarında MIST/LISA kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmektedir. Özellikle antenatal takip kalitesinin artması, etkin doğumhane yönetimi süreçleri, NIV uygulamalarının çeşitlenmesi gibi hususlar, MIST/LISA kullanımının tercih edilmesi yönüyle üniteleri motive etmektedir. MIST/LISA

uygulanacak hastaların antenatal dönem, doğumhane ve yenidoğan yoğun bakım süreçlerinin etkin yönetilmesi bu hususta hayati önem taşımaktadır. MIST/LISA'nın bebeklerde etkin uygulanmasına yönelik literatürden yayınlardan elde edilen veriler ışığında etkin doz, uygulama süresi, ideal arayüz, tercih edilecek CPAP modalitesi gibi sorulara cevap bulunmalı ve uygun rehber oluşturulmasını gerekli kılmaktadır. Bunun yanın da oluşturulacak eğitim programları ile MIST/LISA uygulama tercihleri desteklenebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: S.Y., M.Y.Ö., R.Ö., Analiz veya Yorumlama: S.Y., M.Y.Ö., R.Ö., Literatür Arama: M.Y.Ö., R.Ö., Yazan: S.Y., M.Y.Ö., R.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Netw.* 2018;37:169-77.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1:55-9.
3. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O; French Young Neonatologist Club. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr.* 2013;13:165.
4. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54:1-15.
5. TND Respiratuar Distres Sendromu Tanı ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.
6. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Ten Centre Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:991-6.
7. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al. Surfaktantbehandling af nyfødte med respiratorisk distress-syndrom primært behandlet med nasalt kontinuerligt positivt luftvejstryk. En pilotundersøgelse [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger.* 1992;154:2136-9.
8. 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 ≤ 27 weeks). *Pediatr Anaesth.* 2007;17:364-9.
9. 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.
10. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103:252-8.
11. Dumpa V, Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin Perinatol.* 2018;42:444-52.
12. Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health.* 2017;22:120-4.
13. Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2004;113:e560-3.
14. Barkhuff WD, Soll RF. Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology.* 2019;115:411-22.
15. Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M. Nebulizing proactant alfa versus conventional instillation: Ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:348-56.
16. 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:F313-9.
17. Nord A, Linner R, Miles I, et al. A novel delivery system for supraglottic atomization allows increased lung deposition rates of pulmonary surfactant in newborn piglets. *Pediatr Res.* 2020;87:1019-24.
18. Guthrie SO, Cummings JJ. Not sure? How should we give exogenous surfactant to newborns with RDS? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:14-6.
19. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol.* 2004;24:360-5.
20. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD008311.
21. Brimacombe J, Gandini D, Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:188-90.
22. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol.* 2013;30:201-6.
23. Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol.* 2016;36:196-201.
24. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, et al. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr.* 2018;193:40-46.e1.
25. Bernardo CA, Mariani GL, Virasoro MLÁ, Burgos S, Labanca MJ, Otero P. Surfactant Administration through Laryngeal Mask Airway: A Randomized Controlled Study in Rabbits. *Am J Perinatol.* 2018;35:669-75.

26. 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:F243-8.
27. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32:228-34.
28. Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. *Neonatology.* 2017;111:211-3.
29. Cao ZL, Pan JJ, Shen X, et al. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-an updated meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2020;83:170-9.
30. Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep.* 2018;8:8333.
31. Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, Kramer BW, Andriessen P, Niemarkt HJ. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study. *BMC Pediatr.* 2020;20:421.
32. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update. *Neoreviews.* 2014;15:e275-e85.
33. Bhattacharya S, Read B, McGovern E, da Silva O. High-volume surfactant administration using a minimally invasive technique: Experience from a Canadian Neonatal Intensive Care Unit. *Paediatr Child Health.* 2019;24:313-7.
34. Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F636-42.
35. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F655-9.
36. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology.* 2016;109:308-13.
37. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F378-83.
38. Jeffreys E, Hunt K, Dassios T, Greenough A. UK survey of less invasive surfactant administration. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F567.
39. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol.* 2019;39:426-32.
40. Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F323-8.
41. De Luca D, Shankar-Aguilera S, Centorrino R, Fortas F, Yousef N, Carnielli VP. Less invasive surfactant administration: a word of caution. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:331-40.
42. Liu HQ, Tong XM, Han TY, et al. [Risk factors for minimally invasive surfactant administration failure in preterm infants with respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22:231-7.
43. Herting E, Kribs A, Härtel C, et al. Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1309-13.
44. Márquez Isidro E, Sánchez Luna M, Ramos-Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:1919-24.
45. Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants<29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015;219:266-73.
46. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol.* 2019;39:426-32.
47. Öncel MY, Erdevi Ö. A national survey on use of less invasive surfactant administration in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2020;62:787-94.
48. Conlon SM, Osborne A, Bodie J, Marasch J, Ryan RM, Glenn T. Introducing Less-Invasive Surfactant Administration into a Level IV NICU: A Quality Improvement Initiative. *Children (Basel).* 2021;8:580.