



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE**  
**SOLUNUM SIKINTISI VE YETMEZLİĞİ NEDENİYLE**  
**YÜKSEK AKIŞLI NAZAL KANÜL İLE**  
**OKSİJEN TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA**  
**TEDAVİ BAŞARISIZLIĞINA NEDEN OLAN FAKTÖRLERİN**  
**BELİRLENMESİ**

**Dr. Derşan Onur**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR / 2020**



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. BEHCET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE**  
**SOLUNUM SIKINTISI VE YETMEZLİĞİ NEDENİYLE**  
**YÜKSEK AKIŞLI NAZAL KANÜL İLE**  
**OKSİJEN TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA TEDAVİ**  
**BAŞARISIZLIĞINA NEDEN OLAN FAKTÖRLERİN**  
**BELİRLENMESİ**

**Dr. Derşan Onur**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Rana İşgüder**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR / 2020**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. SOLUNUM SIKINTISI VE SOLUNUM YETMEZLİĞİ .....	2
2.1.1. Solunum Sıkıntısı .....	2
2.1.2. Solunum Yetmezliği .....	4
2.1.3. Solunum Sıkıntısı/Yetmezliği Monitorizasyonu .....	6
2.5. HFNC TEDAVİSİ .....	8
2.5.1. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar .....	14
2.5.2. HFNC Devresi ve Uygulama Şekli .....	14
2.5.3. Akım ve FiO <sub>2</sub> Ayarı ve Hedef .....	16
2.5.4. Monitorizasyon .....	17
2.5.5. “Weaning” .....	17
2.5.6. Komplikasyonları .....	18
2.5.7. HFNC Başarısızlığı .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
3.1 Araştırmanın Etik Yönü .....	21
3.2 İstatistiksel İncelemeler .....	21
3.3 Çalışma Tasarımı ve Benzerlik Oranı .....	22
3.4 Çıkar Çatışması .....	22
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇLAR .....	53
7. KAYNAKLAR.....	57
8. ÖZGEÇMİŞ .....	63
9. EKLER.....	65

EK 1. TRIPOD KILAVUZU KONTROL LİSTESİ .....	65
EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU .....	67



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Rana İşgüder'e;

Çocukluk hayalim olan çocuk hekimliği sanatını öğrenme fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden çok kez faydalandığım hastanemiz eğitim görevlileri ile uzman hekimlerine;

Gecesi gündüzü bir olan, sırtındaki ağır sorumluluğu zor koşullarda da olsa inatla taşımayı bilen, Türkiye tıbbının sevgili “kul”u asistan hekimlere;

Hastanemizin eli, ayağı, emektarı değerli hemşire ve personellerine;

Çocuk hekimi olma hayalimin her daim destekçisi olup hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bu hayalimi gerçekleştirmemi sağlayan değerli anacım Bedriye Onur'a, sevgili babam Mehmet Onur'a, her daim küçük kardeşim olan Serra Onur Akdeniz'e

Hastaneye adımımı attığım ilk andan beri hep bir ve beraber olduğum grup-İT ve grup-NTC dostlarımın tek tek her birine;

Ve tez süreci dahil asistanlık eğitimim boyunca her daim güzel neşesi ile yanıbaşımdaya olan değerli eşim, güzel günlerimin habercisi, biricik karım Irmak Onur ve küçük ailemizin yeni neşesine;

Sonsuz sevgi, saygı, şükran ve teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım.

Dr. Derşan Onur

## KISALTMALAR

<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
<b>ASYE</b>	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>AUC</b>	: “Area Under Curve” / Eğri Altında Kalan Alan
<b>BiPAP</b>	: Bifazik Pozitif Havayolu Basıncı Uygulaması
<b>BPN</b>	: Bronkopnömoni
<b>CPAP</b>	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Uygulaması
<b>CP-MMR</b>	: Serebral Palsi - Motor Mental Retardasyon
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>ÇYBÜ</b>	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: Fraksiyone oksijen
<b>HFNC</b>	: Yüksek Akışlı Nazal Kanül
<b>KTA</b>	: Kalp tepe atımı
<b>IMV</b>	: İnvaziv mekanik ventilasyon
<b>IQR</b>	: “Interquartile Range”/ Çeyrekler Arası Aralık
<b>mRDAI</b>	: “Modified Respiratory Distress Assessment Instrument” / Modifiye Solunum Sıkıntısı Değerlendirme Aracı
<b>MV</b>	: Mekanik Ventilatör
<b>NIV/ NIMV</b>	: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
<b>OR</b>	: “Odds Ratio” / Odds Oranı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
<b>PA Akciğer</b>	
<b>Grafisi</b>	: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
<b>mPCR</b>	: Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PEEP</b>	: Ekspirasyon Sonu Akciğer Basıncı
<b>PRISM</b>	: “Pediatric Risk of Mortality Score/ Pediatrik Mortalite Riski Skoru
<b>PRESS</b>	: Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru
<b>RHYH</b>	: Reaktif Havayolu Hastalığı

<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic/ Alıcı İşletim Karakteristiği
<b>SS</b>	: Solunum sayısı
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik Oksijen Satürasyonu
<b>S/F</b>	: Saturasyon/ FiO <sub>2</sub> Oranı

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** Solunum sıkıntısının akciğer dışı nedenleri

**Tablo 2.** Solunum Yetmezliğine Neden Olan Hastalıkların Anatomik Yerleşimleri

**Tablo 3.** Solunum Yetmezliği Kriterleri

**Tablo 4.** PRESS (“Pediatric Respiratory Severity Score” / Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru) parametreleri

**Tablo 5.** mRDAI (“Modified Respiratory Distress Assessment Instrument” / Modifiye Solunum Sıkıntısı Değerlendirme Aracı) skoru parametreleri

**Tablo 6.** HFNC tedavisinin fizyolojik etkileri

**Tablo 7.** Kilograma göre optimal kanül boyutu ve arayüzde uygulanabilecek en yüksek akım değerleri

**Tablo 8.** HFNC tedavisinde başarı ve başarısızlık belirtileri

**Tablo 9.** HFNC tedavisi öncesi ve 1. saatindeki verilerin karşılaştırılması

**Tablo 10.** Çalışmamızdaki hastaların demografik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi

**Tablo 11.** HFNC tedavisi öncesi ve 1. saatindeki verilerin tedavi başarısına göre karşılaştırması

**Tablo 12.** Çok değerşkenli lojistik regresyon analizi verileri

**Tablo 13.** Eğrinin altında kalan alan, ROC analizi

**Tablo 14.** ROC analizi sonrası karar verici özelliği en iyi değerşkenler ve en uygun özellikteki sınır değerleri parametre verileri

**Tablo 15.** 1-18 ay arası hasta grubunda HFNC tedavisinin başarısızlığını öngörebilecek faktörlerin belirlenmesinin değerlendirildiği altı orijinal klinik çalışmaya genel bakış

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Resim 1.** HFNC tedavisinin fizyolojik parametreler üzerine etki ve süreleri
- Resim 2.** Yüksek akışlı nazal kanül
- Resim 3.** Pediatrik HFNC Simülasyonu
- Resim 4.** HFNC'nin nazal kanülü ve nazal kanülün yerleştirilmesi
- Şekil 1.** Hastaların ÇYBÜ'ne nakledildikleri servisler
- Şekil 2.** Çalışmamızdaki hastaların tanı dağılımları
- Şekil 3.** Hastaların ÇYBÜ'ne nakledildikleri birimler ve HFNC tedavi başarı durumları
- Şekil 4.** HFNC başarı durumuna göre HFNC kullanım nedenleri
- Şekil 5:** HFNC başarı durumuna göre hastaların tanısı
- Şekil 6.** HFNC başarı durumuna göre HFNC yan etkileri
- Şekil 7.** HFNC başarı durumuna göre hastaların altta yatan tanı durumları
- Şekil 8.** HFNC tedavi başarısına göre tedavi öncesi ve 1. saatteki KTA, SS ve SpO<sub>2</sub> değişimleri
- Şekil 9.** Hastaların yaşa göre gruplandırılması sonrası tedavi başarı durumları
- Şekil 10.** Exitus bağımlı değişkeni ile HFNC tedavisi başarısız olan hastalar karşılaştırıldığında HFNC tedavisi 1. saatinde laktat değeri ile HFNC başlangıcındaki saturasyon değeri
- Şekil 11.** Öngörü faktörlerinin ROC eğrisi



## ÖZET

**Amaç:** Yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) ile oksijen tedavisi iyi tolere edilen, nispeten yeni, invaziv olmayan alternatif bir ventilasyon tedavi modalitesidir. Güçlü noktalarına rağmen HFNC tedavisi başarısızlığı halinde, ileri hava yolu destek tedavileri gecikmekte, yoğun bakım ve acil serviste yatış süresini uzatmakta, hipoksemi, nörolojik bozulma ve/veya hemodinamik instabilite ile morbidite ve mortalitede anlamlı artışa neden olmaktadır. HFNC tedavisinin başarısız olabileceği hastaları erken dönemde belirlemek ve bu hastalarda bir üst basamak solunum destek tedavilerine geçişi geciktirmemek için tedavi başarısızlığını öngören değişkenleri tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamız S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ekim 2018 – Ocak 2020 ayları arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya çocuk yoğun bakım kliniğinde orta/ağır solunum sıkıntısı veya solunum yetmezliği nedeniyle izlenen ve solunum destek tedavisi olarak HFNC tedavisi uygulanan, 1 ay–18 yaş arası tüm olgular alındı. Kronik akciğer hastalığı [günlük yaşamında CO<sub>2</sub> (karbondioksit) retansiyonu ve hipoksisi olanlar], siyanotik konjenital kalp hastalığı, kraniofasiyal malformasyonu olan hastalar, travma hastaları, hipotonik hastalar, trakeostomili olgular, evde oksijen desteği alan hastalar, ekstübasyon sonrası solunum desteği olarak kullanılan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanısı, kardiyovasküler sistem öyküsü, entübasyon öyküsü, yoğun bakıma refere edildiği merkez, HFNC kullanım nedeni, PRISM(Pediyatrik Mortalite Riski Skoru) skoru, altta yatan ek tanı, multipleks PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve PA akciğer grafisi (posterior anterior akciğer grafisi) sonucu, başlangıç hematokrit değeri, kanül boyutu/tipi, uygulanan akış hızı ve FiO<sub>2</sub> (fraksiyone oksijen) değeri, mRDAI (Modified Respiratory Distress Assessment Instrument) ve PRESS (Pediyatrik Respiratory Severity Score) skoru, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (S/F) oranı, tedavi başlanmadan önceki, birinci saatteki ve başarısızlık halinde alınan arter kan gazı sonucu, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, uygulanan sedasyon, oluşan yan etki ve uygulanan bir üst basamak solunum destek tedavisi ile mortalite varlığı kaydedildi. HFNC tedavi başarısızlığı, ileri solunum destek tedavilerine ihtiyaç duyulması olarak belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya %38,6'sı (n=44) kız, %61,4'ü (n=70) erkek; ortanca yaşı 6 ay [IQR (çeyrekler arası aralık)=3-13 ay] olan 114 hasta kabul edildi. Hastalardan 16'sı çocuk yoğun bakım ünitesinde, 83 hasta acil serviste, 15 hasta da yaşına uygun genel pediatri servislerinde yatmaktaydı. Tüm hastalar yoğun bakıma transfer sonrası çalışmaya alındı. Hastaların en sık başvuru tanıları bronşiolit (%28,1) ve bronkopnömoni (%55,2) idi. mRDAI'ye göre sınıflandırıldığında hastaların %36,8 (n=42)'inde orta solunum sıkıntısı, %63,2 (n=72)'sinde ağır solunum sıkıntısı; PRESS'e göre sınıflandırıldığında ise %4,3 (n=5)'ünde orta solunum sıkıntısı, %95,7 (n=109)'sinde ağır solunum sıkıntısı mevcuttu. Hastaların %64'ünde (n=73) altta yatan herhangi bir tanı mevcut değildi. Altta yatan tanısı olan hastaların %19,5'inde (n=8) prematürite, %14,6'sında (n=6) immün yetmezlik, %17'sinde (n=7) epilepsi, %12,2'sinde (n=5) CP ve MMR, %17'sinde (n=7) septik şok, %19,5'inde (n=8) metabolik hastalık mevcuttu. Hastaların %68,4'ünde (n=78) HFNC tedavisi başarılı olurken, %31,6'sında (n=36) HFNC tedavisi başarısızlık ile sonuçlanarak HFNC tedavisinin ortanca 15. saatinde (IQR= 9,75-24 saat) ileri hava yolu destek tedavilerine geçildi. HFNC tedavisi başarısızlık oranları; ÇYBÜ'ne acil servisten nakledilen olgularda %23,8 (n=21); yaşına uygun genel pediatri servislerinden ÇYBÜ'ne nakledilen olgularda %40 (n=6) iken direkt ÇYBÜ'ne yatırılan olgularda ise %56,2 (n=9) olarak saptandı. Önceki yatışlarında entübasyon öyküsü başarısız grupta daha sıklı (p=0,029). PRISM skoru başarısız grupta ortanca 18 (IQR=12-21), başarılı grupta ise ortanca 14 (IQR=11-16) ile gruplar arasında anlamlı farklıydı (p<0,001). HFNC kullanım nedeni olarak solunum sıkıntısı başarılı grupta, tip 1 ve 2 solunum yetmezliği başarısız grupta daha sıklı (p<0,05). Bronşiolit, bronkopnömoni ve RHYH (reaktif havayolu hastalığı) başarılı grupta, ARDS (akut respiratuar distres sendromu) ise başarısız grupta daha sıklı (p<0,05). Çalışmaya alınan hastalarda altta yatan tanı varlığı başarısız grup lehine fazlaydı (p=0,017). Prematürite, ALL (akut lenfoblastik lösemi) ve Down Sendromu tanılı hastalar başarılı grupta daha sık iken; epilepsi, immün yetmezlik, septik şok ve CP-MMR (Serebral palsi-Motor mental gerilik) tanısı olan hastalar başarısız grupta daha sıklı (p=0,017). Başarısız grupta başarılı gruba göre HFNC tedavisi öncesi FiO<sub>2</sub> değeri ve pCO<sub>2</sub> daha yüksek, S/F oranı ile mRDAI skoru daha düşük (p<0,001); HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerden ise pH, SpO<sub>2</sub>, S/F oranı daha düşük; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA (kalp tepe atımı), SS (solunum sayısı), FiO<sub>2</sub>, mRDAI

ve PRESS skoru daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). HFNC tedavi başarısızlığı riskine etki eden faktörlerin saptanması amacıyla uygulanan lojistik regresyon analizinde ek tanı varlığı, PRISM skoru yüksekliği, HFNC tedavisinin 1. saatindeki mRDAI skoru yüksekliğinin tedavi başarısızlığı riskini arttırdığı, HFNC tedavi başlangıcındaki mRDAI skoru yüksekliğinin ise tedavi başarısızlığı riskini azalttığı tespit edildi [sırasıyla 25,7 OR (95% CI=2,6-254,5); 2,1 OR (95% CI=1,4-3,0); 2,927 OR (95% CI=1,3-6,4); 0,189 OR (95% CI=0,081-0,443)]. Bağımsız değişkenlerin HFNC tedavi başarısızlığını öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliklerini değerlendirmek için ROC analizi uygulandığında HFNC tedavisi 1. saatindeki  $pCO_2$  için 44,95 sınır değeri ( $p=0,02$ ); HFNC tedavisi 1. saatindeki laktat için 2,13 sınır değeri ( $p<0,001$ ); HFNC tedavisi öncesi  $FiO_2$  için 27,5 sınır değeri ( $p<0,001$ ); HFNC tedavisi 1. saatindeki  $FiO_2$  için 46 sınır değeri ( $p<0,001$ ); HFNC tedavisi 1. saatindeki mRDAI skoru için 4,5 sınır değeri ( $p<0,001$ ); HFNC tedavisi 1. saatindeki PRESS için 2,5 sınır değeri ( $p<0,001$ ); PRISM skoru için 17 sınır değeri ( $p<0,001$ ) anlamlı saptandı. Tüm bu bağımsız değişkenlerden tanısal değeri en iyi parametre 0,780 AUC değeri ile HFNC tedavisinin 1. saatindeki PRESS olarak saptanmıştır

**Sonuç:** Altta yatan tanı varlığı, HFNC tedavisinde en güçlü başarısızlık öngörücü faktör olarak saptandı. Başlangıç mRDAI skoru yüksekliğinin ise tedavi başarısızlığı riskini azalttığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** HFNC, Başarısızlık, Çocuk yoğun bakım, Solunum Sıkıntısı/Yetmezliği, öngörücü

## ABSTRACT

**Aims:** Oxygen therapy with a high-flow nasal cannula (HFNC) is a well-tolerated, relatively new, non-invasive alternative ventilation treatment modality. On the other hand, HFNC failure delays advanced respirator supportive treatments, prolongs hospitalization in the intensive care unit, and emergency department and causes a significant increase in morbidity and mortality with hypoxemia, neurological impairment and/or hemodynamic instability. We aimed to identify the variables that predict treatment failure in order to identify the patients in which HFNC treatment may fail and not delay the transition to advanced respiratory support treatments in these patients.

**Materials & Methods:** Our study was performed prospectively between October 2018- January 2020 in Dr. Behcet Uz Pediatric Diseases and Surgery T.R.H. All patients who were followed up in the pediatric intensive care clinic due to moderate/severe respiratory distress or respiratory failure and who underwent HFNC treatment as respiratory support treatment, between 1 month and 18 years of age were included. Patients with chronic pulmonary disease [CO<sub>2</sub> (carbon dioxide) retention and hypoxic in daily life], cyanotic congenital heart disease, patients with craniofacial malformation, patients with trauma, hypotonic patients, patients with tracheostomy, and patients receiving home oxygen supplementation, patients used as respiratory support after extubation and patients who refuse to participate in the study were excluded from the study. Patients gender, age, diagnosis, history of cardiovascular system and intubation, center for referral to intensive care, underlying diagnosis, PRISM score, multiplex PCR (polymerase chain reaction) and posterior-anterior chest X-ray result, initial hematocrit value, cannula size/type, applied flow rate and FiO<sub>2</sub> (fractionated oxygen) value, mRDAI (Modified Respiratory Distress Assessment Instrument) and PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score) score, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (S/F) ratio, arterial blood gas result, respiration rate, oxygen saturation at the first hour and in case of insufficiency before treatment is started, presence of sedation, side effects, and mortality with an advanced respiratory support therapy was recorded. We identified HFNC treatment failure or insufficiency as the need for advanced respiratory support therapies.

**Results:** A total of 114 patients, 38.6% (n=44) female and 61.4% (n=70) male, with a median age of 6 [IQR (interquartile range) =3-13] months, were included in the study. Sixteen of the patients were in the pediatric intensive care unit, 83 were in the emergency room, and 15 were in the general pediatric room appropriate for their age. All patients were included in the study after transfer to the intensive care unit. The most common diagnoses of the patients were bronchiolitis (28.1%) and bronchopneumonia (55,2%). When classified according to mRDAI score, 36.8% (n=42) of the patients had moderate respiratory distress, 63.2% (n=72) of patients had severe respiratory distress. When classified according to PRESS, there was moderate respiratory distress in 4.3% (n=5) and severe respiratory distress in 95.7% (n=109). There was no underlying diagnosis in 64% (n=73) of the patients. There were prematurity in 19.5% (n=8), immunodeficiency in 14.6% (n=6), epilepsy in 17% (n=7), CP and MMR (Cerebral palsy-Motor mental retardation) in 12.2% (n=5), septic shock in 17% (n=7) and metabolic disease in 19,5% (n=8) of the underlying diagnoses. HFNC treatment was successful in 68.4% (n=78) of the patients. In 31.6% (n=36) of the patients, HFNC treatment was a failure and advanced airway support treatments were started at the median 15th hour (IQR=9,75-24 hours) of HFNC treatment. HFNC treatment failure rates; 23.8% (n=21) in cases transferred to the PICU from the emergency room; While it was 40% (n=6) in patients who were transferred to PICU from general pediatric room appropriate for their age, it was found to be 56.2% (n=9) in patients who were hospitalized directly in PICU. The history of intubation was more frequent in the failed group (p=0,029). The PRISM score was significantly different between the groups with median 18 (IQR=12-21) in the unsuccessful group, and median 14 (IQR=11-16) in the successful group (p <0.001). HFNC use as a cause of respiratory distress in the successful group, type 1 and type 2 respiratory failure were more frequent than in the failure group (p <0.05). Bronchiolitis, bronchopneumonia, and RHYH (reactive airway disease) were more common in the successful group, ARDS (acute respiratory distress syndrome) was more frequent in the failed group (p <0.05). Patients diagnosed with prematurity, ALL (acute lymphoblastic leukemia) and Down Syndrome were more common in the successful group; patients diagnosed with epilepsy, immunodeficiency, septic shock, and CP-MMR were more common in the failed group (p=0.017). The FiO<sub>2</sub> value and pCO<sub>2</sub> were higher, the S/F ratio and

mRDAI score were lower before HFNC treatment in the failure group. The pH, SpO<sub>2</sub>, and S/F ratio were lower; pCO<sub>2</sub>, lactate, HR (heart rate), RR (respiratory rate), FiO<sub>2</sub>, mRDAI, and PRESS scores were higher at the 1st hour of HFNC treatment in failure group (p <0.05). In the logistic regression analysis applied to determine the factors affecting the risk of HFNC treatment failure, the presence of additional diagnosis, high PRISM score, high mRDAI score at the 1st hour of HFNC treatment increased the risk of treatment failure and the high mRDAI score at the beginning of treatment decreased the risk of treatment failure [respectively 25,7 OR (95% CI=2,6-254,5); 2,1 OR (95% CI=1,4-3,0); 2,927 OR (95% CI=1,3-6,4); 0,189 OR (95% CI=0,081-0,443)]. ROC analysis was performed to evaluate the diagnostic decision-making characteristics of independent variables in predicting HFNC treatment failure. 44.95 cut-off value for pCO<sub>2</sub> at the 1st hour of HFNC treatment (p=0.02); 2.13 cut-off value for lactate at the 1st hour of HFNC treatment (p <0.001); 27.5 cut-off value for FiO<sub>2</sub> prior to HFNC treatment (p <0.001); 46 cut-off values (p <0.001) for FiO<sub>2</sub> at the 1st hour of HFNC treatment; 4.5 cut-off value for the mRDAI score at the 1st hour of HFNC treatment (p <0.001); 2.5 cut-off value for PRESS at 1 hour of HFNC treatment (p <0.001) and 17 cut-off value for the PRISM score (p <0.001) were found significant. Among all these independent variables, the best diagnostic value was determined as PRESS at the 1st hour of HFNC treatment with 0.780 AUC.

**Conclusion:** The presence of underlying diagnosis was found to be the strongest predictive factor in HFNC treatment. It was found that the height of the initial mRDAI score decreased the risk of treatment failure.

**Key Words:** HFNC, failure, Pediatric Intensive Care Unit, Respiratory distress/failure, predictor

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk acil servisine başvuruların %10'unu solunum sıkıntısı oluşturmaktadır. Çocukluk yaş grubu hastalarda hastane yatışlarının %20'si, yoğun bakım yatışlarının %30'u solunum sıkıntısı nedeniyle olmaktadır. Çeşitli nedenleri olmakla birlikte solunum sıkıntısı, çocukluk yaş gurubunda daha çok alt solunum yolu enfeksiyonları ve reaktif hava yolu hastalığında karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı ölümlerin %20'sine neden olan alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) pnömoni, bronkopnömoni (BPN) ve bronşioliti kapsamaktadır (1).

Böylesine sık görülen, sağlık harcamalarının önemli bir nedenini oluşturan alt solunum yolu enfeksiyonları çeşitli tedavi modaliteleri ile yönetilebilmektedir. Bu tedavilerin en sık kullanılan ve en önemlisi oksijenizasyondur. Oksijenizasyonu sağlamanın bilinen çokça yöntemi bulunmaktadır. Son yıllarda oldukça fazla çalışmaya konu olan HFNC (High Flow Nasal Cannula / Yüksek Akışlı Nazal Kanül) ile oksijen tedavisi, oksijenizasyon yöntemlerinden birisidir. HFNC ısıtma ve nemlendirme sağlayarak oksijen ile hava karışımını hastaya inspiratuar akım hızında veya daha fazlasında iletilmesini sağlar (2).

HFNC nazofaringeal ölü boşluğun oksijenle yıkanmasını, CO<sub>2</sub> tekrar solunmasının azaltılmasını, pozitif faringeal basıncın oluşmasını, ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) gelişmesini, mukosilyer klirensin iyileşmesini sağlar ve alveolar ventilasyonu destekler (3-6). Tüm bu etkileri sayesinde çocukluk yaş grubunda akut solunum sıkıntısı/yetmezliği durumunda solunum iş yükünün azaltılması ve entübasyona neden olan tabloya gidişin önlenmesi için son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle de viral bronşiolit, bakteriyel kaynaklı pulmoner yetmezlik ve reaktif havayolu hastalığında kullanımı yaygınlaşmıştır (7-9).

Fizyolojik etkileri nedeniyle, solunum sıkıntısı olan çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda HFNC kullanımının ilk saatlerinde dakikadaki solunum sayısı (SS), kalp tepe atımı (KTA), soluk sonu CO<sub>2</sub> basıncı ve klinik skorların azaldığı, periferik oksijen saturasyonunun (Sat O<sub>2</sub>) yükseldiği görülmüştür. Ayrıca, çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) entübasyon oranının HFNC'nin uygulanmasından sonra azaldığı vurgulanmaktadır (10,11).

Güçlü noktalarına rağmen, HFNC ile oksijenizasyon tedavisinin başarısız olması, beraberinde ileri solunum destek tedavilerinin geciktirilmesi sonucu hastalarda hipoksemi, nörolojik bozulma ve/veya hemodinamik insitabiliteye neden olabilir (12). Klinisyenlerde HFNC tedavisi için endişe yaratan bu durum son yıllarda başarısızlığı öngörecekt parametreleri gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, ÇYBÜ'ne solunum sıkıntısı ve yetmezliği nedeniyle yatan olgularda HFNC tedavisinin başarısız olabileceği hastaları erken dönemde belirlemek ve bu hastalarda bir üst basamak solunum destek tedavilerine geçişi geciktirmemek için tedavi başarısızlığını öngören değişkenleri tespit etmek amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SOLUNUM SIKINTISI VE SOLUNUM YETMEZLİĞİ**

Solunum işinin artmasına bağlı olarak anormal solunum paterni belirti ve bulgularını belirtmek için kullanılan solunum sıkıntısı genellikle burun kanadı solunumu, takipne, göğüs duvarında çekilmeler, stridor, inleme, dispne, nefes darlığı ve hırıltı ile kendini gösterir. Bu evrede henüz oksijenizasyon ve ventilasyon bozulmamıştır. Solunum sıkıntısı olan bir hastada tedavi başlatılmadığı takdirde kompensasyon mekanizmaları devre dışı kalacağı için, oksijenizasyon ve/veya ventilasyon bozulur (13-15,95).

“Solunum yetmezliği ise, solunum işlevine katılan organ veya organellerin (santral sinir sistemindeki solunum kontrol merkezi, sinirler, kaslar, plevra, solunum yolları ve akciğer parankimi) bir veya birkaçının fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişen, pulmoner kapiller yataktan oksijenin dolaşım sistemine dağılması (oksijenizasyonda yetersizlik) ve/veya karbondioksitin atılmasında bozuklukla (ventilasyonda yetersizlik) kendini gösteren bir durumdur” (14,16-20).

Solunum sıkıntısı veya yetmezliği yalnızca solunum sistemi hastalığı olan kişilerde ortaya çıkmaz (17) (Tablo 1).

#### **2.1.1. Solunum Sıkıntısı**

Bebeklerde solunum sıkıntısının önemli bir göstergesi burun kanadı solunumudur. Solunum sıkıntısının yanında rahatsızlık, ağrı, ajitasyon ve yorgunluğun



da göstergesidir. Hipotoni, çevreye ilgisizlik, bitkin şekilde ağlama, güçsüzlük ve hiperkarbi solunum yetmezliğinin başladığını düşündüren belirti ve bulgulardır (15-20).

Akciğer ve akciğer dışı patolojiler solunum sayısı ve derinliğinde değişikliklere neden olabilir. Örneğin akciğer kompliyansının azaldığı durumlarda (pnömoni, ARDS) solunum paterni hızlı ve daha yüzeyseldir. Hava yollarında obstrüksiyona neden olan astım ve laringotrakeit gibi hastalıklarda, solunum paterni yavaş fakat daha derindir. Solunum sistemi dinleme bulgularının olmadığı hızlı ve derin solunum olan sessiz takipnede, metabolik asidoz (diyabetik ketoasidoz, renal tübüler asidoz) veya solunum merkezinin uyarımı (ensefalit, merkezi sinir sistemi uyarıcı ilaç/madde alınması) gibi solunum dışı nedenler akla gelmelidir (Tablo 1) (16-20).

**Tablo 1.** Solunum sıkıntısının akciğer dışı nedenleri

	<b>Örnekler</b>	<b>Mekanizmalar</b>
Kardiyovasküler	Soldan sağa şant Konjestif kalp yetmezliği Kardiyojenik şok	Pulmoner dolaşımda artış Metabolik asidoz Baroreseptör stimülasyonu
Santral sinir sistemi	Kafa içi basınç artışı Ensefalitler Nörojenik pulmoner ödem Toksik ensefalopati	Beyin sapı solunum merkezi stimülasyonu
Metabolik	Diyabetik ketoasidoz Hiperamonemi Organik asidemi	Santral ve periferik kemoreseptörlerin uyarımı
Renal	Renal tübüler asidoz	Santral ve periferik kemoreseptörlerin uyarımı
	Hipertansiyon	Sol ventrikül disfonksiyonu sonrası pulmoner dolaşımda artış
Sepsis	Toksik şok sendromu Meningokoksemi	Solunum merkezinin sitokin ile uyarılması Şok nedeni ile baroreseptör uyarımı Metabolik asidoz

- “R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, N. Schor. (2016). *Nelson's textbook of pediatrics, 20th edition*. Chapter 71 Respiratory Distress and Failure, p:530, Table:71-3. Elsevier, Philadelphia” dan aynen alınmıştır (17).

İnterkostal, suprasternal ve subkostal çekilmeler artan solunum çabası, güçsüz göğüs duvarı ya da ikisi ile birden ilişkilidir. İspiratuar stridor havayollarının toraksa girmeden önceki, ekspiratuar hışıltı ise toraksa girdikten sonraki havayollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak gelişebilir (19,20).

### 2.1.2. Solunum Yetmezliği

Solunum yetmezliği, anatomik yerleşim yeri ve nedene bağlı olarak, akciğerdeki, solunum yollarındaki, göğüs duvarındaki, solunum kaslarındaki ve/veya santral ya da periferik kemoreseptörlerdeki patolojilerden kaynaklanabilmektedir. Klinik bulgular, Tablo 2’de listelenen şekilde daha çok nedenin yerleşimine bağlıdır.

**Tablo 2.** Solunum yetmezliğine neden olan hastalıkların anatomik yerleşimleri

<b>AKCİĞERLER</b>	<b>SOLUNUMSAL POMPA</b>
<b>SANTRAL HAVAYOLU OBSTRÜKSİYONU</b> Koanal atrezi Tonsiller adenoid hipertrofisi Retrofaringeal / peritonsiller apse Laringomalazi Epiglottit, Vokal kord paralizisi Laringotrakeit Subglottik stenoz Vasküler ring/Pulmoner sling Mediastinal kitle Yabancı cisim aspirasyonu Obstrüktif uyku apnesi	<b>GÖĞÜS KAFESİ</b> Kifoskolyoz Diyafram hernisi Yelken göğüs Diyafram evantrasyonu Asfiktik torasik distrofi Prune-Belly sendromu Dermatomiyozi Abdominal distansiyon
<b>PERİFERİK HAVAYOLU OBSTRÜKSİYONU</b> Astım/Bronşiolit Yabancı cisim aspirasyonu Aspirasyon pnömonisi Kistik fibrozis $\alpha$ 1-Antitripsin eksikliği	<b>BEYİNSAPI</b> Arnold-Chiari malformasyonu Santral hipoventilasyon sendromu Merkezi sinir sistemi depresanları Travma Kafa içi basınç artışı MSS enfeksiyonu
<b>NÖROMÜSKÜLER</b> Frenik sinir hasar Doğum travması İnfant botulizmi Myastenia gravis Guillain-Barre sendromu Muskuler distrofi Organofosfat Zehirlenmesi	<b>SPİNAL KORD</b> Travma Transvers myelit Spinal muskuler atrofi Poliomyelit Tümör / apse
	<b>ALVEOLER-İTERSTİSYEL HASTALIKLAR</b> Lober pnömoni Akut respiratuar distres sendromu İnterstisyel pnömoni Hidrokarbon pnömonisi Pulmoner kanama /Hemosiderozis

- “R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, N. Schor. (2016). *Nelson's textbook of pediatrics, 20th edition*. Chapter 71 Respiratory Distress and Failure, p:529, Table: 71-2, Elsevier, Philadelphia” den uyarlanmıştır (17).

Solunum yetmezliği; %60 O<sub>2</sub> ile PaO<sub>2</sub> (parsiyel oksijen basıncı) <60 mmHg, asidoza neden olan PaCO<sub>2</sub> (parsiyel koarbondioksit basıncı) >60 mmHg ile beraber genel durum bozukluğu, artmış solunum çabası, yorgunluk gibi klinik belirtilerle sonuçlanan solunum disfonksiyonu olarak tanımlanır. Tanımlamalar her ne kadar klinik ve laboratuvar bulgulara farklılık gösterse de Tablo 3’te pediatri kliniklerinde en çok kullanılan solunum yetmezliği kriterleri verilmiştir. İki klinik ve bir laboratuvar bulgu varlığı tanı koydurucudur (17-20,69).

**Tablo 3:** Solunum yetmezliği kriterleri: 2 klinik ve 1 laboratuvar bulgu

<b><u>Klinik</u></b>	<b><u>Laboratuvar</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Takipne, bradipne, apne, düzensiz solunum</li><li>▶ Solunum seslerinin azalması veya duyulmaması</li><li>▶ Stridor, hışıltı, hırıltı</li><li>▶ Belirgin retraksiyon ve aksesuar solunum kasları kullanımı</li><li>▶ %40 O<sub>2</sub> ile siyanoz<sup>b</sup></li><li>▶ Kas tonusunda azalma</li><li>▶ Öksürme ve öğürme reflekslerinde azalma</li><li>▶ Bilinç değişikliği, ağrı yanıtının azalması</li><li>▶ Pulsus paradoksus &gt;30 mmHg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ %60 O<sub>2</sub> ile; PaO<sub>2</sub> &lt;60 mmHg<sup>b</sup></li><li>▶ PaCO<sub>2</sub> &gt;60 mmHg ve artması</li><li>▶ pH &lt;7,30</li></ul>

<sup>b</sup> siyanotik kalp hastalığı olmadan.

O<sub>2</sub>: Oksijen, PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, PaCO<sub>2</sub>: Parsiyel koarbondioksit basıncı

- “Richard G Bachur, Kathy N Shaw. (2016) *Fleisher & Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency Medicine 7th Edition*. p.452, Table:66.1”den aynen alınmıştır (69).

Solunum yetmezliği hipoksik solunum yetmezliği (Tip 1- oksijenizasyon yetmezliği) ve hiperkarbik solunum yetmezliği (Tip 2- ventilasyon yetmezliği) olarak ikiye ayrılır. Sistemik venöz kan pulmoner arterler yoluyla pulmoner kapillere ulaşır,

orada alveolar gaz değişimine uğrayıp pulmoner venler ile kalbe geri taşınır. Bu basamakların herhangi birinde olan anormallik solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir. İnspire edilen havanın bileşimi, alveolar ventilasyonun etkinliği, pulmoner kapiller perfüzyon ve alveolar kapiller membran difüzyon kapasitesi arteriyel kan gazını etkiler. İntrapulmoner şant ya da pulmoner kapiller ve alveollerindeki oksijen difüzyonun yetersizliği sonucu hipoksik solunum yetmezliği gelişir. Bu durum küçük havayolu obstrüksiyonu, artmış difüzyon bariyeri (intersitisyel ödem ya da fibrozis gibi) ya da alveollerde kollaps veya alveollerin sıvı ile dolması sonucu iletimin bozulması (akut respiratuar distres sendromu, bronkopnömoni, atelektazi, pulmoner ödem, vb.) ile oluşur (14-18).

Hipoksik solunum yetmezliği genellikle pozitif basınçlı ventilasyon ile düzeltililebilen, fonksiyonel rezidüel kapasitedeki (FRC) azalma ile ilişkilidir. Hiperkarbik solunum yetmezliği ise spontan solunumu baskılayan santral patolojiler, ölü boşluk ventilasyonundaki artış ve obstüriktif hava yolu hastalıklarında dakikalık alveolar ventilasyondaki azalma sonucu gelişir. Oksijenizasyon ve ventilasyon bozukluğunun birlikte olduğu, hipoksemi ve hiperkarbinin beraber olduğu kombine solunum yetmezliği de görülebilmektedir (14-19).

### 2.1.3. Solunum Sıkıntısı/Yetmezliğinin Monitorizasyonu

**Klinik izlem;** hasta monitorizasyonunun en önemli kısmıdır. “Klinik belirtilerin varlığı ve şiddeti, zamanla değişimi, tedaviye yanıtı tanı ve tedavide en önemli yol göstericilerdir” (14,20).

**Pulse oksimetre;** oksijenizasyonu izlemek için en yaygın kullanılan yöntemdir. İnvaziv olmayan bu yöntem, hasta transportu, sedasyon, cerrahi ve kritik hastalık sırasında güvenli bir bakım standardıdır (14,20).

**Kapnograf (soluk sonu CO<sub>2</sub> ölçümü);** özellikle mekanik ventilatördeki olgularda ventilasyon yeterliliğini ve pulmoner dolaşımı değerlendirmede ve takipte kullanılır (14,20).

**Kan gazı değerlendirmesi;** solunum sıkıntısı ve yetmezliğinin tanı, takip ve yönetimini değerlendirmede kullanılır (14,20).

**Oksijenizasyon ve ventilasyon yetersizliğinin belirlenmesi;** oksijenizasyon ve ventilasyon bozukluğunun yönetiminin standardize edilerek, klinik ilerlemeyi takip etmek ve prognozu belirlemede aşığıdaki göstergeler kullanılmaktadır:

- **Alveolar arteriyel oksijen(A-aO<sub>2</sub>) gradienti (AaDO<sub>2</sub>):** Alveoler PO<sub>2</sub> (PAO<sub>2</sub>)’den arteriyel PO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) çıkarılarak hesaplanır. Karşılaştırma için aynı FiO<sub>2</sub> değerinde ölçüm alınmalıdır.

PAO<sub>2</sub> şu formül ile hesaplanır:  $[FiO_2 \times (760-47)] - [0.8 \div PaCO_2]$ .

Oda havasında AaDO<sub>2</sub> <15 mmHg ise normal, %100 O<sub>2</sub> ile AaDO<sub>2</sub> = 30-40 mmHg ise normal, hipoksemi varlığında AaDO<sub>2</sub> artmış ise ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu, AaDO<sub>2</sub> normale santral hipoventilasyon düşünülmelidir (14,20).

- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı:** Arteriyel PaO<sub>2</sub>’nin FiO<sub>2</sub>’ye bölünmesiyle hesaplanır. Hipoksik solunum yetmezliğinde, <300 olması ARDS ile uyumludur (14).

- **Oksijenizasyon indeksi (OI):** Ortalama havayolu basıncı (“Mean Airway Pressure” /MAP) ve FiO<sub>2</sub> gibi oksijenizasyonu düzeltmek için uygulanan tedavilerin düzeyini oksijenizasyona standardize etmeyi amaçlar (14).

Formülü;  $OI = (MAP \times \text{İnhale edilen } \%O_2 \div PaO_2)$  şeklindedir.

- **Ventilasyon indeksi (VI):** PaCO<sub>2</sub>’yi düşürmek için uygulanan tedavilerin (tepe inspiratuar basınç [PIP] ve ventilatör hızı gibi) düzeyini alveoler ventilasyona standardize etmeyi hedefler (14,20).

Formülü:  $VI = [Ventilator \ hızı \times (PIP - PEEP) \times PaCO_2] \div 1000$

#### **Solunum Skorları:**

- **PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru):** Tablo 4’te verilen skor parametrelerinin varlığında 1, yokluğunda 0 puan verilerek toplam skor hesaplanır. Toplam skor 0-1 ise hafif, 2-3 ise orta, 4-5 ise ağır şeklinde sınıflandırılır (21).

**Tablo 4:** PRESS (Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru) parametreleri

➤ Dinlenme halinde oda havasında dakikadaki solunum sayısı (12 ay altı >60, 12-35 ay >40, 3-13 yaş >30, 13 yaş üstü >20)
➤ Wheezing
➤ Herhangi bir yardımcı solunum kas kullanımı
➤ Oda havasında oksijen saturasyonu <%95
➤ Beslenme reddi

- **mRDAI (Modified Respiratory Distress Assessment Instrument/ Modifiye Solunum Sıkıntısı Değerlendirme Aracı) Skoru:** Tablo 5'teki veriler ile skorlar 0 dan 3'e kadar puanlanarak toplam skor hesaplanır. Toplam skor 0-4 ise hafif, 5-8 ise orta, 9-12 ise ağır olarak sınıflandırılır (22).

**Tablo 5.** mRDAI (Modified Respiratory Distress Assessment Instrument/ Modifiye Solunum Sıkıntısı Değerlendirme Aracı) skoru parametreleri

<b>Klinik parametre</b>	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>	<b>3 puan</b>
<b>Solunum hızı</b>	<40/dk	40-60/dk	60-70/dk	>70/dk
<b>Yardımcı solunum kas kullanımı</b>	Yok	1	2	3 ve fazlası
<b>Renk/Siyanoz</b>	Oda havasında pembe	Ağlarken siyanoz	Oksijen desteği ile pembe veya oda havasında siyanoz	Oksijen ile siyanoz veya kardiyopulmoner arrest
<b>Dinleme bulgusu</b>	Normal	Hava girişinde azalma, Ronküs yok	Hava girişinde azalma, Ronküs	Sessiz akciğer

## 2.5. HFNC TEDAVİSİ

Yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen tedavisi, hava yolu açık hastada yüksek akımlı nazal kanüller yoluyla doğrudan burun deliklerine, hastanın inspiratuar akım hızı veya fazlasında akış hızında (2 L/dk'dan 60 L/dk'ya kadar), 37 °C'de ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen-hava karışımının konforlu şekilde verilmesidir (2-10,42,43).

**Tablo 6.** HFNC tedavisinin fizyolojik etkileri

✓	Nazofarengeal ölü boşluğu yıkayarak alveolar ventilasyonu artırır. CO <sub>2</sub> geri solunmasını azaltır, oksijenizasyonu sağlar.
✓	Yeterli akım sağlayarak üst hava yollarındaki inspiratuar direnci azaltır
✓	Nemlendirilmiş ve ısıtılmış hava sağlayarak pulmoner kompliyansı, iletkenliği ve mukosilyer klirensi iyileştirir.
✓	Metabolik yükte azalmaya neden olur.
✓	Tidal volümü arttırıp solunum hızını azaltarak solunumu iyileştirir
✓	Solunum iş yükünü azaltır
✓	Oto-PEEP'i azaltır, atelektazilerin açılmasını sağlar

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, CO<sub>2</sub>: Karbondioksit, PEEP: Ekspirasyon sonu akciğer basıncı

HFNC'nin uygulanmasından önce, geleneksel olarak nazal kanülle oksijen verilmesi için yenidoğanlarda maksimum 0,5-1 L/dak, daha büyük çocuklar ve yetişkinler için maksimum 2 L/dak akım hızı kullanıldı. HFNC tedavisi etkili ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle yetişkin çalışmalarından edinilen tecrübeler sonrası yenidoğanda CPAP'a alternatif olarak ve pediatrik popülasyonda ise bronşiolit tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. HFNC ümit verici bir tedavi seçeneği olarak oksijenizasyon sağlamanın yanında Tablo 6'da listelenen olumlu etkileri nedeniyle son zamanlarda tercih edilmekte, üzerinde her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır (2-10,42,91).

Pediatrik hastalardaki fizyolojik kanıtlar 2 L/kg/dk'ya eşit veya daha yüksek akışların klinik olarak anlamlı farengeal basınç ürettiğini, solunum düzenini iyileştirdiğini gösterir. Ortalama faringeal basınç, akışla doğrusal olarak artar ve hastanın yaşı ve kilosu ile azalır (2-10).

HFNC, bronşiolit tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden HFNC kullanımını destekleyen kanıtların çoğu da bronşiolit ile ilgilidir. "Bronşiolitte solunum yetmezliğinin önemli sorunlarından biri hipoksemidir ve yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisinin konforlu ve tam olarak sağlanması entübasyon ve mekanik ventilasyondan kaçınmayı sağlayabilmektedir" (7-10).

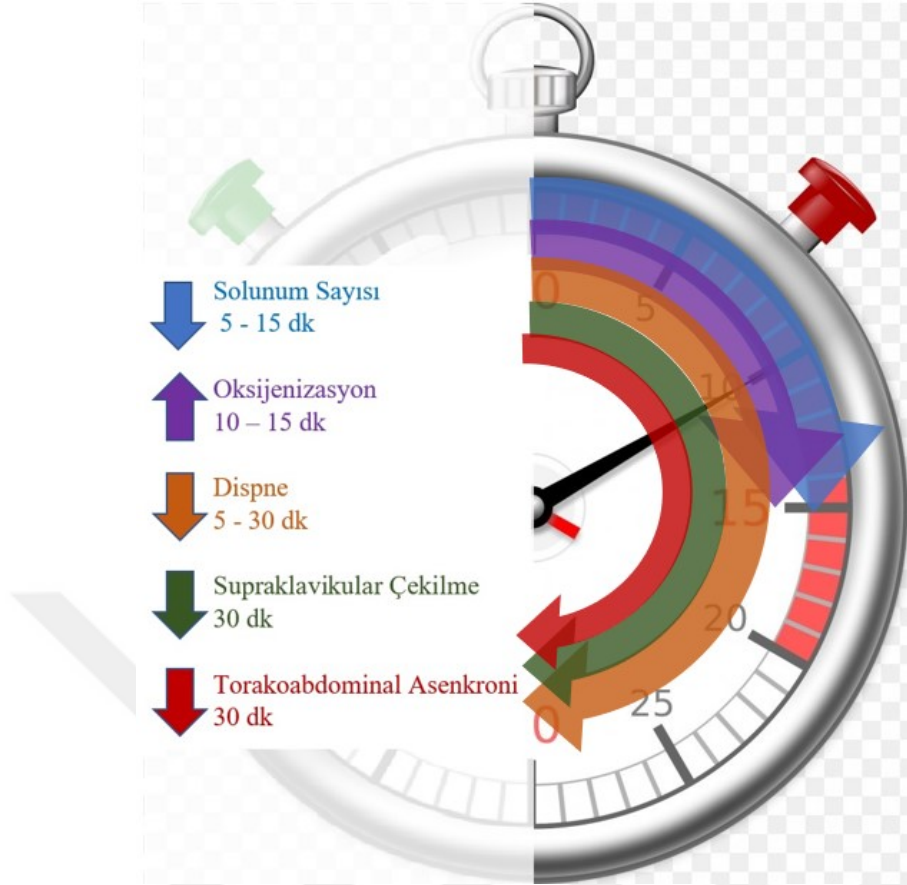
Sztrymf ve ark. yoğun bakım ünitesinde akut solunum yetmezliğinde kullanılan HFNC tedavisinin yararlarının değerlendirildiği çalışmada, resim 1’de şematize edildiği gibi tedavinin ilk 15 dakikasında solunum sayısında azalma ve oksijenizasyonda artma, ilk 30 dakikasında ise dispne supraklavikular çekilme ve torakoabdominal asenkronide azalma sağladığı gösterilmiştir (83).

Bronşiolitte HFNC tedavisi ile ilgili prospektif veriler sınırlıdır. TRAMONTANE randomize kontrollü çalışması beş Fransız ÇYBÜ’nde yapıldı ve 6 aydan küçük orta veya şiddetli bronşiyolit tanılı 142 bebeğe HFNC veya nazal CPAP uygulandı. Birincil sonuç, randomizasyondan sonraki 24 saat içinde tedavi başarısızlığı idi. Tedavi başarısızlığı, CPAP grubundaki bebeklerin %31’inde ve HFNC grubundaki bebeklerin %50,7’sinde meydana gelmiştir (95).

HFNC tedavisi 2 L/kg/dk akış hızında kullanılan 61 bebekte yapılan bir çalışmada, HFNC tedavisinin genel pediatri servisinde güvenli bir şekilde kullanılabileceğini ve kontrol grubuna kıyasla ÇYBÜ’ne nakil oranını 2,5 kat azaltılabileceğini göstermiştir (95).

Çocuklarda oksijen tüketiminin fazla oluşu ve daha küçük fonksiyonel rezidüel kapasitenin sonucu olarak apne sırasında hipoksemi gelişmesi daha olasıdır. THRIVE (“Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange” / Transnazal Nemlendirilmiş Hızlı Ventilatör Değişimi), başlangıçta apneik yetişkinlerde test edilen, oksijenizasyon ve ventilasyon sağlamak için HFNC yoluyla ısıtılmış, nemlendirilmiş gazları kullanan bir tekniktir. Randomize bir çalışmada elektif cerrahi için genel anestezi uygulanan çocuklarda, THRIVE uygulanan çocukların, apneik bir çocuk için beklenen sürenin iki katı kadar oksijen saturasyonunu sürdürdükleri bulunmuştur. Bu araştırma, THRIVE kullanımının gösterilmesinde önemli bir ilk adımı temsil etmektedir. THRIVE kullanımı ile desaturasyona kadar geçen sürenin uzatılmasıyla, trakeal entübasyon girişimleri sırasında güvenli süre sınırı artırabilir (95).





\* [www.fphcare.com](http://www.fphcare.com) sitesinde Sztrymf ve ark.'nın çalışma verileri kullanılarak hazırlanmış resimden uyarlanmıştır (83).

### **Resim 1.** HFNC tedavisinin fizyolojik parametreler üzerine etki ve süreleri

Klinik araştırmalar, nazal yüksek akışın nCPAP ile aynı etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (44,45). Yoder ve ark.'nın yaptığı çalışmada nCPAP'a kıyasla HFNC ile ilişkilendirilmiş daha düşük nazal travma gösterilmiştir ancak nCPAP ile kıyaslandığında görünüşte pnömotoraks gibi diğer ciddi yan etkilerde anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (44). Geleneksel nazal CPAP'da, hastanın soluduğu basınç, bir valf vasıtasıyla kontrol edilir. HFNC'de eşdeğer bir kontrol vanası yoktur ve tek kaçış yolları, burun uçları arayüzünde ve ağızdan sızıntıdır. Yenidoğan döneminden sonra çocuklarda CPAP ve HFNC'yi karşılaştıran sadece bir randomize kontrollü çalışma vardır. Chisti ve ark. Bangladeş'te şiddetli pnömonili çocuklar üzerinde yaptığı 2015'te Lancet'te yayınlanan bu çalışması, CPAP'ın düşük akışlı oksijene kıyasla daha iyi sonuç verdiğini (entübasyon, ölüm, klinik başarısızlık), ancak

HFNC veya CPAP tarafından desteklenen çocuklar arasında sonuçta fark olmadığını buldu (92). İki ardışık mevsimde HFNC ve CPAP'taki çocukları karşılaştıran küçük bir retrospektif çalışma, gruplar arasında kalış süresi, solunum hızı, PaCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> veya oksijen süresi açısından bir fark bulunmadı (93). Benzer şekilde, prospektif bir başka çalışmada, HFNC ve CPAP'taki çocuklar arasında solunum hızı, kalp atım hızı, arteriyel oksijen saturasyonu veya solunum sıkıntısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu çalışmada, HFNC'li çocukların %26'sı CPAP grubundaki %18 ile karşılaştırıldığında solunum desteğinin artırılmasını gerektirmiştir (p = 0,27) (90).

Araştırmalar ve uygulama anketlerinde, HFNC ile konfor, tolerans ve hasta memnuniyetinde artış saptanmıştır (46-49). Ebeveynler, kendi bebeklerinin bakımında daha fazla rol alma güvenini kazanır. Yirmi bebeğin dahil olduğu bir randomize çapraz araştırmada ebeveynlerin HFNC'yi tercih ettikleri rapor edilmiştir (50). Bu bulgular, uygulama anketlerinde de tekrarlanmıştır (47-49).

İntraluminal mukus havayolu obstrüksiyonu yaparak rezistansda artışa ve atelektaziye neden olmaktadır. Bütün bu mekanizmalar solunum kası yorgunluğuna ve solunum iş yükünde artışa neden olur. Isıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen intraluminal mukusun azalmasına, HFNC'den sağlanan PEEP ise rezistansın yenilmesine yardımcı olmaktadır. Artan solunum çabası bebeklerde üst havayolu kollapsına neden olur, PEEP ise bunun gelişmesini önler. Artmış PEEP aynı zamanda atelektazi gelişimini önler. Artan interstisyel ödem kana oksijen transportunu azaltarak hipoksemik solunum yetmezliğine neden olur. HFNC alt solunum yollarına yüksek konsantrasyonda oksijen sağlanmasında etkilidir. (20,44-49).

Çalışmalar HFNC'nin bronşiolitte güvenli bir solunum desteği yöntemi olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada orta-ağır bronşioliti olan 45 hastaya CPAP tedavisi için yoğun bakım ünitesine yönlendirilmeden önce HFNC tedavisi uygulanmış; CPAP için yoğun bakım ünitesine transfer gereksinimi azalmıştır (20,43).

HFNC'nin çocuk yoğun bakım ünitesine kabul etkisi üzerine yapılan tek vaka kontrol çalışması, HFNC alan çocuklarda yoğun bakıma yatışın standart tedavi alan çocuklara göre dört kat daha düşük olduğunu tespit etmiştir (8,91).

Her ne kadar düşük düzeyde kanıta sahip olsa da pediatrik popülasyonda yapılan araştırmalarda, HFNC'nin entübasyon oranlarını azaltabileceği ve yatış sürelerini kısaltabileceği saptanmıştır (39,44-49).

Amerikan çocuk yoğun bakım ünitelerinde entübasyon ihtiyacı %68 oranında azalırken, Avustralya’da yapılan başka bir çalışmada beş yıllık süre boyunca bronşiolit tanılı infantlarda HFNC kullanımı sonrası entübasyon oranının %37’den %7’ye düştüğü gösterilmiştir (45).

HFNC’nin viral aracılı wheezing, obstruktif uyku apnesi, ekstübasyon sonrası stridorda kullanımı ile ilgili başarılı çalışmalar bulunmaktadır (51-53).

Akut solunum yetmezliği (astım, pnömoni, bronşiolit ve krup) olan hastaların incelendiği bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı bulunan hastalara, HFNC uygulaması ile entübasyon gereksinimlerinde %16’dan %8’e azalma sağlanmıştır (54).

“HFNC ile düşük akımlı oksijen tedavisinin postoperatif kardiyak hastalarda ekstübasyon sonrası kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada  $PaO_2/FiO_2$  oranı benzer olmakla birlikte HFNC kullanılan grupta 48 saat süresince daha yüksek olarak saptanmış. HFNC grubunda NIMV ihtiyacı olmazken, düşük akımlı tedavi alan gruptaki 46 hastadan 7’sinin NIMV ihtiyacı olmuştur” (20,55).

HFNC’nin hasta transportunda kullanımı ile ilgili 793 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 4 yıllık süre boyunca transport sırasında HFNC uygulanırken önceki dört yılda bu tedavi uygulanmamış. HFNC uygulaması ile NIMV ve IMV (invaziv ventilasyon) ihtiyaçlarında anlamlı azalma olduğu saptanmış (56).

HFNC tedavisi özellikle çocuk yoğun bakım ünitesi olmayan merkezlerde hastaların ileri merkeze sevki için gerek transportu bekleme sırasında gerek transport sırasında kullanılacak güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. Schlapbach ve ark. yapmış olduğu çalışmada hasta transportu sırasında HFNC kullanımına başlamadan önce ve sonra yapılan karşılaştırmada hastalarda diğer NIV ve İMV gereksiniminde anlamlı azalma saptamıştır. HFNC ile transfer edilen hastalarda pnömotoraks, kardiyak arrest veya diğer komplikasyonlar saptanmamıştır (56).

Tüm bu çalışmaların ışığında yapılan Cochrane metaanalizlerinde HFNC tedavisi sırasında uygulanan basınç düzeylerinin pek çok çalışmada farklı teknikler ve farklı ölçüm alanları kullanıldığı için net olmadığı ve oluşan basıncın; akım hızı, hastanın ağırlığı, nazal kanülün boyutu/çapı ve burun deliklerinin çapına oranı, hastanın ağzının kapalı olup olmadığına göre değişmekte olduğu saptanmıştır (51). Beggs ve ark.’nin yaptığı Cochrane çalışmasında bronşiolit tanılı infantlarda HFNC tedavisinin etkinliğine dair yeterli kanıt bulunamamıştır (57).

### 2.5.1 Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

HFNC tedavisi endikasyonları genel olarak aşağıda sıralanmıştır;

- Bronşiolit veya pnömoni nedeniyle solunum sıkıntısı
- ARDS ve hipoksemik solunum yetmezliği
- Postekstübasyon desteği
- CPAP veya BiPAP'tan ayrılma sonrası
- Postoperatif solunum yetmezliği
- Uyku apnesi
- Bronkoscopi sırasında
- Kronik akciğer hastalığı
- Konjestif kalp yetmezliği (solunum sıkıntısını rahatlatmak için)

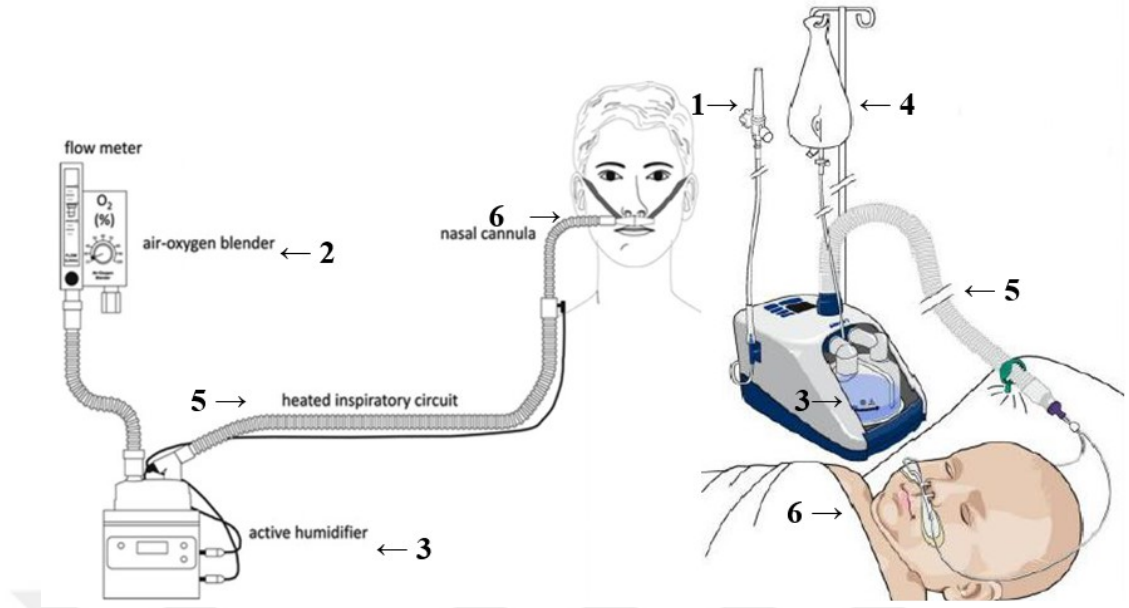
HFNC tedavisi kontrendikasyonları ise;

- Maksillofasiyal travma veya hava yolu travması
- Koanal atrezi
- Üst hava yolu ameliyatının ardından (venöz tromboembolizm riskinden kaçınmak için)
- Sıkı arayüz temasına toleranssızlıktır (42).

### 2.5.2 HFNC Devresi ve Uygulama Şekli

HFNC, Resim 2 ve 3'te numaralandırılarak gösterildiği gibi aşağıdaki parçalardan oluşmaktadır;

- 1) Basınçlı oksijen kaynağı
- 2) Akım ölçerli hava-oksijen karıştırıcısı
- 3) Distile su
- 4) Nemlendirici
- 5) HFNC devresi / tüp
- 6) Hastanın yaşına uygun nazal pronglar (Tablo 7).



**Resim 2\***. Yüksek akışlı nazal kanül

**Resim 3\***. Pediatrik HFNC simülasyonu

(\* Resim 2 ve 3 <https://www.fphcare.com> adresindeki görseller kullanılarak oluşturuldu)

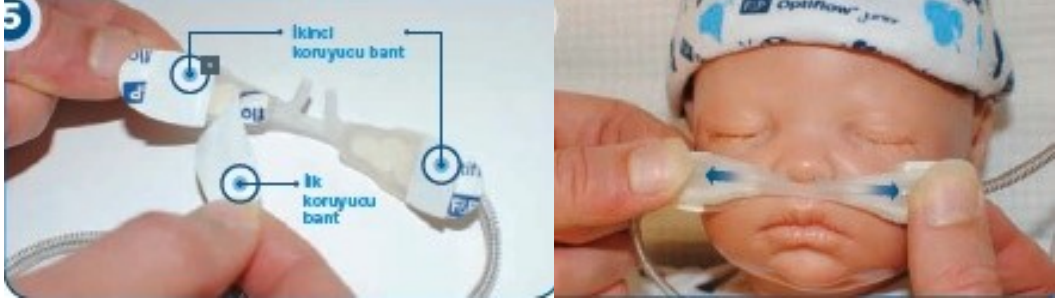
**Tablo 7.** Kilograma göre optimal kanül boyutu ve arayüzde uygulanabilecek en yüksek akım değerleri

Nazal kanüller	Kg'a göre optimal kanül boyut kullanım önerileri											Max. akım	
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22		
<b>Prematüre</b>	■												8 L/dk
<b>Neonatal</b>		●											8 L/dk
<b>İnfant</b>			■										20 L/dk
<b>Pediatrik</b>								■					25 L/dk

Ekipmanın Ayarlanması;

- 1) Nemlendirme bölgesi: Nemlendirme bölgesini nemlendirici üzerine kaydırın.
- 2) Distile su: Su torbasını nemlendirilmiş hazneye bağlayın.
- 3) Oksijen: Oksijen borusunu kaynağa takın.
- 4) Devreyi bağlayın: Devrenin bir ucunu cihaza, diğer ucunu kanüle bağlayın.
- 5) Hasta ara yüzü kurulumu: Nazal prongları, hastanın burun deliklerine yerleştirin ve yanakların üzerine yerleştirilmiş yapışkan pedlerle yerine oturtun

(Resim4). Cilt ve nazal ped arasında bulunan yapışkan bant, yeniden HFNC uygulanması gerekliliğinde kullanılarak tekrarlayan cilt yaralanmalarını önler.



**Resim 4.** HFNC'nin nazal kanülü ve nazal kanülün yerleştirilmesi\*

(\* [www.fphcare.com](http://www.fphcare.com) sitesinde bilgilendirme resminden uyarlanmıştır.)

HFNC'nin “açık bir sistem” olarak kalması gerekir. Burun kanülü burun deliğinin çapının yarısından fazlasını örtmemeli ve ağız kapatılmamalıdır.

HFNC desteği alan çocuklar, hastalık sürecine bağlı olarak nebülize tedaviden de yararlanabilirler. Hastalara nebülize ilaçlar vermenin en kolay yolu, kanülü çıkarmak ve nebulizatör maskesi gibi geleneksel olarak kullanılan arayüzler yoluyla nebülize tedaviyi uygulamaktır. Ancak nazal kanül kısa bir süre için bile kesilirse az sayıda hasta dekompanse olabilir. HFNC devresi üzerinden nebülize tedavi kullanımı açıklanmış olmasına rağmen, tedavinin ve aerosol partikül iletiminin etkinliği tartışmalıdır. 3 L/dk'dan daha yüksek akış hızı, daha küçük kanül boyutları ve nebülizatörün nemlendiriciden sonra konumlandırılması zayıf aerosol iletimi ile sonuçlanan faktörlerdir. Bu nedenle, HFNC devresi yoluyla aerosol iletimi için mevcut seçenekler, aerosol sırasında akış hızını 3 L/dk altına düşürmektir. Birkaç in vitro çalışma da helioksun oksijene kıyasla aerosol iletiminin verimliliğini arttırdığını göstermiştir (95).

### 2.5.3 Akım ve FiO<sub>2</sub> Ayarı, Hedef Parametreler

Akım 12 kg'dan az çocuklarda 2 L/kg/dakika, 12 kg'dan fazla çocuklarda; ilk 12 kg için 2 L/kg/dak'ya sonraki her kg için 0,5 L/kg/dak (max. akım 25-30 L/dak) olacak şekilde ayarlanır (8,42-49). Bununla birlikte, yüksek akış hızları kullanan çalışmaların eksikliği ve HFNC ile tedavi edilen çocuklarda ciddi hava kaçağı

sendromu durumundaki az sayıda vaka bildirimini, özellikle bir ÇYBÜ (Çocuk yoğun bakım ünitesi) dışındaki bebekler için 1 L/kg/dak'dan veya 10 L/dakikadan daha yüksek akış hızlarında arttırılması konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (91).

FiO<sub>2</sub> (%21-100) istenen oksijen saturasyonunu hedefleyecek şekilde ayarlanır. Bununla birlikte, yeterli oksijenlenmeyi sağlamak için FiO<sub>2</sub>'de bir artış gerekli olabilir (42-49).

Hedef parametreler;

- Solunum sıkıntısında iyileşme
- SpO<sub>2</sub>: %92-95
- PaO<sub>2</sub> >60 mm Hg ve PaCO<sub>2</sub> <50 mm Hg
- Normal veya iyileşmiş solunum hızı
- Normal kardiyovasküler parametrelere dönüş şeklindedir (42-49).

#### **2.5.4 Monitorizasyon**

HFNC yanıtının değerlendirilmesinde hastanın klinik ve vital parametrelerinin sürekli izlenmesi önemlidir. İzlenecek çeşitli parametreler;

- Solunum hızı
- Solunum sıkıntısı (burun kanadı solunumu, göğüs retraksiyonları ve yardımcı kasların kullanımı)
- Kalp atım hızı
- SpO<sub>2</sub>
- Abdominal distansiyon

Devreyi; uygun nemlendirme, tıkanmalar, ayarlanan akış ve FiO<sub>2</sub> açısından sık sık kontrol edin.

#### **2.5.5 “Weaning” = HFNC Tedavisini sonlandırma**

Klinik durum 24 saat boyunca stabilize edildikten sonra ilk olarak SpO<sub>2</sub>'yi %92 üzerinde tutacak şekilde FiO<sub>2</sub> yavaş yavaş %10 azaltılır. FiO<sub>2</sub>, solunum çabasında artış olmadan %40'ın altına düştüğünde, akış her 4 saatte bir 0,5 L/kg/dk veya %10-25 oranında minimum 0.5 L/kg/dakikaya kadar düşürülür. Çocuk önümüzdeki 2-4 saat boyunca stabil kalırsa, düşük akışlı nazal kanüllere geçilir. Çocuk yoğun bakım ünitesinde uzamış yatış süresini azaltmak amacıyla yapılan çalışmalarda hastaların

HFNC'den ayrılması için skorlamalar ve protokoller kullanılması amaçlanmıştır (58-60).

### **2.5.6 Komplikasyonlar**

Hastaların çoğu, HFNC yoluyla oksijen iletimini tolere eder. Komplikasyonlar oldukça nadirdir. Bildirilen birkaç yeni komplikasyon;

- Epistaksis
- Yüksek PEEP hava kaçağına yol açar
- Lokal travma, rahatsızlık, burun kuruluğu ve basınç alanları
- Abdominal distanion
- Enfeksiyon
- Cilt tahrişi
- Salgılar nedeniyle kanül bloke edilebilir
- HFNC yetmezliği gecikmiş entübasyona neden olabilir ve solunum yetmezliği olan hastalarda klinik sonuçlar kötüleşebilir (40-44,61,62).

2005 yılında ABD'de HFNC alan pediatrik hastalar arasında su kaynaklı fırsatçı bir insan patojeni olan *Ralstonia mannitolilytica* salgınına rastlandı. Salgın, HFNC cihazlarının iç kontaminasyonu ile ilişkiliydi, ancak cihazdaki değişikliklerden bu yana daha fazla bulaşıcı komplikasyon bildirilmedi (94).

### **2.5.7. HFNC Başarısızlığı**

Her ne kadar HFNC ile oksijen tedavisi güvenilir, başarılı bir tedavi seçeneği olarak entübasyon/invaziv ventilasyon ve NIMV gibi ileri hava yolu destek tedavilerine gidişi azaltmış olsa da %8-16 oranında başarısızlık ile sonuçlanmaktadır (62,63). Bazı çalışmalar göstermektedir ki HFNC başarısızlığı ileri hava yolu destek tedavilerini geciktirmekte, yoğun bakım ve acil serviste yatış süresini uzatmakta, hipoksemi, nörolojik bozulma ve/veya hemodinamik instabilite ile morbidite ve mortalitede anlamlı artışa neden olmaktadır (62,63). Bu durum da klinisyenler arasında görüş farklılıkları ve endişeye yol açmaktadır (65,70). Tablo 8'da belirtilen başarı ve başarısızlık kriterleri değerlendirilerek HFNC tedavisi başarısızlığı halinde ileri hava yolu destek tedavilerine geçme önerilmektedir (63). Son yıllarda HFNC başarısızlığını ön görebilecek parametreler belirlenmeye çalışılarak HFNC başarısızlığının neden olduğu morbidite ve mortalite önlenmeye çalışılmaktadır.



**Tablo 8.** HFNC tedavisinde başarı ve başarısızlık belirtileri

	<b>BAŞARILI</b>	<b>BAŞARISIZ</b>
<b>Kalp atım hızı</b>	↓ ≥ 10/dk	↑ ≥ 20/dk
<b>Solunum Sayısı</b>	↓ ≥ 5/dk	↑ ≥ 10/dk (< 4 yaş) ↑ ≥ 5/dk (> 4 yaş)
<b>SpO<sub>2</sub></b>	> %90	< %90
<b>FiO<sub>2</sub></b>	↓ < 0.6	↑ > 0.6
<b>Solunum İş Yüğü</b>	↓ ya da aynı	↑ ↑
<b>pCO<sub>2</sub></b>	↓ ya da aynı	↑
<b>Diğer</b>		Azalmış perfüzyon veya letarji

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, SpO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu, FiO<sub>2</sub>: Fraksiyone oksijen, pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı

\* “Katie R. Nielsen, Rosario Becerra, Gabriela Mallma and José Tantaleán da Fieno. (2018) Successful Deployment of High Flow Nasal Cannula in a Peruvian Pediatric Intensive Care Unit Using Implementation Science-Lessons Learned. Frontiers in Pediatrics”den uyarlanmıştır (64).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Ekim 2018 – Ocak 2020 ayları arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya tek merkez olarak dahil olan hastanemiz; İzmir’de çocuk sağlığı ve hastalıkları açısından üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi olup bünyesinde 14 yataklı çocuk acil servisi; 24 yataklı 3. düzey ÇYBÜ ve toplam 46 yataklı 3 adet genel pediatri servisi bulunmaktadır.

Çalışmamıza Çocuk Yoğun Bakım Kliniği’nde orta/ağır solunum sıkıntısı veya solunum yetmezliği nedeniyle izlenen ve solunum destek tedavisi olarak HFNC tedavisi uygulanan, 1 ay – 18 yaş arası tüm olgular dahil edildi. Hasta bilgileri hastanemiz elektronik veri tabanında kayıtlı epikriz ve laboratuvar sonuçları, hemşire ve hekim dosya notları kullanılarak tarandı.

Çalışmamızda örneklem büyüklüğü, Epi Info programı ile %80 güç ve 0,05 tip 1 hata oranı kabul edilerek, Er ve ark.’nın çalışmasına ait veriler kullanılarak hesaplandı ve çalışmamızın en az 69 hasta alınacak şekilde planlanması gerektiği

sonucuna varıldı. Yaklaşık %10 fire ile en az 75 hastanın çalışmamıza alınmasına karar verildi.

18 yaş üstü veya 1 ay altı hastalar, kronik akciğer hastalığı (günlük yaşamında CO<sub>2</sub> retansiyonu ve hipoksisi olanlar), siyanotik konjenital kalp hastalığı, kraniyofasiyal malformasyonu olan hastalar, travma hastaları, hipotonik hastalar, trakeostomili olgular, evde oksijen desteği alan hastalar, HFNC tedavisini ekstübasyon sonrası solunum desteği amacıyla kullanan olgular ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dahil edilmedi.

Solunum sıkıntısı mRDAI ve PRESS skorlamaları (Tablo 4 ve 5) kullanılarak, solunum yetmezliği ise solunum yetmezliği kriterleri [Tablo 3 (67)] kullanılarak değerlendirildi. HFNC tedavi başarısızlığı (Tablo 8); ileri solunum desteği tedavilerine (NIMV veya IMV) ihtiyaç duyulması olarak belirlendi.

Hastanemiz bünyesinde bulunan HFNC cihazı (AIRVO2, Optiflow, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Yeni Zelanda) %21'den %100'e kadar FiO<sub>2</sub> ve 2-30L/dk hava akımı sağlayabilen hava-oksijen karıştırıcı ile ısıtma-nemlendirme sisteminden oluşmaktaydı. 34°C'deki gaz karışımı, inspiratuar devre üzerinden nazal kanül aracılığı ile hastaya ulaştırıldı. Nazal kanüller HFNC kullanan hastalarda başlangıç akım hızı olarak infantlarda 2 L/kg/dk, çocuklarda ise 1 L/kg/dk olarak ayarlanırken takip eden klinisyenin izlemlerine ve hastanın solunum sıkıntısındaki (retraksiyon, burun kanadı solunumu, takipne) değişikliklere göre akım hızı değişiklikleri yapıldı. FiO<sub>2</sub>, başlangıçta ihtiyaca göre uygun olarak ayarlandıktan sonra hastanın satürasyon değeri en az %92 olacak şekilde düzenlendi.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanısı, kardiyovasküler sistem öyküsü, entübasyon öyküsü, yoğun bakıma refere edildiği merkez, HFNC kullanım nedeni ve süresi, altta yatan ek tanı ve tanıları, PRISM skoru nazal multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (mPCR) sonucu, HFNC öncesi hematokrit değeri, kanül boyutu, tipi, uygulanan akış hızı ve FiO<sub>2</sub> değeri, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (S/F) oranı, tedavi başlanmadan önceki ve birinci saatteki arter kan gazı sonucu, solunum sayısı, kalp tepe atımı, oksijen satürasyonu, mRDAI ve PRESS skoru, uygulanan sedasyon, oluşan yan etki; başarısızlık halinde kan gazı, solunum sayısı, kalp tepe atımı, oksijen satürasyonu, mRDAI ve PRESS skoru, uygulanan bir üst basamak solunum destek tedavisi, yoğun bakım ve servis yatış süresi ile mortalite varlığı kaydedildi.

### 3.1 Araştırmanın Etik Yönü

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 08.10.2018 tarihinde 2018/239 protokol numaralı 2018/10-02 kararı ile onay alındı.

### 3.2 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analiz Windows için SPSS v26.0 (IBM, Chicago, USA®) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı ortalama ile standard sapma veya ortanca ile çeyrekler arası aralık (IQR= “interquartile range” / çeyrekler arası aralık) olarak belirlendi. Veri dağılımında ortanca kullanıldığında IQR, %25- %75 şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirlendi. İkili gruplar arasındaki sayısal verilerin kıyaslanmasında normal dağılımlı grup karşılaştırmalarında Student t testi, normal olmayan dağılımlı grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal ve ordinal değişkenler ki kare bağımsızlık testi ile karşılaştırıldı. Ki kare testi sonrası gruplar arasında anlamlı fark saptanması halinde farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığı Tukey ve Bonferroni testleri kullanılarak post-hoc analizi ile değerlendirildi. Ayrıca devamlı sayısal değişkenlerin karşılaştırması dağılıma göre parametrik ise paired-sample t test, nonparametrik ise Wilcoxon ilişkili iki örneklem testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikiden fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi. HFNC tedavi başarısızlığı riskine etki eden faktörlerin saptanması amacıyla logistik regresyon analizi yapıldı. n sayıdaki nominal bağımsız değişkenler, n-1 “dummy” (kukla) değişken olarak tasarlandı. İki değişkenli analizde anlamlı olan bağımsız değişkenler dahil edilerek stepwise (adımsal) yöntemlerden backward likelihood ratio statistics (geriye doğru olabilirlik oran istatistiği) kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Öngörücü faktörler %95 CI ile düzeltilmiş çok değişkenli OR ve anlamlılık düzeyi kullanılarak rapor edildi. Lojistik regresyon analizinde tahminlerin kurulan modele uygunluğu Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği testi ile ve bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni açıklayabilme oranı ise Nagelkerke R<sup>2</sup> değeri ile test edilmiştir. Bağımsız değişkenlerin HFNC tedavi başarısızlığını öngörmedeki tanılabilir karar verdirici özellikleri değerlendirmek için ROC (“Receiver Operating Characteristic” / Alıcı

İşletim Karakteristiği) analizi kullanıldı. Değişkenlerin ayırt etme gücü için AUC (“Area Under Curve” / Eğri altında kalan alan), en uygun eşik değeri ile en iyi duyarlılık ve özgünlük değerlerinin belirlenmesi için Youden indeksi (duyarlılık+özgünlük-1) kullanıldı. Tüm analitik istatistiklerde p 0,05’in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.3 Çalışma tasarımı ve benzerlik oranı**

Tez çalışmamızın tasarımı; EK 1’de belirtildiği üzere TRIPOD (Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis) kılavuzuna uygun hazırlanmıştır.

Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6’ncı madde “i” bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinalite raporunda çalışmamızın benzerlik oranı %12 ile kılavuz önerisi olan %25’in altında saptanmıştır.

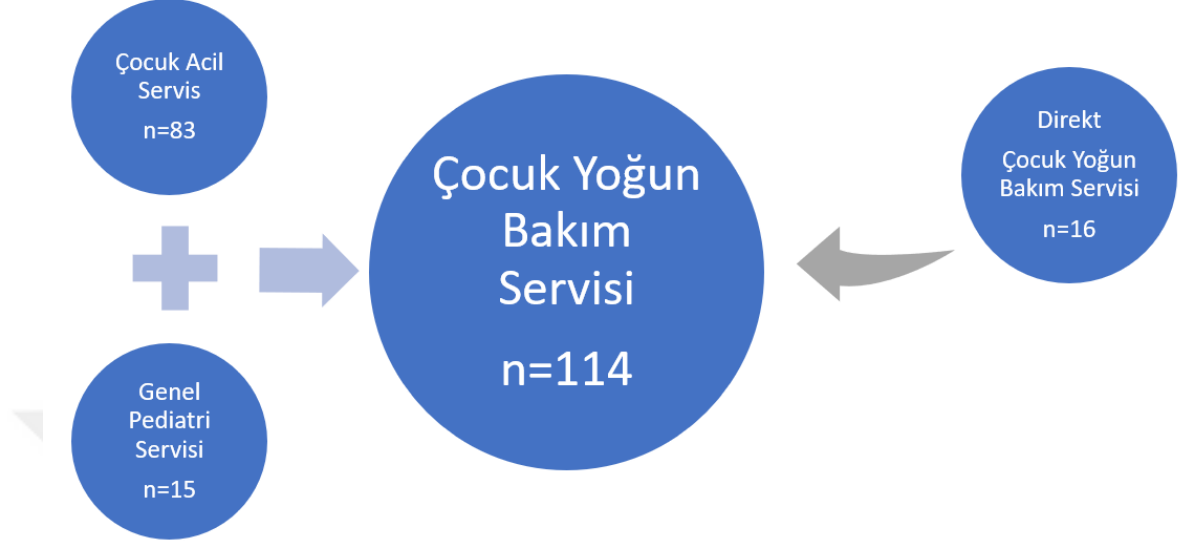
### **3.4 Çıkar Çatışması**

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı YOKTUR.

## **4. BULGULAR**

Çalışmamıza Ekim 2018 – Ocak 2020 ayları arasında hastanemiz Çocuk Yoğun Bakım Kliniğinde orta/ağır solunum sıkıntısı veya solunum yetmezliği nedeniyle izlenen ve solunum destek tedavisi olarak HFNC tedavisi uygulanan, 1 ay – 18 yaş arası toplam 187 hasta kabul edildi. Ekstübasyon sonrası HFNC tedavisi alan olgular çalışmamıza dahil edilmedi. On hasta siyanotik konjenital kalp hastalığı, on dört hasta nöromuskuler hastalık tanısı, dokuz hasta da çalışmaya katılmayı reddetmesi sonrası çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca aynı mevsimde tekrarlayan HFNC tedavisi almaları nedeni ile dokuz, veri yetersizliği nedeniyle de otuz bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 114 olgu ile analizler gerçekleştirildi.

Değerlendirmeye alınan 114 hastanın %38,6'sı (n=44) kız, %61,4'ü (n=70) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 6 ay (IQR=3-13 ay), ortanca vücut ağırlığı 7 kg (IQR=5,0-9,5 kg)'dı.



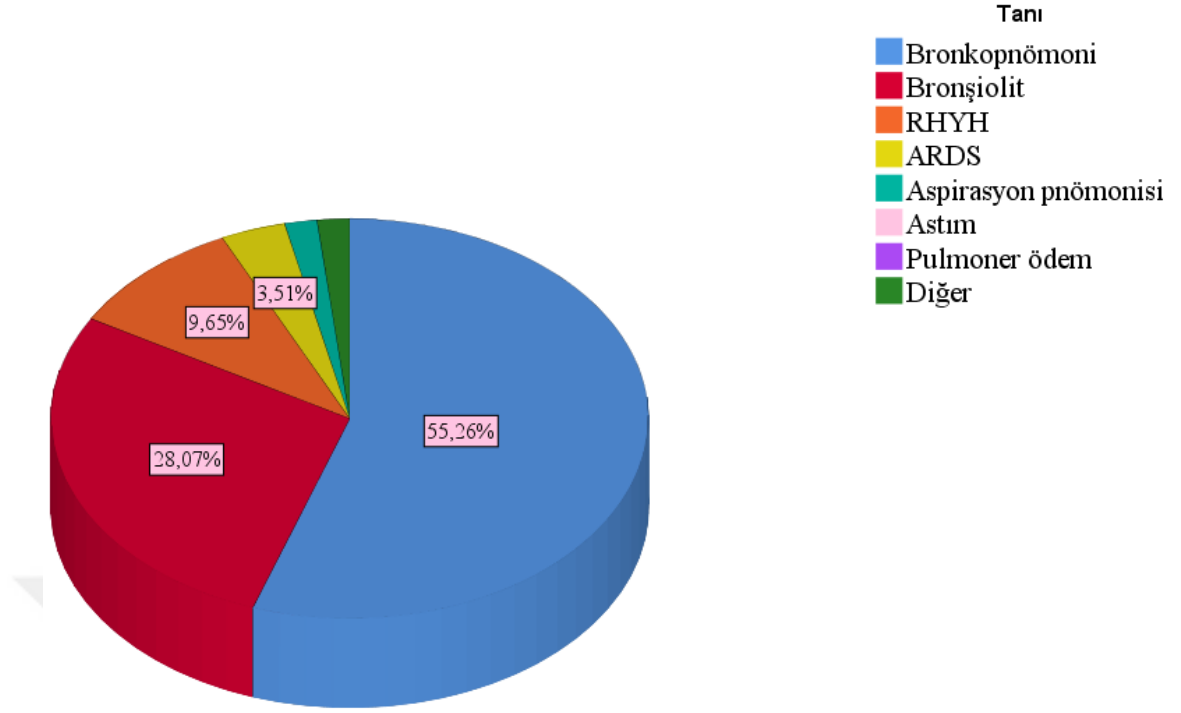
**Şekil 1:** Hastaların ÇYBÜ'ne nakledildikleri servisler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 16'sı çocuk yoğun bakım ünitesinde, 83 hasta acil serviste, 15 hasta da yaşına uygun genel pediatri servislerinde yatmaktaydı. Diğer servislerde yatmakta olan tüm olgular ÇYBÜ'ne nakledilmesi sonrası çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).

Çalışmaya alınan hastaların solunum desteğinde ortanca takip süresi 84 saat (IQR=60-161 saat)'ti.

Çalışmamızdaki hastaların %85,1'i (n=97) solunum sıkıntısı, %11,4'i (n=13) tip 1 solunum yetmezliği, %3,5'si (n=4) ise tip 2 solunum yetmezliği nedeniyle HFNC tedavisi aldı. Olgular solunum skorlarından mRDAI'ye göre sınıflandırıldığında hastaların %36,8 (n=42)'inde orta solunum sıkıntısı, %63,2 (n=72)'sinde ağır solunum sıkıntısı; PRESS'e göre sınıflandırıldığında ise %4,3 (n=5)'ünde orta solunum sıkıntısı, %95,7 (n=109)'sinde ağır solunum sıkıntısı mevcuttu.

HFNC tedavisi alan hastalarda tanılar; %28,1 (n=32) bronşiolit, %55,2 (n=63) bronkopnömoni, %9,6 (n=11) RHYH, 3,5 (n=4) ARDS, iki hastada aspirasyon pnömonisi ile birer hastada astım ve pulmoner ödem idi (Şekil 2).



**Şekil 2.** Çalışmamızdaki hastaların tanı dağılımları

Hastaların %64'ünde (n=73) altta yatan herhangi bir tanı mevcut değildi. Altta yatan tanısı olan hastaların %19,5'inde (n=8) prematürite, %14,6'sında (n=6) immün yetmezlik, %17'sinde (n=7) epilepsi, %12,2'sinde (n=5) CP ve MMR, %17'sinde (n=7) septik şok, %19,5'inde (n=8) metabolik hastalık mevcuttu. Ayrıca üç ALL tanılı, üç down sendromlu, iki kistik fibrozis tanılı, bir genetik sendromlu, bir yanık tanılı, bir diyabetes mellitus tanılı, bir diyafragma hernili, bir BPD (bronkopulmoner displazi)'li hasta, iki de aşısız hasta vardı.

Hastaların %8,8'inde (n=10) kardiyak öykü, %21,1'inde (n=24) entübasyon öyküsü mevcuttu.

Tüm hastalarda yaşına ve kilosuna uygun kanül boyutu tercih edildi. Pediatrik kanül 36 hastada, infant kanül 77 hastada, yenidoğan kanülü 1 hastada kullanıldı.

Hastaların %9'unda (n=13) PA akciğer grafisi normal olarak saptandı. PA akciğer grafisi bulgusu olarak bilateral havalanma artışı hastaların %21,5'inde (n=31), konsolidasyon %32,6'sında (n=47), bronkovasküler dolgunluk %47,9'unda (n=69) mevcuttu. Bir hastada da plevral efüzyon saptandı.

Olgularımızın %57,6'sı (n=83) nazofarinksten alınan örneklerle multipleks viral PCR sonucu ile değerlendirildi. Hastaların %7,2'sinde (n=6) viral PCR negatif olarak

sonuçlandı. 27 hastada (%32,5) viral koenfeksiyon saptandı. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Respiratory syncytial virus* (RSV) (n=23) ve *Rhinovirus* (n=15) idi. Bunları *Parainfluenza* 2, 3 ve 4 (n=7), *S. Aureus* (n=8), *S. Pneumonia* (n=9) ve *Influenza A* (n=5) takip etti.

Ortanca HFNC tedavi süresi 20 saat (IQR=4- 40,75 saat), yoğun bakım yatış süresi ise 9,58 gündü (IQR=5-20,8 gün).

HFNC tedavisi esnasında %67,5 (n=77) yan etki görülmedi. 25 hastada (%21,9) nazal travma meydana geldi. 12 hasta (%10,5) HFNC tedavisini tolere edemedi. Hava kaçağı sendromu ve buna bağlı morbidite ve mortalite görülmedi.

Yirmi bir hastaya tedavi esnasında sedasyon uygulandı. Sedasyon amacıyla on dokuz hastaya 5 ile 10 mcg/kg/dk dozlarda ketamin, iki hastada midazolam infüzyonu tercih edildi. Hastalarda sedasyona bağlı yan etki görülmedi.

**Tablo 9:** Tüm hastaların HFNC tedavisi öncesi ve 1. saat verilerinin karşılaştırılması \*

	HFNC tedavisi öncesi	HFNC tedavisinin 1. saatinde	p değeri
pH	7,35 (7,29-7,4)	7,37 (7,33-7,4)	<b>0,004</b>
pCO <sub>2</sub> , mmHg	44,7 (39-50)	41,5 (38-46,6)	<b>&lt;0,001</b>
Laktat, mmol/L	2,1 (1,5-3)	1,6 (1,2-2,36)	<b>&lt;0,001</b>
Kalp tepe atımı, /dk	166 (150-180)	140 (130-154)	<b>&lt;0,001</b>
Solunum sayısı, /dk	60 (55-64)	44 (40-50)	<b>&lt;0,001</b>
Saturasyon, %	90 (88-90)	98 (96-100)	<b>&lt;0,001</b>
FiO <sub>2</sub> , %	30 (21-40)	40 (30-40)	<b>&lt;0,001</b>
S/F oranı	313 (237-419)	247 (235-320)	<b>&lt;0,001</b>
mRDAI skoru	9 (8-10)	4 (3-5)	<b>&lt;0,001</b>
PRESS skoru	4 (4-5)	2 (2-3)	<b>&lt;0,001</b>

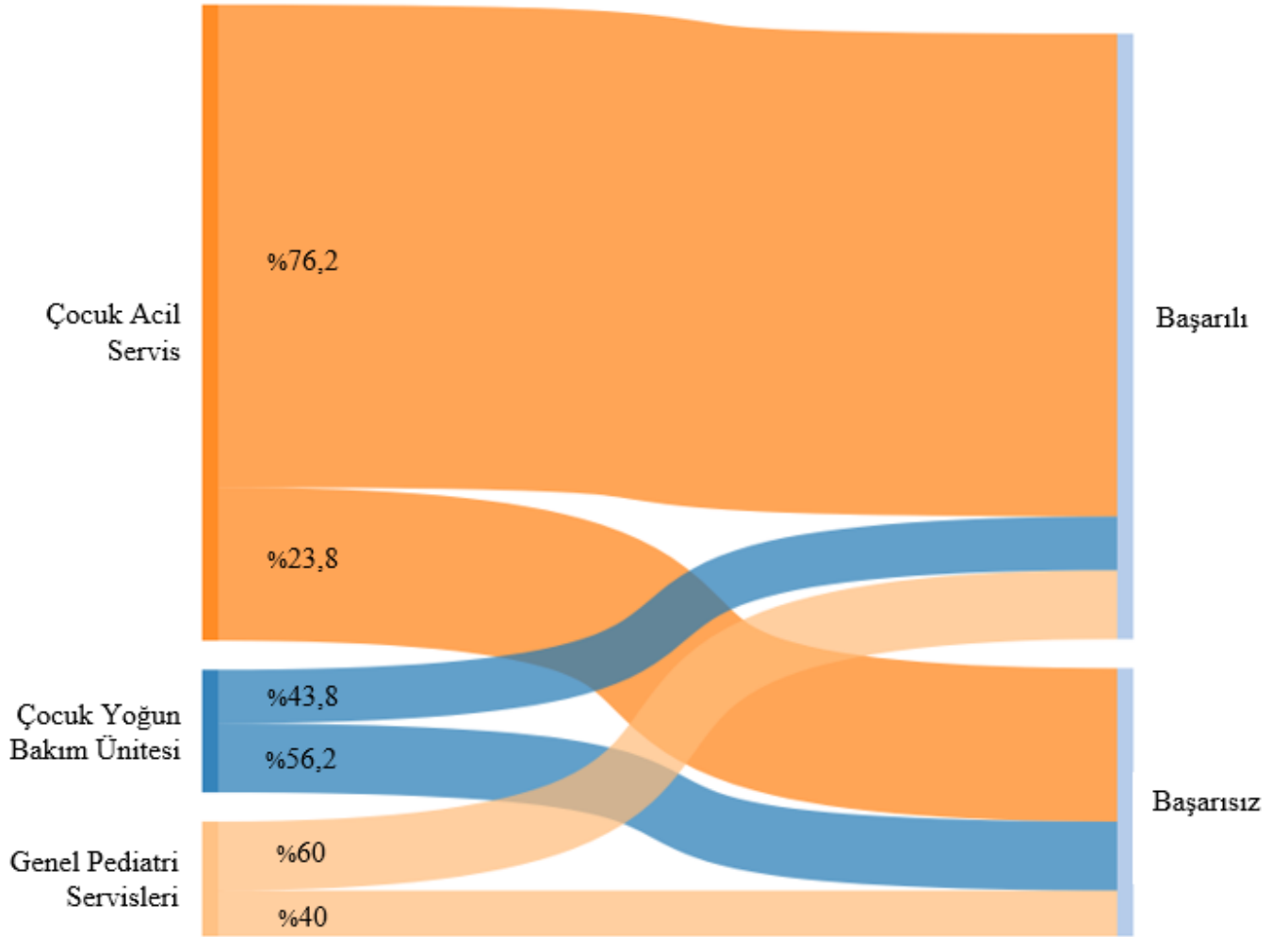
HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, pCO<sub>2</sub>: parsiyel karbondioksit, FiO<sub>2</sub>: İnspiryumda fraksiyone oksijen, S/F: Saturasyon/FiO<sub>2</sub> oranı, mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, PRESS: Pediatric Respiratory Severity Score

\* Ortanca (IQR), Wilcoxon testi

Tüm hastaların HFNC tedavisi öncesi ve 1. saatindeki verilerinin karşılaştırıldığı tablo 9'da görüldüğü gibi gruplar arası tüm verilerde anlamlı fark saptandı (p<0,05). HFNC öncesine göre tedavinin 1. saatinde pH, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> oranı

daha yüksek; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, S/F oranı, mRDAI ve PRESS skoru daha düşük saptandı (Tablo 12).

Hastaların %68,4'ünde (n=78) HFNC tedavisi başarılı olurken, %31,6'sında (n=36) HFNC tedavisi başarısızlık ile sonuçlanarak HFNC tedavisinin ortanca 15. saatinde (IQR= 9,75-24 saat) ileri hava yolu destek tedavilerine geçildi. HFNC tedavisi başarısızlığı sonrası hastaların %16,7'sine (n=6) NIMV tedavisi uygulanırken, %83,3'üne (n=30) endotrakeal entübasyon sonrası invaziv ventilasyon uygulandı.



**Şekil 3.** Hastaların ÇYBÜ'ne nakledildikleri birimler ve HFNC tedavi başarı durumları

Çocuk yoğun bakımdaki 16 hastadan 9'u, acil servisten yoğun bakıma nakledilen 83 hastadan 21'i, yaşına uygun genel pediatri servislerinden yoğun bakıma nakledilen 15 hastanın ise 6'sında HFNC tedavisi başarısız olması sonrası ileri hava yolu destek tedavilerine geçildi. HFNC tedavisi başarısızlık oranları; ÇYBÜ'ne acil



servisten nakledilen olgularda %23,8; yaşına uygun genel pediatri servislerinden ÇYBÜ'ne nakledilen olgularda %40 iken direkt ÇYBÜ'ne yatırılan olgularda ise %56,2 olarak saptandı (Şekil 3). ÇYBÜ'ne nakledildikleri servisler arasında başarı durumuna göre anlamlı fark saptandı (p=0,039). Post hoc analizi sonrası benferroni düzeltmesi uygulandığında direkt ÇYBÜ'nde tedavi alan hastalarda başarısız grup lehine (p=0,022), çocuk acil servisten ÇYBÜ'ne nakledilen hastalarda ise başarılı grup lehine (p=0,018) anlamlı fark vardı.

Hastaların %6,14'ü (n=7) kaybedildi. Kaybedilen hastaların tamamı başarısız grupta idi (p<0,001).

Hastalar Tablo 10'te HFNC tedavisi başarılı olan (n=78) ve olmayan (n=36) şeklinde gruplandırıldı.

**Tablo 10:** Çalışmamızdaki hastaların demografik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi

	Başarılı (n=78)	Başarısız (n=36)	Tümü (n=114)	p değeri
<b>Cinsiyet, % (n) <sup>+</sup></b>				
Erkek	56,4 (44)	72,2 (26)	61,4 (70)	0,107
Kız	43,6 (34)	27,8 (10)	38,6 (44)	
<b>Yaş, ortanca (IQR), ay <sup>*</sup></b>	5,75 (3-11)	9 (2,25-16,75)	12,1 (3-6)	0,326
<b>Vücut ağırlığı, ortanca (IQR), kg <sup>*</sup></b>	7 (5,5-9,57)	6,6 (4,5-9,75)	7,8 (5-7)	0,475
<b>Kardiyak öykü, % (n) <sup>+</sup></b>	10,3 (8)	5,6 (2)	8,8 (10)	0,401
<b>Entübasyon öyküsü, % (n) <sup>+</sup></b>	15,4 (12)	33,3 (12)	21,1 (24)	<b>0,029</b>
<b>ÇYBÜ'ne nakledildiği servis, % (n) <sup>+</sup></b>				
ÇYBÜ	8,9 (7)	25 (9)	14,03 (16)	<b>0,039</b>
Acil Servis	79,4 (62)	58,3 (21)	72,8 (83)	
Genel Pediatri Servisi	11,5 (9)	16,7 (6)	13,1 (15)	
<b>Kullanım nedeni, % (n) <sup>+</sup></b>				
Solunum sıkıntısı	94,9 (74)	63,9 (23)	85,1 (97)	<b>&lt;0,001</b>
Tip 1 Solunum Yetmezliği	5,1 (4)	25,0 (9)	11,4 (13)	
Tip 2 Solunum Yetmezliği	0,0 (0)	11,1 (4)	3,5 (4)	
<b>mRDAI'ye göre solunum sıkıntısı, % (n) <sup>+</sup></b>				
Orta solunum sıkıntısı	30,7 (24)	50 (18)	36,8 (42)	<b>0,048</b>
Ağır solunum sıkıntısı	69,3 (54)	50 (18)	63,2 (72)	
<b>PRESS'e göre solunum sıkıntısı, % (n) <sup>+</sup></b>				
Orta solunum sıkıntısı	1,2 (1)	11,1 (4)	4,3 (5)	<b>0,034</b>
Ağır solunum sıkıntısı	98,8 (77)	88,9 (32)	95,7 (109)	
<b>PRISM skoru, ortanca (IQR) <sup>*</sup></b>	14 (11-16)	18 (12-21)	14 (11-16)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanımlar, % (n) <sup>+</sup></b>				
Bronkopnömoni	47,4 (37)	72,2 (26)	55,2 (63)	<b>0,017</b>

Bronşiolit	35,9 (28)	11,1 (4)	28,1 (32)	
RHYH	14,4 (11)	0,0 (0)	9,6 (11)	
ARDS	0,0 (0)	11,1 (4)	3,5 (4)	
<b>PA akciğer grafisi grafi bulguları, % (n) <sup>+</sup></b>				
Normal	12,8 (10)	5,5 (2)	10,5 (12)	0,368
Konsolidasyon	24,3 (19)	77,7 (28)	41,2 (47)	
Bronkovasküler dolgunluk	53,8 (42)	75,0 (27)	60,5 (69)	
Havalanma artışı	35,8 (28)	8,3 (3)	27,1 (31)	
<b>mPCR sonucu, % (n) <sup>+</sup></b>				
RSV	31,8 (14)	29,0 (9)	30,6 (23)	0,206
<i>Rhinovirus</i>	31,8 (14)	3,2 (1)	20,0 (15)	
Etken saptanmadı	4,5 (2)	12,9 (4)	8,0 (6)	
<b>Altta yatan tanı, % (n) <sup>+</sup></b>				
Yok	71,6 (58)	41,6 (15)	64,0 (73)	0,017
İmmün yetmezlik	1,2 (1)	13,7 (5)	5,2 (6)	
Prematürite	6,1 (5)	8,3 (3)	7,0 (8)	
Septik şok	6,1 (5)	0,0 (0)	4,3 (5)	
Epilepsi	3,7 (3)	11,0 (4)	6,1 (7)	
Metabolik hastalık	6,1 (5)	8,3 (3)	7,0 (8)	
CP veya MMR	3,7 (3)	5,5 (2)	4,3 (5)	
<b>Yan etkiler, % (n) <sup>+</sup></b>				
Yok	73,1 (57)	55,6 (20)	67,5 (77)	<0,001
Nazal travma	24,4 (19)	16,7 (6)	21,9 (25)	
Tolere edememe	2,6 (2)	27,8 (10)	10,5 (12)	
<b>Sedasyon, % (n) <sup>+</sup></b>				
Yok	80,8 (63)	77,8 (28)	79,8 (91)	0,711
Var	19,2 (15)	22,2 (8)	20,2 (23)	
<b>Anne sütü kullanımı, % (n) <sup>+</sup></b>				
Hiç almamış	6,4 (5)	27,8 (10)	13,2 (15)	<0,001
Halen alıyor	78,2 (61)	36,1 (13)	64,9 (74)	
Kesilmiş	15,4 (12)	36,1 (13)	21,9 (25)	
<b>Hematokrit, ortalama (±SD), % *</b>	31,94 (3,94)	30,3 (4,99)	31,5 (4,31)	0,082
<b>HFNC süresi, ortanca (IQR), saat *</b>	72 (60-96)	15 (4,5-35,5)	48 (16-84)	<0,001
<b>Exitus, % (n) <sup>+</sup></b>	0 (0)	25,2 (7)	6,14 (7)	<0,001

<sup>+</sup> Ki kare bağımsızlık testi, \* Mann-Whitney U Testi

IQR: Interquartil aralık, SD: Standart deviasyon, RHYH: Reaktif havayolu hastalığı, ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, RSV: Respiratory syncytial virus, PA akciğer grafisi: Posterior anterior akciğer, mPCR: Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu, CP: Serebral palsi, MMR: Motor mental retardasyon, mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, PRESS: Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru, PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score/ Pediatrik Mortalite Riski Skoru

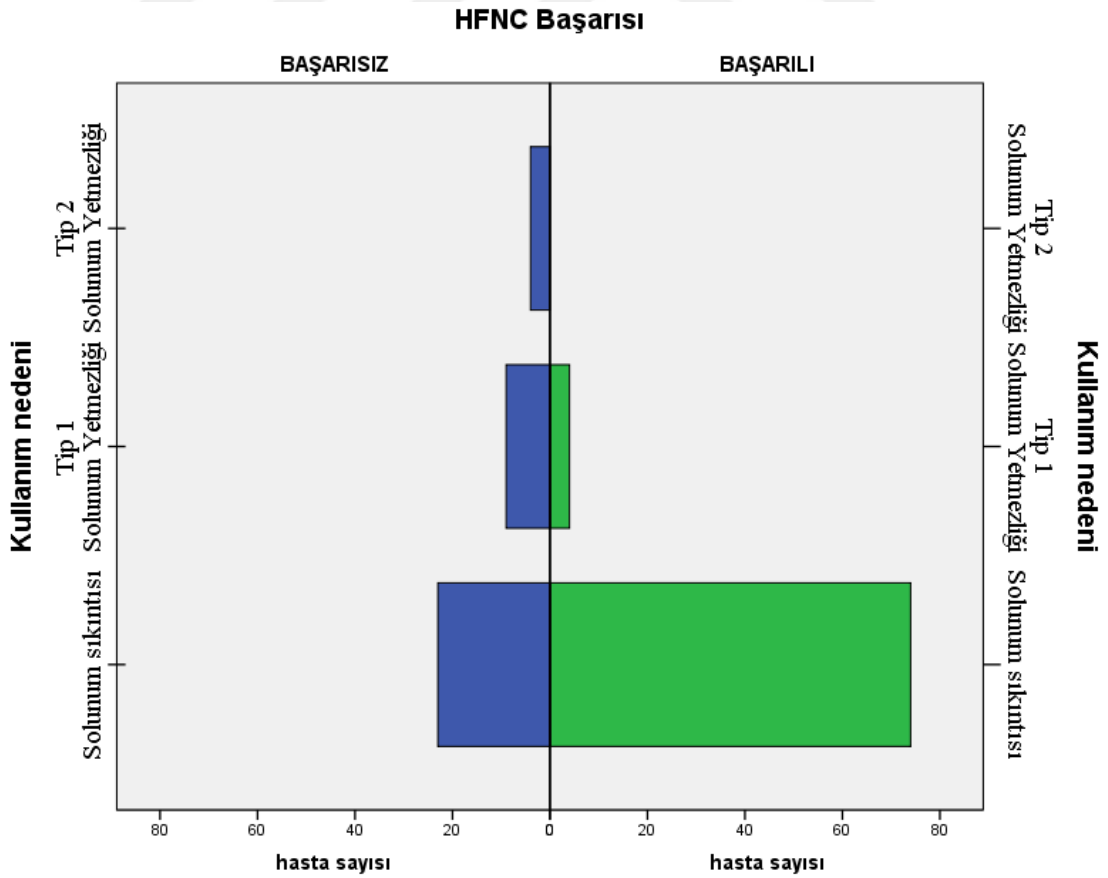
Gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, kardiyak öykü, PA akciğer grafisi bulgusu, sedasyon varlığı, yatış hematokrit değeri ve mPCR sonucu arasında anlamlı fark yoktu.

Hastaların HFNC tedavi süresi başarılı olan grupta ortalama 72 saat (IQR= 60-96 saat) iken, başarısız grupta 15 saattir (IQR= 4,5-35,5 saat). Gruplar arası anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).

Önceki yatışlarında entübasyon öyküsü, başarısız grupta daha sık (%33,3'e %15,4) saptandı ve anlamlıydı ( $p=0,029$ ).

PRISM skoru başarısız grupta ortalama 18 (IQR=12-21), başarılı grupta ise ortalama 14 (IQR=11-16) ile gruplar arasında anlamlı farklıydı ( $p<0,001$ ).

HFNC tedavisi başarılı olan grupta solunum sıkıntısı tanısı daha sık iken, başarısız grupta tip 1 ve 2 solunum yetmezliği tanıları daha sıklı ( $p<0,001$ ) (Şekil 4). Post hoc analizi sonrası benferroni düzeltmesi uygulandığında tip 1 solunum yetmezliği başarısız grup lehine ( $p=0,018$ ), solunum sıkıntısı ise başarılı grup lehine ( $p<0,001$ ) anlamlı fark vardı.

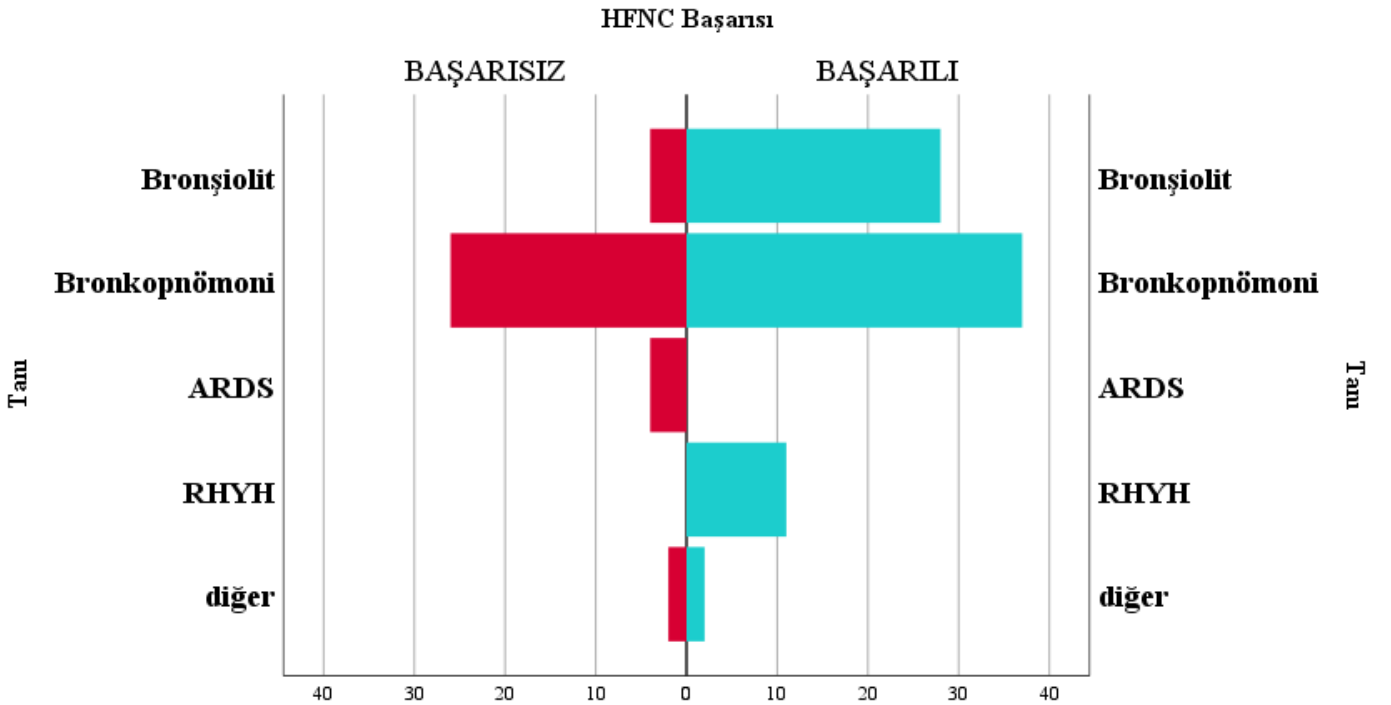


Şekil 4. HFNC başarı durumuna göre HFNC kullanım nedenleri

Solunum sıkıntısı, tedavi öncesi mRDAI ve PRESS'e göre orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. mRDAI orta solunum sıkıntısı, başarılı grubun %30,7'sini başarısız grubun %50'sini; mRDAI ağır solunum sıkıntısı ise başarılı grubun %69,3'ü başarısız grubun ise %50'si oluşturmaktaydı. mRDAI'ye göre solunum sıkıntısı sınıflandırıldığında gruplar arası fark anlamlıydı (p=0,048). PRESS orta solunum sıkıntısı, başarılı grubun %1,2'si başarısız grubun %11,1'ini; PRESS ağır solunum sıkıntısı ise başarılı grubun %98,8'ini başarısız grubun ise %88,9'unu oluşturmaktaydı. PRESS'e göre solunum sıkıntısı sınıflandırıldığında gruplar arası fark anlamlıydı (p=0,034). Her iki solunum skorlamasında da ağır solunum sıkıntılı olgularda HFNC tedavi başarısı daha fazlaydı.

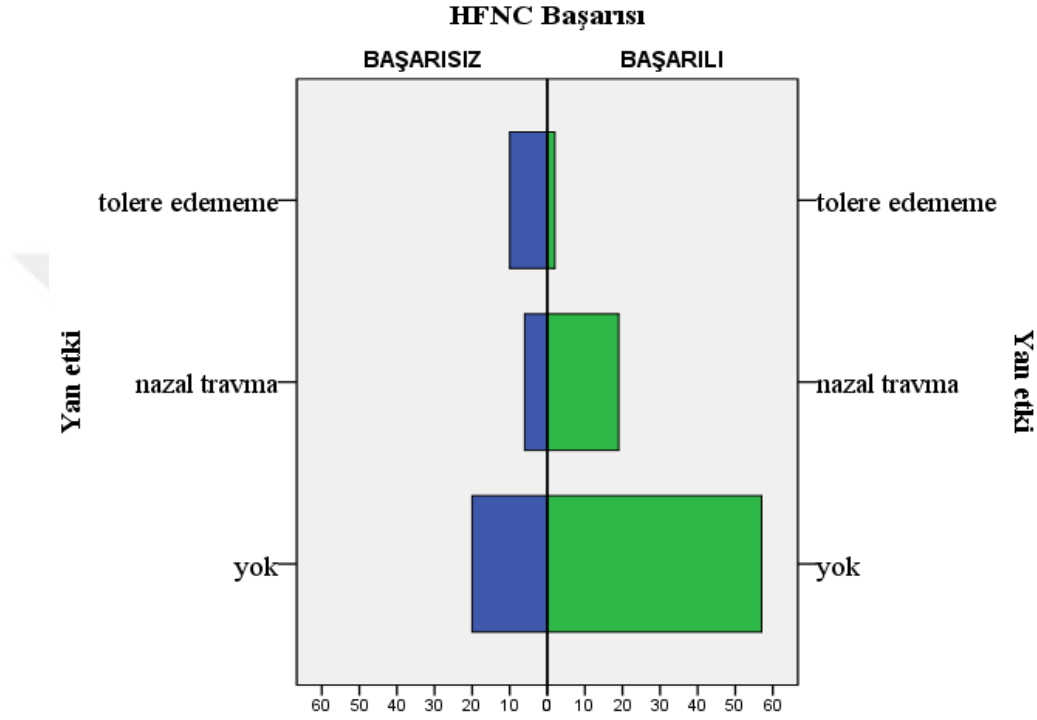
Başarılı grupta halen anne sütü kullanımı daha sık iken başarısız grupta ise hiç anne sütü almama ve erken anne sütü kesilmesi daha sıklı (p<0,001).

Bronşiolit, bronkopnömoni ve RHYH başarılı grupta, ARDS başarısız grupta daha sıklı. Hastaların tanısı gruplar arasında anlamlı farklıydı (p<0,001) (Şekil 5). Post hoc analizi sonrası değerlendirildiğinde bronşiolit başarılı grup lehine (p=0,006), bronkopnömoni ise başarısız grup lehine (p=0,013) anlamlı farklıydı.



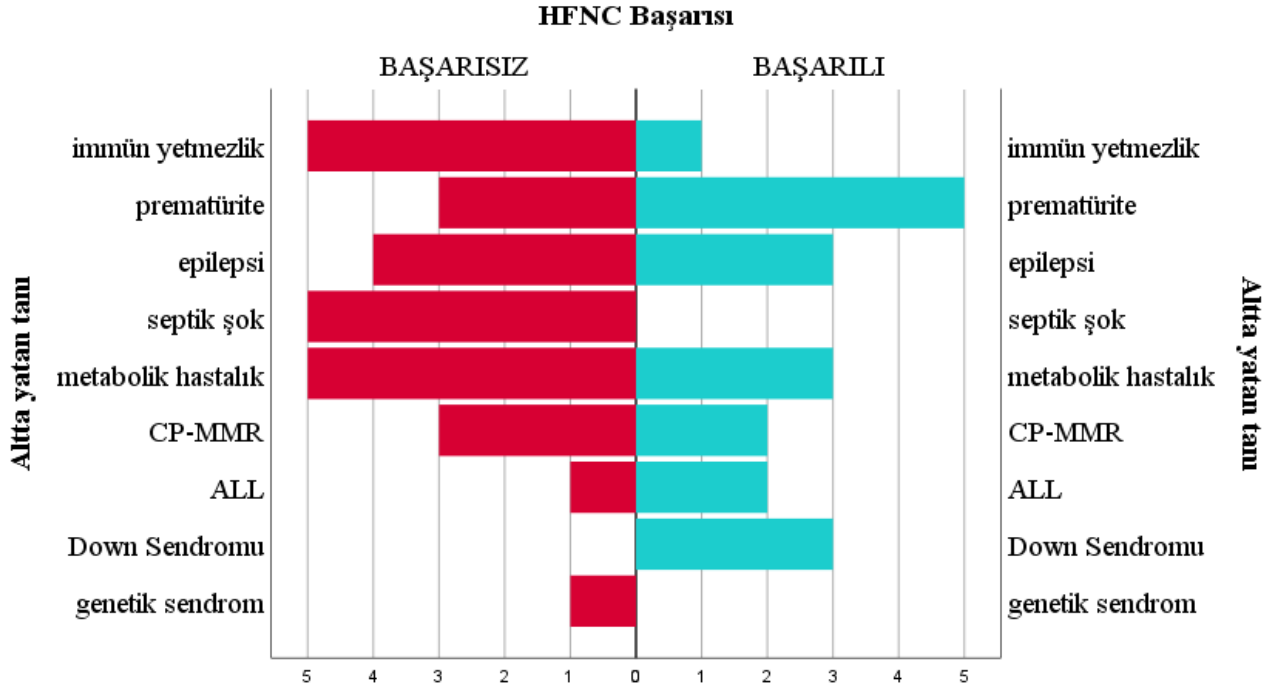
**Şekil 5:** HFNC başarı durumuna göre hastaların tanısı

HFNC tedavisinin başarılı olduğu grupta; daha az yan etki görülmesine rağmen nazal travma başarılı grupta daha sık saptandı. Fakat başarısız grupta tolere edememe daha sık saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ) (Şekil 6). Post hoc analizi sonrası değerlendirildiğinde yalnızca tolere edememe başarısız grup lehine anlamlı farklıydı ( $p<0,001$ )



**Şekil 6:** HFNC tedavisi başarı durumuna göre HFNC yan etkileri

HFNC tedavisi başarılı olan hastaların %71,6 ( $n=58$ )'sında, başarısız olan hastaların ise %41,6 ( $n=15$ )'sında çalışma öncesi ve sırasında altta yatan herhangi bir tanısı mevcut değildi. Altta yatan tanı varlığı gruplar arasında anlamlı farklıydı ( $p<0,001$ ). Septik şok ve genetik sendrom tanısı olan hastalar sadece başarısız grupta yer alırken, down sendromlu hastalar sadece başarılı gruptaydı. Prematürite ve ALL başarılı grupta daha sık iken, epilepsi, immün yetmezlik, metabolik hastalık ve CP-MMR tanıları başarısız grupta daha sıklı (Şekil 7). HFNC tedavi başarı durumlarına göre gruplandırıldığında altta yatan tanı gruplar arasında anlamlı farklıydı ( $p=0,017$ ). Post hoc analizi sonrası yalnızca immün yetmezlik başarısız grup lehine anlamlı farklıydı ( $p=0,01$ ).



**Şekil 7.** HFNC başarı durumuna göre hastaların alta yatan tanı durumları

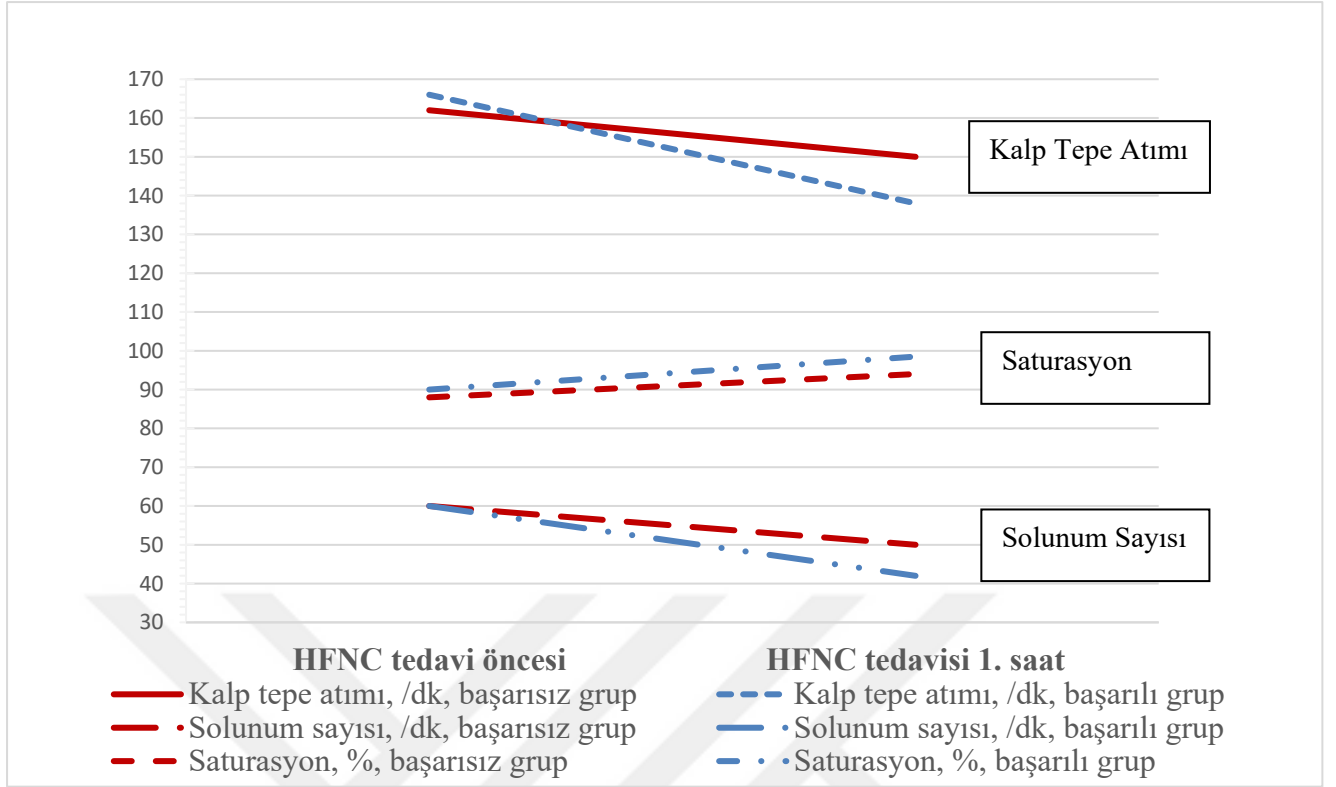
Tablo 11’te HFNC tedavi öncesi ve 1. saatindeki veriler HFNC tedavi başarısına göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. HFNC tedavisi öncesi verilerden başarısız grupta başarılı gruba göre  $PCO_2$ ,  $FiO_2$  değeri daha yüksek;  $SpO_2$ , KTA, pH, S/F oranı ve mRDAI skoru ise daha düşük saptandı. HFNC tedavisi öncesi verilerde gruplar arası  $FiO_2$  değeri, mRDAI skoru ve S/F oranında fark anlamlıydı ( $p<0,001$ ). HFNC tedavisi öncesi diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerde başarısız grupta başarılı gruba göre pH,  $SpO_2$ , S/F oranı daha düşük;  $pCO_2$ , laktat, KTA, SS,  $FiO_2$ , mRDAI ve PRESS skoru daha yüksek saptandı. HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerin tümünde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 11, Şekil 8).

**Tablo 11.** HFNC tedavisi öncesi ve 1. saatindeki verilerin tedavi başarısına göre karşılaştırması\*

	Başarılı (n=78)	Başarısız (n=36)	Tümü (n=114)	p değeri
<b>HFNC tedavisi öncesi, ortanca (IQR)</b>				
pH	7,36 (7,3-7,4)	7,32(7,24-7,4)	7,35 (7,29-7,4)	0,08
pCO <sub>2</sub> , mmHg	44,3 (37,9-48,5)	46 (41,5-55)	44,7 (39-50)	0,104
Laktat, mmol/L	2,1 (1,32-3)	2,1 (1,58-2,79)	2,1 (1,5-3)	0,91
Kalp tepe atımı, /dk	166 (155-180)	162 (146-175)	166 (150-180)	0,19
Solunum sayısı, /dk	60 (56-62)	60 (51-65)	60 (55-64)	0,85
Saturasyon, %	90 (88-90)	88 (88-90)	90 (88-90)	0,19
FiO <sub>2</sub> , %	21 (21-30)	30 (30-40)	30 (21-40)	<b>&lt;0,001</b>
S/F oranı	419 (300-423)	293 (218-300)	313 (237-419)	<b>&lt;0,001</b>
mRDAI skoru	9 (8-10)	9 (7-9)	9 (8-10)	<b>0,04</b>
PRESS skoru	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	0,499
<b>HFNC tedavisini 1. saati, ortanca (IQR)</b>				
pH	7,38 (7,35-7,4)	7,33 (7,28-7,38)	7,37 (7,33-7,4)	<b>&lt;0,001</b>
pCO <sub>2</sub> , mmHg	41 (38-44)	47 (40-53)	41,5 (38-46,6)	<b>0,001</b>
Laktat, mmol/L	1,45 (1,17-2,1)	2,16 (1,37-3,4)	1,6 (1,2-2,36)	<b>0,004</b>
Kalp tepe atımı, /dk	138 (125-148)	150 (141-167)	140 (130-154)	<b>&lt;0,001</b>
Solunum sayısı, /dk	42 (40-50)	50 (44-55)	44 (40-50)	<b>&lt;0,001</b>
Saturasyon, %	98,5 (96-100)	94 (94-98)	98 (96-100)	<b>&lt;0,001</b>
FiO <sub>2</sub> , %	40 (30-40)	40 (40-50)	40 (30-40)	<b>&lt;0,001</b>
S/F oranı	250 (245-320)	225 (188-246)	247 (235-320)	<b>&lt;0,001</b>
mRDAI skoru	3,5 (3-4)	5 (4-6)	4 (3-5)	<b>&lt;0,001</b>
PRESS skoru	2 (1-2)	3 (2-4)	2 (2-3)	<b>&lt;0,001</b>

IQR: Çeyrekler arası aralık, HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, pCO<sub>2</sub>: parsiyel karbondioksit, FiO<sub>2</sub>: İnspiryumda fraksiyone oksijen, S/F: Saturasyon/FiO<sub>2</sub>, mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, PRESS: Pediatric Respiratory Severity Score

\* Mann-Whitney U Testi

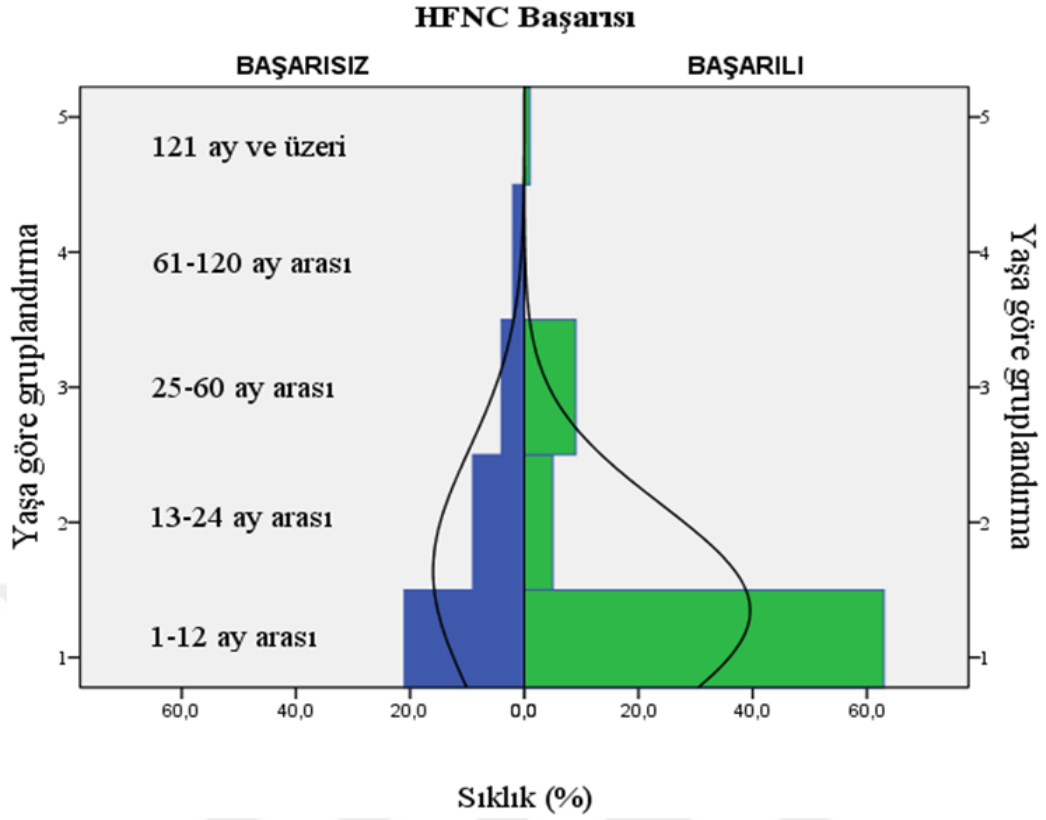


**Şekil 8:** HFNC tedavi başarısına göre tedavi öncesi ve 1. saatteki KTA, SS ve SpO<sub>2</sub> değişimleri

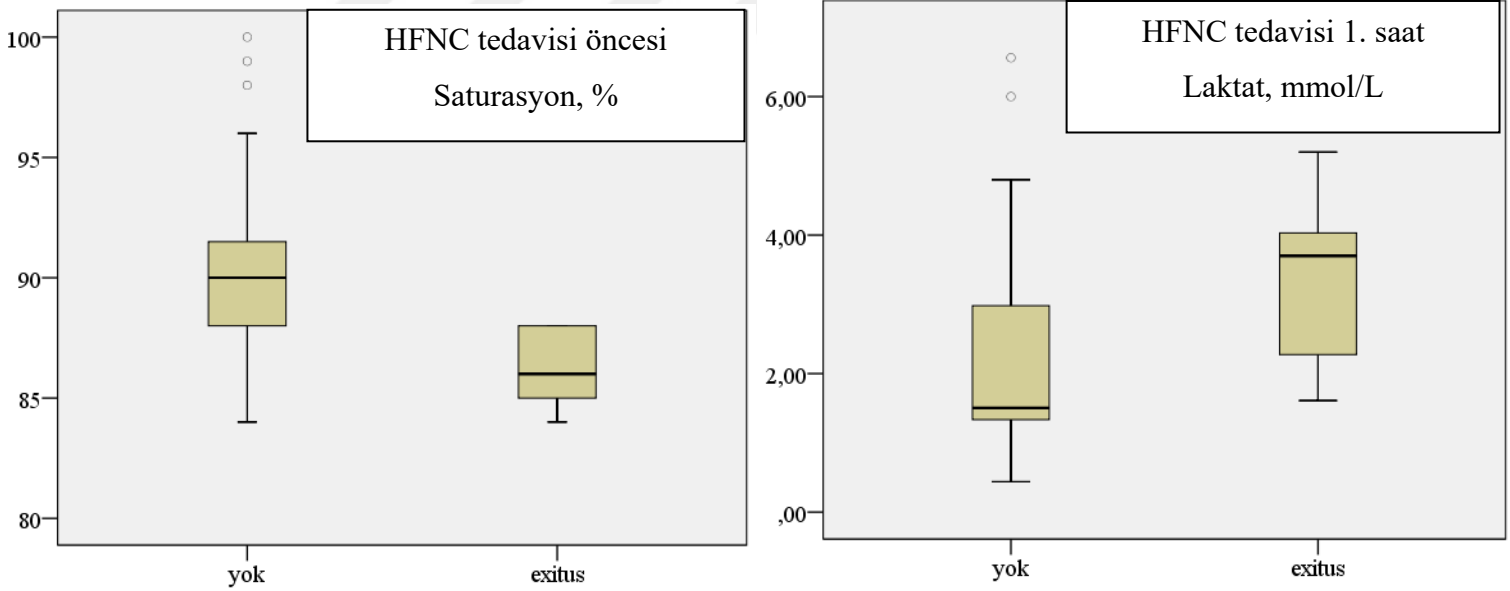
Hastalar Kang ve ark. (62) çalışmasında olduğu gibi erken ( $\leq 48$  saat) ve geç ( $> 48$  saat) HFNC başarısızlığı olarak gruplandırıldığında erken HFNC başarısızlığı olan hastaların %18,75 (n=6)'i, geç HFNC başarısızlığı olan hastaların ise %25 (n=1) gruplar arası mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,766).

Çalışmamızdaki hastalar yaşa göre gruplandırılma (1-12, 13-24, 25-60, 60-120 ay) sonrası şekil 9'da gösterildiği gibi değerlendirildiğinde 1-12 ay arası olgular (n=84) başarılı olan grubun %80,8' ini (n=63) başarısız olan grubun ise %58,3'ünü (n=21) oluşturmaktaydı. 13-24 ay arası olguların (n=14) %64,3'ü (n=9) başarısız grup, %35,7'si ise (n=5) başarılı gruptaydı. HFNC başarısı yaşa göre gruplandırmada anlamlı farklıydı (p=0,009). Post-hoc analizi sonrası 1-12 ay arası olguların başarılı grup lehine ve 13-24 ay arası olguların ise başarısız grup lehine gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,011 ve p=0,005).





**Şekil 9:** Hastaların yaşa göre gruplandırılması sonrası tedavi başarı durumları



**Şekil 10:** Exitus bağımlı değişkeni ile HFNC tedavisi başarısız olan hastalar karşılaştırıldığında HFNC tedavisi 1. saatinde laktat değeri ile HFNC başlangıcındaki saturasyon değeri

HFNC tedavisi başarısızlık ile sonuçlanıp ileri hava yolu destek tedavilerine geçen hastalar exitus bağımlı değişkeni ile karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik ve tanı verilerde anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Olguların sayısal verilerinden HFNC tedavisi 1. saatinde laktat değeri yüksekliği ile HFNC başlangıcındaki saturasyon değeri düşüklüğü exitus grubu lehine gruplar arasında anlamlı farklı saptandı (sırasıyla  $p=0,034$ ,  $p=0,003$ ) (Şekil 10).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı saptanan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanması sonrası değerlendirildiğinde değişkenlerden sadece tablo 12’te verilenler en uygun model oluşturmuştur. Modelimizin tahmin edebilirliği ve iyiliği Hosmer-Lemeshow testinde 3,5 ki-kare, 8 serbestlik derecesi ve 0,899 p değeri ile yüksek bulunmuş, uyumu ise %54,6 Cox&Snell  $R^2$  ve %77,3 Nagelkerke  $R^2$  değerleri ile gerçek durum ile benzeşmektedir (Tablo 12). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ek tanı varlığı, PRISM skoru yüksekliği, HFNC tedavisinin 1. saatindeki mRDAI skoru yüksekliğinin tedavi başarısızlığı riskini arttırdığı, HFNC tedavi başlangıcındaki mRDAI skoru yüksekliğinin ise tedavi başarısızlığı riskini azalttığı tespit edildi [sırasıyla 25,7 OR (95% CI = 2,6 - 254,5) ; 2,1 OR (95% CI = 1,4 - 3,0) ; 2,927 OR (95% CI = 1,3 – 6,4 ) ; 0,189 OR (95% CI = 0,081 – 0,443 )]. mRDAI skoru yüksekliği başarılı grup için öngörücü faktör olarak düzeltme uygulandığında 5,29 OR (95% CI = 2,25 - 12,34) olarak saptandı.

**Tablo 12:** Çok değişkenli lojistik regresyon analizi verileri

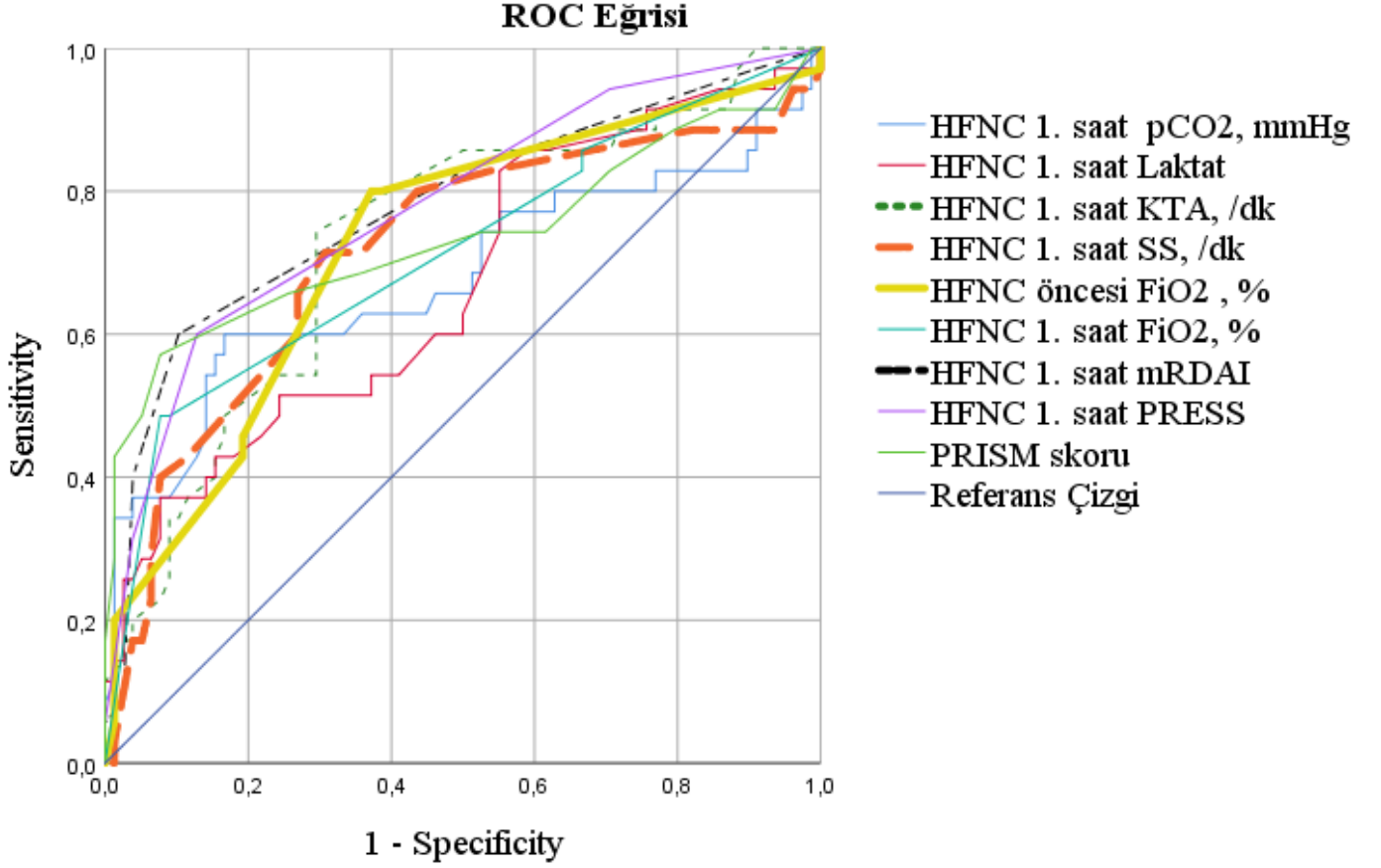
Model Özeti			Hosmer and Lemeshow Test			
-2 Log likelihood	Cox & Snell $R^2$	Nagelkerke $R^2$	Step	Chi-square	df	p
47,543	0,546	0,773	7	3,505	8	0,899

Değişkenler	B	Std. Hata	Wald	OR	95% CI	p
Ek tanı varlığı	3,249	1,169	7,730	25,766	2,608 - 254,541	<b>0,005</b>
PRISM skoru	0,741	0,194	14,639	2,099	1,436 - 3,068	<b>&lt;0,001</b>
HFNC 1. saat mRDAI skoru	1,074	0,406	7,007	2,927	1,322 - 6,484	<b>0,008</b>
Başlangıç mRDAI skoru	-1,664	0,433	14,738	0,189	0,081 - 0,443	<b>&lt;0,001</b>
HFNC 1. saat pCO <sub>2</sub> , mmHg	0,060	0,041	2,140	1,062	0,980 - 1,150	0,143

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, OR: “Odds Ratio” / Odds oranı

Bağımsız değişkenlerin HFNC tedavi başarısızlığını öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri değerlendirmek için ROC analizi kullanılarak elde edilen sonuçlardan anlamlı olanlar Tablo 13’de listelendi. (Şekil 11, Tablo 13).



mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, S/F: Saturasyon FiO<sub>2</sub> oranı, PRESS: Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırlık Skoru, pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, Lac: Laktat, KTA: Kalp tepe atımı, SS: Solunum sayısı, PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score/ Pediatrik Mortalite Riski Skoru

**Şekil 11:** Öngörü faktörlerinin ROC eğrisi

**Tablo 13:** Eğrinin altında kalan alan, ROC analizi

Veriler	AUC	Std. Hata	p	%95 güven aralığı	
HFNC 1. saat pCO <sub>2</sub> , mmHg	0,679	0,063	<b>0,002</b>	0,556	0,803
HFNC 1. saat Lac	0,668	0,057	<b>0,004</b>	0,557	0,780
HFNC 1. saat KTA, /dk	0,731	0,052	<b>&lt;0,001</b>	0,628	0,834
HFNC 1. saat SS, /dk	0,715	0,057	<b>&lt;0,001</b>	0,604	0,827
HFNC öncesi FiO <sub>2</sub> , %	0,725	0,053	<b>&lt;0,001</b>	0,620	0,830
HFNC 1. saat FiO <sub>2</sub> , %	0,714	0,056	<b>&lt;0,001</b>	0,603	0,824
HFNC 1. saat mRDAI	0,779	0,051	<b>&lt;0,001</b>	0,678	0,879
HFNC 1. saat PRESS	0,780	0,049	<b>&lt;0,001</b>	0,684	0,876
PRISM skoru	0,736	0,060	<b>&lt;0,001</b>	0,619	0,854

AUC: Eğri altında kalan alan, mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, PRESS: Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru S/F: Saturasyon FiO<sub>2</sub> oranı, pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, Lac: Laktat, KTA: Kalp tepe atımı, SS: Solunum sayısı, PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score/ Pediatrik Mortalite Riski Skoru

HFNC tedavisi 1. saatindeki pCO<sub>2</sub>, 3 olabilirlik oran (Likelihood ratio test), %60 sensitivite, %83,3 spesifite ve 0,679 AUC değerleri ile 44,95 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p=0,02).

HFNC tedavisi 1. saatindeki Laktat, 2 olabilirlik oran (Likelihood ratio test), %51,4 sensitivite %75,6 spesifite ve 0,668 AUC değerleri ile 2,13 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p=0,004).

HFNC tedavisi 1. saatindeki KTA ve SS sırasıyla 0,731 ve 0,715 AUC değerleri ile anlamlı saptandı (her ikisi de p<0,001).

HFNC tedavisi öncesi FiO<sub>2</sub>, 2 olabilirlik oran (Likelihood ratio test), %80 sensitivite, %63 spesifite ve 0,725 AUC değerleri ile 27,5 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p<0,001).

HFNC tedavisi 1. saatindeki FiO<sub>2</sub>, 6 olabilirlik oran (Likelihood ratio test) %48,6 sensitivite, %93,3 spesifite ve 0,714 AUC değerleri ile 46 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p<0,001).

HFNC tedavisi 1. saatindeki mRDAI 5 olabilirlik oran (Likelihood ratio test), %60 sensitivite, %90 spesifite ve 0,779 AUC değerleri ile 4,5 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p<0,001).

HFNC tedavisi 1. saatindeki PRESS 4 olabilirlik oran (Likelihood ratio test), %60 sensitivite, %88 spesifite ve 0,780 AUC değerleri ile 2,5 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p<0,001).

PRISM skoru 7 olabilirlik oran (Likelihood ratio test) %57,1 sensitivite %92,3 spesifite ve 0,736 AUC değerleri ile 17 sınır (cut off) değeri ve üzerinde anlamlı saptandı (p<0,001).

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde tanısal karar verici özelliği anlamlı saptanan bağımsız değişkenler en iyi özelliklerdeki sınır değerleri ve karşılık gelen sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri, Likelihood Ratio test ile Youden indeksi sonuçları aşağıdaki Tablo 14'de listelenmiştir.

**Tablo 14.** ROC analizi sonrası karar verici özelliği en iyi değişkenler ve en uygun özellikteki sınır değeri parametre verileri

Bağımsız değişkenler	Sınır Değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)	Likelihood Ratio Test	Youden İndeksi
HFNC 1. saat mRDAI skoru	4,5	60	90	57,9	90,9	5	1,497
HFNC 1. saat PRESS skoru	2,5	60	88	51,2	90,1	4	1,472
PRISM skoru	17	57,1	92,3	76,9	81,8	7	1,495
HFNC 1.saat pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44,95	60	83,3	62,9	82,3	3	1,433
HFNC 1. saat Laktat (mmol/L)	2,13	51,4	75,6	48,6	77,6	2	1,271
HFNC öncesi FiO <sub>2</sub> (%)	27,5	80	62,8	50	87,5	2	1,428
HFNC 1. saat FiO <sub>2</sub> (%)	46	48,6	92,3	75	80	6	1,409

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül, mRDAI: Modified Respiratory Distress Assessment Instrument, PRESS: Pediatric Respiratory Severity Score/ Pediatrik Solunumsal Ağırılık Skoru, PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score/ Pediatrik Mortalite Riski Skoru,

## 5. TARTIŞMA

Yüksek akışlı nazal kanül ile oksijen tedavisi, yavaş akımlı konvansiyonel oksijen desteğinin yetersiz olduğu kritik hastalarda kullanılan, iyi tolere edilen, nispeten yeni, invaziv olmayan alternatif bir ventilasyon tedavi modalitesidir (2-10,42,43,91). Önceleri pediatrik hastalarda respiratuar distress sendromu ve prematürelere apne sendromunda kullanılmıştır. Günümüzde erişkinlerde de artan sayıda araştırma sonuçlarına dayanarak erişkinlerdeki rolü önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, HFNC'nin çocuklarda solunum desteği olarak güvenliğine veya etkinliğine ilişkin kanıtlar 2014'ten iki Cochrane incelemesinde altı çizildiği gibi göreceli olarak eksiktir (8,57). Her ne kadar HFNC ile oksijen tedavisi güvenilir, başarılı bir tedavi seçeneği olarak entübasyon/invaziv ventilasyon ve NIV gibi ileri hava yolu destek tedavilerine gidişi azaltmış olsa da %8-16 oranında başarısızlık ile sonuçlanmaktadır (54,69,62,63). HFNC tedavi başarısızlığını kötü klinik sonuçlarla ilişkilendiren birkaç çalışma yayınlanmıştır. Özyılmaz ve ark, NIV yetmezliğinin kötü klinik sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve erken veya geç yetmezlik belirtileri tespit edildiğinde acil endotrakeal entübasyonun yapılması gerektiğini bildirmiştir (70). Ayrıca, Moretti ve ark. geç NIV yetmezliğinin (NIV başladıktan 48 saat sonra), özellikle yüksek mortalite (%67,7) ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (68). Byung Ju Kang ve ark. çalışmasında erken ve geç tanıma zamanı 48 saat idi ve geç HFNC yetmezliği, erken HFNC yetmezliği ile karşılaştırıldığında daha yüksek yoğun bakım mortalitesi ile ilişkiliydi. Bu çalışmada Kang ve ark. başarısızlığı öngörücü faktörleri saptayamadılar (62). Sonuç olarak HFNC başarısızlığı ileri hava yolu destek tedavilerini geciktirmekte, yoğun bakım ve acil serviste yatış süresini uzatmakta, hipoksemi, nörolojik bozulma ve/veya hemodinamik instabilite ile morbidite ve mortalitede anlamlı artışa neden olmaktadır (62,63). Bu durum da klinisyenler arasında görüş farklılıkları ve endişeye yol açmaktadır (65,7). Son yıllarda HFNC başarısızlığını ön görebilecek parametreler belirlenmeye çalışılarak HFNC başarısızlığının neden olduğu morbidite ve mortalitenin önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu araştırmaların varlığı son üç yılda HFNC kullanımını oldukça artan hastanemizde çalışmamıza ilham kaynağı olmuştur.

HFNC başarısızlığını öngörebilecek, dolayısıyla da gecikmiş ileri havayolu destek tedavileri ile morbidite ve mortaliteyi önleyebilecek faktörlerin belirlenmesi konusunda yapılmış az sayıda araştırmadan biri olan çalışmamızda HFNC başarısızlığı oranı %31,6 olarak sonuçlandı. HFNC tedavisi öncesi verilerden başarısız grupta başarılı gruba göre FiO<sub>2</sub> değeri daha yüksek, S/F oranı ve mRDAI skoru ise daha düşük saptandı (p<0,001; p<0,001; p=0,04). HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerde başarısız grupta başarılı gruba göre pH, SpO<sub>2</sub>, S/F oranı daha düşük; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, FiO<sub>2</sub>, mRDAI ve PRESS skoru daha yüksek saptandı. Çalışmamızda altta yatan tanı varlığı en güçlü başarısızlık öngörücü faktör olarak saptandı.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 114 hastanın ortanca yaşı 6 ay (IQR=3-13 ay), %61,4'ü erkekti. Hastaların %73,4'ü 12 ay ve altı yaş grubunda idi. Tanılar da yaş grubu ile uyumlu olarak dağılmaktaydı. Hastaların demografik verileri literatür çalışmalarına benzer bulundu (58,61-76).

Olgularımızın %57,6'sı (n=83) nazofarinksten alınan örnekle multipleks viral PCR sonucu ile değerlendirildi. Hastaların %7,2'sinde (n=6) viral PCR negatif olarak sonuçlandı. 27 hastada (%32,5) viral koenfeksiyon saptandı. En sık izole edilen mikroorganizmalar Respiratory syncytial virus (RSV) (n=23) ve Rhinovirus (n=15) idi. Bunları Parainfluenza 2, 3 ve 4 (n=7), S. Aureus (n=8), S. Pneumonia (n=9) ve Influenza A (n=5) takip etti. Çalışmamızda en sık iki tanı grubu olan akut bronşiolit ve toplum kaynaklı pnömonide RSV en sık viral etken olarak saptanması literatür ile benzerlik göstermekteydi (7-9,43-46,49,57,61,65).

Ortanca HFNC tedavi süresi 20 saat (IQR=4- 40,75 saat), yoğun bakım yatış süresi ise 9,58 gündü (IQR=5-20,8 gün). HFNC tedavisi esnasında %67,5 (n=77) oranında yan etki görülmedi. 25 hastada (%21,9) nazal travma meydana geldi. 12 hasta (%10,5) HFNC tedavisini tolere edemedi. Hava kaçağı sendromu ve buna bağlı morbidite ve mortalite görülmedi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar literatürde ilk kez HFNC tedavisi başlangıcında solunum sıkıntısı, tip 1 ve 2 solunum yetmezliği olarak sınıflandırıldı. HFNC kullanım nedeni olarak başarılı grupta solunum sıkıntısı, başarısız grupta tip 1 ve 2 solunum yetmezliği tanıları daha sıklı. Gruplar arası HFNC kullanım nedeni anlamlı farklıydı (p<0,05). Post hoc analizi sonrası benferroni düzeltmesi uygulandığında tip 1 solunum yetmezliği başarısız grup lehine (p=0,018), solunum sıkıntısı ise başarılı grup lehine (p<0,001) anlamlı fark vardı.

Çeşitli çalışmalarda başarısızlık oranı %6 ile 19 arasında değişkenlik göstermekteydi (7,8,58,72-76,86). Çalışmamızda ise bu oran %31,6 gibi literatürden oldukça fazla olarak sonuçlandı. Yalnızca Long ve ark. 2016 yılında Emergency Medicine Journal dergisinde yayınlanan acil serviste HFNC başarısızlık oranı ve başarısızlığı öngörebilecek faktörlerin belirlenmesi amacıyla tasarladığı ortanca yaşın 9 ay olduğu 71 hastanın dahil edildiği çalışmada başarısızlık oranı %39 gibi görece çalışmamıza yakın oranda saptanmıştır (74). Bu çalışmada her yaş grubu dahil edilmiş olması ve dışlama kriterleri olmaması nedeniyle çalışmamızın oranı ile mukayese etmek gerçekçi olmayacaktır. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun orta ve ağır solunum sıkıntısı ile yoğun bakım yatış endikasyonu olan hastalardan oluşması bunda en önemli etken olarak söylenebilir. Fakat Wing ve ark. HFNC uygulaması öncesi ve sonrası ile HFNC uygulama rehberi oluşturulmadan önce ve sonra tedavi edilen solunum sıkıntısı olan çocukları karşılaştırdıkları çalışmalarında, rehberin oluşturulduğu son çalışma grubunda entübasyonda %83 oranında azalma olduğu görülmüştür (54). Bu bilgiler ışında yüksek başarısızlık oranı hastanemizde kabul görmüş HFNC tedavi protokolü olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda HFNC tedavisi başarısızlığı sonrası hastaların %16,7'sine (n=6) NIMV tedavisi uygulanırken, %83,3'üne (n=30) endotrakeal entübasyon sonrası invaziv ventilasyon uygulandı. Er ve ark. çalışmasında başarısız olan 20 hastadan 6'sına (%30) non invaziv, 14'üne (%70) ise invaziv ventilasyon uygulanmış. NIV uygulanan hastaların beşi inefektif NIV sonrası entübe edilmiş (61).

Kelly ve ark. ile Betters ve ark. yaptığı iki çalışmada HFNC tedavisi başarısız olan grubun ileri hava yolu destek tedavilerine geçiş medyan süreleri sırasıyla 7 ve 5,5 saat olduğu belirlendi. (63,58). Er ve ark. çalışmasında da bu süre 7 saattir (61). Essouri ve ark çalışmasında ise 2 yaşından küçük çocuklarda HFNC yetmezliği tedavinin başladığı ilk 7-14 saat içerisinde gerçekleşirken, NIV tekniklerinin genellikle ilk 2 saat içinde başarısız olduğunu saptadılar (80). Wraight ve ark. çocuk yoğun bakım ünitesinde 54 vakanın dahil edildiği çalışmada HFNC tedavisi başarısızlığı oranı %21 saptanmış. HFNC tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre 5,5 saat (IQR, 3.6-9 saat) iken, hastaların %75'inin 8.25 saatte tedavi başarısızlığı ile sonuçlandığını bildirdiler (86). Çalışmamızda ise başarısız olan hastalar HFNC tedavisinin ortanca 15. saatinde ileri hava yolu destek tedavilerine geçti. Literatürde bu süre çeşitlilik göstermekle birlikte ileri hava yolu destek tedavilerine geçişte uzamanın mortalite ile



ilişkili olduğu da bilinmektedir (62,63,65,68,70). Çalışma tasarımlarındaki farklar bu ilişkinin kuvvetini belirlemede yetersiz kalmakta olup yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastaların %6,14'ü yoğun bakım takibinde kaybedildi. Literatürde her ne kadar çalışma dizaynı farklılığı nedeniyle mortalite %32,3 e kadar bildirilse de HFNC tedavisi sonrası mortalite çalışmamızla benzer oranlarda idi (7,8,58,72-76).

Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, kardiyak öykü, PA akciğer grafisi bulgusu, sedasyon varlığı, yatış hematokrit değeri ve mPCR sonucu arasında literatürle benzer şekilde anlamlı fark yoktu (7,8,58,62-65,72-76).

Çalışmamızda hastaların %8,8'inde (n=10) kardiyak öykü, %21,1'inde (n=24) entübasyon öyküsü mevcuttu. Entübasyon öyküsü başarısız grupta daha sık (%33,3'e %15,4) saptandı (p=0,029). Betters ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde anlamlı fark bulunmuş ve entübasyon öyküsünün varlığı tedavi başarısızlığının öngörülmesinde etkili bulunmuştur (58). Wraight ve ark çalışmasında konjenital kalp hastalığı tanısı konan çocuklarda başarısızlık oranı %50 saptanmış olup çalışmamızda ise kardiyak öykü varlığının başarısızlık üzerine etkisi saptanmamıştır (86).

Çalışmamızda hastaların %64'ünde (n=73) altta yatan herhangi bir tanı yoktu. Altta yatan tanısı olan hastaların %19,5'inde (n=8) prematürite, %14,6'sında (n=6) immün yetmezlik, %17'sinde (n=7) epilepsi, %12,2'sinde (n=5) CP ve MMR, %17'sinde (n=7) septik şok, %19,5'inde (n=8) metabolik hastalık mevcuttu. Çalışmaya alınan hastalarda altta yatan tanı varlığı başarısız grup lehine anlamlı fazlaydı (p=0,017). Post hoc analizi sonrası yalnızca immün yetmezlik başarısız grup lehine anlamlı farklıydı (p=0,01).

Çalışmamızda hastaların tanıları %28,1 (n=32) bronşiolit, %55,2 (n=63) bronkopnömoni, %9,6 (n=11) RHYH, %3,5 (n=4) ARDS, iki hastada aspirasyon pnömonisi ile birer hastada astım ve pulmoner ödem idi (Şekil 2). Bronşiolit, bronkopnömoni ve RHYH başarılı grupta, ARDS başarısız grupta daha sıklıkla. Hastaların tanısı gruplar arasında anlamlı farklıydı (p<0,05). Post hoc analizi sonrası değerlendirildiğinde bronşiolit başarılı grup lehine (p=0,006), bronkopnömoni ise başarısız grup lehine (p=0,013) anlamlı farklıydı. Literatürde hastaların tanıları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığı belirlendi (7,58,61). Yalnızca Kelly ve ark. akut bronşiolit tanısının entübasyon için koruyucu bir öngörücü faktör olduğunu öne sürdüler (63).

Çalışmamızda HFNC tedavisi esnasında %67,5 (n=77) yan etki görülmedi. 25 hastada (%21,9) nazal travma meydana geldi. 12 hasta (%10,5) HFNC tedavisini tolere edemedi. Hava kaçağı sendromu ve buna bağlı morbidite ve mortalite görülmedi. HFNC tedavisi başarılı olan grupta daha az yan etki görülmesine rağmen nazal travma başarısız gruba göre daha sık fakat başarısız grupta tolere edememe daha sık gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Yapılan çalışmalar HFNC tedavisinin çocuklarda olumsuz bir yan etkisi olmadığını, tüm servislerde güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini belirtmiştir (40-44,61,62). Fakat iki çalışmada HFNC tedavisi alan dört çocukta ciddi pnömotoraks geliştiği bildirilmiştir (76,87). Pediatrics dergisinde yayınlanan bir çalışmada ve Pediatric Pulmonology dergisinde 2013'te yayınlanan bir çalışmada özellikle minimum sızıntı olması durumunda, HFNC cihazının yüksek akış hızlarında yüksek basınç verme riskinin olduğunu altını çizilmektedir (88,89). Ayrıca HFNC tedavisi sırasında çocuklarda batın distansiyonu saptanmış ve karın içi patolojisi olan çocuklarda uygulanırken dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (55,74,90). Çalışmamızda batın distansiyonu hiçbir hastada gelişmemiştir ve en sık yan etki olarak saptanan nazal travma literatürde daha çok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde preterm bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Burun kanaması ve ülserasyon bildirilen yan etkiler arasındadır (90).

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız HFNC tedavisi esnasında anne sütü kullanımını araştıran ilk çalışmadır. Başarılı grupta halen anne sütü kullanımı daha sık iken başarısız grupta ise hiç anne sütü almama ve erken anne sütü kesilmesi daha sık olarak saptandı ( $p<0,05$ ). Fakat çalışmamızda anne sütü kullanımı tedavi başarısını öngörmede etkili saptanmadı.

Tüm hasta gruplarında HFNC tedavisi öncesi ve 1. saatindeki veriler kendi arasında gruplandırılarak karşılaştırıldığında tablo 12'de görüldüğü gibi gruplar arası tüm verilerde anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). HFNC tedavisinin 1. saatinde pH, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> oranı daha yüksek; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, S/F oranı, mRDAI ve PRESS skoru daha düşük saptandı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda 1. saatte FiO<sub>2</sub> daha yüksek, S/F oranı ise daha düşük saptandı (7,8,58,62-65,72-76). Bu farklılık olgularımızın HFNC tedavisine geç yanıt verdiğini ve hastanemizde HFNC'den ayırma protokolünde uzlaşma olmadığını düşündürmektedir.

HFNC tedavi öncesi ve 1. saatindeki veriler HFNC tedavi başarısına göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında HFNC tedavisi öncesi verilerden başarısız grupta

başarılı gruba göre FiO<sub>2</sub> değeri daha yüksek; S/F oranı ve mRDAI skoru ise daha düşük saptandı. HFNC tedavisi öncesi verilerde gruplar arasında FiO<sub>2</sub> değeri, mRDAI skoru ve S/F oranında fark anlamlıydı (p<0,001). HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerde ise başarısız grupta başarılı gruba göre pH, SpO<sub>2</sub>, S/F oranı daha düşük; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, FiO<sub>2</sub>, mRDAI ve PRESS skoru daha yüksek saptandı. HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerin tümünde gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05) (Tablo 11).

HFNC tedavi öncesi ve 1. saatindeki veriler HFNC tedavi başarısına göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında başarısız grupta HFNC tedavisi öncesi FiO<sub>2</sub> değeri daha yüksek ve S/F oranı da daha düşük saptandı (p<0,001). HFNC tedavisi öncesi diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Başarısız grupta HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerden pH, SpO<sub>2</sub>, S/F oranı daha düşük; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, FiO<sub>2</sub>, mRDAI ve PRESS skoru daha yüksek saptandı. HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerin tümünde gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05)

Literatüre baktığımızda çalışmamızla benzer şekilde Wraight ve ark.'nın çalışmasında başlangıçta benzer solunum sayısına rağmen, başarı ve başarısız gruplar arasında 1. saatteki ortalama solunum hızı arasında anlamlı fark vardı (p=0.037) (86).

Abboud ve ark. pediyatrik yoğun bakımda akut bronşiolitli 103 bebeği içeren bir çalışmada tedavi başarısızlığı olan hastaların HFNC tedavisi öncesi pCO<sub>2</sub> değerinin daha yüksek, başlangıç solunum sayısının ise daha düşük olduğunu, HFNC tedavisinin ilk saatlerinde ise solunum sayısının yüksek kaldığı vurgulandı (72). Er ve ark. bu çalışmadaki pCO<sub>2</sub> değerini desteklerken, başlangıç solunum sayısı onların çalışmasında daha yüksekti (61). Çalışmamızda ise başlangıçtaki bu parametrelerde anlamlı fark yoktu.

Er ve ark. tedavinin ilk saatinde KTA, SS ve mRDAI skorunun azaldığını ve yanıt vermeyen hastalarda SS ve mRDAI skorunun iyileşmesinin sonraki zaman noktalarında korunmadığını bildirdi. Ek olarak, yanıt vermeyen hastaların başvuru sırasındaki düşük SpO<sub>2</sub> ile S/F oranına sahip olduklarını ve tedavinin ilk saatlerinde belirgin bir yükselme göstermediklerini bildirdi (61).

Mikalsen ve ark.'nın akut bronşiolit ile hastaneye yatırılan çocukları içeren bir çalışmada, 60 dakika içinde HFNC'ye yanıt veren ve vermeyenleri değerlendirdi. Yanıt verenlerin kalp tepe atımı ve solunum sayıları daha düşüktü, yanıt vermeyenler arasında ise eşdeğer bir değişiklik bulunmadı (8). Solunum sıkıntısı olan acil servise

başvuran 2 yaşın altındaki çocukların değerlendirildiği bir çalışmada ise yanıt vermeyenler, 50 mmHg üzerindeki başlangıç venöz PaCO<sub>2</sub>, 7.30'dan düşük venöz pH ve yaş için 90 persentilin üzerinde bir solunum hızına sahipti (63).

Tedavi başarısızlığı nedeniyle invaziv ve non-invaziv ventilasyon gerektiren olguların oranının %27,4 olarak saptandığı 84 olguluk diğer bir seride, tedaviye yanıtız olgularında asidoz (pH<7,30), hipoksemi (SpO<sub>2</sub> <%90), dehidratasyon, süregelen hastalık varlığı ve daha önceden hastaneye yatış öyküsü anlamlı olarak fazla bulunmuştur (77).

Çalışmamızdaki hastalar yaşa göre gruplandırılma (1-12, 13-24, 25-60, 60-120 ay) sonrası şekil 9'da gösterildiği gibi değerlendirildiğinde 1-12 ay arası olgular (n=84) başarılı olan grubun %80,8' ini (n=63) başarısız olan grubun ise %58,3'ünü (n=21) oluşturmaktaydı. 13-24 ay arası olguların (n=14) %64,3'ü (n=9) başarısız grup, %35,7'si ise (n=5) başarılı gruptaydı. HFNC başarısı yaşa göre gruplandırmada anlamlı farklıydı (p=0,009). Post-hoc analizi sonrası 1-12 ay arası olguların başarılı grup lehine ve 13-24 ay arası olguların ise başarısız grup lehine gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,011 ve p=0,005).

Üç çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda başarısız hastalar erken (≤48 saat) ve geç (>49 saat) HFNC başarısızlığı olarak gruplandırıldı. Fakat diğer çalışmaların aksine gruplar arası mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (62,68,70).

Çalışmamızda HFNC tedavisi başarısızlık ile sonuçlanıp ileri hava yolu destek tedavilerine geçen hastalar exitus bağımlı değişkeni ile karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik verilerde ve tanı açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Kaybedilen olgularda HFNC tedavisinin 1. saatindeki laktat değeri, yaşayan olgulara göre daha yüksek; HFNC tedavi başlangıcındaki satürasyon değeri ise daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,034, p=0,003). Literatürde bu konuda çalışma bulunmaması nedeniyle daha fazla çok merkezli prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

HFNC başarısızlığını öngörebilecek faktörleri belirlemek ve başarısızlığı önlemek amaçlı olarak çalışmamızın asıl hedefi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanması sonrası değişkenlerden sadece tablo 12'te verilenler en uygun model oluşturmuştur. Lojistik regresyon analizinde ek tanı varlığı, PRISM skoru, başlangıç ve HFNC tedavisinin 1. saatindeki mRDAI skoru anlamlı saptandı. Alta yatan tanı varlığı 25,7 OR (95% CI = 2,6-254,5) ile en güçlü başarısızlık öngörücü faktör olarak saptandı. Başlangıç mRDAI skoru yüksekliği ise 0,189 OR (%95

CI=0,081-0,443) değeri ile tedavi başarısızlığı riskini azalttığı tespit edildi. mRDAI skoru yüksekliği başarılı grup için öngörücü faktör olarak düzeltme uygulandığında 5,29 OR (95% CI = 2,25 - 12,34) olarak saptandı.

Kelly ve ark. triyajda solunum hızının doksan persentil üzerinde olması yanısıra başlangıçta asidoz ve hiperkarbi varlığının HFNC tedavisinin başarısızlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (63). 2 yaşın altındaki hastalar ile gerçekleştirilen bu çalışmada, HFNC başarısızlığı oranı %8 olarak bulundu ki bu bizim sonucumuzdan oldukça düşüktü. Bu durum, çalışmamızda da saptadığımız şekilde HFNC tedavisinin bebeklerde büyük çocuklara kıyasla daha yüksek etkinlik göstermesi ile açıklanabilir (63).

Bettors ve ark.'nın yakın tarihli bir çalışmasında, başarısızlığın öngörülmesinde kardiyak morbidite, entübasyon öyküsü ve yüksek FiO<sub>2</sub> gereksiniminin kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada tedavi başlangıcındaki solunum sayısı ve pCO<sub>2</sub>'nin başarısızlıkla ilişkili olmadığını bildirdiler. Ancak HFNC tedavisine başlamadan önce pCO<sub>2</sub> değeri 55 mmHg'den daha fazla olan olguları dışlayarak oluşturdukları hasta grubuna hafif ve orta derecede solunum sıkıntısı olan hastaları dahil ederek literatürdeki en düşük başarısızlık oranını (%6) bildirmişlerdir (58).

Er ve ark. çalışmasında tedavinin ilk saatindeki düşük SpO<sub>2</sub>, düşük SF oranı, başlangıçta solunum asidoz varlığı ve SF oranının 195'den az olması, çocuk acil servisinde HFNC yetmezliğinin erken belirleyicileri olarak saptadılar (61).

Her ne kadar SF oranı yetişkinlerde iyi bilinen bir solunum yetmezliği göstergesi olsa da ilk olarak Hemanı ve arkadaşları tarafından pediatrik ARDS'de PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> oranı için non-invaziv bir yöntem olarak rapor edildi (78). Daha sonra, solunum yetmezliği olan çocukların çok merkezli prospektif bir çalışması yayınlandı ve SF oranının (<193) invaziv olmayan ventilasyonun ilk bir saatindeki başarısızlığın bağımsız prediktif faktörlerinden biri olduğunu öne sürüldü (79). Kamit Can ve ark. ülkemizde 204 hasta ile yaptığı çalışmasında >120 ay, yüksek PRISM-III ve solunum skorları, başvuru sırasındaki S/F oranının düşük olması HFNC başarısızlığının belirleyicileri olduğunu bildirdiler. Tedavinin 1. saatinde S/F oranı 200 ve üzerinde olan olgularda tedavi başarısının yüksek olduğunu bildirdiler (85).

Hansen ve ark. HFNC başlangıcından 90 dakika sonra yüksek ve kötüleşen PEWS ("Pediatric Early Warning Score"- Pediatrik erken uyarı skoru) değerleri

solunum sıkıntısı için standart bir HFNC algoritması ile birleştğinde yanıt vermeyenleri gösterebileceğini bildirdiler (84).

Yirmi üç yoğun bakım ünitesinde solunum sayısı 25 üzerinde ve PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> oranı <300 olan yetişkin hastaların dahil edildiği entübasyon için öngörücü faktörlerin araştırıldığı randomize bir klinik araştırmanın post-hoc analizinde HFNC ile tedavi edilen hastalarda %38'inin entübasyona ihtiyacı olduğu saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinden sonra, entübasyon ile bağımsız olarak ilişkili tek faktörün tedavinin 1 saatindeki kalp atın hızının artışı olduğunu bildirdiler (76).

Diğer bir çalışmanın iki değişkenli analizinde ise, kalp hızı, pH ve pCO<sub>2</sub> HFNC tedavisi başarısızlığı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Çok değişkenli Cox modelinde pCO<sub>2</sub>'deki her 5 mmHg'lık artışın HFNC tedavi başarısızlığını 1,37 kat arttırdığı bildirildi. (1,37 OR; 95% CI: 1,01-1,87; P = 0,046) (73).

Pilar ve ark. ağır astım atağında olan çocuklarda noninvaziv mekanik ventilasyon ve HFNC kullanımını değerlendirdiği retrospektif kohortun gözlemsel çalışmasında kalp hızı 146/dk'dan az ve solunum hızı 55/dk'dan az olan çocukların HFNC tedavisinin muhtemelen başarısız olmayacağını bildirdiler. Çalışma sonunda NIV'in hipoksemik olgularda, HFNC'nin ise hiperkapnik olgularda başarısız olmasının daha olası olduğunu bildirdiler (71).

Roca ve ark. yetişkin hasta grubundan 157 hastanın kohortunu kullanarak >4,88 ROX ([Sat O<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>] / solunum sayısı) değerinin HFNC'nin başarısını önceden öngördüğünü bildirdiler (82,83). 12 saatlik zaman noktasına ulaşıldığında ROX indeksinin 4,88 üzerinde olması klinisyenin HFNC tedavisinin başarılı olacağına olan güvenini arttırdığını bildirdiler (81).

**Tablo 15:** 1-18 ay arası hasta grubunda HFNC tedavisinin başarısızlığını öngörebilecek faktörlerin belirlenmesinin değerlendirildiği altı orijinal klinik çalışmaya genel bakış

Yazar Yıl Alıntı	Çalışma dizaynı	Çalışma Grubu Katılımcı sayısı Yaş	Akış hızı	Ana sonuçlar	Anahtar sonuçlar
<b>Mayfield 2014 [8]</b>	Gözlemsel vaka kontrolü. Olgular ileriye dönük, kontroller geriye dönük olarak tanımlandı.	Genel pediatri servisinde HFNC ile tedavi edilen bronşiyolitli 61 bebek. Standart düşük akışlı oksijen ile tedavi edilen 33 bronşiyolitli bebek. Yaş <12 ay.	2 L/kg/dk. Max 10 L/dk.	PICU kabul edildiğindeki klinik veriler (kalp atım hızı, solunum sayısı, SpO <sub>2</sub> , LOS) ve yan etki.	HFNC'ye yanıtız hastalar erken teşhis edilebilir. Standart tedavi grubunda PICU'ya kabul riskinin HFNC grubuna göre dört kat daha fazla olduğu görülmüştür. HFNC güvenlidir (olumsuz yan etki yoktur).
<b>Abboud 2012 [72]</b>	Retrospektif gözlemsel	113 çocuk PICU'ya bronşiyolit tanısı yatırıldı. Yaş <12 ay.	3-8 L/dk	HFNC'ye cevap vermeyenlerin özellikleri, solunum hızı, kan gazı parametreleri ve SpO <sub>2</sub> ölçülmüştür.	Yanıt vermeyenler daha hiperkarbik, daha az takipnikti ve HFNC'nin başlamasından sonra solunum hızlarında bir değişiklik olmadı.
<b>Kelly 2013 [63]</b>	Retrospektif gözlemsel	Solunum sıkıntısı olan çocuk acil servise başvuran 498 çocuk, %46'sında bronşiolit vardı. Yaş <2 yıl.	Belirtilmemiş	HFNC tedavisinin başarısını veya başarısızlığını öngören klinik ve hasta özellikleri.	Solunum hızı 90 persentil üzerinde, başlangıçtaki venöz PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg ve başlangıçtaki venöz pH <7.30, HFNC tedavisinin başarısızlığı ile ilişkiliydi. HFNC'yi takiben entübasyonda akut bronşiolit tanısı koruyucu idi.

<b>Wraight 2015 [86]</b>	Retrospektif gözlemsel	Çeşitli solunum problemleri nedeniyle PICU'da yatan 54 çocuk. %79'unda bronşiolit vardı. Ortanca yaş 3,5 ay.	2 L/kg/dk.	HFNC tedavisinin başarısızlığı, tedavinin CPAP'a veya entübasyona yükseltilmesi gereken hasta olarak tanımlandı.	HFNC, hastaların %78'inde başarılıydı ve 12 hastada başarısız oldu (7'sinde CPAP gerekli ve 5'i entübe edildi). Konjenital kalp hastalığı tanısı konan çocuklarda başarısızlık oranı %50 idi.
<b>Long 2016 [74]</b>	Prospektif gözlemsel	Acil serviste çeşitli solunum sıkıntısı çeken 71 çocuk. Ortanca yaş 9 ay.	10 kg'a kadar 2 L/kg/dk, daha sonra 0.5 L/kg/dk.	Başarısızlık oranı, başarısızlığın öngörücüleri ve yan etkiler.	28 (%39) çocuk ileri hava yolu desteği tedavisine yükseltildi. Acil serviste ciddi bir yan etki yok, ancak bir çocuk PICU'ye geçtikten sonra hava kaçağı sendromu geliştirdi.
<b>Er A. 2018 [61]</b>	Retrospektif kohort	Acil serviste 1-18 ay arası 154 hasta. Ortanca yaş 10 ay.	İnfantlar için 2 L/kg/dk ve büyük çocuklar için 1 L/kg/dk. 7-30 L/dk aralığında.	Başarısızlık oranı, başarısızlığın öngörücüleri	Tedavinin ilk saatindeki düşük SpO <sub>2</sub> , düşük SF oranı, başlangıçta solunumsal asidoz varlığı ve SF oranının 195'ten az olması, çocuk acil servisinde HFNC yetmezliğinin erken belirleyicileri olarak saptadılar.

PICU: "Pediatric Intensive Care Unit"/Pediatrik yoğun bakım ünitesi, HFNC: Yüksek Akışlı Nazal Kanül, FiO<sub>2</sub>: İnspiryumda fraksiyone oksijen, SpO<sub>2</sub> periferik oksijen saturasyonu, PaCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, PaO<sub>2</sub>: parsiyel oksijen basıncı, CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Uygulaması, S/F: Saturasyon/FiO<sub>2</sub> oranı, LOS: "Length of stay"/yatış süresi



Çalışmamızda bağımsız değişkenlerin başarısız grubu ayırt etmedeki gücü ve değişkenlere ait sınır değerler ROC analizi ile değerlendirildiğinde HFNC tedavisi 1. saatindeki pCO<sub>2</sub> için 44,95 sınır değeri (p=0,02); HFNC tedavisi 1. saatindeki Laktat için 2,13 sınır değeri (p<0,001); HFNC tedavisi 1. saatindeki KTA için 141 sınır değeri (p<0,001); HFNC tedavisi 1. saatindeki SS için 45,5 sınır değeri (p<0,001); HFNC tedavisi öncesi FiO<sub>2</sub> için 27,5 sınır değeri (p<0,001); HFNC tedavisi 1. saatindeki FiO<sub>2</sub> için 46 sınır değeri (p<0,001); HFNC tedavisi 1. saatindeki mRDAI skoru için 4,5 sınır değeri (p<0,001); HFNC tedavisi 1. saatindeki PRESS için 2,5 sınır değeri (p<0,001); PRISM skoru için 17 sınır değeri (p<0,001) anlamlı saptandı. Tüm bu bağımsız değişkenlerden tanısal değeri en iyi parametre 0,780 AUC değeri ile HFNC tedavisinin 1. saatindeki PRESS olarak saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 11, Tablo 14).

ROC analizi sonuçları sonrası tanısal karar verici özelliği en iyi bağımsız değişkenler olan HFNC tedavisinin 1. saatindeki mRDAI skoru ve PRESS skoru ile PRISM skorunun (AUC değerleri sırasıyla; 0,779-0,780-0,736) en iyi özelliklerdeki sınır değerleri ve karşılık gelen sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri, Likelihood Ratio test ile Youden indeksi sonuçları Tablo 14’de listelenmiştir. Youden indeksi en yüksek olan sınır değerlerine karşılık gelen parametrelerin çalışmamız için iyi özellikleri barındırarak en uygun sınır değerini oluşturduğu görülmektedir.

Long ve ark. acil serviste 71 hastanın HFNC tedavisine başladığı prospektif bir çalışmada, 64 (%90) hasta HFNC alırken yoğun bakıma transfer edilmiştir, acil serviste 4 hastada CPAP’a geçilmiştir ve 1 hasta acil serviste entübe edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra 16 (%23) hastada CPAP’a geçilmiş, 7 (%10) hasta entübe edilmiş. Bu çalışmada acil serviste HFNC başlanmış olan hastaların yaklaşık üçte birinde ileri bir solunum desteğine ihtiyaç duyulmuş (74,87).

Çalışma tasarımıımızda hastaların dahil edilme kriteri olarak yoğun bakım yatış endikasyonu olması nedeniyle bu oranlar literatüre kıyasla oldukça fazla saptanmıştır (7,8,58,62-65,72-76). Çocuk yoğun bakımdaki 16 hastadan 9’u, acil servisten yoğun bakıma nakledilen 83 hastadan 21’i, yaşına uygun çocuk servisinden yoğun bakıma nakledilen 15 hastanın ise 6’sı HFNC tedavisi başarısız olması sonrası ileri hava yolu destek tedavilerine geçti. Servislerin başarısızlık oranlarına bakıldığında ÇYBÜ’ne acil servisten nakledilen olgularda %23,8; yaşına uygun genel pediatri servislerinden

ÇYBÜ'ne nakledilen olgularda %40 iken direkt ÇYBÜ'ne yatırılan olgularda ise %56,2 olarak saptandı. ÇYBÜ'ne nakledildikleri servisler arasında başarı durumuna göre anlamlı fark saptandı ( $p=0,039$ ). Post hoc analizi sonrası benferroni düzeltmesi uygulandığında direkt ÇYBÜ'nde tedavi alan hastalarda başarısız grup lehine ( $p=0,022$ ), çocuk acil servisten ÇYBÜ'ne nakledilen hastalarda ise başarılı grup lehine ( $p=0,018$ ) anlamlı fark vardı. Long ve ark. yaptığı acil servisteki 71 hastanın dahil edildiği çalışmada acil serviste 5 hasta (%7), çocuk yoğun bakım ünitesine transfer sonrası ise 21 hasta (%32) başarısız olarak ileri hava yolu destek tedavilerine geçti (74). Mayfield ve ark. HFNC'nin çocuk yoğun bakım ünitesine kabul etkisi üzerine yapılan tek vaka kontrol çalışması, HFNC alan çocuklarda yoğun bakıma yatışın standart tedavi alan çocuklara göre dört kat daha düşük olduğunu tespit etmiştir (8,91).

Sonuç olarak HFNC'nin kullanımına ilişkin çalışmaların çoğu, bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanımının sınırlı düzeyde olduğunu kanıtlayan kısıtlı gözlemsel çalışmalardır. Mevcut çalışmaların sonuçları, HFNC'nin genel pediatri kliniğinde bebeklere ve küçük çocuklara oksijen vermek için nispeten güvenli, iyi tolere edilen ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. HFNC tedavi başarısızlığını kötü klinik sonuçlarla ilişkilendiren çalışmalar yayınlanması sonrası çalışmamızın da dahil olduğu az sayıda çalışmada HFNC başarısızlığını ön görebilecek parametreler belirlenmeye çalışılarak HFNC başarısızlığının neden olduğu morbidite ve mortalite önlenmeye çalışılmaktadır. Literatürde ilk kez çalışmamızda altta yatan tanı varlığı en güçlü başarısızlık öngörücü faktör olarak saptandı.

Çalışmamız HFNC tedavisinin başarısızlığı öngörmek için tasarlanmış prospektif tek merkezli bir çalışma olarak sınırlıydı. Hastalara uygulanan ek tıbbi tedaviler, HFNC tedavi protokolünün net olmaması dolayısıyla tedavi ve başarısızlık kararlarında klinisyenler arası farklar oluşabilmesi, tek merkezli olması çalışmamızın zayıf noktalarındandır. İlaçlar, sedasyon, ateş ve ağrı gibi vital bulgularda farklılık yaratabilecek değişkenleri göz ardı edemedik. Ayrıca, sosyoekonomik durumu düşük mülteci hasta kabulünün fazla olduğu hastanemizde başarısızlıkla ilişkilendirilebilecek bakım, sosyal durum ve tütün maruziyeti gibi bilgiler hakkında veri elde edemedik.

HFNC başarısızlığını öngörebilecek faktörleri belirlemek ve başarısızlığı önlemek amaçlı kılavuz oluşturmak için çok merkezli prospektif çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Ekim 2018 – Ocak 2020 ayları arasında hastanemizde uyguladığımız HFNC tedavisi başarısızlığına neden olan faktörlerin belirlenmesin araştırıldığı tez çalışmamıza kabul edilen 187 hastadan çalışma dışı bırakılanlar sonrası değerlendirilen 114 hastanın verileri incelendi.

- Hastaların %68,4'ünde (n=78) HFNC tedavisi başarılı olurken, %31,6'sında (n=36) HFNC tedavisi başarısızlık ile sonuçlanarak HFNC tedavisinin ortalama 15. saatinde (IQR= 9,75-24 saat) ileri hava yolu destek tedavilerine geçildi. HFNC tedavisi başarısızlığı sonrası hastaların %16,7'sine (n=6) NIMV tedavisi uygulanırken, %83,3'üne (n=30) endotrakeal entübasyon sonrası invaziv ventilasyon uygulandı. Hastaların %6,14'ü (n=7) yoğun bakım takibinde kaybedildi.
- Tüm hastaların HFNC tedavisi öncesi ile 1. saatindeki verileri karşılaştırıldığında verilerin tamamında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). HFNC tedavisinin 1. saatinde pH, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> oranı daha yüksek; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, S/F oranı, mRDAI ve PRESS skoru daha düşüktü (Tablo 12, Şekil 3).
- Çocuk yoğun bakımdaki 16 hastadan 9 (%56,2)'u, acil servisten yoğun bakıma nakledilen 83 hastadan 21 (%23,8)'i, yaşına uygun genel pediatri servislerinden yoğun bakıma nakledilen 15 hastanın ise 6 (%40)'sında HFNC tedavisi başarısız olması sonrası ileri hava yolu destek tedavilerine geçildi (Şekil 4). ÇYBÜ'ne nakledildikleri servisler arasında başarı durumuna göre anlamlı fark saptandı ( $p=0,039$ ). Direkt ÇYBÜ'nde tedavi alan hastalarda başarısız grup lehine ( $p=0,022$ ), çocuk acil servisten ÇYBÜ'ne nakledilen hastalarda ise başarılı grup lehine ( $p=0,018$ ) anlamlı fark vardı.
- HFNC tedavi öncesi ve 1. saatindeki veriler HFNC tedavi başarısına göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında başarısız grupta HFNC tedavisi öncesi FiO<sub>2</sub> değeri daha yüksek ve S/F oranı da daha düşük saptandı. Gruplar arası fark FiO<sub>2</sub> değeri ve S/F oranında anlamlıydı ( $p<0,001$ ). HFNC tedavisi öncesi diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Başarısız grupta HFNC tedavisi 1. saatindeki verilerden pH, SpO<sub>2</sub>, S/F oranı daha düşük; pCO<sub>2</sub>, laktat, KTA, SS, FiO<sub>2</sub>, mRDAI ve PRESS skoru daha yüksek saptandı. HFNC

tedavisi 1. saatindeki verilerin tümünde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

- Hastalar HFNC tedavisi başarılı olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldığında:
- Entübasyon öyküsü başarısız grupta daha sık saptandı ( $p=0,029$ ).
  - HFNC kullanım nedeni olarak solunum sıkıntısı başarılı grupta, tip 1 ve 2 solunum yetmezliği başarısız grupta daha sıklıkla ( $p<0,001$ ). Tip 1 solunum yetmezliği başarısız grup lehine ( $p=0,018$ ), solunum sıkıntısı ise başarılı grup lehine ( $p<0,001$ ) anlamlı fark vardı.
  - Bronşiolit, bronkopnömoni ve RHYH başarılı grupta, ARDS başarısız grupta daha sıklıkla ( $p=0,017$ ). Bronşiolit başarılı grup lehine ( $p=0,006$ ), bronkopnömoni ise başarısız grup lehine ( $p=0,013$ ) anlamlı farklıydı.
  - HFNC tedavisi başarılı olan grupta daha az yan etki görülmesine rağmen nazal travma başarısız gruba göre daha sık saptandı. Fakat başarısız grupta tolere edememe daha sıklıkla. Gruplar arasında yan etki farkı anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ). Yalnızca tolere edememe başarısız grup lehine anlamlı farklıydı ( $p<0,001$ ).
  - Başarılı grupta halen anne sütü kullanımını daha sık iken başarısız grupta ise hiç anne sütü almama ve erken anne sütü kesilmesi daha sıklıkla ( $p<0,001$ ).
  - HFNC tedavisi başarılı olan hastaların %71,6 ( $n=58$ )'sı başarısız olan hastaların ise %41,6 ( $n=15$ )'sında çalışma öncesi ve sırasında altta yatan herhangi bir tanı mevcut değildi. Septik şok ve genetik sendrom tanısı olan hastalar sadece başarısız grupta yer alırken, down sendromlu hastalar sadece başarılı gruptaydı. Prematürite ve ALL başarılı grupta daha sık iken, epilepsi, immün yetmezlik, metabolik hastalık ve CP-MMR tanıları başarısız grupta daha sıklıkla. HFNC tedavi başarı durumlarına göre gruplandırıldığında altta yatan tanı varlığı gruplar arasında anlamlı farklıydı ( $p=0,017$ ). Post hoc analizi sonrası yalnızca immün yetmezlik başarısız grup lehine anlamlı farklıydı ( $p=0,01$ ).
  - Solunum sıkıntısı, tedavi öncesi mRDAI ve PRESS'e göre orta ve ağır olarak sınıflandırıldığında mRDAI orta solunum sıkıntısı, başarılı grubun %30,7'sini başarısız grubun %50'sini; mRDAI ağır solunum

sıkıntısı ise başarılı grubun %69,3'ü başarısız grubun ise %50'si oluşturmaktaydı. mRDAI'ye göre solunum sıkıntısı sınıflandırıldığında gruplar arası fark anlamlıydı ( $p=0,048$ ). PRESS orta solunum sıkıntısı, başarılı grubun %1,2'si başarısız grubun %11,1'ini; PRESS ağır solunum sıkıntısı ise başarılı grubun %98,8'ini başarısız grubun ise %88,9'unu oluşturmaktaydı. PRESS'e göre solunum sıkıntısı sınıflandırıldığında gruplar arası fark anlamlıydı ( $p=0,034$ ). Her iki solunum skorlamasında da ağır solunum sıkıntılı olgularda HFNC tedavi başarısı daha fazlaydı.

- PRISM skoru başarısız grupta ortanca 18 (IQR=12-21), başarılı grupta ise ortanca 14 (IQR=11-16) ile gruplar arasında anlamlı farklıydı ( $p<0,001$ ).
- Çalışmamızdaki hastalar yaşa göre gruplandırılma (1-12, 13-24, 25-60, 60-120 ay) sonrası değerlendirildiğinde 1-12 ay arası olgular ( $n=84$ ) başarılı olan grubun %80,8' ini ( $n=63$ ) başarısız olan grubun ise %58,3'ünü ( $n=21$ ) oluşturmaktaydı. 13-24 ay arası olguların ( $n=14$ ) %64,3'ü ( $n=9$ ) başarısız grup, %35,7'si ise ( $n=5$ ) başarılı gruptaydı. HFNC başarısı yaşa göre gruplandırmada anlamlı farklıydı ( $p=0,009$ ). Post-hoc analizi sonrası 1-12 ay arası olguların başarılı grup lehine ve 13-24 ay arası olguların ise başarısız grup lehine gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,0026$  ve  $p=0,0013$ ).
- HFNC tedavisi başarısızlık ile sonuçlanıp ileri hava yolu destek tedavilerine geçen hastalar exitus bağımlı değişkeni ile karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik ve tanı verilerde anlamlı fark saptanmadı. Olguların sayısal verilerinden HFNC tedavisi 1. saatinde laktat değeri yüksekliği ile HFNC başlangıcındaki saturasyon değeri düşüklüğü exitus grubu lehine gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,034$ ,  $p=0,003$ ).
- Tek değişkenli lojistik regresyon modellerinde anlamlı değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanması sonrası değerlendirildiğinde modelimizin tahmin edebilirliği 3,5 ki-kare, 8 serbestlik derecesi ve 0,899 p değeri ile anlamlı bulunmuş, uyumu ise %54,6 Cox&Snell  $R^2$  ve %77,3 Nagelkerke  $R^2$  değerleri ile gerçek durum ile benzeşmektedir (Tablo 12).

- Lojistik regresyon analizinde ek tanı varlığı, PRISM skoru, başlangıç ve HFNC tedavisinin 1. saatindeki mRDAI skoru anlamlı saptandı.
- Altta yatan tanı varlığı 25,7 OR (95% CI = 2,6-254,5) ile en güçlü başarısızlık öngörücü faktör olarak saptandı.
- Başlangıç mRDAI skoru yüksekliği ise 0,189 OR (%95 CI=0,081-0,443) ile başarısızlık riskini azaltan faktör olarak saptandı. mRDAI skoru yüksekliği başarılı grup için öngörücü faktör olarak düzeltme uygulandığında 5,29 OR (95% CI = 2,25 - 12,34) olarak saptandı.
- Çalışmamızda bağımsız değişkenlerin başarısız grubu ayırt etmedeki gücü ve değişkenlere ait sınır değerler ROC analizi ile değerlendirildiğinde;
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki pCO<sub>2</sub> için 44,95 sınır değeri (p=0,02);
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki Laktat için 2,13 sınır değeri (p<0,001);
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki KTA için 141 sınır değeri (p<0,001);
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki SS için 45,5 sınır değeri (p<0,001);
  - HFNC tedavisi öncesi FiO<sub>2</sub> için 27,5 sınır değeri (p<0,001);
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki FiO<sub>2</sub> için 46 sınır değeri (p<0,001);
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki mRDAI skoru için 4,5 sınır değeri (p<0,001);
  - HFNC tedavisi 1. saatindeki PRESS için 2,5 sınır değeri (p<0,001);
  - PRISM skoru için 17 sınır değeri (p<0,001) anlamlı saptandı.
  - Tüm bu bağımsız değişkenlerden tanısal değeri en iyi parametre 0,780 AUC değeri ile HFNC tedavisinin 1. saatindeki PRESS olarak saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 11, Tablo 14).

## 7. KAYNAKLAR

1. Durmowicz A, Stenmark KR. Acute respiratory failure. In: Chernick V, Boat T (eds). Kendig's disorders of the respiratory tract in children. Philadelphia: Saunders, 1998; 265-83.
2. Segovia B, Velasco D, Jaureguizar Oriol A, Díaz Lobato S. Combination Therapy in Patients with Acute Respiratory Failure: High-Flow Nasal Cannula and Non-Invasive Mechanical Ventilation. Arch. Bronconeumol. 2019 Mar;55(3):166-167.
3. Dysart K, Miller T, Wolfson M, Marla R, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. Respir Med 2009;103:1400– 5.
4. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-Flow Oxygen Therapy in Acute Respiratory Failure. Respir Care. 2010;55:408-13.
5. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JJ. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. Respir Care. 2005;50:604-9.
6. Chidekel A, Zhu Y, Wang J, Mosko JJ, Rodriguez E, et al. The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells. Pulm Med. 2012;2012:380686.
7. Davison M, Watson M, Wockner L, Kinnear F. Paediatric high-flow nasal cannula therapy in children with bronchiolitis: a retrospective safety and efficacy study in a non-tertiary environment. Emerg Med Australas. 2017;29:198–203.
8. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. J Paediatr Child Health. 2014;50:373–378.
9. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. Eur J Pediatr. 2013;172:1649–1656.
10. Segovia B, Velasco D, Jaureguizar Oriol A, Díaz Lobato S. Combination Therapy in Patients with Acute Respiratory Failure: High-Flow Nasal Cannula and Non-Invasive Mechanical Ventilation. Arch. Bronconeumol. 2019 Mar;55(3):166-167.
11. De Jong A, Calvet L, Lemiale V, Demoule A, Mokart D, Darmon M, Jaber S, Azoulay E. The challenge of avoiding intubation in immunocompromised patients with acute respiratory failure. Expert Rev Respir Med. 2018 Oct;12(10):867-880.
12. Seung Wan EUN; Tae Kwon KIM; Jae Cheon JEON; Sang Chan JIN; Woo Ik CHOI Early Predictors of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Failure in the Emergency Room. Keimyung Medical Journal 2018;37(2):66-75
13. Vagas E., Akgül AG. Solunum sistemi fizyolojisi ve çocuklardaki farklar. Toraks Dergisi. 2009.
14. Robert M. Kliegman. Respiratuar Distres and Failure. Ashok P, Sarnaik ,Jeff A.Clark, Ajit A.Sarnaik. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2016; 531-35.

15. Kliegman R., Stanton B., Geme J., Schor N., Behrman R. Nelson Textbook of Pediatrics, nineteenth edition. United States of America, 2011.
16. Arthur C. Guyton. Respiration. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Mississippi: Saunders Elsevier 2011;7:465-507.
17. Kliegman R., Stanton B., Geme J., Schor N., Behrman R. (2016). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition. Elsevier United States of America,
18. Richard A. Harvey. Respiratory Physiology. John Burnard West. Physiology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2011;4:113-33.
19. Edward Ciaccio. Computational study of the respiratory airflow characteristics in normal and obstructed human airways. Sul B, Wallqvist A, Morris M J, Reifman J, Rakesh V. Computers in Biology and Medicine. New York : Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2017; 52: 130-143.
20. Çelik Ertaş N B (2016). Yüksek akımlı nazal kanül ile noninvaziv mekanik ventilasyon yöntemlerinin ekstübasyon ve mekanik ventilasyon desteğinin kesilmesi süreçlerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması. (Tıpta uzmanlık tezi) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
21. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2005; 112: IV1-203.
22. Chan P, Goh A. Respiratory syncytial virus infection in young Malaysian children. Singapore Med J 1999; 40: 336-40.
23. Topeli-İskit A, Kayaalp SO. Oksijen ve Diğer Tedavi Gazları. İçinde: Oğuz Kayaalp(ed). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayıncılık. İstanbul 2012; 13: 641-8.
24. Bellini L. Oxygen therapy and pulmonary oxygen toxicity. Fishman's Manuel of Pulmonary Disease and Disorders. McGraw-Hill Companies 2002; 1049-58.
25. Domicillary humidification improves lung mucocillary clearance in patients with bronchiectasis. Hasani A, Chapman TH, McCool D et al. Chron Respir Dis. 2008;5(2):81-6.
26. Parke R, McGulnes S, Eccleston M. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. Respir Care. 2011 Mar;56(3):265-70
27. Ersoy EO, Topeli A. Solunum Yetmezliğinde Oksijen Uygulama Sistemleri. Yoğun Bakım Derg 2016; 7: 99-105.
28. Tjep BL, Lewis ML. Oxygen conservation and oxygen-conserving devices in chronic lung disease: a review. Chest. 1987 Aug;92(2):263-72.
29. Lamb K, Piper D. Southmedic OxyMask(TM) compared with the Hudson RCI(R) Non-Rebreather Mask(TM): Safety and performance comparison. Can J Respir Ther 2016; 52: 13-5.
30. Geiseler J, Karg O. Devices for oxygen administration in patients with hypoxemia during spontaneous breathing. ERS Buyers' guide 2010; 1: 75-84.
31. Christopher KL. Transtracheal oxygen catheters. Clin Chest Med 2003; 24: 489-510.



32. Pavone M, Verrillo E, Caldarelli V, Ullmann N, Cutrera R. Non-invasive positive pressure ventilation in children. *Early Hum Dev.* 2013 Oct;89 Suppl 3:S25-31.
33. Segovia B, Velasco D, Jaureguizar Oriol A, Díaz Lobato S. Combination Therapy in Patients with Acute Respiratory Failure: High-Flow Nasal Cannula and Non-Invasive Mechanical Ventilation. *Arch. Bronconeumol.* 2019 Mar;55(3):166-167.
34. Armstrong RK, Carlisle HR, Davis PG et al. Distribution of tidal ventilation during volume-targeted ventilation is variable and influenced by age in the preterm lung. *Intensive Care Med.* 2011 May;37(5):839-46.
35. Dikmen Y. (ed). *Mekanik ventilasyon klinik uygulama temelleri.* 2012.
36. Krinsley JS1, Barone JE. The drive to survive: unplanned extubation in the ICU. *Chest.* 2005 Aug;128(2):560-6.
37. Ventilator-associated pneumonias in children (II)--prophylaxis and treatment. Shmilev TI, Yankov IV. *Folia Med (Plovdiv).* 2012 Jan-Mar;54(1):12-8.
38. Gajic O1, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1817-24.
39. Sutherasan Y1, D'Antini D, Pelosi P. Advances in ventilator-associated lung injury: prevention is the target. *Expert Rev Respir Med.* 2014 Apr;8(2):233-48.
40. Kuiper JW1, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1408-15.
41. Chang DW. Principles of mechanical ventilation. In: Chang DW (ed). *Clinical Application of Mechanical Ventilation (4th ed).* New York: Delmar Cengage Learning, 2014.
42. Praveen Khilnani, IAP textbook of pediatric icu protocols third edition, 2019
43. Kallappa C, Hufton M, Millen G, et al. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child* 2014;99:790-1.
44. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics.* 2013 May;131(5):e1482-90.
45. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF et al. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* 2010 Apr;156(4):634-8.
46. Milési C, Baleine J, Matecki S et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1088-94.
47. Hough JL, Shearman AD, Jardine LA et al. Humidified high flow nasal cannulae: current practice in Australasian nurseries, a survey. *J Paediatr Child Health.* 2012 Feb;48(2):106-13.
48. Ojha S, Gridley E, Dorling J et al. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey. *J Paediatr Child Health.* 2012 Feb;48(2):106-13.
49. Metge P, Grimaldi C, Hassid S et al. Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2014 Jul;173(7):953-8.

50. Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K et al. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol*. 2008 Jan;28(1):42-7.
51. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Bogossian F. A case series of paediatric high flow nasal cannula therapy. *Aust Crit Care* 2013;26:189-2.
52. McGinley B, Halbower A, Schwartz AR, et al. Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnea in children. *Pediatrics* 2009;124:179-88.
53. Byerly FL, Haithcock JA, Buchanan IB, et al. Use of high flow nasal cannula on a pediatric burn patient with inhalation injury and post-extubation stridor. *Burns* 2006;32:121-5.
54. Wing R, James C, Maranda LS, et al. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:1117-23.
55. Testa G, Iodice F, Ricci Z, et al. Comparative evaluation of high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in paediatric cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:456-1.
56. Schlapbach LJ, Schaefer J, Brady AM, et al. High-flow nasal cannula (HFNC) support in interhospital transport of critically ill children. *Intensive Care Med* 2014;40:592-9.
57. Beggs S, Wonfg ZH, Kaul S et al. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Issue 1. Art. No:CD009609.
58. Kristina A. Betters, MD; Kiran B. Hebbar, MD, FCCM; Courtney McCracken, PhD; David Heitz, RRT2; Stephanie Sparacino, RRT2; Toni Petrillo, MD, FCCM. A Novel Weaning Protocol for High-Flow Nasal Cannula in the PICU. *Pediatric Critical Care Medicine*. July 2017 • Volume 18 • Number 7
59. Christine Koshell, Amanda Hassinger. Unplanned Extubation: Risk Factors, Adverse Outcomes, And Documentation In Critically Ill Children *Critical Care Medicine* 2018 • Volume 47 • Number 1
60. Candice Ray, Jonathan Pelletier, Rohan Vilms, David Turner. Sameer Kamath. Standardizing Weaning Of Highflow Nasal Cannula In The Pediatric Intensive Care Unit *Critical Care Medicine* 2018 • Volume 47 • Number 1 (Supplement)
61. Anıl Er MD, Aykut Çağlar MD, Fatma Akgül MD, Emel Ulusoy MD, Hale Çitlenbik MD, Durgül Yılmaz MD PhD, Murat Duman MD; Early predictors of unresponsiveness to high-flow nasal cannula therapy in a pediatric emergency department; *Pediatric Pulmonology*. 2018;1-7.
62. Byung Ju Kang, Younsuck Koh, Chae-Man Lim, Jin Won Huh, Seunghee Baek, Myongja Han; Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality; *Intensive Care Medicine*. April 2015, Volume 41, Issue 4, pp 623-632
63. Geoffrey S. Kelly, MS, MD, Harold K. Simon, MD, MBA,Ş and Jesse J. Sturm, MD, MPH High-Flow Nasal Cannula Use in Children With Respiratory Distress in the Emergency Department Predicting the Need for Subsequent Intubation *Pediatric Emergency Care & Volume* 29, Number 8, August 2013

64. Katie R. Nielsen, Rosario Becerra, Gabriela Mallma and José Tantaleán da Fieno Successful Deployment of High Flow Nasal Cannula in a Peruvian Pediatric Intensive Care Unit Using Implementation Science - Lessons Learned. *Frontiers in Pediatrics*, April 2018
65. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2013;172:1649–1656.
66. Gürsoy S. *Pediyatrik Hastalarda Solunumsal Özellikler*. Yüksel M, Kaptanoğlu M. ed. *Pediyatrik Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: Turgut yayıncılık 2004;1:1-14.
67. Fleisher GR et al. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 7th Edition, 2016,
68. Moretti et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*. 2000 Oct; 55(10): 819–825.
69. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011;37:847–852.
70. Özyılmaz et al. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulmonary Medicine* volume 14, Article number: 19 (2014)
71. Pilar et al. High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: An observational cohort study. *Medicina Intensiva* Volume 41, Issue 7, October 2017, Pages 418-424
72. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high humidity nasal cannula therapy\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13: e343–e349.
73. C. Guillot et al. First-line treatment using high-flow nasal cannula for children with severe bronchiolitis: Applicability and risk factors for failure. *Archives de Pédiatrie* 25 (2018) 213–218
74. Long E, Babl FE, Duke T. Is there a role for humidified heated high-flow nasal cannula therapy in paediatric emergency departments? *Emerg Med J*. 2016;33:386–389.
75. Spentzas T, Minarik M, Patters AB, Vinson B, Stidham G. Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula. *J Intensive Care Med*. 2009;24:323–328.
76. Jean-Pierre Frat et al. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Critical Care Med*. 2018 Feb; 46 (2): 208-215.
77. Anıl M, Bıçlıoğlu Y, Göktaş G, Bal A, Berksoy E, ve ark. Bronşiyolitli çocuklarda acil serviste uygulanan ısıtılmış nemlendirilmiş yüksek akışlı nazal oksijen tedavisinin etkinliği. XIII. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, İzmir.2016 Sözlü bildiri no:11. Sayfa:22,23
78. Khemani RG, Patel NR, Bart RD 3rd, Newth CJL. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO<sub>2</sub>/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest*. 2009;135:662–668.
79. Mayordomo-Colunga J, Pons M, López Y, et al. Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> (S/F) ratio. *Intensive Care Med*. 2013;39:1095–1103.

80. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 329-334
81. Hill NS, Ruthazer R. Predicting Outcomes of High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome. An Index that ROX. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1300–1302. doi:10.1164/rccm.201901-0079ED
82. Roca O et al, An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [online ahead of print] 21 Dec 2018; www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201803-0589OC
83. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, Masclans JR. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016 Oct; 35:200-5.
84. Hansen, G. , Hochman, J. , Garner, M. , Dmytrowich, J. and Holt, T. (2019), Pediatric early warning score and deteriorating ward patients on high-flow therapy. *Pediatrics International*, 61: 278-283. doi:10.1111/ped.13787
85. Fulya Kamit Can et al. Predictive factors for the outcome of high flow nasal cannula therapy in a pediatric intensive care unit: Is the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio useful? 2018. *Crit Care*. 2018 Nis; 44: 436-444.
86. Wraight TI et al. High-flow nasal cannula use in a paediatric intensive care unit over 3 years. *Crit Care Resusc*. 2015 Sep;17(3):197-201.
87. Riese J, Fierce J, Riese A, Alverson BK. Effect of a Hospital-wide High-Flow Nasal Cannula Protocol on Clinical Outcomes and Resource Utilization of Bronchiolitis Patients Admitted to the PICU. *Hosp Pediatr*. 2015;5:613–8.
88. Sivieri EM, Gerdes JS, Abbasi S. Effect of HFNC flow rate, cannula size, and nares diameter on generated airway pressures: an in vitro study. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:506–14.
89. Locke RG, Wolfson MR, Shaffer TH, Rubenstein D, Greenspan JS. Inadvertent administration of positive end-expiratory pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics*. 1993;91:135–138.
90. Brink F, Duke T, Evans J. High-flow nasal prong oxygen therapy or nasopharyngeal continuous positive airway pressure for children with moderate-to-severe respiratory distress? *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:e326–31.
91. Ingvild Bruun Mikalsen, Peter Davis and Knut Øymar. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2016) 24:93
92. ChistiMJ, SalamMA, Smith JH, Ahmed T, PietroniMA, Shahunja KM, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386:1057–65.

93. Metge P, Grimaldi C, Hassid S, Thomachot L, Loundou A, Martin C, et al. Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit. Eur J Pediatr. 2014;173:953–8.
94. Jung MA, Sunenshine RH, Noble-Wang J, Coffin SE, St John K, Lewis FM, et al. A national outbreak of Ralstonia mannitolilytica associated with use of a contaminated oxygen-delivery device among pediatric patients. Pediatrics. 2007;119:1061–8.
95. Rauf Kk, Abdul & Sachdev, Anil. (2019). High-flow Nasal Cannula in Children: A Concise Review and Update.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Derşan Onur

Doğum yeri ve tarihi: Akhisar 20/03/1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: dersan.onur@saglik.gov.tr

dersan.phx@hotmail.com +90 (534) 928 14 88

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

2016-2020 S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi E.A.H.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan eğitimi

2008-2015 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008 T.C. Ziraat Bankası Balıkesir Fen Lisesi

2002-2004 Akhisar Misak-1 Milli Ali Şefik İlköğretim Okulu

1997-2002 Beyoba İhsan Ünlü İlköğretim Okulu

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıp Doktoru 2015

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan Hekimi 2016

### IV- Mesleki Deneyimi

2015-2016 Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pratisyen hekim

2016-2020 S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi E.A.H. ,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan Hekimi

#### **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

#### **VI- Bilimsel İlgi Alanları**

- Çocuk Acil ve Yoğun Bakım
- Pediatrik solunum sıkıntısı ve yönetimi
- Septik şok yönetimi

Yayımları:

**E1. Derşan Onur, İlknur Çağlar, Mine Düzgöl, Ahu Kara, Ayşen Usluer, Nuri Bayram, İlker Devrim. Damar İçi Asiklovir Uygulaması Sırasında Ekstravazasyonu Bağlı Gelişen Doku Nekrozu. 10. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 5- 9 Nisan 2017, Antalya (P)**

#### **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

#### **VIII- Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

## 9. EKLER

### EK 1. TRIPOD (TRANSPARENT REPORTING OF A MULTIVARIABLE PREDICTION MODEL FOR INDIVIDUAL PROGNOSIS OR DIAGNOSIS) KILAVUZU KONTROL LİSTESİ

#### TRIPOD Checklist: Prediction Model Development \*



Section/Topic	Item	Checklist Item	Page
<b>Title and abstract</b>			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	Outer cover
Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	vii - x
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	1
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	2
<b>Methods</b>			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	20
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	20
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	20
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	20
	5c	Give details of treatments received, if relevant.	21
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	21
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	-
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	21
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	-
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	21
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	21

Statistical analysis methods	10a	Describe how predictors were handled in the analyses.	21
	10b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	21
	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	21
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	21
<b>Results</b>			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	22
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	23, 25
Model development	14a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	24-34
	14b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	24-34
Model specification	15a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	33
	15b	Explain how to use the prediction model.	33
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	34-39
<b>Discussion</b>			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	40
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, and results from similar studies, and other relevant evidence.	40-52
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	52
<b>Other information</b>			
Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	-
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	22

\* Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1): W1-W73. Record last updated on May, 2019.