

# Prematüre Apnesinde Kafein Tedavisi: Geleneksel Derleme

## Caffeine Therapy in Apnea of Prematurity: Traditional Review

Özmerit Muhammet Ali ÖZDEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji BD, Denizli, Türkiye

Bu çalışma, Türk Neonatoloji Derneği "Prematüre Bebek Yönetimi; Deneyim ve Kanıta Dayalı Güncel Yaklaşımlar" Sempozyumu'nda (26-29 Mayıs 2022, Antalya) sözlü olarak sunulmuştur.

**ÖZET** Prematüre apnesi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, solunumun 15-20 sn'den daha fazla durması ya da daha kısa süreli solunum kesintisine oksijen saturasyon düşüklüğü ve/veya bradikardinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Gebelik haftası 28'in altında doğan bebeklerin hemen tümünde apne görülürken, gebelik haftası büyüdükçe apne sıklığı azalmaktadır. Prematüre doğumun getirdiği nörolojik immatürite ile birlikte apne nedeniyle araya giren hipoksemi ve bradikardi atakları, bu bebeklerde nörolojik hasarlanma riskini artırmakta ve uzun dönemde; serebral palsi, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, bilişsel ve davranışsal bozukluklar, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi gibi önemli morbiditelere neden olabilmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerde apne tanısı ve tedavisi önem arz etmekte, apnenin farmakolojik tedavisinde de ilk tercih olarak bir metilksantin türevi olan kafein yer almaktadır. Kafein, yapısal olarak adenoze benzemektedir ve etkisi doza bağımlı olarak başlıca adenosin reseptörleri üzerinden olmaktadır. Kafein, prematüre apnesinde adenosin ile baskılanmış medüller solunum merkezi inhibisyonunu ortadan kaldırmakta, gama aminobütirik asit salınımını önleyerek sinirsel uyarılmayı artırmakta, santral sinir sisteminin kan karbondioksit düzeylerine hassasiyeti artırmakta, böylece apneli bebeklerde solunumu uyarmakta ve devamlılığını sağlamaktadır. Bu derlemede, prematüre bebeklerde apne tedavisinde ilk tercih olan kafeinin etkisi, kimlere, ne zaman, hangi dozda ve ne kadar süre kullanmamız gerektiğiyle ilgili bilgiler, son literatür bilgileri ışığında verilmeye çalışılmıştır.

**ABSTRACT** Apnea of prematurity is a frequently encountered condition in premature infants in the neonatal-intensive-care-units and is defined as respiratory arrest for more than 15-20 seconds or short-term respiratory interruption accompanied by low oxygen-saturation and/or bradycardia. While apnea is observed in almost all babies born below 28 weeks of gestation, the frequency of apnea decreases as the gestational week gets older. Hypoxemia and bradycardia attacks intervening due to apnea together with the neurological immaturity caused by premature-birth increase the risk of neurological damage in these babies and in the long term; it can cause significant morbidities such as cerebral palsy, developmental coordination disorder, cognitive and behavioral disorders, bronchopulmonary dysplasia, and retinopathy of prematurity. For this reason, the diagnosis and treatment of apnea in premature infants is important, and caffeine, a methylxanthine derivative, is the first choice in the pharmacological treatment of apnea. Caffeine is structurally similar to adenosine and its effect is dose-dependent mainly on adenosine receptors. Caffeine eliminates the inhibition of the medullary-respiratory-center suppressed by adenosine in apnea of prematurity, increases neural excitation by preventing gamma-aminobutyric acid release, increases the sensitivity of the central nervous system to blood carbon-dioxide levels, thus it stimulates and maintains respiration in infants with apnea. In this review, the effect of caffeine, which is the first choice in the treatment of apnea in premature infants, information about who, when, in which dose, and for how long we should use it, has been tried to be given in the light of the recent literature data.

**Anahtar Kelimeler:** Kafein; prematüre bebek; apne

**Keywords:** Caffeine; premature infant; apnea

Prematüre apnesi, yenidoğan ünitelerinde prematüre bebeklerde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, solunumun 15-20 sn'den daha fazla durması veya daha kısa süreli solunum kesintisine oksijen saturasyon düşüklüğü ( $\leq 85$ ) veya bradikardinin ( $< 100$  atım/dk) eşlik etmesi olarak tanımlanır.<sup>1-4</sup> Gebelik haftası 28'in altında doğan bebeklerin hemen

hemen tümünde apne görülürken, gebelik haftası büyüdükçe apne sıklığı azalmaktadır.<sup>1</sup> Prematüre doğumun getirdiği nörolojik immatürite ile birlikte apne nedeniyle araya giren hipoksemi ve bradikardi atakları bu bebeklerde nörolojik hasarlanma riskini artırmakta ve uzun dönemde serebral palsi (SP), gelişimsel koordinasyon bozukluğu, bilişsel ve davranışsal

**Correspondence:** Özmerit Muhammet Ali ÖZDEMİR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji BD, Denizli, Türkiye

**E-mail:** drozmerit@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 05 Jul 2022

**Received in revised form:** 08 Sep 2022

**Accepted:** 15 Sep 2022

**Available online:** 21 Sep 2022

2146-8990 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



nışsal bozukluklar, bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi önemli morbiditelere neden olabilmektedir.<sup>1,5-7</sup> Bu nedenle prematüre bebeklerde apne tanısı ve tedavisi önem arz etmekte, apnenin farmakolojik tedavisinde de ilk tercih olarak bir metilksantin türevi olan kafein yer almaktadır.<sup>1,4,5</sup> Bu derlemede, prematüre apnesinin farmakolojik tedavisinde ilk tercih olan kafeinin etkisi, kimlere, ne zaman, hangi dozda ve ne kadar süre kullanmamız gerektiğiyle ilgili son literatür bilgileri ışığında güncel uygulamalar aktarılmaya çalışılmıştır.

## KAFEİN

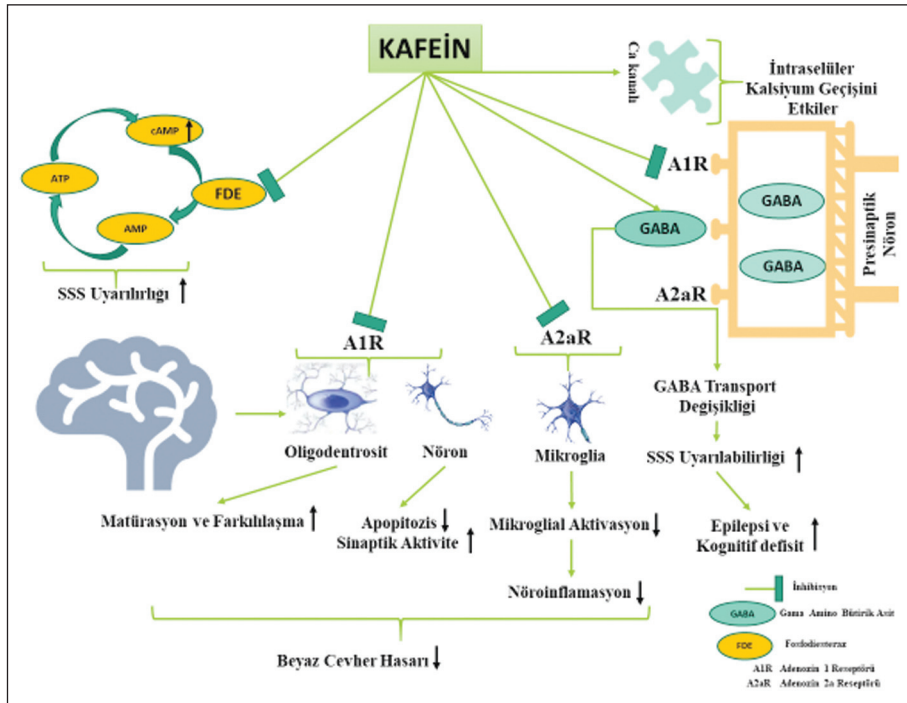
Bir metilksantin türevidir, hidrofilik özelliği nedeniyle dokuda birikmeksizin tüm vücut sıvılarına kolayca yayılabilmekte, ayrıca oldukça yüksek lipofilik özelliği nedeniyle de tüm biyolojik membranları, kan-beyin bariyeri de dâhil olmak üzere kolayca geçebilmektedir. Oral alım sonrası gastrointestinal sistemden tümüyle (~%99) emilerek 30 dk-2 saat içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Yarı ömrü yenidoğanlarda enzim ve renal ekskresyon immatüritesine bağlı olarak uzun olup (40-230 saat aralığında, ortalama 100 saat), erişkin düzeylerine doğum sonrası 5-6 ay civarında gelmektedir. Başlıca karaciğerde mikrozomal bir enzim olan sitokrom P450 2A1 (CYP2A1) enziminin (>%90) demetilasyon yoluyla metabolize olmaktadır. Erişkinlerde başlıca demetilasyon yolağı *paraxanthine* yolağı iken yenidoğanlarda başlıca demetilasyon yolağı *theophylline* yolağıdır. Ancak yenidoğanlarda metabolizmadan sorumlu enzim immatür olup, postnatal 1-3 ay civarında erişkin düzeylerinin ancak %10-30'una ulaşır, dolayısıyla yenidoğan döneminde ve prematürelerde %85 oranında kafein idrarla değişmeden atılmaktadır. Ayrıca kızlarda demetilasyon oranının erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>8-10</sup>

## KAFEİN ETKİ MEKANİZMASI

Kafein, yapısal olarak adenezine benzemekte ve etkisi doza bağımlı olarak başlıca adenezin reseptörleri üzerinden olmaktadır. Dört adet adenezin reseptörü (A1, A2a, A2b ve A3) bulunmaktadır, özellikle A1 reseptörleri hipokampus ve neokortekste ve A2a reseptörleri striatumda olmak üzere beyinde daha yaygın bulunmaktadır. Kafein, düşük veya normal

dozlarda A1, A2a ve A2b reseptörleri üzerinden antagonistik etki gösterirken, doz arttıkça etkinliği ve etki mekanizması farklılık gösterebilmektedir (Şekil 1). A1 reseptör blokajıyla oligodentrosit matürasyonu ve diferansiyasyonu, nöronal sinaptik aktivite artmakta, apoptoz azalmaktadır. Adenezin 2a reseptör blokajıyla mikroglyal aktivasyon azalmakta, böylece nöroinflamasyon baskılanmakta ve sonuç itibarıyla beyaz cevher hasarlanma riskinin belirgin olarak gerilediği, yani kafeinin nöroprotektif olduğu bildirilmektedir. Kafeinin serum konsantrasyonu 20 kat arttığında fosfodiesteraz inhibisyonu gelişmekte, buna bağlı olarak artan siklik adenezin monofosfat aracılığıyla santral sinir sisteminin uyarılması artmakta, ancak bu etkinin standart doz kafein uygulamasında beklenilmediği bildirilmektedir. Kafein serum konsantrasyonu 40 kat arttığında, gama aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörü ile etkileşime girmektedir. GABA transport değişikliği sonucu nöronal sistemde uyarılabilirlik artmakta ve bu durumun epileptik aktivitede bir artış ve kognitif defisit ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Kafeinin serum konsantrasyonu toksik düzeylerde (100 kat) artarsa kalsiyum kanallarına bağlanarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe edeceği, böylece nörotransmisyonu da önleyebileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak, deneysel çalışmalarda, hipoksik-iskemik serebral hasarlanmalarda kafeinin sinir hücresi apoptozu ve nöronal nekrozu azaltarak koruyucu olduğu, yüksek dozlarda prefrontal korteks volümünü artırabileceği, nöronal yaşamı uzatabileceği, *hypoxia-inducible factor-1* alfa inhibisyonu ile hipoksik hasarlanmada koruyucu rol alabileceği bildirilmektedir. Tüm bu olumlu etkileri yanında, apne tedavisi gören ve kafein alan prematüre bebeklerde adenezin reseptörüyle ilişkili davranışsal disfonksiyon gelişimi görülebileceği, ancak tüm bu etkilerin alınan kafeinin dozu, maruziyet süresi ve kafein başlanıldığı dönemde bebeğin nörogelişimsel matürasyonu ile oldukça yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>8,11</sup>

Kafein, prematüre apnesinde adenezin ile baskılanmış medüller solunum merkezi inhibisyonunu ortadan kaldırmakta, GABA salınımını önleyerek sinirsel uyarılmayı artırmakta, santral sinir sisteminin kan karbondioksit düzeylerine hassasiyeti artırmakta, böylece apneli bebeklerde solunumu uyar-



ŞEKİL 1: Kafeinin etki mekanizması (11 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır).

ATP: Adenozin trifosfat; cAMP: Siklik adenozin monofosfat; AMP: Adenozin monofosfat; FDE: Fosfodiesteraz; SSS: Santral sinir sistemi; GABA: Gama aminobütirik asit-A.

makta ve devamlılığını sağlamaktadır. Ayrıca diyafragma kasılmasını düzenlemekte, solunum kası işlevini artırmakta, bu da akciğerin tidal volümünü ve dakika ventilasyonunu artırmaktadır.<sup>1,5,11,12</sup>

## KAFEİN ÇALIŞMALARI

Prematüre apnesinin farmakolojik tedavisinde bir metilksantin türevi olan kafein ilk kez 1977 yılında Aranda ve ark. tarafından 18 prematüre bebekte [ortalama doğum ağırlığı 1.065 g ve gebelik haftası (GH) 27,5 hafta] 20 mg/kg intravenöz (IV) yükleme sonrası 2-3. günde 5-10 mg/kg/gün 1 veya 2 dozda oral yolla kullanılmış ve prematüre bebeklerde apne sıklığını belirgin olarak azalttığı rapor edilmiştir.<sup>13</sup> Daha sonra pek çok çalışma yapılmakla birlikte, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, <1.500 g) bebeklerde çok merkezli, randomize plasebo kontrollü ilk çalışma Schmidt ve ark. tarafından 2006 yılında; “Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP)” çalışması olarak yayımlanmıştır.<sup>14</sup> Bu çalışmada kafein, 20 mg/kg yükleme ve 24 saat sonra 5-10 mg/kg/gün idame olacak şekilde 1.006 bebeğe postnatal ilk 10

gün içinde (medyan 3, 2-5 gün) uygulanırken, plasebo (n=1.000) grubuna ise aynı volümde serum fizyolojik uygulanarak kısa dönemde [taburculuk ve/veya 36 postmenstrüel yaş (PMY)] kıyaslandığında; kafeinin pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) ihtiyacını 1 hafta kısalttığı, BPD riskini ve tedavi gerektiren patent duktus arteriyozus (PDA) riskini belirgin olarak azalttığı, ancak mortalite, nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) bakımından anlamlı bir farklılığın olmadığı, ROP daha az görülse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir.<sup>14</sup> CAP çalışması bir dönüm noktası olmuş ve bu çalışmadan sonra ÇDDA’lı bebeklerde kafein kullanımı belirgin olarak artmıştır.<sup>15</sup> CAP çalışmasına alınan bebekler, düzeltilmiş yaşı 18-21 aylıkken nöro-gelişimsel ve büyüme bakımından değerlendirildiğinde; kafein (n=937) alanlarda plasebo (n=932) grubuna göre SP sıklığının, kognitif gecikme riskinin belirgin azaldığı ve ciddi ROP sıklığının da daha az görüldüğü; ancak mortalite oranı, ciddi işitme kaybı, bilateral körlük ve büyüme bakımından anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.<sup>16</sup> Bu olgular, 5 yaşında nöro-gelişimsel olarak

tekrar değerlendirildiğinde; mortalite oranı, ciddi işitme kaybı, bilateral körlük, motor bozukluk, davranışsal problemler ve kognitif gecikme bakımında anlamlı bir farklılığın olmadığı, ancak gross motor fonksiyon kaybının kafein (n=432) alanlarda plasebo (n=438) grubuna göre anlamlı oranda daha az görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>17</sup> CAP çalışmasına alınan bebekler, 11 yaşında nöro-gelişimsel olarak bir kez daha değerlendirildiğinde; genel olarak nöro-davranışsal sonuçların kafein (n=432) ve plasebo (n=438) grubunda benzer olduğu, ancak kafein alanlarda görsel algı ve motor koordinasyonun daha iyi olduğu, ayrıca kafein alanlarda zekâ, dikkat ve davranışsal olarak anlamlı bir yan etkinin görülmeyeceği, dolayısıyla kafeinin uzun dönemde de güvenilir bir ilaç olduğu vurgulanmıştır.<sup>18</sup> Kafein, diğer metilksantinler ile (teofilin, doksapram gibi) kıyaslandığında; veriler kısıtlı ve düşük kalitede olsa da apne tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduğu, ancak taşikardi ve beslenme intoleransı gibi yan etkilerin kafein grubunda daha az görüldüğü bildirilmekle birlikte; optimal doz, farklı tedavi rejimleri ve güvenilirlik bakımından ek randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.<sup>19,20</sup>

Kafein, terapötik indeksinin daha iyi, yarı ömrünün daha uzun, günde tek doz kullanılma avantajı ve daha az ilaç düzeyi kontrolü gerektirmesi gibi nedenlerle prematüre apnesi farmakolojik tedavisinde ilk tercih hâline gelmiştir.<sup>5,15</sup>

## KAFEİNİ KİMLERE, NE ZAMAN, HANGİ DOZDA, NE KADAR SÜRE KULLANMALIYIZ?

Kafeinle ilgili yapılan ilk çok merkezli RKÇ'ye baktığımızda; ÇDDA'lı (500-1.250 g, 26-29 GH) bebeklerde postnatal ilk 10 günde (medyan 3, 2-5 gün) 20 mg/kg yükleme ve 24 saat sonra 5 mg/kg/gün idame, eğer apne persiste ediyorsa idame dozunun maksimum 10 mg/kg/güne çıkıldığı ve PMY 33-36 hafta arasında (ortalama 34 hafta) kafeinin kesildiği görülmektedir.<sup>14</sup> Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2016 yılı rehberinde, kafeinin optimal başlama zamanı için herhangi bir öneride bulunulmazken, 28 GH'den büyük ve apne saptanan prematüre bebeklerde kafeinin başlanması gerektiği kanıt düzeyi

2A olarak belirtilmekte, doz olarak ise 20 mg/kg yükleme, 24 saat sonra 5-10 mg/kg/g tek doz idame olacak şekilde (kanıt düzeyi IA) kullanımı önerilmektedir. APA, kafein alan bebekler PMY 33-34 haftaya ulaştığında veya 5-7 gün müdahale gerektirmeyen apne/bradikardisiz dönem geçirmişse hangisi önce olursa kafeinin kesilebileceğini, kan ilaç düzeyi kontrolünün ise gerekmediğini belirtmektedir.<sup>5</sup> Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 güncellemesinde; 1.250 g altı prematüre bebeklere mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmak üzere kafein sitratın 20 mg/kg yükleme ve 5-10 mg/kg/gün idame olacak şekilde rutin olarak kullanılmasının önerildiği, Türk Neonatoloji Derneği Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018 güncellemesinde ise kafein kesildikten sonra 5-8 gün süresince apne ve bradikardi saptanmayan bebeklerin eve taburcu edilebileceği bildirilmektedir.<sup>21,22</sup> Respiratuvar distres sendromu tedavisiyle ilgili 2019 yılı Avrupa Konsensüs Rehberi önerisinde ise mekanik ventilasyondan ayırmayı kolaylaştırmak için kafeinin kullanılabilirliği (kanıt düzeyi IA), noninvaziv solunum desteği alan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı yüksek olan bebeklerde erken (üniteye kabülden sonra en kısa sürede) dönemde kullanımının düşünülmesi gerektiği (kanıt düzeyi C1) bildirilmekte ve doz olarak 20 mg/kg yükleme, 24 saat sonra 5-10 mg/kg/gün tek doz idame olacak şekilde kullanımı önerilmektedir. Hatta yüksek doz idame kafeinin (20 mg/kg/gün) daha etkin olabileceği, ancak yüksek dozlarda serebellar hemoraji, hipertonsite ve nöbet görülme sıklığında artış görülebileceği, bu nedenle RKÇ'lerle bu durumların test edilmesi gerektiği bildirilmekte, kafein kan ilaç düzeyi kontrolü ise önerilmemektedir.<sup>23</sup> Son olarak İngilizlerin bu konuda yayımladıkları Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü kriterlerine göre 30 GH ve altı bebeklere rutin olarak en kısa sürede (mümkünse postnatal ilk 3 günde) kafeinin başlanması (kanıt düzeyi 2A), apnesi olan her prematüre bebekte kafeinin düşünülmesi, doz olarak 20 mg/kg yükleme, 24 saat sonra 5 mg/kg/gün tek doz idame olacak şekilde kafein kullanılması (kanıt düzeyi IA) önerilmektedir. Eğer apne persiste ediyor ise kafein idame dozunun tedrici olarak 20 mg/kg/gün'e kadar çıkılabileceği (kanıt düzeyi 2B), ancak 20



mg/kg/gün'ü üstündeki dozlarda kan kafein düzeyi takibinin yapılması gerektiği belirtilmekte, klinik olarak stabil bebeklerde düzeltilmiş yaş 33-35 haftaya ulaşmış ise kafeinin kesilebileceği rapor edilmektedir.<sup>15,24</sup>

### KAFEİNİ NE ZAMAN KESMELİYİZ?

Bu konuda tam bir fikir birliği olmasa da kafeinin kesilme zamanıyla ilgili en geniş kapsamlı çalışma, Amerika Birleşik Devleti'nden (ABD) 2020 yılında bildirilmiştir. Bu kohort çalışma, 2001-2016 yılları arasında 304 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katılımıyla 35 gebelik haftası altında (<1.500 g) 81.110 bebeği kapsamaktadır. Kafein kesilme zamanının 32-37 PMY arasında değiştiği, ancak yoğunluğun postmenstrüel 33-34 haftada olduğu bildirilmektedir.<sup>25</sup> Yakın tarihli bir derlemede de aşırı prematüre bebeklerde kafeinin postmenstrüel 34 haftaya kadar kullanılabilirliği, ancak daha immatür ve BPD'li olan bebeklerde sürenin 2-3 hafta kadar uzatılabileceği, kafein tedavisi kesildikten sonra ise 5-7 gün daha bu bebeklerin apne/bradikardi bakımından monitörize edilmesi gerektiği rapor edilmektedir.<sup>26</sup> Gebelik haftası 26-32 arasında olan, standart kafein tedavisi (yükleme 20 mg/kg, idame 5 mg/kg/gün) uygulanan ve apnesiz 7 gün sonra kafeini kesilen bir grup ile (n=60) 34 GH'ye kadar kafein alıp apnesiz 7 gün sonra kafeini kesilen diğer grubun (n=60) karşılaştırıldığı Hindistan'dan bildirilen randomize kontrollü bir çalışmada; 2 grup arasında apne tekrarı ve yan etki bakımından bir farklılık yokken, 7 gün apnesiz dönem sonrası kafein kesilenlerde beklenildiği üzere kafein kullanım süresi ve kesilme zamanı daha kısa olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, 26-29 GH ile 30-32 GH'yi içeren subgroup analizi yapıldığında; 29 gebelik haftası ve altında doğanlarda apne %74 sonlanırken, 30-32 GH'de apne %96 sonlanmakta, yani daha düşük gebelik haftasında doğanlarda apne tekrarının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.<sup>27</sup> Chung ve ark.nın 2010-2017 yılları arasında ≤1.500 g prematüre bebeklerde (n=686) yaptıkları bir başka çalışmada; 30 GH ve altında doğanlara rutin, 30 GH üstünde doğanlara ise semptomatik olanlara standart kafein tedavisi (20 mg/kg yüklem ve 5-10 mg/kg/gün idame) uygulanmıştır.<sup>28</sup> Düzeltilmiş yaş 34 haftaya ulaştığında; apnesi olmayan veya 3-4 gün

apne ile ilişkili semptomu saptanmayanlarda kafein kesilmiş, bu bebeklerden 280'i kafein kesildikten sonra kan kafein düzeyleri ile izleme alınmıştır. Kafein tedavisi alanlarda kafein kesildikten sonraki 5-7. günlerde olguların %41'inde, 8-10. günlerinde ise olguların yaklaşık %18'inde kafeinin hâlâ terapötik düzeylerde kaldığı görülmüş, dolayısıyla kafein kesildikten sonra bu bebeklerin en az 5 gün ve daha fazla süreyle apne için monitörize edilmesi veya taburculuk öncesi kan ilaç düzeylerinin kontrolü gerektiği bildirilmiştir.<sup>28</sup>

### EVE KAFEİN İLE TABURCU EDEBİLİR MİYİZ?

ABD'den bu konuyla ilgili 2013-2017 yılları arasında 30 GH'den önce doğan 297 kafein (yüklem 20 mg/kg, idame 6-10 mg/kg/gün) alan prematüre bebeği kapsayan bir çalışma yayımlanmıştır.<sup>29</sup> Bu çalışmaya alınan bebeklerin bir grubu (n=210); düzeltilmiş yaş 34-35 haftaya gelmiş, 5 gün apnesiz ve PPV ihtiyacı olmayan, hastanede kafein tedavisi kesilip 7 gün apne için monitörize edildikten sonra sorunu yoksa eve kafeinsiz gönderilenler ile bir diğer grubu (n=87); taburculuk kriterlerini sağlayan ancak, apne veya bradikardisi devam eden ve eve kafein tedavisi (10 mg/kg/gün) ile gönderilenler oluşturmuştur. Bu iki grup karşılaştırıldığında; tüm bebeklerin %29'unun evde kafein tedavisiyle izlendiği (%91'i apne monitörizasyonlu), evde kafein ile izlenen bebeklerin daha düşük doğum ağırlıklı ve gebelik haftasına sahip olduğu, taburculukta daha fazla oksijen ihtiyacı gösterdiği ve BPD sıklığının daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Evde kafeinle izlenen bebeklerde kafein kesilme günü ortalama 31 gün (28-42 gün), düzeltilmiş yaş ortalama 43±4 hafta, 2 grup arasında taburculuğa kadar geçen süreçte NEK, ROP, İVK, büyüme (baş çevresi ve tartı alımı) bakımından anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Bu çalışmanın esas önemli sonucu ise taburculuk sonrası ilk yıl içinde, 2 grup arasında yeniden hastaneye yatış, acil servis başvurusu, mortalite ve büyüme ve gelişim (gross motor-sosyal iletişim) bakımından bir farklılığın olmadığını bildirilmesidir. Bu çalışmayla evde kafein kullanımının oldukça ekonomik olduğu (her 30 gün için kişi başına evde kafein tedavisi; 50 \$ ve monitörizasyon için 1.376 \$ iken, yenidoğan yoğun bakım ünitesi tutarı 77.500 \$) saptanmış ve

evde kafein tedavisinin güvenilir ve uygulanabilir olduğu rapor edilmiştir.<sup>29</sup> Bununla birlikte, evde kafein kullanımının güvenilirliğini destekleyecek ek ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikârdır. Bu konuda; taburculuk sonrası 28 günde evde kafein kullanan (10 mg/kg/doz idame) ve plasebo grubunun oluşturulduğu, 29-33 gebelik haftasını kapsayan 800 prematüre bebeği içeren ve devam etmekte olan RKÇ sonuçlarının daha iyi cevap verebileceği düşünülmektedir (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03340727).

## KAFEİNİN OPTİMAL DOZU NE OLMALI?

Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında; solunumu uyarmak için kafein en alt serum limitinin 2 mg/L olduğu ve 20 mg/L'ye kadar kafein etkinliğinin plato çizdiği, yani solunumu uyarmak için kafeinin terapötik aralığının 2-20 mg/L olduğu, dolayısıyla standart doz kafein kullanımının apne tedavisi için uygun olduğu, standart doz aşımında plazma kafein düzeyi kontrolünün gerekebileceği, kafein serum dü-

zeyi >50 mg/L ise ciddi toksik etkilerin görülebileceği belirtilmektedir.<sup>9,30</sup> Prematüre apnesinde kafein sitrat tedavisi 20 mg/kg yükleme (IV en az 30 dk) ve 24 saat sonra 5 mg/kg/gün idame (IV en az 10 dk veya oral) olacak şekilde kullanımı, hem ABD Gıda ve İlaç Dairesi (2020) hem de Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır.<sup>30-32</sup> Ancak bazen standart kafein tedavisi altında [konsantrasyonu terapötik aralıkta (5-20 mg/L)] olsa dahi apne persiste edebilmekte, böyle bebeklerde ise kafein serum konsantrasyonunun daha yüksek (>15 mg/L) tutulmasının daha uygun olabileceği, bunun için ise daha yüksek dozda kafein kullanılması gerektiği belirtilmektedir.<sup>32</sup>

“Yüksek doz kafein daha mı etkili?” Bu sorunun cevabı için şu ana kadar yapılmış RKÇ’leri içeren 4 metaanaliz sonucu **Tablo 1**’de özetlenmiştir.<sup>33-36</sup> Buna göre yüksek doz kafeinin kısa dönemde apne ve BPD sıklığını azalttığı, ekstübasyon başarısını artırarak mekanik ventilasyonda kalma süresini kısalttığı, bu nedenle belirgin solunumsal faydalarının olduğu bildirilmekle birlikte, uzun dönem sonuçlarının yeter-

**TABLO 1:** Yüksek doz kafeinle ilgili metaanaliz sonuçları.

Pakvasa et al. <sup>33</sup> 2018	Vliegenthart et al. <sup>34</sup> 2018	Brattström et al. <sup>35</sup> 2019	Chen et al. <sup>36</sup> 2018
3 RKÇ	6 RKÇ	6 RKÇ	13 RKÇ
<32 GH, n=432	<32 GH, n=620	≤32 GH, n=816	<32 GH, n=1515
Yüksek doz kafein	Yüksek doz kafein	Yüksek doz kafein	Farklı yükleme dozlarıyla
YD: 40-80 mg/kg	YD: 10-80 mg/kg	YD: >20 mg/kg	10-20 mg/kg/gün ve
İD: 20 mg/kg/gün	İD: 5-30 mg/kg/gün	İD: >10 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün
Standart doz kafein	Düşük doz kafein	Düşük doz kafein	idame dozlarıyla
YD: 20 mg/kg	YD: 10-30 mg/kg	YD: ≤20 mg/kg	karşılaştırılıyor
İD: 5-10 mg/kg/gün	İD: 2,5-10 mg/kg/gün	İD: ≤10 mg/kg/gün	
Sonuç	Sonuç	Sonuç	Sonuç
Apne ve BDP riskinde belirgin azalma ve ekstübasyon başarısında belirgin artma saptanırken; NEK, RPO, İVK, PLV ve hastanede kalış süresi bakımından farklılık yok	Apne ve BPD riskinde belirgin azalma saptanırken; NEK, ROP, İVK, MV ihtiyacı nörogelişimsel farklılık yok	Apne, BPD ve MV kalış süresinde belirgin azalma saptanırken; Mortalite ve İVK (≥stage 3) farklılık yok	Apne ve BPD sıklığında belirgin azalma, MV syırlmada belirgin artış saptanırken; NEK, ROP, İVK PVL ve mortalitede farklılık yok
Yan etki bakımından taşikardi ve bir çalışmada serebellar kanama sıklığında artma saptanıyor	Yan etki bakımından taşikardi ve bir çalışmada serebellar kanama sıklığında artma saptanıyor	Yan etki bakımından taşikardi ve çalışmada serebellar kanama sıklığında artma saptanıyor	Yan etki bakımından taşikardi sıklığında artış dışında anlamlı farklılık yok
Düşük kalitede çalışma olup, ek çalışmalara ihtiyaç var	Düşük kalitede çalışma olup, ek çalışmalara ihtiyaç var	Düşük kalitede çalışma ve örneklem azlığı nedeniyle ek çalışmalara ihtiyaç var	Düşük kalitede çalışma olup, ek çalışmalara ihtiyaç var

RKÇ; Randomize kontrollü çalışma, GH; gebelik haftası, YD; yüksek doz, İD; idame doz, BPD; bronkopulmoner displazi, MV; mekanik ventilasyon, NEK; nekrotizan enterokolit, RPO; prematüre retinopatisi, İVK; intraventriküler kanama, PVL; periventriküler lökamalazi.

sizliği, taşikardi ve serebellar kanama sıklığında artış gibi yan etkiler ve çalışmalardaki düşük kalite ve güvenilirlik sorunu nedeniyle daha iyi kalitede RKÇ'lere ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Son zamanlarda postnatal erken dönemde (<3 gün) kafein kullanımının geç kafein (≥3 gün) kullanımına göre daha faydalı olduğuna dair yayınlar çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili şu ana kadar yapılmış metaanaliz sonuçları değerlendirildiğinde; kısa dönemde BPD ve PDA'yı azalttığı, ancak diğer morbiditelerle ilgili çelişkili verilerin olduğu görülmektedir (Tablo 2). Ayrıca metaanalize alınan çalışmaların düşük kalitede olması, uzun dönem sonuçlarının bulunmaması gibi nedenlerle iyi kalitede ve uzun dönem sonuçları da içeren RKÇ'lere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.<sup>33,37-39</sup>

## PROFİLAKTİK KAFEİN KULLANALIM MI?

Bu konuda metilksantinlerin prematüre bebeklerde apneyi önlemeye dair ilk *Cochrane* derlemesi 2010 yılında olup, 104 bebeği ve kısa dönem sonuçları içeren bu çalışmada; apne riski olan prematürelere pro-

filaktik kafein kullanımının desteklenmediği rapor edilmiştir.<sup>40</sup> Ancak 172 bebeği içeren 6 çalışmanın alındığı aynı yıl yayımlanan başka bir *Cochrane* derlemesinde ise profilaktik metilksantin kullanımının prematüre bebeklerde, ilk hafta içinde ekstübasyon başarısını artırdığı bildirilmiştir.<sup>41</sup> Kanada Yenidoğan Çalışma grubunun 31 GH altında doğan ve 5.101 prematüre bebeği içeren 2015 yılı yayınlarında; yaşamın ilk 2 gününde (erken, profilaktik) ve 3 gün ve sonrası (geç) baz kafein (yükleme dozu 10 mg/kg, idame dozu 2,5-5 mg/kg/gün) uygulanan bebekleri karşılaştırdıkları retrospektif kohort çalışmada; çok küçük prematüre bebeklerde profilaktik kafein kullanımının ölüm veya BPD ve PDA oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir.<sup>42</sup> Kua ve Lee'nin 2017 yılında Malezya'dan bildirdikleri metaanalizde ise ≤32 GH bebeklerde erken kafeinin kullanımının erken ekstübasyon şansını artırdığı ve mekanik ventilasyonda kalış süresini kısalttığı belirtilmiştir.<sup>38</sup> Jain ve ark.nın ABD'den bildirdikleri çalışmada; 23-30 GH, 110 prematüre bebeğe yaşamın ilk 5 gününde mekanik ventilasyona ihtiyacı olanlara standart doz kafein uygulamasıyla aynı volümde SF uygulanan plasebo kontrol grubu

**TABLO 2:** Erken ve geç kafein kullanımıyla ilgili metaanaliz sonuçları.

Park et al. <sup>37</sup> 2015	Kua et al. <sup>38</sup> 2017	Pakvasa et al. <sup>33</sup> 2018	Vujovic et al. <sup>39</sup> 2020
1 RKÇ, 4 Retrospektif kohort çalışma	8 RKÇ, 5 Retrospektif prospektif kohort çalışması	5 Retrospektif kohort çalışması	2 RKÇ, 12 Retrospektif prospektif kohort çalışması
<1500 g, n=59.136	≤32 GH, n=64.438	<1500 g, n=63.049	<34 GH, n=80.584
Standart doz kafein	Kafein dozu	Standart doz kafein	Standart doz kafein
YD: 20 mg/kg	YD: 20-80 mg/kg	YD: 20 mg/kg	YD: 20 mg/kg
İD: 5-10 mg/kg/gün	İD: 5-10 mg/kg/gün	İD: 5-10 mg/kg/gün	İD: 5-10 mg/kg/gün
Erken: 0-2 gün	Erken: <72 saat	Erken: <72 saat	Erken: ≤24-72 saat
Geç: ≥3 gün	Geç: ≥72 saat	Geç: ≥72 saat	Geç: >72 saat
Sonuç	Sonuç	Sonuç	Sonuç
Mortalite, BPD, İVK, PLV, lazer gerektiren RPO ve tedavi gerektiren PDA riskinde belirgin azalma saptanırken; NEK ya da cerrahi gerektiren NEK'te farklılık yok	BPD ve PDA riskinde anlamlı azalma MV ihtiyacı ve MV'de kalış süresinde belirgin azalma saptanırken; mortalite ve diğer morbiditelerde farklılık yok	BPD ve PDA (3 çalışmada) riskinde belirgin olarak azalma saptanırken; NEK, İVK, PVL ve ROP sıklığında farklılık yok	Kohort çalışmalardaki metodolojik "ciddi bias riski ve düşük kalite" sorunlar ve RKÇ'lerdeki örneklem azlığı "n=61/62" nedeniyle veriler yetersiz olup, kafein optimal verilme zamanı?
Uzun dönem sonuçlarla ilgili ek RKÇ'lere ihtiyaç var	Geniş kapsamlı ek RKÇ'lere ihtiyaç var	Kalite düşük olup iyi kalitede ek RKÇ'lere ihtiyaç var	Kalite düşük, ek RKÇ'lere ihtiyaç var

RKÇ; Randomize kontrollü çalışma, GH; gebelik haftası, YD; yüksek doz, İD; idame doz, BPD; bronkopulmoner displazi, MV; mekanik ventilasyon, NEK; nekrotizan enterokolit, RPO; prematüre retinopati, İVK; intraventriküler kanama, PVL; periventriküler lökamalazi.

taburculuğa kadar (PMY 36 hafta) veya ekstitus olana kadar (hangisi önce olursa) geçen süreçte değerlendirilmiştir.<sup>43</sup> Erken kafein grubunda istatistiksel olmasa da mortalitenin daha fazla görülmesi (bu grup daha düşük Apgar skorlu, daha düşük doğum ağırlıklı ve çoğunluğu erkek bebekten oluşmaktadır) nedeniyle çalışma sayısı %75'e ulaşıncaya sonlandırılmıştır. Ancak bu çalışma ile MV ihtiyacı olan 23-30 GH prematürelere erken ekstübasyon için profilaktik kafeinin faydalı olmadığı rapor edilmiştir.<sup>43</sup> Elmowafi ve ark.nın Mısır'dan bildirdikleri son randomize kontrollü çalışmada ise <32 GH bebeklerde postnatal ilk 3 günde profilaktik kafein kullanımının terapötik kafein kullanımına kıyasla oksijen tedavisi süresini, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresini, *continuous positive airway pressure* süresini, hafif/orta BPD ve hastanede kalış süresini belirgin kısalttığı bildirilmiştir.<sup>44</sup> Bu veriler ışığında, ≤32 GH bebeklerde profilaktik kafein (ilk 3 günde) kullanımının kısa dönemde anlamlı solunumsal faydaları olduğu görülmekle birlikte, uzun dönem sonuçlarıyla ilgili ek ve kapsamlı RKC'lere ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

## SONUÇ

Sonuç olarak kafein tedavisinin prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon ihtiyacını, BPD, PDA riski ve mortalite oranlarını belirgin olarak azalttığı ve uzun dönemde olumlu nöro-gelişimsel sonuçlarının olduğu bildirilmektedir. Apnesi olan her prematüre bebekte kafein tedavisi düşünülmeli ve ≤30 GH bebeklere rutin olarak en kısa sürede (mümkünse yaşamın ilk 3 gününde) başlanmalıdır. Dozla ilgili olarak şu anki bilgilerimiz doğrultusunda, standart doz kafein uygulaması olarak 20 mg/kg yükleme, 24 saat sonra 5-10 mg/kg/gün idame tedavi şekli en

akılcı uygulama olarak görülmektedir. Ancak apne persiste ediyorsa dozun 20 mg/kg/gün'e kadar çıkarılabileceği bildirilmekle birlikte, doz 20 mg/kg/gün'ü geçiyorsa kan ilaç düzeyi takibinin uygun olacağı düşünülmektedir. Standart doz kullanılıyorsa kan ilaç düzeyi kontrolünün gerekmediği, ancak yüksek doz idame kafein uygulamalarında (>10 mg/kg/gün) taşikardi ve serebellar hemoraji sıklığında bir artış olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Kafein PMY 33-35 hafta olana kadar kullanılabilir, ancak daha immatür ve BPD'li bebeklerde bu süre 2-3 hafta kadar daha uzatılabilir. Uygun PMY'ye gelen ve kliniği stabil bebeklerde veya son 5-7 günlük dönemde müdahale gerektiren apne/bradikardi saptanmamışsa kafein kesilebilir. Kafein kesildikten sonra bebeklerin en az 5-7 gün daha apne tekrarı açısından hastanede izlenmesi veya monitörize edilmesi uygun görülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*



## KAYNAKLAR

1. Patrinos ME. Neonatal apnea and the foundation of respiratory control. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal-Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.1231-43.
2. Vergales BD. Apnea. In: Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F, eds. *Gomella's Neonatology: Management, Procedures, on-call Problems, Diseases, and Drugs*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2020. p.823-7.
3. Vegales BD. Apnea and bradycardia (A's and B's): On call. In: Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F, eds. *Gomella's Neonatology: Management, Procedures, on-call Problems, Diseases, and Drugs*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2020. p.442-59.
4. Özdemir ÖMA. Prematüre apnesi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2021;13(3):171-6. [[Link](#)]
5. Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00330-2019. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Williamson M, Poorun R, Hartley C. Apnoea of prematurity and neurodevelopmental outcomes: current understanding and future prospects for research. *Front Pediatr*. 2021;9:755677. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates. *Children (Basel)*. 2019;6(11):118. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Aranda JV, Beharry KD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101183. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Long JY, Guo HL, He X, Hu YH, Xia Y, Cheng R, et al. Caffeine for the pharmacological treatment of apnea of prematurity in the NICU: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors. *Front Pharmacol*. 2021;12:681842. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Yang L, Yu X, Zhang Y, Liu N, Xue X, Fu J. Encephalopathy in preterm infants: advances in neuroprotection with caffeine. *Front Pediatr*. 2021;9:724161. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Jensen EA. What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101176. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Aranda JV, Gorman W, Bergsteinsson H, Gunn T. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*. 1977;90(3):467-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Eichenwald EC. National and international guidelines for neonatal caffeine use: are they evidenced-based? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101177. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-902. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Investigators. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307(3):275-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Mürner-Lavanchy IM, Doyle LW, Schmidt B, Roberts RS, Asztalos EV, Costantini L, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Neurobehavioral outcomes 11 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20174047. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Alhersh E, Abushanab D, Al-Shaibi S, Al-Badriyeh D. Caffeine for the treatment of apnea in the neonatal intensive care unit: a systematic overview of meta-analyses. *Paediatr Drugs*. 2020;22(4):399-408. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Özkan H, Erdevi Ö, Kutman GK. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. [[Link](#)]
22. Acunaş B, Baş AY, Uslu S. Türk Neonatoloji Derneği Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. [[Link](#)]
23. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome-2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. NICE Guideline. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm. Published: 3 April 2019. Available from: [[Link](#)]
25. Ji D, Smith PB, Clark RH, Zimmerman KO, Laughon M, Ku L, et al. Wide variation in caffeine discontinuation timing in premature infants. *J Perinatol*. 2020;40(2):288-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Davis PG. When to start and stop caffeine and why respiratory status matters. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101175. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Prakash R, Poumami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Nair PMC, Jain N. Duration of caffeine for apnea of prematurity-a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2021;88(12):1174-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Chung J, Tran Lopez K, Amendolia B, Bhat V, Nakhla T, Slater-Myer L, et al. Stopping caffeine in premature neonates: how long does it take for the level of caffeine to fall below the therapeutic range? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(3):551-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Ma C, Broadbent D, Levin G, Panda S, Sambalingam D, Garcia N, et al. Discharging preterm infants home on caffeine, a single center experience. *Children (Basel)*. 2020;7(9):114. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Drugs.com [Internet]. © 2000-2022 Drugs.com. [Cited: September 29, 2020]. Caffeine citrate. Available from: [[Link](#)]
31. European Medicines Agency [Internet]. © 1995-2022 European Medicines Agency. [Cited: October 10, 2020]. Peyona (Previously Nymus). Available from: [[Link](#)]
32. Saroha V, Patel RM. Caffeine for preterm infants: fixed standard dose, adjustments for age or high dose? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101178. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Pakvasa MA, Saroha V, Patel RM. Optimizing caffeine use and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and application of grading of recommendations assessment, development, and evaluation methodology. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):273-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Vliegthart R, Miedema M, Hutten GJ, van Kaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):F523-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Brattström P, Russo C, Ley D, Bruschetti M. High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):401-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

36. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9061234. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1828-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):180-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Nylander Vujovic S, Nava C, Johansson M, Bruschetti M. Confounding biases in studies on early- versus late-caffeine in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2020;88(3):357-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(12):CD000432. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD000139. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al; Canadian Neonatal Network. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):33-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Jain VG, Saroha V, Patel RM, Jobe A. Is early caffeine therapy safe and effective for ventilated preterm infants? *J Perinatol.* 2019;39(5):754-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Elmowafi M, Mohsen N, Nour I, Nasef N. Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021:1-9. [[PubMed](#)]