

Bronkopulmoner Displazi Gelişimini Önleme Stratejileri Nelerdir?

What are the Strategies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia?: Review

Dr. İpek AKMAN,^{a,b}
Dr. Utku DEMİREL^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bNeonatoloji BD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 11.10.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Utku DEMİREL
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
utkudemireldr@gmail.com

ÖZET Bronkopulmoner displazi (BPD), özellikle 32. gebelik haftasından daha erken doğan, doğum tartısı 1000 g ve altında olan, mekanik ventilasyon ile solunum desteği almış preterm yenidoğanlarda görülen kronik akciğer hastalığıdır. BPD insidansını azaltabilmek için birçok strateji geliştirilmiştir. Erken sürfaktan ve CPAP uygulamasının BPD sıklığını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Oksijen satürasyon hedeflerinin düşürülmesi de hastanede yatış süresini kısaltmakta ve BPD gelişim sıklığını azaltmaktadır. Konvansiyonel ventilasyon uygulanan hastalarda önerilen ventilatör ayarları ve kan gazı hedeflerine uyulduğunda ventilatör hasarı minimuma indirilebilmektedir. Patent duktus arteriosus'un erken tıbbi tedavisi BPD sıklığını azaltmaktadır. Yeterli protein ve kalorinin sağlanması için gerekli nutrisyonel düzenlemelerin yapılması preterm bebekte morbiditeyi ve hastanede yatış süresini azaltmaktadır. Bin gram ve altında doğan bebeklere A vitamini tedavisi uygulanması ölüm ve BPD sıklığını azaltmaktadır. Postnatal steroidlerin tedaviye başlama zamanı, kullanma süresi, kullanılan total doz ve kullanılan steroid tipine göre değişen etkileri vardır. Düşük ve çok düşük doğum tartılı bebeklerde yapılan bir çalışmada kafeinin ilk 10 günde uygulandığında BPD riskini azalttığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalar inhale nitrik oksit pulmoner vazodilatasyon yaptığı böylece ventilasyon/perfüzyon oranını düzelttiğini ve ventilatöre bağlı akciğer hasarının azalmasını sağladığını göstermiştir ancak bu tedavinin akut faydaları olmakla birlikte uzun dönemdeki yararları bilinmemektedir. Hastalığın patogenezinin anlaşılması, önlenmesi ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi; kafein; pulmoner sürfaktanlar; nitrik oksit; A vitamini; duktus arteriozus, kalıcı

ABSTRACT Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is a chronic pulmonary disease of the preterm, especially of those with a gestational age < 32 weeks and with a birth weight < 1000 grams, who had prolonged mechanical ventilation. A variety of strategies to prevent BPD has been developed. Early CPAP and surfactant administration lowers the incidence BPD. When low target values for oxygen saturation are aimed, duration of hospitalization and frequency of BPD decreases. When recommended ventilator parameters and blood gas values are utilised ventilator-induced lung injury is minimized. Early medical treatment of patent ductus arteriosus decreases the frequency of BPD. Nutritional measures lowers morbidity and duration of hospitalization in preterm babies. Administration of vitamin A to preterm babies decreases mortality rate and frequency of BPD. Effects of postnatal steroids depend on time when steroids applied, duration of administration, total steroid dosage and type of steroid used. Caffein when used in the first 10 days lowers the risk of BPD. Inhaled nitric oxide causes pulmonary vasodilation thus lowers ventilation-induced lung injury. Modern therapies have acute benefits with undetermined long term effects. More studies are needed to understand the pathogenesis of the disease, for better preventive measures and development of new treatment modalities.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia; caffeine; pulmonary surfactants; nitric oxide; vitamin A; ductus arteriosus, patent

Bronkopolmoner displazi (BPD), özellikle 32. gebelik haftasından daha erken doğan, doğum tartısı 1000 g ve altında olan, mekanik ventilasyon ile solunum desteği almış preterm yenidoğanlarda görülen kronik akciğer hastalığıdır.¹ BPD ilk olarak, 1967 yılında Northway tarafından, uzun süre mekanik ventilasyon tedavisi aldıktan sonra 28. günde oksijen ihtiyacı ve klasik akciğer grafisi bulguları geliştiren bir grup preterm bebekte tanımlanmıştır.² Bu bebeklerdeki akciğer hasarı özellikle mekanik ventilasyona ve inspiriyum havasındaki oksijen konsantrasyonlarının yüksek olmasına bağlanmıştır. 1988 yılında ise Shennan BPD'yi postnatal 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlamıştır.³

Başlangıçta, Northway tarafından tanımlanan ağır BPD formları yerini doğum haftası daha düşük olan bebeklerde karşımıza çıkan, çoğunlukla hafif solunum sıkıntısı ile seyreden ve sonradan kronik solunum yetmezliğine dönebilen bir forma bırakmıştır. Bu form “yeni BPD” olarak tanımlanmaktadır.⁴

2000 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), BPD için yeni bir tanımlama önermiştir (Tablo 1).^{5,6} Bu tanımlama sayesinde etkilenen bebeklerin klinik durumlarının ağırlığı saptanabilmekte ve bebeklerin nörolojik ve pulmoner prognozu hakkında fikir sahibi olunabilmektedir.

Doğum tartısı azaldıkça BPD'nin görülme sıklığı artmaktadır (Şekil 1).¹

PATOGENEZ

İmmatür akciğer üzerinde zararlı etkileri olan antenatal ve postnatal faktörler sonucu BPD gelişir. Bu etkenlere maruziyetin zamanlaması, şiddeti ve

maruz kalış süresine göre farklı pulmoner hasar şekilleri oluşabilmektedir (Şekil 2).⁴

Göreceli olarak immatür olan ve sürfaktan eksikliği olan prematüre akciğerlerinde yüksek oksijen ve ventilatöre bağlı gelişen hasarın sebep olduğu klasik BPD'nin histopatolojik incelemesinde yer yer atelektazi ve aşırı havalanan alanlar, ciddi hava yolu epiteli hasarı, hava yolu ve vasküler düz kas hiperplazisi ve fibrozis bulguları vardır.^{7,8}

“Yeni” BPD'nin histopatolojik incelemesinde görülen bulguları açıklamak için ise “gelişimsel duraklama” terimi kullanılmaktadır. Bu histopatolojik bulgular; az sayıda ve büyük alveoller, az sayıda ve dismorfik kapillerler, değişen oranlarda interstisyel fibrozis ve hava yolu düz kas hiperplazisine rastlanır.^{4,9}

Başka bir deyişle, 28-34. haftalarda akciğerler gelişmelerinin sakküler evresinde iken maruz kalınan barotravma ve oksijen toksisitesi “klasik” BPD ile ilişkili iken, 16-28. haftalardaki kanaliküler evrede ortaya çıkan akciğer hasarı alveol ve kapiller sayısında azalma ve “yeni” BPD ile ilişkilidir.^{4,9}

BPD GELİŞİMİNİ ÖNLEME STRATEJİLERİ

Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %11-63'ünde BPD geliştiği rapor edilmiştir ve bu oranları en aza indirmek için çalışmalar sürmektedir.¹⁰⁻¹⁵ BPD insidansını azaltma stratejileri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

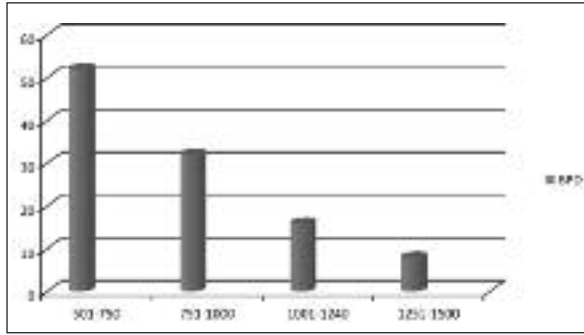
Erken Sürfaktan ve CPAP Uygulaması

Respiratuar distress sendromu (RDS), doğumda ya da doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan ve yaşamın ilk 2 gününde şiddeti giderek artan bir solunum

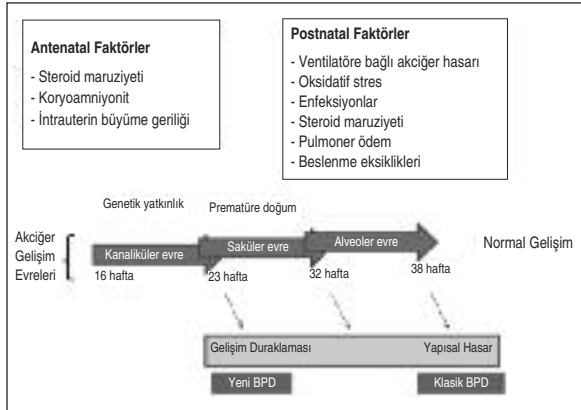
TABLO 1: BPD'nin NIH konsensus tanımı.⁵

	Gestasyon Yaşı < 32 hafta	Gestasyon Yaşı > 32 hafta
Hafif BPD	28. günde O ₂ ihtiyacı olması 36. haftada %21 O ₂	28. günde O ₂ ihtiyacı olması 56. günde % 21 O ₂
Orta BPD	36. haftada O ₂ ihtiyacı <%30	56. günde O ₂ ihtiyacı <%30
Ağır BPD	36. haftada O ₂ ihtiyacı >%30 veya nCPAP/IMV ihtiyacı olması	56. günde O ₂ ihtiyacı >%30 veya nCPAP/IMV ihtiyacı olması

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü.



ŞEKİL 1: Doğum tartısı ile BPD sıklığı arasındaki ilişki.¹



ŞEKİL 2: Akciğer gelişim evreleri, olası zararlı etkenler ve akciğer hasar tipleri.⁴

yetmezliği durumudur. Tedavi edilmeden bırakılırsa ilerleyici hipoksi ve solunum yetmezliğine bağlı olarak ölüm gerçekleşebilir. RDS'li ya da RDS açısından yüksek riskli bebeklere mortaliteyi ve pulmoner hava kaçığını azaltması nedeniyle sürfaktan verilmelidir.¹⁰⁻¹² Sürfaktan tedavisi, ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkili olmaktadır.¹³ Sürfaktanın prematüreye daha doğumhanedeyken ilk 10-15 dakika içerisinde uygulanmasına profilaksi denir. Daha geç dönemde tedavi amaçlı uygulanması ile karşılaştırıldığında, sürfaktan profilaksisi, 31. gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde mortaliteyi (RR: 0.61, %95 GA: 0.48-0.77, NNT: 20) ve pulmoner hava kaçıklarını (RR: 0.62, %95 GA 0.42-0.89; NNT: 50) azaltır.¹⁶ Güncel kanıtlara göre gestasyon yaşı 27 hafta ve altında doğan prematürelere profilatik sürfaktan verilebilir. Yirmi yedi hafta ile 30 hafta arasında doğanlar ise doğumhanede entübe olduysa veya antenatal steroid verilmemiş ise profilatik sürfaktan için adaydır.¹⁷

Sürfaktan kullanılması gereken bebeklerde "InSurE yöntemi" (entübe et, sürfaktan ver, ekstübe et, CPAP uygula) ile mekanik ventilasyondan kaçınılabilir ve randomize çalışmalarda bu yöntemin mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.^{14,17}

BPD, bazı yazarlar tarafından RDS'nin sekeli olarak görülmekte ve erken sürfaktan ve CPAP uygulamasının BPD sıklığını azaltacağı düşünülmektedir.¹⁸ Geary ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada hasta grubuna profilatik sürfaktan ve erken CPAP uygulanmış, oksijen saturasyon hedefi %90-95'e düşürülmüş, ilk gün intravenöz (iv) protein başlanmış (1 haftada toplam 20 g/kg protein verilmiştir) ve de sonuç olarak orta ve ağır BPD oranının %43'ten %24'e düştüğü bulunmuştur.¹⁹

O₂ Satürasyon Hedeflerinin Düşürülmesi

Hücrelerde serbest oksijen radikalleri ile antioksidan defans arasında ince bir denge bulunmaktadır. Serbest radikaller en dış halkalarında ekstra elektronları olan ve canlı dokulara zarar veren moleküllerdir. Yapılan çalışmalar serbest oksijen radikallerinin BPD patogenezinde rol aldığını göstermektedir.^{7,20} Hiperoksi, reperfüzyon veya inflamasyon durumlarında serbest radikal üretimi artmaktadır. Antioksidan defans sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda da serbest radikal üretimi artar. Prematürelere serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır çünkü antioksidan konsantrasyonları doğum anında yeterli değildir.

Fetusun oksijen saturasyonu %70'tir. "International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR) 2005"e göre neonatal resüsitasyonun başlangıcında kullanılması gereken oksijen konsantrasyonu konusunda yeterli kanıt yoktur, başlangıç için oda havası ya da %40 oksijen tercih edilebilir.²¹ Resüsitasyonda öncelik ventilasyonun başlatılmasıdır. Santral siyanoz veya bradikardi devam ederse oksijen konsantrasyonu artırılabilir.²¹

İnsan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar oksijen tedavisinin BPD gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Bunun yanında hipoksi alveolar gelişimi geciktirebilmektedir. Kronik hiperoksi gibi kronik hipoksi de pulmoner hipertan-

siyon, kor pulmonale ve gelişme geriliğine yol açabilmektedir.

Akut ya da kronik solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda optimum arteriyel oksijen saturasyon aralığının ne olması gerektiği henüz bilinmemektedir. Yüksek oksijen saturasyon değerlerinin hiçbir avantajı olmadığı gibi yüksek oksijen konsantrasyonunu serbest radikaller yoluyla akciğer hasarına sebep olabilmektedir. “Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP ROP)” ve “Benefits of Oxygen Saturation Targeting (BOOST)” çalışmaları bu görüşü desteklemektedir.^{22,23}

STOP ROP çalışmasında ortalama gestasyon yaşı 25 hafta olan bebekler düzeltilmiş yaşları 35 hafta olduğunda randomize edilmişlerdir. Hedef oksijen saturasyonu %88-94 ve %96-99 olan iki grup oluşturulmuştur. Yüksek saturasyon grubunda daha uzun süre hastanede yatış, daha uzun süre oksijen kullanımı ve daha çok diüretik kullanımı görülmüştür.²²

BOOST çalışmasında gestasyon haftası 30 haftanın altında olan ve 36. haftada hâlâ oksijene bağımlı olan pretermeler randomize edilmiştir. Hedef saturasyonları %91-94 ve %95-99 olan iki grup oluşturulmuştur. Bu iki grup arasında büyüme ve nörogelişimsel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ancak yüksek saturasyon grubunda daha

uzun süre hastanede yatış, daha yüksek oranda steroid, diüretik ve evde oksijen kullanımı bildirilmiştir.²³

Bu çalışmalardan oksijen hedeflerimizin RDS tedavisi alan pretermde %88-94, BPD geliştirmekte olan pretermde %90-95 olması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

Ventilatör Hasarının Minimuma İndirilmesi

Mekanik ventilasyon uygulamaları solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda hayat kurtarıcı olmaktadır. Ancak mekanik ventilasyonun kendisi de akciğer hasarına sebep olabilmektedir.^{24,25} Mekanik ventilasyona bağlı barotravma, volüt travma ve ateletotravma akciğer hasarının en önemli sebepleri- dir.²⁶ Uygun ventilasyon stratejilerinin kullanımı ile bu zararlı etkilerin azaltılabilmesi ve böylece daha iyi klinik sonuçların alınabilmesi mümkündür.²⁷ En uygun ventilasyon metodunun ne olacağı konusunda araştırmalar halen sürmektedir. Tablo 2’de konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanan hastada postnatal yaşa göre kan gazı hedefleri ve ventilatör ayarları verilmiştir.²⁸

Yapılan bazı çalışmalarda konvansiyonel mekanik ventilasyon ile yüksek frekanslı ventilasyon (HFOV) kıyaslanmıştır.²⁹ RDS tedavisinde ilk seçenek olarak HFOV kullanılması ile BPD insidansında konvansiyonel ventilasyona kıyasla bir düşme eğilimi olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak

TABLO 2: Konvansiyonel ventilasyon uygulanan hastalarda önerilen ventilatör ayarları ve kan gazı hedefleri.²⁸

	Ventilatör ayarları	Hedefler
RDS (1. hafta)	Tidal volüm (3-6 ml/kg) Düşük PIP Kısa Ti (0.3-0.4s) Hız 40-60/dk	SaO ₂ %88-93 pH > 7.25 PaO ₂ = 45-55 mmHg PaCO ₂ = 40-60 mm/Hg
Gelişmekte olan BPD (1-4 hafta)	Tidal volüm (3-6 ml/kg) Düşük PIP Orta derecede PEEP Orta Ti (0.35-0.45)	SaO ₂ % 88-93 pH > 7.25 PaO ₂ = 50-70 mm/Hg PaCO ₂ > 50 mmHg
BPD (>4 hafta)	Tidal volüm (5-8 ml/kg) İhtiyaca uygun PIP Orta derecede PEEP (6-8 cm H ₂ O) Uzun Ti (0.4-0.5s)	SaO ₂ % 90-94 pH > 7.25 PaO ₂ = 50-70 mm/Hg PaCO ₂ > 55 mmHg

PIP: Pik inspiratuar basınç, PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç, Ti: İspirasyon zamanı.

anlamı değildir.³⁰ BPD için yüksek riskli (ELBW= doğum ağırlığı < 1000 g) bebeklerde daha fazla a- lışmaya ihtiyaç vardır.

Patent Duktus Arteriozusun Tedavi Edilmesi

Semptomatik PDA, doğum ağırlığı 1500 gram alt- ında olan (VLBW) bebeklerin %50'sinde görüle- bilmektedir. RDS veya perinatal asfiksisi olan ve hayatın ilk günlerinde yüksek volümlerde sıvı alan bebeklerin klinik olarak semptomatik PDA geliş- tirme riski daha yüksektir. Semptomatik PDA'nın VLBW bebeklerde ventilasyon, oksijen ihtiyaı, intraventriküler kanama ve kronik akciğer hastalığı risklerini arttırdığı bilinmektedir.³¹

Semptomatik PDA'nın tanısında kullanılan klinik kriterler kalpte üfürüm varlığı, sıçrayıcı na- bızlar, artmış nabız basıncı ya da solunumun kötü- leşmesi, taşikardi ve hiperdinamik prekordiyal aktivite olarak sayılabilir.

Semptomatik PDA'nın ekokardiyografik ya da Doppler ile konfirmasyonunda kullanılan kriterler ise:

1. Soldan sağa şantın gösterilmesi,
2. Sol atriyum/aort kökü oranının > 1.3 olması,
3. Duktus apınının 1.5 mm'den büyük olması
4. Ana pulmoner arterde diyastolik akımın bo- zulması ve buna duktusun hemen altındaki aort segmentinde bir geri kaçışın eşlik etmesi, duktusun üzerinde de ileri akımın görülmesidir.

PDA'nın tedavisinde farklı yaklaşımlar ve d- şnceler söz konusudur. Semptomatik PDA'nın cerrahi olarak kapatılması mekanik ventilasyon s- resini kısaltmakta, hemodinamiyi ve akciğerleri iyileştirmektedir. Ancak cerrahiye bağlı riskler ne- deniyle tıbbi tedavi olguların çoğunda tercih edi- len ilk modalite olmaktadır. Tıbbi tedavinin ne zaman ve kime uygulanacağı konuları henüz tam anlamıyla netlik kazanmamıştır.³²

■ Profilaktik indometasin kullanımı

Doğum ağırlığı 1000 gramın altında ve RDS nedeniyle sürfaktan verilmiş olan bebeklere ilk 24 saatte PDA düşündüren semptom ve bulgular daha gelişmeden indometasinin 0.1 mg/kg/gün dozunda ilk 6 gün boyunca verilmesidir.^{33,34}

Bu tedavi, PDA insidansını ve cerrahi tedavi ihtiyaını azaltıp ağır IVH insidansını azaltırken BPD insidansını etkilememektedir. Bu yaklaşımın bir diğer sorunu da bu bebeklerin %40'ında hiç semptomatik PDA gelişmeyecek olması olasılığı ve bu bebeklerin boşuna tedavi almış olmalarıdır. Bu nedenle her bebeğe profilaksi uygulamak yerine ilk 24 saatte ekokardiyografi bulgularına göre seçilmiş hastalara profilaksi vermek daha uygun bir yakla- şım olacaktır.

■ Semptomatik PDA'nın erken tedavisi

PDA'yı düşündüren herhangi bir klinik bulgu ortaya çıktığında ancak kalp yetmezliği bulguları daha gelişmeden indometasin tedavisinin kullanıl- masıdır. Erken tedavi genelde hayatın 2-4. gnle- rinde verilmektedir. Erken tedavinin cerrahi tedavi ihtiyaını ve BPD insidansını azalttığı bulunmuş- tur.^{34,35}

■ Semptomatik PDA'nın geç tedavisi

İndometasin krnn konjestif kalp yetmezliği bulguları oluştuğunda verilmesidir. Bu yaklaşı- mın dezavantajı eğer indometasin duktusu daralt- mada yetersiz kalırsa ikinci bir krn başarı şansını- n çok düşük olması ve olgunun yüksek olasılıkla cerrahiye gitmesidir. Bu yaklaşımın artmış BPD sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{34,35}

■ PDA'nın profilaktik olarak cerrahi ligasyo- nu

PDA düşündüren semptom ve bulgular daha gelişmeden cerrahi ligasyonun yapılmasıdır. Bu yöntemin mortaliteyi ve BPD insidansını azaltma- dığı ancak evre 2 ve 3 NEC sıklığını azalttığı bu- lunmuştur.³⁵

Nutrisyonel Düzenlemeler

Beslenme akciğer gelişimi ve matürasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Malnütrisyonun ak- ciğer fonksiyonları üzerine olumsuz birçok etkisi vardır. Prematüre bebekler enerji rezervleri çok düşük olduğu için yeterli besin desteği sağlana- mazsa malnütrisyonu kadar ilerleyebilecek bir ne- gatif enerji balansına girebilmektedirler. BPD'si olan VLBW bebeklerde bu negatif balansa girme riski özellikle yüksektir, solunum durumlarındaki her bir bozulma beslenme rejimlerinin sekteye uđ-

ramasına sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı sadece pulmoner sorunların tedavisi değil aynı zamanda beslenme ihtiyaçlarının da karşılanması bu bebekler için hayati derecede önemlidir.¹⁵

Preterm bebeklere ilk gün iv yolla protein, ikinci gün lipid başlanmalıdır. Enteral beslenmeye en kısa sürede geçilmelidir. Bebeğin fizyolojik tartı kaybı yapmasına fırsat verilmelidir. Sodyum düzeyi ve tartı durumuna göre iv sıvılara sodyum eklenebilir. Sodyum değeri 135 mEq/L'nin altına indiğinde veya tartı kaybı %6 olduğunda iv sodyum başlanabilmektedir.

BPD'li hastalarda malnütrisyon (%30-65) sıktır. BPD'li hastanın kalori ihtiyacı %25 daha fazladır. Gastrointestinal problemler bu hastalarda daha sık görülmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı, oral aversiyon, yutma disfonksiyonu, beslenme sırasında takipne ve hipoksi ve kullanılan ilaçların yan etkileri (metilksantinler veya steroidler) görülebilmektedir.

BPD'li hastalara kısıtlı sıvı ile yüksek kalorili formül verilmesi gerekmektedir.³⁶ Taburcu olduktan sonra da kilo, boy ve baş çevresi gelişimi yakın takip edilmelidir. Periyodik olarak hemogram, ferritin, albumin, kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri kontrol edilmeli, düzeltilmiş yaşları 3-4 ay olunca katı besinlere geçilmelidir.

A Vitamini Tedavisi

Vitamin A depoları son trimesterde dolduğundan preterm bebeklerin A vitamini depoları yetersizdir. Yapılan çalışmalarda, BPD geliştiren hastaların plazma retinol düzeyleri ve hepatik A vitamini depoları düşük saptanmıştır.³⁷ A vitamini fetal akciğerde hücre ve dokuların optimal gelişimi için gereklidir. Bu vitamin dokuların farklılaşmasında ve sürfaktan sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliklerinden dolayı serbest radikal hasarını da engeller. Bu iki özelliğinden dolayı A vitaminin BPD'nin önlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Tyson ve ark.nın 1999'da yayınladığı bir çalışmada doğum ağırlığı 1000 g'nin altında olan 807 bebeğe A vitamini 5000 ünite dozunda intramusküler olarak haftada 3 kez, 4 hafta süreyle uygu-

lanmış ve sonuçta 36. haftada ölüm/BPD sıklığının bu bebeklerde daha az (RR= 0.89) olduğu bulunmuştur.³⁸ Bu fark küçük ama istatistiksel olarak anlamlıdır.³⁸ Aynı hasta grubu 18-22. ayda değerlendirildiğinde pulmoner problemler ve nörogelişim açısından fark olmadığı saptanmıştır.³⁹

Postnatal Steroid Kullanımı

İnflamasyonun BPD patogeneğinde önemli bir rolü vardır. Steroidler anti-inflamatuar etkilerine ilave olarak, sürfaktan üretimini arttırmakta, hava yolu ödemi azaltmaktadır. Steroidler ayrıca kapiller kaçığı stabilize edip, beta-adrenerjik aktiviteyi arttırmakta ve total akciğer fibrozisini azaltmaktadırlar. Bu etkileri sayesinde pulmoner fonksiyonları ve gaz değişimini düzelterek ekstübasyonu kolaylaştırmakta ve sonuç olarak BPD gelişimini engelleyebilmektedirler.⁴⁰

Steroidin etkisi; tedaviye başlama zamanı (çok erken, erken, geç), steroid kullanma süresi, total doz ve kullanılan steroid tipine (deksametazon veya hidrokortizon) bağlıdır. İn hale steroidlerin mortalite, BPD, ventilatör veya O₂ tedavi süresi üzerine etkisi saptanmamıştır. Tablo 3'te steroidlerin başlanma zamanlarına göre etkileri özetlenmiştir.⁴¹

Postnatal steroidler serebral palsi (SP)'yi artırıcı etkilerinden dolayı çok erken (ilk 96 saat) dönemde kullanılmamalıdır. BPD veya uzun süre mekanik ventilatör tedavisi de SP için artmış bir risk yaratmaktadır. Steroid kullanımı sırasında hiperglisemi, gastrointestinal perforasyon, hipertansiyon, enfeksiyon, steroide bağlı kardiyomiopati ve büyüme geriliği bildirilen diğer yan etkilerdir.

	Çok Erken (ilk 96 saatte)	Erken (7-14. gün)	Geç (3. hafta)
BPD	↓	↓	↓
BPD veya ölüm	↓	↓	↓
Mortalite (28. gün)	Etki yok	↓	?
Nörogelişim	SP artar*	?	SP artar

*SP: Serebral Palsi.

Doyle yaptığı çalışmada BPD riski < %35 olan olgularda steroid kullanımının SP ya da ölüm riskini arttırdığını, BPD riski > %65 olan olgularda ise steroid kullanımının SP ya da ölüm riskini azalttığını bulmuştur.⁴² Bu nedenle BPD riskinin çok yüksek olduğu durumlarda ve yaşamın ilk haftası tamamlandıktan sonra steroidler düşük dozda ve kısa süreli olarak kullanılabilirler.

Hidrokortizon deksametazona göre daha az toksik olabilir. Watterberg ve ark.nın yaptığı bir çalışmada hidrokortizon ile profilaksi incelenmiştir. Bu çalışmada, doğum ağırlığı 500-999 gram olan 360 adet bebeğe 12-48. saatte başlamak üzere 15 gün boyunca hidrokortizon verilmiştir. Sonuçta koryoamniyonitli bebeklerde mortalitenin azaldığı ve BPD olmadan sağkalımın arttığı bulunmuştur. Hidrokortizon ve indometazinin birlikte kullanıldığı durumlarda gastrointestinal sistem perforasyonu riskinin arttığı bulunmuştur.⁴³ Aynı hasta grubundaki 252 bebek, 20. ayda değerlendirildiğinde SP insidansı çalışma ve kontrol grubunda benzer, ve ortalama zihin gelişim indeksi (MDI) ve psikomotor gelişim indeksi (PDI) benzer bulunmuştur ancak hidrokortizon grubunda MDI < 70 olan hasta sayısı daha azdır (%27 ve %37 p= 0.01).⁴⁴

Hidrokortizon ve nörogelişimsel sonuçları ile ilgili yapılan bir başka çalışmada Rademaker ve ark. hidrokortizon alan preterm (n= 62) ve kontrol grubu (n= 162) olmak üzere iki grup oluşturmuşlar. Bu çalışma sonunda okul çağında IQ, hafıza test sonuçları ile görsel motor entegrasyon benzer bulunmuş olup yine her iki grupta SP insidansı benzerdir. MR bulguları ve midsagittal korpus kallozum alanları benzer saptanmıştır.⁴⁵

Deksametazon, hidrokortizon ile karşılaştırıldığında; deksametazonun anti-inflamatuar etkisi hidrokortizondan 25 kat güçlüdür. Deksametazonun yarılanma zamanı 36-72 saat, hidrokortizonun 8-12 saattir. Deksametazon beyindeki glukokortikoid reseptörlere, hidrokortizon beyindeki mineralokortikoid reseptörlere bağlanır. Glukokortikoid reseptör stimülasyonu hipokampusun granüler hücrelerinde apoptozise yol açar. Mineralokortikoid reseptör stimülasyonu apoptozisi azaltır. Deksametazon prezervatifi sodyum bisulfit nöronal

ölüme yol açabilir. Bu nedenlerle hidrokortizonun deksametazona göre daha az yan etkisi vardır.

Koryoamniyonit saptanan ve doğum ağırlığı 1000 gramdan küçük olan bebeklerde BPD'nin önlenmesinde hidrokortizon kullanılabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.⁴⁶

Kafein

Prematüre apnesi -hipoksi ya da bradikardinin eşlik ettiği en az 20 saniye süren solunum durması olarak tanımlanmaktadır- 34. gebelik haftasından önce doğan bebekleri %85 oranında etkilemektedir.⁴⁷ Bu durumun tedavisinde en çok CPAP ve metilksantinler tercih edilirler. Metilksantinler (aminofilin, teofilin ve kafein) tedavinin ilk yedi gününde apne sıklığını ve dolayısıyla mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltırlar.⁴⁸

Doğum ağırlığı 500-1250 g olan 2006 bebek ile yapılan bir çalışmada ilk 10 günde kafein tedavisi başlanan grupta BPD riskinin %46'dan %36'ya düştüğü ve bu çalışmada kafeinin bebeklerin uzun dönemdeki nörolojik prognozlarını olumlu etkilediği saptanmıştır.⁴⁹

İnhale NO

Nitrik oksit (NO) birincil olarak endotel ve epitel hücrelerinde bulunan nitrik oksit sentaz enzimi tarafından sentezlenir. Pulmoner dolaşımın perinatal adaptasyonunda endojen nitrik oksitin rolü çok iyi bilinmektedir.⁵⁰ İnhale NO (iNO)'nun bronkodilatasyon ve pulmoner inflamasyonun inhibisyonu gibi ilave etkileri de vardır, böylece BPD oluşumunu önleyebileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar iNO'nun pulmoner vazodilatasyon yaptığı böylece ventilasyon/ perfüzyon oranını düzelttiğini ve ventilatöre bağlı akciğer hasarının azalmasını sağladığını göstermiştir. iNO pulmoner vasküler ve alveol gelişimini olumlu etkiler.

Tedavi üç şekilde uygulanabilir:

1. Erken profilaksi: RDS'li hastaya ilk 72 saatte uygulanan tedavidir.

2. Erken kurtarma: Ağır hipoksemi (OI > 15) ve persistan pulmoner hipertansiyon varlığında kullanılır.

3. Geç tedavi: 7. günde ventilatör tedavisi devam ediyorsa kullanılır.

■ Erken profilaksi

Gebelik haftası 34 hafta ve altında olan 793 RDS'li preterm bebek ile yapılan bir çalışmada iNO (5 ppm) ilk 48 saatte başlanmış ve 14 gün süreyle kullanılmıştır. Sonuç olarak, doğum ağırlığı 1000 gramın üzerinde olan bebeklerde BPD ve ölüm oranlarının bu tedavi ile azaldığı bulunmuştur. Erken profilaksi alan grupta 1 BPD veya ölümün engellenebilmesi için 17 hasta tedavi edilmelidir (NNT= 17). Doğum ağırlığı 750-999 g arasında ise IVH ve PVL sıklığının erken profilaksi ile düştüğü tespit edilmiştir (NNT= 14).⁵¹

■ Erken kurtarma

Gebelik haftası 30 haftanın altında, oksijenizasyon indeksi 16 olan ağır RDS'li 40 bebek ile yapılan bir çalışmada iNO 10 ppm dozunda ilk 7 gün içinde başlanmış ve 4 gün süreyle uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda doğum ağırlığı 750 g ve üzerinde olan bebeklerde BPD ve ölüm oranlarının azalmış olduğu bulunmuştur (NNT= 3, RR= 0.56).⁵² Tedavi alan gruptaki bir hastanın BPD veya ölümü-

nün engellenebilmesi için 3 hasta tedavi edilmelidir.

■ Geç tedavi

Ballard ve ark. gestasyon haftası 32 haftanın altında olup RDS nedeniyle 7-21 günde ventilatör tedavisi alan 582 bebek ile yaptığı bir çalışmada bu bebeklere iNO (20 ppm dozunda 2-4 gün, 10 ppm dozunda 7 gün, 5 ppm dozunda 7 gün, 2 ppm dozunda 7 gün) toplam 24 gün süreyle uygulamıştır.⁵³ Sonuçta tedaviye 7-14 günde başlanmışsa BPD olmadan sağkalımın arttığı gösterilmiştir. Bu tedavinin uygulandığı grupta hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon ve O₂ tedavi süresi daha kısa olmuştur.⁵³

Sonuç olarak, BPD özellikle 1000 gram ve altında doğan prematüre bebeklerde daha sık görülen multifaktöriyel bir kronik akciğer hastalığıdır. BPD gelişiminin önlenmesi ya da BPD olmuş bebeklerin optimal tedavisi konusunda önemli gelişmeler olmaktadır. Güncel tedavilerin akut faydaları olmakla birlikte uzun dönemdeki yararları bilinmemektedir. Hastalığın patogenezinin anlaşılması, önlenmesi ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):179-84.
2. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276(7):357-68.
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527-32.
4. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357(19):1946-55.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
6. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al.; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116(6):1353-60.
7. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):171-8.
8. Miller RW, Woo P, Kellman RK, Slagle TS. Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111(5):779-82.
9. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009;123(6):1562-73.
10. Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, Corbet AJ, Adams JM, James LS, et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Ross Collaborative Surfactant Prevention Study Group. Pediatrics* 1990;85(6):1092-102.
11. Bose C, Corbet A, Bose G, Garcia-Prats J, Lombardy L, Wold D, et al. Improved outcome at 28 days of age for very low birth weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. *J Pediatr* 1991;119(1 (Pt 1)):162-3.
12. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991;88(1):19-28.
13. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000510.
14. Long W, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- to 1350-gram infants with respiratory distress syndrome. *The American Exosurf Neonatal Study Group I. J Pediatr* 1991;118(4 Pt 1):595-605.
15. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):374-82.

16. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003063.
17. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al.; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007;35(3):175-86.
18. Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009;98(9):1400-8.
19. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Mallow M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008;121(1):89-96.
20. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009;124(3):e439-49.
21. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, Nadkarni V, Phillips B, Zideman D, et al. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. Contributors and Reviewers for the Neonatal Resuscitation Guidelines. *Pediatrics* 2000;106(3):E29.
22. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105(2):295-310.
23. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349(10):959-67.
24. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 1993;104(6):1833-59.
25. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al.; The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1332-47.
26. Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. Volutrauma. What is it, and how do we avoid it? *Clin Perinatol* 2001;28(3):505-15.
27. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):367-73.
28. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):192-9.
29. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT; Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(9):643-52.
30. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al.; United Kingdom Oscillation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347(9):633-42.
31. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006;26(Suppl 1):S14-8.
32. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003951.
33. Fowlie PW. Prophylactic indomethacin: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 1996;74(2):F81-7.
34. Clyman RI. Recommendations for postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128(5 Pt 1):601-7.
35. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6(1):63-73.
36. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):200-8.
37. Spears K, Cheney C, Zerzan J. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing BPD and long term respiratory disability in very low birth weight infants. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1589-94.
38. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340(25):1962-8.
39. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2005;115(3):e249-54.
40. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics* 2009;123(1):367-77.
41. Eichenwald EC, Stark AR. Are postnatal steroids ever justified to treat severe bronchopulmonary dysplasia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(5):F334-7.
42. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics* 2005;115(3):655-61.
43. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104(6):1258-63.
44. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;120(1):40-8.
45. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Venema MM, van Bel F, Beek FJ, et al. Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children. *J Pediatr* 2007;150(4):351-7.
46. Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Grobbee DE, van Bel F. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F58-63.
47. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112-21.
48. Barrington K, Finer N. The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatr Res* 1991;29(4 Pt 1):372-5.
49. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3: CD000140.
50. Güray A, Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T. [Nitric oxide: physiology and clinical importance]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17(2):115-9.
51. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355(4):354-64.
52. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Cecchi A, Rubaltelli FF. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2006;95(9):1116-23.
53. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355(4):343-53.