

## Yenidoğanlarda hipoksik solunum yetmezliğinde inhale nitrik oksit tedavisi

Aytuğ Atıcı<sup>1</sup>, Ali Haydar Turhan<sup>2</sup>

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı

**SUMMARY:** Atıcı A, Turhan AH. (Department of Pediatrics, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey). Inhaled nitric oxide therapy in hypoxic respiratory failure of newborn. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 162-167.

Inhaled nitric oxide (iNO) therapy was found to be effective, especially in term and near-term infants with severe hypoxic respiratory failure (HRF). The purpose of this study was to evaluate the effects of iNO in newborns with HRF. A total of 21 infants who received iNO were evaluated. The patients were divided into two groups; group I consisted of 12 babies with gestational age <34 weeks. Infants with gestational age ≥34 weeks (n:9) formed group II. Both groups were assessed for respiratory functions, ventilatory settings, duration of hospitalization and survival rates. The number of babies who responded to iNO therapy in groups I and II were 4 (33.3%) and 8 (88.9%), respectively. All babies who responded to iNO therapy in group I survived. However, three responder babies in group II and all non-responders died. The causes of death were mainly related to complications of extreme prematurity, sepsis and respiratory distress syndrome. While mean oxygenation index, the mean airway pressure, partial pressure of arterial carbon dioxide, and fraction of inspired oxygen dropped, the mean oxygen saturation, partial pressure of arterial oxygen, and pH increased in the responder babies. After iNO therapy, pH was significantly higher in group I and the mean airway pressure and mean partial pressure of arterial carbon dioxide were significantly lower in group II (p=0.046, p=0.021 ve p=0.028, respectively). Although more favorable outcomes were obtained in babies with gestational age ≥34 weeks, iNO therapy may improve systemic oxygenation rapidly and consistently in some of smaller infants with hypoxic respiratory failure.

*Key words: nitric oxide inhalation therapy, newborn infant, hypoxic respiratory failure.*

**ÖZET:** İn hale nitrik oksit (iNO) tedavisi özellikle zamanında doğan ve hipoksik solunum yetmezliği olan bebeklerde etkili bir tedavi yöntemidir. Bu çalışma hipoksik solunum yetmezliği olan ve iNO tedavisi uyguladığımız bebeklerde tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya iNO tedavisi alan toplam 21 bebek alındı. Hastalar gebelik yaşı <34 hafta olanlar (I. Grup, n:12) ve ≥34 hafta (II. Grup, n:9) olmak üzere iki grupta incelendi. Her iki grup solunum işlevleri, ventilatör parametreleri, yatış süreleri ve sağ kalım oranları yönünden değerlendirildi. I. grupta dört (% 33.3), II. grupta sekiz (% 88.9) bebek iNO tedavisine yanıt verdi. Tedaviye yanıt veren I. gruptaki bebeklerin tamamı taburcu edildi. II. grupta tedaviye yanıt verdiği halde bebeklerin üçü, tedaviye yanıt vermeyen bebeklerin ise tamamı kaybedildi. Kaybedilen bebeklerin ana ölüm nedeni immatürite, sepsis ve respiratuar distres sendromuna bağlı komplikasyonlardı. iNO tedavisine yanıt alınan bebeklerde ortalama oksijenizasyon indeksi, ortalama hava yolu basıncı, solunan havadaki ortalama okijen oranı ve ortalama parsiyel arteriyel karbondioksit basıncında azalma, ortalama oksijen satürasyonu, ortalama parsiyel arteriyel oksijen basıncı, ve pH'larında yükselme oldu. iNO tedavisinden sonra I. grupta pH'daki artış, II. grupta ise OHB ve PaCO<sub>2</sub>'deki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.046, p=0.021 ve p=0.028). Hipoksik solunum yetmezliği olan ve gebelik yaşı ≥34 hafta olan bebeklerde

daha iyi sonuçlar alınmakla birlikte, iNO tedavisinin daha küçük bebeklerin de bir kısmında sistemik oksijenizasyonu hızlı ve sürekli olarak düzeltebileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** inhale nitrik oksit tedavisi, yenidoğan bebek, hipoksik solunum yetmezliği.

Yenidoğanın devamlı pulmoner hipertansiyonu (PPHN) sistemik hipoksi ile giden akut bir solunum yetmezliği tablosuna neden olur<sup>1</sup>. Hipoksik solunum yetmezliği ile PPHN çoğu kez içiçe geçmiş durumlardır. Yenidoğanlarda sıklıkla solunum yetersizliği olarak tanı alan PPHN, zamanından önce veya zamanında doğan bebeklerde görülebilir<sup>2</sup> ve hipokseminin daha da artmasına neden olan bir kısır döngüye neden olur<sup>3</sup>. Hızla ilerleyen solunum yetersizliğine neden olan bu durum, zamanında müdahale edilememesi durumunda ağır sekillere, sıklıkla da ölüme neden olabilir<sup>4</sup>.

Hipoksik solunum yetmezliği, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ya da akciğer içi şantlara neden olan akciğerin parankimal hastalıkları, akciğer dışı sağdan sola şanta neden olan akciğer damar hastalıkları veya doğuştan kalp hastalıklarıyla ilişkili anatomik sağdan sola şantlar nedeniyle oluşabilir<sup>5</sup>. Respiratuar distres sendromu (RDS), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), doğuştan kalp hastalıkları (DKH), pnömoni ya da sepsis, doğuştan diyafragma fitiği (DDF) yenidoğanlarda görülen hipoksik solunum yetmezliği ve PPHN'nin en önde gelen nedenleridir<sup>6-9</sup>.

PPHN tedavisinde pulmoner damarlar üzerine seçici olarak vazodilatör etkisi olan iNO (inhale nitrik oksit), yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. iNO akciğer damar direncini, düşürerek sağdan sola şantı önlemektedir<sup>10</sup>. Bunun yanında, kan akımını havalanmanın kötü olduğu ya da hasta akciğer alanlarından, havalanmanın daha iyi olduğu alanlara yönlendirerek (mikroseçici etki) oksijenlenmeyi düzeltmektedir<sup>11</sup>.

Gelişmiş ülkelerde yaygın kullanımına rağmen ülkemizde iNO tedavisiyle ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, Ocak 2004 - Mayıs 2006 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde hipoksik solunum yetmezliği

nedeniyle iNO tedavisi uyguladığımız 21 hastanın verilerinin sunulması ve deneyimlerimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Ocak 2004 ve Mayıs 2006 tarihleri arasında iNO tedavisi alan 21 hasta çalışmaya alındı. Bu bebeklerin cinsiyeti, gebelik yaşları, doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, tanıları, iNO aldıkları dönemde eşlik eden morbiditeleri, surfaktan tedavileri, mekanik ventilasyon süreleri, yatış süreleri, komplikasyonlara ait verileri, NO başlanma zamanı, iNO tedavisine yanıtları, iNO tedavisinin süresi, iNO tedavisine başlanmadan önceki ile iNO tedavisinden iki saat sonraki parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>), nabız oksimetrisi ile ölçülen oksijen satürasyonu (SPO<sub>2</sub>), ortalama hava yolu basıncı (OHB), solunan havadaki oksijen oranı (FiO<sub>2</sub>) ve oksijenizasyon indeksi (OI) kaydedildi.

iNO tedavisi, hipoksik solunum yetersizliği olan (FiO<sub>2</sub> 0.9 ve OHB ≥10 cmH<sub>2</sub>O olmasına rağmen SPO<sub>2</sub>'si % 85'in altında<sup>1</sup>), kendi solunumlarıyla eş zamanlı aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (synchronised intermittent positive pressure ventilation, SIPPV) ve ardından yüksek frekanslı osilasyon ventilasyonu (high-frequency oscillation ventilation, HFOV) uygulamalarına yanıt vermeyen bebeklere verildi. Bebekler gebelik yaşı <34 hafta (I. grup) ve ≥34 hafta (II. grup) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi<sup>3,8</sup>. Tüm bebeklerin preduktal ile postduktal noktalarından ölçülen oksijen satürasyonu farkı %20'nin üzerindeydi<sup>12</sup>. iNO'nun, kalp içi şantlarına ek olarak akciğer içi şantları da azalttığı ve ventilasyon perfüzyon bozukluğunu düzeltebildiği bilindiğinden dolayı, iNO başlanması için ekokardiyografik inceleme şartı aranmadı<sup>8</sup>. Ekokardiyografik inceleme genellikle tedaviyi izleyen dönemde, doğuştan kalp hastalıklarının tanısının dışlanması için yapıldı.

Hastalara NO gazı (SIP Analytical Ltd.) SLE 3600 INOSYS cihazından mekanik ventilatör devresinin aferent koluna eklenen bir set ile verildi. iNO tedavisi sırasında oluşan NO<sub>2</sub> gazının ölçüm değerleri ppm olarak sürekli kaydedildi. Hastalara iNO 20 ppm dozunda başlandı ve nabız oksimetresi ile ölçülen postduktal SPO<sub>2</sub> izlendi. Otuz dakika içinde oksijen satürasyonu %90'nın üzerine yükselmeyen hastalarda, iNO 30 dakika süreyle 80 ppm'ye kadar arttırıldı<sup>3,8</sup>. Bu sürenin sonunda oksijen satürasyonu %90'nın üzerine yükselen bebeklerin tedaviye yanıt verdiği kabul edildi. iNO'nun 80 ppm'ye arttırılmasına rağmen 60 dakika içinde oksijen satürasyonu yükselmeyenler tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi<sup>3,7-8</sup>. Bu bebeklere sırasıyla magnezyum sülfat infüzyonu (200 mg/kg yüklemeyi takiben 20-150 mg/kg/saat infüzyon), sildenafil (2 mg/kg, oral yol ile) veya ilomedin inhalasyonu (100 ng/kg) uygulandı. Bebekler stabil olduktan sonra, önce inspiratuvar tepe basıncı azaltıldı, sonra da iNO azaltılarak kesildi. iNO tedavisine yanıt alındıktan sonra, iNO dozu 5 ppm'ye azaltıldığı halde oksijen satürasyonu tekrar düşmeyen, ancak iNO kesilince FiO<sub>2</sub> arttırılması ile oksijenizasyonu sağlanamayan ve tekrar iNO başlanan bebekler "iNO bağımlı" olarak değerlendirildi<sup>8</sup>.

Ölçülebildiği zamanlarda methemoglobin değerinin %10 üzerinde olması ya da nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) düzeyinin 5 ppm üzerinde olması durumunda iNO tedavisi bebeğin tolere edebildiği kadar azaltıldı.

Hastalardan kan örnekleri göbük arteri kate-terizasyonu ile alındı. OI, ortalama hava yolu basıncının, solunan havadaki oksijen konsantrasyonu (FiO<sub>2</sub>) ile çarpılıp, arteriyel oksijen basıncına bölünüp, 100 ile çarpılmasıyla hesaplandı<sup>13</sup>.

Hastalara ait veriler Windows için SPSS 11 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) programına girilerek, hastaların demografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı ve sıklık istatistikleri kullanılarak değerlendirildi. Her grubun iNO öncesi ve iki saat sonrasındaki OHB, SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, FiO<sub>2</sub>, OI değerleri ise eşleştirilmiş t testi (paired-samples t test) yöntemi ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

Yirmisekiz aylık sürede Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan ve iNO tedavisi alan 21 bebeğin demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve klinik özellikler	I. Grup (n: 12)	II. Grup (n: 9)
Cinsiyet (K/E), n (%)	3/9 (25/75)	3/6 (33.3/66.7)
Gebelik yaşı (hafta)	28.1±1.7	38.2±1.3
Doğum ağırlığı (gr)	1190±347.3	3347±452
Doğum şekli (normal/sezaryen), n (%)	3/9 (25/75)	1/8 (11.1/88.9)
Apgar skoru (5. dk)	6.6 ±1.2	-
Eşlik eden morbidite, n (%)		
Perinatal hipoksi	4 (33.3)	6 (66.7)
RDS	7 (58.3)	-
MAS	-	2 (22.2)
Sepsis	6 (50)	3 (33.3)
DDF	-	3 (33.3)
Pnömoni	3 (25)	5 (55.6)
NEK	1 (8.3)	2 (22.2)
Surfaktan tedavisi (iki doz), n (%)	9 (75)	-
Sistemik/pulmoner vazodilatör tedavi, n (%)	8 (63.7)	5 (55.6)
İlk 24 saat içinde iNO verilen, n (%)	4 (33.3)	3 (33.3)
iNO başlanma zamanı (saat), ort ± SS	9.5±6.8	9.3±6.1
iNO başlanma zamanı (gün)	3 (1-68)*	2 (1-24)*
iNO tedavi süresi (saat)	11.0 (1-48)*	72.0 (1-240)*
En fazla iNO dozu (ppm)	80	80
iNO tedavisine yanıt verme, n (%)	4 (33.3)	8 (88.9)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	12.0 (1-72)*	12.0 (4-117)*
Hastanede yatış süresi (gün)	31.0 (1-72)*	17.0 (1-117)*
Sonuç:		
Taburcu, n (%)	4 (33.3)	5 (55.6)
Eksitus, n (%)	8 (66.7)	4 (44.4)

DDF: doğuştan diyafragma fıtığı, iNO: inhale nitrik oksit, MAS: mekonyum aspirasyonu sendromu, NEK: nekrotizan enterokolit, RDS: respiratuvar distres sendromu, ortalama ± standart sapma.

\*Ortanca (en düşük-en yüksek) değerler.

Hastaların iNO tedavisine başlanmadan önceki ve iNO başlandıktan iki saat sonraki OHB, Oİ, FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SPO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve pH düzeyleri sırasıyla Tablo II ve Tablo III'te gösterilmiştir. Her iki grupta iNO başlandıktan sonra OHB, Oİ, FiO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub>'deki düşüş ve SPO<sub>2</sub>'de artış saptandı. I. grupta iNO sonrası pH'da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptandı (p=0.046). II. grupta iNO sonrası OHB ve PaCO<sub>2</sub>'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla p=0.021 ve p=0.028) (Tablo III).

Birinci grupta dört (% 33.3), II. grupta ise sekiz (% 88.9) olmak üzere toplam 12 bebek iNO tedavisine yanıt verdi. Tedaviye yanıt veren I. gruptaki bebeklerin tamamı taburcu edildi; II. grupta ise tedaviye yanıt verdikleri halde bebeklerin üçü kaybedildi. Tedaviye yanıt vermeyen bebeklerin ise tamamı kaybedildi. iNO tedavisine yanıt alınan 12 hastanın tanıları değerlendirildiğinde bir hasta MAS, iki sepsis, üç hasta DDF, dört hasta prematürite ve RDS, bir hasta Apert sendromu ve aort hipoplazisi,

bir hasta da pnömoni, PDA ve konjestif kalp yetmezliği tanılarıyla yatırılarak tedavi edilmişti. iNO tedavisi alan üç DDF hastasından ikisinde NO bağımlılığı gelişti ve hastalar kaybedildi. Apert sendromu tanısıyla izlenen hastanın, ailenin isteği üzerine sevk edildiği merkezde, izlenirken kaybedildiği öğrenildi.

iNO tedavisine yanıt alınamayan dokuz hastadan sekizinin gebelik yaşı 34 haftadan küçüktü. Bu hastalardan beşi ilk 24 saat içinde kaybedildi. Bir hasta intrakranial kanama (İKK), hidrosefali ve intestinal perforasyon tanılarıyla yatışının 65. günü, konjenital adrenal hiperplazi tanısıyla izlenen bir hasta sepsis nedeniyle yatışının 69. günü, RDS tanılarıyla izlenen iki hastada yatışlarının 27. ve 37. günü sepsis nedeniyle kaybedildi.

### Tartışma

iNO tedavisinin, zamanında doğup ağır hipoksik solunum yetersizliği ve PPHN'si olan yenidoğanlarda oksijenizasyonunu etkili

**Tablo II.** Gebelik yaşı 34 haftadan küçük olan bebeklerde (Grup I) iNO tedavisi öncesi ve sonrası OHB, Oİ, FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, spO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	iNO öncesi	iNO sonrası 2. saat	p
OHB, cmH <sub>2</sub> O	15.4±3.1	14.8±4.0	0.368
Oİ	32.4±13.1	23.9±13.6	0.078
FiO <sub>2</sub>	0.97±0.08	0.87±0.22	0.087
PaO <sub>2</sub> , mmHg	46.4±12	44.7±37	0.864
SPO <sub>2</sub> , (%)	67.0±16.9	76.0±23.0	0.065
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	52.9±19	43.8±25.6	0.124
pH	7.2±0.14	7.25±0.16	0.046

FiO<sub>2</sub> : inspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu.

OHB : ortalama hava yolu basıncı.

Oİ : oksijenizasyon indeksi.

SPO<sub>2</sub> : oksijen satürasyonu.

iNO : inhale nitrik oksit.

Ort : ortalama.

PaCO<sub>2</sub> : parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı.

SS : ortalmama ± standart sapma.

**Tablo III.** Gebelik yaşı 34 hafta ve daha büyük olan bebeklerde (Grup II) iNO tedavisi öncesi ve sonrası OHB, Oİ, FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SPO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	iNO öncesi (Ort.±SS)	iNO sonrası 2. saat (Ort.±SS)	p
OHB, cmH <sub>2</sub> O, ort±SS	15.7±5.5	14.6±5.3	0.021
Oİ, ort±SS	34.6±17.4	30.4±22.7	0.210
FiO <sub>2</sub> , %, ort±SS	0.93±0.13	0.80±0.24	0.111
PaO <sub>2</sub> , mmHg	38.2±13.0	40.7±27.8	0.770
SPO <sub>2</sub> , (%)	77.6±7.1	87.8±21.8	0.133
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	59.5±34.5	46.8±24.5	0.028
pH	7.21±0.15	7.28±0.21	0.072

FiO<sub>2</sub> : inspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu.

OHB : ortalama hava yolu basıncı.

Oİ : oksijenizasyon indeksi.

SPO<sub>2</sub> : oksijen satürasyonu.

iNO : inhale nitrik oksit.

Ort : ortalama.

PaCO<sub>2</sub> : parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı.

SS : ortalmama ± standart sapma.

bir şekilde düzelttiği bildirilmiştir<sup>1,5,8,12,14</sup>. Gebelik yaşı 34 haftadan büyük, OI'sı 25'in üzerinde olan ve geleneksel tedavilere rağmen hipoksik solunum yetmezliği düzelmeyen bebeklerde iNO tedavisi, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation; kanın vücut dışında oksijenlendirilmesi) ihtiyacını ve ölüm oranını azaltmıştır<sup>8</sup>. Gebelik yaşı 37 haftanın ya da vücut ağırlığı 2000 gr'ın üzerinde doğan, OHB'si 10 cmH<sub>2</sub>O üzerinde ve FiO<sub>2</sub>'si 1.0 olan bebeklerde, iNO oksijenizasyonda hemen ve sürekli bir düzelmeye sağlamıştır<sup>1</sup>. Çalışmamıza alınan ve gebelik yaşı  $\geq 34$  hafta olan dokuz bebekten sekizi (%88.9) iNO tedavisine yanıt vermiş ve bu bebeklerde sağ kalım oranı %55.6 olarak bulunmuştur. Daha küçük bebeklerin iNO'ya yanıt oranı (%33.3) ve sağ kalım oranı (%33.3) gözönüne alındığında bulgularımız literatürde belirtildiği üzere iNO tedavisinin gebelik yaşı  $\geq 34$  hafta olan bebeklerde daha etkili olduğu savını desteklemektedir.

iNO tedavisine yanıt altta yatan etiyolojik nedene göre değişkenlik gösterir. MAS ve RDS'li hastaların, DDF, sepsis ve konjenital kalp hastalığı olan hastalara göre daha iyi yanıt verdiği bildirilmektedir<sup>7</sup>. MAS nedeniyle iNO uyguladığımız bir hasta tedaviye iyi yanıt vererek taburcu edilmiştir. Bununla birlikte sepsisin eşlik etmediği RDS'li altı hastanın üçü, sepsis nedeniyle takip edilen sekiz hastanın dördü ve DDF nedeniyle takip edilen üç hastanın tamamı iNO tedavisine yanıt vermiştir. PPHN'ye neden olan patolojik duruma göre bir değerlendirme yaparak iNO tedavisinin etkisi hakkında yorum yapabilmek için hasta sayımız yeterli değildir. DDF'li hastalarda yapılan randomize kontrollü tek çalışmada<sup>15</sup>, %100 oksijen alan kontrol grubuna göre iNO tedavisinin ECMO ihtiyacını azaltmada etkili olmadığı bildirilmiştir. iNO bazı DDF ve PPHN'li hastalarda etkili<sup>5</sup> olmakla birlikte, genel olarak DDF'li hastaların iNO tedavisine yanıtları iyi bulunmamıştır<sup>6,15-16</sup>. Çalışmamıza alınan DDF'li üç hastanın tamamının iNO tedavisine yanıt vermesi ve bir hastanın yapılan ameliyat sonrasında taburcu edilmesi iNO tedavisinin bazı DDF'li hastalarda yararlı olabileceği kanısını uyandırmıştır.

iNO tedavisinin gebelik yaşı 34 haftadan küçük bebeklerde kullanılıp kullanılmayacağı halen tartışılmaktadır. iNO alan zamanından önce doğan bebeklerin oksijenlenmelerinin, iNO almayanlara göre daha iyi olduğu bildirilmiş,

ancak bu düzelmenin sağ kalım oranı ya da akciğer hasarının azaltılması üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir<sup>17</sup>. Öte yandan, iNO'nun zamanından önce doğan bebeklerde daha toksik olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır<sup>6</sup>. Bununla birlikte, solunum yetmezliği olan zamanından önce doğan bebeklerin iNO ile düzeldiğini bildiren vaka sunumları ve vaka serileri de bildirilmiştir<sup>17</sup>. Bu bulguların ışığında, iNO'nun zamanından önce doğan bebeklerde rutin olarak kullanılmaması, hipoksik solunum yetmezliği olan seçilmiş vakalarda kurtarıcı tedavi olarak denenebileceği önerilmektedir<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda da gebelik yaşı 34 haftadan küçük olan bebeklerde iNO tedavisine yanıt oranı literatürle uyumlu olarak düşük bulunmuştur (%33.3). Ancak yine de hipoksik solunum yetmezliği olan bu bebeklerin üçte birinin iNO tedavisine yanıt verdiği düşünülürse, iNO'nun bu bebekler için tedavi seçenekleri arasında yer almaya devam etmesi mantıklı gibi görünmektedir.

iNO'nun başlangıç dozu ile ilgili farklı görüşler bulunmakta ve 5-80 ppm arasındaki dozlarda oksijenlenmenin düzeldiği, ancak 2 ppm başlangıç dozunun etkili olmadığı bildirilmektedir<sup>18</sup>. Bizim uyguladığımız 20 ppm'lik başlangıç dozu literatürde yaygın olarak önerilmektedir<sup>3,18-19</sup>. Aksini bildiren çalışmalara rağmen<sup>1</sup>, iNO'nun etkilerinin doza bağımlı olduğu<sup>19</sup>, OI 15-25 arasında olan hastalardan 5 ppm'ye yanıt vermeyenlerin önemli bir kısmının 20 ppm'ye yanıt verdiği, 20 ppm'ye yanıt vermeyenlerin az bir kısmında 80 ppm NO'ya yanıt verdiği bildirilmektedir<sup>3</sup>. iNO'nun uzun dönem etkileri henüz bilinmediği için, akciğer gelişiminin bu kritik evrelerinde, tedaviye mümkün olan en düşük dozda başlanması ve yanıtla göre artırılması önerilmektedir<sup>3</sup>. Yaygın olarak kabul gören görüş, 34 haftalık ve daha büyük doğan bebeklerde tedaviye 20 ppm dozunda başlanmasıdır<sup>5</sup>.

Zamanında ya da buna yakın dönemde doğup solunum yetmezliği olan, OI değeri yüksek bebeklerde iNO'nun rutin olarak ve erken dönemde başlanmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır<sup>3,7</sup>. Ancak iNO'nun standart tedavi (OI >25) yerine erken dönemde (OI 15-25) verilmesinin hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, ECMO ihtiyacı ve ölüm oranı üzerine etkisi olmamaktadır<sup>3</sup>. Yine de erken dönemde verilen iNO, geç verilene göre oksijenlenmeyi daha çabuk düzeltiyor, OI'yi

daha çok düşürüyor ve solunum yetersizliğinin ilerlemesini de engelliyor gibi görünmektedir. Erken dönemde iNO başlanacak bebeklerin doğru seçimi, iNO tedavisine rağmen %40 dolaylarında olan ECMO ihtiyacı ya da ölüm oranının<sup>3</sup> daha da azalmasını sağlayabilir. Çalışmamıza alınan ve Oİ'si 25 altında olan bebeklerin %75'i iNO tedavisine yanıt verirken, Oİ'si 25 ve üzerinde olan bebeklerin %52'si tedaviye yanıt vermiştir. Bu bulgu hipoksik solunum yetmezliğinin erken döneminde, Oİ'si henüz 25'in üzerine çıkmadan verilmesinin daha yararlı olabileceği kanısını güçlendirmektedir. iNO'nun sistemik dolaşım üzerine neredeyse hiç etkisi yoktur<sup>20</sup>. Yüksek yoğunlukta (80 ppm) verilen iNO methemoglobinemiye neden olabilir<sup>1</sup>. Şimdiye kadar düşük dozlarda (<20 ppm) methemoglobinemi geliştiği bildirilen vaka bulunmamaktadır<sup>5</sup>. Ancak methemoglobin redüktaz eksikliği önceden tahmin edilemeyeceği için, iNO tedavisinin dördüncü saatinde ve sonra 24 saatte bir methemoglobin düzeyi bakılması önerilmektedir<sup>5</sup>. Methemoglobin düzeyi bakabildiğimiz hastalarımız arasında, iNO tedavisini kesmemizi gerektirecek bir yükseklik (%10'dan fazla) olmadı.

Sonuç olarak, hipoksik solunum yetmezliği olan, özellikle gebelik yaşı  $\geq 34$  hafta olan bebeklerde iNO uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. iNO tedavisinin, daha küçük bebeklerin bir kısmında etkili olabileceği görülmüş, bu nedenle hipoksik solunum yetmezliği olan bebeklere iNO tedavisinin denenmesinin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır. iNO tedavisinin başarılı olacağı hasta grubunu öngörecektir belirleneceği ve özellikle zamanından önce doğan bebeklerdeki uzun süreli etkilerinin ortaya konacağı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al and the I-NO/PPHN Study Group. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101: 325-334.
- Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 90: 899-904.
- Konduri G, Salimano A, Sokol GM, et al for the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 113: 559-564.
- Abman S. Neonatal pulmonary hypertension: a physiologic approach to treatment. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 127-128.
- Kinsella J, Abman SH. Inhaled nitric oxide therapy. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, (eds). *Assisted Ventilation of the Neonate*. Philadelphia: Saunders, 2003: 235-248.
- Committee on Fetus and Newborn of American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000; 106: 344-345.
- Gupta A, Rastogi S, Sahni R, et al. Inhaled nitric oxide and gentle ventilation in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn; a single-center, 5-year experience. *J Perinatol* 2002; 22: 435-441.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
- Biarent D. New tools in ventilatory support. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18: 178-181.
- Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. PFC syndrome (persistence of the fetal circulation). *Circulation* 1969; 40: 87.
- Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
- Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997; 336: 605-610.
- Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, et al. for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group (CINRGI). Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J Perinatol* 2003; 23: 300-305.
- Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342: 469-474.
- [No authors listed]. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr* 2000; 136: 611-617.
- Hwang SJ, Lee KH, Hwang JH, et al. Factors affecting the response to inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med J* 2004; 45: 49-55.
- Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1):CD000509.
- Cornfield DN, Maynard RC, deRegnier RAO, et al. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1999; 104: 1089-1094.
- Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet* 2001; 357: 118-121.
- Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant. *Semin Neonatol* 2000; 24: 59-65.