

Prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı: Tanı ve tedavide güncel bilgiler

Dilek Sarıcı¹, S.Ümit Sarıcı²

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Neonatoloji Uzmanı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi
²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Sarıcı D, Sarıcı SÜ. (Department of Pediatrics, Keçiören Education and Research Hospital, Ankara, Turkey; Department of Pediatrics, Gülhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey). Chronic lung disease in preterm infants: current concepts in definition and treatment. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 38-42.

Chronic lung disease is, by definition, continuation of oxygen dependency and/or need of assisted ventilation because of lung pathologies in the newborn, especially in a premature one. With the use of antenatal steroids, postnatal surfactant, and modern less invasive and traumatic ventilation techniques, the presentation of the disease and profile of the patient population have changed. In this article, current concepts in the definition, classification and treatment of chronic lung disease of the premature newborn are reviewed.

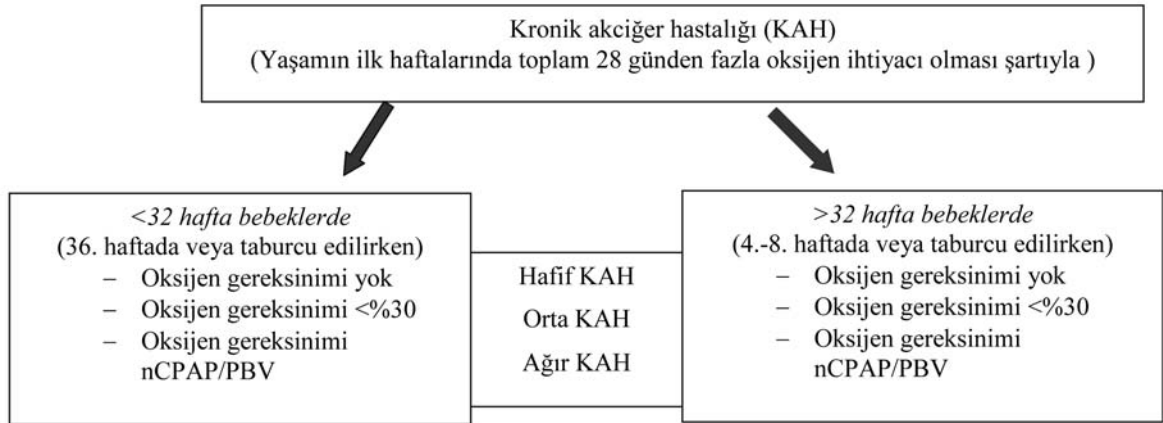
Key words: chronic lung disease, premature, newborn.

ÖZET: Kronik akciğer hastalığı tanım olarak, yenidoğan ve özellikle prematüre bir bebekte akciğerlerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesidir. Antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi, modern ve akciğerleri daha az zedeleyen ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile kronik akciğer hastalığının ortaya çıkış şekli ve hasta grubunun görünümü değişmiştir. Bu yazıda prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığında tanım, sınıflandırma ve tedavideki güncel bilgiler özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: kronik akciğer hastalığı, prematüre, yenidoğan.

Kronik akciğer hastalığı (KAH) tanım olarak; yenidoğan ve özellikle prematüre bir bebekte akciğerlerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesidir. İlk olarak Northway ve arkadaşları tarafından klasik bronkopulmoner displazi (BPD) olarak yapılan tanımlamada¹ 30-37 gebelik haftasında doğmuş bebeklere respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile solunum desteği uygulandığı ve bundan sonra KAH geliştiği dikkat çekmektedir. Antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi, modern ve akciğerleri daha az zedeleyen ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve hasta grubunun görünümü değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS,

apne ve/veya hafif yüzeysel solunum gibi nedenlerle entübe edilerek düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülür hale gelmiştir. Klasik BPD patogeneğinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadığı halde bu bebeklerde gelişen tablo "yeni BPD" veya "KAH" olarak isimlendirilmiştir.^{2,3} Başlangıcı sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, ardından akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya patent duktus arteriyozus (PDA) eşlik eder ve böylece KAH tablosu oturur. Radyolojik bulgular nispeten daha geç

Tablo I. Kronik akciğer hastalığı tanım ve sınıflandırması.

ncPAP, nazal cPAP, PBV pozitif basınçlı ventilasyon

ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm, ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve homojen olmayan görünüm saptanır.

Sıklık

Oksijen bağımlılığının postnatal 28. günde mi, postkonsepsiyonel 36. haftada mı devam ediyor olduğu, ilk 28 gün veya postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar her gün mü, yoksa zaman zaman mı devam etmekte olduğu KAH sıklığında belirleyicidir. Ayrıca sıklık, KAH'nın tüm yenidoğan bebeklerde mi, yaşayanlarda mı yoksa sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda mı hesaplandığına göre de değişiklik gösterir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında doğum ağırlığı 500 ile 1500 gr arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3 ile %43 arasında bulunmuştur.⁴

Tanımlama

En fazla kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir çalıştay (workshop) ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır.⁵ Buna göre KAH'ı tanımlamada mutlaka hafif/orta/ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. KAH'nın ortaya çıkış yaşı da etkili olduğu için 32 gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebeklerin ayrı ayrı sınıflandırılması

gerektiği, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi yanında toplam olarak 28 günden fazla oksijen bağımlılığının bulunması gerektiği vurgulanmıştır (Tablo I).

Risk faktörleri

KAH gelişimi için birden fazla risk faktörü vardır ve bunlar tek başına veya birden fazlası aynı anda etkili olabilir (Tablo II).⁶ Hava yolu reaktivitesine yatkınlığın, beslenme ile ilgili problemlerin, erken sürrenal yetmezliğin, gebelik haftası ve doğum ağırlığının (ters orantılı olarak), ağır RDS'nin ve erkek cinsiyetin KAH için risk oluşturduğu bildirilmiştir.

Patolojik bulgular

KAH'nın kliniği, ortaya çıkış şekli ve önlenebilir risk faktörlerindeki değişikliklerle beraber patolojisinde de değişimler gözlemlenmiştir. Klasik (eski) BPD'deki ateletazi ve amfizematöz alanların bir arada bulunduğu ağır hava yolu ve parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal ve düz kas lezyonları ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlar yerini daha hafif, alveolar yapıda basitleşme, akciğer gelişiminde duraklama ve daha hafif vasküler lezyonlarla karakterli "Yeni BPD"nin (KAH) patolojik tablosuna bırakmıştır (Tablo III).⁷

Normal pulmoner vasküler büyüme, alveolar epitel ve komşu pulmoner kapillerler arasındaki kompleks sinyal etkileşimleri sonucu gerçekleşir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan mitojenik peptid VEGF, endotelial hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. Endotelden

Tablo II. Kronik akciğer hastalığı için risk faktörleri.

Prematürite/immatürite
Mekanik ventilasyon (baro/volu-travma)
Hiperoksi/oksidan stres
Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon-proteolitik zedeleme
Antenatal faktörler
Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)
Genetik etkiler
Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
Beslenme sorunları
Erken sürrenal yetmezlik
Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
RDS'nin şiddeti
Erkek cinsiyet

Tablo III. Kronik akciğer hastalığının patolojik bulguları.

Az, geniş, ve basit yapıda alveoller (alveolar hipoplazi, kompleks asiner yapının basitleşmesi)
Az ve dismorfik kapillerler
Değişen derecelerde interstisyel fibroproliferasyon
Daha az şiddetli arteriyel/arteriyolar vasküler lezyonlar
Hava yolu epitel lezyonları ihmal edilir düzeyde
Değişen derecelerde hava yolu düz kas hiperplazisi

Tablo IV. Kronik akciğer hastalığının tedavi ilkeleri.

Nütrisyonel destek
Sıvı kısıtlaması
Diüretik tedavisi
Yeterli oksijenizasyonun sağlanması
Enfeksiyonların tedavisi
Antienflamatuvar ve bronkodilatör (sistemik/inhale) tedavi
Önleyici vitamin A tedavisi
Kafein tedavisi

VEGF salgılanmasını inhibe eden herhangi bir pulmoner zedelenme (KAH'da olduğu gibi), pulmoner vasküler büyüme ve gelişmeyi bozar ve patolojinin ilerlemesiyle sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gibi ağır vasküler problemler yerleşir. Vasküler ve parankimal lezyonlar bir arada pulmoner gaz değişiminde bozulmaya, yani klinik belirtilere yol açar.⁸

Tedavi

KAH'nın tedavisinde tedavi ilkeleri Tablo IV'de özetlenmiştir.

Uygun beslenme desteği ve yeterli büyümenin sağlanması önemlidir, çünkü iyileşme akciğer dokusunun gelişmesine ve pulmoner vasküler

yatağın yeniden şekillenmesine bağlıdır. Bu amaçla günlük kalori alımı 120 kcal/kg/gün üzerinde tutulmalı, mümkünse 120-150 kcal/kg/gün miktarında kalori desteği sağlanmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliğini, sağ kalbin yükünü ve şiddeti değişen derecelerde bulunan pulmoner hipertansiyonu azaltmak için sıvı kısıtlaması gerekebilir. Böylece akciğer mekaniğinde kısa süreli iyileşme ile oksijen ve ventilatör ihtiyacında da azalma sağlanır. Aynı amaçlarla diüretik tedavisi kullanılabilir; furosemid 1-2 mg/kg/gün, 1-2 dozda oral veya intravenöz olarak verilebilir. Ancak uzun süreli kullanımda hiponatremi, hipokalemi, alkaloz, azotemi, hipokalsemi, hiperkalsiüri, renal taşlar, nefrokalsinozis ve ototoksiste

gibi yan etkilere dikkat edilmelidir. Uzun süreli diüretik kullanımı gerektiğinde bu tür yan etkileri de dikkate alarak ve alternatif olarak hidroklorotiyazid (K⁺ tutucu özellikli spironolakton da eklenebilir) (1-2 mg/kg/doz, 12 saatte bir 2 doz) oral yoldan kullanılabilir.

Yeterli oksijenizasyonun sağlanması akciğer dokusu iyileşmesine, bronkospazmın ve pulmoner vazokonstriksiyonun azalmasına ve uygun nörolojik gelişimin sağlanmasına katkıda bulunur. Bu amaçla oksijen tedavisi serbest oksijen veya aralıklı mekanik ventilasyon desteği şeklinde de verilebilir.

Sistemik veya pulmoner enfeksiyonlar, zor dengede tutulan kardiyopulmoner hemodinaminin bozulmasına, akciğer iyileşmesinin gecikmesine, oksijen ihtiyacının artmasına neden olabilir. Bu nedenle mevcut enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmeli, enfeksiyonlardan korunma önlemleri alınmalı, respiratuvar sinsityal virus profilaksisinde palivizumab uygulama önerilerine uyulmalıdır.

KAH'ı olan bebeklerde bronkospazmı tedavi etmek için inhale olarak spesifik bir beta agonist olan albuterol kullanılabilir. Albuterol düz kas hücrelerinde relaksasyon yolu ile hava yolu direncini azaltır ve akciğer kompliyansını artırır. Uygulama dozu nebulizasyon yolu ile 0.1-0.5 mg/kg/doz, 2-6 saatte bir şeklindedir. Oral yoldan 6-8 saatte bir 0.1-0.3 mg/kg/doz şeklinde de uygulanabilir. İpratropium bromid ise muskarinik bir antagonisttir ve daha güçlü

bir bronkodilatasyon sağlar. Ölçülü doz inhale kullanarak ventilatör devresine monte bir şekilde 6-8 saatte bir 2 puff (34 µg)-4 puff (68 µg) veya jet nebulizatörle 75-175 µg dozda (3-4 doz) uygulanabilir.

KAH'ın hem önlenmesinde, hem de tedavisinde sistemik ve inhale steroidlerin kullanımı ile ilgili güncel bilgiler ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmiştir.¹⁰ Sistemik steroidlerin KAH gelişiminin önlenmesinde kullanımı ile ilgili olarak, nörolojik ve gastrointestinal komplikasyon oranlarının yüksekliği nedeniyle 1990'lı yıllardaki yoğun ilginin aksine, günümüzde Amerika Pediatri Akademisi, Kanada Pediatri Birliği ve Avrupa Perinatal Tıp Derneği bildirimlerinde çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde sistemik deksametazon kullanılması önerilmemektedir.^{11,12} KAH tedavisinde ise sistemik steroid (deksametazon)

kullanımı ile akciğer fonksiyonlarında iyileşme, ekstübasyon başarısında artış, mortalite oranlarında azalma ve oksijen/ventilatör ihtiyacında azalma sağlansa da, özellikle total dozun yüksek olduğu ve sürenin uzadığı protokollerin uzun dönem nörogelişimsel olumsuz etkileri nedeniyle kanıta dayalı olarak kullanımını onaylamak zor görünmektedir. Hayatın ilk haftası içinde KAH'a yönelik ve profilaktik olarak başlanan¹³ ve ilk haftadan sonra profilaktik veya tedavi edici amaçlı olarak başlanan deksametazonun¹⁴ olumlu etkilerinin orta ve uzun vadeli olumsuz yan etkilerine ağır basmadığı ve rutin olarak önerilemeyeceği çok merkezli ve güncel metanaliz sonuçları ile bildirilmektedir. Hayatın ilk haftası içinde KAH'a yönelik ve profilaktik olarak başlanan hidrokortizonun ise KAH sıklığını anlamlı olarak azaltmadığı ve bu amaçla rutin olarak önerilemeyeceği de bildirilmektedir.¹⁵ Ancak oksijen ihtiyacı çok yüksek olan, ventilatör parametreleri azaltılamayan ve ekstübasyon sorunu yaşanan 2-3 haftalıktan büyük bebeklerde, aileler ilacın hayat kurtarıcı etkilerinin yanı sıra, sahip olduğu kısa ve uzun dönem etkiler açısından bilgilendirilerek intravenöz veya oral olarak sistemik steroid kullanılabilir. Bu durumda deksametazon 0.1-0.3 mg/kg/gün, 2 dozda, 2-3 günde bir %10-50 azaltmalar yaparak adrenal süpresyon yapmayacak ve toplam 7-10 günü aşmayacak şekilde kullanılabilir.

Tedavi amaçlı olarak başlanan inhale steroid tedavisi yan etkilerinin azlığı nedeniyle umut verici gibi görünse de, KAH tedavisine katkısı yönünden çok etkili bulunmamıştır.¹⁶

KAH'nın önlenmesine yönelik olarak erken dönemde kullanılan inhale budesonid, beklametazon ve flutikazon tedavilerinin daha geç dönemde KAH gelişimi riskini azaltmadıkları bildirilmiştir.¹⁰

Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) bebeklerde erken dönemde (doğumdan sonraki 1-2 hafta içinde) haftada üç kez, intramüsküler olarak dört hafta süreyle uygulanan 5000 ünite/doz A vitamininin (retinyl palmitate; toplam 12 doz) epitel rejenerasyonu, akciğer dokusu iyileşmesi ve alveolar düzenlenme ile KAH gelişimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir ve günümüzde kanıta dayalı olarak KAH riskini azaltan nadir tedavilerden birisidir.¹⁷

Erken dönemde ventilatörden (ayırma) sırasında başlanan kafein tedavisi de (intravenöz veya oral olarak 10-20 mg/kg yükleme ve 5 mg/kg/gün, 24 saatte bir idame tedavisi) kanıta dayalı olarak KAH riskini azalttığı gösterilen tedavilerden birisidir.¹⁸ Kafein tedavisi erken dönemde solunumsal uyarıyı ve diyafragma kontraktilitesini artırır, apne sıklığını azalmaktadır.

KAYNAKLAR

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-368.
- Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-610.
- Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 2001; 107: E1.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
- Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
- Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 51-62.
- Korkmaz A. Bronkopulmoner displazi. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri*. Ankara: Türkiye Milli Pediatri Derneği Yayını, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 480-482.
- Erdeve Ö, Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazide önleyici ve tedavi amaçlı inhale veya sistemik steroid kullanımı: güncel bir derleme. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2009; 3: 59-63.
- Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee Sk, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for BPD in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 2006; 118: 1328-1335.
- American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-338.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010; 98: 217-224.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010; 98: 289-296.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010; 98: 111-117.
- Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 703-708.
- Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD000501.
- Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD000140.