

İki yıllık süreçteki inhale nitrik oksid deneyimimiz

Ferhat ÇEKMEZ*, S.Ümit SARICI**, Kemal ERDİNÇ***

ÖZET

Amaç: İnhale nitrik oksid (iNO) term bebeklerde persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olup, prematüre bebeklerde de özellikle konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen solunum yetmezliği durumlarında kullanılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde iki yıllık süreçte iNO tedavisi uygulanan 7 hastayı ve elde edilen sonuçları sunduk.

Bulgular: Hastaların ikisinde herhangi bir morbidite gelişmiştir. Bir hasta ex olmuştur. Kalan 4 hastada da minör morbidite saptanmıştır.

Sonuç: iNO tedavisi preterm bebeklerde güvenilir ve etkili olabilecek bir tedavi yöntemidir, ancak daha geniş klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksid, prematüre

SUMMARY

Our experience with inhaled nitric oxide therapy during two years

Objective: Nitric oxide is used for persistent pulmonary hypertension in term infants and respiratory failure which was not responded to conventional therapies in preterm infants.

Material and Methods: Here we present clinical results of 7 infants in whom nitric oxide therapy was used in our intensive care unit during 2 years.

Results: Morbidities of two patients did not improve. One patient died. Rest of them improved with only minor morbidities.

Conclusion: Nitric oxide therapy is one of very effective and reliable selection in preterm infants but more comprehensive investigations are necessary.

Key words: Nitric oxide, prematurity

GİRİŞ

Prematüre bebeklerde intratrakeal surfaktan uygulamalarının ortaya çıkmasından sonra mortalite oranlarında anlamlı bir azalma olmuştur ⁽¹⁾. Prematüre bebeklerde solunum yetmezliği ve respiratuvar distress sendromunda ekzojen olarak uygulanan surfaktan ile dramatik düzelmeler elde edildiği gibi, bazen yeterli yanıt elde edilememektedir ⁽²⁾. Antenatal uygulanan steroid tedavisi ile beraber surfaktan uygulamalarının yanında majör solunumsal sorunları devam eden prematüre bebeklerde alternatif tedavi yaklaşımlarına gereksinim duyulmaktadır.

1987 yılında daha önceden tanımlanmamış endotel kaynaklı relaksasyon faktörünün (EDRF) nitrik oksid

(NO) olduğu ortaya çıkınca, tedavi amacıyla denemeye başlanmıştır. İnhalasyon yoluyla uygulanan NO (iNO), selektif bir pulmoner vazodilatör olup, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanilat monofosfat (GMP) üretimi ile pulmoner düz kaslarda relaksasyon yaratmaktadır ⁽³⁾. Vasküler endotel hücrelerince üretilen bu mediyatörün, doğum sonrası akciğere giden kan akımını düzenlediği, normal akciğer gelişimi ve pulmoner vasküler tonüs ile ventilasyon-perfüzyon durumunun korunmasında önemli rolünün olduğu konusunda çalışmalar bulunmaktadır ^(4,5). iNO term bebeklerde persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olup, prematüre bebeklerde de özellikle konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen solunum yetmezliği ve RDS durumlarında kullanımına dair klinik araştırmalar bulunmaktadır ⁽⁶⁻⁸⁾.

Geliş tarihi: 27.10.2014

Kabul tarihi: 10.12.2014

* Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı

** Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Ferhat Çekmez, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

e-mail: ferhat_cocuk@hotmail.com

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde iki yıllık süreçte iNO tedavisi uygulanan 7 hastayı, demografik özellikleri ve elde edilen sonuçları ile beraber sunmayı ve iNO tedavisi ile ilgili güncel bilgileri tartışmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2009 arasında iNO tedavisi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek hastaların tanı ve tedavileri ile ilgili bilgileri ayrıntılı olarak kaydedildi.

iNO tedavisine, konvansiyonel mekanik ventilasyon stratejileri ile yeterli oksijenizasyon sağlanamadığı veya ağır solunum yetmezliğinin matematiksel olarak ($MAP \geq 10$ veya oksijenizasyon indeksi ≥ 30) gösterildiği durumlarda başlandı. iNO tedavisi SLE INOSYS (“Inhaled nitric oxide system, Integrated Technologies Limited, UK”) cihazı ile ve mekanik ventilasyon sırasında intratrakeal ve sürekli olarak uygulandı. Tedaviye 10 ppm dozda başlanarak, gerekli olduğu durumlarda yeterli yanıt alınana kadar 5 ppm’lik artırmalar ile 80 ppm’e kadar çıkıldı. iNO ve %100 oksijen tedavisi ile en az 48 saat ideal oksijenizasyon/hiperoksi sağlandıktan sonra oksijen konsantrasyonu (FiO_2) %5’lik azaltmalar ile %70’e kadar düşüldü. Bu aşamadan sonra iNO dozu 20 ppm’e kadar azaltılmaya çalışıldı ve takiben FiO_2 %40’a kadar düşüldükten sonra 12-24 saat içinde 5’er ppm’lik azaltmalar ile iNO tedavisi sonlandırıldı.

Her bir hasta ile ilgili olarak doğum ağırlığı, gebelik haftası, hastaneye yatış tanı(ları), ekokardiyografik

olarak persistan pulmoner hipertansiyon olup olmadığı, iNO ile birlikte uygulanan tedaviler, mekanik ventilasyonda kalış süresi, iNO başlangıç dozu ve ulaşılan maksimum doz, toplam iNO tedavi süresi, hastalarda eşlik eden morbidite(ler) ve hastaların prognozu kaydedildi. Hastaların ortalama mekanik ventilatörde kalış süreleri 221.8 saat iken, ortalama iNO uygulama süresi 105.8 saat idi.

BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde toplam 7 yenidoğana iNO tedavisi uygulandı. Olguların demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

iNO tedavisi uygulanan hastaların mekanik ventilasyon ve iNO tedavisi ile ilgili bilgileri Tablo 2’de verilmiştir.

TARTIŞMA

Prematüre bebeklerde solunum yetmezliği ve respiratuvar distres sendromunda ekzojen olarak uygulanan surfaktan ile dramatik düzelmeler elde edildiği gibi, bazen yeterli yanıt elde edilememektedir ⁽¹⁾. Uzun süre hastanede yatan, oksijen ve mekanik ventilatör desteğine gereksinim duyulan prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı ve bronkopulmoner displazi riski artmaktadır ⁽⁷⁾. Özellikle konvansiyonel tedavi rejimlerine (surfaktan, yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon vb.) yanıtız prematüre bebeklerde oksijenasyonun sağlanabilmesi için alternatif tedavi yöntemlerine gereksinim vardır.

Persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlar ile RDS nedeniyle hipoksemik kalan prematürelere,

Tablo 1. iNO tedavisi uygulanan olguların demografik özellikleri.

Olgu no	Doğum ağırlığı (g)	Gebelik yaşı (hafta)	Tanı	Ekokardiyografik olarak persistan pulmoner hipertansiyon
1	3150	37	Yaş akciğer	+
2	1690	306/7	Prematürite, RDS, akut asfiksi	-
3	2770	355/7	Yaş akciğer	+
4	1300	31	Prematürite, RDS	-
5	940	27	Prematürite, RDS	-
6	2280	343/7	Prematürite, RDS	+
7	1670	34	Hipoksik iskemik ensefalopati	-

Tablo 2. Olguların respiratuvar destek tedavi bilgileri, eşlik eden morbiditeleri ve prognozları

Olgu no	Mekanik ventilasyonda kalış süresi (saat)	iNO başlangıç dozu (ppm)	Maksimum iNO dozu (ppm)	iNO tedavi süresi (saat)	Morbidite	Prognoz
1	167	10	45	112	-	Sağlıklı taburcu
2	169	20	50	100	Evre I intrakraniyal kanama Pnömotoraks Evre II HIE Hipokalsemi	Nörogelişimsel gerilik açısından izlemde
3	212	10	30	78	-	Sağlıklı taburcu
4	322	20	80	173	Kronik akciğer hastalığı	Prematürite/izlemde
5	383	25	75	187	Evre I intrakraniyal kanama Pnömotoraks	Prematürite/izlemde Sağlıklı taburcu
6	133	10	45	73	Kronik akciğer hastalığı Pnömotoraks	Eksitus
7	167	10	80	18	Multiorgan yetmezliği	

iNO uygulamanın oksijenasyonun yine sağlanmasında etkin olduğu bilinmektedir (9,10). iNO erken dönemde akciğerlerde inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmakta, erken akciğer hasarı ve BPD'yi önlemektedir (8,11,12). Hayvan çalışmalarında, kronik akciğer hastalığında hem küçük hava yolları epitelinde hem de distal pulmoner arter endotelinde NO sentaz ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (13). iNO'in pulmoner surfaktan aktivitesinin devamlılığına da etkili olduğu ve böylece kronik akciğer hastalığını önlediği savunulmaktadır (14). Bazı çalışmalarda NO'in hem prooksidan hem de antioksidan etkinliğinin olması nedeniyle varolan akciğer hasarını daha da artırabileceği savunulmaktadır. Bu yüzden iNO tedavisinin gelişmekte olan akciğerlerde yaratabileceği etkilerin detaylı olarak irdelenmesi, klinik pratikte kullanılırken dikkatli olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (15). iNO uygulamasının methemoglobinemi ve direkt akciğer hasarı gibi yan etkilerinin yanında, yapılan bazı klinik ve laboratuvar çalışmalarda kanama riskini artırdığı belirtilmektedir (16). Bazı araştırmalara göre de ciddi hipoksemik solunum yetmezliği olan prematüre bebeklerde düşük doz iNO uygulamalarının intrakraniyal kanama sıklığını artırmadığı gösterilmiştir (17). Çalışmamızda 2 olguda evre I İKK gözlenmiş olup, bu kanamalar iNO tedavisine başlanmadan tespit edilmiş ve radyolojik takiplerinde iNO tedavisine rağmen, ilerlemediği gözlenmiştir. Yedi olguda da iNO tedavisine bağlı ciddi bir yan etki ortaya çıkmamıştır.

iNO tedavisi özellikle term bebeklerde persistan pulmoner hipertansiyonda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (6). iNO uygulaması, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tedavisine alternatif bir tedavi modalitesi olarak yerini almıştır (18). Pulmoner hipertansiyonda ve solunum yetmezliği olan preterm bebeklerde artmış hava yolu rezistansını azaltmak için iNO uygulaması etkin bir tedavi seçeneğidir (6-8). Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon tespit edilen üç olgumuzda iNO tedavisi sonrası başarılı sonuçlar elde edilmiş olup, sağlıklı olarak taburcu edilmiştir. Term ve terme yakın persistan pulmoner hipertansiyon olgularında iNO tedavisinin güvenilir bir şekilde kullanılabilirliği bildirilmektedir (6). iNO pulmoner kan akımının ve ventilasyon perfüzyon sisteminin daha iyi düzenlenmesini sağlamakla beraber, azalmış hava yolu rezistansı sayesinde oksijen gereksinimi ve mekanik ventilatörde kalış süresini kısaltmaktadır (7). Bu sayede hastanede kalış süresinin kısalması ve oksijenin yarattığı oksidatif hasarın azalması sayesinde BPD gelişiminin azaldığı savunulmaktadır. Dört yüz yirmi prematüre yenidoğan ile yapılan çalışmada 1500 g'dan düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde iNO uygulamanın, ölüm ve BPD riskini azaltmadığı gösterilmiştir (8). Başka bir çalışmada ise yalnızca 1000-1250 g arasında olan preterm bebeklerde BPD riskini azalttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda 34 haftadan küçük olan 3 prematüre bebekten 1500 g'dan düşük doğum ağırlığı olan 2 hastada, en uzun süreli iNO tedavileri uygulanmasına rağmen, kronik akciğer hastalığı gelişmiş olup, 1500

g'dan büyük olan diğer olgumuzda gelişmemiştir.

Birçok çalışmada iNO tedavisinin preterm bebeklerde genel olarak intrakraniyal kanama riskini artırmadığı gösterilmiştir^(8,17). Yapılan bir çalışmada özellikle 1000 gramın altındaki prematüre bebeklerde iNO uygulamanın, mortalite ve intrakraniyal kanama sıklığını artırdığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. Çalışmamızda 1000 gramdan düşük 1 olgumuza iNO uygulanmış olup, en uzun süreli iNO uygulanan olgu olmasına rağmen, intrakraniyal kanama ve mortalite gelişmemiştir. Yedi iNO uygulanan hastadan 1 tanesi multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedilmiş olup, iNO tedavisine bağlı mortalite gözlenmemiştir.

iNO term bebeklerde persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olup, prematüre bebeklerde de özellikle konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen solunum yetmezliği ve RDS durumlarında alternatif bir tedavi yaklaşımıdır. Çalışmamızda 7 hastada uyguladığımız iNO tedavisi, özellikle 1500 g'ın altında kronik akciğer hastalığı gelişimini engellemiş olup, term ve terme yakın persistan pulmoner hipertansiyon olgularında ise başarılı sonuçlar vermiştir. Hiçbir hastada tedaviye bağlı yan etki ortaya çıkmamıştır.

Sonuç olarak, iNO tedavisi preterm bebeklerde güvenilir ve etkili olabilecek bir tedavi yöntemidir. Ancak, daha geniş hasta popülasyonları ile yapılacak klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-151. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.1.143>
2. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103: 759-765. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.103.4.759>
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada SA. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526. <http://dx.doi.org/10.1038/327524a0>
4. Roze JC, Storme L, Zupan V, et al. Echocardiographic investigation of inhaled nitric oxide in newborn babies with severe hypoxaemia. *Lancet* 1994;344:303-305.
5. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-551. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.7508323>
6. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342:469-474. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200002173420704>
7. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355:343-353. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061088>
8. an Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005;353:13-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043927>
9. Subhedar NV, Shaw NJ. Changes in oxygenation and pulmonary haemodynamics in preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997;77:191-197. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.77.3.F191>
10. Abman SH, Kinsella JP, Schaffer MS, et al. Inhaled nitric oxide in the management of a premature newborn with severe respiratory distress and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1993;92:606-609.
11. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary vascular resistance and improves gas exchange in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1994;36:402-408. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199409000-00022>
12. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, et al. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1997;41:457-463. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199704000-00002>
13. MacRitchie AN, Albertine KH, Sun J, et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase in lungs of chronically ventilated preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:1011-1020.
14. Issa A, Lappalainen U, Kleinman M, et al. Inhaled nitric oxide decreases hyperoxia-induced surfactant abnormality in preterm rabbits. *Pediatr Res* 1999;45:247-254. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199902000-00016>
15. McAndrew J, Patel RP, Jo H, et al. The interplay of nitric oxide and peroxynitrite with signal transduction pathways: implications for disease. *Semin Perinatol* 1997;21:351-366. [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(97\)80002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(97)80002-X)
16. George TN, Johnson KJ, Bates JN, et al. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998;132:731-734. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70370-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70370-1)