

## BRONKOPULMONER DİSPLAZİDE ÖNLEYİCİ VE TEDAVİ AMAÇLI İNHALE VEYA SİSTEMİK STEROİD KULLANIMI: GÜNCEL BİR DERLEME

### INHALED OR SYSTEMIC STEROID USE FOR PREVENTIVE AND MANAGEMENT PURPOSES IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: A CURRENT REVIEW

Ömer ERDEVE, S. Ümit SARICI

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
ABD  
ANKARA

Yazışma Adresi  
Dr. Ömer ERDEVE  
10. Cadde Ağaçsevin Sokak 3/18  
06830 Çayyolu / ANKARA  
e-posta :  
omererdeve@yahoo.com

#### ÖZET

Bronkopulmoner displazi patogeneğinde mekanik ventilasyon kaynaklı basınç ve/veya hacim travması, oksijen toksisitesi, enfeksiyon, azalmış surfaktan üretimi ve artmış akciğer kan akımı ile ilişkilendirilen inflamasyon suçlanır. İnflamasyon sürecinin durdurulması amaçlı sistemik ve inhale steroidler kullanılmaktadır. Bu yazıda, bronkopulmoner displazi tedavisinde kullanılan sistemik ve inhale steroidlerin gözden geçirilmesi ve bu konuda varılan görüş birliğinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Bronkopulmoner displazi, prematürite, steroid, tedavi.

#### ABSTRACT

Inflammation related to mechanical ventilation induced baro and/or volume trauma, oxygen toxicity, infection, decreased surfactant production and increased pulmonary blood flow is accused for bronchopulmonary dysplasia pathogenesis. Systemic or inhaled steroids are used to stop the inflammatory process. Herein, it is aimed to review the systemic and inhaled steroids used in bronchopulmonary dysplasia and discuss the consensus in this subject.

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, steroid, treatment.

Bronkopulmoner displazi (BPD) prematüre bebek solunum sisteminin kronik hastalığıdır. Klinik tanım olarak BPD, postnatal 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada devam eden, solunum sistemi belirtilerinin ve radyolojik bulguların eşlik ettiği oksijen bağımlılığı olarak tariflenir (1). Antenatal kortikosteroid tedavisinin ve surfaktan replasman tedavisinin yaygınlaşmasına, ventilasyon tekniklerinin gelişmesine ve etkin patent duktus arteriyozus tedavisine rağmen BPD prematüre bebeklerde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Prematüre bebeklerin yaşam oranındaki artış BPD'nin önemini daha da artırmıştır (1-3).

Bronkopulmoner displazi patogenezinde mekanik ventilasyon kaynaklı baro ve/veya volüm travması, oksijen toksisitesi, enfeksiyon, azalmış surfaktan üretimi ve artmış akciğer kan akımı ile ilişkilendirilen inflamasyon suçlanır. Bu nedenle de; etken faktörlere karşı koruyucu önlemlere ek olarak inflamasyon sürecinin durdurulması amaçlı, gerek sistemik gerekse inhale steroidler kullanılmaktadır (4-9). Bu yazıda, BPD tedavisinde kullanılan sistemik ve inhale steroidlerin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi ve günümüzde prematüre bebeklerde steroid tedavisinde ulaşılan noktanın ortaya konması amaçlanmıştır.

## SİSTEMİK STEROİDLER

### Bronkopulmoner Displazinin önlenmesinde sistemik steroidlerin yeri

Bronkopulmoner displazi patogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunun gösterilmesi farmakolojik modülasyon ile BPD'nin önlenebileceği fikrini doğurmuştur (5). Postnatal steroid uygulamalarının BPD'li bebeklerde ekstübasyon başarısını artırdığını bildiren 1990'lı yıllardaki yayınlarla birlikte özellikle deksametazon yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde BPD'nin gelişmesini önleyici amaçlı popüler bir ilaç olmuştur (10). Takip eden yıllarda büyük serili çalışmalarda steroid kullanımına bağlı kısa ve uzun dönem komplikasyonların bildirilmeye başlanması steroid kullanımı hakkında soru işaretlerinin oluşmasına neden olmuştur. Steroidlerin özellikle nörogelişim üzerine olumsuz etkilerinin gözlenmesi, kullanım alanının kısıtlanması gerekliliğini ortaya koymuştur. Postnatal steroidin uygulamalarının ilk başladığında akciğer fonksiyonlarında gözlenen klinik düzelmeler, kısa dönem komplikasyonlarının gözardı edilmesine neden olmuştur. Vermont-Oxford Network'a üye 500 dolayında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 1996-1998 yıllarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yakla-

şık %25'inde postnatal steroid kullanıldığı bildirilmiştir (3). Ancak nörolojik yan etkilerinin gözlenmesi bu mucizevi ilacı tartışmalı hale getirmiştir ve 2002 yılında, Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Birliği ortak bir bildiri yayınlayarak postnatal steroid kullanımının sınırlandırılması gerektiğini vurgulamışlardır (11,12). Önleyici tedaviler ile postnatal steroid tedavisi sonrası serebral palsi gelişimi açısından relatif risk kontrol grubuna göre 1.26 olarak bildirilmiştir. Daha düşük oranda steroid kullanılan çalışmalar değerlendirildiğinde bu riskin 2.89'a kadar yükselmekte olduğu ve steroid alan grupta serebral palsi oranının %38 (kontrol grubunda %14) olduğu bildirilmiştir (13). Okul dönemi çalışmalarda da postnatal steroid tedavisi ile erken dönemde gözlenen olumsuz nörolojik sonuçların devam ettiği rapor edilmektedir (14,15). Bu konuda kesin olan nokta; en çok hasta sayısının olduğu ve çok fazla uzun dönem takip çalışması olan erken steroid kullanımında, nörolojik ve gastrointestinal komplikasyon oranlarının en yüksek olduğu gerçeğidir (16). Bu nedenle Amerika Pediatri Akademisi, Kanada Pediatri Birliği ve Avrupa Perinatal Tıp Derneği bildirilerinde çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde BPD'nin önlenmesine yönelik sistemik deksametazon kullanılması önerilmemektedir (3,11,12).

### Bronkopulmoner Displazi Tedavisinde Sistemik Steroidlerin Yeri

Bu bildiriye denk gelen yıllardan itibaren steroid kullanım oranlarında düşüş gözlenmesine rağmen, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %8'inde postnatal steroid kullanım ihtiyacı doğmaktadır (3). Randomize kontrollü çalışmalara dayanan meta-analizler sonucunda BPD'de steroid tedavisi ilacın başlandığı zamana dayandırılarak 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 1) (16-18). Bu meta-analizler; postnatal steroid tedavisi ile akciğer fonksiyonunda iyileşme, erken ekstübasyon başarısında artış ve erken başlandığında BPD oranında azalma olduğunu ortaya koymuştur (16). Buna ek olarak, orta ve geç kullanım protokollerinde mortalitede azalma gösterilmiştir. Ancak uzun dönem yaşam oranı hakkında bilgiler yetersizdir (17,18).

Steroidlerin yan etkilerinin anlaşılması doz, süre ve zamanlama ile ilgili tartışmalara neden olmuştur (19-23). Cochrane meta-analizinde 3 haftadan sonra steroid kullanımı ve mortalite ile serebral palsi arasında bir denge oluşabildiği yorumlanmaktadır (18). Ölüm ve majör nörolojik bozukluk açısından gruplar arasında farklılık olmaması steroidleri geç kullanma eğilimini

**Tablo 1.** Postnatal sistemik steroidlerin kullanım zamanlarına göre solunum, mortalite ve nörogelişim parametreleri üzerine etkileri (16,17,18).

Etkilenen sonuç	Steroid tedavisinin başlanma zamanı		
	Erken (<3 gün) <sup>16</sup>	Orta (7-14 gün) <sup>17</sup>	Geç (>3 hafta) <sup>18</sup>
Bronkopulmoner displazi oranı	↓	↓	↓
Ekstübasyon başarısı	↑	↑	↑
28 güne kadarki mortalite	Etki Yok	↓	-
Taburculuk öncesi mortalite	Etki Yok	Etki Yok	Etki Yok
Nörogelişim	En Kötü	Fark Yok (tartışmalı)	CP* yüksek, mortalite düşük

\*CP: Serebral palsy

doğurmaktadır. Aslında 7-14. gün aralığında başlanan steroid tedavisi stratejilerinde de nörolojik yan etkilerde artış olduğu konusu halen tartışmalıdır (17).

Doz konusunda genel görüş; erken başlanan, total dozun yüksek olduğu ve sürenin uzadığı protokollerin geniş nörolojik yan etki profiline sahip olduğudur (5). Yani postnatal steroidler genel görüş olarak en küçük ve hasta prematüre bebeklere saklanmaktadır (3). Günümüzde tartışmalar devam ederken kanıta dayalı olarak postnatal steroid tedavisini onaylamak güç gözükmemektedir. Ancak ventilasyon desteğinden ayrılamayan bir prematüre hastada steroid kullanımını düşünmek de çok mantıksız değildir. Literatürde bunca çalışma olmasına rağmen hangi steroidin hangi dozda uygulanması konusunda görüş birliği yoktur (1,19-23) (Tablo 2). Bu nedenlerden dolayı steroid kullanımından önce aileler bilgilendirilmeli; ilacın hayat kurtarıcı etkilerinin yanı sıra sahip olduğu kısa ve uzun dönem etkiler açısından bilgi verilmelidir. Doz ve süre konusunda fikir birliği sağlanmamasına rağmen 2-3 günde dramatik yanıt alınmayan hastalarda tedavinin sonlanması ve yanıt gözlenenlerde de kısa sürede (7-10 gün) tedavinin azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (3,5,16-18).

### İNHALE STEROİDLER

Astımlı çocuklarda inhale steroidlerin anti-inflamatuvar olarak kullanımları ve sistemik steroidlerle karşılaştırıldıklarında daha az yan etki profiline sahip olmaları, BPD'li yenidoğanlarda da kullanımını gündeme getirmiştir (8,9). İnhal steroidler (budezonid, beklametazon ve flutikazon propiyonat) hem BPD'nin önlenmesi hem de tedavisi amaçlı olarak kullanılmıştır

(8,9,24,25).

### Bronkopulmoner Displazinin önlenmesinde inhale steroidlerin yeri

Bu konudaki en geniş serili çalışma Cole ve ark. tarafından yapılan çok merkezli, randomize bir çalışma olup 253 BPD'li olguyu içermektedir. Bu çalışmada; tamamı <33 hafta ve <1250 g olan hasta grubuna yaşamın 3-14. günleri arasında 40 mcg/kg/gün olarak başlanan ve 4 haftada 5 mcg/kg/gün'e kadar azaltılarak kesilen inhale beklametazon tedavisi verilmiştir. Bu çalışma ile inhale beklametazon tedavisinin; postnatal 28. gün ve postmenstrüel 36. haftada BPD insidansını etkilemediği, ancak sistemik steroid kullanım oranını %50, bronkodilatör tedavi ihtiyacını %40 ve postnatal 1. ayda mekanik ventilatöre bağımlılık oranını %26 azalttığı gösterilmiştir (8). Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü başka bir çalışmada Fok ve ark. inhale flutikazon propiyonat tedavisini denemiş ve günde 2x500 mcg olarak verilen 14 günlük tedavi sonunda flutikazon grubunda oksijen ihtiyacında azalma gözlenmesine rağmen anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (24). Budezonid ile yapılan bir çalışmada ise; postnatal 3. günde ventilatör bağımlı olan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 4x400 mcg/gün inhale tedavi verilen ve verilmeyen hastaların tamamının postmenstrüel 36. hafta oksijen ihtiyaçlarının kaybolduğu bildirilmiştir (25). Denjean ve ark. 173 ventilatör bağımlı prematüre bebek ile yaptıkları prospektif, randomize çalışmada postnatal 10. günde başlanan 4x250 beklametazon tedavisinin BPD'nin önlenmesinde etkili olmadığını bildirmişlerdir (26). Zimmerman ve ark. da ≤1300 g 39

Tablo 2. Literatürde yer alan bazı sistemik steroid kullanım doz şemaları; güncel yayınlarda daha kısa süreli doz şemaları dikkati çekmektedir.

Yazar, yıl	Kullanılan steroid	Başlangıç dozu	Devam dozu ve süre
Doyle(19), 2006	Deksametazon	0.15 mg/kg/gün (3 gün)	0.1 mg/kg/gün (3 gün), 0.05 mg/kg/gün (2 gün), 0.02 mg/kg/gün (2 gün); toplam 0.89 mg/kg 10 günde
Smolkin(20), 2008	Betametazon	0.1-0.2 mg/kg/gün (5 gün)	Postnatal 3-6. haftada başlanır, toplam 5 gün
Bhandari(1), 2008	Oral prednizolon	2 mg/kg/gün (5 gün)	1 mg/kg/gün (3 gün), 1 mg/kg/gün aşırı (3 gün), ardından gerekirse azaltarak kesilme
Ohlsson(21), 1992	Deksametazon	0.5 mg/kg/gün (3 gün)	0.3 mg/kg/gün (3 gün), 0.2 mg/kg/gün (3 gün) ve 0.1 mg/kg/gün (3 gün)
Avery(22), 1985	Deksametazon	0.5 mg/kg/gün (3 gün)	0.3 mg/kg/gün (3 gün), ardından her 3 günde bir doz %10 azaltılarak 0.1 mg/kg a ulaşılır, sonar da gün aşırı 1 hafta kullanılarak kesilir
Powell(23), 2006	Deksametazon	0.25 mg/kg/doz	Günde 2 doz, toplam 6 doz (iv veya oral)
Powell(23), 2006	Deksametazon	0.25 mg/kg/doz 12 saatte bir (10 doz)	0.15 mg/kg/doz 12 saatte bir (16 doz), 0.07 mg/kg/doz 12 saatte bir (16 doz), ardından 12 saatte bir 0.03 mg/kg/doz (16 doz).

olgu ile yaptıkları çalışmalarında beklametazon için aynı kaniya varmışlardır (9).

### Bronkopulmoner Displazi Tedavisinde İnhalasyon Steroidlerin Yeri

Tedavi amaçlı inhale steroid kullanımı ile ilgili çalışmalar önleyici amaçlı çalışmalara göre daha azdır. Budezonid ve beklametazon ile yapılan iki çalışmada, postnatal 14. günde başlanan 7 günlük inhale tedavi ile oksijen ihtiyacında anlamlı bir gelişme oluşmadığı bildirilmiştir (27,28). Dugas ve ark. da 3 hafta 2x125 mcg/

gün, daha sonra 1 hafta 125 mcg/gün inhale flutikazon propiyonat tedavisinin de BPD'li hastalarda oksijen desteği ve mekanik ventilasyon ihtiyacında anlamlı bir düşüş sağlamadığını göstermişlerdir (29).

Sonuç olarak, ilk iki haftada başlanan inhale steroid tedavisi başarılı ekstübasyon oranını arttırabilmekte ve sistemik steroid ihtiyacını azaltabilmekte, ancak BPD oranını etkilememektedir (30). Şu andaki literatür bilgisi BPD tedavisi veya önlenmesi amaçlı inhale steroid kullanımını desteklememektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, Pappagallo M, Hussain N. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008;121:344-349.
2. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001;18:1-9.
3. 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.
4. Hallman M, Peltoniemi O, Saarela T. Early neonatal hydrocortisone: study rather than treat. *Pediatrics* 2006;118:2540-2542.
5. Eichenwald EC, Stark AR. Are postnatal steroid ever justified to treat severe bronchopulmonary dysplasia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:334-337.
6. Thebaud B, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: "The good, the bad, and the ugly"? *Pediatrics* 2001;107:413-415.
7. Jones BO, Davies MW. Total steroid dose given to ventilated newborn infants with chronic lung disease. *J Paediatr Child Health* 2007;43:40-43.
8. Cole CH, Colton T, Shah B, Abbasi S, MacKinnon BL, Demisse S, Frantz ID 3rd. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1005-1010.
9. Zimmerman JJ, Gabbert D, Shivpuri C, Kayata S, Miller J, Ciesielski W. Meter-dosed, inhaled beclomethasone initiated at birth to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:140-145.
10. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1505-1510.
11. American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-338.
12. Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2002;7:20-28.
13. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systemic review of RCTs. *BCM Pediatrics* 2001;1:1.
14. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-1313.
15. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, Tyson JE. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;119:265-272.
16. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:1146.
17. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:1144.
18. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:1145.
19. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB: DART Study Investigators. Low dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: A multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:75-83.
20. Smolkin T, Steinberg M, Sujov E, Mezer E, Tamir A, Makhoul IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta Paediatrica* 2008;97:322-326.
21. Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low-birth-weight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1992;81:751-756.
22. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:106-111.
23. Powell K, Kerker KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2006;19:43-48.
24. Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, So KW. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:203-208.
25. Merz U, Kusenbach G, Hausler M, Peschgens T, Hornchen H. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study. *Biol Neonate* 1999;75:46-53.
26. Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, Desfreres L, Llanas B, Guimaraes H, Moriette G, Voyer M,

- Dehan M, Breart G. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double blind study. *Eur J Pediatr* 1998;157:926-931.
27. Arnon S, Grigg J, Silverman M. Effectiveness of budesonide aerosol in ventilator-dependent preterm babies: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:231-235.
28. Giep T, Raibb P, Zuerlein T, Schwartz ID. Trial of beclomethasone dipropionate by metered-dose inhaler in ventilator-dependent neonates less than 1500 grams. *Am J Perinatol* 1996;13:5-9.
29. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L, Lachance C, St-Onge O, Fougères A, Belanger S, Caouette G, Proulx E, Racine MC, Piedboeuf B. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;115:566-572.
30. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:703-708.