

Bronkopulmoner Displazi Tedavisinde Sistemik Steroid Kullanımı

Steroid Treatment in Bronchopulmonary Dysplasia

Selahattin Akar ¹, Sevilay Topçuoğlu ¹, Güner Karatekin ¹, Fahri Ovalı ¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bronkopulmoner displazi (BPD) oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilen prematüre bebeklerde gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır. Bu çalışmada, BPD gelişen, sistemik steroid kullanılan olgularda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılarak izlenen, BPD gelişen ve solunum destek tedavisi gereken 18 prematüre bebek alındı. Steroid kullanım öncesi ve sonrası solunum destek durumları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların gestasyon yaşları ortalama $26,81 \pm 1,87$ (24-31) hafta, yatış süresi ortalama $77,5 \pm 12,92$ (23-142) gün, steroid tedavi süresi ortalama $7,85 \pm 3,43$ (3-11) gün, postnatal steroid başlanma zamanı ortalama $39,8 \pm 17,11$ (14-79) gün, kümülatif steroid dozu ortalama $0,65 \pm 0,27$ (0,3-1,2) mg/kg, steroid başlandıktan sonra ekstube olduğu gün ortalama $7,82 \pm 8,14$ (1-28), steroid başlandıktan sonra nazal CPAP'ın (Continuous Positive Airway Pressure) kesildiği gün ortalama $16,6 \pm 14,4$ (4-61) idi. Steroid başlandığında 14 hasta entübe, 4 hasta nazal CPAP tedavisi almaktaydı. Steroid sonlandığında nazal CPAP alan 4 hastadan birinin oksijeni kesilmiş, biri hood içi oksijenle izlenmeye geçmiş, biri kövöz içi oksijenle izleme geçmiş, biri nazal CPAP'ta izlenmeye devam edilmişti. Entübe olan 14 hastadan 5'i nazal CPAP'a geçmiş, 1'i kövöz içi oksijenle izleme alınmış, 1'i hood içi oksijen ile 7'si entübe olarak izlenmeye devam edilmişti.

Sonuç: Bronkopulmoner displazi tedavisinde steroidler birçok merkezde farklı şekilde kullanılmasına rağmen kısa dönemdeki etkileri tartışmalıdır. Bu konuyla ilgili randomize kontrollü çalışma yapılması birçok nedenden dolayı zor olduğu için ancak bildirilen vaka grupları ile karar vermek gerekecektir.

Anahtar Kelimeler: bronkopulmoner displazi, steroid, kronik akciğer hastalığı

ABSTRACT

Objective: Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is a chronic lung disease of premature newborns treated with positive pressure ventilation and oxygen. In this study we aimed to evaluate the efficiency of steroid usage in BPD patients.

Material and Method: Eighteen preterm newborn born between 01.01.2012 and 21.12.2012 were enrolled to the study. The oxygen need before and after treatment was evaluated.

Results: The mean gestational age of patients were 26.81 ± 1.87 (24-31) weeks, length of hospital stay 77.5 ± 12.92 (23-142) days, length of steroid treatment 7.85 ± 3.43 (3-11) days, starting with treatment 39.8 ± 17.11 (14-79) days, mean cumulative dosage of steroid 0.65 ± 0.27 (0.3-1.2) mg/kg, extubation day after treatment 7.82 ± 8.14 (1-28), leaving CPAP after treatment 16.6 ± 14.4 (4-61). At the beginning of the treatment 14 patients were intubated and 4 were in CPAP. After treatment one of the four patients in CPAP stayed in CPAP, one needed oxygen in hood, one in free flow and the other no more oxygen treatment, from 14 intubated patients 5 needed nasal CPAP, one oxygen in hood, one in free flow and the other 7 stated intubated.

Discussion: Although steroids are used in many centers in different therapy schedules, short term effects are still controversial. Since many factors confine to perform a randomized controlled study on this subject, observational studies are very important to gather more information.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, steroid, chronic lung disease

İletişim Bilgileri:

Yazışmadan Sorumlu Yazar: Selahattin Akar

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğt. ve Arş. Hast., Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

E-mail: selahattinakar2001@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 25.08.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 20.09.2014

GİRİŞ

Bronkopulmoner displazi, 32 gebelik haftası ve 1500 gramdan küçük bebeklerin uzun süreli izleminde görülen kronik akciğer hastalığıdır. İlk kez 1967 yılında Northway ve ark.'ları (1) tarafından tanımlanmış ve bronkopulmoner displazi terimi kullanılmıştır. Daha sonra ventilasyon ölçütleri 28. günde oksijen bağımlılığı ve sıra dışı akciğer grafi bulguları olarak değiştirilmiştir. 2001 yılında Jobe ve Bancalari "postkonsepsiyonel" 36 gebelik haftası veya hastaneden çıkıştaki oksijen gereksinimini ölçüt olarak almış ve bu yeni BPD tanımı literatürde kabul edilmiştir (2). BPD etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Günümüzde eskiye oranla daha düşük basınç ve daha az konsantrasyonlarda oksijen uygulandığı için BPD'nin patogenezinde majör etkenler olarak kabul edilen barotravma ve oksijen toksisitesi daha geri plana düşmüştür. Bugün için en önemli iki faktör prematürite ve enflamasyondur (3). Kolsuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken membran rüptürü (EMR) olan hastalarda EMR olmayanlara göre BPD sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (4). Bu nedenle de etken faktörlere karşı koruyucu önlemlere ek olarak enflamasyon sürecinin durdurulması amaçlı, gerek sistemik gerekse inhale steroidler kullanılmaktadır (5, 6). Bu çalışmada BPD nedeniyle steroid başlanan ve steroid kullanım öncesi ve sonrası solunum destek durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılarak izlenen ve BPD gelişen 26 prematüre bebek retrospektif olarak alındı. BPD tanısı için en az 28 gün oksijen gereksinimi kriteri alındı. Çalışmaya konjenital anomali, konjenital kalp hastalığı olan ve steroid tedavisi almaktayken nekrotizan enterokolit ve sepsis gelişen hastalar alınmadı. Bunlardan hood ile oksijen almakta olan 6 hasta ile küvöz içi oksijen almakta olan 2 hasta değerlendirmeye alınmadı. Hastalarımıza 0,5 mg/kg/gün 2 doz, 3 gün ve başlangıç dozu 0,1 mg/kg/gün (3 gün), devam dozu 0,075 mg/kg/gün (3 gün), 0,05 mg/kg/gün (5 gün) olan iki farklı protokol uyguladık. Steroid kullanım öncesi ve sonrası solunum destek durumları değerlendirildi. Hastaların gestasyon yaşları, yatış süresi, steroid aldığı toplam gün sayısı, steroid başlandığında düzeltilmiş gestasyonel hafta, kümülatif steroid dozu, steroid başlandıktan sonra ekstübe olduğu gün, steroid başlandıktan sonra nazal CPAP'ın kesildiği gün, steroid başlandıktan sonra oksijenin kesildiği gün hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD
Gebelik Süresi (Hafta)	24	31	26,81±1,87
Yatış Süresi (gün)	23	142	77,5±12,92
Steroid kullanım süresi (gün)	3	11	7,85±3,43
Steroid başlandığında düzeltilmiş gestasyonel hafta	27,4	37,4	32,5±2,84
Postnatal steroid başlanma zamanı (gün)	14	79	39,8±17,11
Kümülatif Steroid Dozu (mg/kg)	0,3	1,2	0,65±0,27
Steroid sonrası ekstübasyon süresi(gün)	1	28	7,82±8,14
Steroid sonrası CPAP'ten ayrılma süresi (gün)	4	61	16,6±14,4
Steroid sonrası oksijen kesilme süresi (gün)	3	89	25,9±24,12

SD: Standart Deviasyon.

BULGULAR

Hastaların gestasyon yaşları ortalama 26,81±1,87 (24-31) hafta, yatış süresi ortalama 77,5±12,92 (23-142) gün, steroid tedavi süresi ortalama 7,85±3,43 (3-11) gün, postnatal steroid başlanma zamanı ortalama 39,8±17,11 (14-79) gün, kümülatif steroid dozu ortalama 0,65±0,27 (0,3-1,2) mg/kg, steroid başlandıktan sonra ekstübe olduğu gün ortalama 7,82±8,14 (1-28), steroid başlandıktan sonra nazal CPAP'ın (Continuous Positive Airway Pressure) kesildiği gün ortalama 16,6±14,4 (4-61) idi (Tablo 1).

Steroid başlandığında 4 hasta nazal CPAP tedavisi almakta, 14 hasta entübe olarak izlenmekteydi (Tablo 2). Steroid sonlandığında nazal CPAP alan 4 hastadan birinin oksijeni kesilmiş, biri hood içi oksijenle izlenmeye geçmiş, biri küvöz içi oksijenle izleme geçmiş, biri nazal CPAP'ta izlenmeye devam edilmişti. Entübe olan 14 hastadan 5'i nazal CPAP'a geçmiş, 1'i küvöz içi oksijenle izleme alınmış, 1'i hood içi oksijen ile 7'si entübe olarak izlenmeye devam edilmiş olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Steroid sonrası hastaların oksijen destek tedavileri dağılımı.

STEROID ÖNCESİ	STEROID SONRASI						
	SIMV	CPAP	HOOD	KÜVÖZ İÇİ O ₂	KESİLMİŞ O ₂	TOPLAM	
SIMV	14	7	5	1	1	0	14
CPAP	4	0	1	1	1	1	4
TOPLAM	18	7	6	2	2	1	18

SIMV: Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, CPAP: Continuous Positive Airway Pressure.

TARTIŞMA

Bronkopulmoner displazi 32 GH'den küçük bebeklerin önemli bir hastalığıdır. Yaşatılan bebeklerde BPD sıklığı Kanada'dan Lee ve ark.'ları tarafından (7) %26, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Reserch Network NICHHD'nin çalışmasında %3-43, ortalama %23 olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizden Özkan ve ark.'ları (9) birimlerinin BPD sıklığını %30 olarak bildirirken bu olguların %36'sının 28 GH, %41,9'unun 1000 gr altındaki bebekler olduğunu belirtmişlerdir. Ünitimizde yapılan bir çalışmada ise BPD sıklığı %23 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada doğum ağırlığı 750 gr altı olan bebeklerde %100, 750-999 gr olan bebeklerde %56, 1000-1249 olan bebeklerde %55, 1250-1500 gr olan bebeklerde %21 olarak belirlenmiştir (10).

Bronkopulmoner displazi patogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunun gösterilmesi farmakolojik modülasyon ile BPD'nin önlenebileceği fikrini doğurmuştur (11). 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 (12). 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 steroid uygulamalarının ilk başladığında akciğer fonksiyonlarında gözlenen klinik düzelmeler, kısa dönem komplikasyonlarının göz ardı edilmesine neden olmuştur. Vermont-Oxford Network'a üye 500 dolayında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 1996-1998 yıllarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %25'inde postnatal steroid kullanıldığı bildirilmiştir (13). Ancak nörolojik yan etkilerinin gözlenmesi bu ilacı tartışmalı hale getirmiştir ve 2002 yılında, Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Birliği ortak bir bildiri yayınlarak postnatal steroid kullanımının sınırlandırılması gerektiğini vurgulamışlardır (14, 15). Bronkopulmoner displazide steroidler ventilatörden erken ayrılmayı hedefleyen çalışmalarda 0-4 gün, 7-14 gün, 21 günden sonra şeklinde kullanılmıştır. Ancak izlem çalışmalarında ciddi nörogelişimsel komplikasyonlardan başta beyin felcinin görülmesiyle çok erken, erken, orta erken uygulamalar bırakılmış, gerekçesi olanlarda geç dönem kullanımı önerilmiştir (23, 24). Steroidlerle ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen hangi dozda uygulanması konusu tartışmalıdır (16-18) (Tablo 3).

Tablo 3. Sistemik steroid kullanım doz şemaları.

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 (18), 2008	Betametazon	0,1-0,2 mg/kg/gün (5 gün)	Postnatal 3-6. haftada başlanır, toplam 5 gün
Bhandari (17), 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 (20), 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 (21), 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 (22), 2006	Deksametazon	0,25 mg/kg/doz	Günde 2 doz, toplam 6 doz (iv veya oral)
Powell (22), 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

Doz ve süre konusunda fikir birliği sağlanmamasına rağmen 2-3 günde cevap alınmayan hastalarda tedavinin sonlanması ve dramatik yanıt gözlenenlerde de kısa sürede (7-10 gün) tedavinin azaltılarak kesilmesi de önerilmektedir (23, 24). Lex w.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPD nedeniyle entübe olarak izlenen ve steroid başlanan 35 hastanın 3.günde 23, 7.günde 17 ve 10.gün sonunda 14 hastanın hala entübe olduğu olduğu belirtilmiş ve steroid sonrası ekstübasyon başarısı %60 olarak değerlendirilmiştir (25). Walther ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik haftası 24-32 hafta olan BPD nedeniyle mekanik ventilatörde entübe olarak izlenen 36 hastaya steroid tedavisi (0,2 mg/kg/gün, 2 doz, 14 gün) başlanmış ve steroid sonrası hastaların %76'sının ekstübe olduğu belirtilmiş (26). Benzer şekilde Doyle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, steroid sonrası ekstübasyon başarısı %60 olarak belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda steroid sonrası ekstübasyon başarısı %50 idi. Ekstübasyon başarımızın literatür verilerinden daha az olmasını, steroid başlanan vaka sayımızın daha az olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Sonuç olarak BPD tedavisinde steroidlerin birçok merkezde farklı şekilde kullanılmasına rağmen kısa dönemdeki etkileri tartışmalıdır. Bu konuyla ilgili randomize kontrollü çalışma yapılması birçok nedenden dolayı zor olduğu için ancak bildirilen vaka grupları ile karar vermek gerekecektir. Diğer yandan steroidlerin uzun süreli yan etkileri de dikkate alındığında her hastaya rutin uygulanabilecek kadar masum olmadıklarını, kullanım kararının vaka bazında irdelenmesi gerektiğini söylemek doğru olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
3. Koç E. Yeni Bronkopulmoner Displazi. *T Klin J Ped* 2004; 2:396-402.
4. Kolsuz D.L, Demirel B, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı F. Erken Membran Ruptürünün Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2013; 44: 221-226.
5. 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.
6. Hallman M, Peltoniemi O, Saarela T. Early neonatal hydrocortisone: study rather than treat. *Pediatrics* 2006; 118: 2540-2542.
7. Lee SK, McMillan DD, Ohlson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-9.
8. 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. *Pediatrics* 2001; 107 (1): E1.
9. Ozkan H, Koksal N, Cetinkaya M, Canitez Y. Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia. *Guncel Pediatri* 2008; 6: 66-71.
10. Kurt H. Bronkopulmoner Displazi sıklığı, Tıpta uzmanlık tezi., İstanbul (2012).
11. Eichenwald EC, Stark AR. Are postnatal steroids ever justified to treat severe bronchopulmonary dysplasia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 334-337.
12. 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.
13. 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.
14. American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-338.
15. Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2002; 7: 20-28.
16. Powell K, Kerkering KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 43-48.
17. Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, Pappagallo M, Husain N. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008; 121: 344-349.
18. 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.
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. 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.
21. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 106-111.
22. Powell K, Kerkering KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 43-48.
23. 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.
24. Eichenwald EC, Stark AR. Are postnatal steroids ever justified to treat severe bronchopulmonary dysplasia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 334-337.
25. Lex W, Doyle P, Peter G, Davis, Colin J, Morley, Andy McPhee and John B. Carlin. Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2006; 117: 75.
26. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2003; 74(1): 37- 45.