

Prematüre Yenidoğanlarda Pulmoner Kanama Risk Faktörleri

Risk Factors of Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants

Elif Özalkaya, Hande Özgün Karatepe, Sevilay Topçuoğlu
Emre Dinçer, Güner Karatekin, Fahri Ovalı

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Prematürelerde pulmoner kanama sıklığı ve risk faktörlerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2012 ile Ocak 2015 arasında yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılan 28 gestasyonel hafta altında pulmoner kanama kriterlerini karşılayan 37 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Doğum ağırlığı ve doğum haftası çalışma grubuna benzer olan ve pulmoner kanaması olmayan 233 prematüre yenidoğan kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Antenatal ve postnatal tıbbi kayıtlar geriye dönük değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pulmoner kanaması olan prematüreler ile kontrol grubu arasında cinsiyet, sezaryen ile doğum, doğum odasında entübasyon, çoğul gebelik, preeklampsi, erken membran rüptürü, antenatal steroid, patent duktus arteriosus ve erken sepsis sıklığı için farklılık saptanmamıştır. Pulmoner kanaması olan prematürelerde, kontrol grubuna göre pulmoner kanama öncesinde respiratuar distres sendromu (RDS) ve bu nedenle surfaktan verilme sıklığı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç: Artan pulmoner kanama riskinden RDS mi yoksa surfaktan tedavisinin mi sorumlu olduğu ortaya konulamamıştır. Surfaktan ve pulmoner hemoraji arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: prematüre, pulmoner kanama, surfaktan

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency and the risk factors of pulmonary hemorrhage in preterm infants.

Material and Method: In this study 37 preterm infants hospitalized between January 2012 to January 2015 with the diagnosis of pulmonary hemorrhage and less than 28 gestational weeks were evaluated retrospectively. 233 preterm infants whose birth weight and gestational week are similar to study group and without pulmonary hemorrhage are taken as control group. Antenatal and postnatal medical records evaluated retrospectively.

Results: No difference have been showed between study groups for gender, cesarean delivery, multiple pregnancies, intubation in delivery room, preeclampsia, premature rupture of membranes, maternal use of corticosteroids, patent ductus arteriosus and early onset sepsis. Newborns who had pulmonary hemorrhage had respiratory distress syndrome and received surfactants more frequently than the control group.

Conclusion: In this study whether the increasing risk factor of pulmonary hemorrhage is because of RDS or treatment of surfactant has not been revealed. There needs more study to reveal the relationship between pulmonary hemorrhage and surfactant treatment.

Keywords: premature, hemorrhage, surfactant

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Elif ÖZALKAYA

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğt. ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul

E-mail: elifozalkay@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 25.02.2015

Makalenin Kabul Tarihi: 23.06.2015

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktb.38501>

GİRİŞ

Pulmoner kanama çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere en yüksek mortalite nedenidir. Sıklığı çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere %3 ile 32 arasında değişmektedir [1-4]. Pulmoner kanama risk faktörleri asfiksi, doğum odasında resusitasyon, eksik antenatal steroid [5, 6], düşük gestasyonel yaş ve hafta, patent duktus arteriosus (PDA), enfeksiyon ve surfaktan tedavisidir [7, 8]. Pulmoner kanama tedavisinde endotrakeal yol ile adrenalin ve yüksek frekanslı ventilasyon uygulanmaktadır [9]. Pulmoner kanama sonrası ortamdaki hemoglobinin, lipit ve protein surfaktan yetersizliğine neden olarak yüzey gerilimini arttırmakta ve ikincil respiratuar distres sendromu (RDS) gelişmektedir [10]. Pulmoner kanama sonrası ikincil RDS'nin geliştiği durumlarda surfaktan uygulanabilir. Surfaktan tedavisinin pulmoner kanamayı arttırmayı arttırmadığı tartışmalı olsa da, pulmoner kanama sonrasında gelişen RDS'de tedavi seçeneğidir [9]. Pulmoner kanama prematürelere %50 ile 82 arasında mortaliteye sahiptir [11-14]. Prematürenin yüksek mortalitesine neden olan pulmoner kanama ve risk faktörlerini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmadaki amaç yenidoğan yoğun bakım servisine 3 yıl boyunca yatırılan 28 hafta altındaki prematürelere pulmoner kanama sıklığını ve pulmoner kanama öncesinde pulmoner kanama için risk yaratan risk faktörlerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisine Ocak 2012 ile Aralık 2014 yılları arasında yatırılan, 28. gestasyonel haftanın altındaki pulmoner kanaması olan 37 prematüre çalışma grubunu oluşturdu. Pulmoner kanaması olmayan, çalışma grubu ile benzer doğum ağırlığı ve doğum haftasına sahip 233 prematüre kontrol grubuna alındı. Pulmoner kanama endotrakeal tüpdeki kanlı aspiratın görülmesinin ardından akciğer grafisinde multilobular infiltrasyonun görülmesi, artan ventilatör desteği (FiO_2 'nin %30 artması) veya hematokritte %10'dan fazla düşme olarak tanımlandı. Pulmoner kanama olan olgulara 0,5 cc epinefrin (1/1000) endotrakeal yol ile pulmoner kanama duruncaya kadar verildi. Endotrakeal aspirasyon sadece hipoksi ve dispne durumunda uygulandı. Solunum yetmezliğinin devam ettiği durumlarda ($FiO_2 > \%60$ ve MAP > 12 cmH₂O ve/veya ph 7,25 altında ise) hasta HFO (yüksek frekanslı ossilasyon) ile ventile edildi. İkincil RDS pulmoner kanamadan sonra artan solunum sıkıntısı semptomları ve akciğer grafisinde beyaz akciğer görünüm olması

olarak tanımlandı. İkincil RDS'si olan olgulara surfaktan verildi. Olguların antenatal bulguları [cinsiyet, 5. dakika Apgar, çoğul gebelik, sezeryan doğum, erken membran rüptürü (doğumdan 24 saat öncesinde amniotik zarların yırtılması), korioamnionit [9, 10], oligohidroamnioz (amnion mai indeksinin 5 cm'den az olması), preeklampsi [11], antenatal steroid [12] ve postnatal bulguları [doğumdan sonra pulmoner kanamadan önce gelişen RDS [12], surfaktan tedavisi, PDA (ekokardiyografide patent duktus arteriosus saptanması), erken sepsis, IVK (intraventriküler kanama) [14] değerlendirildi. Pulmoner kanaması olan olgularda son surfaktan verilme zamanı, pulmoner kanama zamanı, son surfaktan uygulaması ile pulmoner kanama arasında geçen süre değerlendirildi. Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı, 20 versiyonu kullanıldı. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare test, iki grup ortalama karşılaştırmalarında Student-t test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Pulmoner kanama sıklığı 28. gestasyonel hafta altındaki prematürelere %13,7 (37/270) idi. Pulmoner kanaması olan prematürelere %83,7'si (31/37) kaybedilmiş idi. Pulmoner kanaması olan 37 prematüre ile kontrol grubunu oluşturan 233 prematüre olgu arasında erkek cinsiyet, düşük Apgar, çoğul gebelik, annede diyabet, sezaryen ile doğum, bozulmuş doppler bulguları, erken membran rüptürü, korioamnionit, oligohidroamnioz, preeklampsi, antenatal steroid sıklığı açısından istatistiksel farklılık yok idi (Tablo-1).

Tablo 1. Pulmoner kanaması olan ve kontrol prematürelere antenatal bulgular

	Pulmoner kanama (+) n= 37	Kontrol n=233	p
Doğum haftası	24,9±1,7	25,0±1,9	0,66
Doğum ağırlığı	696,6±141	704,1±168,1	0,79
Erkek cinsiyet	15(%40)	128(54,9)	0,1
5. Dk Apgar ≤7	15(%40)	98(%42,0)	0,86
Çoğul gebelik	6(%16,2)	35(%15)	0,85
Sezaryen	20(%54)	137(%58,7)	0,58
Patolojik Antenatal Doppler Ultrason	2(%5)	21(%9)	0,46
Erken membran rüptürü	8(%21,6)	54(%23)	0,83
Korioamnionit	1(%2,7)	26(%11,1)	0,11
Oligohidroamnioz	5(%13,5)	21(%9)	0,38
Preeklampsi	9(%24,3)	44(%18,8)	0,43
Antenatal steroid	18(%48,6)	134(%57,5)	0,31

Tablo 2. Pulmoner kanaması olan ve kontrol prematürelere postnatal risk faktörleri

	Pulmoner kanama (+) n= 37	Kontrol n=233	P
Patent duktus arteriosus	22(%59,4)	112(%48,4)	0,19
Sepsis	7(%18,9)	48(%20,6)	0,81
Respiratuar distres sendromu	37(%100)	202(%86,6)	0,01
Surfaktan sıklığı	37(%100)	202(%86,6)	0,01
Pulmoner Hipertansiyon	13(%35,1)	51(%21,8)	0,07
Intraventriküler kanama	19(%51,3)	98(%42)	0,28
Ölüm	31(%83,7)	133(%57,0)	0,002

Postnatal bulgular değerlendirildiğinde pulmoner kanama öncesinde PDA, erken sepsis, pulmoner hipertansiyon ve IVK pulmoner kanaması olan prematürelere benzer sıklıkta, RDS ve surfaktan verilme sıklığı pulmoner kanama olan prematürelere göre istatistiksel olarak yüksek sıklıkta saptandı (Tablo-2). Pulmoner kanaması olan prematürelere en son surfaktan verilme zamanı 19,1±23,1 saat, pulmoner kanama zamanı 88±117 saat, en son surfaktan verilme ile pulmoner kanama zamanı arasında geçen süre 69,6±120,5 saat idi. Pulmoner kanama gelişen prematürelere 12'sine (%32,4) intratrakeal adrenalin uygulanmış, 10'u (%27) HFO'ya alınmış, RDS gelişen 20 (%54) prematüreye surfaktan uygulanmış idi.

TARTIŞMA

Prematüre yenidoğanların en önemli mortalite nedenlerinden biri olan pulmoner kanama ve risk faktörlerini değerlendiren çalışma sayısı az ve çoğunluğu 2000 yılı öncesine aittir. Pulmoner kanama ile ilişkili risk faktörlerini değerlendiren Türkiye'de son yıllarda yapılan bir başka çalışma yoktur. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım servisimize yatan 28 hafta altındaki prematürelere pulmoner kanama sıklığı %13,5 bulunmuştur. 28 gestasyonel hafta altındaki prematürelere pulmoner kanama risk faktörlerinin pulmoner kanama öncesinde RDS ve surfaktan uygulaması olduğu saptanmıştır. Pulmoner kanamadaki mortalite %83,7 bulunmuştur. Antenatal bulgulardan antenatal steroidin fetal pulmoner damarlarda yapısal değişiklik yaratarak ve surfaktan yapımını artırarak pulmoner kanama riskini azalttığı bir çalışma ile gösterilmiştir [15]. Ferrreira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pulmoner kanama ile antenatal steroid arasında ilişki saptanmamıştır [16]. Bizim çalışmamızda pulmoner kanaması olan prematürelere ile kontrol grubu arasında antenatal steroid uygulama sıklığı açısından farklılık bulunmamıştır. Doğum odasındaki entübasyon ile alveoler distansiyon ve alveoler kapiller damarlarda yaralanma ile pulmoner ka-

nama riskinin arttığı daha önceki bir çalışmada gösterilmiştir [15]. Olgu kontrollü çalışmalarda doğum odasında entübasyon veya düşük apgar ile pulmoner kanama arasındaki ilişki gösterilememiştir [4, 16]. Bizim çalışmamızda da düşük Apgar skoru ile pulmoner kanama arasında ilişki saptanmamıştır. Korioamnionitin akciğer olgunlaşmasını artırarak prematürelere RDS ve pulmoner kanamayı azalttığı bir çalışma ile gösterilmiştir [1]. Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında korioamnionitin pulmoner kanama riskini azalttığı ya da arttırdığı saptanmamıştır [16]. Bizim çalışmamızda korioamnionit ile pulmoner kanama arasında ilişki saptanmamıştır. Postnatal pulmoner kanama risk faktörlerinden PDA ile ilgili Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pulmoner kanaması olan prematürelere PDA sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır [7]. Scholl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDS'nin iyileşmesi ile azalan pulmoner rezistans ve erken ekstübasyon ile orta geniş PDA'dan sol sağ şantın artarak pulmoner kanamanın arttığı gösterilmiştir [17]. Bununla birlikte olgu kontrollü diğer çalışmalarda [15, 18] ve bizim çalışmamızda da pulmoner kanama ile PDA arasındaki ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda pulmoner kanaması olan prematürelere pulmoner kanama öncesi RDS ve surfaktan verilme sıklığı kontrol prematürelere göre daha yüksek saptandı. Surfaktan ile pulmoner kanamanın arttığını gösteren çalışmalar 2000 yılından önce yapılmıştır. Surfaktanın akciğer kompliansını iyileştirdiği, duktus arteriosusdan soldan sağa şanti artırarak pulmoner kanama riskini arttırdığı [19], in vitro surfaktanın alveol kapillerine sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir [20]. Surfaktanın pulmoner kanamayı artırıp arttırmadığını değerlendiren 2000 yılından sonra yapılan metaanalizde surfaktan verilen ve pulmoner kanaması olan bebeklerin intrauterin büyüme kısıtlılığı, solunumsal hastalık, PDA gibi pulmoner kanama için diğer risk faktörlerine sahip bebekler olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmaların randomize olmadığı ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir [21]. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise in vitro surfaktanın trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltarak, pıhtılaşma zamanını uzatarak pulmoner kanamaya neden olabileceği gösterilmiştir [22].

Bu çalışmada pulmoner kanaması olan çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere pulmoner kanaması olmayan prematürelere göre RDS ve surfaktan verilme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada artan pulmoner kanama riskinden, RDS'nin mi yoksa surfaktan tedavisinin mi sorumlu olduğu ortaya konulmamıştır. Pulmoner kanama risk faktörlerini ve tedavi seçeneklerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci E, Dunn MS. Out-come following pulmonary haemorrhage in very low birth weight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1): 40-4.
2. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr.* 1993;123(4):603-10.
3. Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC. Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of presurfactant and surfactant eras. *Biol Neonate.* 1999;75 (1) :18-30
4. Tomaszewska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack M. Pulmonary hemorrhage: clinical course and outcomes among very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153 (7):715-21.
5. Zahr RA, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal pulmonary hemorrhage. *NeoReviews.* 2012;13 (5): 302-06.
6. Papworth S, Carlidge P.H.T. Pulmonary haemorrhage. *Paediatrics. And Child Health.* 2001;1 (3): 167-71.
7. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137(1): 68-72.
8. Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000;159(11):870-71.
9. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsao PN. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. *Pediatrics and Neonatology.* 2013;54(5):330-34.
10. Findlay RD, Taeusch HW, David- Cu R, Walther FJ. Lysis of red blood cells and alveolar epithelial toxicity by therapeutic pulmonary surfactants. *Pediatr Res* 1995;37(1): 26-30.
11. Dufourq N, Thomson M, Adhikari M, Moodley J. Massive pulmonary haemorrhage as a cause of death in the neonate a retrospective review. *S Afr Med J* 2004;94(4): 299-302.
12. Lin TW, Su BH, Lin HC, Hu PS, Peng CT, Tsai CH, et al. Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;41(5): 255-58.
13. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995;95(1): 32-36.
14. Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN, Perlman M. Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics* 1995;95(6): 851-54.
15. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J. Perinatol.* 2000;20(5): 295-300.
16. Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *Jornal de Pediatria* 2014;90(3): 316-22.
17. Scholl JE, Yanowitz TD. Pulmonary Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants: A Case- Control Analysis. *J Pediatr.* 2015; 166(4): 1083-4.
18. Bhandari V, Gagnon C, Rosenkrantz T, Hussain N. Pulmonary hemorrhage in neonates of early and late gestation. *J. Perinat Med.* 1999; 27(5):369-75.
19. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metanalysis. *J.Pediatr* 1993; 123 (4):603-10.
20. Findlay RD, Taeusch HW, David- Cu R, Walther FJ. Lysis of red blood cells and alveolar epithelial toxicity by therapeutic pulmonary surfactants. *Pediatr Res* 1995;37(1): 26-30.
21. Aziz A, Ohisson A. Surfactant for pulmonary hemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11;7:CD005254.
22. Strauss T, Rozenzweig N, Rosenberg N, Shenkman B, Livnat T, Morag I, Fruchtman Y, Martinowitz U, Kenet G. Surfactant impairs coagulation in-vitro: a risk factor for pulmonary hemorrhage? *Thromb Res.* 2013;132(5):599-603.