

Yenidoğanlarda İn hale Nitrik Oksit Tedavisi

INHALED NITRIC OXIDE THERAPY IN THE NEWBORN

Dr.Eray Esra ÖNAL*, Dr.Uğur DİLMEN**

* Uz., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,

** Prof., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, ANKARA

Özet

Nitrik oksit (NO), vücutta hemen her organda bulunan hücre içi ve hücreler arası messenger fonksiyonu olan bir moleküldür. Vücutta, NO yarı esansiyel bir aminoasit olan L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. Vasküler düz kaslarda relaksasyon ve bunun sonucunda da vazodilatasyona yol açar. İn hale olarak kullanıldığında da pulmoner vazodilatasyon ile pulmoner damar basıncında düşmeye neden olur. Bu etki mekanizması ile inhalasyon yoluyla bir ilaç olarak term yada terme yakın yenidoğan bebeklerde hipoksik respiratuar yetmezlik tedavisinde son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu yazıda yenidoğanlarda inhale nitrik oksitin kullanımı anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, Pulmoner hipertansiyon, Yenidoğan

T Klin Pediatri 2002, 11:113-118

Summary

Nitric oxide (NO), is an intracellular and intercellular messenger molecule which is found in numerous organ systems in human beings. It is synthesized from L-arginine by the enzyme named as nitric oxide synthetase. NO cause vasodilatation via smooth muscle relaxation and pulmonary vasodilatation when used by inhalation. Recently, NO is approved as a choice of treatment of hypoxic respiratory failure in term or near term newborns. In this article NO treatment is reviewed.

Key Words: Nitric oxide, Pulmonary hypertension, Newborn

T Klin J Pediatr 2002, 11:113-118

Nitrik oksit (NO), vücutta hemen her organda bulunan hücre içi ve hücreler arası messenger fonksiyonu olan bir moleküldür. 1980'lerin ortalarında EDRF (endothelium derived relaxing factor) olarak keşfedilmiş ve sonradan nitrik oksit olarak adlandırılmıştır (1). Nitrik oksitin vasküler endotel hücrelerin yanı sıra aktive makrofajlar ve nöronlar gibi hücrelerde de sentezlendiği, vücutta çok çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik proseslere katıldığı anlaşılmıştır (2).

Vücutta, NO yarı esansiyel bir aminoasit olan L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile vasküler endotel hücrelerde sentezlenir. Buradan vasküler düz kas hücrelerine diffüze olur ve soluabl guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanizin monofosfat (GMP) dan siklik GMP sentezini sağlar. Hücre içinde artan cGMP vasküler düz kaslarda relaksasyona yol açar ve sonuçta

vazodilatasyon gelişir. Diğer yandan , kan akımına geçen NO hemoglobine bağlanarak methemoglobin, nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) ü oluşturur. Nitrit ve nitrat daha sonra idrarla atılır (2). İn hale olarak kullanıldığında da pulmoner vazodilatasyon ile pulmoner damar basıncında düşmeye neden olur. Bu etki mekanizması ile inhalasyon yoluyla bir ilaç olarak term ya da terme yakın yenidoğan bebeklerde hipoksik respiratuar yetmezlik tedavisinde kullanımı FDA tarafından da onaylanmıştır (3).

Term ya da terme yakın bebeklerde hipoksik respiratuar yetmezlik; primer persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN), respiratuar distres sendromu (RDS), mekonyum aspirasyonu sendromu (MAS), pnömoni yada sepsis ve konjenital diyafragmatik herni gibi nedenlerle gelişebilir. Yoğun konvansiyonel tedavilere rağmen neonatal respiratuar yetmezlik yüksek mortaliteye sahiptir (3).

Doğumla birlikte pulmoner dolaşımında dramatik değişiklikler olur. Pulmoner kan akımı 8-10 kat artar, ve doğumu takiben ilk 24 saatte pulmoner arter basıncı sistemik basıncın yarısının altına iner. Artmış oksijenasyon ve ventilasyonun, vazoaaktif mediatörlerin salımının rolleri yanında pulmoner dolaşımdaki geçişin tamamen başarılı olması endotelden salınan nitrik oksit üretimine de bağlıdır. Eğer pulmoner dolaşımdaki bu adaptasyon gerçekleşmezse Persistan pulmoner hipertansiyon olarak isimlendirilen klinik sendrom ortaya çıkar. PPHN de pulmoner arter basıncı sistemik kan basıncından yüksektir, sağdan sola ekstrapulmoner şantlar ve sonucunda yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisine cevap vermeyen santral hipoksi gelişir. Pulmoner arter basıncının yükselmesi pulmoner damarlardaki aktif konstrüksiyona veya bazı anatomik bozukluklara bağlı olabilir (Tablo 1) (4). PPHN idiopatik olarak gelişebileceği gibi; parankimal akciğer hasarı, mekonyum aspirasyonu, pnömoni ve surfaktan eksikliği gibi hastalıkların klinik seyirleri sırasında da sıklıkla komplikasyon olarak gelişip hastalığın seyrini ağırlaştırır.

Gaz değişimini bozan pulmoner vazokonstrüksiyonun tedavisinde kullanılabilecek ajanın pulmoner damarlarda vasodilatasyon yaparken sistemik damarları etkilememesi ve sistemik hipertansiyona sebep olmaması yani SELEKTİF olması gerekir. Ancak tam olarak selektif pulmoner vaso-

Tablo 1. Persistan pulmoner hipertansiyonun nedenleri (4)

Aktif vazokonstrüksiyon

Bakteriyel sepsis ve/veya pnömoni
Perinatal aspirasyon sendromları

Akciğerlerin yeterli gelişmemesi

Diyafragmatik herni
Potter sendromu
Diğer nedenlerle olan pulmoner hipoplazi

Pulmoner damarların gelişim bozukluğu

İdiopatik
Kronik intrauterin asfiksi
Mekonyum aspirasyonu pnömonisi
Duktus arteriosusun erken kapanması

dilatatör bir ajan yoktur. Burada selektif aslında iki anlam taşır:

Makroselektivite: Pulmoner damarlarda etki gösterirken, sistemik dolaşım üzerine herhangi bir etkisi olmaması.

Mikroselektivite: Akciğerde vasodilatasyon yaparken ventilasyon-perfüzyon oranının bozulmaması.

Nitrik oksit inhale olarak kullanıldığından, ve ventile olan akciğer sahalarına ventile olmayan bölgelere oranla daha iyi ulaştığından bu özelliklerin ikisini de sağlayabilen tek ajandır. Ayrıca akciğerlerden kan akımına karışsa bile hemen hemoglobine bağlandığından hızlıca inaktive olur ve sistemik etkisi görülmez. iNO'un pulmoner vazodilatasyon yaparken aortta dilatasyona yol açmadığı deneysel olarak gösterilmiştir (5). Kısaca iNO ilk gerçek selektif pulmoner vasodilatatördür.

Vasküler tonus üzerine olan bu etkisi yanında kesin olarak ispat edilmemiş olmakla birlikte NO in akciğerdeki inflamasyonu ve ödemi azalttığı, surfaktanın fonksiyonunu koruduğu sanılmaktadır (6,7).

Klinik Çalışmalar

iNO yenidoğanlarda ilk olarak PPHN tedavisinde, 1992 de denenmiştir (8). Bundan kısa süre sonra Kinsella ECMO (Extracorporeal membranous oxygenation) gerektirecek kadar ağır 9 PPHN lu bebeğe iNO tedavisi vermiş ve tamamı kurtulmuştur (9). 1997 de PPHN tanısı ile ECMO tedavisi kriterlerini taşıyan (OI>25, PO₂< 55mmHg) bebeklerde yapılmış bir çalışmada toplam 58 term bebekte iNO'nun etkisi araştırılmış ve iNO tedavisinin oksijenasyonu düzelttiği, ECMO ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (10). FDA tarafından iNO kullanımına izin verilirken; iki çok merkezli, plasebo kontrollü çift kör çalışma değerlendirmeye alınmıştır:

1. NINOS çalışması (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group):

Çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör ve randomize yapılmış bu çalışmada hipoksik respiratuar yetmezliği olan 235 term yada terme yakın yenidoğan bebekte iNO tedavisinin ECMO

ihtiyacı azaltmada ve mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya alınan bebeklerin respiratuar yetmezlik nedenleri; %49 MAS, %21 sepsis/pnömoni, %17 PPHN, %11 RDS olarak belirlenmiştir. Bebeklerin çalışmaya alınma yaşları ortalama 1.7 gün olup iNO 20 ppm dozundan başlanmış, yeterli cevap alınamayanlarda 80 ppm e çıkılmıştır. Sonuçlar Tablo 2’de özetlenmiştir (11).

Bebeklerin 120. günde ölüm oranları açısından iNO tedavisi alan grupla plasebo grubu arasında belirgin fark olmamasına karşın, ECMO ihtiyacı iNO tedavisi ile belirgin biçimde azalma göstermiştir. 20 ppm e cevap alınamayan bebeklerin 80 ppm dozunda iNO’de cevapları yetersiz olmuştur. Advers reaksiyonlar açısından her iki grupta farklılık görülmemiştir. Bu bebekler 18 ay ve 2 yaşlarında mental-motor gelişimleri açısından değerlendirilmiş ve her iki grubun benzer olduğu görülmüştür (12).

2. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group Trial (CINRGI):

Benzer şekilde çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör ve randomize yapılmış bu çalışmada da hipoksik respiratuar yetmezliği olan 186 term yada terme yakın yenidoğan incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 3’de gösterilmiştir (13). Bu çalışmada da advers reaksiyon oranları açısından plasebo ile iNO grubu arasında farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 2. NINOS çalışmasının sonuçlarının özeti (11)

| | Kontrol (n=121) | NO (n=114) | P değeri |
|-----------------|--------------------|---------------|----------|
| ECMO ya da ölüm | 77 (% 64) | 52 (% 46) | 0.006 |
| Ölüm | 20 (%17) | 16 (% 14) | 0.60 |
| ECMO | 66 (% 55) | 44 (% 39) | 0.014 |

Tablo 3. CINRGI çalışmasının sonuçlarının özeti (13)

| | Kontrol (n=121) | NO (n=114) | P değeri |
|------|--------------------|---------------|----------|
| ECMO | 51/89 (% 57) | 30/97 (% 31) | < 0.001 |
| Ölüm | 5/89 (% 6) | 3/97 (% 3) | 0.48 |

Başlıca bu iki geniş, plasebo kontrollü, çift kör çalışmaya dayanılarak iNO tedavisinin term yada terme yakın hipoksik respiratuar yetmezliği olan bebeklerde kullanımı kabul edilmiştir. Bununla birlikte optimum dozu, kullanım zamanı ve pretermelerde kullanımı gibi konularda tam bir görüş birliği sağlanamayıp gerek bu konularda gerekse yan etkilerin araştırılması amacıyla yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

Hangi yenidoğanlara iNO tedavisi verilebilir?

Selektif pulmoner vasodilatör etkisinden dolayı genel olarak hipoksik respiratuar yetmezliği olan term yada terme yakın (>34 hafta) tüm yenidoğanlarda adjuvan tedavi olarak işe yarıyabilir. Ancak yenidoğan bebeklerde görülen respiratuar yetmezliğin nedenleri çok çeşitli olduğundan hastalığa göre iNO tedavisine alınan yanıtlar da değişik olmaktadır. Örneğin PPHN a sekonder respiratuar yetmezliği olanlarda en iyi cevap alınırken, RDS gibi daha çok intrapulmoner şantın olduğu durumlarda iNO tedavisinin etkinliği daha az olmaktadır (11). Yine iNO ve HFOV ile kombine tedaviye olan yanıtların hastalıklara göre değerlendirildiği çok merkezli çalışmada RDS (n = 70), MAS (n = 58), idiopatik PPHN (n = 43), konjenital diyafragmatik herni (n= 34) grupları arasında RDS ve MAS lu bebeklerin iNO + HFOV ye en iyi cevabı verdikleri; HFOV nin en etkili olduğu grubun RDS olduğu; PPHN da iNO ve iNO + HFOV nin sadece HFOV den daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca CDH grubu tüm tedavilere en az cevap veren grup olarak belirlenmiştir. Ağır PPHN da HFOV ve iNO birlikte kullanılınca yalnız başlarına kullanımdan daha etkili bulunmuştur (14).

Ayrıca pulmoner parankimal hastalık nedeniyle akciğer volümü azalmışsa örneğin atelektazi, pnömoni gibi durumlarda iNO in terminal akciğer ünitesine ulaşması yetersiz olacağından

iNO tedavisinin etkinliği de azalacaktır (7). Bu nedenlerle, ağır akciğer hastalıklarında iNO’in HFOV ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

Gestasyonel ve postnatal yaş

FDA’in iNO kullanımı için öngördüğü sınır 34 hafta ve üzeridir. 34 haftanın altında olan prematü-

nılmış ancak sonradan daha düşük dozlarda da aynı etkinin elde edilebildiği görülmüştür. Başlangıçta hemen daima HFOV ile birlikte ve % 100 O₂ ile başlanır. 20 ppm e cevap yoksa 40 ppm e çıkarılır. 20 ppm üzerine çıkılabilirse de genellikle 20 ppm e cevap alınamayan ve NO tedavisi 4-5 gün içinde kesilemeyen hastalarda survival kötüdür. Bazı merkezlerde 5 ppm ile başlanıp yeterli cevap alınmazsa (paO₂ de 30 dakika içinde 20 mmHg'lık artışın gözlenmesi yeterli cevap olarak kabul edilir) 20 ppm'e çıkılması uygulanmaktadır (3,11,13).

Başlangıçta HFOV ile başlanırsa da eğer hastada overdistansiyon gelişirse konvansiyonel ventilasyon moduna dönülebilir. Term ya da preterm her hastaya adjuvan tedavi olarak surfaktanın da birlikte verilmesi önerilir (7). NO tedavisi sırasında oksijen saturasyonu % 85-92 arasında tutulmaya çalışılır. Eğer bunun üzerinde ise NO azaltılabilir. NO konsantrasyonu saatte 1 ppm olarak düşürülmelidir. NO kesildikten sonra, ventilasyonla ilgili azaltmalara devam edilebilir. NO kesildikten sonra oksijenasyon indeksi yükselirse tekrar başlanmalıdır.

İNO tedavisinin maksimum süresi ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Çalışmalarda genellikle 5 gün kadar uygulanmıştır. Ancak 14 güne kadar devam edilebilir. Beş günden daha uzun süre tedavi gerektiğinde PPHN a yol açacak alveoler kapiller displazi gibi nedenler araştırılmalıdır (7,19).

Güvenlik ve Monitörizasyon

iNo tedavisi ile ilgili istenmeyen yan etki gelişimi bildirilmemiştir. Ancak, NO gazının O₂ ile reaksiyona girmesi ile toksik metabolit olarak NO₂ (nitrojen dioksit) gazı açığa çıkar. Bu nedenle NO ile O₂ mümkün olduğunca kısa süreli olarak bir arada bulundurulmalıdır ve NO₂ sürekli monitörize edilerek 5 ppm'den fazla yükselmesine izin verilmemelidir.

Dikkat edilecek bir diğer nokta da methemoglobin (Methb) oluşumudur. Dolaşıma geçen NO gazı demire olan afinitesinden dolayı Hb ile birleşip methemoglobin oluşturur. Normalde oluşan methemoglobin eritrositlerdeki methemoglobin redüktaz (sitokrom b₅ redüktaz olarak ta bilinir) tarafından

redükte edilir (20). Ancak yenidoğan döneminde bu enzimin aktivitesi düşüktür (21). Bu nedenle iNO tedavisi sırasında Methb düzeyi de takip edilmelidir (20). (Tedavinin ilk gününde günde 3-4 kere, sonra günde bir kere bakılır. 3-4 günden sonra haftada 1 kere bakmak yeterlidir.) Ancak bugüne kadar ki çalışmalarda methb düzeyleri tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar yükselmemiş ve gözlenen yükseklikler de (hemen daima 80 ppm dozunda olmuştur) NO'nin kesilmesi ile hemen normale dönmüştür (7).

NO'nin bir diğer fonksiyonu da trombositlerin agregasyon ve aktivasyonlarının inhibisyonu olduğundan tedavi de bu husus da göz önünde bulundurulmalıdır (22). Ancak, bugüne kadar NO tedavisine bağlı bir kanama bozukluğu bildirilmemiştir. İNO tedavisi alan prematürelde de intrakranial kanama riskinde artış olmamıştır (16). Yine de NO dikkatli kullanılmalı, tedaviye başladıktan sonra 4 saat içinde arterial oksijen basıncında % 25'lik düzelme sağlanamazsa yanıtız kabul edilerek tedavi kesilmelidir.

Kontrendikasyon

Hipoplastik sol kalp, truncus arteriosus ve tek ventrikül gibi sağdan sola şantın yaşam için gerekli olduğu konjenital kalp hastalıklarında sistemik basınç ile dengede olan pulmoner basıncın düşürülmesi fatal olabilir (7). İntrakranial kanaması olan yenidoğanlarda kullanımı tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Nelin LD, Hoffman GM. The use of inhaled nitric oxide in a wide variety of clinical problems. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:531-48.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn, 1999-2000. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000; 106:344-5.
4. Hansen T, Corbet A. Disorders of the Transition. In: Tausch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:602-29.
5. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilatation by inhaled nitric oxide due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884-7.
6. Hallman M. Molecular interactions between nitric oxide and lung surfactant. *Biol Neonate* 1997;71:44-8.

7. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborns with hypoxemia. *J Pediatr* 2000;136:717-26.
8. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low dose inhalation NO in PPHN. *Lancet* 1992;340:819-20.
9. Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, Shaffer E, Abman SH. Clinical response to prolonged treatment of PPHN with low doses of iNO. *J Pediatr* 1993;123:103-8.
10. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Eng J Med* 1997; 336:605-10.
11. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Eng J Med* 1997;336:597-604.
12. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *J Pediatr* 2000;136:611-7.
13. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Eng J Med* 2000;342:469-74.
14. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.
15. Skimming JW, Bender KA, Hutchison AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997;130:225-30.
16. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
17. The neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99:838-45.
18. Abman SH, Kinsella JP, Schaffer MS, Wilkening RB. Inhaled nitric oxide in the management of a premature newborn with severe respiratory distress and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1993; 92(4):606-9.
19. Steinhorn RH, Cox PN, Fineman JR, et al. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J Pediatr* 1997;130:417-22.
20. Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M. Neonatolojide Yenilikler. In: Yurdakök M, Coşkun T, eds. *Pediatric Yeni Bilgiler, Yeni Görüşler*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1995: 611-44.
21. Mentzer WC, Glader BE. Erythrocyte Disorders in Infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:1080-111.
22. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998;132:731-4.

Geliş Tarihi: 05.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.E.Esra Önal
 Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
 Çiftlik Caddesi No:57
 06510, Emek, ANKARA
 e-mail: esra_onal@hotmail.com