

# Preterm Eylemde Tedavi ve Akciğer Maturasyonunun Farmakolojik Stimulasyonu

TREATMENT OF PRETERM LABOR AND PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF FETAL LUNG MATURATION

Saadet AHMED, Onur KARABACAK, Akgün YILDIZ, Mülazım YILDIRIM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Preterm eylem ve bunun sonucunda olan preterm doğumlar başka bir problemi olmayan yenidoğanlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Preterm doğum hızı tüm gebeliklerde %5-15 arasındadır (1). Preterm doğan bebeklerde ise perinatal mortaliteyi etkileyen en önemli değişken respiratuar distres sendromudur (2).

Konuya preterm eylemin tanımı ile başlarsak; preterm eylem gebeliğin 20-37. haftaları arasında ağırlı uterus kontraksiyonları ile buna eşlik eden ilerleyici servikal açıklık ve silinme olarak tanımlanabilir (Tablo 1). Kontraksiyonlarla servikal değerlendirilmenin birbirini desteklemesi doğru tanı açısından önemlidir. Tek başına kontraksiyonlar dikkate alınarak tanı konulan preterm eylemlerin %70'i gerçek preterm eylem değildir (3).

Preterm eylemin nedeni çoğu vakada bilinmemektedir. Ancak predispozan bazı faktörler Tablo 2'de verilmiştir. Bir çok olguda preterm eylem membranların spontan ruptüründen sonra başlar (4). Olayın başka bir yönü de erken membran rüptürünün akciğer maturasyonunu hızlandırarak respiratuar distres sendromu (RDS) insidansını azaltmasıdır (5-7). Korioamniyonit ise preterm eylemlerin 1/3'ünde görülmektedir. Özgeçmişinde geç düşük veya preterm doğum öyküsü bulunan anneler preterm eylem açısından yine risk altındadırlar. Bazı araştırmacılara göre 1 preterm doğum öyküsü varsa risk 3 kat, 2 preterm doğum öyküsü varsa risk 6 kat artar (8).

Hastalar, uterus kontraksiyonları ve servikal açıklıklarına göre (Tablo 3) bir kategoriye yerleştirilirler. Eğer ne uterus kontraksiyonları ne de servikal değişiklik tanımda bahsettiğimiz kriterlere uymuyorsa hastaya hiçbir şey yapılmaz. Grup 2'deki hastalarda regüler uterus

kontraksiyonlarına rağmen henüz servikal değişiklik başlamamıştır. Bu hastalar hızlı bir hidrasyon veya sedasyon ile evlerine dönebilecek duruma gelirler (1). 3. grup hastalarda kontraksiyonsuz servikal değişiklik mevcuttur. Servikal yetmezlikte ise yapılacak şey serklajdır. Klasik preterm eylem grup 4'deki hastalarda mevcuttur. Bu hastalar hemen hospitalize edilerek tokolitik tedaviye başlanmalıdır. Tokolitik tedavi verilmeden önce hastada Tablo 4'deki kriterler aranmalıdır. Kontrendike bir durum yoksa hemen tedaviye başlanır.

Tokoliz amacıyla kullandığımız ajanlar. Tablo 5'de görülmektedir.

Beta agonist ajanlardan en iyi bilinenler Ritodrin ve Terbutalindir. Myometrium hücrelerinin membranlarında beta agonistler için reseptörler vardır (3). Bu reseptörlere bağlanan beta agonist ajan, adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır. Sonuçta hem myozin fosforilasyonu engellenerek hem de intrasellüler kalsiyum düzeyi düşürülerek myometrial kontraktilete inhibe olur.

Ritodrin oral, intravenöz, intramuskuler verilebilir. Terbutalin ise oral, intravenöz ve subkutan yolla verilebilir. Bu grup ilaçların önemli yan etkileri vardır: Beta agonist ajanların uzun süre kullanımında reseptörlerde down regülasyon olur ve aynı doz ilaca alınan klinik yanıt zayıflar. Ek olarak kardiyovasküler sistemdeki beta reseptörlerin de uyarılmasına bağlı olarak kardiyak yan etkileri vardır. Bunlar içinde en önemlisi pulmoner ödemdir, taşikardi ve periferik venöz basıncıdaki düşme nedeniyle olur. Hastada göğüs ağrısı, nefes darlığı kendini gösterir. Özellikle infüzyon elektrolitli sıvı ile yapılıyorsa, uzun süredir devam ediyorsa, ikiz gebelikse risk fazladır. Beta agonist ajanların metabolik yan etkilerine gelince bunlar hiperglisemi, hiperinsülinemi, laktik ve ketoasidoz, hipokalemidir. Bu ajanlar serbestçe plasentadan da geçebildikleri için bebekte de taşikardi, hiperinsülinemi, hipoglisemi ve hipokalsemi yapar. Ritodrinin intravenöz infüzyonu 50 mgr/dk hızı ile başlar, 20 dk arayla 50 mgr/dk artırılır. Kontraksiyonlar durduktan sonra 60 dk o hızla devam edilir. Sonra yine 20 dk'lık aralarla 50 mgr/dk dozunda azaltmalar yapılarak

Geliş Tarihi: 28.01.1995

**Yazışma Adresi:** Saadet AHMED  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Doğum Kliniği  
Beşevler - ANKARA

**Tablo 1.** Preterm eylemde tanı kriterleri.**Table 1.** The diagnostic criters of preterm labor.

- \* Gebelik yaşı 37 haftanın altında.
- \* 30 dakikalık izleme süresinde, 10 dakika içinde 30 saniye süren en az 2 kontraksiyon.
- \* Progresff servikal silinme ve dilatasyon.
- \* Intakt membranlar.

**Tablo 2.** Preterm eylemde predispozan faktörler**Table 2.** Predisposing factors in preterm labor.

- \* Spontan membran rüptürü
- \* Koryoamnksiit
- \* Preterm eylem veya geç abortus öyküsü
- \* Uterusun aşırı gerginliği
- \* intrauterin fetal ölüm
- \* Servikal yetmezlik
- \* Uterin anomaliler
- \* Plasentasyon anomalileri
- \* RIA ile gebelik
- \* Maternal üriner enfeksiyon
- \* Maternal sigara, alkol kullanımı
- \* Bilinmeyen faktörler

kontraksiyonları inhibe eden minimum dozda durulur. Bu doz ile 12 saat beklendikten sonra oral tedaviye geçilir. Oral ritodrinin maximum dozu 120 mgr/gündür. Ancak bu dozla elde edilen kan düzeyi çok düşüktür. Son yıllarda intravenöz infüzyon tedavisiyle durmuş olan preterm eylemin tekrarlanmasını önlemede 30 mgr/gün terbutalinin, 120 mgr/gün ritodrininden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9).

Tokolitik tedavide başka bir seçenek de magnezyum sülfattır. Magnezyum hücre içine girerken kalsiyum ile yarışa girer (3). Hem onun yerine hücre içine girer hem de kalsiyum-magnezyum ATPazı aktive ederek hücreden kalsiyum çıkmasını hızlandırır. Ayrıca hücre içinde kalsiyumun sarkoplazmik retikulumda tutulmasını sağlar. Sonuçta kontraksiyon için gerekli kalsiyum düzeyi düşer ve kontraktilete azalır. Terapotik kan düzeyi 5-7.5 mg/dl'dir. Bulantı, kusma, kas gevşekliği, yanma hissi gibi sık görülen yan etkileri yanında ciddi yan etkileri vardır. Kan düzeyi 8-12 mg/dl olduğunda derin tendon reflexleri kaybolur. 12-15 mg/dl kas güç-

süzlüğü ve solunum felci. EKG değişiklikleri olur. 30 mg/dl ve üzerinde ise asistoli görülür.

Kalsiyum kanal blokörlerinden Nifedipin ve Nikardipin de son yıllarda preterm eylemde kullanılır olmuştur. Etki mekanizmaları voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini önler.

Bir başka tokolitik ilaç grubu ise prostaglandin sentetaz inhibitörleridir. Etki arasıdonik asitten prostoglandin sentezini önlemek ve prostoglandin düzeyini düşürmek şeklindedir, indometazin bu grupta en çok çalışılan ajandır. Ancak potansiyel yan etkileri nedeniyle yaygın kullanım bulamamıştır. 26-31 haftalık gebelere tokolitik olarak indometazinin verildiği bir çalışmada fetüslerin %50'sinde duktus arteriozusta daralma saptanmıştır (10). Tokolitik olarak magnezyum sülfat ile indometazinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise indometazin alan 49 annenin hiçbirinin bebeğinde duktal daralma görülmemiştir (11). indometazin kullanımıyla duktal daralma gelişse bile bu tedaviyi bıraktıktan 24 saat sonra düzelmektedir (12). Başka bir neonatal etki de fetal idrar çıkışında azalmadır (12). Yine indometazin ile yenidoğanda geçici kanama bozukluğu görülebilir. Ayrıca antipiretik etkisi de, membranları rupture olup korioamnionit gelişen gebelerde ateşi maskeleyeceği için yan etki sayılabilir.

37 haftanın altında doğan bebeklerin %50'sinin RDS'den etkilenmesi (3) ve RDS'nin bu grup bebeklerde en önemli ölüm nedeni olması, preterm eylem tedavisinde gösterilen bunca çabayı açıklar.

RDS, surfaktant eksikliğine bağlı olarak yaşamın ilk saatlerinde görülen solunum sıkıntısıdır (13). Surfaktant yokluğunda expirasyonda kollabe olan alveoller inspirasyonda ekspansde olamaz ve epitel hasarı görülür (14). Zamanla nekrotik epitel ve interstisyumdan gelen proteinden zengin sıvının birleşimi ile kollabe alveoller arasında hyalen membranlar oluşur. HyaJen membran hastalığı patolojik bir tanıdır ve bir süre devam etmiş RDS sonucunda görülür (14). Surfaktantin varlığında alveol yüzeyi lipid bir film tabaka ile kaplanır ve alveoller stabilite sağlanarak alveollerin ekspirasyonda kollabe, inspirasyonda deforme olması önlenir. Akciğer kompliansı, fonksiyonel rezidüel kapasite, total gaz hacmi, solunum işi, hava yolu direnci ve kanın intrapulmoner santıarı artar. Atelektazi ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur. Akciğer

**Tablo 3.** Preterm eylemde yaklaşım**Table 3.** The evaluation of preterm labor.

	Kontraksiyon	Dilatasyon	Tanı	Tedavi
Grup 1	Yok	Yok	Preterm eylem değil	Yok
Grup 2	Var	Yok	Preterm eylem	Hidrasyon Sedasyon
Grup 3	Yok	Var	Servikal Yetmezlik	Serkilaj
Grup 4	Var	Var	Preterm eylem	tokoliz

Tablo 4. Tokolitik tedavi kriterleri

Table 4. The criteris of Tocolytic treatment.

- \* Fetus sağlıklı
- \* Gestasyonel yaş 20-34 hafta arasında
- \* Servikal dilatasyon 4 cm'den az ve silinme %80'den az
- \* Membranlar infakt

Tablo 5. Preterm eylem tedavisi

Table 5. The treatment of preterm labor.

Uterus kontraksiyonlarını inhibe eden ajanlar

- \* Beta adrenerjik agonistler
- \* Magnezyum sülfat
- \* Kalsiyum kanal blokörleri
- \* Oksitosin reseptör antagonistleri
- \* Diazoksit
- \* Fosfodiesteraz inhibitörleri

Uterus stimülasyonunu bloke edenler

- \* Prostaglandin sentez inhibitörleri
- \* Etanol

**Tablo6.** Fetal akciğer maturasyonunun değerlendirilmesinde yalancı matür ve yalancı immatür sonuç veren durumlar

**Table 6.** The conditions giving results as false mature and false immature in the evaluations of fetal lung maturity.

YALANCI İMMATÜR	YALANCI MATÜR
Numunenin filtre edilmesi	Amniosentez yeri (Amnion sıvısının fetüsün ağızına yakın yerden alınması)
Yüksek hızda santrifüj	
Intrauterin gelişme geriliği	
Matem aj enfeksiyonlar	Kan veya mekonyumla kontaminasyon
Orakhücreli anemi	
Hipertroidizm	
Membranların erken yırtılması	Maternal hipertansiyon
Diabetes mellitus (White F-R)	Ağır Rh immünizasyonu
Fetal distres	Diabetes mellitus (White A-C)
Retroplasental kanama	Perinatal asfiksi
	Şok
	Kronik oligohidramios

Tablo 7. Fetal akciğer maturasyonu için glukokortikoid tedavisi

Table 7. Glucocorticoid treatment for fetal lung maturity.

		Veriliş yolu	Doz	Doz Aralığı	Doz Sayısı	Total Doz
Betametazon	IM		12 mg	12 saat	2	24 mg
Dexametazon	IM, IV		4-5 mg	8 saat	6	24 mg
Hidrokortizon	IV		500 mg	12 saat	4	2,000 mg

grafisinde hava bronkogramı ve retiküloduler görünüm saptanır.

Surfaktant, fosfolipid, karbohidrat ve proteinden oluşur. Yapısının %80-90'nı fosfolipidler, %10'nu proteinler. %1-2'sini ise karbohidratlar teşkil eder. En fazla bulunan fosfolipid, fosfatidilkolin (lesitin)dir, oranı %70'tir. %9-10 civarında fosfatidilgliserol yer alır. Bu fosfolipidlerin sentezi bir dizi enzimatik reaksiyonu gerektirmektedir. Sentezde kolinosfat sitidilil transferaz enzimi hız kısıtlayıcı basamakta yer alır ve bu enzimin aktivitesini değiştiren bir ajan surfaktant sentezini etkiler.

Surfaktantın yapısına giren fosfolipidlerin konsantrasyonları gestasyonel period boyunca aynı değildir. Gebelik süresince sfingomyelin aynı kalırken, lesitin konsantrasyonunda 35 hafta civarında ani bir yükselme olur (16). İlk kez 1971 yılında Gluck ve arkadaşları tarafından öne sürülen amnion sıvısı L/S oranı, bu değişikliği göstererek akciğer maturasyonu hakkında güvenilir bir fikir verir. L/S oranı 2 ve üzerinde ise bebeğin amniosentezden sonraki 24-48 saatte doğum olursa RDS ihtimalinin düşük olacağı söylenebilir (17).

Fetal akciğer maturasyonunun tayininde L/S bakmadan önce yapılabilecek daha ucuz ve basit testler vardır. Balonlaşma (sallama) testi, köpük stabilite indeksi, amnion sıvısı optik dansitesi, mikroviskozimetre bunlar arasındadır. Ancak hunlaria immaturite saptandığında L/S bakmak gerekebilir. L/S oranı, akciğer maturasyonunun saptanmasında hala tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan metoddur (17). Bununla birlikte yalancı immatur sonuç oranı yüksektir. L/S oranına göre immatur bulunanların ancak %50'sinde RDS gelişmektedir (17). Matur değerler %99 doğru iken immatur değerlerin doğruluk oranı çok düşüktür (Tablo 6).

Amniosentez ile elde edilen amnion sıvısı örneği filtre edilirse, lesitin filtre kağıdından daha çok absorbe olduğu için L/S oranı olduğundan düşük saptanır. Aynı şekilde yüksek hızda santrifüj yapıldığında da lesitin daha fazla dağılacığı için yine L/S daha düşük olur. White klasifikasyonuna göre F-R arası diabetiklerde, retroplasental kanamalarda, plasental infarktiarda, orak hücreli anemide, kronik toksemi ve intrauterin gelişme geriliğinde L/S matur olmadan önce fosfatidilgliserol ortaya çıkar ve akciğerleri matur hale getirir. Bu durumlarda L/S yine yalancı immatürdür. Yalancı matur sonuçlar da olabilir. Örneğin amnion sıvı örneği bebeğin ağızına yakın bölgelerden alınmışsa burada fosfolipid düzeyi yüksek olduğu için yalancı bir maturite söz ko-

nusu olur. Yine kan, mekonyum ile kontamine olmuş amnion sıvı örneklerinde lesitin konsantrasyonu yüksektir. Çünkü kanda amniona göre 10 kat daha fazla lesitin vardır (18). Oligohidramniyoz durumunda relatif fosfolipid yüksekliği nedeniyle L/S yine yalancı matur çıkabilir. White sınıflamasına göre A-C sınıfı diabetiklerde fosfatidil gliserol düzeyi düşük ancak fosfatidil inositol yüksektir. L/S maturiteyi gösterse bile fosfatidil gliserol olmadığı için akciğerler immatürdür. Burada pulmoner maturitede fosfatidil gliserolün rolü iyice açığa çıkmaktadır (17).

Surfaktant sentezi tip 2 pneumositlerin endoplazmik retikulumunda olur. Sentezlenen fosfolipidler diğer surfaktant bileşenleri ile birleştikten sonra golgi cisimciğine gelir. Golgide modifikasyona uğrayan surfaktant kompozit cisim denilen taşıyıcı organellerde, depo formu olan lameller cisimlere taşınırlar. Gerekli uyarıların varlığında, (örneğin beta adrenerejik uyarı) lameller cisimlerde eksositoz ile alveoler boşluğa verilen surfaktant orada fonksiyonel formunu alır. Bu form ya tubuler myelin şeklinde ya da yüzey film denilen ve alveoli yüzeyini kapatan ince bir tabaka şeklindedir. Bu form alveolar yüzeyi tamamen kaplayarak alveollerin solunum sırasında kollabe olmamasını sağlar. Akciğer maturitesini hızlandıran veya yavaşlatan bir çok faktör vardır. Bu hormonal veya nonhormonal faktörler surfaktant sentezinin herhangi bir basamağını veya akciğer yapısının nonsurfaktant özelliklerini değiştirerek etki eder.

### AKCİĞER MATÜRİTESİNİ STİMÜLE EDEN FAKTÖRLER:

**1. GLUKOKORTİKOIDLER:** Anneye glukokortikoid verilmesi ile fetal pulmoner maturitenin hızlanmasını ilk kez 1989 yılında preterm kuzularda glukokortikoid tedavisiyle RDS oranını azaltarak ügüns göstermiştir (19). Bu öncü çalışmadan 3 yıl sonra 1972'de Liggins ve Howie yaptıkları ortak çalışma ile maternal glukokortikoid uygulamasını ile preterm bebeklerde RDS insidansının düştüğünü göstermişlerdir (20). Glukokortikoidler surfaktant sentezindeki enzimleri stimüle ederler. Tip 2 pneumositlerin stoplazmalarında glukokortikoidler için reseptör vardır. Glukokortikoidler hem kolinfosfat sitidilil transferaz hem de yağ asidi sentetaz enziminin aktivitesini artırır. Ek olarak surfaktant proteinlerinin sentezini, tip 2 pneumositlerdeki beta adrenerejik reseptör sayısını ve antioksidan metabolizma enzimlerini artırır. Yani surfaktant sentezi yanında akciğerin nonsurfaktant yapılarının da maturasyonunu hızlandırarak pulmoner maturiteyi çok yönlü bir şekilde uyarır. Glukokortikoidlerin bu etkileri uygulamanın 12. saatinde ortaya çıkar, 20-36. saatlerde maksimuma ulaşır.

**2. TROİD HORMONLARI:** Troid hormonları fetal rat, tavşan ve insanda akciğer maturasyonunu hızlandırmaktadır. Etkileri tip 2 hücrelerinin nukleuslarındaki reseptörleri üzerinden olur. Glukokortikoidler gibi kolin

fosfat sitidilil transferaz enziminin aktivitesini ve tip 2 hücrelerdeki beta adrenerejik reseptör sayısını artırır.

**3. TİROTİROPİN SALGILATIRICI HORMON (TRH):** T3, T4 ve TSH plasentadan geçmediği için bu hormonların fetüste etkilerini görmek üzere plasentadan kolaylıkla geçen TRH'nın annelere uygulanması düşünülmüştür. Kuzularda yapılan bir çalışmada TRH'nın kortizol ile kombine kullanımı sonucu, her bir hormonun tek başına olan pulmoner maturiteyi hızlandırıcı etkisinden daha büyük bir etki elde edilmiştir (21). Aynı kombinasyon ile RDS'nin önlenmesinde yine başarılı klinik çalışmalar da mevcuttur. TRH verildiğinde, troid hormonlarla olduğu gibi fosfatidil koline kolin katılımı artmaktadır (22). Bu da TRH'nın pulmoner maturiteyi troid hormonları artırarak değil başka bir şekilde stimüle ettiğini göstermektedir. TRH fetal pitüteri uyararak hem TSH hem de prolaktini artırır ve ek olarak kendisi de merkezi ve periferik sinir sisteminde neurotransmitter olarak işlev görür (23). TRH surfaktant sentezini değil salinini artırmaktadır (22).

### 4. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF):

EGF ilk kez farelerin submandibular bezlerinden izole edilmiş olan, organizmada büyüme ve gelişmeden sorumlu olan bir faktördür (14). Fetal akciğer doku kültürlerinde DNA sentezini, hücre bölünmesini ve fosfolipid sentezini uyarır. Tavşan (24), kuzu (25) ve raflarda (26) surfaktant fosfolipid yapımı ve akciğer maturasyonunu uyarır. EGF, surfaktant protein geninin de transkripsiyon ve translokasyonunu uyarır (27).

**5. cAMP:** Tip 2 hücrelerde cAMP surfaktant sentez enzimlerinin aktivitesini düzenler ve surfaktant salınımını sağlar. Beta adrenerejik agonistler, beta adrenerejik stimülasyon yine surfaktant salınımını artırır. Preterm eylemde tokeliz için beta adrenerejik ajanları kullanan gebeler üzerinde yapılan retrospektif çalışmalarda, neonatal RDS insidansının düştüğü gösterilmiştir.

### AKCİĞER MATÜRİTESİNİ İNHİBE EDEN FAKTÖRLER:

**1. İNSÜLİN:** Diabetik anne çocuklarının RDS'a daha yatkın oldukları bilinen bir gerçektir (28). insülin glukokortikoidlerin akciğer maturasyonu üzerindeki etkilerini antagonize eder (29). Glukokortikoidlerin surfaktant sentezini artırmaları, akciğer fibroblastlarından fibroblast pneumosit faktör (FPF) adı verilen düşük molekül ağırlıklı bir polipeptidin yapımını sağlamaları ile olur. FPF, fosfolipid sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan kolin fosfatidilil transferaz aktivitesini artırarak surfaktant yapımını sağlar, insülinin akciğer maturasyonunu geciktirmesi ve hiperinsülinemik diabetik anne çocuklarında daha fazla oranda RDS görülmesi bu şekilde olur. Diabetik anne çocukları aynı zamanda hiperglisemik de olduğu için hipergliseminin de akciğer maturasyonunu geciktirdiği düşünülmüştür. Nitekim sadece hipergliseminin

olduğu, euinsülinemik hayvan modellerinde de pulmoner maturitenin gecikmesi bu savı doğrulamıştır (30,31).

**2. TESTOSTERON:** Prematür erkek bebeklerin, kızlara göre RDS'a daha yatkın olduğu bilinen bir gerçektir (32). amnion sıvısı L/S oranlarına göre de kız bebeklerin akciğerleri erkek bebeklerinkinden bir hafta daha matürdür (33). Androjenler de insülin ile aynı mekanizmayı kullanarak yani FPF üzerinden surfaktant yapımını inhibe eder (34). Akciğer dokusu androjenler için reseptör taşımaktadırlar.

Görüldüğü gibi bir çok hormonal faktör pulmoner maturiteyi ve surfaktant yapımını etkilemektedir. Dışarıdan verilecek hormon ya da diğer medikasyonlarla surfaktant sentezinin prematür olarak uyarılması mümkündür (2). Bu şekilde prematür bebeklerde RDS insidansı azaltılarak prematürütede yeni ufuklar açılmıştır.

Preterm yenidoğanları RDS'dan korumak için uygulanan medikasyonlar 2 büyük gruba ayrılabilir.

**ANTENATAL:**Antenatal olarak anneye verilerek bebekte akciğer maturitesini hızlandırması beklenen ajanlar.

**POSTNATAL:** Doğum sonrası direkt bebeğe uygulanan ajanlar.

### ANTENATAL GRUP:

**1. GLUKOKORTİKOIDLER:** 1972'de Liggins ve Hovvle'nin orjinal betametazon çalışmasından sonra steroidler bu konuda yaygın kullanım bulmuşlardır. Steroid tedavisinde uygun hastaya uygun şartlarda uygulama ile sonuçlar çok iyidir. Steroidlerin en iyi verilme zamanı 28-34 haftalar arasındadır. 34 haftadan sonra verilmesi gereksizdir. Etki en iyi 20-36. saatler arasında ortaya çıktığı için steroid verildikten 24 saat sonra doğanlar tedaviden fayda görmektedirler, etki 7-10 gün civarında kaybolduğu için 7 gün sonra doğumun gerçekleşmediği ve pulmoner immaturitenin devam ettiği durumlarda tedavi tekrarlanmalıdır. Steroid tedavisiyle muitifetal gebeliklerde RDS insidansında azalma görülmektedir. Kız bebekler erkek bebeklere göre tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler (32-34). Sık kullanılan ajanlar ile dozları tablo 6'da görülmektedir.

**2. TROİD HORMONLARI-TRH** kombine tedavi: Glukokortikoidlerle troid hormonlarının akciğer maturitesini artırmada aditif ve sinerjistik etkileri olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Buradan yola çıkan bazı araştırmacılar bu iki hormonu birlikte kullanmışlardır. Ralardada yapılan bir çalışmada etki hem çok büyük hem de çok erken ortaya çıkmıştır. Kombinasyonun 24 saatteki etkisi, steroidlerin 48 saatteki etkisinden büyüktür. Troid hormonları memelilerde plasentayı geçmediği için TRH kullanılmıştır. 1979'da Rooney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda betametazon ile TRH karşılaştırmıştır. Sonuçta TRH verilen grupta kontrole göre total fosfolipidde %60'lık, lesitinde ise %150'lik bir artış görülmüştür (35). Betametazon ile TRH'nın kom-

bine edildiği bir çalışmada ise kombine tedavisinin tek betametazon tedavisine göre RDS insidansını %43'den %38'e düşürdüğü gösterilmiştir (3i). Bu çalışmada kombine tedavisinin asıl etkisi kronik akciğer hastalığı (CLD) üzerinedir. CLD. doğumdan sonra 28. günde hala dışarıdan oksijen desteğinin ihtiyaç duyulması olarak tanımlanabilir. CLD tek betametazon alan grupta %44 iken, kombine tedavi grubunda %18 olarak saptanmıştır. TRH tedavisine kızlarda, PDA olmayanlarda ve membran rüptüründen 24 saat ve fazla geçmişse daha iyi yanıt alınmaktadır. TRH'nın tek başına veya kombine olarak pulmoner maturitenin stimülanı olarak kullanılmasında sonuçlar çok umut vaatetici olmakla birlikte, daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

**3. AMBROKSOL:** Ekspektoran olarak kullanılan bir brombeksidin türevidir. Yapılan hayvan çalışmalarında hemen tüm organlarda ambroxol için reseptörler gösterilmiştir. Ambroksole maksimum afinite akciğer dokusundadır. Yine hayvan çalışmalarında ambroksolün tip 2 hücre sayısını ve lameller cisim sayısını artırdığı, akciğer kompliansını iyileştirdiği gözlenmiştir. Bu etkileyle ambroksol RDS'den korunmada steroidlere bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Hyalen membran hastalığını en az steroidler kadar azaltmaktadır (37). 800-1000 mgr/gün dozunda 5 gün kullanılması gerekir. Ancak son zamanlarda 12 saat arayla 1gr dozunda 4 dozun yeterli olduğu gösterilmiştir (38). Postnatal olarak kullanıldığında ise ambroksol ek oksijen ile yapay solunum süresini kısaltmakta ve akciğer kompliansını iyileştirmektedir Hafif bulantı dışında yan etki görülmemiştir. Ambroksolün etkisi 24-48 saat içinde görüldüğü için RDS'ye bağlı mortaliteyi düşürememekte, ancak yaşayan bebeklerde akciğer mekaniğinin parametrelerini düzeltmektedir (39).

**4. AMİNOFİLİN:** cAMP düzeyini artırmaları nedeniyle surfaktant yapım ve salımını artırmak için cAMP'yi yükselten fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Aminofüin ile yapılan çalışmalarda aminofilin hem RDS'yi azaltmakta nem de perinatal mortaliteyi %17.9'dan %7.1'e düşürmektedir (40). Aminofüin verilen gebelerde önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır.

**5. BETA ADRENERJİK AGONİSTLERİ:** Akciğerde surfaktantın salınımı, sentezine göre daha geç gelişmektedir. Bu nedenle beta adrenerjik uyarı ile salınımı daha erken gerçekleştirmek mümkündür. Tokoliz amacıyla beta agonist kullanılan gebelerde RDS insidansında azalma görülmüştür (2). Hexoprenalin ile yapılan prospektif bir çalışmada ise tavşanlarda tedavi sonrası 3 saat içinde akciğer mekaniğinde düzelleme görülmüştür.

### POSTNATAL GRUP:

**1. AMBROKSOL:** Postnatal olarak fetüslere ambroxol verilmesinden daha önce söz edilmişti.

2. **SURFAKTANT:** 1959 yılında Avery ve arkadaşları tarafından RDS'nin nedeninin surfaktant eksikliği olduğu kanıtlandıktan sonra (41), RDS tedavisinde eksik olan surfaktantın yerine konması birçok araştırmacının konusu olmuştur. Bir yandan binlerce deneysel hayvan çalışması gerçekleştirilirken diğer yandan doğal ve sentetik surfaktant preparatları araştırılmıştır, ilk olarak amnion sıvısından surfaktant elde edilmesi düşünülmüş ancak bu yolla yeterli miktarlara ulaşılamamıştır. Hayvanlardan ekstre edilen ve organik çözücülerle muamele sonucu protein kısmını yitiren fosfolipid preparatları da çalışılmıştır. Bunlar potent, doğal ve ucuz olmalarına karşın, allerji hski taşıdıkları için tercih edilmemişlerdir. Ayrıca bunlar tubular myelin denilen fonksiyonel yapıyı gösterememektedirler. Yapay olarak ALEC ve Exosurf olarak 2 preparat geliştirilmiştir. ALEC, %70 fosfotidil kolin ve %30 fosfotidil gliserol içerir. Yüzey gerilimini düşürücü etkisi tartışmalıdır. Etkisi saatler içinde görüldüğü için endojen surfaktant metabolizmasını düzenlediği düşünülmektedir. ALEC'e emulsifiye edici maddeler katılarak Exosurf elde edilmiştir. Bu, yüzey gerilimini daha iyi düşürmektedir. Bir de rekombinant olarak üretilen insan surfaktant proteinleri ile lipid ekstraktlarının birleştirilmesi ile yeni preparatlar geliştirilmiştir.

Surfaktant replasman tedavisi konusunda ilk klinik çalışmayı 1980'de Fujivvra ve arkadaşları yapmıştır (42). 10 prematur bebeğe trakeal yolla surfaktant vererek pulmoner fonksiyonlarda dramatik düzelleme sağlamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda da çok iyi sonuçlar alınmıştır.

Surfaktant tedavisi preterm bebeklerde hem morbidite hem mortaliteye olumlu etki yapmaktadır (43). Mortalite %29'dan %8'e inmektedir (44). Surfaktant tedavisi grubunun günlük hastane giderleri de kontrol grubuna göre daha düşüktür.

Surfaktant tedavisi profilaktik ve tedavi edici (resque) olarak iki şekilde uygulanabilir. Bebek ilk nefesini almadan verilirse profilaktik, RDS tanısı konduktan sonra verilirse resque olarak adlandırılır. 30 haftanın altındaki steroid almış bebeklerde RDS insidansı %35, steroid almamışlarda %60'tır. 30 haftanın üzerinde ise RDS sırasıyla %10 ve %25'tir. Anlaşıldığı gibi profilaktik tedavi 30 haftanın altındaki bebeklerde morbiditeyi önemli ölçüde aşağı çeker. 30 haftanın üzerinde ve steroid alanlarda risk sadece %10 olduğu için profilaktik tedavi %90 bebekte gereksiz olmaktadır. 30 haftanın üzerinde surfaktant vermeden önce RDS tanısının konması gerekir. RDS tanısını koyduktan sonra ise tedavi mümkün olduğunca erken verilmelidir. Veriliş saatlerine göre surfaktant tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada boşa geçirilen her saatin sonuçları negatif etkilediği gösterilmiştir (45).

Surfaktant tedavisi genellikle tek doz olarak trakeaya uygulanmaktadır. Her preparat için farklı bir doz vardır.

RDS insidansının ve şiddetinin azaltılmasında ve mortalitenin düşürülmesinde antenatal steroidlerle postnatal surfaktantın etkileri aditifdir (45,46). Bunun nedeni de steroidlerin surfaktant miktarını artırmaları yanında akciğerin anatomik ve fonksiyonel olarak da maturasyonunu indüklemeleridir. Steroidlerin bu maturasyonel etkileri tek akciğerde görülmez. Aynı mekanizma ile prematürelde sık görülen intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonları da azaltır.

## KAYNAKLAR

1. Pernoll ML. Late pregnancy complications. Preterm labor In current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. Pernoll ML 1991:326-34.
2. Roberts WE, Morrison JC. Pharmacologic induction of fetal lung maturity. Clin Obstet Gynecol 1991; 34:319-27.
3. Caritis SN, Kuller JA, Watt-Morse ML Pharmacologic options for treating preterm labor. In Drug therapy in obstetric and Gynecology. Rayburn WF, Zuspan FP 1992:74-103.
4. Cunningham FG. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation In: Cunningham FG, MacDonald PC, Laveno KJ, Gant NF, Gilstrap III LC Williams Obstetric 19th Ed. Appleton and Lange 1993:853-91.
5. Duff P. Premature rupture of membranes. Clin Obstet Gynecol 1991; 34:683-794.
6. Bauer CR, Stern L, Colle E. Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. Pediatrics 1974; 53:7-12.
7. Richardson CJ. Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1974; 118:1115-18.
8. Andersen HF, Merkatz IR. Preterm labor In Scott JR (ed): Danforth obstetrics and gynecology 1992:393-414.
9. Caritis SN, Toig G, Hedding LA, et al. A double blind study comparing ritodrin and terbutaline in the treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:7.
10. Moise KJ JR, Huhta JC, Sharif DS, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. N Engl J Med 1988; 319 (6):327-31.
11. Morales W J, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor. Am j Obstet Gynecol 1993;169:97-102.
12. Kirshon B, Moise KJ JR, Wasserstrum N, et al. Influence of short term indomethacin therapy on fetal urine output. Obstet Gynecol 1988;72:51.
13. C.Türkyılmaz C. Yenidoğanda idrarda EGF atılımının gestasyonel yaş, RDS, asfiksi ve böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisi. Ankara: Uzmanlık Tezi 1993
14. Whitsett JA. Pulmonary surfactant. In: Fetal and neonatal physiology. Polin and Fox 1992:893-1242.
15. Erdem G. Yenidoğanın canlandırılması. Katkı Pediatri Dergisi 1991;12:3-4.

16. Giuck L, Kulovich MJ, Borer RC, et al. Diagnosis of the RDS by amniocentesis, *am J Obstet Gynecol* 1971;109:440-5.
17. Cosmi EV, Di-Renzo GC. Assessment of fetal lung maturity. *Eur Respir J* 1989; (Suppl 2):3:40-9.
18. Brown LM, Duck-Chang CG. Methods of evaluating fetal lung maturity. *CRC Crit Rev Clin Lab Set* 1982; 16:85-158.
19. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *Endocrinology* 1969; 45:515.
20. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of RDS in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515.
21. Liggins GC, Shellenberg JC, Manzai M, et al. Synergism of Cortisol and TRH in lung maturation in fetal sheep. *J Appl Physiol* 1988; 65:1880.
22. Rooney SA, Marino PA, Gobran LI, et al. TRH increases th amount of surfactant in lung lavage from fetal rabbits. *Pediatr Res* 1979; 13:623.
23. Jackson I. Tyrotropin releasing hormone. *N Engl J Med* 1982; 306:145.
24. Catterton WZ, Escobedo MB, Sexson WR, et al. Effect of EGF on lung maturation in fetal rabbits. *Pediatr Res* 1979; 13:104.
25. Sundell HW, Gray ME, Serenius FS, et al. Effect of EGF on lung maturation in fetal lambs. *Am J Pathot* 1980; 100:707-19.
26. Gross I, Dynia DW, Rooney SA, et al. Influence of EGF on fetal rat lung development in vitro. *Pediatr Res* 1986;20:423.
27. Whittsett JA, Weaver TE, Lieberman MA, et al. Differential effects of EGF and TGF-beta on synthesis of Mr-35000 surfactant associated protein in fetal lung. *J Biol Chem* 1987; 262(16):7908-13.
28. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, et al. Association between maternal diabetes and the RDS in the mewborn. *N Engl J Med* 1976; 294:357.
29. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol* 1984; 57:1577.
30. Tyden O, Berne C, Eriksson U. Lung maturation in fetuses of diabetic rats. *Pediatr Res* 1980; 14:1192-95.
31. Bose CL, Manne DN, D'Ercole AJ, et al. Delayed fetal pulmonary maturation in a rabbit model of the diabetic pregnancy. *J Clin invest* 1980; 66:220-6.
32. Perelman RH, Palta M, Kirby R, et al. Discordance between male and female deaths due to the RDS. *Pediatrics* 1986; 78:238.
33. Torday JS, Nielsen HC, Fend M de M, et al. Sex differences in fetal lung maturation, *am Rev Respir Dis* 1981; 123:205.
34. Torday JS. Dihydrotestosterone inhibits FPF mediated synthesis of saturated PC by fetal rat lung cells. *Biochemica et Biophysics Acta* 1985; 835:23
35. Rooney SA, Marino PA, Gobran LI, et al. Thyrotropin releasing hormone increases the amount of surfactant in lung lavage from fetal rabbits. *Pediatr Res* 1979; 13:623-5.
36. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, et al. Respiratory disease in VLBW infants after prenatal TRH plus glucocorticoid. *Lancet* 1992; 339:510-5.
37. Wauer RR, Schmalisch G, Hammer H, et al. Ambroxol for preventian and treatment of hyaline membrane disease. *Eur Respir J Suppl* 1989; 3:578-655.
38. Luerti M. Alternatives to steroids for prevention of respiratory distress syndrome In *Diagnosis and treatment of fetal lung immaturity*. Vignali M 1986:116-26.
39. Wauer RR, Schmalisch G, Bohue B, et al. Randomised double blind trial of ambroxol for the treatment of RDS. *Eur J Pediatr* 1992; 151:357-63.
40. Hadjigeorgio E, Kitsiou S, Psaroudakis A, et al. Antepartum aminophylline treatment for prevention of RDS in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:257.
41. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and HMD. *Am J Dis Child* 1959; 97:517.
42. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in HMD. *Lancet* 1980; 1:55.
43. Tubmann TR, Halliday HL, Normand C. Cost of surfactant replacement treatment for severe neonatal respiratory distress syndrome a randomised controlled trial. *BMJ* 1990; 13:301 (6756): 842-5.
44. Maniscalca WM, Kendig JW, Shapiro DL. Surfactant replacement therapy: impact on hospital charges for premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1989; 83:(1): 1-6.
45. Farrell EE, Silver RK, Kimberlin LV, et al. Impact of antenatal dexamethasone on RDS in surfactant treated infants. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:628-33.
46. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of combined use of prenatal oortioosterokl and postnatal surfactant in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:508-13.