

Doğum Öncesi Anneye Verilen Glukokortikoidlerin Prematürelde Respiratuar Distress Sendromunu (RDS) Önlemedeki Etkisi

Candan CENGİZ*
T.J. BENEDETTI**

ÖZET

Erken doğum tehdidi veya doğumun erken yapılması gereken olgularda anneye doğum öncesi verilen glukokortikoidlerin prematürelde respiratuar distress sendromunu (hyalen membran hastalığı) önlemedeki rolü araştırılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gören grupta RDS'nin istatistik olarak anlamlı bir şekilde az görüldüğü saptanmıştır.

SUMMARY

The Effect of Antenatal Glucocorticoid Therapy for Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants

In patients with premature labor or who have to be delivered early, the effect of antenatal glucocorticoid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants was investigated and when compared to a control group the incidence of RDS was found to be significantly lower in the treated group.

Respiratuar distress sendromu veya hyalen membran hastalığı, prematürelde morbidite ve mortalitenin en önemli sebebinin teşkil etmektedir. Görülme sıklığı ve

-
- * Yard. Doç. Dr., Uludağ Üni. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Birimi Öğretim Üyesi
** M.D. Ass. Prof., Washington Üni. Kadın Hast. ve Doğum Kl. Öğretim Üyesi, Seattle, ABD.

klirik seyri prematürelilik derecesi ile korelasyon gösterir. Gebeliğin 38. haftasından sonra doğanlarda nadiren görülmekte ve 35 haftalıktan daha küçüklerde gebelik haf-tası ne kadar küçük ise görülme sıklığı ve mortalite o oranda artmaktadır¹.

Respiratuar distress sendromu veya hyalen membran hastalığının meydana gelmesindeki en önemli etyolojik faktör, akciğerde alveollerin etrafında bulunan ve yüzey gerilimini azaltan surfaktan maddesinin eksikliğidir. Surfaktan maddesi yüzey gerilimini azaltarak ekspirasyon sırasında atelektazinin meydana gelmesini önlemektedir. Ayrıca, daha düşük transpulmoner basınçlarda akciğerlerin genişlemesini sağ-lamaktadır. Yapılan çalışmalarda pramatürelere surfaktanın eksikliği ortaya kon-muştur. Surfaktan eksikliğine bağlı olarak doğumdan sonra akciğerlerin genişlemesi olamamaktadır. Böylece, ventilasyon olmadığından gaz alış-verişi bozulmakta ve karbondioksit birikmektedir. Bu gaz alış-verişindeki bozukluk klinik olarak takipne, inspirasyonda interkostal ve substernal çekilmeler, ekspirasyonda hırıltı ve kısa süre-li apneler şeklinde ortaya çıkmaktadır¹⁻⁴.

İnsan ve hayvan fetuslarında bazı durumların akciğer olgunluğunu arttırdığı saptanmıştır. Gebelik toksemisi, hipertansif renal hastalıklar diabetes mellitus, plasenta yetersizliği ve erken membran rüptürü olgularında RDS daha az sıklıkta görülmektedir. Bu hallerde, in utero strese cevap olarak fetal kortikosteroid yapı-mı artmaktadır⁵⁻⁷.

Birçok klinik ve deneysel araştırmalarla pulmoner olgunluk ile anneye doğum öncesi verilen glukokortikoidler arasındaki ilgi ortaya konmaya çalışılmıştır. İnsan ve hayvan fetuslarında spesifik glukokortikoid reseptörleri bulunmuştur. Akciğerle-rin glukokortikoidler için "hedef organ" olduğu ve olgunlaşmasında direkt etkileri olduğu saptanmıştır. Anneye doğum öncesi verilen glukokortikoidler fetusta glukokortikoid seviyesini fizyolojik stres seviyesine çıkartmakta böylece pulmoner olgun-luğu sağlayan surfaktanın alveollerdeki sentezini hızlandırmaktadır⁸⁻¹¹.

Bu çalışmada anneye doğumdan önce verilen betamethasoneun prematürelere görülen RDS yönünden etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran-Aralık 1980 tarihleri arasında Seattle'deki Washington Üni. Doğum Kliniğinde erken doğum (26-38 haftalık) yapan 112 hastadan 72'si doğumdan önce glukokortikoid almış, 45 hastaya çeşitli nedenlerden (aşırı kanama, ağrı, preek-lâmpsi gibi) glukokortikoid verilmemiştir. Bu 72 hastadan tam doz tedavi gören (Betamethasone 12 mgr. 12 saat ara ile 2 defa IM) membran rüptürü olmayan ve tedaviden 24 saat sonra ile 7 gün içinde doğum yapan 42 hastadan (37 tek, 4 ikiz, 1 üçüz) doğan 48 bebek incelenmiştir.

Glukokortikoid almayan 45 hastadan (38 tek gebelik, 7 ikiz gebelik) doğan 52 bebek kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada bebeklerin yaşı Dubowitz'e göre saptanmış ve RDS tanısı şu kri-terlere göre konmuştur: Klinik olarak hırıltılı ve zor soluma, retraksiyonların mev-cudiyeti, O₂ parsiyel basıncını 50 mm Hg. nın üstünde tutabilmek için saatten fazla O₂'e ihtiyaç göstermesi, radyolojik bulguların mevcudiyeti veya otopside hyalen membranın gösterilmesi.

BULGULAR

Anneleri doğum öncesi betamethasone alan 48 bebeğin ortalama gebelik süresi 31.6 ± 0.4 hafta kontrol grubunda 32.0 ± 0.4 hafta olarak saptanmış ve bu yönden her iki grup arasında istatistik fark bulunamamıştır ($p > 0.20$). Ortalama doğum ağırlığı 1529 ± 71.2 gr., kontrol grubunda ise 1548 ± 69.6 gr. olarak saptanmış ve yine iki grup arasında istatistik fark bulunamamıştır ($p > 0.40$).

Anneleri betamethasone tedavisi gören 48 bebekten 23'ünde, kontrol grubunda ise 52 bebekten 37'sinde RDS oluşmuştur. Bu fark istatistik olarak çok anlamlı bulunmuştur ($X^2 = 5,61 p < 0.02$).

Kız ve erkekler ayrı ayrı incelendiğinde RDS'e yakalanma yönünden her iki grup arasında istatistik fark bulunamamıştır ($p > 0.2$). İki grup arasındaki fark kız erkek olarak ayrı değerlendirildiğinden erkek bebeklerin, doğum öncesi anneye verilen betamethasoneden daha çok yararlandığı saptanmıştır ($X^2 = 3,88 p > 0.05$).

Neonatal ölümler yönünden iki grup arasındaki fark bulunamamıştır. Tedavi gören grupta 4, kontrol grubunda 5 neonatal ölüm olmuştur.

Bulgular Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo: I
Çalışma ve Kontrol Grubunda Elde Edilen Sonuçlar

	Doğum öncesi anneleri tedavi gören (48 bebek)	Kontrol Grubu (52 bebek)	
Ort. gebelik süresi	31.6 ± 0.4 hafta	32.0 ± 0.4 hafta	$p > 0.20$ (anlamsız)
Ort. doğum ağırlığı	1529 ± 71.2 gr.	1548 ± 69.6 gr.	$p > 0.40$ (anlamsız)
RDS	23/48	37/52	$p < 0.02$ (anlamlı)
Neonatal ölüm	4/48	5/52	

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaları destekleyici mahiyettedir. Bu konuda en geniş ve kontrollü çalışma Liggins ve Howie tarafından yapılmıştır^{12,13}. Yazarlar tedavi olarak betamethasoneu kullanmışlar ve RDS oranını tedavi grubunda % 20, kontrol grubunda % 57 olarak saptamışlardır.

Respiratuar distress sendromunu önlemek amacıyla anneye doğum öncesi değişik glukokortikoidler denenmiştir. Dexamethasone, betamethasone, hydrocortisone ve methylprednisolonele yapılan çalışmalar mevcuttur¹⁴⁻¹⁶. Fakat en sıklıkla kullanılan betamethasone olmuştur. Betamethasone, Ballard ve ark. da göster-

dikleri gibi plasentadan geçmekte ve fetal plazmada glukokortikoid seviyesini üç misline çıkarmaktadır ¹¹.

Literatürdeki çalışmalarda doğan bebekler cinsiyet yönünden ayrı değerlendirilmemiştir. Bizim ayrı değerlendirmemizde doğan erkek bebeklerin anneye yapılan tedaviden daha çok yararlandığı saptanmıştır.

Glukokortikoidlerin fetus üzerine olabilecek toksik etkisi Taesch tarafından araştırılmıştır ¹⁷. Her ne kadar uzun süreli glukokortikoid alan anneler veya yeni doğanlarda bazı yan etkiler ortaya çıkmakta ise de bu çalışmalarda olduğu gibi kısa süreli ve fizyolojik dozlardaki tedavinin fetus ve anne yönünden bir etkisi saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da anne veya fetus üzerinde herhangi bir yan etki tesbit edilememiştir. Ancak fetusta uzun vadeli etkisi olup olmadığı daha ileride yapılacak çalışmalarda ortaya konacaktır.

KAYNAKLAR

1. SHIELDS, J.R., RESNIK, R.: Fetal lung maturation and the antenatal use of glucocorticoids to prevent the respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol and Surv*, 34: 343, 1979.
2. AVERY, M.E., MEAD, J.: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child*, 97: 517-523, 1959.
3. FARRELL, P.M., AVERY, M.E.: Hyaline membrane disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111: 657-688, 1975.
4. ADAMS, F.H., FUJIWARA, T., EMMANOULIDES, G.C., RAIHA, N.: Lung phospholipids of human fetuses and infants with and without hyaline membrane disease. *J. Pediatr.* 77: 833-841, 1970.
5. BAUER, C.R., STERN, L., COLLE, E.: Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 53: 7-12, 1974.
6. GLUCK, L., KULOVICH, M.V.: Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115: 539-546, 1973.
7. NAEYE, R.L., HARCKE, H.T., BLANC, W.A.: Adrenal gland structure and the development of hyaline membrane disease. *Pediatrics*, 47: 650-657, 1971.
8. GIANOPOULOS, G.: Glucocorticoid receptors in lung. Mechanism of specific glucocorticoid uptake by fetal rabbit lung nuclei. *J. Biol Chem.* 250: 2896-2903, 1975.
9. BALLARD, P.L., BALLARD, R.A.: Glucocorticoid receptors and the role of glucocorticoids in fetal lung development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69: 2668-2672, 1972.
10. BALLARD, P.L., BALLARD, R.A.: Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in the lung of human fetus and neonate. *J. Clin. Invest.* 53: 477-486, 1974.
11. BALLARD, P.L., GRANBERG, P., BALLARD, R.A.: Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* 56: 1548-1554, 1975.

12. LIGGINS, G.C. and MOWIE, R.N.: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50: 515, 1972.
13. LIGGINS, G.C.: The Prevention of RDS by Maternal Betamethasone Administration, In: Stern, L (ed), *Lung Maturation and the Prevention of Hyaline Membrane Disease*. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1976, p. 189.
14. CASPI, E., SCHREYER, P., WEINRAUB, Z.: Prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants by antepartum glucocorticoid therapy. *British Journal of Obstet. Gynecol*, 83: 187-193, 1976.
15. BLOCK, M.F., KLINO, O.R., CROSBY, W.A.: Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of Respiratory Distress Syndrome in the Premature Infant. *Obstet Gynecol*, 50: 186, 1977.
16. DLUHOLUCKY, S., BABIC, J., TAUFER, I.: Reduction of incidence and mortality of respiratory distress syndrome by administration of hydrocortisone to mother. *Arch Dis Childhood*, 51: 420, 1976.
17. TAEUSCH, H.W.: Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: A review of potential toxicity. *J. Pediatr*, 87: 617, 1975.