

PREMATÜRE EYLEMDEKİ ANNELERE ANTEPARTUM AMİNOFİLİN VERİLEREK BEBEKLERDEKİ RESPİRATUAR DİSTRES SENDROMUNUN (RDS) ÖNLENMESİ

Dr. Kemâl EYİCEOĞLU (x)

ÖZET:

28-34, haftalarda prematüre eyleme giren, 35 denek, 35 kontrol grubu olmak üzere 70 anneden doğan 71 bebekte, klinik olarak RDS dağılımı ve erken neonatal ölüm hızı araştırıldı. Denek grubundaki annelere anteatal devrede aminofilin verildi. Kontrol grubundaki annelere hiç bir tıbbi yaklaşımda bulunulmadı. Denek grubunda RDS insidansı ve neonatal ölüm hızı, kontrol grubuna göre daha düşük olarak belirlendi.

GİRİŞ:

Yeni doğan hastalıklarının en sık nedeni ventilatorik ve sirkulatorik pulmoner adaptasyon bozukluklarıdır. Bunlar arasında ön sırayı solunum zorluğu sendromu=RDS (Hyalin membran hastalığı=HMD; Sürfaktan yetmezliği sendromu=SDS) alır.

RDS, en çok prematürlerde ve intrauterin hipoksiye götüren komplikasyonlu doğumlarda görülür. Doğumdan sonraki ilk 3 saatte ortaya çıkar. 72 saat içinde semptomlar düzelmezse bebek exitus olur. Belli başlı iki etiyolojik neden vardır:

1. Akciğerlerin fonksiyon yönünden tam olgunlaşmamış olması; vaktinde doğan bebekte, alveollerin Tip 2 epitel hücrelerinden salgılanan antiatelektazik maddeler (sürfaktan), yüzey gerilimi düşürüp akciğerlerin atelektaziye uğramasını önlerler. Bu maddelerin yapımı 20-24. gebelik haftasında başlar ve ancak gebelik sonunda yeterli miktara ulaşır. Prematüre bebekte sürfaktan miktarı yeterli olmamaktadır.

2. Hipoksemi: Oksijen açığı, pulmoner vazokontrüksiyona neden olur, kan yeterli oksijeni alamadan büyük dolaşıma karışır. Hipoksi arttıkça, alveol epitelindeki vitalite bozulur, sürfaktan yapımı geriler (1,2,3,4,5).

(7) Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanı.

Tedavide: Çocuğun bakımı inkübatörde sürdürülür, oksijen verilir, tampon madde vrilir, profilaktik antibiyotik uygulanır. Bunların yanısıra RDS'nin etiyo-lojisine yönelik bir çok famakolojik ajan tedavide kullanılmıştır (Kortikosteroid-ler, tiroksin, prolaktin, östrojen, insülin gibi) (5,6,7).

RDS'nin antenatal devrede profilaksisinde kullanılan bir ajan da aminofilindir. Aminofilin, teofilinin etilen diaminele yaptığı ve suda daha fazla çözünen bir kompleks olup, ağırlığının yaklaşık % 90'ı kadar teofiline eşdeğerdir. Aminofilin-(teofilin), bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, akciğer alveollerindeki Tıp 2 hücrelerinde c-AMP konsantrasyonunu artırıp, fosfatidil kolin (PC) yapımını enzimatik düzey de etkileyerek hızlandırır. Böylece pulmoner sürfaktan yapımını ve sekresyonunu artırarak akciğer matürasyonuna yardımcı olur. Ayrıca aminofilinin SSS ve solunum merkezi üzerine direkt stimüle edici etkisi de bulunmaktadır (8,9).

MATERYAL VE METOD:

Vak'alar iki gruba ayrıldı.

1. Denek Grubu: 28-34, haftalarda prematüre eylem halindeki 35 anne adayından oluştu. Bu gruptaki annelere antepartum aminofilin uygulandı. Aminofilin 10 cc'lik (içinde 0,250 gr. teofilin bulunan) ampul şeklindeki preparat halinde 1 ampul IM uygulandı. Daha sonraki 3 gün boyunca, şayet doğum olmazsa 12 saat aralarla her defasında birer ampul olmak üzere 6 kez daha aminofilin enjeksiyonu yapıldı. Şayet çok nadir de olsa, doğum 3. günün son aminofilin enjeksiyonundan 7 gün sonrasına dek gecikirse aynı şekil ve dozda, 3 günlük aminofilin enjeksiyonlarına devam edildi. Bu işlem, 34. haftaya dek aynı doz, süre ve aralıklarla tekrarlandı. Tedavi sırasında doğum olmayıp da fetusun 34. haftanın üzerindeki gestasyonel yaşa ulaştığı denekler çalışmadan çıkarıldı.

2. Kontrol grubu: 28-34, haftalarda prematüre eylem halindeki 35 anne adayından oluştu. Bu gruptaki annelere hiç bir tıbbi yaklaşımda bulunulmadan, eylem kendi seyrine bırakıldı

Denek grubuna, 35, kontrol grubunda ise bir ikiz doğum nedeni ile 36 bebek dünyaya geldi. Bütün bebekler, prematüre servisinde takip edilerek klinik seyirleri gözlemlendi. RDS tanısı klinik kriterlere, radyolojik bulgulara ve otopsi sonuçlarına göre kondu.

Hipertansif, nefropotili, toksemili, hemoglobinopatili, diabetli, Rh/rh uyumsuzluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaneye başvuruşundan önce, 48 saatten fazla EMR (Erken Membran Rüptürü) olan anneler ve collum dilatasyonu 4 cm üzerinde olan anneler (doğum eylemi başlamış kabul edildiğinden) çalışmaya alınmamıştır.

İstatistiksel değerlendirmede "student's t testi" ve "khi kare testi" kullanılmıştır.

BULGULAR:**TABLO I: Uygulanan Aminofilin Doz Sayısı ve Çalışmaya Alınan Bebeklerdeki RDS Dağılımı.**

Vaka No.	Aminofilin Doz Sayısı	Denek Grubu		Vaka No.	Kontrol Grubu	
		RDS var	RDS yok		RDS var	RDS yok
1	2		+	1		+
2	1		+	2		+
3	6		+	3		+
4	6		+	4	+	
5	1		+	5		+
6	6	+		6		+
7	5	+		7	+	
8	1	+		8		+
9	2		+	9	+	
10	6		+	10		+
11	2		+	11	+	
12	1		+	12	+	
13	6	+	+	13	+	
14	6	+		14	+	
15	1	+		15		+
16	2	+		16		+
17	1		+	17	+	
18	4		+	18		+
19	2		+	19		+
20	4		+	20	+	
21	1		+	21		+
22	2	+		22	+	
23	6		+	23	+	
24	1		+	24	+	
25	6		+	25	+	
26	6		+	26		+
27	3		+	27		+
28	1		+	28		+
29	6		+	29	+	
30	1	+		30	+	
31	1		+	31	+	
32	2		+	32		+
33	12		+	33		+
34	1		+	34		+
35	6		+	35	+	
				36	+	
Toplam	8 (% 22.86)	27 (% 77.14)		18 (% 50)	18 (% 50)	

TABLO II: Çalışmaya alınan bebeklerin sonraki durumları.

Vaka No	Denek Grubu		Vaka No	Kontrol Grubu	
	Taburcu	Exitus		Taburcu	Exitus
1	+		1	+	
2	+		2	+	
3	+		3	+	
4	+		4	+	
5	+		5	+	
6	+		6	+	
7	+		7		+
8	+		8	+	
9	+		9		+
10	+		10	+	
11		+	11		+
12		+	12	+	
13		+	13		+
14	+		14	+	
15		+	15	+	
16		+	16	+	
17	+		17		+
18	+		18	+	
19	+		19	+	
20	+		20		+
21		+	21	+	
22		+	22		+
23	+		23		+
24	+		24		+
25	+		25		+
26	+		26	+	
27	+		27	+	
28	+		28	+	
29		+	29		+
30		+	30		+
31	+		31		+
32	+		32	+	
33	+		33		+
34	+		34	+	
35	+		35		+
			36		+
Toplam	26 (% 74.28)	9 (% 25.71)	20(% 55.55)	16 (% 44.44)	

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Prematüre eylemlerde doğacak bebekteki RDS'yi önlemek, bunların survivalini artırmak ve fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacı ile antenatal devrede aminofilinden başka kortikosteroidler, tiroksin, prolaktin, östrojen ve insülin kullanılmıştır (2,6).

Kortikosteroidlerin-uygulanması ile hem annede hem de bebeklerinde ciddi yan tesiler izlendiği, bilhassa erken mebran rüptürlü annelerde enfeksiyon olasılığını artırdığı ve enfeksiyonun klinik semptomlarını maskeleydiği belirtilmiştir. Bu nedenle günümüzde insanlarda bu amaçla pek kullanılmamaktadırlar (6,7,10, 11,12,13,14).

Tiroksinin hayvan ve insan deneylerinde akciğer yüzey gerelinde azalma yaptığı ileri sürülmüştür. Fakat ne yolla etki ettiği ve toksik etkilerinin olup olmadığı hakkında bir görüş birliğine varılamadığından yaygın olarak kullanılmamaktadır (6).

Prolaktinin sürfaktan sentezinde bir tetik görevi gördüğü, fakat onun da etki mekanizmasının ve toksik etkilerinin kesin bilinmediği belirtilmektedir (6).

Ostrojenin bu amaçlarla insanlardaki kullanımı halen araştırma sahasındadır (6,15). İnsülinle ise diabetik annelerin kan şekerlerinin regüle edilmesiyle, fetuslardaki RDS olasılığı azaltılabilir denilmektedir (6,16,17).

Aminofiline gelince; Barrett ve akadaşlarının yaptığı tavşan deneylerinde sürfaktan yapımında artış olduğu belirtilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda da yaklaşık sonuçlar alınmıştır. Hayvan deneyleri daha çok kortikosteroidlerle karşılaştırmalı olarak yapılmış ve aminofilinin kortizole göre fetal prognoz ve RDS üzerinde daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu da aminofilinin direkt solunum merkezini stimüle ederek, akciğer matürasyonunu artırması ile yorumlanmıştır (6,7,8,11,18,19,20,21,22,23,24).

Aminofilin ile insan deneyleri ne yazık ki çok azdır. Bir çalışmada 24-37. haftalarda prematüre eyleme giren annelerde bir gruba aminofilin, bir gruba da salbutamol verilmiş, her iki ilacın da intrasellüler c-AMP miktarını artırarak fetal matürasyona katkıda buldukları belirtilmiştir. Ayrıca aminofilinin direkt düz kas gevşetici etkisinde uterus kontraksiyonlarını durdurabildiği düşünülmektedir.

Bulabildiğimiz bir diğer çalışmaya göre de, antenatal devrede anneleri aminofilin alan bebeklerde, RDS sıklığı % 10 iken, tedavi görmeyen kontrol grubundaki bebeklerde % 29,5 olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada denek grubunda neonatal ölüm hızı % 7,1, kontrol grubunda ise % 17,9 olarak bildirilmiştir (11).

Bizim çalışmamızda ise, denek grubundaki 35 bebekten 8'inde (% 22,86) RDS görülürken, kontrol grubundaki 36 bebekten 18'inde (% 50) RDS görüldü.

Aradaki fark istatistiksel olarak da önemli bulundu ($p < 0,05$). Denek grubundaki bebeklerde neonatal ölüm hızı % 25.71 iken kontrol grubundaki bebeklerde % 44.44 olarak tesbit edildi. Arada % 18.73 lük bir fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak önemli bulunamadı ($p > 0,05$). Vaka sayısının azlığı buna neden olabilir.

Sonuç olarak, aminofilinin antenatal devrede annelere uygulanması ile, doğacak prematüre bebeklerdeki RDS insidansının ve erken neonatal ölüm hızının büyük ölçüde düşürülebileceği ve bu bebeklerin survivalinin artırılabilceği kanısına varıldı.

THE PREVENTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (RDS) IN INFANT TO BE GIVEN AMINOPHYLLINE TO MOTHERS IN PREMATURE LABOR AT ANTEPARTUM PERIOD

SUMMARY

RDS incidence and early neonatal death rate clinically were investigated at 71 infants who delivered 70 mothers that is taken from 35 subjects of an experiment and 35 control groups who go into premature labor 28-34, weeks. Aminophylline was given to mothers in the group of subjects of an experiment antenatally. Nothing was given to mothers in the control group. RDS incidence and neonatal death rate in the group of subjects of an experiment were more low than the control group.

REFERANSLAR:

1. Barnett, H.L.: Pulmonary diseases of the newborn. Idiopathic respiratory distress syndrome. Pediatrics 19: 2, 1261-1265, 1972.
2. Liggins, G.C., and Howie, R.N.: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in the premature infants. Pediatrics 50: 515, 1972.
3. Outerbridge, E.W.: Antenatal diagnosis and prevention of RDS, C.M.A. journal 118: 1351, 1978.
4. Schaffer, A.J., Avery, M.E.: Diseases of the newborn. (Hyaline membrane disease). Philadelphia: W.B. Saunders Co., 13: 134-144, 1977.
5. Yılmaztürk, M.: Pratikte obstetrik. 365-368, 1979.
6. Gross, I.: The hormonal regulation of fetal lung maturation. Clinics in Perinatal Fetal Disease 6 (2): 377-392, 1979.
7. Barret, C.T., Sevanian, A., Phelps, D.L. et al.: Effects of cortisone and aminophylline upon survival pulmonary mechanics and secreted phosphatidylcholine of prematurely delivered rabbits, Pediatr. Res. 12: 38, 1978.

8. Kayaalp, O.: *Tibbi Farmakoloji*, Cilt II: 1167-1171, 1982.
9. Koyuncu, H.: *Farmakoloji Dersleri*, Cilt I: 328-330, 1969.
10. Ballard, P.L., and Ballard, R.A.: Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate. *J. Clin. Invest.* 53: 477, 1974.
11. Hadjigeorgiou, E., Kitsiou, S., Segos, C.: Antepartum aminophylline treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 135 (2): 257, 1979.
12. Kotas, R. V., and Avery, M.E.: Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbit. *J. Appl. Physiol.* 30: 358, 1971.
13. Liggins, G.C.: *Jin. Endocr.* 45: 515, 1969.
14. Taeusch, H. W.: Glucocorticoid prophylaxis for RDS. A review of potential toxicity, *Pediatr.* 87: 617, 1975.
15. Gross, I., Wilson, C.M., and Rooney, S.A.: Oestrogen stimulates the synthesis of phosphatidylglycerol by fetal lung in organ culture. *Pediatr. Res.* 13: 388, 1979.
16. Robert, M.F., Neff, R.K., Hubbell, J.P., et al.: Association between maternal diabetes and the RDS in the newborn. *N. Engl. J. Med.* 294: 357, 1976.
17. Smith, B.T., Grioud, C., and Robert, M., et al.: Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *J. Pediatr.* 87: 953, 1975.
18. Aranda, J. V., Sitor, D.S., Parsons, W.D., Lâghnan, P.M., Neims, A.H.: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *N. Engl. J. Med.* 295: 413-416, 1976.
19. Gross, I., and Rooney S.A.: Aminophylline stimulates the incorporation of choline into phospholipid in explants of fetal rat lung in organ culture. *Biochim. Biophys. Acta.* 488: 263-269, 1977.
20. Liu, D.T.Y., and Blackwell, R.J.: The value of a scoring system in predicting outcome of preterm labour and comparing the efficacy of treatment with aminophylline and salbutamol. *Br. J. Obstet. Gynec.* 85: 418, 1978.
21. Ritchie, J.M.: *The pharmacological basis of therapeutics.* (Goodman, L.S., and Gilman, A.). pp: 367-378, Mac Millan Co., New York, 1975.
22. Uauy, R., Shapiro, D., Smith, B., Warshaw, J.: Treatment of severe apnea in pretermatures with orally administered theophylline. *Pediatrics.* 55: 595, 1975.
23. Karatkin, E.H., Kido, M., Cashore, W.J., Radding, R.A., Douglas, W.J., S-tern, L., and Oh, W.: Acceleration of fetal lung maturation by aminophylline in pregnant rabbits. *Pediatrics.* 10: 722, 1976.
24. Gross, I., Czajka, M.R., and Smith, G.J.: *Pediatr. Res.* 110406, 1977.