



Respiratuar Distres Sendromu ve Komplikasyonları

Respiratory Distress Syndrome and its Complications

Eren Kale Çekinmez¹, Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş¹, Ferda Özlü¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Respiratory distress syndrome in premature babies is one of the most common and most important health problems in newborns. Respiratory distress syndrome of newborn is a syndrome in premature infants caused by developmental insufficiency of surfactant production and structural immaturity in the lungs. Respiratory distress syndrome begins shortly after birth and is manifest by tachypnea, tachycardia, chest wall retractions, expiratory grunting, nasal flaring and cyanosis during breathing efforts. Respiratory distress syndrome or complications caused by respiratory distress syndrome are the most important causes of mortality and morbidity in premature infants. This article briefly reviews respiratory distress syndrome and its complications.

Key words: Respiratory distress syndrome, complications, neonatology.

ÖZET

Respiratuar distres sendromu prematüre yenidoğanların en sık görülen ve en önemli hastalıklarından birisidir. Respiratuar distres sendromu akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromudur. Klasik olarak, bebeklerde doğumdan sonraki ilk saatlerde başlayan taşipne, dispne, interkostal çekilmeler, inleme, burun kanadı solunumu, siyanoz ve oksijen ihtiyacının artmasıyla karakterize bir hastalıktır. Prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini respiratuar distres sendromu ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonlar oluşturmaktadır. Bu yazıda respiratuar distres sendromu ve olası komplikasyonları kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Respiratuar distres sendromu, komplikasyonlar, neonatoloji.



Giriş

Günümüzde ilerleyen teknoloji sağlıkta da ilerlemelere kapı açmıştır. Azalan yenidoğan dönemi ölümleri ile birlikte yaşayan küçük bebeklerin sayısı artmaktadır¹. Bu nedenle de bu bebeklerin en önemli solunum sorunlarından biri olan respiratuar distress sendromu (RDS) ve bununla ilişkili sorunlar önemli hale gelmiştir. Bu derleme de RDS ve olası komplikasyonları kısaca gözden geçirilmiştir.

Tanımı ve Sıklığı

RDS, daha çok preterm bebeklerde görülen, akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromudur. RDS, prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en sık rastlanan sebebidir ve preterm doğum ile ilişkili en önemli mortalite ve morbidite sebebidir¹. Daha önceleri "hiyalen membran hastalığı" olarak da bilinen RDS'de yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir¹.

Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar ve 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde RDS riski oldukça yüksektir. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde %60-80, gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde ise %5-30 oranında gelişir¹.

Patofizyolojisi

RDS'nin esas nedeni sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan eksikliği genel olarak ya sürfaktan komponentlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşmamasına veya sürfaktanı üreten tip II pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır².

Sürfaktan fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Önemli yapıtaşları dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerdir (sürfaktan proteinleri SP-A, -B, -C, -D)³. Tip II pnömositler sürfaktan üretimi ve fonksiyonunda çok önemlidir. 24. gebelik haftası ile birlikte, akciğerde tip I ve tip II pnömositleri farklılaşmaya ve lamellar inklüzyon cisimcikleri içinde sürfaktan partikülleri belirmeye başlar. Lamellar inklüzyon cisimcikleri içindeki sürfaktan ekzositom ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salgılanır. Alveol içinde fosfolipidler SP-A ve SP-B ile birlikte tübüler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C, fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır ve özellikle ekspirasyon sonunda

ulaşılan düşük alveoler hacimde alveoler kollaps önlenir. Aynı zamanda bir sonraki alveoler inflasyon için gereken basınç azalır ve normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanır³.

RDS'de, akciğerlerdeki yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle ilerleyici solunum sıkıntısı gelişir³. Alveoller ekspirasyon sonunda kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar. Alveoler ventilasyonu sürdürülebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır. Özellikle mekanik ventilasyon yapılan bebeklerde akciğerlerde atelektazi ile birlikte aşırı havalandırılan alanlar bulunabilir ve bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine, intrapulmoner sağdan-sola şantlara neden olabilir. Böylelikle gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuar asidoz gelişmesine neden olur. Persistan hipoksemi metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açar. Bu nedenle ağır RDS'de mikst metabolik ve respiratuar asidoz görülür. Asidoz surfaktan üretimini daha da azaltır, pulmoner hipertansiyona yol açar. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur ve bu bulgular artmış solunum işinin en belirgin göstergesidir³.

Açık olan alveolerin aşırı gerilmesi ve kapanan alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmaları sonucunda, zaten hassas olan akciğer mimarisi hasara uğrar ve havayollarına proteinöz debris (hiyalin membran) salınımı oluşur⁴. Mevcut olan az miktarda surfaktan da bu debris ile inaktive olabilir. Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler belirir, debris fagosite edilir, hasarlı epitel rejenerer olur. İnterstisyumdaki ödem sıvısı lenfatiklere hareket eder ve yüksek idrar çıkışı ile karakterize, RDS' nin "diüretik" fazı oluşur. Komplike olmamış RDS'de birinci haftanın sonunda hasta iyileşir, ancak 1250 gramdan küçük ve yüksek oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren ağır RDS'li bebeklerde oluşabilecek inflamasyon ve tamir yetersizliği nedeniyle amfizem ve fibrozis gelişebilir⁵.

Risk Faktörleri

En önemli risk faktörü prematüritedir³. Erkek cinsiyette, beyaz ırkta, çoğul gebelikte, ikiz gebelikte ikinci ve doğum ağırlığı yüksek olan bebekte, doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryen doğumlarda, diyabetik anne bebeklerinde, gebeliğin intrahepatik kolestazında RDS gelişme riski daha yüksektir. İntrapartum asfiksi, pulmoner enfeksiyonlar, pulmoner kanama,

mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazide sekonder surfaktan eksikliği gelişebilir. Ayrıca surfaktan sentezini ve salınımını inhibe eden hipotermi, hipoksi ve asidoz gibi faktörler de RDS şiddetini artırır⁵.

Surfaktan protein-B'nin kısmi veya tam eksikliğine neden olan genetik mutasyonlar da term bebeklerde RDS'e yol açabilir. Buna karşılık intrauterin büyüme geriliği, erken membran rüptürü ve maternal madde bağımlılığı hallerinde RDS riski azalır^{3,5}.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular bebeğin gebelik yaşına ve uygulanan tedavi girişimlerine göre değişir ancak RDS gelişen bir bebek doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları gösterir⁴. İnleme, burun kanatlarının solunuma katılması, takipne, retraksiyonlar, solunum seslerinde azalma, raller, periferik ödem, santral siyanoz, solukluk, sistemik hipotansiyon ve oligüri ana klinik belirtilerdir⁴.

Bebek, oksijen-karbondioksit değişimini sağlayabilmek için solunum sayısını artırır. İnleme, bebeğin kapalı glottise karşı ekspirasyon yaparak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağlama çabası sonucunda oluşur. Hastalık ilerledikçe takipne ve inleme artar, ancak çok ileri aşamada solunum işinin giderek artması ve yorulma nedeniyle azalır. Sonunda solunum kaslarının yorulmasıyla düzensiz solunum hareketleri ve apneler görülmeye başlar⁴.

Prematüre bebeklerde göğüs kafesi çok esnek olduğundan inspirasyon sırasında derin sternal retraksiyon izlenir. Siyanoz, yetersiz oksijenizasyon; solukluk ise yetersiz karbondioksit atılımı nedeniyle oluşur. Semptomların başlaması doğumdan sonra saatler içinde olabileceği gibi, ağır vakalarda doğumdan hemen sonra izlenebilir. Ayrıca intrapartum asfiksiye maruz kalan veya aşırı preterm bebeklerde belirtilerin zamanla ilerlemesi şart değildir, doğumdan hemen sonra direkt apne izlenebilir⁵.

Genelde RDS'ye bağlı solunum sıkıntısı doğumdan sonraki ilk 1-3 günde ağırlaşır, sonraki günlerde düzelmeye başlar. Komplike olmayan RDS vakalarında üç-beş günde düzelmeye olur. Spontan diürez, periferik ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelmeye işaretleridir. Ağır RDS'li vakaların bir kısmı doğumdan sonra beş-yedi günde pulmoner kanama, intraventriküler kanama veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) nedeniyle kaybedilebilir⁵.

Laboratuvar Bulgular

Başlangıçta arteriyel kan gazlarında hipoksemi ve oksijen saturasyon monitöründe desaturasyon izlenebilir. PaCO₂ takipne nedeniyle normal olabilir ancak çoğunlukla yüksektir. Daha sonraları bebek yorulur ve PaCO₂ daha da yükselir, respiratuvar asidoz oluşur. Dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik ve kötü periferik perfüzyon nedeniyle metabolik asidoz bulunabilir⁵.

Radyolojik Bulgular

RDS'nin patognomonik radyolojik bulguları yoktur. Bulgular bebeğin gebelik yaşına, hastalığın şiddetine, uygulanan ventilasyon tipine, ekzojen sürfaktan tedavisine ve eşlik eden diğer hastalıklara göre değişir¹.

RDS'nin klasik radyolojik bulguları retikülogranüler (buzlu cam) görünüm ve hava bronkogramlarıdır¹. RDS'de radyolojik bulgular çoğunlukla iki taraflıdır. Retiküler (ağsı) görüntü, çevresinde interstisyel ve alveoler sıvı (grafide beyaz görülür) bulunan açık küçük havayollarının (grafide siyah görülür) göstergesidir.

Akciğer havalanmasında azalma ve yaygın atelektaziler izlenir. İnspirasyonda sağlıklı bebeklerde 8-9. torasik vertebralar düzeyine kadar havalanma olurken, RDS'li bebeklerde havalanma 5-7. torasik vertebralar düzeyinde kalır. Daha ağır vakalarda hava bronkogramları olur. Bunlar hava ile dolu sekonder ve tersiyer bronşlar etrafındaki akciğer parankiminin kollabe olmasına bağlı olup, en iyi akciğerin sol üst lobunda görülür. Ancak çok ağır vakalarda yaygın akciğer kollapsı nedeniyle hava bronkogramları görülmez hale gelebilir^{1,2}.

Uniform retikülogranülarite ve difüz opasifikasyon şiddetli RDS için karakteristiktir. RDS'de bazı alveoller kollabe durumda iken, inspire edilen hava, direncin daha az olduğu alveollere girer. Bu nedenle yaygın atelektazi zemininde yer yer distandü hava yolları ve alveollere bağlı olarak ince granüler görünüm meydana gelir. Difüz opasifikasyon ise tüm akciğer dokusunun havalanmamasına bağlıdır. Kalp-akciğer sınırı seçilemez¹.

Doğumdan sonra 6-12 saat içinde çekilen akciğer grafisi normal olmasına rağmen daha sonra RDS bulguları gelişebilir. Ekzojen sürfaktan verilmesi ile radyolojik bulgularda kısa sürede düzelme olur².

Ayırıcı Tanısı

Özellikle grup B streptokok pnömonisi; klinik ve radyolojik bulguları ile RDS'den ayırt edilemeyebilir¹. Koryoamniyonit veya uzamış membran rüptürü hikâyesi varsa pnömoni ihtimali yükselir. Yenidoğanın geçici takipnesi, klinik bulguları ile RDS'ye benzeyebilir. Ancak klinik gidişi hem daha hafif, hem de daha kısadır. Ayrıca geç preterm veya matür bebeklerde gözlenir.

Yenidoğanın geçici takipnesinde doğumdan sonraki ilk 12 saatte düzelme eğilimi izlenir. Ayırıcı tanıda siyanotik konjenital kalp hastalıkları, persistan fetal dolaşım, aspirasyon sendromları, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon, diyafragma evantrasyonu ve konjenital anomaliler de göz önüne alınmalıdır¹.

Komplikasyonları

RDS olan bebek ne kadar küçükse beklenen komplikasyonlar o kadar fazladır¹. RDS ve RDS tedavisinin başlıca komplikasyonları kronik akciğer hastalığı, pulmoner kanama, PDA, İVK ve prematürel retinopatisidir. Hava kaçakları (pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem), havayolu zedelenmesi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, periventriküler kanama, periventriküler hemorajik infarkt, nörogelişimsel gerilik, sepsis, pnömoni ve ölüm görülebilecek diğer komplikasyonlardır^{1,3}.

Kronik Akciğer Hastalığı

Kronik akciğer hastalığı (KAH) tanısı için bugüne kadar birçok tanımlama ileri sürülmüştür. İlk başlarda, mekanik ventilatör bağımlı hastalarda akciğerdeki patolojik radyolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır⁶. Daha sonra bu tanım modifiye edilmiş, neonatal dönemde daha önce tanımlanan radyolojik anormalliklere ek olarak en az üç gün yardımcı ventilasyon gereksinimine yol açan solunum yetmezliği, devam eden solunum belirtileri, postnatal 28. günde devam eden oksijen bağımlılığı tanıma eklenmiştir⁷. En çok kabul edilen tanımlama bebeğin postnatal 28 günden veya postkonsepsiyonel 36 haftadan sonra oksijen bağımlılığının devam etmesidir⁶.

RDS geçiren bebeklerin %40'ında, doğum ağırlıkları 1500 gramın altında olan bebeklerin %40'ında KAH gelişmektedir⁸. Özellikle küçük prematüre bebeklerde immatür akciğerlerin

mekanik ventilasyon uygulamasında uzun süre yüksek basınçta gerilmesi ve oksijenle karşılaşmış olmaları KAH gelişmesi için zemin hazırlamaktadır². Bebeğin yeterli beslenememesi, araya giren enfeksiyonlar klinik gidişi ağırlaştırmaktadır. Hastalık ilerledikçe mukoz tıkaçlarla veya fibrozis ile solunum yollarının tıkanması hava tutulmasına yol açabilir. Akciğerde fibrozisin ilerlemesi ile akciğer kompliyansı azalır. Solunum yetmezliğinin artması, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale sonucu ölüm gelişebilir. Genel olarak, yaşamın ilk haftasında düzelmeyen RDS'li bebeklerde KAH gelişebileceğinden şüphe edilir².

KAH gelişen bebekler uzun süreli ventilatör ve oksijen desteğine ihtiyaç duyabilir⁷. Sıvı retansiyonunu ve kardiyak ön yükü azaltmak için sıvı kısıtlanması ve diüretikler yararlı olabilir. Süperenfeksiyonların tedavisi ve bebeğin katabolizmadan korunması önemlidir. İnhal bronkodilatörler ve kortikosteroidler tedavide kullanılabilir. Bazı hastalara sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekebilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi süresince steroidlerin hipertansiyon, hiperglisemi, büyümede gerilik, gastrointestinal kanama, enfeksiyon ve kardiyomyopati gibi yan etkileri yakından izlenmelidir⁷.

Pulmoner Kanama

Prematürite, RDS, asfiktik doğum, pnömoni ve PDA pulmoner kanamaya eğilim yaratır⁹. Pulmoner kanama genellikle 1 ve 3. günler arasında görülür. Tanı, bebekte solunum fonksiyonlarının bozulması, üst solunum yolları sekresyonlarının kanlı olması, akciğer grafisinde nonspesifik yaygın radyolojik opasifikasyonlar izlenmesi ve hematokritte düşme ile konur. Sol ventrikül yetmezliği ve patent duktus arteriyosuzdan aşırı soldan sağa şant olması pulmoner kılcal damarlarda hasara ve kanamaya yol açar⁹. Etiyolojide sürfaktan tedavisi ile ilişkisi olabilmesine rağmen tedavisinde de sürfaktan kullanılabilir¹⁰.

Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozusa prematüre bebeklerde sık rastlanır. Preterm bebekte başlangıçtaki fonksiyonel kapanma genellikle olmaz ve ilk günlerde pulmoner vasküler direncin düşmesi duktus üzerinde soldan sağa şantın artmasına sebep olur¹¹.

Preterm bebekte geniş duktus arteriyozus rRDS'nin iyileşme döneminde yani birkaç gün sonra ortaya çıkar¹. En erken belirti genellikle solunum desteği ihtiyacındaki artıştır. Sürfaktan tedavisinin yaygın kullanımı RDS'nin ağırlığını azaltmıştır, ancak patent duktus arteriyozusun belirtileri daha erken oluşmaya başlamıştır. Sürfaktan alveolleri açık tutar, dolayısıyla

oksijenasyonu düzeltir ancak pulmoner vasküler direncin daha çabuk düşmesine sebep olur². Preterm bebeklerde üfürüm daha çok sol sternal kenarda duyulur ve sistolik özelliği daha belirgindir, bazen S3 gallop duyulabilir. Göğüs radyogramında sol ventrikül ve sol atriyumda genişleme ve interstisyel ve alveolar ödem izlenir ancak tanının kesinleştirilmesi ve ağırlığın değerlendirilmesi için ekokardiyografi gereklidir¹¹.

Semptomatik PDA'lı bebeklerde sıvı kısıtlaması ve bazen diüretikler yararlı olur. PEEP değerinin artırılması PDA üzerindeki soldan sağa şantı azaltabilir, ancak solunum fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla yapılan FiO₂ ve basınç artırımları KAH gelişme riskini artırır. Konservatif tedavi ile ilk 24 saatte düzelmeyenlerde indometazin veya ibuprofen tedavisi verilir. Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı vakalarda cerrahi ligasyon gerekebilir¹¹.

İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama (İVK) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oldukça sıktır¹². Bebeğin kan basıncındaki değişiklikler, hipoksi, hiperkarbi, PDA, asfiksi ve mekanik ventilasyon İVK'ya eğilim yaratır. Bu nedenle RDS'li bebekler İVK açısından yüksek risk taşımaktadır.

RDS'li preterm bebekte, hipoksiye duyarlı frajil kapiller yatak, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik aktivite ve serebral kan akımı, kan basıncı ve kan hacmi değişikliklerinin etkisiyle kolaylıkla İVK gelişebilir. İVK, kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az; koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür. İVK'ların % 90'ı ilk 4 günde, geri kalan % 10 ise ilk haftada gerçekleşir¹². Tanı transfontanel ultrasonografi ile konur.

Klinik; asemptomatik seyir, yavaş ilerleyen tablo veya hızlı ilerleyen tablo şeklinde izlenebilir¹². İVK geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir, tek bulgu hematokrit düşüşü olabilir. Yavaş ilerleyen (saltatuvar) tabloda hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma ve anormal göz hareketleri görülebilir. Hızlı ilerleyen tabloda hastada saatler içinde koma tablosu gelişebilir. Konvülsiyon, deserebre postür, solunum düzensizliği, fontanelde gerginlik, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit imbalansı gibi bulgular da görülebilir¹².

Semptomatik tedavi yapılır. Posthemorajik hidrosefalide boşaltıcı lumbal ponksiyon, rezervuar veya ventriküloperitoneal şant gerekebilir. Şiddetli İVK'lar ve/veya periventriküler kistik lezyonlar kötü prognozu gösterir.

Prematürel Retinopatisi

Prematürel retinopatisi özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır¹³. Prematürel retinopatisi, yeterince vaskülarize olmamış immatür retinanın serbest oksijen radikalleri, enfeksiyon, hipoksi, hiperoksi veya hiperkarbi gibi çevresel faktörlerle karşılaşmasıyla meydana gelir. Matür bebeklerde retinanın gelişimi tamamlanmış olduğundan prematürel retinopatisi tehlikesi çok azdır. RDS'li prematüre bebeklerin uzun süre oksijen tedavisi almaları prematürel retinopatisi gelişmesini arttıran en önemli nedenlerdendir. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prematürel retinopatisi körlüğün başlıca nedenidir. Doğum ağırlıkları 1500 g'ın, gebelik yaşları 33 haftanın altında olan ve/veya klinik durumu uzun süre kötü seyreden bebekler prematürel retinopatisi yönünden muayene edilmelidirler¹³.

Risk grubuna dâhil olan prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 31. hafta veya doğum sonrası 4-6. haftalar arasında (hangisi daha geç ise) ilk muayene yapılmalıdır. Ancak ilk muayene normal de olsa tam retinal vaskülarizasyon gelişene kadar 1-2 hafta ara ile değerlendirme yapılmalıdır. Evre III prematürel retinopatisi saptanın ise 72 saat içinde tedavi planlanmalıdır^{14,15}.

Uluslararası prematürel retinopatisi sınıflandırmasına göre, vasküler proliferasyonun evresi, hastalığın yerleşim alanı ve tutulum miktarı göz önüne alınarak incelenir. Klinik olarak sıklıkla vasküler proliferasyona göre yapılan evreleme kullanılır¹⁶. Prematürel retinopatisinin tedavisi; önleyici yaklaşımlar, oluşan retinopatinin ilerlemesini engelleyen uygulamalar ve ilerlemesi engellenememiş prematürel retinopatisi için avasküler retinanın kriyoterapi ve laser tedavisi ile ablasyonunu içerir¹⁷.

Tedavi

Korunma

RDS'den korunmak için öncelikle preterm doğumlar önlenmelidir. Bu da iyi bir prenatal takip ile mümkündür. İçinde pediatri ve kadın doğumcunun bulunduğu perinatoloji ekibi oluşturulmalıdır. Preterm doğum tehlikesi fark edildiğinde genellikle antenatal steroid uygulaması veya annenin uygun merkeze transferi için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır¹⁸.

Standart antenatal steroid tedavisi 24 saat arayla iki kez 12 mg betametazon intramusküler olarak veya 12 saat aralarla dört kez 6 mg deksametazon intramusküler olarak uygulanması şeklindedir. Doğumdan 24 saat önce verildiğinde faydasının en fazla olduğu bilinmekle beraber doğuma daha az süre kaldığında da faydalı olmaktadır. En uygun doğum zamanı antenatal steroid tedavisi başladıktan 24 saat sonra ve yedi gün içinde olmasıdır^{18,19}. Doğum eylemi sırasında sürfaktan sekresyonu arttığından düşük riskli fetüslere 39 haftadan önce elektif sezeryan uygulanmamalıdır²⁰.

Doğum Odası Stabilizasyonu

Perinatal asfiksini önlenmesi RDS görülme sıklığını ve ağırlığını azaltır, çünkü asfiksi, hipoksi ve asidoz oluşturur, bu da sürfaktan sentezini azaltır⁵. Ayrıca kapiller damarlardan alveol içine sıvı geçişi olması sürfaktan fonksiyonunu engelleyebilir. Perinatal asfiksi, intrauterin, eylem sırasında, doğum esnasında ya da erken postnatal dönemde gelişebilir. Riskli vakaların tanınması ve risk faktörlerinin elimine edilmesi, riskli hastaların perinatal merkezlere refere edilmesi, perinatal asfiksini önlenmesinde temel yaklaşımlardır. Deneyimli ellerde derhal başlatılan resüsitasyonla oksijenizasyon sağlanır ve dolaşım düzenlenerek hasarın daha ileri boyuta taşınması engellenir⁵.

Çok düşük doğum ağırlıklı, asfiksi ve RDS gelişme riski yüksek olan bir prematüre bebekte RDS tedavisi doğum odasında başlar. Öncelikle doğum odasında prematüre bebek resüsitasyonu konusunda deneyimli bir ekibin ve uygun malzemelerin bulunması gerekir. Doğum odasında radiant ısıtıcı, oksijen ve hava karıştırıcısı ve pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP, PEEP, IPPV) yapılabilen cihazlar ve nabız oksimetre bulunması gerekir²¹.

Prematüre bebekte yaşamın ilk 15 dakikası, akciğer zedelenmesinin en önemli bölümünün gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde prematüre akciğerin barotravma, volütravma ve oksitramadan korunması RDS tedavisinin temelini oluşturur. Preterm bebeğin doğumunu takiben hızlıca radiant ısıtıcı altına alınıp müdahalelerinin başlatılabilmesi için hemen kordun klemplenmesi kabul görmüş bir uygulamadır ancak preterm bebeğin kan hacminin yarısının plazentada olduğu düşünüldüğünde bu uygulamanın doğruluğu sorgulanmaya başlanmıştır²¹. On çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde kordun geç klemplenmesinin daha yüksek hematokrit, kan transfüzyonu ihtiyacında azalma ve daha az intraventriküler kanamaya sebep olduğu sonucuna varılmıştır²¹. Eğer mümkünse umbilikal kordun en az 30-45 sn. geç klemplenmesi ve bebeğin anneden daha aşağı seviyede tutulması önerilmektedir.

Stabilizasyon sırasında bebek hiperoksiden korunmalıdır. Doğum odasında nabız oksimetre bulundurulması hem hiperoksiden korunmayı hem de kalp tepe atımının sürekli monitorizasyonunu sağlar. Spontan solunumu yeterli olan bebeklere öncelikle nazal veya maske ile en az 5-6 cm H₂O basınçlarda CPAP uygulanmalıdır. T parçalı canlandırıcı ile CPAP ve PPV uygulanması mümkündür²². Entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyona cevap vermeyen ve sürfaktan verilmesi gereken bebeklere uygulanmalıdır.

Ventilasyon Desteği

Mekanik ventilasyonun amacı, hastanın solunum işini azaltırken, kabul edilebilir kan gazı değerleri ve hemodinamik stabiliteyi devam ettirmek ve mümkün olduğunca akciğer hasarı yaratmamaktır²³. Bebekte kabul edilebilir bir solunum çabası ve yalnızca hafif hiperkarbi varsa nCPAP uygulanabilir. Mekanik ventilasyonda prensip tüm solunum döngüsü boyunca akciğerleri açık tutmak, yeterli akciğer hacmi ve gaz değişimini sağlamaktır. RDS tedavisinde invaziv olmayan mekanik ventilasyon şekilleri, geleneksel ventilasyon modları veya yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV) tercih edilebilir²³.

Mekanik ventilasyon ile, KAH ve nörogelişimsel sekeller arasındaki bariz ilişkinin farkedilmesinden sonra mekanik ventilasyon süresini kısaltmayı veya mekanik ventilasyonu engellemeyi hedefleyen girişimler gündeme gelmiştir; bunlar kısaca sürfaktan ile beraber veya yalnız başına nCPAP veya NIPPPV, INSURE yöntemi, permisif hiperkapni, agresif kurtarma ve erken ekstübasyon ve kafein uygulaması şeklindedir^{18,24}.

Kafein Tedavisi

Santral sinir sistemi stimulanı olan metilksantinler (aminofilin, kafein) uzun zamandır prematürite apnesinin tedavisinde ve mekanik ventilasyondan başarılı ekstübasyonu hızlandırma amaçlı kullanılmaktadır²⁵. Yakın zamana kadar sadece kısa dönem faydaları bilinirken CAP (Cafein for Apnea of Prematurity) çalışmasında uzun dönem faydalarına dikkat çekilmiştir²⁵. Kafein gurubunda tedavi sırasında geçici bir kilo kaybı izlense de 18 aylık takiplerinde ölüm, nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsiye daha az rastlanmıştır.

Kafein, RDS'li küçük preterm bebeklerde ekstübasyonu hızlandırmak için rutin bakımın bir parçası olmalıdır ve ventilasyon ihtiyacı riski yüksek olan, nCPAP veya NIPPPV'de takip edilen 1250 gramdan küçük tüm bebeklere başlanmalıdır²⁶.

Surfaktan Tedavisi

RDS'li bebeklere endotrakeal yolla surfaktan uygulaması, RDS tedavisinin önemli bir parçasıdır. Surfaktanla ilgili ilk düşünceler, 1959 yılında Avery ve Mead'ın RDS'li prematürelere akciğerlerinde yüzey aktif maddelerinin eksik olduğunu bildirmeleriyle başlamıştır²⁷. 1972'de Enhorning ve arkadaşları²⁸ tarafından RDS'deki esas sorunun sürfaktan eksikliği olduğu gösterilmiş ve doğal surfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır²⁹.

Surfaktan, solunum yollarındaki yüzey gerilimi düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Surfaktan, alveolar yüzey gerilimini azaltır; alveollerin kollabe olmasını engeller ve en uygun gaz alışverişi için dengede tutar. Sürfaktan 20-24. haftalarda tip 2 pnömositlerde sentezlendikten sonra, 24. haftadan itibaren lamellar cisimlerde depolanır ve 28-30. haftalardan sonra sekrete edilir. Surfaktan 35-36. gestasyonel haftada yeterli düzeye ulaşır⁵.

Surfaktanın %80'i lipid, %12'si protein %8'i nötral lipidlerden oluşmaktadır. Lipidlerin %80-85'ini fosfolipidler oluşturur. Bu fosfolipidlerin çoğunluğu fosfatidilkolin, daha az bir kısmı ise fosfatidilgliserol, fosfatidilinozitol ve fosfatidiletanolamindir. Surfaktan, yüzey gerilimini azaltmayı yapısındaki fosfolipidlerin özellikleri sayesinde başarır. Fosfatidilkolinin %60'ını oluşturan dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) yüzey gerilimini azaltan esas sürfaktan içeriğidir. DPPC polar başlıkları sayesinde suda çözünür, çözünmeyen uçlar ve negatif uçlar alveol yüzeyini dengede tutar ve gaz alışverişini sağlar^{3,5}.

Surfaktanın yapısında, fonksiyonel apoproteinler olan sürfaktan protein A, B, C, D de yer almaktadır. Bunlardan sürfaktan protein-A ve sürfaktan protein-D insan surfaktanında yer aldığı halde, doğal surfaktan preparatlarında bulunmamaktadır³⁰. Sürfaktanın alveol yüzeyine yapışmasını ve yayılmasını sağlayan sürfaktan protein-B ve sürfaktan protein-C ise ticari preparatlarda bulunur.

Sürfaktan Uygulama Zamanı

RDS tedavisinde sürfaktan profilaktik veya kurtarma tedavisi şeklinde kullanılabilir.

Profilaktik tedavi: Doğum odasında neonatal resüsitasyonun ilk aşamalarından sonra (pozisyon, havayolunun açılması, kurulama) hayatın ilk 15 dakikası içinde surfaktan verilmesidir. Profilaktik uygulama özellikle 28 haftalıktan küçük bebekler için düşünülmelidir;

bu yaş grubunda RDS olasılığı çok yüksek olduğundan profilaktik uygulamanın tedavi gecikmelerini önleyeceği düşünülmektedir³¹⁻³³.

Avrupa çalışma gurubu kılavuzunda, yüksek RDS riski taşıyan 26 haftadan küçük pretermlere ilk 15 dakika içinde profilaktik süfaktan verilmesi önerilmektedir. Ancak aynı kılavuzda, profilaktik süfaktan, stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklere de önerilmektedir¹⁸.

Kurtarma tedavisi: RDS tanısı konulan hastaya ilk 6 saat içinde surfaktan tedavisi verilmesidir. Selektif süfaktan tedavisi olarak da bilinir. İlk 2 saatte verildiğinde "erken kurtarma", 2 saatten sonra verildiğinde ise "geç kurtarma" tedavisi olarak isimlendirilir¹.

Respiratuar distres sendromunun tedavisinde amaç, RDS gelişme riski yüksek olan tüm bebekleri tedavi etmek olduğundan, genel kabul edilen görüş 28 haftanın altındaki bebeklere süfaktan uygulamasıdır. Profilaktik süfaktan yüksek basınçlara bağlı barotravma ve akciğer hasarını azaltmaktadır. Dezavantajı ise bazen gereksiz ilaç kullanımı ve gereksiz entübasyona sebep olabilmektedir¹.

Profilaktik ve kurtarma tedavilerini değerlendiren meta-analizlerde profilaktik uygulama ile RDS, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, mekanik ventilasyon süresi, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken; nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, PDA insidansında farklılık olmadığı saptanmıştır^{31,34}. Erken kurtarma tedavisinin geç kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, PDA, ROP, pulmoner kanama üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuçta profilaktik veya erken süfaktan tedavisinin geç kurtarma tedavisinden daha faydalı olduğu kanaatine varılmıştır³⁵.

Avrupa çalışma gurubunun RDS'de süfaktan tedavisi konusundaki 2010 yılı önerileri şu şekildedir¹⁸:

- Profilaktik süfaktan tedavisi yüksek RDS riski taşıyan 26 haftadan küçük pretermlere ilk 15 dakika içinde verilmelidir. Ayrıca stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklere de profilaksi verilmelidir.

- Respiratuar distres sendromu kanıtı olan tüm preterm bebeklere erken kurtarma tedavisi verilmelidir. Her ünite gebelik haftası ve antenatal steroid uygulaması durumuna göre ne zaman müdahale edileceği konusunda protokoller geliştirmelidir.
- Sürfaktan tedavisi sonrası bebek stabil ise hemen veya erken ekstübasyon uygulanmalı, nCPAP veya NIPPV gibi non invaziv ventilasyon desteklerine geçilmelidir.
- Birinci dozdan sonra oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı halen devam ediyorsa, ikinci hatta bazen üçüncü doz sürfaktan tedavisi verilmelidir. Ancak ilk 72 saatte üçten fazla sürfaktan dozunun ek klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir.
- Sürfaktan tedavisi sonrası hiperoksiden korunmak için FiO_2 'de hızlı düşüşler uygulanmalıdır ancak saturasyonda anormal sınırlarda artış ve azalmalar engellenmelidir.
- Doğal sürfaktan preparatları kullanılmalıdır. Orta- ağır RDS'de 200 mg/kg poraktant alfa, başlangıç dozu olarak 100 mg/kg poraktant alfa veya 100 mg/kg beraktanttan daha iyidir.

Sonuç

Yapılan çalışmalar arttıkça, gelişen yeni teknik ve yaklaşımlar değiştikçe RDS ve sorunlarına yaklaşım da güncellenmelidir. Her yaşamın bir mücadele olduğu varsayılırsa, hayata erken gelen bebekleri oldukça zorlu yolların beklediğini unutulmamalı ve yeni uygulamalar mutalaka pratiğe yansıtılmalıdır.

Kaynaklar

1. Korkmaz A. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. Ankara, Sağlık Bakanlığı, 2010.
2. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu. Yoğun Bakım Dergisi. 2004; 4:77-83.
3. Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. In Neonatoloji. 2. Baskı (Eds T Dağoğlu, F Ovalı):331-46. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007.
4. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res.* 1978; 12:249-55.
5. Jackson JC. Respiratory distres in the preterm infant. In *Avery's Diseases of Newborn*. 9th edition (Eds CA Gleason, SU Devaskar):633-57. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012.

6. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of membrane disease. *N Engl J Med.* 1967; 276:357-68.
7. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979; 95:819-23.
8. Tapia JL, Ramirez R, Cifuentes J, Fabres J, Hübner ME, Bancalari A et al. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1998; 132:48-52.
9. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics.* 1973; 51:175-87.
10. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics.* 1995; 95:32-6.
11. Artman M, Mahony L, Teitel DF. Approach to the infant with excessive pulmonary blood flow. In *Neonatal Cardiology*, 2nd edition:117-46. USA: McGraw-Hill, 2012.
12. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol.* 2009; 36:737-62.
13. Ressel GW. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. AAP releases policy statement on eye examinations. *Am Fam Physician.* 2003; 68:1664-6.
14. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: history, classification, and pathophysiology. *NeoReviews* 2001; 2:153-66.
15. Şener EC. Göz hastalıkları. In *Neonatoloji*. 2.Baskı (Eds M Yurdakök, G Erdem):865-84. Ankara, Alp Ofset, 2004.
16. International committee for the classification of retinopathy of prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123:991-9.
17. Arsan S. Prematüre retinopatisi. *T Klin Pediatri.* 2004; 2:382-6.
18. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *European Association of Perinatal Medicine. Neonatology.* 2010; 97:402-17.
19. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3:CD004454.
20. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ.* 2008; 336:85-7.
21. Rabe H, Reynolds G, Diav-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology.* 2008; 93:138-44.
22. Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics.* 2007; 120:322-9.

23. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 3:CD000104.
24. Philip AG. Chronic lung disease of prematurity: a short history. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14: 333-8.
25. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al: Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006; 354:2112– 21.
26. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology.* 2008; 93:284-7.
27. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959; 97:517-23.
28. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics.* 1972; 50:58-66.
29. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980; 12:55-9.
30. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O, Acar MN. Yenidoğanda surfaktan uygulaması: güncel derleme. *Van Tıp Dergisi.* 2010; 17:62-8.
31. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 1:CD001079.
32. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008; 28:47-56.
33. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome. In *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 9th edition* (Eds. AA Fanaroff, RJ Martin):1075-92. St Louis, Missouri, Mosby Year Book, 2011.
34. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 1:CD000510.
35. Soll K. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999; 4:CD001456. .

Correspondence Address / Yazışma adresi:

Ferda Özlü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: fozlu@cu.edu.tr