

Yirmi sekiz hafta ve altındaki preterm bebeklerde profilaktik ve selektif surfaktan uygulaması: tek merkez deneyimi

Prophylactic and selective surfactant administration in 28 weeks and less preterm infants: a single center experience

Nilgün Altuntaş, Esin Koç, Canan Türkyılmaz, Ferit Kulalı, Serdar Beken, Esra Önal,
Ebru Ergenekon, Yıldız Atalay

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara

Özet

Amaç: Yüksek riskli prematür bebeklerde profilaktik veya erken surfaktan uygulamasının geç kurtarma tedavisine göre daha iyi sonuçları olduğunun bilinmesine rağmen farklı gebelik haftalarına sahip bebeklerde surfaktan uygulamak için en iyi zamanın ne olduğu sorusunun cevabı tam olarak belirlenmiş değildir. Bu çalışmada doğum salonunda profilaktik surfaktan uygulamasının pnömotoraks, intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA), kronik akciğer hastalığı (KAH), nekrotizan enterokolit (NEK) ve mortalite sıklığı ile mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süreleri üzerindeki etkisinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2006-Aralık 2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum Ünitesinde doğan ve surfaktan uygulanan 28 hafta ve altındaki preterm bebeklerin dosyaları ve hastane otomasyon bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Surfaktan uygulama zamanına göre bebekler iki gruba ayrıldı. İlk 15 dakikada surfaktan uygulananlar profilaktik surfaktan grubunu, RDS saptandıktan sonra tedavi uygulananlar ise selektif surfaktan grubunu oluşturdu.

Bulgular: Profilaktik surfaktan (n=24) ve selektif surfaktan grupları (n=46) arasında İVK, PDA, KAH, NEK sıklığı ile mekanik ventilasyon ve hastanede kalma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Pnömotoraks insidansı profilaktik surfaktan uygulanan grupta anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.02).

Sonuç: Yirmisekiz hafta ve altındaki preterm bebeklerde profilaktik surfaktan uygulaması yalnızca pnömotoraks insidansını anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Ancak diğer morbidite durumlarında ve mortalite oranlarında anlamlı bir iyileşme sağlamamaktadır.

Pam Tıp Derg 2014;7(3):184-188

Anahtar sözcükler: Surfaktan, respiratuar distres sendromu.

Abstract

Purpose: Although recent randomized and controlled trials have demonstrated that prophylactic or early surfactant administrations have better outcomes in high risk preterm infants compared to delayed or rescue surfactant treatment, there is no definitive answer for the question of best timing of surfactant application at different gestational ages. In this retrospective study, our goal is to retrospectively determine the effect of delivery room surfactant treatment on pneumothorax, intraventricular bleeding (IVK), patent ductus arteriosus (PDA), chronic lung disease (CLD), necrotizing enterocolitis (NEC), mortality and the duration of mechanical ventilation and hospitalization of each patient.

Materials and methods: Preterm infants with a gestational age of 28 weeks and below who received surfactant between January 2006 and December 2010 were included in this study. Preterm infants were placed into either a prophylactic group (infants who received surfactant within fifteen minutes after birth) or selective group (infants who received surfactant therapy for established RDS) the groups were determined according to the time of surfactant replacement therapy.

Results: There were 24 and 46 patients in the prophylactic and selective group respectively. Although the number of patients with pneumothorax was significantly lower in the prophylactic group (p=0.02), there was no significant difference between the two groups for IVK, PDA, CLD, NEC, the duration of mechanical ventilation and hospitalization and mortality rates.

Conclusion: The prophylactic administration of surfactant decreased the incidence of pneumothorax significantly. However, there was no significant difference in mortality rates and neonatal outcomes between the two groups. We need further studies to determine the best timing of surfactant replacement.

Pam Med J 2014;7(3):184-188

Key words: Surfactant, respiratory distress syndrome.

Nilgün Altuntaş

Yazışma Adresi: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara
e-mail: nilgunaltuntas@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 15.12.2013

Kabul tarihi: 18.02.2014

Giriş

Solunum sıkıntısı sendromu (Respiratuar distres sendromu; RDS) yenidoğan döneminde sıklıkla alveolar surfaktan eksikliğine bağlı olarak gelişir ve özellikle immatür akciğerlere sahip prematür bebekleri etkiler. Surfaktan eksikliği sonucu akciğer kompliansı ve akciğer volümü azalır, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu gelişir ve pulmoner vasküler direnç artar. Doğumda veya doğumdan hemen sonra pulmoner yetmezlik bulguları başlar ve iki gün içinde giderek şiddetlenir. Ekzojen surfaktan uygulaması ile akciğer kompliansı artar, alveoller stabilize edilir, pulmoner damar direnci azaltılır ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu iyileştirilir.

Yenidoğan RDS tedavisinde destek tedavisi ile birlikte uygulanan surfaktan replasman tedavisi ile 2-4 gün içinde klinik iyileşme sağlanır. Surfaktan replasmanı yenidoğan döneminde RDS'nin asıl tedavi yöntemidir ve doğumdan hemen sonra profilaktik veya RDS saptandıktan sonra selektif olarak uygulanabilir.

Profilaktik ve selektif surfaktan uygulamalarının çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Solunum yetmezliği oluşmadan önce yapılan profilaktik surfaktan replasmanı ventilatör gereksinimini ve sonuçta akciğerlerin barotravmaya maruziyetini azaltmaktadır [1]. Aynı zamanda bu uygulamada surfaktan sıvı dolu akciğerlere daha homojen dağılmakta ve daha az akciğer hasarı ile tedaviye alınan cevap daha iyi olmaktadır [2]. Selektif uygulamada ise surfaktan RDS saptanan ve surfaktan ihtiyacı olan bebeklere verilmekte ve böylece gereksiz uygulamanın önüne geçilebilmektedir. Farklı gebelik haftalarındaki en uygun verilme zamanının ne olduğu tam olarak açık değildir ve klinik çalışmalar bu sorulara cevap aramaya odaklanmıştır.

Bu çalışmada doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olan prematür bebeklerde profilaktik ve selektif surfaktan tedavilerinin sonuçlarını geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2006-Aralık 2010 yılları arasında üniversite hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum ünitesinde doğan ve entübe edilerek endotrakeal tüp ile 200 mg/kg intratrakeal poraktan-alfa alan 28 hafta ve altındaki tüm preterm bebekler çalışmaya alındı.

Surfaktan uygulama zamanına göre bebekler iki gruba ayrıldı: 1) Profilaktik surfaktan uygulanan grup; doğumdan sonra ilk 15 dakikada surfaktan uygulananlar, 2) Selektif surfaktan uygulanan grup; RDS saptandıktan sonra tedavi uygulanan grup.

Entübasyon ve surfaktan sonrası ekstübasyon yapılmadan tüm hastalara senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) veya SIMV+ volüm garanti (VG) modunda invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Bebeklerin doğum ağırlıkları, cinsiyeti, antenatal steroid kullanımları, gebelik haftaları, Apgar skorları, pnömotoraks, intraventriküler kanama (IVK), patent duktus arteriozis (PDA), kronik akciğer hastalığı (KAH), nekrotizan enterokolit (NEK, Bell Evre), sepsis, mekanik ventilasyon durumu, hastanede kalış süreleri ve mortalite durumları hastane otomasyon sistemi ve bebek dosyaları incelenerek kayıt edildi. Sepsis tanısı klinik ve/veya kan kültür pozitifliğine göre konuldu. İVK şu şekilde evrelendirildi: Evre 1; germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama yok veya minimal), evre 2; İVK (parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini doldurur), evre 3; ventrikül genişlemesi yapan İVK (ventrikülün >%50'sini doldurur), evre 4; Periventriküler ekodansite.

İstatistik SPSS 16 ile yapıldı sonuçlar ortalama, aralık veya yüzde olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmalarında parametrik veriler için Student's *t*-test, nonparametrik veriler için ki-kare testi kullanıldı. P değeri < 0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresi kapsamında 28 hafta ve altındaki 70 prematüre bebek doğumu kayıt edildi (profilaktik grup=24, selektif grup=46). Doğum ağırlıkları, cinsiyet, antenatal steroid kullanımları, gebelik haftaları, Apgar skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

Her iki gruptaki bebeklerin mortalite oranları ve morbidite durumları Tablo 2'de özetlenmiştir. Mekanik ventilasyon, oksijen desteği ve hastanede kalış süreleri açısından profilaktik ve selektif tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Profilaktik surfaktan grubunda pnömotoraks sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı (profilaktik grupta %0 iken selektif grupta %19.6; *p*=0.02) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

	Profilaktik grup (n = 24) ortalama±SD	Selektif grup (n = 46) ortalama±SD	p değeri
Doğum ağırlığı (g)	895 ± 236	876 ± 231	0.74
Gebelik Haftası, (hafta)	24.6 ± 1.3	26.1 ± 2	0.47
Erkek cinsiyet (%)	37.5	56.5	0.13
Antenatal steroid (%)	54.2	56.5	0.85
APGAR-Skoru (5. dakika)	6.1 ±1.8	6.1 ±2.3	0.99

Tablo 2. Profilaktik ve selektif surfaktan gruplarındaki mortalite ve morbidite sonuçları

	Profilaktik grup (n = 24)	Selektif grup (n = 46)	p değeri
Ölüm, n (%)	14 (58.3)	22 (47.8)	0.40
İntraventricüler kanama > II, n (%)	2 (8.3)	7 (15.2)	0.67
Pnömotoraks, n (%)	0 (0)	9 (19.6)	0.02
Kronik akciğer hastalığı*, n (%)	3 (12.5)	12 (26)	0.40
Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	23 (95.8)	45 (97.8)	0.64
Patent duktus arteriozus tanısı, n (%)	15 (62.5)	29 (63)	0.40
Patent duktus arteriozus tedavisi, n (%)	15 (62.5)	25 (54.3)	0.27
Nekrotizan enterokolit**, n (%)	4 (16.7)	6 (13)	0.68
Sepsis, n (%)	10 (41.7)	15 (32.6)	0.45
Her hastaya düşen surfaktan doz sayısı	1.6	1.8	0.65
Mekanik ventilasyon süresi (gün), mea n± SD	10.0 ± 16.1	7.1 ± 9.7	0.34
Hastanede yatış süresi (gün), mea n± SD	36.6 ± 34.7	45.8 ± 41.5	0.14

*Kronik akciğer hastalığı (28.günde oksijen ihtiyacının devam etmesi);

**Nekrotizan enterokolit (Bell Evre II veya III).

Profilaktik grup ile selektif tedavi grupları arasında PDA tanısı (sırasıyla %62.5 ve %63), PDA tedavisi (sırasıyla %62.5 ve %54.3), sepsis (sırasıyla %41.7 ve %32.6), NEK (Bell Evre II/III sırasıyla; %16.7 ve %13) sıklığı ve hasta başına düşen surfaktan doz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

Yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı sendromu surfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatüritesine bağlı gelişen bir akciğer yetmezliği tablosudur. Bu tablonun tedavisinde uygun prenatal ve postnatal bakım ve yeterli solunum desteğinin sağlanması çok önemli ve hayattır. Ancak tedavinin en önemli kısmı surfaktan replasmanıdır. Bu nedenle yenidoğan döneminde uygulanacak surfaktan preparatı, dozu, verilme zamanı ve verilme tekniğini ile

ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve en uygun doz ve verilme zamanı bulunmaya çalışılmıştır [3-6].

Surfaktan dozu ile ilgili yapılan bir metaanalizde poraktan-alfa 200 mg/kg ile 100 mg/kg dozu karşılaştırılmış, poraktan-alfa 200 mg/kg alangrupta mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir [6]. Ciddi RDS'li preterm bebeklerde tekrarlanan dozların tek doz uygulamasına göre mortalite oranı ve pnömotoraks sıklığını azalttığı gösterilmiştir [4]. Surfaktan verilme zamanı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise erken dönemde surfaktan uygulamasının serum proteinlerinin alveolar alana kaçışını ve sonuçta akciğer hasarını azalttığı [7—10] ve preterm bebeklere mümkün olduğunca erken dönemde surfaktan uygulanmasının hayatta kalma şansını artırdığı bildirilmiştir [11—13]. Yine bazı çalışmalarda

profilaktik surfaktan uygulamasının kurtarma tedavisine göre mortalite, pnömotoraks ve interstisyel amfizem sıklığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [4,12,14]. Bu çalışmaların ışığında profilaktik surfaktan uygulamasının yaygınlaşması ile de birçok bebeğin gereksiz entübe edilerek sürfaktan tedavisi aldığı gözlenmiştir. En uygun surfaktan verilme zamanı konusunda yenidoğan uzmanları arasında tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. Avrupa 2013 konsensus klavuzu antenatal steroid almayan ve entübasyon gereken aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere, 26 haftanın altında FiO_2 ihtiyacı >0.3 ve 26 haftanın üstünde FiO_2 ihtiyacı >0.4 olan preterm bebeklere doğum salonunda surfaktan kullanılmasını önermiştir [3]. Bir çok yenidoğan ünitesinde profilaktik surfaktan uygulanması 28 hafta altındaki bebekler ile sınırlandırılmıştır.

Günümüzde erken CPAP uygulanması profilaktik surfaktan replasmanına tercih edilmektedir. Yüksek riskli bebeklerde antenatal steroid ve erken CPAP uygulamasının profilaktik surfaktan uygulanmasına göre mortalite ve akciğer hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir [15—17]. 2012 yılında yayınlanan Cochrane metaanalizinde erken CPAP ile stabilizasyonun ve selektif surfaktan uygulanmasının kronik akciğer hastalığı ve mortalite riskini azalttığı sonucuna varılmıştır [17]. Verder ve ark. randomize çalışmalarında entübasyon ile bolus surfaktan verildikten sonra tekrar ekstübe edilerek CPAP'te izlemin (INSURE yöntemi) mekanik ventilasyon ve kronik akciğer hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir [18]. Bazı çalışmalarda da entübasyon yapılmadan ince bir kateter ile intratrakeal surfaktan verilerek CPAP'te izlem incelenmiş, bu tekniğin mekanik ventilasyon süresini azaltırken neonatal sonuçlar üzerinde olumlu yönde bir etki yapmadığı bildirilmiştir [19,20]. Bazı araştırmacılar tarafından yakın gelecekte CPAP'te izlenen bebeklere nebulizatör ile etkin surfaktan uygulamasının gündemde olacağı ifade edilmektedir [21]. Bu arada erken CPAP'in doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olmayan bebeklere uygulanabileceği de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda tüm hastalar doğumdan hemen sonra (profilaktik) veya RDS tanısı konulduktan sonra (selektif) entübe edilerek endotrakeal tüp ile intratrakeal surfaktan almıştır. Surfaktan sonrası ekstübasyon yapılmadan hastalara mekanik ventilatör ile solunum desteği yapılmaya devam edilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında profilaktik surfaktan verilen grupta pnömotoraks insidansı anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.02$). Ancak mortalite sıklığı, mekanik ventilasyon

ihtiyacı, hastanede kalış süreleri, PDA, NEK, KAH ve sepsis insidansı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Profilaktik surfaktan uygulanması yalnızca pnömotoraks sıklığını azaltmış, ancak mortalite ve diğer neonatal sonuçlarda anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır. Mevcut bulgular 28 hafta ve altında rutin profilaktik surfaktan uygulanmasının önerilmesi açısından yeterli değildir. Yapılan randomize çalışmaların ışığında erken CPAP ve selektif surfaktan uygulanması ve 26 haftanın altında rutin profilaksi yapılması makul yaklaşım olarak görülmektedir.

Sonuç olarak; 28 hafta ve altındaki preterm bebeklerde profilaktik surfaktan uygulaması pnömotoraks sıklığını azaltmasına rağmen diğer morbidite durumları ve mortalite oranlarında bir iyileşme sağlamamaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 1978;12:249-255.
2. Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, Jones S. Surfactant and pulmonary blood flow distributions following treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest* 1984;73:848-856.
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology* 2013;103:353-368.
4. Speer CP, Sweet DG. Surfactant replacement: present and future. In: Bancalari E, Editor. *The Newborn Lung*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012,283-299.
5. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology* 2011;99:316-319.
6. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:1588-1595.
7. Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, Jones S, Conaway D. Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability. *J Appl Physiol* 1983;55:169-176.
8. Ikegami M, Jobe AH, Seidner S, Yamada T. Gestational effects of corticosteroids and surfactant in ventilated rabbits. *Ped Res* 1989;25:32-37.
9. Grossmann G, Nilsson R, Robertson B. Scanning electron microscopy of epithelial lesions induced by artificial ventilation of the immature neonatal lung: the prophylactic effect of surfactant replacement. *Eur J Pediatr* 1986;145:361-367.

10. Merritt TA, Hallman M, Holcomb K et al. Human surfactant treatment of severe respiratory distress syndrome: pulmonary effluent indicators of lung inflammation. *J Pediatr* 1986;108:741-748.
11. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. *Arch Dis Child Educ Prac Ed* 2009;94:78-83.
12. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000510.
13. Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006;89:323-329.
14. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: Article ID CD000510.
15. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-1979.
16. Sandri F, Plavka R, Ancora G et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:1402-1409.
17. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.
18. Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Eng J Med* 1994;331:1051-1055.
19. Göpel W, Kribs A, Ziegler A et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;378:1627-1634.
20. Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology* 2012;101:326-336.
21. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012;10:337-344.