

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GEBE KEÇİ HAYVAN MODELİNDE
İNTRAAMNİYOTİK VE FETAL İNTRAMUSKÜLER
KORTİKOSTEROİT UYGULAMASININ FETAL AKCİĞER
MATÜRASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Meltem ANTALYALI

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mekin SEZİK

**Bu tıpta uzmanlık tezi Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu
tarafından 1768-TU-08 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA-2010

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın yapılabilmesini sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tamer Mungan'a ve araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sunulmasında desteğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Mekin Sezik'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyeleri ve mesai arkadaşlarıma da içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamıza önemli katkılarda bulunan Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Duygu İnce'ye, Mehmet Akif Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Afşin Köker, Yrd. Doç. Dr. Mesih Kocamüftüoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Yunus Çetin ile Mehmet Akif Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Özlem Özmen ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Haligür'e, teşekkür ederim. Ayrıca, deneyler esnasında yardımcı bulunan pediatri uzmanı Dr. Muhammed Koşker, Doç. Dr. Okan Özkaya ve deneylerde hazır bulunan tıp ve veterinerlik fakültesi öğrencilerine de teşekkür ederim. Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi'nden teknik konularda yardımını esirgemeyen teknisyen Salih Ayvallı'ya, keçilerin bakımını üstlenen çoban Yusuf Azak ve veteriner Hüseyin Antalyalı'ya yardımlarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

Bu zor dönemde hep yanımda olduğu ve her konuda büyük destek verdikleri için sevgili eşim ve aileme, eğitim sürem boyunca desteklerini esirgemedikleri için en içten teşekkürlerimi, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Meltem ANTALYALI
Isparta – 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Preterm Doğum	2
2.1.1. Preterm Doğum Risk Faktörleri.....	3
2.1.2. Preterm Eylem Tanısı	6
2.1.3. Preterm Eylem Tedavi Seçenekleri	8
2.1.3.1. Preterm Eyleme Gebelik Öncesi Yaklaşım.....	8
2.1.3.2. Prenatal Dönemde Yaklaşım.....	9
2.1.3.2.1. Tokolitikler	11
2.2. Fetal Akciğer Gelişimi ve Matürasyonu.....	14
2.2.1. Embriyolojik Gelişim	15
2.2.2. Psöydoglandüler Evre	15
2.2.3. Kanaliküler Evre	16
2.2.4. Terminal Kесе Evresi	16
2.2.5. Alveolar Dönem.....	16
2.2.6. Fetal Akciğer Gelişiminin Düzenlenmesi.....	19
2.2.7. Fetal Akciğer Matürasyonunun Hızlandırılması.....	23
2.3. Adrenal Steroit Hormon Sentezi	26
2.3.1. Glukokortikoitlerin Farmakokinetik Özellikleri.....	28
2.3.2. Antenatal Kortikosteroidlerin Fetal ve Neonatal Etkileri.....	30
2.4. Fetal Keçi Solunum Sistemi ve Aktivasyonu.....	37
2.4.1. Kıl Keçilerinin Yapısal Özellikleri.....	38
2.5. Solunum Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi	39
2.6. Kan Gazı Parametreleri	42
3. MATERYAL ve METOT	45
3.1. Etik Kurul Onayı ve Maddi Destek.....	45

3.2. Deneysel Hayvanlarının Seçimi.....	45
3.3. Deneysel Hayvanlarının Çalışma Yeriine Nakli ve Randomizasyon	48
3.4. Tedavi Uygulamaları	48
3.5. Girişimsel İşlemlerin Ayrıntıları	49
3.6. Preterm Doğumun Gerçekleştirilmesi	53
3.7. Yenidoğan Keçinin Değerlendirilmesi ve Müdahaleler	57
3.8. Basınç-Hacim Eğrilerinin Elde Edilmesi	59
3.9. Yenidoğan Akciğer Dokusunun Elde Edilmesi.....	61
3.10. Lesitin / Sfingomiyelin (L/S) Oranlarının Çalışılması	61
3.11. İstatistiksel Analizler	62
4. BULGULAR	63
4.1. Yenidoğan Yavruların Özellikleri	63
4.2. Fetal Kayıplar	63
4.3. Yenidoğanda Akciğer Rupturu ve İnterstisyel Amfizem	64
4.4. Amniyon Sıvısında L/S Değerleri	65
4.5. Arteriyal Kandaki Parametreler.....	66
4.6. Basınç – Hacim Eğrileri	71
5. TARTIŞMA	80
5.1. Araştırmanın Hipotezinin Yorumlanması	80
5.2. Alternatif Yoldan Uygulanan Fetal Tedaviler	80
5.3. Hayvan Modelimizin Yorumlanması	82
5.4. İnteraamniyotik Uygulama Verilerimizin Değerlendirilmesi	83
5.5. Fetal Uygulama Verilerimizin Değerlendirilmesi	84
5.6. L/S Oranlarının Değerlendirilmesi	87
5.7. Sonuçların Kendi İçinde Değerlendirilmesi	88
5.8. Çalışmanın Getirdiği Yenilikler	91
6. SONUÇ.....	92
ÖZET.....	93
SUMMARY	94
KAYNAKLAR	95

KISALTMALAR

RDS	: Respiratuvar distres sendromu
PDA	: Patent duktus arteriozus
BPD	: Bronkopulmoner displazi
PPROM	: Preterm prematür membran rupturu
PROM	: Prematür membran rupturu
PEEP	: Pozitif “end” ekspiriyum “pressure”
HMD	: Hyalin membran “disease”
L/S	: Lesitin, sfingomiyelin oranı
IUGR	: İntrauterin “growth retardation”
İVK	: İntraventriküler kanama
NEK	: Nekrotizan enterokolit
PVL	: Periventriküler lökomalazi
BPD	: Brokopulmoner displazi
fFN	: Fetal fibronektin
CRH	: Kortikotropin “releasing hormone”
CVD	: Kardiyovaskuler dinamikler
ACS	: Antenatal kortikosteroidler
GBS	: Grup B streptokok
CAMP	: Siklik adenzin monofosfat
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TGF	: Transforming “growth factor”
IL	: İnterlökin
T4	: Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
EMR	: Erken membran rupturu
ATP	: Adenzin trifosfat
ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
TRH	: Tirotropin “releasing hormone”
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
GR	: Glukokortikoid reseptörleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Preterm Doğum İçin Risk Faktörleri	4
Tablo 2. Erken Doğum Belirtileri	6
Tablo 3. Bishop Skoru	7
Tablo 4. Modifiye Bishop Skoru.....	7
Tablo 5. Tokoliz Kontraendikasyonları	12
Tablo 6. Tokolitik İlaçlar	12
Tablo 7. İnsanda Akciğer Gelişim Dönem ve Evreleri	15
Tablo 8. Alveolarizasyonu Etkileyen Faktörler	17
Tablo 9. Pulmoner Hipoplazi Nedenleri	17
Tablo 10. Surfaktan Sentez ve Sekresyonunu Etkileyen Faktörler.....	21
Tablo 11. Surfaktanın Yapısında Yer Alan Proteinler ve Fonksiyonları.....	21
Tablo 12. Akciğer Matürasyonunun Hızlandığı Gebelikle İlgili Bazı Durumlar	22
Tablo 13. Akciğer Matürasyonunu Etkileyen Faktörler	25
Tablo 14. Kortikosteroidlerin Karşılaştırılması	29
Tablo 15. Glukokortikoidlerin Fizyolojik Etkileri.....	30
Tablo 16. NIH Konsensüs Raporu	31
Tablo 17. Akciğer Gelişim Evrelerinin Süre Aralıkları.....	38
Tablo 18. Kan Gazı Parametreleri.....	43
Tablo 19. Deney Düzenindeki Tedavi Gruplarının Özeti	49
Tablo 20. Üçüncü Trimesterde Allantois ve Amniyon Sıvısı Ayrımı	52
Tablo 21. Arteriyal Kan Örneğinde Değerlendirilen Parametreleri.....	59
Tablo 22. Yenidoğan Özellikleri.....	63
Tablo 23. Amniyon Sıvısı Lesitin / Sfingomiyelin Oranlarının Karşılaştırılması	65
Tablo 24. Mekanik Ventilasyon Başlangıcında Elde Edilen Arteriyal Kan Parametreleri	67
Tablo 25. Kontrol Grubunda (n=4) On Beş Dakikalık Mekanik Ventilasyon Boyunca Arteriyal Kan Parametrelerindeki Değişimler	68
Tablo 26. Doğrudan Fötal Tedavi Grubunda (n=4) On Beş Dakikalık Mekanik Ventilasyon Boyunca Arteriyal Kan Parametrelerindeki Değişimler	69
Tablo 27. Maternal Tedavi Grubunda (n=4) On Beş Dakikalık Mekanik Ventilasyon Boyunca Arteriyal Kan Gazı Parametrelerindeki Değişimler	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akciğer Epiteli	19
Şekil 2. Alveol Yüzeyindeki Gaz Alışverişi Tip 1 Hücreleri Sağlar; Aradaki Sıvı- Gaz Tabakasını İse Tip 2 Hücrelerinin Sekresyonunu Yani Surfaktan Sağlar	20
Şekil 3. Kortikosteroidlerin Biyosentezi	26
Şekil 4. Kıl Keçisi	39
Şekil 5. Akciğerin Basınç Volüm Eğrisi	41
Şekil 6. Akciğer Hava ve Serum Fizyolojik ile Hacim-Basınç Eğrilerinin Grafiği ...	41
Şekil 7. Akciğer Volümleri	42
Şekil 8. Kıl Keçileri	45
Şekil 9. Ultrasonografi İşlemi ve İşlemi Uygulayan Çalışma Grubu.....	47
Şekil 10. Keçilerin Tıraşlama Sonrası Amniyosentez İçin Supin Pozisyonuna Alınması	50
Şekil 11. Amniyosentez Öncesi Ultrasonografik Görüntüleme.....	51
Şekil 12. Ultrasonografi Eşliğinde Amniyosentez İşlemi	52
Şekil 13. Sezaryen İşlemi	54
Şekil 14. Sezaryen İşlemi Esnasındaki Amniyon Örnekleme.....	55
Şekil 15. Yenidoğanın Entübasyonu	56
Şekil 16. Ventilasyon Cihazı.....	57
Şekil 17. Yenidoğanın Umbilikal Arterinden Kan Gazı Örnekleme.....	58
Şekil 18. Yenidoğanın Trakeal Tüpünün Klemplenmesi.....	60
Şekil 19. Yenidoğanın Göğüs Kafesinin Açılması	61
Şekil 20. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Maksimum Vital Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği	72
Şekil 21. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Maksimum Vital İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği	73
Şekil 22. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Ortalama Vital Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği	74
Şekil 23. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Ortalama Vital İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği	75
Şekil 24. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Maksimum Postmortem Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği	76

Şekil 25. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Maksimum Postmortem İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği 77

Şekil 26. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Ortalama Postmortem Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği 78

Şekil 27. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Ortalama Postmortem İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği 79

1. GİRİŞ

Preterm doğum son adet tarihine göre doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın 37. gebelik haftasından önce gebeliğin doğum ile sonlanması olarak tanımlanmaktadır (1). Prematürite, yenidoğanda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Prematür yenidoğanlar tüm popülasyonun %10'unu oluşturmakla birlikte neonatal mortalite ve morbiditeye katkısı %80'dir (2). Son 10 yıl içinde preterm doğum sıklığı artma eğilimindedir.

Prematüre bebeklerin hastanede kalış süreleri uzun, komplikasyon gelişme riski ve tedavi maliyetleri fazladır. Respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi sorunlar prematür yenidoğanda, termdekilere göre daha sık görülmektedir. Bu hastalıklara bağlı ortaya çıkan uzun dönem morbidite ekonomik ve etik açıdan da toplumu etkilemektedir (3). Preterm doğum öncesi maternal kortikosteroid uygulamasının yenidoğanda RDS, İVK, NEK sıklığını azalttığı bildirilmektedir. Fetal akciğer matürasyonunu uyarmak amacı ile 1970'li yıllarda başlayan antenatal glukokortikoid kullanımı günümüzde klinikte rutin bir yaklaşım haline gelmiştir.

Günümüzde fetal akciğer gelişimine olumlu etkileri olan kortikosteroidlerin alternatif uygulama yolları fazla çalışılmamıştır. Maternal yoldan uygulanan kortikosteroid tedavisinin aslında fetüse ulaşması amaçlanmakta; verilen ilacın maternal dolaşımdan plasentayı geçmesi fetal dolaşıma ulaşması ve sonunda nihayi hedef olan fetal akciğer dolaşımına ulaşması beklenmektedir. Profilaktik kullanımda fetüsü hedefleyen kortikosteroid tedavisinin alternatif uygulama yolları yeteri kadar araştırılmamıştır. Bu konuda hayvan çalışmaları az sayıda; insan çalışmaları ise çok kısıtlıdır. Maternal uygulama yerine, amniyon içine veya doğrudan fetüse intramusküler steroid verilmesi tedavide hedef odaklı bir yaklaşım olup, daha etkili olması beklenebilir. Pratikte bunun için uygulanan sınırlı sayıda yöntem vardır.

Bu deneysel hayvan çalışmasında, maternal, intraamniyotik ve fetal kortikosteroid uygulanması sonrası prematür doğurtulan keçilerde çeşitli akciğer gelişimi parametreleri incelenmiştir. Çalışmanın hipotezi antenatal dönemde doğrudan fetal veya intraamniyotik steroid uygulamasının maternal uygulamadan daha etkin bulunmasıydı. Bu amaçla oluşturduğumuz gruplarda birincil olarak erken doğum sonrasında kan gazı ve hacim basınç değişkenleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preterm Doğum

Erken doğum; 20–37. gebelik haftaları arasında membran rupturu veya ilerleyici bir şekilde %80'den fazla servikal silinme ve 2 cm'den fazla servikal açılmaya yol açan yeterli güçte ve sıklıkta (20 dakika içinde 4 kez veya 60 dakika içinde 6 kez) uterin kasılma olmasıdır (4). Tüm gebeliklerin %11'i preterm doğum ile sonlanmaktadır. Her ne kadar 37 haftadan küçük doğumlar preterm doğum olarak adlandırılrsa da, en çok sekel ve ölüm 34. haftadan önce doğan yenidoğanlarda görülmektedir. Bu nedenle preterm doğumlar gebelik haftasına göre de gruplandırılmaktadır. Prematüre bebekler, gebelik haftasına göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır: Aşırı prematür (28 haftadan küçük doğum), ağır derecede prematür (28–31 haftalarda doğum), orta derece prematür (32–33 haftalarda doğum), geç prematür (34–36. haftalarda doğum) ve sınırda prematür (37 gebelik haftasında doğum) (5, 6).

Prematür yenidoğanların %65-70'i sınırda prematür grubunda yer almaktadır. Tüm doğumların %1'inden azı 27. gebelik haftasından önce olmaktadır (7). Gelişmiş ülkelerde anomalisiz neonatal ölümlerin %75'i erken doğumlara bağlı meydana gelmektedir (8).

Erken doğum oranları, nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte son 10 yıl içinde artış göstermiştir. Üremeye yardımcı tekniklerin yaygın kullanımı ve anne yaşındaki yükselme, bu bulgudan sorumlu tutulmaktadır. İkiz gebeliklerin yarısından fazlası, üçüz ve daha üzeri gebeliklerin ise %90'ı erken doğum ile sonlanmaktadır (9). Ayrıca in-vitro fertilizasyon ile gerçekleşmiş tekil gebelerde de erken doğum riskinin arttığı belirtilmektedir (10).

Fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olan preterm doğumlarda en sık görülen neonatal kısa dönem komplikasyonlar RDS, İVK, PVL (Periventrikuler lökomalazi), NEK, sepsis, BPD (Brokopulmoner displazi) ve uzun dönem komplikasyonları serebral palsy ile mental retardasyondur. Bu komplikasyonların görülme sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir (11). Örneğin serebral palsy riski term canlı doğumlarda %0.2 iken preterm doğum

sonrasında serebral palsi rölatif riski term bebeklerin 40 katıdır; 1000 g altında doğup yaşayan bebeklerde serebral palsi gelişme riski %8-10'dur. Bu bebeklerde mental gerilik ve görme bozukluklarının yanı sıra okul performanslarının da düşük olduğu saptanmıştır (12).

2.1.1. Preterm Doğum Risk Faktörleri

Preterm eylemin nedeni çoğu vakada bilinmemektedir. Birçok olguda preterm eylem, membranların spontan rupturu sonrasında başlamaktadır. Preterm doğuma yol açan nedenlerin yaklaşık %66'sını oluşturan preterm prematür membran rupturu (PPROM) ve 'idyopatik' preterm eylem hariç tutulduğunda, preterm doğumlarla ilgili en sık iki maternal durum gebeliğe bağlı hipertansiyon ve antepartum kanamadır (13, 14). Bu iki durum sonucunda, ya preterm eylem spontan olarak başlamakta ya da fetüsü tehdit eden *in utero* ortamdan çıkartmak için doğumun indüklenmesini zorunlu hale gelmektedir. Buna ek olarak idiopatik spontan preterm eylem birçok durumla ilişkilidir: İntrauterin enfeksiyon (%47), ablasyo plasenta veya plasenta previa (%40), uterin faktörler (Mülleryan anomaliler), polihidroamniyoz (%20), servikal yetmezlik (%17), immünolojik faktörler (%33), maternal faktörler (sistemik enfeksiyon, preeklampsi) (%10), travma (%3) ve nedeni saptanamayan faktörler (%1). Bazen birden çok etken, preterm eylem ile ilgili maternal risklere neden olmaktadır (15). Risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (15).

Tablo 1. Preterm Doğum İçin Risk Faktörleri

- 1- Çoğul gebelik
- 2- Uterin anomaliler
- 3- Servikal yetmezlik (Konizasyon, LETZ)
- 4- Enfeksiyon (Bakteriyal Vajinosis, Trichomonas, Clamidy, Gonokok, Ureoplasma)
- 5- Düşük sosyokültürel durum
- 6- Üriner Enfeksiyonlar
- 7- Yaş (<17 ve >35)
- 8- Irk
- 9- Polihidroamniyoz
- 10- Plasenta previa
- 11- Uteroplental yetmezlik
- 12- Gebelikte hipertansiyon ve plasenta dekolmanı
- 13- Maternal kalp ve böbrek hastalıkları
- 14- Myoma uteri
- 15- Koryoamniyonit
- 16- Erken doğum öyküsü
- 17- Diyabetes mellitus
- 18- Maternal ilaç, alkol ve sigara kullanımı

Erken doğuma tüm gebelikleri komplike edebilmekle birlikte bazı kadınlarda yatkınlık bulunabilir. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada çoğul gebelikler en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunu maternal ve fetal ağırlık artışı, gebelik komplikasyonlarının eşlik etmesi, anormal fetal prezantasyon ve ileri anne yaşı gibi risk faktörleri izlemektedir (16). Prematür doğum eylemi, düşük sosyoekonomik düzey ile yakından ilgilidir ve siyah ırkta beyaz ırka nazaran daha fazla görülmektedir. Sigara, erken doğum riskini 2 kata yakın artırmaktadır. Sigara, vazokonstriktör mekanizma ile uteroplental kan akımını azaltıp plasental hasara yol açmaktadır. Ayrıca sistemik enflamatuvar cevaba neden olarak dokularda karboksihemogloblin düzeyini artırarak fetüsa ulaşan oksijen düzeyini azaltıp preterm doğum riskini artırabilir (17, 18).

Özgeçmişinde geç düşük veya preterm doğum öyküsü bulunan gebeler preterm eylem açısından yine risk altındadır. Yaklaşık 14 bin kadınla yapılan bir çalışmada ilk ve ikinci doğumları incelendiğinde, preterm doğum yapan kadınların takip eden gebeliklerinde preterm doğum yapma riski 5 kat fazla bulunmuştur (19). Ayrıca, doğum ile müteakip gebelik arasındaki süre 6 aydan kısa olduğunda preterm doğum riski diğer faktörlerden bağımsız olarak 2 kat artmaktadır (20). Bunun gebelik ve doğum nedeniyle uterusu oluşturmuş enflamasyonlu ortamın tamamen normale dönmemiş olması ve/veya annenin vitamin, mineral, aminoasit depolarının yetersizliği sonucu olabileceği ileri sürülmektedir. Zayıf annede vücut depolarının yetersizliği ve uterin kan akımındaki azalma sorumlu tutulmaktadır (21). Yine gebelikte ikinci trimesterde belirgin olan anemi, preterm doğum riskini arttırmaktadır. Diğer bir çalışmada ise preterm doğum yapan kadınlarda ferritin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (22).

Enfeksiyon ve enflamasyonun preterm doğum ilişkisine bakıldığında; bakteriyel enfeksiyonların enflamasyonu başlattığı, takiben erken doğum veya EMR geliştiği ileri sürülmüştür (23). Bu durumun araştırıldığı bir çalışmada preterm doğum düşük ile sonuçlanan gebeliklerin amniyosentez materyalinde %16 oranında intraamniyotik enfeksiyon saptanmıştır. Koryoamniyonit preterm eylemlerin %30'unda görülmektedir. Bu oran, mikrobiyal kolonizasyon veya polimeraz zincir reaksiyonu gibi daha hassas testler kullanıldığında %50 civarında olmaktadır (23). Mikroorganizmalar en sık asendan yol ile vajinadan uterusu ulaşmaktadır. Ayrıca invaziv işlemler sırasında kan yolu ile veya tubalardan retrograd yol ile uterusu ulaşarak mikrobiyal kolonizasyon oluşabilmektedir. Gebeliğin 20. haftası civarında koryoamniyonik zarlar desiduaya yapışık iken kolonizasyonun mikroapse oluşumuna yol açarak erken doğumu başlattığı öne sürülmektedir (24).

Enflamasyonun ise miyometriyal düz kas aktivitesini tetikleyerek preterm doğumu başlattığı düşünülmektedir. Aynı zamanda bakteriyel vajinozis varlığında da erken doğum riski 2 kat artmaktadır. Yine, üriner enfeksiyonlar preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur (23, 25). Apendisit, pnömoni ve peridontit gibi uzak enfeksiyonlar da bakteriyemi gelişip intrauterin enflamasyonu aktive ederek erken doğumu tetikleyebilmektedir (26).

Çoğul gebelikler sırasında erken doğum riski belirgin olarak artmaktadır. İkiz gebeliklerde ortalama doğum haftası 35, üçüzlerde 33 ve dördüzlerde ise 29'dur. Bu riskin, artmış uterin hacmine bağlı olabileceğine inanılmaktadır. Ayrıca relaksin ve progesteron nedenli servikal değişimler de sebep olarak ileri sürülmüştür (27, 28).

Son yıllarda doğum eyleminin başlamasında fetal ve maternal genetik yatkınlık olduğu fikri öne sürülmektedir. Erken doğumda enflamatuvar ve immün cevap ile ilişkili gen polimorfizmine dair araştırmalar devam etmektedir (29).

2.1.2. Preterm Eylem Tanısı

Preterm eylemin tanınması klinikte bazı zorluklar içerebilir. Tablo 2'de erken doğumun belirtileri sunulmuştur. "Suların gelmesi" dışındaki belirtiler özgün olmayıp tanı için ek değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 2. Erken Doğum Belirtileri

1-Uterin kontraksiyonlar
2-Pelvik, suprapubik bası hissi
3-Bel ağrısı, uyluğa vuran ağrı
4-Vaginal akıntıda ani artış, kanama
5-Menstruel tarzda kramplar
6-Amnion sıvısı gelmesi

Günümüzde erken doğum eyleminin tanısı servikal muayene, transvajinal ultrasonografi ve fetal kardiyotokografi veya manuel olarak uterin kasılmaların takibi gibi değerlendirmelerin bir arada kullanımına dayanmaktadır. Buna göre tanı ölçütleri şunlardan oluşmaktadır:

- 1- Gebelik haftası 20–37. haftaları arası olmalı
- 2- Yeterli güçte ve aralıkta kontraksiyon olmalı
- 3- Membran rupturu olmalı veya membran rupturu olmadan %80'den fazla servikal silinme ve 2 cm'den fazla servikal açıklık saptanmalı(4).

Serviksin muayenesi servikal uzunluk, kıvam, dilatasyon, pozisyon ve silinmesini kapsamaktadır. Doğumun başladığı hastalarda serviksin

değerlendirilmesinde klasik olarak kullanılan Bishop skoru şu 5 öğeden oluşmaktadır: Servikal dilatasyon, servikal silinme, servikal kıvam, servikal pozisyon ve öndeki fetal kısmın seviyesi. Tablo 3’de Bishop skorlaması gösterilmiştir (30).

Tablo 3. Bishop Skoru

SKOR	0	1	2	3
Prezente olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	+1
Açıklık (cm)	Kapalı	1–2	3–4	5 ve üzeri
Silinme (%)	0–39	40–59	60–79	80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşamış	-
Serviks pozisyonu	Arkada	Ortada	Önde	-

Serviksin muayenesi ile dilatasyon, servikal silinme, servikal kıvam, serviksin pozisyonu ve önde gelen kısmın “spina ischia” düzeyine uzaklığı değerlendirilerek skorlama işlemi gerçekleştirilmektedir. Bishop skoru 0 ila 10 arasında değerlendirilmektedir. Digital değerlendirmede skorun 6 ve üstü olması preterm doğum riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Digital muayenenin güvenilirliğindeki kısıtlılığın değerlendirmesinde, bireysel farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Bunu aşmak için serviksin sonografik olarak görüntülenmesi ile standardizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. Modifiye Bishop skoru olarak adlandırılan bu kıstaslarda, servikal efesman yerine transvajinal ultrasonografik servikal uzunluk kullanılmaktadır. Tablo 4’de modifiye Bishop skorlaması gösterilmiştir.

Tablo 4. Modifiye Bishop Skoru

Skor	0	1	2
Serviks pozisyonu	Arkada	Ortada	Önde
Servikal dilatasyon	0 cm	0–1 cm	>2cm
Servikal uzunluk	>2 cm	1–2 cm	<1 cm
Serviks kıvamı	Sert	Yumuşak	Yumuşak ve Esnek
Başın durumu	-2	-1	0

Bu skorun değerlendirmesinde maksimum skor 10 olup; 6 ve üstü değerlerin aslında doğum indüksiyonu için uygun olduğu belirtilmiştir (31). Ayrıca, bu şekilde preterm doğum eylemi ön tanısı ile gelen hastaların değerlendirilmesi de söz konusu

olmaktadır. Preterm doğum riskini belirlemek için fetal fibronektin (fFN) ve transvajinal ultrasonografinin klinik olarak birbirini tamamlayabileceği düşünülmektedir. Servikal uzunluk <15 mm ise 32. haftadan önce doğum riski %50 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda servikal sürüntüde fFN negatif (<50 ng/mL) olarak değerlendirilen ve transvajinal ultrasonografik servikal uzunluk ölçümü 20 mm üzerinde olan bir gebelikte takip eden 7 gün içinde doğum riski %1 olarak belirtilmiştir (32). Bu sayede, biyokimyasal belirteçlerin kullanımı ve serviksin sonografik değerlendirilmesi ile gerçek ve yalancı preterm eylemlerin çoğunu ayırt etmek mümkün olabilmektedir.

2.1.3. Preterm Eylem Tedavi Seçenekleri

Preterm eylem tanısı konulan gebelerde yapılan tedavilerin iki amacı vardır:

- a- Kontraksiyonların şiddet ve sıklığını azaltarak doğuma kadar olan süreyi uzatmak
- b- Erken doğumdan önce fetal durumu olabildiğince iyileştirerek doğumun uygun zamanda ve yerde yapılmasını mümkün kılmak

Preterm eylem önlenmesi ve tedavisindeki yaklaşımlara aşağıda daha ayrıntılı değinilecektir.

2.1.3.1. Preterm Eyleme Gebelik Öncesi Yaklaşım

Preterm doğum riski olan hastaların gebelik öncesi tanınması, önlenmesi ve tedavisi geniş araştırma konusu olmuştur. Hastaların sosyoekonomik durumu ve önceki gebelik takipleri, bireysel preterm doğum riskini belirlemek için uygun şekilde değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, hastaların takip eden gebeliklerinin preterm doğum ile sonuçlanmasını engellemeye yönelik girişimler yetersiz kalmaktadır (33). Ayrıca, ilk gebeliklerde preterm doğum riskini belirlemek (%17–34) zor gözükmetedir (34). Uterus anomalileri ve tıbbi problemlerin bulunmadığı preterm doğumları araştırıldığı bir çalışmada, daha önce bir kez preterm doğum yapmış kadınların %15, iki kez doğum yapmış kadınların ise %41 preterm doğum olasılığı olduğu belirtilmiştir (35).

Preterm doğum riski olan gebelere günlük aktivitelerine dikkat etmeleri konusunda danışmanlık verilebilir. Maternal veya fetal strese cevaben hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu preterm doğumların %30'undan sorumlu olabilir. Annede stres nedenleri fiziksel veya psikolojik (evlilik dışı gebelik, düşük gelir, şiddete maruz kalma, kötü fiziksel şartlar) olabilir. Bu durumlarda artış gösteren CRH seviyesi hem ACTH hem de prostaglandin sekresyonuna neden olmaktadır. Prostaglandinler ise doğrudan uterotonik etki ile miyometriyumda kasılmalara ve servikal değişikliklere yol açabilmektedir (36). Annenin içki, sigara ve kokain kullanması, travmatik desidual kanamaya neden olabilmekte ve bu şekilde preterm doğumu tetikleyebilmektedir. Bu nedenle tüm gebelere alkol, sigara, ilaç bağımlılığı ile preterm eylem ilişkisi konusunda danışmanlık verilerek, kadınlar bu konuda bilinçlendirilmelidir (37).

2.1.3.2. Prenatal Dönemde Yaklaşım

Preterm doğumlar küçümsenmeyecek bir sıklıkta görülmesi ve ciddi sonuçları nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Preterm eylemin tahmininde hem klinik hem de ultrasonografik servikal değerlendirme önem taşıyabilir. Örneğin, plasental CRH (Kortikotropin serbestleştirici hormon), tükürükte estriol, enflamatuvar sitokinler, fetal fibronektin (fFN), servikal ferritin gibi biyokimyasal belirteçlerin kullanımı araştırma konusu olmuştur (15).

fFN, koryodesidual birleşim yerinde bulunan bir glikoproteindir. Erken gebelikte servikovajinal sıvıda bulunmakta; gebeliğin 20. haftasından sonra serviks ve vajende ancak 50 ng/mL'nin altındaki seviyelerde saptanabilmektedir. Günümüzde 24–26 haftalık semptomatik gebelerde preterm doğum tahmininde, servikovajinal sıvıda fFN bulunması etkin bir belirteçtir (38).

Estriyol gebelikte dolaşımda bulunan ana estrogen formudur. Doğumun başlamasından 2–4 hafta önce tükürükte estriyol yoğunluğunda aşırı bir yükselme olmaktadır. Ancak, bu yükselme sadece gebeliğin 34. haftasından sonra görülmektedir. Yukarıda belirtildiği üzere, estriyol 34. haftadan önceki preterm doğumların öngörüsünde etkin bulunamamıştır (38).

İkinci trimesterde gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde ultrasonografi kullanılarak servikal uzunluk ölçümleri erken doğumu güvenilir olarak öngörmektedir. Uterin kasılmalar ve doğum eylemi olmaksızın serviksin gebeliği taşıyamaması “servikal yetmezlik” olarak adlandırılabilir. Daha önceki gebeliğinde servikal yetmezlik sonucu preterm doğum yapan gebelere, erken doğumu önleme amaçlı servikal serklaj 12–14 haftalar arası uygulanabilmektedir (15).

Preterm doğum öyküsü enfeksiyon nedeni ile olan hastalarda, 20–24 haftalık gebelik süresinde vajinal ve servikal mikrobiyolojik sürüntülerin alınması önerilebilir (39). Antenatal dönemde preterm doğuma neden olabilecek maternal ve fetal durumların (anemi, hipertansiyon ve bakteriüri) belirlenmesi ve muhtemel tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir (15).

Bununla birlikte servikal serklaj, yatak istirahati ve antibiyotiklerin preterm eylemi önlemede etkili olmadığını belirten güçlü kanıtlar da bulunmaktadır. Muhtemelen bunun sebebi uterin kontraksiyonların ve servikal değişikliklerin inflamasyon, enfeksiyon, uterusun aşırı gerilmesi, ablasyo plasenta, maternal stres ve henüz anlaşılamayan diğer faktörleri içeren birçok farklı patolojik durumun sonucunda meydana gelmesi olarak belirtilmektedir (40, 41). Bu nedenle tek bir ilacın veya ilaç grubunun altta yatan tüm bu durumları tedavi edebilmesi mümkün görünmemektedir. Preterm doğum riski olan hastaların tanısının dikkatli bir şekilde konulması ve neden olduğu düşünülen durumun ortadan kaldırılması gerekmektedir. Örneğin daha önceki gebeliğinde servikal yetmezlik sonucu preterm doğum gerçekleşen gebelere erken doğumu önleme amaçlı servikal serklaj 12–14 haftalar arası uygulanabilmektedir (15).

Tekil gebeliklerde preterm doğumu önlemeye yönelik mutlak yatak istirahatinin etkinliğini gösteren prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. İkiz gebeliklerde yapılan 4 ayrı çalışma da yatak istirahatinin etkinliği saptanamamıştır. Her ne kadar fiziksel aktivitenin kısıtlanmasının preterm eylem riskini azalttığı düşünülebilirse de, bunu destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır (42). Yine preterm eylemde uygulanan i.v. hidrasyonun hipofizden salınan vasopresin ve oksitosinin üretimini azaltarak doğumu geciktirdiği düşünülmüştür. Fakat kontrollü randomize bir çalışmada benzer bir etki gösterilememiştir (43).

Hidrasyonun ve sedasyonun uterin kan akımını artırarak prostaglandin yapımını azalttığı belirtilmiştir. Bu amaçla bazı kliniklerde, hasta sol yan tarafa yatırılarak 30–60 dakika içinde 500–1000 mL intravenöz mayi ile hidrate edilmektedir. Maternal dehidratasyon ve ketosis durumunda uterin aktivite artabilir. Bu nedenle hidrasyon ve sedasyon iyi bir tedavi gibi görünse de prospektif çalışmalarda tedavi edici etkinliklerinin olmadığı hatta sıvı yüklenmesinin pulmoner ödem riskini artırdığı ve özellikle çoğul gebeliklerde riskin daha fazla olduğu bildirilmektedir (44).

Preterm doğum tehdidi olan hastalarda antibiyotik tedavisini araştıran randomize çalışmaların sonucu olarak rutin preterm doğum tedavisinde yerinin olmadığı bildirilmiştir (45). Buna ek olarak preterm eylem başladığında sitokin-prostaglandin salınım kaskadı antibiyotiklerin etkinliğini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca antibiyotikler enflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olarak neonatal morbiditenin artışına katkıda bulunabilmektedir (15). Birçok çalışmada preterm eylem tedavisinde antibiyotiklerin rolü incelenmiş fakat membranlar sağlam iken kullanılmalarını destekleyen müspet bir bulgu saptanmamıştır. Şimdiye kadar yapılan en büyük çalışma olan, çok-merkezli, randomize, çift-körlü plasebo kontrollü araştırmada 277 kadın ampisilin-amoksisilin ve eritromisine (133 hasta) karşı plasebo (144 hasta) uygulanmak üzere rastgele seçilmiştir. Çalışmayı yapan araştırmacılar her iki grup arasında doğum süresi, preterm doğum, preterm prematür membran ruptürü (PPROM), koryoamniyonit, endometrit ve neonatal sonuçlar açısından fark saptayamamışlardır (46).

2.1.3.2.1. Tokolitikler

Tokoliz uterin kontraksiyonların durdurulması anlamına gelmektedir (47). Gebeliğin devam etmesi uygun olan hastalarda aktif preterm eylem başlamamışsa tokoliz uygulanabilir. Bu şekilde antenatal steroid uygulaması veya matüritenin sağlanması için zaman kazanılması amaçlanmaktadır (48). Tokolizin amacı, perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltan kortikosteroid uygulaması, daha uygun bir merkeze nakledilme amaçlı zaman kazanılması, grup B streptokok (GBS) profilaksisi gibi girişimlere olanak sağlamaktır. Günümüzde tokoliz uygulanacak ise en uygun zamanın 24–34. gebelik haftaları arasında olduğu söylenebilir (49). Genel tokoliz kontraendikasyonları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Tokoliz Kontraendikasyonları

Maternal Sebebler	Fetal Nedenler
Preeklampsi	Fetal distres
Vajinal kanama	Fetal enfeksiyon
Plasenta dekolmanı	Ölü fetus
Ciddi pulmoner veya kardiyak hastalık	Koryoamniyonit
Servikal açıklığın >4 cm	Fetal anomali
Efasman >%80	Ciddi büyüme kısıtlılığı
Gebelik haftası >36.hafta	Eritroblastozis fetalis

Tokoliz amaçlı çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ise Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tokolitik İlaçlar

1-Magnezyum sülfat
2-Betamimetik ilaçlar
3-Prostoglandin sentez inhibitörleri
4-Kalsiyum kanal blokerleri
5-Oksitosin antagonistleri
6-Nitrit oksit donörleri

Tokolitik ilaçlardan beta adrenerjik agonistler (ritodrin, terbutalin, hegzoprenalin, fenoterol) etkilerini adenilat siklaz enzimi aracılığı ile hücre içi siklik adenzin mono fosfat (cAMP) düzeyini artırıp protein kinaz aktivasyonuna neden olarak göstermektedir. Böylece, hücre zarından hücre içine aktarılan kalsiyumda azalma olmakta ve uterus düz kas kasılması inhibe edilmektedir (50).

Bir diğer tokolitik ilaç olan kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, nikardipin) etkilerini voltaj bağımlı kalsiyum kanalları üzerinden kalsiyum iyonunun hücre zarından hücre içine girmesini doğrudan engelleyerek göstermektedir (50). Bir Cochrane derlemesinde genel olarak kalsiyum kanal blokerlerinin beta-mimetiklere

göre daha etkili olduğu sonucuna varılmış ve 7 gün içerisinde 34 haftalık gebelik yaşı öncesinde doğum yapan kadın sayısında azalma saptanmıştır (51).

Magnezyum sülfat ise *in vivo* ve *in vitro* ortamda tokolizi iki yolla sağlamaktadır. Birincisi kalsiyum kanallarını inhibe ederek hücre içine kalsiyumun girişini engellemekte, ikinci olarak cAMP artışına neden olup hücre içi kalsiyumu da azaltmaktadır (52). Ayrıca daha yeni çalışmalarda, magnezyum sülfatın merkezi sinir sistemini koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmektedir (53).

Prostaglandin inhibitörü çoğu tokolitik, araşidonik asidi prostaglandin H₂'ye çeviren enzim olan siklooksijenaz (COX) enzimi inhibitörüdür. COX inhibitörleri seçici olmayan COX-1 ve COX-2 inhibitörleri veya selektif COX-2 inhibitörleri olarak alt gruplara ayrılmaktadır. COX-1 insan desiduasında, miyometriyumda ve fetal membranlarda eksprese olurken, COX-2 term ve preterm eylem sırasında desidua ve miyometriyumda artmaktadır (54, 55).

Oksitosin antagonisti olan atosiban ise miyometriyum ve desisudadaki reseptörlere bağlanmak için oksitosin ile yarışmaktadır (56). Bu şekilde oksitosinin düz kas kasılmasına olan etkisi engellenmektedir. Preterm eylem için oksitosin reseptör antagonistleri ile ilgili yeni bir Cochrane derlemesinde atosibanın tokolitik etkinlik veya yenidoğan sonuçları açısından beta-mimetikler veya plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (57).

Tokolitik ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda beta-mimetiklerin çarpıntı, tremor, bulantı, baş ağrısı, göğüs ağrısı, pulmoner ödem, miyokardial iskemi, hiperglisemi, hipokalemi gibi yan etkileri olduğu saptanmıştır (58). Magnezyum sülfata bağlı yan etkiler ise hastaların 2/3'ünde görülmektedir. Bunların önemlileri ciltte vazodilatasyon, yüzde kızarma, bulantı, kusma, çarpıntı, baş ağrısı, hipotermi ve erişkin respiratuvar distres benzeri sendrom (%1) gibi durumlardır (59). Kalsiyum kanal blokerlerinin maternal hipotansiyon ve hepatotoksik yan etkileri bildirilmiştir (60). Son dönemde yapılan bir çalışmada, indometazin ile tedavi sonrasında erken fetal duktus arteriyozus konstriksiyonu (%6.5) ve oligohidroamniyoz (%7.3) gibi istenmeyen etkiler geliştiği belirtilmiştir (61). Dolayısıyla, kullanımdaki tüm tokolitik ilaçların -bazıları hayatı tehdit edebilen- yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır.

Burada, 4 tokolitik ilacın değerlendirildiği bir metaanaliz sonucunda elde edilen bulgulara değinilecektir (62). Yayınlanmış 19 klinik çalışmayı içeren bu analizde istenmeyen etki görülme sıklığı terbutalin için %58, magnezyum sülfat için %22, nifedipin için %27 ve indometazin için %11 olarak saptanmıştır. Yan etki görülme olasılığı, bunun maliyeti ve tokolitiğin maliyeti değerlendirildiğinde nifedipin ve indometazinin maliyet etkinliğinin diğerlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, tokolitiklerin kullanımının kısıtlanması ve maternal ek hastalıklar göz önünde bulundurularak seçici davranılması önem taşımaktadır.

2.2. Fetal Akciğer Gelişimi ve Matürasyonu

İlk defa 1957 yılında Clement tarafından akciğer lavaj materyalinde, alveol kollapsını önleyen bir maddenin varlığı öne sürülmüştür. Daha sonra alveollerin bu yüzey aktif komponentlerinin kompleks bir lipoprotein olan surfaktan olduğu bulunmuştur (63). Avery ve Mead tarafından 1959 yılında prematüre yenidoğanlarda surfaktan düzeyinin düşük olduğunun gösterilmesi ile akciğer matürasyonu daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (64). Prematür bebeklerde akciğer matüritesinin ve RDS riskinin belirlenmesinde Lesitin / Sfingomyelin oranının kullanımı 1971’de öne sürülmüş ve 1976 yılında da fosfotidilgliserolün akciğer matürasyon testi olarak kullanımı gündeme gelmiştir (65, 66). Liggins ve Howie ise 1972 yılında RDS insidansının azaltılması için maternal kortikosteroid tedavisinin yararlarını ortaya koymuşlardır (67). Sonraki yıllarda prematür bebeklerde gözlenen mortalitede; fetal akciğer matürasyonunun tayin edilmesi, antenatal glukokortikoid tedavisi, gelişmiş ventilasyon uygulamaları ve surfaktan tedavisi ile önemli düşüşler kaydedilmiştir (68).

Akciğer gelişim evreleri, 3 ana dönemde ele alınmaktadır (69). Bunlar, Tablo 7’de özetlenmiş ve metnin sonraki kısımlarında açıklanmıştır.

Tablo 7. İnsanda Akciğer Gelişim Dönem ve Evreleri

1-Erken embriyolojik dönem	(3 – 7. Hafta)
2-Fetal akciğer dönemi	
• Psöydoglandüler evre	(7 –1 6 hafta)
• Kanaliküler evre	(16 – 25 hafta)
• Terminal kese evre	(25 – 36 hafta)
3-Alveolar dönem	(36 hafta – 8 yaş)

2.2.1. Embriyolojik Gelişim

Primordiyal akciğer tomurcuğu 26. gestasyonel günde özefagusun ön yüzünde bir çıkıntı olarak belirmektedir (70). Bu çıkıntı ile özefagus arasındaki yarık giderek belirginleşerek ana solunum yollarını oluşturmaktadır. Dallanmanın morfolojik paterni mezenşim ile belirlenmektedir (71). Pulmoner damarlar 37. günde görülürken; 42. günde lobar ve başlangıç segmental dallanma tamamlanmaktadır. Gebeliğin 7. haftasında ana bronş sistemi gelişimini tamamlamaktadır. Bu dönemde pulmoner agenezi, trakeaözefagiyal fistül gibi oluşabilecek anomaliler ortaya çıkabilir. Bu evrenin sonunda solda iki, sağda üç lob olacak şekilde beş yeni bronş ortaya çıkmaktadır. Bu dönem 50. günde sonlanmakta ve fetal akciğer gelişimi başlamaktadır (70). Yine bu dönemde büyük hava yollarının oluşumu da başlamaktadır.

2.2.2. Psöydoglandüler Evre

Bu evre, bronşiyal damarlanmanın gerçekleştiği gebeliğin 7–16. haftaları arası dönemdir. Hava yolları basit küboidal epitelyum ile kaplı olup pulmoner arterler bu dönemde gelişmeye başlamaktadır. Buna pulmoner venöz yatağının gelişimi de eşlik etmektedir (68). Ayrıca, bu dönemde plevral membranlar ve pulmoner lenfatik damarların da oluşumu ilerlemektedir (72). Yine bu dönemde bronşiyal ağaç ve asiner tübüller de gelişmektedir.

2.2.3. Kanaliküler Evre

Gestasyonun 16–25. haftalarını içermektedir. Bu dönemde akciğerin gaz değişimi yapabilmesi için gerekli değişiklikler tamamlanmaktadır. Hava ile kan arasındaki mezenşimal doku ve kan damarları gelişmekte, bronşiyol ve alveol epitelindeki farklılaşma tamamlanmakta, surfaktan fosfolipitleri sentez ve depolanmaya başlanmaktadır. Sinüs görünümü, hava yolları epitelinin matürasyonu, hava–kan bariyerinin oluşması ve tip 2 pnömositlerde surfaktan sentezi başlaması söz konusudur. Özellikle 20. gebelik haftasından sonra tip 2 pnömositlerde sitoplazmada lamellar cisimcikler izlenmeye başlamaktadır. Bu lamellar cisimcikler, solunum sırasında akciğer stabilitesi için gerekli olan yüzey aktif materyallerini içermekte ve surfaktan sentezinin başladığına işaret etmektedir (69). Tip 2 hücrelerde de lamellar cisim artıkça glikojen içeriği, surfaktan yapımı için tüketime bağlı olarak azalmaktadır (73). Tip 2 hücreler yeterince surfaktan depoladıktan sonra organeller alveol çeperine doğru ilerlemekte ve mikrovillüs aracılığı ile eksositoz yolu ile surfaktan molekülleri lümene boşaltılmaktadır (74).

2.2.4. Terminal Kese Evresi

Gebeliğin 25. haftasından doğuma kadar akciğer hacminde ve yüzeyinde giderek artış olmaktadır. Asiner tübüllerin terminal uçları giderek genişlemekte ve alveoller oluşmaktadır. Alveollerin sayısında ve akciğer hacmindeki bu artış fetal yaşam şansını belirlemektedir (69). Alveol oluşumunun en hızlı olduğu dönem 32. gebelik haftasından terme kadar olan dönemdir. Terminal hava yollarında damarlanma artışı ile tip 2 hücrelerin bir bölümü tip 1 hücrelere dönüşmektedir (75).

2.2.5. Alveolar Dönem

Gebeliğin 36–38. haftasında başlayıp 2–8 yaşına kadar devam etmektedir. Zamanında doğan bir yenidoğanda 150 milyon alveol bulunmaktadır; 2–8 yaşlarında ise alveol sayısı 300–400 milyona kadar ulaşmaktadır (75). Bu dönemde, ince sekonder alveolar septa gelişimi olmakta ve alveol sayısının giderek artmaktadır. Alveolarizasyonu etkileyen faktörler Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Alveolarizasyonu Etkileyen Faktörler

Geciktiren Faktörler:	Stimüle Eden Faktörler:
Mekanik ventilatör uygulaması Proenflamatuvar sitokinler (TNF α , TGF α , IL-11, IL-6) Hiperoksi veya hipoksi Beslenme bozuklukları	A Vitamini Tiroksin (T4)

(TNF: Tümör Nekrozis Faktör, TGF: Transforming Growth Faktör, IL: İnterlökin)

İntrauterin akciğer gelişimini kontrol eden ana faktörler ise şunlardır:

- 1- Fetal akciğer kompresyonu
- 2- Amniyon sıvısı miktarı
- 3- Fetal solunum diyafram hareketleri (69).

Pulmoner hipoplazi nedenleri Tablo 9'da verilmiştir (68, 76, 77).

Tablo 9. Pulmoner Hipoplazi Nedenleri

1. Diyafragma hernisi
2. Kistik akciğer kompresyonu
3. Diyafragma evantrasyonu
4. Asit ve plevral efüzyon
5. Göğüs duvarı deformitesi
6. Oligohidroamniyoz
7. Erken membran rupturu
8. Nöromuskuler problemler
9. Motor nöron hastalıkları
10. Beyin sapı hastalıkları
11. Annenin kullandığı ilaç ve maddeler (tütün, barbitüratlar, alkol)

İntrauterin akciğer gelişimi sırasında diafragma hernisi, kistik akciğer kompresyonu, diyafragma evantarasyonu, asit, plevral efüzyon, göğüs duvarı deformitesi gibi problemler pulmoner hipoplazi gelişiminde önemli rol oynamaktadır

(76). Oligohidroamniyoz fetal toraks baskısına ve akciğer sıvı dinamiğinin değişmesine neden olmaktadır ve böylece akciğerlerin gelişimini önlemektedir (68). Pulmoner hipoplazi, 22. gebelik haftasından önce preterm erken membran rupturu (pEMR) gelişir ise çoğunlukla persistan oligohidroamniyoz ile beraber olmaktadır (77). Etkin fetal solunum hareketlerini engelleyen durumlar (nöromusküler problemler, motor nöron hastalıkları, beyin sapı malformasyonları, annenin kullandığı tütün, içki ve barbitürat gibi ilaç ve maddeler) fetal akciğer gelişimini de baskılamaktadır (76).

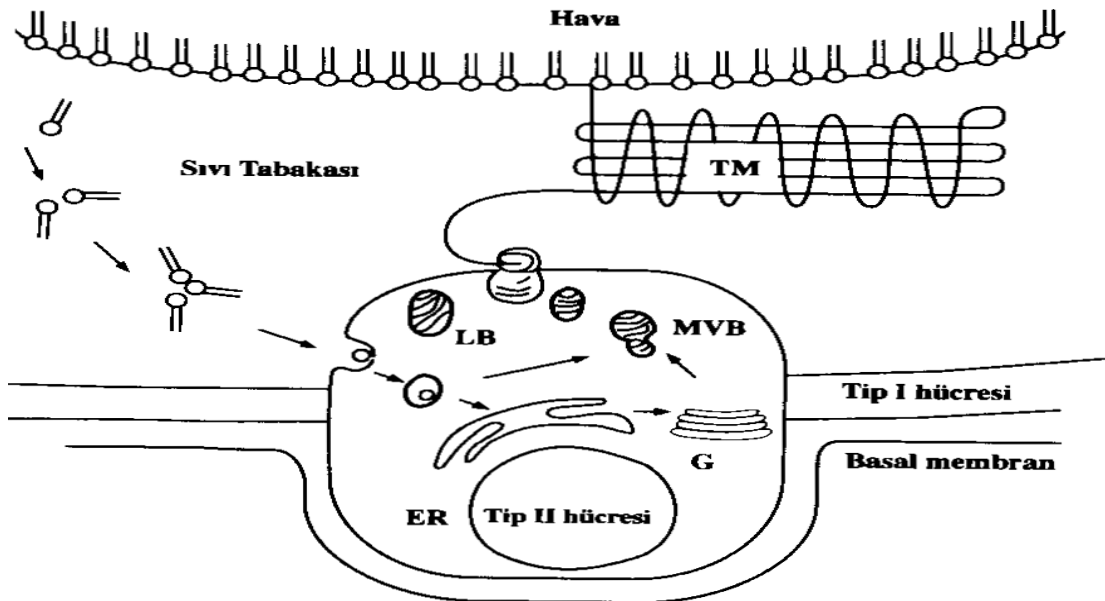
Fetal alveol sıvısının içeriği, amniyon sıvısı ve plazmadan farklıdır. Klor (Cl⁻) konsantrasyonu yüksek (>157 mEq/L), bikarbonat ve protein içeriği düşük olup pH 6 civarındadır (78, 79). Klor moleküllerinin intertisyumdan lümen salınımı saatte 4–6 mL/kg akciğer sıvısını beraberinde lümen içine sürüklemektedir. Fetal akciğer sıvısı fetal solunum ile trakeaya doğru akmaktadır (68). Fetal dolaşım esnasında akciğer sıvısı trakeaya doğru itilerek amniyon sıvısına geçmektedir. Fetal hava yollarındaki akciğer sıvısının akciğer dışına atılımında, sıvı klirensine etki eden lenfatik drenaj, “Starling güçleri” ve doğum sırasındaki göğüs kompresyonunun etkileri sınırlı olmaktadır (80). Sıvı klirensinin doğumdan önce mi yoksa doğum sırasında mı olduğu konusunda bir görüş birliği bulunmamakta fakat sıvının %75’inden fazlasının doğumdan önce akciğerleri terk ettiği düşünülmektedir. Term fetal koyunlarda yapılan çalışmada akciğer sıvısının doğumdan önce belirgin olarak azaldığı ve bunun da reabsorbsiyondan çok sekresyonun azalmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (81).

Fetüs, intrauterin dönemde ultrasonografik olarak da izlenebilen “solunum” olarak adlandırılan diyafram hareketleri yapmaktadır (82). Bu solunum hareketlerinin hızı ve amplitüdü düzensiz olup 30–70 soluk/dakika arasında değişmektedir. Normal bir fetüste apne periyotları en fazla 1 saat sürmektedir. Fetal solunum aktivitesi sabah erken saatlerde en düşük seviyede iken akşamüstüne doğru artmaktadır (83). Fetal solunum en erken 10. gebelik haftasında saptanmaktadır. Plazma prostaglandin seviyesinin artışına bağlı olarak doğuma yaklaştıkça solunum aktivitesi azalmaktadır ve doğum eylemi boyunca baskılanmaktadır (84). Fetal hipoglisemi ve hipoksi durumlarında ise solunum aktivitesi azalmaktadır. Doğuma yakın fetal solunum aralıklı iken doğumdan sonra sürekli bir hal almaktadır. Doğumla birlikte kortikal alanda ventilasyonu baskılayan mekanizmaların inhibe edilmesi ile sürekli solunum

sağlanmış olmaktadır (85). Yine doğum sonrası somatik duyu uyarısı, hipotermi, hipoksi ve hiperkarbi sonucu oluşan fetal asfiksi de “devamlı” solunumu uyarmaktadır (86). Doğumdan sonra arteriyal oksijen basıncı doğum öncesi değer olan 30 mmHg’den 70 mmHg’e çıkmakta; arteriyal karbondioksit basıncı ise 45 mmHg’den 35 mmHg’ ye gerilemektedir (87).

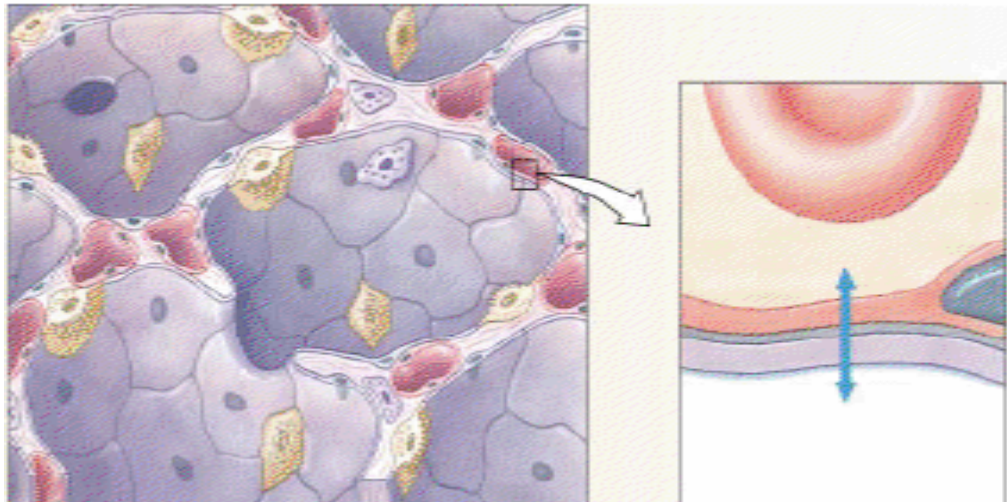
2.2.6. Fetal Akciğer Gelişiminin Düzenlenmesi

Akciğerdeki gaz değişiminden distal solunum yolu epiteli sorumludur. Alveol içini döşeyen iki tip epitel mevcuttur (88). Tip 1 pnömosit, ‘skuamöz’ pnömosit olarak da adlandırılmaktadır. Bu hücrelerin geniş sitoplazmik uzantıları vardır. Bu uzantıların olduğu yerler alveolün en ince yeridir ve en hızlı gaz alışverişi burada olmaktadır. Tip 2 pnömositler (granüler pnömositler) daha ziyade küboidal şekildedir ve içerisinde daha fazla organel mevcuttur (68). Bu hücreler osmofilik olup, hücre içinde lamellar cisimler bulunmaktadır. Lamellar cisimlerde surfaktan yapılıp, apikal lümeneye salınmaktadır. Tip 2 hücreler gebeliğin 20. ve 24. haftalarından itibaren görülmeye başlarlar (74). Şekil 1’de akciğer epiteli, Şekil’2 de ise alveol gaz sıvı alışverişi gösterilmiştir (89,90).



Şekil 1. Akciğer Epiteli

(Kaynak: Genel Tıp Derg 1998; 8: 165-71)



Şekil 2. Alveol Yüzeyindeki Gaz Alışverişi Tip 1 Hücreleri Sağlar; Aradaki Sıvı-Gaz Tabakasını İse Tip 2 Hücrelerinin Sekresyonunu Yani Sürfaktan Sağlar

(Kaynak: *Yenidoğanda Sürfaktan Uygulaması: Güncel Derleme. Van Tıp Dergisi 2010; 17: 62-8*)

Sürfaktan, alveollerin iç yüzeyini kaplayan, akciğerin ekspiryumda kollabe olmasını engelleyerek yüzey gerilimini azaltan bir maddedir (69). Sürfaktanın yapısında %50 doymuş fosfatidilkolin (lesitin), %20 doymamış fosfatidilkolin, %8 fosfatidilgliserol, %8 nötral lipitler, %8 protein ve %6 oranında diğer fosfolipitler yer almaktadır (91).

Fosfatidilkolinin %60-%70'i doymuş halde bulunur ve sürfaktan aktivitesinden sorumlu ana maddedir (92). Fetal yaşam boyunca immatür akciğerde sürfaktan fosfolipitleri arasında fosfatidilinositol daha fazla oranda bulunurken matürasyon ile birlikte fosfatidilinositol oranının azalıp fosfatidilgliserol oranının arttığı görülmektedir. Bu nedenle fosfatidilgliserolün amniyon sıvısındaki miktarı akciğer matürasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır (69). Alveol sıvısındaki sürfaktan çeşitli fiziksel formlarda bulunmaktadır. Bu fiziksel formlar, lamellar ve veziküler formlar ile iyi organize olmuş tübüler miyelin şeklindedir. Tübüler miyelin, sürfaktan proteinleri ve fosfolipitlerden oluşan karmaşık bir yapıdır (93). Sürfaktan fosfolipitlerin sentezi endoplazmik retikulumda yapılmakta, golgi aparatına taşınmakta ve sonrasında lamellar cisimcikler oluşmaktadır. Lamellar cisimcikler, sürfaktan için depolayıcı ve salgılayıcı granüllerdir. Bu cisimcikler salgılandıktan sonra ayrılarak yüzey gerilimini düşüren tübüler miyelin ve veziküler yapıları oluşturmaktadır (91). Sürfaktan sentezi, beta-agonistler ve adenozin trifosfat (ATP)

tarafından tip 2 hücrelerin uyarılması ile artmaktadır (94). Etkili diğer faktörler Tablo 10'da özetlenmiştir (93).

Tablo 10. Sürfaktan Sentez ve Sekresyonunu Etkileyen Faktörler

Sentezi Etkileyenler	Salınımı Etkileyenler
Kortikosteroidler	Doğum eylemi
Tiroit serbestleştirici hormon	Beta agonistler
Tiroit hormonları	Aminofilin
İnsülin	Pürin reseptör agonistleri
	Prostaglandinler

Sürfaktanın yaklaşık %10'u proteindir. Bu oranın %80'ini serum proteinleri %20'sini ise surfaktan spesifik proteinler oluşturmaktadır. Dört tane spesifik protein tanımlanmıştır. Bunlar, Sürfaktan Protein-A (SP-A), SP-B, SP-C, SP-D olarak isimlendirilmektedir (95). SP-A proteini kompleman 1q ile homolog olup; surfaktanın dönüşüm ve metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır; akciğerin yerel savunmasında önemli yere sahiptir (96). Bazı deneysel çalışmalarda ise kortikosteroidlerin SP-A seviyesini azalttığı görülmüştür. SP-A ve SP-B bir arada, tübüler miyelin oluşumunda rol oynamaktadır (96). SP-C ise fosfolipit emiliminden primer sorumlu surfaktan proteindir (95). Tablo 11'de surfaktan yapısında yer alan başlıca fonksiyonel proteinler ve görevleri gösterilmiştir (89).

Tablo 11. Sürfaktanın Yapısında Yer Alan Proteinler ve Fonksiyonları

	Çözünürlük	Durum	Fonksiyon
Apoprotein A (SP-A)	Hidrofilik	Doğal surfaktan preaparatlarında bulunmaz	Tübular miyelin oluşumu, surfaktanın tekrar sentezi, konak savunma mekanizmasında rol, makrofaj fagositozunu artırır
Apoprotein B (SP-B)	Hidrofobik	Doğal surfaktan preparatlarında bulunur	Sürfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüze penetrasyonunu sağlar, lipid tabakasının düzgünlüğünü sağlar
Apoprotein C (SP-C)	Hidrofobik	Doğal surfaktan preaparatlarında bulunur	Fosfolipidlerin yüze yapışmasını ve yayılmasını sağlar
Apoprotein D (SP-D)	Hidrofilik	Doğal surfaktan preaparatlarında bulunmaz	mikroorganizmalara yapışarak konak defans mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir

(Kaynak: Genel Tıp Derg 1998; 8: 165-71)

Surfaktanın nicel ve nitel anormalliği RDS patogeneğinde rol oynamaktadır. Surfaktan yokluğu ilerleyici atelektaziye, fonksiyonel rezidüel kapasitede düşmeye ve ventilasyon perfüzyon dengesinde bozulmaya yol açmaktadır. Azalmış oksijenizasyon siyanoz, respiratuvar ve metabolik asidoz vasküler dirençte artışa; duktus arteriosus ve foramen ovale düzeyinde sağdan sola şanta, ventilasyon perfüzyon dengesizliğine yol açarak hipoksemiye neden olmaktadır (91).

Fetüsün doğumdan sonra nefes alabilmesi için matür akciğerin, surfaktan lipitlerin sentez ve sekresyonunu gelişimsel ve matürasyonel olarak yapabilmesi gerekir. Akciğer matürasyonunun hızlandığı gebelikle ilgili bazı durumlar Tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12. Akciğer Matürasyonunun Hızlandığı Gebelikle İlgili Bazı Durumlar

<p>Matürasyonun Hızlandığı Durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik maternal hipertansiyon • Maternal kalp hastalığı • Plasental enfarktlar • Fetal büyüme kısıtlılığı • Şiddetli preeklampsi • Erken membran rupturu • Hemoglobinopatiler
<p>Matürasyonun Geciktiği Durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus • Hidrops fetalis ile beraber Rh izoimmünizasyon

İnsan fetusünde dış ortama adaptasyonu tam sağlayabilecek akciğer matürasyonu genel olarak 35. gebelik haftasından sonra gerçekleşmektedir. Lesitin/ Sfingomiyelin (L/S) oranı ilk defa 1971 yılında Gluck ve arkadaşları tarafından akciğer matürasyonunu değerlendirmek için ortaya konmuştur (97). Sfingomiyelin membran lipiti olup amniyon sıvısının özgül olmayan bir komponentidir ve aslında akciğer matürasyonu ile ilişkili değildir. Sfingomiyelinin amniyon sıvısındaki miktarı 32. gebelik haftasından terme doğru azalırken, lesitin miktarı artış göstermektedir

(98). Gebeliğin 32. haftasında bu oran 1 değerine erişmektedir. Gebeliğin 34. haftasından önce amniyon sıvısında L/S oranı 2 ve üzerinde ise RDS gelişme riski yok denecek kadar azdır. Bu oran 1.5–2 arasında ise %40; 1.5'un altında ise %73 oranında RDS gelişmektedir (93).

Akciğer matürasyonu değerlendirmek için kullanılan bir diğer membran fosfolipiti olan fosfotidilgliserol erken gebelik haftalarında fetal akciğer sıvısında bulunmamaktadır ve ancak 34–35. gebelik haftasında akciğer matürasyonu sırasında belirmeye başlamaktadır. Fosfotidilgliserol sadece akciğer dokularında bulunmakta, bu nedenle ölçümleri kan ve mekonyum varlığından etkilenmemektedir. Fosfotidilgliserol, RDS'li bebeklerin amniyon mayiinde ve trakeal aspirasyon sıvılarında saptanmama eğilimindedir (98).

Köpük stabilite testi ("Shake" test) biyofiziksel bir testtir. Sürfaktanın alveol yüzey gerilimini azaltması ve amniyotik sıvının çalkalanması ile oluşan köpüklerin stabilize edilmesi esasına dayanmaktadır. Amniyotik sıvıdaki surfaktanın etanol ile etkileştiğinde köpük meydana getirmesi özelliğinden yararlanılmaktadır. Tüpteki köpük 15 dakikadan fazla sönmeden kalırsa RDS gelişme ihtimalinin az olduğu bildirilmektedir. Bunun için L/S oranının 4 ve üzerinde olması gerekmektedir (99).

Kantitatif floresan polarizasyonu ("TDx-FLM assay") yöntemi, amniyon sıvısında surfaktan/albumin oranını belirleyerek L/S oranına eşdeğer şekilde akciğer matürasyonu hakkında bilgi vermektedir. TDx oranının 50'nin üzerinde olması akciğer matüratesinin tam olduğunu göstermektedir (100).

Matürasyon testlerinden olan "lamellar cisim sayımı" surfaktanın tip 2 pnömositler içerisindeki depolanma formu olup, trombositlerle benzer büyüklükte olduğundan hücre sayacıları ile saptanmaktadır. Akciğer matürasyon testi olarak 30000–50000/μl ve üzerindeki değerler matür, 10000/μl ve altındaki değerler ise immatür olarak değerlendirilmektedir (100).

2.2.7. Fetal Akciğer Matürasyonunun Hızlandırılması

İlk kez Liggins, 1969'da preterm kuzularda antenatal dönemde glukokortikoid verilerek fizyolojik olarak fetal akciğer matürasyonunun artırılması ile RDS gelişmesinin önlendiğini belirtmiştir (101). Daha sonra yapılan birçok araştırma, bu

bulguları desteklemiştir. Alveoler sıvının emilmesi ve surfaktan sentezinin artarak alveol yüzeyine salınması ile akciğer matürasyonu sağlanmaktadır. Ancak maternal hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, plasental infarkt, fetal büyüme kısıtlılığı, uzamış membran rupturu, servikal yetmezlik, hemoglobinopatiler gibi durumlar ile kortikosteroidler, betamimetikler, tiroit hormon, “thyrotropin releasing” hormon, prolaktin, östrojen, ambroksol, epidermal büyüme faktörü gibi moleküllerin etkisi ile muhtemelen katekolaminler ve steroidlerin salınımı artmakta ve akciğer matürasyonu hızlanmaktadır (102). Antenatal kortikosteroid kullanımı hakkındaki yönerge ve öneriler aşağıda verilmiştir:

1. Amerika da 1994 yılında antenatal kortikosteroid kullanımı hakkında “National Institutes of Health” (NIH: Ulusal Sağlık Komitesi) konsensus raporu yayınlanmış ve 2000 yılında tekrarlayan dozlar hakkındaki bir konsensus raporu ile veriler güncellenmiştir (103).
2. Mayıs 2002’de “American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği) NIH konsensus konferansının kararlarını desteklemiştir (104).
3. “Royal College of Obstetricians and Gynaecologists” (RCOG: İngiliz Kraliyet Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği) Şubat 2004’de kendi yönergelerinin üçüncü baskısını yayınlamıştır.

In vitro olarak tip 2 pnömositler steroidlere surfaktan sentez ve salınım ile cevap vermemektedir. Steroidler fetal akciğer fibroblastlarını etkileyip tip 2 hücrelerinden surfaktan sentezini indükleyen Fibrosit-Pnömosit Faktör üretimini sağlayarak etkili olmaktadır. Glukokortikoidler, surfaktan sentezindeki enzimleri stimüle etmektedirler. Tip 2 pnömositlerin sitoplazmalarında glukokortikoidler için reseptörler bulunmaktadır. Steroidler, tip 2 pnömosit sayısını ve üzerlerindeki beta reseptör seviyelerini artırmaktadır (105). Ayrıca, antenatal glukokortikoid tedavisinin maymun ve koyunlarda intertisyumun incelmesine neden olduğu ve alveolar septasyonda gecikmeye neden olarak gaz değişimi için yüzey alanını arttırdığı gösterilmiştir. Steroid türevleri, fetal akciğer gelişimini hem glikojen depolarının yıkım hızını artırarak, hem de gliserofosfolipit biyosentezini artırarak gerçekleştirmektedir. Glikojenin azalması sonucunda alveolar yapılarda anatomik

değişimler olmakta ve alveoler septum incelmektedir (106). Steroit uygulaması gaz değişim alanını artırarak akciğerin yapısal matürasyonunu artırmaktadır (107).

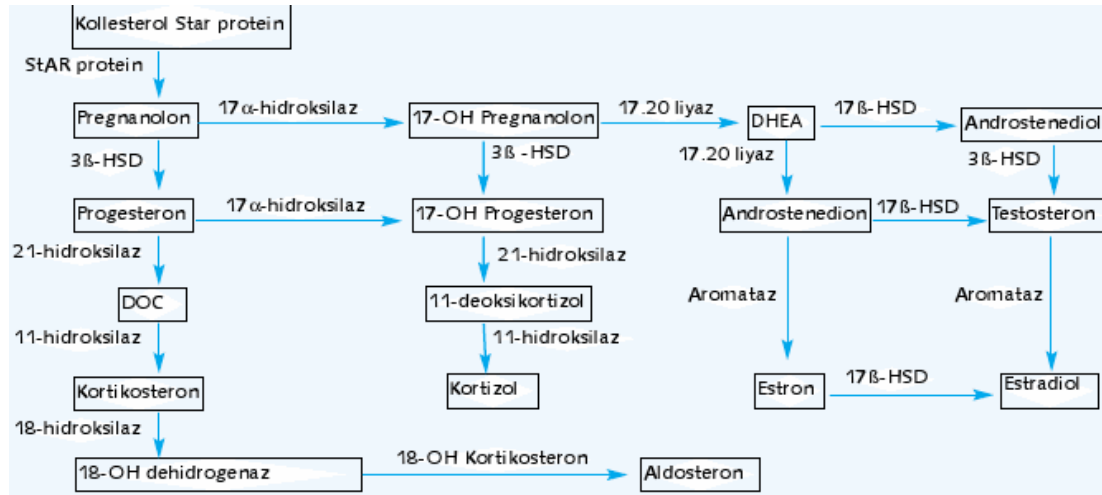
Kortikosteroidler dışında ACTH (Adrenokortikotropin Hormon), TRH (Tirotropin “Releasing” Hormon), T3 (Triiyodotironine) hormonu, beta-adrenerjik agonistler, ambroksol ve aminofilin gibi moleküller de akciğer matürasyonunu etkilemektedir. Bunlar içinde en çok TRH’nin akciğer matürasyonu üzerine etkileri araştırma konusu olmuştur. Tiroit hormonlarının plasental geçişi yetersiz olduğundan *in vivo* çalışmalarda TRH kullanılmıştır. TRH tedavisinin kortikosteroidler ile beraber kullanımının RDS insidansını azalttığı görülmüştür (108). TRH fetal hipofizi uyurarak TSH ve prolaktini salınımını artırıp nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. TRH, aslında surfaktan sentezini değil salınımını artırmaktadır (109). Günümüzde TRH’nin akut dönem riskleri ve uzun dönem (gecikmiş motor, duyu ve sosyal gelişim) sorunlar yaratması sebebi ile akciğer matürasyonuna yönelik kullanımı önerilmemektedir (110). Epidermal Büyüme Faktörü’nün hayvan çalışmalarında surfaktan protein genlerini uyurarak surfaktan fosfolipit sentezini ve akciğer matürasyonunu uyardığı gösterilmiştir (111). İnsulin ise glukokortikoidlerin akciğer matürasyonunu üzerine etkilerini antagonize etmektedir (112). Akciğer matürasyonunu etkileyen faktörler Tablo 13’de gösterilmiştir (97).

Tablo 13. Akciğer Matürasyonunu Etkileyen Faktörler

Matürasyonu Hızlandıranlar	Matürasyonu Yavaşlatanlar
Kortikosteroidler	İnsülin
TRH	Androjenler
T3	“Transforming growth” faktör- β (TGF- β)
Beta-agonistler	
Prolaktin	
Östrojen	
“Epidermal growth” faktör (EGF)	
“Transforming growth” faktör- α (TGF- α)	
Aminofilin	
Ambroksol	

2.3. Adrenal Steroit Hormon Sentezi

Adrenal korteksten üç türlü steroid hormon sentezi yapılmaktadır. Bunlar kortizol (glukokortikoit), aldosteron (minerolokortikoit) ve androjenlerdir (113). Kortizol ve androjenler, korteksin zona fasciculata/retikularis tabakasından; aldosteron ise zona glomeruloza tabakasından üretilmektedir (114). Şekil 3'de kortikosteroidlerin biyosentez basamakları gösterilmiştir (115).



Şekil 3. Kortikosteroidlerin Biyosentezi

(sted.2003: 12;141-145' den alınmıştır)

Adrenal steroidlerin ana yapısını 17 karbon atomu taşıyan siklopentanoperhidrofenantren halkası oluşturmaktadır (116). Steroit hormonlar dokularda depolanmamaktadır. Kolesterol, plazmadan veya ester olarak bulunduğu hücre içi yağ damlacığından alınmakta veya *de novo* olarak sentezi yapılmaktadır. Bu şekilde endositoz yolu ile plazmadan alınan LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein), HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) lizozomlara veya sitozolik lipaza ulaşmakta ve kolesterol esterlerinden serbest kolesterol meydana gelmektedir (117).

Adrenal korteks hücreleri kortikosteroid sentezinde esas olarak eksojen kolesterol kullanılmaktadır. Dolaşımdaki kolesterol, LDL reseptörlerine bağlanarak endositoz yolu ile hücre içine alınmaktadır. Kolesterol esterleri ise sitoplazmada bulunan kolesterol esteraz enzimi ile serbest kolesterole dönüştürülmektedir. Serbest kolesterol pregnanolona dönüştürülmek için mitokondri dış zarından matrikse transfer edilmektedir. Kolesterolün pregnanolona çevrilmesi, hız kısıtlayıcı

basamaktır (118). Kolesterol yan zinciri, P450_{scc} tarafından koparılarak pregnenolona dönüştürülür. Bundan sonraki biyosentez aşamaları endoplazmik retikulum ve mitokondride gerçekleşmektedir. İzomerizasyon, pregnanolonda C5 ve C6 arasındaki çift bağı C5-C4 arasına kaydırılması ile gerçekleşmekte ve 3 β -hidroksisteroit dehidrogenaz enzimi ile C3 grubundaki hidroksil keton grubuna dönüşerek ara ürün olarak progesteron sentezlenmektedir (119). Sırası ile C17, C21 ve C11 karbonları hidroksillenmektedir. Bu olayları 17 α -hidroksilaz, 21-hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz enzimleri katalizlemektedir (120).

Hipoglisemi, ağrı, travma, hipoksi, cerrahi girişim ve pirojenler paraventriküler çekirdekten 41 aminoasitten oluşan CRH'nın salınmasını uyarmaktadır. Adenohipofize gelen CRH, adenilat siklaz-cAMP mekanizması üzerinden ACTH salınımını artırmaktadır (121). Sistemik dolaşıma geçen ACTH adrenal kortekste zona fasciculata ve zona retikularisi uyarıp glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentez ve salınımını artırmaktadır. Sistemik dolaşımda yeterli düzeyi ulaşan kortizol ACTH ve CRH salınımını baskılamaktadır. ACTH, hücre zarındaki reseptörüne bağlanarak adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP miktarını artırmaktadır. Artan cAMP da fosfoproteinkinazların aktivasyonuna ve dolayısıyla kolesterolden pregnanolon dönüşümüne neden olmaktadır (122).

Steroid hormonlar sentezlendikten hemen sonra difüzyonla kan dolaşımına geçmektedir. Adrenal kökenli steroidlerin %95'i plazmada transkortin (Kortikosteroid Bağlayıcı Globülin) ve albümine bağlı olarak bulunmaktadır. Gebelik, östrojen tedavisi, hipertiroiti, diyabet gibi durumlarda transkortin düzeyi artmakta ve dolayısıyla kanda total kortizol düzeyi artmaktadır; fakat serbest kortizol düzeyi değişmemektedir. Gebelik süresince maternal serum kortizol değerleri sürekli bir artış göstermekte ancak diurnal ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle 3. trimesterde görülen yüksek transkortin düzeyleri de plazmada serbest olmayan kortizol seviyelerini artırmaktadır (123). Kortikosteroidler karaciğerde inaktive edilmektedir. Bu işlem sırasında, çift bağlar indirgenmekte ve glikronik asit ve sülfat

ile konjüge edilmektedir. Metabolik ürünlerinin atılımının %75'i böbreklerden, %25'i ise safra ve dışkı ile gerçekleşmektedir (124).

Kortikosteroidler hedef hücrede etkilerini göstermek için sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşmektedir. Glukokortikoid reseptörleri (GR) 1985'de kopyalanmıştır ve 777 aminoasitten oluşan sitoplazmik bir proteindir (114). Kortikosteroidler reseptörlerle bağlanınca sitoplazmadan nükleusa taşınmakta ve kendine özgü genlerin düzenleyici bölgelerindeki glukokortikoid yanıt elemanına (GRE) bağlanmaktadır (125). Steroidler bu şekilde hücredeki enzimleri ve proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırmaktadır. Sonuç olarak, steroid hormon reseptörleri çekirdekte lokalize olup mRNA yapımını uyararak etki etmektedir. Stres durumunda kortikosteroid etkisi ile oluşan ürünler depo edilmedikleri için yeniden sentezi yapıp salındığından dolaşımda en geç yükselen hormonlar arasındadır (126).

2.3.1. Glukokortikoidlerin Farmakokinetik Özellikleri

Kortizol, sağlıklı, stres altında olmayan insanlarda adrenal korteksten diurnal olarak salgılanmakta ve günlük üretim 8–13 mg olup, yoğun stres altında 10 kattan fazla artmaktadır. Hidrokortizon (kortizol) ve kortizon gibi doğal steroidler, hem glukokortikoid hem de minerolokortikoid etki göstermektedir (124).

Sentetik kortikosteroidler, glukokortikoidlerin ana bileşiği olan kortizolden yapıca farklı olarak metil grubu ve doymamış bağ içermektedir. Bu değişiklikler sayesinde minerolokortikoid etkinlik azalmakta ve glukokortikoid etkinlik artmaktadır. Uzun etki süreli türevler elde edilmek amacı ile karbon atomlarındaki hidroksil grupları uygun organik asitlerle esterleştirilmektedir (113). Farklı kortikosteroidlerin özellikleri Tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14. Kortikosteroidlerin Karşılaştırılması

Etken madde	Etki Süresi	Eşdeğer Doz	Anti-enflamatuvar Etki	Minerolokortikoid Etki
Kortizon	Kısa	42	0	++
Hidrokortizon	Kısa	33	0	++
Prednizon	Orta	8.3	+	+
Prednizolon	Orta	8.3	+	+
Triamsinolon	Orta	6.7	+	0
Metilprednizolon	Orta	6.7	+	0
Deksametazon	Uzun	1.25	++	0
Betametazon	Uzun	1	++	0

Glukokortikoidlerden kortizol ve kortikosteron doğal; kortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizon, deksametazon ve betametazon sentetik türevlerdir. Prednizolon, metabolik olarak inaktif formdadır ve aktif hale geçebilmesi için karaciğerde hidrosilasyona uğraması gerekmektedir. Sentetik steroidler alındıktan 2–8 saat sonra maksimum kan düzeyine ulaşmaktadır. Plazma eliminasyon yarı ömürleri genellikle 90–180 dakikadır. Karaciğer sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilmektedirler (124). Glukokortikoidlerin fizyolojik etkileri Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. Glukokortikoidlerin Fizyolojik Etkileri

1- Glikoneogenez artışı
2- Kaslarda proteoliz artışı (katabolik etki)
3- Karaciğerde akut faz reaktanları (protein) sentezi artışı
4- Lipoliz artışı
5- Glikoz kullanımı azalması
6- İnsülin duyarlılığı azalması
7- Antienflamatuvar etki
8- Hücrel immünsupresyon
9- Katekolaminlere vasküler duyarlılığın azaltılması
10- Kemik yapımının inhibisyonu (Osteoblastik aktivite inhibisyonu)
11- Glomerül filtrasyon hızının artması
12- REM uykusunda azalma, öfori, depresyon
13- Prolaktin salınım inhibisyonu

2.3.2. Antenatal Kortikosteroidlerin Fetal ve Neonatal Etkileri

Önceden belirtildiği üzere, antenatal dönemde fetal akciğer matürasyonunu artırmak ve yenidoğanları RDS'den koruyarak; mortalite ve morbititeyi azaltmak amacı ile antenatal dönemde glukokortikoidler başarı ile kullanılmaktadır (127). Antenatal steroid kullanımı 1994 yılında yayınlanan NIH (National Institutes of Health) konsensüs raporundan sonra yaygınlaşmıştır (103). Bu raporun önemli noktaları Tablo 16'de verilmiştir.

Tablo 16. NIH Konsensüs Raporu

*Preterm doğum riski taşıyan fetüslerde antenatal kortikosteroid uygulamasının yararları, potansiyel risklerine göre daha fazladır. Bu yararların arasında RDS riskinde azalmanın yanı sıra mortalite ve İVK’de azalma da mevcuttur.
*Preterm doğum riski taşıyan 24–34. gebelik haftaları arasındaki tüm fetüsler antenatal kortikosteroid tedavisi için adaydır.
*Fetal ırk ya da cinsiyet veya surfaktan replasman tedavisinin uygulanabilirliği, antenatal kortikosteroid tedavisi kararını etkilememelidir.
*Tokoliz tedavisine başlanan tüm olgularda antenatal kortikosteroid tedavisi de düşünülmelidir.
*Tedavi 12 mg betametazon i.m. 24 saat ara ile iki kez veya 6 mg deksametazon i.m. 12 saat ara ile dört kez uygulanmalıdır. Tedavi başlangıcından 24 saat sonra yararlı etkiler ortaya çıkar ve en az 7–14 gün devam eder.
*Tedavi başlangıcından itibaren ilk 24 saat içerisinde dahi neonatal mortalite, RDS ve İVK anlamlı olarak azaldığından, doğumun hemen gerçekleşmeyeceği durumlarda antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.
*30–32. hafta öncesinde preterm prematür membran rupturu durumunda klinik koryoamniyonit yok ise bu erken haftalarda İVK riski yüksek olduğundan antenatal kortikosteroid önerilmektedir.
*Komplikasyonlu gebelerde 34. haftadan önce doğum olasılığı varsa annede yan etkiler yaratmayacaksa ve doğum hemen gerçekleşmeyecek ise kortikosteroidler önerilmektedir.

Günümüzde erken membran rupturu, preklampsi ve çoğul gebelik olgularında da antenatal steroid uygulaması önerilmektedir. Maternal ve fetal glukokortikoid konsantrasyonları gebelik ilerledikçe artmaktadır. Fetal akciğerde bulunan glukokortikoid reseptörleri de gebelik boyunca artmaktadır (128). Glukokortikoid reseptörlerini (GR) kodlayan gen, Hollenberg ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu reseptörün alfa ve beta izoformları vardır (129). Beta izoformu hücre çekirdeğinde bulunmaktadır. Bu reseptör, fetüs ve erişkin akciğer dokusunda saptanmıştır (128). Gebeliğin 2. ayında kortizol fetal akciğerdeki reseptörlere yüksek ilgiyle bağlanır. Glukokortikoid reseptörleri özellikle bronş epitelinde ve kanalikülün

terminal kesesinde fazla miktarda görülmektedir. Bu durum fetal akciğer dokusunun glukokortikoid konsantrasyonunun etkisi altında olduğu göstermektedir (130). Ayrıca bu reseptörler hava yolu epitel hücrelerinde, bronşiyal damar çeperinde, alveol duvarında, mast hücresi, eozinofil, T lenfosit, dendritik hücre, monosit, makrofaj gibi enflamatuvar hücrelerde de bulunmaktadır. Bu durum, kortikosteroidlerin dokularda antiinflamatuvar etkilerini açıklamaktadır (130). Antenatal dönemde uygulanan sentetik kortikosteroidler, etkilerini tip 2 pnömositlerin sitoplazmasındaki reseptörler ile kompleks oluşturarak göstermektedir. Oluşan bu kompleks nükleusa ilerleyip protein sentezini uyarmaktadır (131).

Glukokortikoidlerin fetal beyin, kalp, cilt, sindirim sistemi ve böbrek gelişim aşamaları üzerine hücre farklılaşması, enzim indüksiyonu ve protein sentezi aracılıklı hızlandırıcı etkisi mevcuttur (132). Bu durum antenatal kortikosteroid uygulamalarının bütün sistemlerin gelişimini hızlandırarak RDS'nin yanında, İVK, PVL, ROP, NEK ve PDA sıklığını da azaltabileceğini desteklemektedir. Hayvan deneylerinde doğumdan önce verilen ekzojen glukokortikoidlerin, tip 2 pnömositlerin sitozol ve çekirdeğindeki reseptörlere bağlanarak tip 2 pnömositlerin tip 1 pnömositlere farklılaşmasını yavaşlattığı; tip 2 pnömositler ile lamellar inklüzyon cisimciklerini artırarak olgunlaştırdığı ve akciğerde kolin fosfatidil transferaz etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, prenatal glukokortikoid tedavisi alan fetüslerde bronkoalveolar lavaj sıvısı ve akciğer dokusundaki surfaktan miktarı artmaktadır. Yine bu bebeklerde amniyon sıvısındaki L/S oranı yükselirken, akciğer kompliyansı ve deflasyon stabilitesi artmakta ve dolayısı ile yaşam şansı yükselmektedir. *In vitro* çalışmalarda glukokortikoidlerin SP-B ve SP-C proteinleri ile bunların mRNA'larını artırdığı saptanmıştır. *In vivo* araştırmalarda ise antenatal steroid tedavisi sonrasında SP-A proteini ve mRNA'sı ile SP-B mRNA'sının arttığı, SP-C mRNA'sının ise azaldığı belirlenmiştir (133).

Kortikosteroidlerin, antenatal dönemde uzun süreli etki ve yavaş emilimi sağlamak amacı ile intramusküler yoldan uygulanmaları gerekmektedir. Emilimi suda çözünürlüklerine göre sınıflandırılmaktadır. Suda en çok çözünenler deksametazon, betametazon, hidrokortizon ve prednizolondur. Kortikosteroidlerin fetüse etki gösterebilmesi için plasentayı geçmesi gerekmektedir. Transplasental

geçişte tip 1 ve 2 plasental 11 β -hidroksisteroit dehidrogenaz (11 β -HSD) enzim aktivitelerinin rolü olabileceği belirtilmektedir (134).

Antenatal kortikosteroit uygulamalarında stereoizomer olan betametazon (C16 β pozisyonunda) ve deksametazon (C16 α pozisyonunda) kullanılmaktadır (135). Yapılan çalışmalarda iki molekülün RDS'yi önlemedeki etkinlikleri benzer bulunmuştur (136).

Betametazon molekülünün glukokortikoit reseptörlerine bağlanma eğiliminin fazla olması ve uzun plazma yarılanma süresine sahip olması, etkisinin deksametazon molekülüne göre daha belirgin olmasını açıklamaktadır (137). Betametazonun pulmoner surfaktan üretimini arttırıcı etkiye sahip olduğunu gösteren gebe tavşan modelinde; molekülün verilmesiyle fetal akciğerlerdeki elastin miktarında artma olduğu ve hava boşluğunda protein sızıntısında azalma olduğu gösterilmiştir (138). Bir diğer çalışmada betametazonun tavşan ve kuzularda yapısal akciğer gelişimini uyarıp, surfaktan üreten hücreleri, hava yolu epiteli ve pulmoner mezenşimal fibroblastların etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir.

Yine, betametazon ve deksametazonun aynı dozda fareye uygulandığı bir çalışmada betametazon uygulananlarda bellek işlevlerinde artış, deksametazon uygulananlarda ise azalma olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, fetal beyin dokusu gelişimindeki nöroprotektif etkisinden dolayı, antenatal kortikosteroit uygulamalarında betametazon tercih edilmektedir (139). İnsanlarda betametazonun maternal dolaşımdaki kabul edilen yarı ömrünün yaklaşık olarak 6 saat olduğu, fetal dolaşımdaki yarı ömrünün ise 12 saat civarında olduğu belirtilmektedir (140).

Glukokortikoitlerin hipertansiyon, diyabet, çoğul gebelik, fetal büyüme kısıtlılığı ve fetal hidrops ile komplike gebeliklerde kullanımındaki etkinliği konusundaki bilgiler yetersizdir. Fakat, bu gebeliklerde de uygulanabileceği belirtilmiştir (103). Bu konudaki en son Cochrane derlemesinde 21 randomize çalışma (yaklaşık 4000 kadın ve yenidoğan) değerlendirilmiştir. Antenatal kortikosteroitler ile tedavinin maternal mortaliteye herhangi bir etkisinin olmadığı, yaşamın ilk 48 saatinde neonatal mortalite, RDS, İVK, NEK gelişim sıklığını azalttığı, respiratuvar destek ve sistemik enfeksiyon risklerini arttırmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sonuçlar, prematür membran rupturu ve hipertansif

bozukluğu olan gebelerde kortikosteroidlerin etkili olduğunu göstermektedir (141). Koryoamniyonit, tüberküloz ve porfiri varlığında antenatal kortikosteroid uygulanması kontrendikedir. Prematür doğum sonrası plasentaları incelenen 1200 prematür bebeğin yer aldığı bir çalışmada koryoamniyonit varlığında bile neonatal sepsis sıklığını artırmadan RDS, İVK ve PVL sıklığını dolayısıyla mortaliteyi belirgin biçimde azaltarak kortikosteroidlerin güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (142). Mevcut bulgular, antenatal glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin en fazla tedaviden sonraki 24 saat ile 7 gün aralığındaki dönemde olduğunu, ayrıca 7 günden sonra da devam ettiğini desteklenmektedir (143). Glukokortikoidlerin akciğer gelişimi üzerine olan fizyolojik etkileri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Glukokortikoidlerin Akciğer Gelişimindeki Fizyolojik Etkileri

<ul style="list-style-type: none"> • Doku ve alveolar surfaktan yapımı artması • Kompliyans ve akciğer hacmi artması • Vasküler geçirgenlikte azalma • Parankimal yapıda matürasyon • Akciğer sıvısının hızlı klirensi • Surfaktan tedavisine iyi yanıt • Solunum fonksiyonlarının ve yaşam süresinin iyileştirilmesi
--

Glukokortikoid tedavisi ile akciğer epitel hücrelerinde matürasyon sağlanılıp, bu hücrelerin tip 2 hücrelerine farklılaşması uyarılmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada CRH yokluğunda hücre bölünmesinin devam ettiği, fakat tip 2 hücrelerinin matürasyonunda duraklama olduğu görülmüştür (144). Kortikosteroidler, ayrıca surfaktandan bağımsız olarak akciğer hacmi ve kompliyansı da artırmaktadır. Bu sayede, doğumdan sonraki surfaktan tedavisine verilen yanıt da artabilmektedir (145). Bununla birlikte, çeşitli hayvan deneylerinde steroidlerin alveol duvar kalınlığı ve intertisyel doku miktarını azalttığı ve bu şekilde doğum sonrası etkili gaz değişiminin sağlandığı gösterilmiştir (146). Birçok hayvan türünde glukokortikoidlerin superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi

antioksidan enzim aktivitesinde erken artışa neden olarak akciğerleri oksidatif strese karşı koruduğu saptanmıştır (147). Ayrıca, antenatal kortikosteroidler immatür akciğerlerin doğum sonrası verilen eksojen surfaktana cevabını artırmaktadır (148). Maternal kortikosteroid tedavisi sonrası ACTH üretiminin inhibisyonu ile hem maternal hem de fetal ACTH ve bazal kortizol seviyeleri baskılanmakta ve bunlar ancak 7 gün içinde tekrar normal seviyelerine ulaşmaktadır (149). Antenatal kortikosteroid tedavisi alan yenidoğanlarda bazal kortizol ve katekolamin düzeylerinde düşüş olabilmesine rağmen tek kür antenatal kortikosteroid uygulamasının sürrenal yetmezliğe neden olduğunu gösteren veri de bulunmamaktadır (150).

Antenatal steroid uygulanmış yenidoğan bebeklerde ilk 24 saatte ortalama kan basınçlarının yüksek seyrettiği; buna bağlı olarak bu bebeklerde daha az hacim genişletici ilaç kullanıma ihtiyaç duyulduğu, dolayısıyla bu bebeklerin İVK'dan korunduğu gösterilmiştir (151). Bir Cochrane derlemesinde, maternal kortikosteroid tedavisinin gebeliğin 26 ile 35. haftaları arasında yararları olduğunu düşündürecek bulgular olduğu vurgulanmaktadır. Bu veriler, RDS'nin 26. hafta üzerindeki tüm gebelik haftalarında azaldığını göstermektedir. Ayrıca, 26–30. gebelik haftaları arası dönemde uygulanan kortikosteroid tedavisi sonrasında İVK ve neonatal ölümlerde önemli bir düşüş saptanmıştır (141). Yapılan diğer çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (152).

Antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanmış ve doğum ağırlıkları 1500 g altında olan çocukların 14 yaşında değerlendirildiği bir çalışmada, kan basınçlarının hipertansif sınırdan olmasa da steroid tedavisi almamış kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (153). Antenatal kortikosteroidler ayrıca yenidoğan bebeklerde PDA'nın kapanmasını sağlamaktadır (154). Otuzdördüncü gebelik haftasından sonra kortikosteroidlerin akciğer gelişimi için kullanımı ile RDS, İVK ve neonatal ölümlerde azalma tüm çalışmalarda gösterilememiştir. Geç preterm grubunda tek bir RDS vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken kadınların sayısı çok daha yüksek olacaktır. Bununla beraber antenatal kortikosteroidlerin 37. gebelik haftasından sonra kullanıldığı bir çalışmada elektif sezaryen ile doğurtulan yenidoğanlarda RDS ve yenidoğan geçici takipnesinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (155).

Antenatal kortikosteroid uygulaması fetal solunum ve hareketler ile bazal kalp hızı varyabilitesini azaltarak fetal biyofizik parametrelerini olumsuz etkileyebilir. Bu bulguların 4 ila 7 gün sürebileceği ve geçici olduğu belirtilmektedir (137). Antenatal betametazon tedavisinden sonra daha belirgin olmak üzere, uygulamanın 24–48 saat sonrasında biyofizik skor ve fetal kalp hızı değerlendirmesinde değişiklikler saptanabilmektedir (156). Bu durumun oluşabileceğini bilmek, fetal değerlendirmede yanlış sonuçlara varılmasını önleyecektir. Bazı hayvan deneylerinde deksametazona göre betametazonun fetal akciğer gelişimini daha fazla uyardığı ve orta dönemde nörogelişimi fazla etkilemediği sonuçlarına varılmıştır (157). Ancak insan çalışmalarında antenatal kortikosteroid uygulanmış çocuklarda zekâ seviyeleri ve adaptif davranışların farklı olmadığı hatta serebral palsi sıklığının azalabileceği ortaya konmuştur (158). Tek kür betametazon uygulaması sonrası pubertal, cinsel, reproduktif ve nöropsikiyatrik değerlendirmeleri içeren 20 yıllık uzun dönem sonuçlarında da bozulma gösterilememiştir (159). Bu nedenle çoğu klinisyen deksametazon yerine betametazon uygulamayı tercih etmektedir.

Antenatal kortikosteroidlerin fetal akciğer üzerine RDS'yi önleyici etkisinin uygulamadan kaç gün sonra azaldığı ortaya konmuş değildir (131). Bu nedenle preterm doğum riski taşıyan gebelerde kortikosteroid dozlarının haftada bir tekrarlanması yoluna gidilmiştir. Tek kür kortikosteroid uygulamasının kısa, orta ve uzun dönemde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmesi, tek kür tedavinin çoğul gebeliklerde yetersiz kalması ve çoklu kür steroid kullanımı ile surfaktan sentez enziminin tekrar tekrar artırılmasının mümkün olması, çoklu kür uygulamasının hızla yaygınlaşmasına neden olmuştur (160). Ancak, yapılan hayvan çalışmalarında tekrarlayan dozlarda doğum ağırlığının ve baş ölçümlerinin küçüldüğü gösterilmiştir (161). Yine hayvan deneylerinde tekrarlanan dozlarda glukokortikoidlerin sinir hücrelerinin gelişimini ve miyelinizasyonunu engellediği ve mitotik aktiviteyi düşürerek oluşan nöron sayısını düşürdüğü bildirilmiştir (162). Bu uygulamalarla ilgili olarak NIH önerileri şu şekildedir: Antenatal kortikosteroid tedavisinde doz tekrarı, etkinlik ve güvenlik konusunda randomize klinik çalışmalara dayanan bilimsel verilerin yeterli olmaması nedeniyle rutin uygulamada önerilmemektedir. Şimdilik kullanım alanı randomize kontrollü çalışmalar kapsamındaki olgular ile sınırlıdır (163). Çoklu kür betametazon tedavisinin mortalite ve morbitide ilişkisini

araştıran çalışmalarda, bu yaklaşımın tek kür uygulamasına göre daha etkin olmayabileceği de belirtilmektedir (164).

Deksametazon, betametazona nazaran oral kullanım sonrasında daha etkin emilimi olan bir ilaçtır. İntramusküler ve oral deksametazon biyoyararlanımını karşılaştıran randomize bir çalışma, yenidoğanlarda neonatal sepsis ve intraventriküler kanama sıklığının oral deksametazon kullanımı ile anlamlı oranda daha fazla bulunması nedeni ile durdurulmuştur (165). Çok sayıda hayvan çalışması yapılmış olsa da insanlarda farklı uygulama yolları ve dozajları hakkında mevcut yeterli veri bulunmamaktadır. Kordosentez ile verilen fetal intravasküler hidrokortizonun akciğer matürasyonunda etkisiz olduğu bulunmuştur (166). Yapılan diğer bir çalışmada ise intraamniyotik betametazon uygulamasının doz bağımlı fetal mortalite ve morbidite artışına neden olabileceği belirtilmiştir (167). Yine de intraamniyotik kortikosteroid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu arttırabileceği belirtilmiştir (168).

Kortikosteroidlerin anne yerine intramusküler olarak doğrudan fetüse verilmesi hakkında bazı çalışmalar yayınlanmış ve bu uygulamanın akciğer matürasyonuna olumlu etkileri olduğu belirtilmekle beraber kesin sonuçlara ulaşılamamıştır (169). Koyunlarda ve diğer hayvan modellerinde maternal kortikosteroid tedavilerinin tutarlı bir şekilde fetal büyüme kısıtlılığına yol açtığı gösterilmiştir (170). Bununla birlikte maternal uygulamalara nazaran fetal uygulamalar sonucu daha yüksek fetal plazma kortikosteroid seviyeleri elde edilmiş, ancak fetal tedavi uygulanan hayvanlarda daha az büyüme kısıtlılığına ve matürasyonunda artışa neden olduğu belirtilmiştir (171, 167).

2.4. Fetal Keçi Solunum Sistemi ve Aktivasyonu

Keçilerde solunum divertikulumu gebeliğin 17. gününde, akciğer tomurcuğu 19. günde, çift loblanma 20. günde görülmektedir. Laringotrakeal tüp gebelin 21. gününde belirlemekte ve sonraki 10 günde larinks gelişmektedir. Primer bronşlar 22. günde, sekonder bronşlar ise 25. günde mezodermle çevrilmiş olarak görülebilir. Embriyo bu sürede 4 mm'den 12 mm uzunluğuna ulaşmaktadır. Keçilerde gebeliğin 110. gününden sonra surfaktan üretimi başlamaktadır. Son yıllarda deneysel gözlemlerde keçi fetüslerinde az miktarda solunum aktivitesi mevcut olduğu

gösterilmiştir. Keçide ilk gözlemler *in utero* 40. günde solunum aktivitesine işaret etmektedir; fakat bu solunum göğüs boşluğu hacminde ancak küçük bir değişiklik yaratmaktadır. (172). Akciğer gelişim evreleri insan ve keçide karşılaştırmalı olarak Tablo 18’de gösterilmiştir (173).

Tablo 17. Akciğer Gelişim Evrelerinin Süre Aralıkları

Gelişim Evreleri	İnsan (gün)	Koyun ve Keçi (gün)
Embriyonik	26-42.	40. güne kadar
Psöydo-glanduler	42-102.	40-90.
Kanaliküler	102-196.	95-120.
Terminal Sak	196-252.	120-140.
Alveolar	252-281.	140’dan sonra

2.4.1. Kıl Keçilerinin Yapısal Özellikleri

Çalışmamızda kullanılan kıl keçilerinin süt veriminin oldukça düşük seviyelerde (60–100 kg) bulunduğu, bu keçilerin daha ziyade et üretimi için yetiştirildikleri bildirilmektedir (174, 175). Kıl keçilerinde vücut rengi beyazdan siyaha kadar değişebilmekle birlikte en çok rastlanan renk siyahtır. Kıl keçilerinin ikizlik oranı oldukça düşüktür. Yılda 100 keçiden 105–108 oğlak alınabilmektedir. Kıl örtüsünü oluşturan üst kıllar çok kaba, alt kıllar ise çok incedir. Genellikle boynuzlu olmakla birlikte boynuzsuzlarına da rastlanmaktadır. Güçlü bir vücut yapısına sahip olan kıl keçilerinin yürüme ve tırmanma yetenekleri çok iyidir (Şekil 4). Bu nedenle, yetersiz mera koşulları ve sarp arazilerde besin maddeleri ihtiyaçlarını kolaylıkla karşılayabilmektedirler. Canlı ağırlık ergin keçilerle 45, tekelerde 55 kg dolayındadır. Türkiye’de toplam keçi sayısı yaklaşık 6.3 milyon baştır ve ülke keçiciliğinin yaklaşık %96’sını kıl keçi popülasyonu oluşturmaktadır. Isparta yöresi, yaklaşık 200 bin baş keçi varlığı ile bölgenin keçi yetiştiriciliği yapan önemli bir ilidir (176).



Şekil 4. Kıl Keçisi

2.5. Solunum Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi

Solunum iki süreçten oluşmaktadır: Aktif (inspirasyon) ve pasif süreç (ekspiryum). İnspiryumda diyafram aşağı inmekte ve akciğerlerin hacmi artmakta ve bu şekilde akciğer içi basınç azalır, dolayısıyla hava akciğer içine girmektedir. Gazlar yüksek basınçlı bölgeden düşük basınçlı bölgeye geçer. Ekspiryumda ise diyafram ve inspirasyon kasları gevşemektedir. Ekspiryumda akciğerlerde ve göğüs kafesindeki hacim azalır basınç artmakta ve hava dışarı çıkmaktadır (177). Solunum sistemindeki bütün basınçlar vücut çevresindeki hava basıncı olan (deniz seviyesinde 760 mmHg) atmosferik basınca göre değerlendirilmektedir ($1 \text{ atm} = 760 \text{ mmHg}$ ve $1 \text{ mmHg} = 1.36 \text{ cmH}_2\text{O}$).

Ventilasyon ise atmosfer ve alveoller arasındaki hava değişimi olarak tanımlanmaktadır. Alveol yüzeyine yansıyan basınç değeri P_{alv} şeklinde ifade edilmektedir. Glottis açık iken akciğerlerden içeri ve dışarı hava akımının olmadığı durumlarda tüm solunum yollarında basınç $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ değerindedir. Bu basınç inspirasyonda yaklaşık $-1 \text{ cmH}_2\text{O}$, ekspirasyonda ise $+1 \text{ cmH}_2\text{O}$ olmaktadır. Ventilasyon, gaz akımının oluşması ile gerçekleşmektedir (178).

Kompliyans ise (C) akciğerlerdeki hacim değişimi ile bu hacmi sağlamak için gerekli basınç değişimi arasındaki ilişkiyi tanımlayan genel bir terimdir ve aşağıdaki formül ile gösterilmektedir:

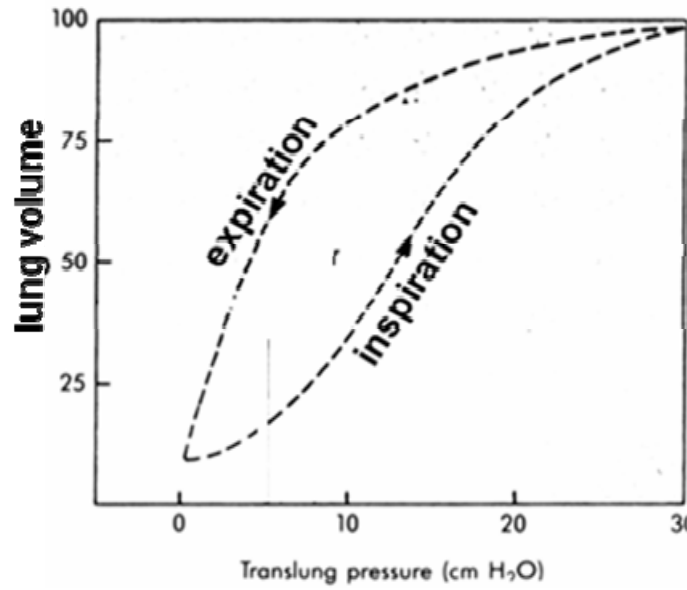
$$C_L = \Delta V / \Delta P$$

$$\Delta V = \text{hacim değişimi} \quad \Delta P = \Delta (P_{\text{alv}} - P_{\text{ip}})$$

Kompliyans yüksek olduğunda akciğerler ve toraks, belli bir basınca karşılık daha kolay genişlemektedir. Kompliyans düşük ise akciğerler ve toraks, belli bir basınca karşılık daha zor genişlemektedir (180). Pulmoner fizyolojide akciğerin insuflasyonuna, yani basınç değişiklikleri karşısında genişlemesine engel olan elastik güçleri tanımlamak ve ölçmek için, kompliyans değerleri kullanılmaktadır. Akciğerlerin normal kompliyansı, akciğer dokusu ve onu çevreleyen toraks dokularının kompliyanslarının toplamıdır. Spontan solunum sırasında total kompliyans yaklaşık 0.1 L/cmH₂O'dur. Akciğerlerin kompliyansını belirleyen iki temel faktör bulunmaktadır. Bunlar aşağıda verilmiştir:

1. Akciğer dokusunun elastik kuvvetleri: Akciğer parenkimindeki elastin ve kollajen lifler yardımı ile sağlanır. Kollajen, akciğerleri aşırı genişlemekten korumaktadır. Elastin ise bağ dokuların gerilebilirliğini sağlamaktadır.
2. Alveol içi hava-su ara yüzeyindeki yüzey gerilimi (180)

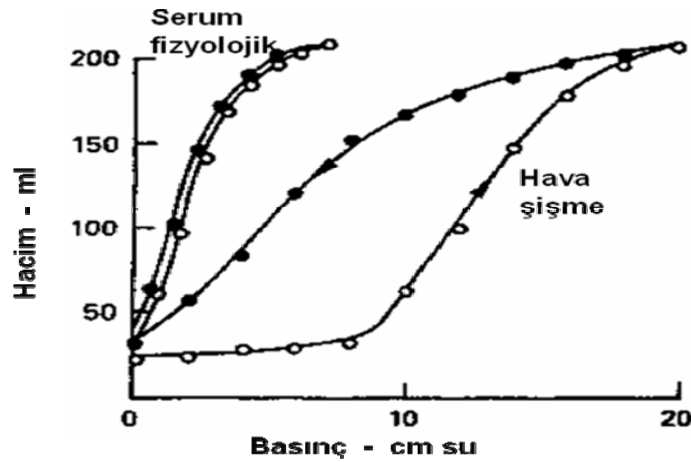
Histerezis, ise esnek bir sistemin deforme edilmesi ve kuvvet ortadan kaldırıldıktan sonra denge durumuna dönmesi sırasında izlenen davranışların birbirinden farklı göstermesi olarak tanımlanmaktadır (181). Akciğerin basınç hacim (P-V) eğrisi akciğerlerin elastik özelliğini yansıtmaktadır (Şekil 5). Kompliyans, statik bir esneklik ölçüsüdür. Kompliyans herhangi bir yapının basınç karşısında genişleyebilme bir diğer anlamda distansiyon haline geçebilme yeteneğini tanımlamaktadır. Örneğin kolaylıkla şişebilen bir balon çok kompliyanttır. Genişlemeye dirençli maddeler ise non-kompliyant kabul edilmektedir. Elastans (e) ise kompliyansın zıttıdır. Bu durum $C = 1/e$ veya $e = 1/C$ olarak formüle edilebilir. Yani, elastans bir yapının gerildikten sonra orijinal şekline dönme eğilimidir. Örneğin golf topu, tenis topundan daha elastiktir. Çünkü orijinal şeklinde kalma eğilimindedir. Tenis topu ise daha kompliyanttır (182).



Şekil 5. Akciğerin Basınç Volüm Eğrisi

(http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Temel_tip/Fizyoloji' den alınmıştır)

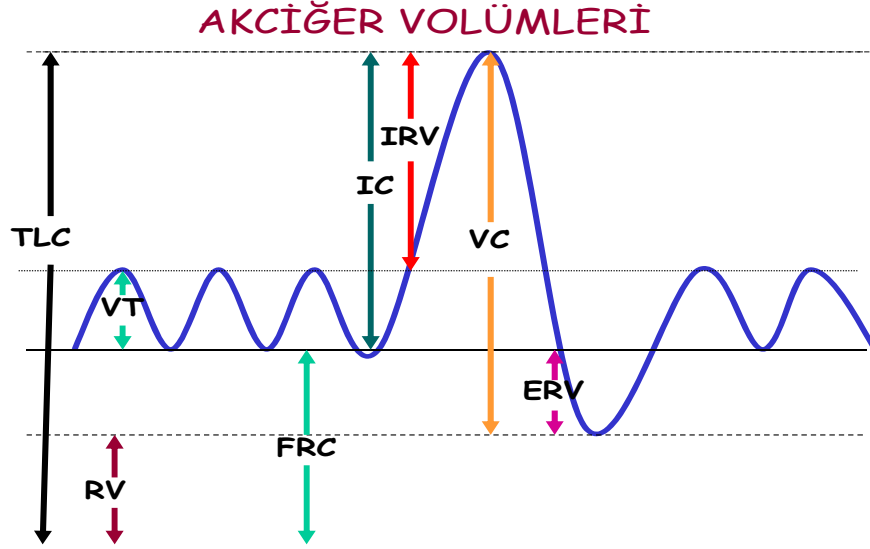
Basınç - hacim eğrisinin dik olması yüksek kompliyansı, yatık olması ise düşük kompliyansı göstermektedir. Dolayısıyla, akciğer kompliyansı yüksek hacimlerde en düşük, rezidüel volüm seviyelerinde en yüksek noktada bulunmaktadır. Akciğer kompliyansı düşük olan insanlar yüzeysel ve hızlı solumaya meyillidir. Akciğerler bedenden çıkarılıp serum fizyolojik ve hava ile doldurulursa serum fizyolojik yüzey gerilimini sıfıra kadar düşürdüğünden, basınç-hacim eğrisi sadece dokunun esnekliğini gösterecektir. Hava kullanılarak elde edilen eğri, dokunun esnekliğini ve yüzey gerilimini ölçer (Şekil 6).



Şekil 6. Akciğer Hava ve Serum Fizyolojik ile Hacim-Basınç Eğrilerinin Grafiği.

(http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Temel_tip/Fizyoloji' den alınmıştır)

Akciğerler ve intratorasik havayollarında bulunan hava hacmi; akciğer parenkimi ve çevreleyen organ ve dokular, yüzey gerilimi, solunum kaslarının oluşturduğu güç, akciğer refleksi, havayollarına ait özellikler tarafından belirlenmektedir. Akciğer hacimlerine ait tanımlar Şekil 7’de gösterilmiştir (182).



Şekil 7. Akciğer Volümleri

- VC: Derin bir inspirasyondan sonra yavaş ve derin solunumla atılan hava volümü.
 IC: Normal expirasyonun bitiminden itibaren maksimum inspirasyonla akciğerlere alınan hava volümü
 VT: Her normal solukla alınan -verilen hava volümü
 IRV: Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınan ek hava volümü
 ERV: Normal expirasyondan sonra derin expirasyonla atılan ek hava volümü
 TLC: Derin inspirasyonun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümü
 RV: Derin expirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümü (RV= FRC-ERV)
 FRC: Normal expirasyonun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümü

(http://www.toraks.org.tr/mse11-ppt-pdf/s_saryal.pdf dinamik ve statik akciğer volümleri'den alınmıştır)

2.6. Kan Gazı Parametreleri

Kan gazı parametreleri üç ana grupta incelenebilir:

- Asit-Baz parametreleri
- Oksijenlenme parametreleri
- Elektrolit Parametreleri

Bu parametreler Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 18. Kan Gazı Parametreleri

<p style="text-align: center;">Asit-Baz parametreleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH • pCO₂: Parsiyel (Kısmi) karbondioksit basıncı. • HCO₃⁻ : Bikarbonat konsantrasyonu • BEb: Base Excess of Blood (Kan baz fazlalığı) • BEecf: Base Excess of Extracellular Fluid (Hücre dışı sıvısı baz fazlalığı)
<p style="text-align: center;">Oksijenlenme parametreleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • pO₂: Kısmi (parsiyel) oksijen basıncı • Hb: Hemoglobin • Htc: Hematokrit
<p style="text-align: center;">Elektrolit Parametreleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na: Sodyum • K: Potasyum • Ca: Kalsiyum • Cl: Klor

pH, bikarbonat ve pCO₂ ile birlikte asit-baz dengesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Arteriyal kanda normal aralığı 7.3 ile 7.5 arasında olup 7.3'ün altı asidoz, 7.5 değerinin üstü ise alkaloz olarak değerlendirilmektedir (183).

pCO₂ kanda gaz halinde çözülmüş olan karbondioksitin kısmi basıncıdır. CO₂ metabolizma süresince üretilerek kan dolaşımına verilmekte ve ekskresyon için böbrek ve akciğerlere taşınmaktadır. Karbondioksit kanda HCO₃⁻, çözülmüş CO₂ ve karbonik asit (H₂CO₃) şekillerinde taşınmaktadır. HCO₃⁻ değerleri asit-baz bozukluklarının renal (metabolik) nedenlerini belirlemede yardımcı olmaktadır. Baz fazlalığı bir deneysel ifade olup 1 litre kanın pH'sını normal pH olan 7.4'e titre etmek için gerekli olan asit ve baz miktarını göstermektedir. Normal değeri -3 ile +3 arasında değişmektedir. pO₂ ise kanda gaz halinde çözülmüş olan oksijenin kısmi basıncıdır (184).

Sodyum hücre dışı boşluğun temel katyonudur. Hücre dışı osmotik basıncın temel belirleyicisidir. Vücut sıvı hacmini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Sodyum, dolayısıyla su hacminin düzenlenmesinde böbrekler temel organlardır. Potasyum hücre içinin temel katyonudur. Nöromusküler dokuda hücre membran potansiyelinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

Potasyumun çoğunluğu vücuttan böbrekle atılmaktadır. Serum potasyum düzeyi çok düşük olduğundan, küçük değişiklikler bile önemli değişikliklere neden olmaktadır.

Kandaki serbest kalsiyum düzeyleri, iyonize kalsiyumun (Ca^{+2}) aktif formuna denk gelmektedir. Hiperkalsemi anormal kalp ritimine neden olmaktadır. İyonize kalsiyum ölçüldüğü zaman pH da beraberinde ölçülmelidir. Kalsiyum bağlayan bölgelere bağlanmak amacı ile hidrojen ve kalsiyum iyonları yarıştığı için, numune pH'sındaki bir değişme doğrudan kalsiyum seviyesini etkileyebilmektedir. Örnek olarak pH değerinde 0.1'lik bir değişim kalsiyumda 0.2 mg/dL'lik bir değişmeye neden olmaktadır (185).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Etik Kurul Onayı ve Maddi Destek

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurul kararına (04.03.2009 tarih ve 01 sayılı karar) uygun olarak tasarlanmış ve uygulanmıştır. Diğer taraftan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden 10,000 TL maddi destek alınmıştır. (Proje no, 1768-TU-08; onay tarihi, 19.11.2008). Çalışma kapsamında hayvanlar üzerinde girişimsel işlemler uygulayanların deney hayvanları kullanım sertifikasının olması şartı aranmıştır.

3.2. Deney Hayvanlarının Seçimi

Çalışmamıza tahmini çiftleşme tarihleri bilinen (+/- 2 gün) 64 adet dişi kıl keçisi ile başlandı (Şekil 8) . Hayvanların yaş aralığı 2-4 yıl ve vücut ağırlıkları 40 ± 5 kg idi. Ortalama tahmini çiftleşme tarihi, dişilerden oluşan sürüye (n=64) teke katımına göre hesaplanmıştı. Teke, sürüde yaklaşık 4 gün bulunduğundan tahmini çiftleşme tarihi ± 2 gün hata aralığına sahipti. Metnin bundan sonraki kısmında, gebelik yaşı bu hata payı (± 2 gün) tekrar belirtilmeden verilecektir.



Şekil 8. Kıl Keçileri

Tanımlanan sürü, Isparta Merkez Senir Köyü'nde lisanslı bir yetiştiricinin ağıllarında bulunmaktaydı. Keçi sürüsüne, 15 gün aralıklar ile tahmini çiftleşme tarihine göre 60, 75 ve 90. günlerde 3 ziyaret gerçekleştirildi. Bu ziyaretlerde, veterinerlik uygulamalarına yönelik bir ultrasonografi cihazı (Echo Camera SSD-500, Aloka, Tokyo, Japonya) kullanılarak usulüne uygun olarak transrektal ve/veya transabdominal pelvik ultrasonografi uygulandı (Şekil 9). Ultrasonografi uygulamaları, standart veterinerlik uygulamaları temel alınarak 2 akademisyen (doğum uzmanı veteriner) ve 1 saha veterinerinin kontrolünde yapıldı (186). Transrektal yol, çoğunlukla erken haftalarda tercih edilirken transabdominal yol daha geç dönemde (60. ve 75. günlerde) kullanıldı. Çoğunlukla, bir keçide her 2 yöntem de uygulanarak gebelik varlığı, fetüs sayısı ve gebelik yaşı değerlendirildi. Gebelik yaşı değerlendirilmesinde baş-popo mesafesi (CRL) ölçümleri kullanıldı. Fetüs nötral pozisyonda iken ardı ardına alınan 3 CRL ölçümünün ortalaması alındı. Kıl keçilerine yönelik gebelik yaşına özgü CRL ölçüm standartları bulunmadığından, ölçümler gebelik yaşı olarak değil sadece uzunluk (mm) olarak kaydedildi.



Şekil 9. Ultrasonografi İşlemi ve İşlemi Uygulayan Çalışma Grubu

Ziyaretler sırasındaki veriler kaydedilerek, sonraki ziyarette gebe olmadığı veya çoğul gebelik varlığı teyit edilen keçiler çalışma dışında bırakıldı. Ziyaretler arasında düşük yapan (yavru atımı) gebe hayvanlar da yetiştiriciden öğrenilerek çalışmadan çıkartıldı. Bu şekilde 3 ziyaret neticesinde, 80. günde canlı tekil gebeliği devam eden ve aralarında CRL ölçüm uyumsuzluğu bulunmayan 18 gebe hayvan belirlendi. Bu keçilerin sağ kulağına, ek bir küpe takılarak 1'den 18'e kadar rastgele

numaralandırma işlemi yapıldı. Çalışmaya alınacak bu hayvanlar (n=18) lisanslı yetiştiricinin ağullarında veteriner kontrolü altında standart koşullarda tutulmaya devam edildi. Yetiştiricinin yönergelerine göre yem ve su ihtiyaçları karşılandı. Bu aşamada serbest otlamaya kısmen izin verildi.

3.3. Deney Hayvanlarının Çalışma Yerine Nakli ve Randomizasyon

Gebeliğin 110. gününde, deney hayvanı olarak belirlenen 18 gebe kıl keçisi, yetiştiricinin ağullarından deneylerin yapılacağı merkeze (Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Koyun-Keçi Deneme Ağılı, Doğu Yerleşkesi, Isparta) nakledildi. Nakil, veteriner hekim eşliğinde üstü tenteli kamyonet kullanılarak yapıldı. Hayvanlar, deney merkezinde kendilerine ayrılan uygun genişlikte özel çitli alanda, kapalı çatı ve yan havalandırmalı ağıl içine yerleştirildi. Deney hayvanlarının bakımları, ağıl sorumlusu (Yrd. Doç. Dr. Duygu İnce, Ziraat Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı) gözetiminde 1 veteriner ve 1 bakıcı (sözleşmeli üniversite personeli) tarafından yürütüldü. Bu aşamada (gebeliğin 110. günü), kulaklık numaralarına göre rastgele randomizasyon işlemi uygulanarak 4 adet deney grubu oluşturuldu ve kaydedildi:

Grup 1: Kontrol grubu (n=4)

Grup 2: Doğrudan fetal steroid (n=5)

Grup 3: Standart tedavi (maternal steroid; n=4)

Grup 4: İntraamniyotik steroid (n=5)

Randomizasyon sonrasında hayvan materyaline kuru fiğ otundan (günde 1 balya) oluşan yem verildi. Suyu serbest ulaşım sağlandı. Serbest otlamaya, bu aşamadan sonra standardizasyonu sağlamak amacı ile izin verilmedi. Tanımlanan şartlar altında, hayvanlar gebeliğin 118. gününe kadar tutuldu.

3.4. Tedavi Uygulamaları

Gebeliğin 118. gününde, oluşturulan gruplara planlanan tedaviler uygulandı. Keçilerde term gebelik süresi ortalama 150 gün olduğundan, uygulamaların yapıldığı gün insan gebeliğinde son adet tarihinden sonra 120. güne (31 hafta 3 günlük

gebelik) denk gelmekte idi. Deney gruplarına uygulanan tedaviler Tablo 20'de özetlenmiştir. Bunlara ait ayrıntılara ise aşağıda (Bölüm 3.5) değinilecektir.

Tablo 19. Deney Düzenindeki Tedavi Gruplarının Özeti

Grup	Adı	N	Açıklama
1	Kontrol	4	Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez uygulanarak 5 mL amniyon sıvısı elde edildi. Sonrasında, aynı enjektör kullanılarak amniyon içine 2 mL steril serum fizyolojik çözeltisi verildi.
2	Doğrudan fetal steroid	5	Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez uygulanarak 5 mL amniyon sıvısı elde edildi. Sonrasında, aynı iğne ilerletilerek fetüsün kalça bölgesine doğrudan 6mg betametazon enjekte edildi.
3	Maternal steroid	4	Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez uygulanarak 5 mL amniyon sıvısı elde edildi. Sonrasında, 24 saat aralık ile 2 doz halinde toplam 24 mg (2 x 12 mg) betametazon anne keçiye i.m. olarak verildi.
4	İntraamniyotik	5	Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez uygulanarak 5 mL amniyon sıvısı elde edildi. Sonrasında, aynı iğne kullanılarak amniyon sıvısı içine 12 mg (2 mL) betametazon verildi.

3.5. Girişimsel İşlemlerin Ayrıntıları

İşlemler öncesinde gebe keçilerin batın cildindeki kıllar usulüne uygun olarak tıraş edildi. Ultrasonografik görüntüleme esnasında çoğunlukla supin pozisyon tercih edildi. İşlemler, mümkün olan en kısa süre içinde tamamlanmaya çalışıldı (Şekil 10).



Şekil 10. Keçilerin Tıraşlama Sonrası Amniyosentez İçin Supin Pozisyonuna Alınması

Tıraş edilmiş abdomen cildi öncelikle %70 etanol çözeltisi ile silindi ve 3.5 MHz sektör transabdominal transdüser (Echo Camera SSD-500, Aloka, Tokyo, Japonya) ve ultrasonografi jeli kullanılarak fetal ultrasonografi yapıldı (Şekil 11). Fetal situs ve önde gelen kısım belirlenip kalp atımı teyit edildikten sonra fetüsün çene ve gövdesi arasında bulunan amniyon cebinin saptanmasına çalışıldı. Doğrudan fetal uygulama yapılacak hayvanların dışındaki olguların çoğunda amniyon sıvısının elde edilmesi ve amniyon içine uygulama için tanımlanan bu “ön boyun cebi” tercih edildi. “Ön boyun cebinin” saptanmasında zorlanılan durumlarda batında ek bölgeler tıraş edilerek alternatif ultrasonografik görüntüleme pencereleri oluşturuldu. Bu sayede 1, 2 ve 3. gruptaki tüm gebe hayvanlarda çene ile üst gövde arasında bulunan alandan amniyon sıvısı örneklenmesi ve yine bu cebe betametazon enjeksiyonu (Grup 4 için) mümkün oldu.



Şekil 11. Amniyosentez Öncesi Ultrasonografik Görüntüleme

Amniyosentez öncesinde cilt %10'luk polivinilpirolidon-iyot solüsyonu (Batticon Antiseptik Solüsyon®, Adeka, Türkiye) emdirilmiş spanç kullanılarak 3 kez dairesel hareketler ile temizlendi. Bir dakikalık bekleme takiben 21 Gauge kalınlığında ve 15 cm uzunluğunda amniyosentez iğnesi (Wallace Amniocentesis Needle, ürün kodu 15021, Smiths Medical International Ltd, Ashford, İngiltere) kullanılarak steril şartlar ve ultrasonografik görüntüleme altında maternal abdomen ve uterus tam kat geçilerek amniyon sıvısına ulaşıldı ve yaklaşık 5 mL amniyon mayii örneklendi (Şekil 12). Elde edilen materyalin rengi ve viskozitesi kontrol edilmek sureti ile allantois sıvısı alınmadığı doğrulandı (187) (Tablo 21).



Şekil 12. Ultrasonografi Eşliğinde Amniyosentez İşlemi

Tablo 20. Üçüncü Trimesterde Allantois ve Amniyon Sıvısı Ayrımı

Allantois Sıvısı	Amniyon Sıvısı
Koryon ile amniyon arasında	Fetüse çevreleyen alanda
İdrar benzeri görünüm	Su benzeri görünüm
Koyu sarı (kehribar) renkli	Genelde renksiz
Akışkan sıvı	Visköz yapışkan sıvı
Yüksek özgül ağırlık	Düşük özgül ağırlık
Total bilirubin, sorbitol dehidrogenaz, gamma glutamiltransferaz, kreatinin, fosfor, total protein ve globülin değerleri daha yüksek	Sodyum, klor ve alkalin fosfataz değerleri daha yüksek

Kontrol grubunda (Grup 1) amniyon sıvısı elde edilmesinden hemen sonra iğnenin amniyon içindeki konumu korunarak 2 mL steril serum fizyolojik çözeltisi amniyon içine verildi. İntraamniyotik steroid grubunda (Grup 4) ise amniyon sıvısı elde edilmesi sonrasında iğnenin konumu korunarak 12 mg betametazon (2 ampül

Celestone chronodose®, toplam 2 mL hacim) fetüsün çene kısmının altındaki amniyon cebine verildi.

Doğrudan fetal uygulama planlanan (Grup 2) hayvanlarda, amniyon sıvısı yukarıda tanımlanan şekilde ancak fetal uyluk çevresinden elde edildi. Amniyosentez iğnesi (21 Gauge, 15 cm) kullanılarak amniyon mayii elde edildikten sonra aynı iğne ultrasonografi eşliğinde fetüse doğru yönlendirildi. Fetal uyluk bölgesi hedeflenerek tek ve hızlı bir hamlede iğne fetüse girildi. Gerçek zamanlı ultrasonografik görüntüleme ile fetal uyluk bölgesindeki iğne teyit edildi. Hatalı intravasküler veya intraamniyotik enjeksiyonu önlemek amacı ile 2 mL'lik boş bir enjektöre negatif basınç uygulanarak “gelen olmadığı” doğrulandı. Sonrasında, vakit kaybetmeksizin 6 mg betametazone (1 ampül Celestone chronodose®, 1 mL hacim) fetüse doğrudan enjekte edildi.

Standart maternal uygulama grubundaki hayvanlardan, yukarıda tarif edilen teknik ile 5 mL amniyon sıvısı elde edildikten sonra annenin semitendinöz–semimembranöz kas aralığına 12 mg (2 ampül) betametazon zerk edildi. Yirmi dört saat sonrasında (119. gün) benzer şekilde 12 mg i.m. betametazon uygulandı. Sonuçta, anne keçiye 24 saat içinde 24 mg betametazon i.m yoldan verilmiş oldu. Fetal uygulamalar sırasında profilaktik antibiyotik, fetal paralitik veya tokolitik ilaç kullanılmadı. Hayvanlar tedaviden sonra bekletilmeden yaşam alanlarına geri döndürüldü. Alınan amniyon sıvısı örnekleri numaralandırılarak jelsiz düz tüplere konuldu. Materyaller, Lesitin / Sfingomiyelin (L/S) oranı çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi.

3.6. Preterm Doğumun Gerçekleştirilmesi

Gebeliğin 120. gününde (insan gebeliğinde 224 gün veya 32 hafta 0 güne denk), amniyosentez işleminden 48 saat sonra laparotomik histerotomi (sezaryen) ile preterm doğum yapıldı. Preoperatif hazırlık, cerrahi girişimler ve postoperatif takip Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Koyun-Keçi Deneme Ağılı'nda uygun ameliyat koşulları sağlanarak steril şartlar altında yapıldı (Şekil 13).



Şekil 13. Sezaryen İşlemi

Ameliyattan 12 saat önce hayvanların oral alımı kesildi. Ameliyat öncesinde ayrı bir bölgede anne keçilerin karın bölgeleri usulüne uygun olarak tıraş edildi. Ameliyattan 30 dakika önce sedasyon amaçlı ksilazin (0.25 mg/kg tahmini vücut ağırlığı; Rompun®, Bayer, Almanya) i.m olarak uygulandı. Sonrasında, lokal infiltrasyon anestezisi oluşturmak için üst epidural aralığa 2.5 mL lidokain hidroklorür ve epinefrin (50 mg lidokain HCl ve 0.03125 mg epinefrin HCl; Jetokain ampul®, Adeka, İstanbul, Türkiye) 16 Gauge kalınlığında ve 6 cm uzunluğunda spinal iğne kullanılarak enjekte edildi. Keçiler ameliyat masasına sağ lateral pozisyonda tespit edildi.

Cilt %10'luk polivinilpirolidon-iyot solüsyonu (Batticon Antiseptik Solüsyon®, Adeka, Türkiye) ile temizlenip sonrasında sol fossa paralumbalis bölgesinde 10 cm uzunluğunda cilt ve ardından fasya insizyonu oluşturularak uterusu ulaşıldı. Uterus dorsal kurvaturasında bifürkasyondan insize edildi. Amniyon kesesi açılmadan önce L/S oranı bakılmak üzere steril enjektöre 5 mL amniyon sıvısı alındı (Şekil 14).



Şekil 14. Sezaryen İşlemi Esnasındaki Amniyon Örneklemesi

Alınan örnekler, uygun şekilde kodlandı. Sonrasında amniyotomi uygulanarak öncelikle fetusün başı (gerekirse internal versiyon ile) yakalanarak doğurtuldu. Aşağıda (Bölüm 3.7) ayrıntılı olarak değinileceği üzere kordon

klemplenmeden ve alt vücut kısmı doğurtulmadan önce yenidoğan yavru entübe edildi (Şekil 15).



Şekil 15. Yenidoğanın Entübasyonu

Yenidoğanın entübasyonunu takiben fetüsün diğer kısımları da doğurtuldu; umbilikal kordon usulüne uygun olarak klemplendi; plasenta ve ekleri çıkartıldı. Uterus, 1 numaralı krome katgüt ile kontinü kapatıldı. Abdominal kas katmanları ve fasya 1 numaralı krome katgüt ile kilitli kontinü, cilt ise 1 numaralı ipek kullanılarak separe U sütürler ile kapatıldı. Antibiyoprolaksi amacı ile intraoperatif olarak tek

doz 200 mg prokain penisilin ve 250 mg dihidrostreptomisin sülfat (Dipenisol® enjeksiyonluk çözelti 1 mL, Bayer, İstanbul) i.m. yoldan uygulandı. Hayvanların yaşam alanlarına dönmeleri sağlandı. Postoperatif dönemde, 5 gün boyunca günlük insizyon pansumanı ve veteriner kontrolü yapıldı. Veteriner hekimin zorunlu görmesi durumunda bazı keçilere ek antibiyotik tedavisi uygulandı.

3.7. Yenidoğan Keçinin Değerlendirilmesi ve Müdahaleler

Sezaryen sırasında baş doğurtulur doğurtulmaz, kordon klemlenmeden ve ilk nefes öncesinde yenidoğan yavrular 4.5 mm'lik endotrakeal tüp kullanılarak entübe edildi (Şekil 15) Bu esnada, hassas vakum kullanılarak (Tobi Uno Suction Aspirator 0.70 Bar, İtalya) alveolar sekresyonlar aspire edildi. Entübasyonun başarılı olarak tamamlanmasını takiben baş ve boyun dışındaki diğer fetal kısımlar da hızla doğurtuldu ve umbilikal kordon steril şekilde klemlendi. Kurulanmayı takiben yenidoğan, hipotermiyi önleme amacı ile etüvde (Melag StR009 Etüv, Berlin, Almanya) önceden ısıtılmış ılık kalın dokulu kumaşa sarılarak hızlı şekilde ayrı bir odada bulunan ventilasyon masasına nakledildi.



Şekil 16. Ventilasyon Cihazı

Bu aşamada, entübe yavru yenidoğan ventilatörüne bağlandı. Hipotermiye karşı ventilatörün bulunduğu oda elektrikli ısıtıcı ile 27–28 °C oda sıcaklığına dek

önceden ısıtılmıştı. Zaman devirli, basınç kısıtlanmalı bir yenidoğan ventilatör cihazı (Newport E-100M, California, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak (Şekil 16) 0.7 saniyelik inspirasyon zamanı ve 3 cmH₂O'luk pozitif expirasyon sonu basınç ayarı ile dakikada 40 ventilatuvar solunum hızında oda havası kullanılarak mekanik ventilasyona başlandı. Bu esnada umbilikal arter kateterizasyonu (Plasti-med Umbilikal Kord 4F Kateter, İstanbul, Türkiye) ile inen aortaya ulaşılarak heparinli 2 adet tüp içine 2'şer mL arteriyal kan gazı örneği alındı (Şekil 17).



Şekil 17. Yenidoğanın Umbilikal Arterinden Kan Gazı Örneklemesi

Hemen sonrasında, derin sedasyon sağlamak için kateterden 0.1 mg/kg tahmini yenidoğan ağırlığı dozundan midazolam (Dormicum® 5 mg ampül, Roche, İstanbul) verildi. Sonrasında, umbilikal kateterin intravasküler kısmı cüzi miktarda heparin ile yıkandı, tıkaç yardımı ile dıştaki ucu kapatıldı ve yenidoğanın cildine plaster yardımı ile sabitlendi. Yukarıda belirtilen ventilatör ayarları korunarak kompresör (Fini–Air Compressor TIGER, Bologna, İtalya) yardımı ile oda havası (%21 oksijen) ile ventilasyona devam edildi. İlk kan örneği alınmasını takiben (süreölçer tutularak) 15. dakikada mekanik ventilasyon altında ikinci bir arteriyal kan örneği alındı. Elde edilen kan gazı örnekleri uygun şekilde numaralandırılarak bekletilmeden kan gazı analiz cihazında (OMNI 1-9 Seri Kan Gazı ve Elektrolit Analizatörü, Mannheim, Almanya) değerlendirildi. Cihazın verilen örneği

okumaması veya eksik okuması durumunda alınan yedek kan örneği cihaza verildi. Değerlendirilen kan gazı parametreleri Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 21. Arteriyal Kan Örneğinde Değerlendirilen Parametreleri

pH	$-\log[H^+]$
PCO ₂ (mmHg)	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PO ₂ (mmHg)	Parsiyel Oksijen Basıncı
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Bikarbonat İyon Konsantrasyonu
Beb (mmol/L)	Baz Fazlası
BEecf (mmol/L)	Ekstraselüler Sıvıda Baz Fazlası
RI	Solunum Endeksi
TCO ₂ (mmol/L)	Total Karbondioksit İçeriği
THb (g/dL)	Total Hemoglobin
Hct (%)	Hematokrit
Na (mEq/L)	Sodyum
K (mg/dL)	Potasyum
Ca (mmol/L)	Kalsiyum

3.8. Basınç-Hacim Eğrilerinin Elde Edilmesi

İkinci (15inci dakika) arteriyal kan gazının alınmasından sonra basınç-hacim eğrilerinin elde edilmesine geçildi. Deflasyon-inflasyon basınç-hacim eğrileri ötenazi öncesi ve sonrasında (vital ve postmortem) olmak üzere ikişer kez elde edildi.

İlk olarak diğer ventilatör ayarları değiştirilmeksizin inspiratuvar pik basınç değeri 35 cmH₂O olarak ayarlandı. Ölçümler sırasında da inspiratuvar pik basınç, pnömotorakstan kaçınmak için maksimum 40 cmH₂O değeri ile sınırlandırıldı. Basınç değerleri 5 cm H₂O oranında azaltılarak her değerdeki tidal volüm ölçümleri kaydedildi. Genellikle, maksimum basınçta (40 cmH₂O) 10–15 saniyelik bekleme takiben basınç değerleri kademeli olarak azaltıldı. Her kademedede yaklaşık 5–10 saniye bekleme takiben tidal volüm kaydedildi. Deflasyon değerlerinin elde edilmesinden sonra inflasyona geçildi. Benzer şekilde 5 cmH₂O artışlar ile maksimum değere (40 cmH₂O) ulaşıldı ve her basınç değerinde kullanılan

ventilasyon cihazına entegre pnömotokografi kullanılarak maksimum ve ortalama hacim ölçümleri ayrı ayrı kaydedildi.

Vital basınç-hacim değerlerinin elde edilmesini takiben ötenazi işlemine geçildi. Umbilikal kateterden yüksek doz (50 mg/kg) tiyopental sodyum (Pental Sodyum flakon®, İ. E. Ulugay, İstanbul) verilmesini takiben oksijen absorpsiyonu ile atalektazi oluşturmak amacı ile trakeal tüp 3 dakika boyunca kleplendi (Şekil 18).



Şekil 18. Yenidoğanın Trakeal Tüpünün Klemlenmesi

Pediyatrik stetoskop kullanılarak kardiyak aktivitenin kaybı teyit edildikten sonra göğüs kafesi vertikal bir insizyon ile açılarak (Şekil 19) akciğerler ekspozite edildi. Yukarıda tarif edilen teknik ile ötenazi sonrası tekrar deflasyon-inflasyon basınç-hacim değerleri elde edildi. Özellikle yüksek basınçlarda gözle görünür akciğer rupturu veya pulmoner interstisyel amfizem (PIE) varlığı kaydedildi.



Şekil 19. Yenidoğanın Göğüs Kafesinin Açılması

3.9. Yenidoğan Akciğer Dokusunun Elde Edilmesi

Ötenazi sonrasında basınç-hacim ölçümleri tamamlandıktan sonra yavru ekstübe edildi. Hassas terazide (Soehnle, Backnang, Almanya) vücut ağırlığı ölçüldü; cinsiyet kaydedildi. Sonrasında, her 2 akciğer göğüs kafesinden eksize edildi ve toplam akciğer ağırlığı ölçülerek kaydedildi. Sol akciğer, akciğeri tamamen dolduracak şekilde yeterli hacimde serum fizyolojik çözeltisi ile 4–5 kez aynı çözelti çekilip geri verilmek sureti ile yıkandı ve elde edilen alikot akciğer yıkama sıvısı -70 C°de saklanmak üzere ayrıldı. İleri çalışmalarda kullanılmak üzere akciğer dokuları histopatolojik inceleme için kodlanarak %10'luk formaldehit ve %2'lik glutraldehit içinde tespit edildi.

3.10. Lesitin / Sfingomiyelin (L/S) Oranlarının Çalışılması

L/S oranı tayinleri semi-kantitatif yöntem ile ince tabaka kağıt kromatografisi kullanılarak çalışıldı (188). Özet olarak, amniyon sıvısı 10 dakika boyunca 800–1100 X g'de santrifüj edildi. Supernatant sıvının, pipet kullanılarak ayrılması sonrasında 5 mL supernatant 5 mL metanol ile bir ekstraksiyon tüpünde karıştırıldı. On ml kloroform eklenmesini takiben tıkaçlı tüpte 5 dakika çalkalandı ve 600 x g ayarda 5 dakika santrifüj edildi. Fosfolipidlerin amniyon sıvısından kloroform kullanılarak

ekstrasyonunu takiben uçurularak yoğunlaştırıldı. Yoğun ekstredeki lesitin, sfingomiyelinden ince tabaka kromatografi kullanılarak ayrıldı. Kromatografiyi takiben, fosfolipidler ayraç kullanılarak görünür hale getirildi. Ayraç olarak, bismut subnitrat kullanıldı. Bu sayede, lesitin ve sfingomiyelin standartları sarı-turuncu lekeler olarak ayırt edilir hale geldi. Lesitine ve sfingomiyeline ait lekeler kareli kağıt (grid) kullanılarak semi-kantitatif olarak ölçüldü. Ölçülen alanlar, tam sayılar halinde eksprese edilerek birbirine oranlandı ve L/S oranı belirlenerek rapor edildi.

3.11. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 15” bilgisayar yazılımı kullanıldı. Öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediği incelendi. Verilerin çoğunlukla normal dağılım göstermediği saptandığından analizlerde nonparametrik yöntemler uygulandı.

Devamlı değişkenler, çoğunlukla ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Devamlı olmayan (amfizem varlığı gibi) değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare olasılık tablo analizleri kullanıldı. 2x2 tablo düzeneğinde hücrelerden herhangi birinde beklenen değer 5’in altında ise Fisher’in kesin testi (Fisher’s exact test) uygulandı. Tekrarlayan devamlı değişkenlerin (kan gazı parametreleri gibi) zaman içinde değişimlerini değerlendirmek amacı ile “Wilcoxon signed-rank” testi kullanıldı.

Tüm analizlerde iki taraflı p (olasılık) değeri 0.05’in altında ise istatistiksel olarak anlamlılık; 0.05 ila 0.1 arasında ise sınırda anlamlılık (istatistiksel eğilim) mevcudiyeti kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Yenidoğan Yavruların Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen 18 yavrunun ortalama (\pm SD) vücut ve akciğer ağırlıkları sırası ile 1420 ± 320 g ve 62 ± 12 g idi. Yenidoğanların %72'si (13/18) erkek, %28'i (5/18) ise dişi yavru idi. Bu değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 22. Yenidoğan Özellikleri

Değişken	Kontrol (Grup 1) n=4	Fetal (Grup 2) n=5	Maternal (Grup 3) n=4	İntraamniyotik (Grup 4) n=5
Vücut Ağırlığı (g)	1607 \pm 366	1483 \pm 229	1230 \pm 200	1347 \pm 439
Akciğer Ağırlığı (g)	67 \pm 13	64 \pm 17	55 \pm 6	60 \pm 8
Cinsiyet (Erkek/Dişi)	2/2	4/1	2/2	5/0
Akciğer / Vücut Ağırlığı	%4.1	%4.3	%4.5	%4.4

Veriler ortalama \pm standart sapma veya frekans olarak belirtilmiştir.

* Gruplar arasında fark yok ($p>0.05$)

Kontrol grubundaki yavruların ortalama vücut ağırlığı diğer gruplardan nispeten fazla (1607 g) olmasına rağmen, bu fark diğerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Benzer şekilde, yenidoğan akciğer ağırlıklarının da homojen olarak dağıldığı saptandı (Tablo 23). Kontrol ve maternal tedavi gruplarında fetal cinsiyet dağılımı düzenli iken aktif tedavi gruplarında (fetal ve intraamniyotik) erkek fetüs lehine dağılımda bozulma saptandı. Örneğin, amniyon içine tedavi uygulanan gebelikler sonucu doğan yavruların tümünün (n=5) erkek cinsiyette olduğu görüldü (Tablo 23). Ancak, cinsiyet dağılımındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (fetal ve intraamniyotik gruplar için sırası ile $p=0.52$ ve $p=0.17$) saptandı.

4.2. Fetal Kayıplar

Fetal girişimler sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Girişimsel işlemler öncesinde ve sonrasında (işlem sonrası 10. dakika) fetüslerin tümünde

(n=18) ultrasonografik inceleme sırasında fetal kalp atımı mevcuttu. Girişimlerden preterm doğumun gerçekleştirilmesine kadar geçen 48 saatlik süre içinde (gebeliğin 118-120. günleri) toplam 4 fetal kayıp (%22) saptandı. Bunların 2'si tedavi sonrasındaki 24 saat (119. gün) içinde gerçekleşirken diğer 2'si tedaviden sonraki 24-48 saat içinde gerçekleşti. İlk 24 saat içinde gerçekleşen preterm ölü doğumların biri fetal, diğeri ise amniyon içi tedavi gruplarındaki hayvanlardı. Fetal kayıpların 3'ü (%75) spontan doğum eylemine girdi ve preterm ölü doğum gerçekleşti. Bir olguda ise (%25) sezaryen sırasında yavrunun ölü olduğu saptandı.

Kontrol grubu ve maternal betametazon grubunda fetal kayıp yoktu. Fetal ve intraamniyotik tedavi gruplarında sırası ile 1 (%20) ve 3 (%60) ölü doğum mevcuttu. İntraamniyotik grubundaki bu yüksek oran (%60) diğerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel eğilime işaret etmekte idi ($p=0.058$; sınırda anlamlı). Fetal i.m. uygulama sonrası kayıp oranının (%20) ise kontrol (%0) ve standart maternal tedaviye göre (%0) istatistiksel olarak farklılık göstermediği ($p>0.05$) saptandı. Amniyon içine yüksek doz betametazon uygulamasının önemli oranda preterm eylem ve ölü doğum ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Doğrudan fetal uygulama sonrası görülen tek fetal kaybın verilen tedaviye ikincil olduğu teyit edilemedi.

4.3. Yenidoğanda Akciğer Rupturu ve İnterstisyel Amfizem

Tedavi sonrasındaki ilk 24 saat içinde ölü doğan 2 yavru (deney düzeneği ortamda henüz hazır olmaması nedeni ile) mekanik ventilasyon işlemlerine alınmadığı için toplam 16 yenidoğan değerlendirildi. Değerlendirmeye alınamayan 1 yavru fetal, diğer 1 yavru da amniyon içi uygulama gruplarında idi. Mekanik ventilasyon sırasında toplam 2 (%12) yenidoğanda akciğer rupturu meydana geldiği saptandı. Bunların her ikisi de basınç-hacim değerleri elde edildiği sırada yüksek (>30 mmH₂O) ventilatuvar basınçlar sırasında oluştu. Akciğer rupturlarının tümünün (n=2) intraamniyotik grupta gerçekleştiği görüldü. Dolayısıyla, intraamniyotik uygulama %50 (2/4) oranında akciğer rupturu ile ilişkili idi. Diğer gruplarda ise akciğer rupturu mevcut değildi ($p=0.06$). Bu ilişki, istatistiksel eğilime işaret etmekteydi. Amniyon içine yüksek doz betametazon uygulamasının belirgin oranda pulmoner ruptur ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

Mekanik ventilasyon sırasında toplam 7 (%44) yenidoğanda pulmoner interstisyel amfizem olduğu saptandı. İntraamniyotik tedavi grubunda değerlendirmeye alınan yavruların (n=4; 3 canlı, 1 ölü doğum) %75'inde (3/4) pulmoner interstisyel amfizem mevcuttu. Diğer gruplarda ise (kontrol hayvanlar dâhil) sadece birer yavruda (tüm gruplar için %25) amfizem saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla (p=0.36) beraber intraamniyotik gruptaki hayvanların %75'inde amfizem saptanmış olması dikkate değerdir. İntraamniyotik yoldan yüksek doz betametazon tedavisi sonrasında yüksek basınçlarda mekanik ventilasyonun önemli oranda pulmoner interstisyel amfizem ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

4.4. Amniyon Sıvısında L/S Değerleri

L/S oranı analizlerine 15 adet hayvandan 48 saat ara ile alınan ikişer adet amniyon mayii materyali dâhil edildi. Tedavi sonrası spontan doğum eylemine girip preterm ölü doğum gerçekleşen 3 yenidoğan, L/S oranı açısından analizlere alınamadı. Başlangıçta elde edilen L/S oranlarının tümünün belirgin immatür değerlerde (≤ 1.5) olduğu görüldü. Çalışma gruplarındaki L/S oranları Tablo 24'de özetlenmiştir. Maternal betametazon verilen gruptan elde edilen başlangıç L/S oranları anlamlı olarak (p=0.04) daha yüksek değerde idi. Veriler ayrıntılı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğin aslında bu gruptaki bir hayvandan elde edilen tek bir başlangıç değerinden (L/S=1.5) kaynaklandığı görüldü. Bu “dışadüşen ölçüm” analize alınmadığında başlangıç değerlerinin de homojen dağıldığı (p=0.08) saptandı.

Tablo 23. Amniyon Sıvısı Lesitin / Sfingomiyelin Oranlarının Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol (Grup 1) n=4	Fötal (Grup 2) n=5	Maternal (Grup 3) n=4	İntraamniyotik (Grup 4) n=5	P değeri
Tedavi öncesi L/S oranı	0.5 ± 0	0.7 ± 0.3	1.1 ± 0.3*	0.6 ± 0.3	0.04*
Tedavi sonrası (48 saat) L/S oranı	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0	0.67
L/S farkı	0.2 ± 0.3	0 ± 0.3	- 0.3 ± 0.5	- 0.1 ± 0.3	0.17

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. L/S, Lesitin / Sfingomiyelin.

* Maternal grup anlamlı olarak farklı

Sezaryen esnasında (tedaviden 48 saat sonra) alınan amniyon örneklerindeki L/S oranları ise gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. Oranlardaki başlangıç ve tedavi sonrası değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 24). Elde edilen değerlerin zaman içinde değişimi araştırıldığında da benzer sonuçlar elde edildi. Verilen tedavilerin hiçbirinin L/S oranlarında zaman içinde anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptandı (gruplar için sırası ile $p=0.16$, $p=1.0$, $p=0.18$ ve $p=0.32$; Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi). Sonuç olarak, tedavi gruplarının hiçbirinde L/S oranlarında anlamlı düzelme görülmedi.

4.5. Arteriyal Kandaki Parametreler

Arteriyal kan örnekleri, oda havası ile mekanik ventilasyonun başlangıcında (Değer_0) ve 15. dakikasında (Değer_15) olmak üzere canlı doğan 14 yavrunun her birinden ikişer kez elde edildi. İntraamniyotik gruptaki yavruardan sadece ikisi canlı doğduğu için, bunlardan elde edilen değerler istatistiksel analizlere dâhil edilmedi. Sonuçta kontrol, fetal ve maternal uygulama gruplarından dörder yenidoğan (toplam, 12 yavru) değerlendirmeye alındı. Bazal (Değer_0) arteriyal kan örneğindeki parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 25’de verilmiştir.

Mekanik ventilasyona başlandığında yenidoğanların hiçbirinde asidemi mevcut değildi (tüm yenidoğanlarda ortalama pH, 7.41 ± 0.22). Doğum akabinde mekanik ventilasyon başlangıcında, ortalama parsiyel oksijen basınçları normal sınırın altında (ortalama, 11.2 ± 5.9 mmHg) ve ortalama parsiyel karbondioksit basınçları da normal sınırın üstünde (ortalama, 37.3 ± 20.9 mmHg) saptandı. Benzer şekilde, değerlendirmeye alınan tüm yenidoğan yavruarda ($n=12$) ortalama baz fazlası (Beb) değeri -3.1 ± 4.9 idi (Tablo 25). Bu bulgular, preterm doğurtulan yavruarda hemen doğum sonrasında hipoksemi ve hiperkarbi gelişmiş olmasına rağmen, bunun respiratuvar asidemiye yol açacak ciddiyette olmadığına işaret etmektedir. Değerlendirilen bazal arteriyal kan gazı ölçümlerinin gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (Tablo 25). Ancak; sodyum ve iyonize kalsiyum değerlerinde anlamlı (sırası ile $p=0.03$ ve $p=0.04$), hemoglobin ve hematokrit değerlerinde ise sınırda anlamlı (sırası ile $p=0.07$ ve $p=0.08$) farklar mevcuttu (Tablo 25). Başlangıçtaki bu farkların etkisini gidermek ve grup içi değişimleri öngörmek amacı ile bağımlı nonparametrik analizler uygulandı.

Tablo 24. Mekanik Ventilasyon Başlangıcında Elde Edilen Arteriyal Kan Parametreleri

Parametre	Kontrol (Grup 1) n=4	Fötal (Grup 2) n=4	Maternal (Grup 3) n=4	P değeri
pH	7.44±0.15	7.50±0.34	7.30±0.16	0.47
PCO ₂ (mmHg)	33.2±8.5	34.0±28.2	44.6±25.0	0.39
PO ₂ (mmHg)	8.2±4.5	12.5±8.1	12.9±4.9	0.45
Bikarbonat (mmol/L)	22.2±2.2	21.5±2.6	19.8±3.5	0.44
BEb(mmol/L)	-1.9±3.9	-1.3±7.4	-6.2±0.9	0.31
BEecf (mmol/L)	-2.1±4.2	-1.7±6.9	-6.6±1.4	0.49
RI	10.2±4.9	9.6±11.8	5.9±2.1	0.70
TCO ₂ (mmol/L)	27.5±6.7	22.6±2.6	21.2±4.2	0.29
Hemoglobin (g/dL)	7.9±0.6	9.8±2.5	10.7±1.8	0.07
Hematokrit (%)	24.0±2.0	29.3±7.6	31.9±5.3	0.08
Sodyum (mEq/L)	141.7±1.5	142.9±2.7	137.2±2.1	0.03
Potasyum (mg/dL)	4.8±0.2	4.8±0.5	4.3±0.8	0.42
İyonize Kalsiyum (mmol/L)	1.1±0.2	1.4±0.1	1.4±0.1	0.04

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir.

pH: $-\log[H^+]$, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, BEb: Baz fazlası (Bases excess), BEecf: Ekstraselüler sıvıda baz fazlası (Bases excess in extracellular fluids), RI: Respiratuvar endeks, TCO₂: Toplam karbondioksit içeriği

Başlangıçtaki arteriyal kan gazı değerlerinin, oda havası ile 15 dakika mekanik ventilasyon sonrasındaki değerler ile karşılaştırılması kontrol, doğrudan fetal tedavi ve maternal tedavi gruplarında sırası ile Tablo 26, Tablo 27 ve Tablo 28'de gösterilmiştir. Aktif tedavi verilmeyen (kontrol) gebelikler sonucu doğan yavrularda mekanik ventilasyon sonrasında pH değerlerinde düşüş, parsiyel karbondioksit basıncı ve toplam karbondioksit içeriğinde artış; baz fazlasında artış saptandı (her biri için $p=0.07$, sınırda anlamlı). Yine kontrol grubunda, 15. dakikada alınan arteriyal kan örneğinde hemoglobin ve hematokrit artışı (sırası ile $p=0.06$ ve $p=0.06$), potasyum değerlerinde düşme ($p=0.07$) ve iyonize kalsiyum değerlerinde artış ($p=0.07$) belirlendi. Bu bulgular, tedavi verilmeyen fetüslerde, %21 oksijen (oda havası) ile mekanik ventilasyona rağmen hiperkapnik asidemi geliştiğini göstermektedir. Hematokrit ve iyonize kalsiyum değerlerindeki ılımlı artış ve

potasyum değerlerindeki hafif ancak anlamlı düşüşün de hiperkapni ve asidoza ikincil olduğu düşünülebilir.

Tablo 25. Kontrol Grubunda (n=4) On Beş Dakikalık Mekanik Ventilasyon Boyunca Arteriyel Kan Parametrelerindeki Değişimler

Parametre (0 ve 15. dakikalarda)	Ortalama ± Standart Sapma	P değeri
pH_0	7.44 ± 0.15	0.07*
pH_15	7.11 ± 0.91	
PCO ₂ _0 (mmHg)	33.2 ± 8.5	0.07*
PCO ₂ _15 (mmHg)	60.3 ± 12.1	
PO ₂ _0 (mmHg)	8.2 ± 4.5	0.46
PO ₂ _15 (mmHg)	11.0 ± 1.8	
HCO ₃ _0 (mmol/L)	22.2 ± 2.2	0.07*
HCO ₃ _15 (mmol/L)	18.1 ± 1.3	
BEb_0 (mmol/L)	-1.8 ± 3.9	0.07*
BEb_15 (mmol/L)	-11.2 ± 3.5	
BEecf_0 (mmol/L)	-2.1 ± 4.2	0.07*
BEecf_15 (mmol/L)	-11.5 ± 3.2	
RI_0	10.20 ± 4.9	0.10
RI_15	4.9 ± 1.3	
TCO ₂ _0 (mmol/L)	27.5 ± 6.7	0.07*
TCO ₂ _15 (mmol/L)	19.9 ± 3.3	
Hemoglobin_0 (g/dL)	7.9 ± 0.6	0.06*
Hemoglobin_15 (g/dL)	8.9 ± 0.3	
Hematokrit_0 (%)	24.0 ± 1.0	0.06*
Hematokrit_15 (%)	26.7 ± 0.9	
Sodyum_0 (mEq/L)	141.7 ± 1.5	0.46
Sodyum_15 (mEq/L)	142.9 ± 1.6	
Potasyum_0 (mg/dL)	4.8 ± 0.2	0.07*
Potasyum_15 (mg/dL)	4.2 ± 0.2	
İyonize Kalsiyum_0 (mmol/L)	1.1 ± 0.2	0.07*
İyonize Kalsiyum_15 (mmol/L)	1.4 ± 0.1	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. Parametreden sonra alt çizgiyi takiben ölçümlerin elde edildiği zaman (0: Mekanik ventilasyonun başlangıcı, 15: Mekanik ventilasyonun 15inci dakikası) belirtilmiştir. pH: $-\log[H^+]$, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, BEb: Baz fazlası (Bases excess), BEecf: Ekstraselüler sıvıda baz fazlası (Bases excess in extracellular fluids), RI: Respiratuvar endeks, TCO₂: Toplam karbondioksit içeriği

* İstatistiksel olarak sınırdan anlamlı (Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi).

Tablo 26. Doğrudan Fötal Tedavi Grubunda (n=4) On Beş Dakikalık Mekanik Ventilasyon Boyunca Arteriyal Kan Parametrelerindeki Değişimler

Parametre (0 ve 15. dakikalarda)	Ortalama ± Standart Sapma	P değeri*
pH_0	7.50 ± 0.34	0.28
pH_15	7.34 ± 0.22	
PCO ₂ _0 (mmHg)	34.0 ± 28.2	1.0
PCO ₂ _15 (mmHg)	34.6 ± 14.4	
PO ₂ _0 (mmHg)	12.5 ± 8.1	1.0
PO ₂ _15 (mmHg)	9.3 ± 1.2	
HCO ₃ _0 (mmol/L)	21.5 ± 2.6	0.27
HCO ₃ _15 (mmol/L)	18.5 ± 1.9	
BEb_0 (mmol/L)	-1.3 ± 7.4	0.28
BEb_15 (mmol/L)	-6.8 ± 3.8	
BEecf_0 (mmol/L)	-1.7 ± 6.9	0.28
BEecf_15 (mmol/L)	-7.5 ± 4.1	
RI_0	9.6 ± 11.8	0.65
RI_15	9.1 ± 3.3	
TCO ₂ _0 (mmol/L)	22.6 ± 2.6	0.11
TCO ₂ _15 (mmol/L)	19.6 ± 2.1	
Hemoglobin_0 (g/dL)	9.8 ± 2.5	1.0
Hemoglobin_15 (g/dL)	9.1 ± 1.5	
Hematokrit_0 (%)	29.3 ± 7.6	1.0
Hematokrit_15 (%)	27.3 ± 3.5	
Sodyum_0 (mEq/L)	142.9 ± 2.7	0.11
Sodyum_15 (mEq/L)	138.4 ± 1.8	
Potasyum_0 (mg/dL)	4.8 ± 0.5	0.28
Potasyum_15 (mg/dL)	4.7 ± 0.7	
İyonize Kalsiyum_0 (mmol/L)	1.4 ± 0.1	0.76
İyonize Kalsiyum_15 (mmol/L)	1.3 ± 0.1	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. Parametreden sonra alt çizgiyi takiben ölçümlerin elde edildiği zaman (0: Mekanik ventilasyonun başlangıcı, 15: Mekanik ventilasyonun 15inci dakikası) belirtilmiştir. pH: $-\log[H^+]$, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, BEb: Baz fazlası (Bases excess), BEecf: Ekstraselüler sıvıda baz fazlası (Bases excess in extracellular fluids), RI: Respiratuvar endeks, TCO₂: Toplam karbondioksit içeriği

* İstatistiksel olarak anlamlı fark yok (Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi).

Tablo 27. Maternal Tedavi Grubunda (n=4) On Beş Dakikalık Mekanik Ventilasyon Boyunca Arteriyal Kan Gazı Parametrelerindeki Değişimler

Parametre (0 ve 15. dakikalarda)	Ortalama ± Standart Sapma	P değeri*
pH_0	7.30 ± 0.16	1.0
pH_15	7.30 ± 0.17	
PCO ₂ _0 (mmHg)	44.6 ± 25.0	0.59
PCO ₂ _15 (mmHg)	36.8 ± 15.9	
PO ₂ _0 (mmHg)	12.9 ± 4.9	0.71
PO ₂ _15 (mmHg)	11.4 ± 4.8	
HCO ₃ _0 (mmol/L)	19.8 ± 3.5	0.59
HCO ₃ _15 (mmol/L)	17.7 ± 2.8	
BEb_0 (mmol/L)	-6.2 ± 0.8	0.65
BEb_15 (mmol/L)	-8.1 ± 3.1	
BEecf_0 (mmol/L)	-6.7 ± 1.4	0.59
BEecf_15 (mmol/L)	-8.8 ± 3.1	
RI_0	5.9 ± 2.1	0.65
RI_15	6.1 ± 0.8	
TCO ₂ _0 (mmol/L)	21.2 ± 4.2	0.59
TCO ₂ _15 (mmol/L)	18.9 ± 2.6	
Hemoglobin_0 (g/dL)	10.7 ± 1.8	0.59
Hemoglobin_15 (g/dL)	10.4 ± 0.3	
Hematokrit_0 (%)	31.9 ± 5.3	0.59
Hematokrit_15 (%)	31.3 ± 0.7	
Sodyum_0 (mEq/L)	141.2 ± 2.1	1.0
Sodyum_15 (mEq/L)	141.8 ± 2.8	
Potasyum_0 (mg/dL)	4.3 ± 0.8	0.71
Potasyum_15 (mg/dL)	4.3 ± 0.9	
İyonize Kalsiyum_0 (mmol/L)	1.4 ± 0.1	0.11
İyonize Kalsiyum_15 (mmol/L)	1.2 ± 0.2	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. Parametreden sonra alt çizgiyi takiben ölçümlerin elde edildiği zaman (0: Mekanik ventilasyonun başlangıcı, 15: Mekanik ventilasyonun 15inci dakikası) belirtilmiştir. pH: $-\log[H^+]$, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, BEb: Baz fazlası (Bases excess), BEecf: Ekstraselüler sıvıda baz fazlası (Bases excess in extracellular fluids), RI: Respiratuvar endeks, TCO₂: Toplam karbondioksit içeriği

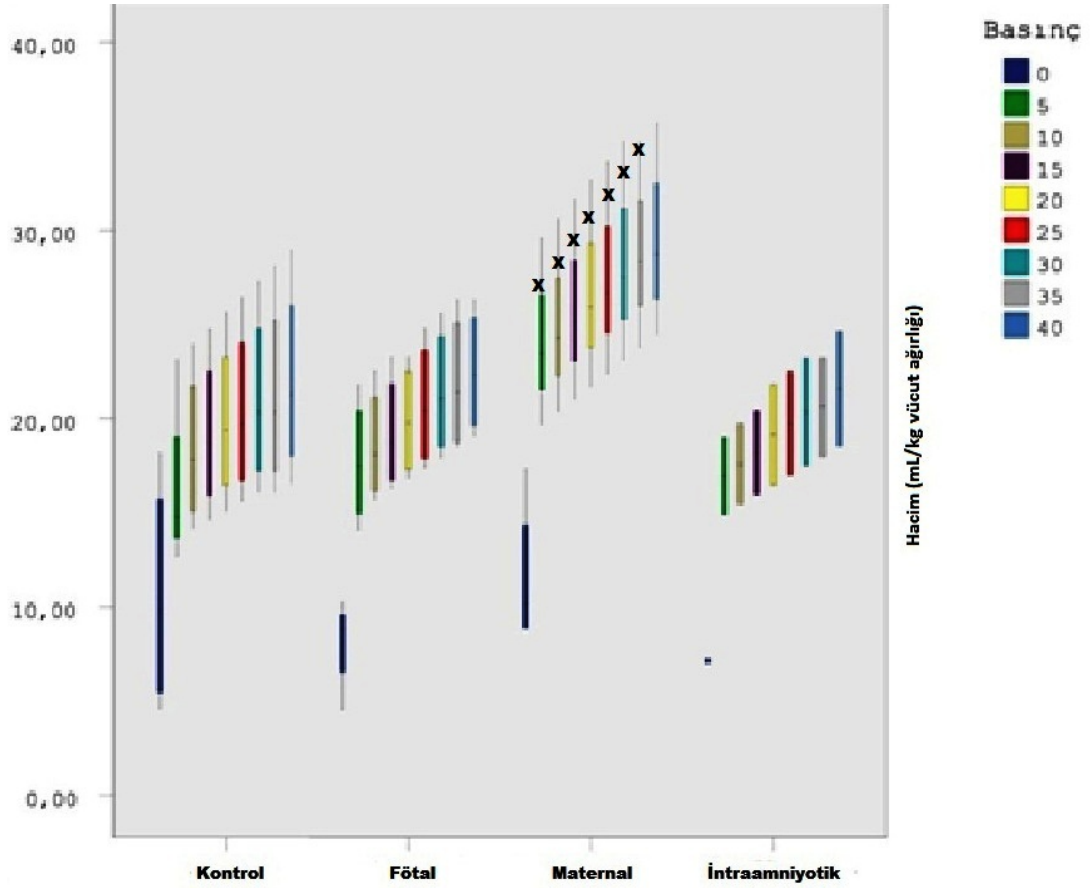
* İstatistiksel olarak anlamlı fark yok (Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi).

Kontrol grubundaki bu olumsuz adaptasyonlara rağmen, fetal ve maternal tedavi gruplarında arteriyal kan gazı ve diğer parametrelerde mekanik ventilasyon ile anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 27 ve Tablo 28). Her 2 grupta da çalışılan

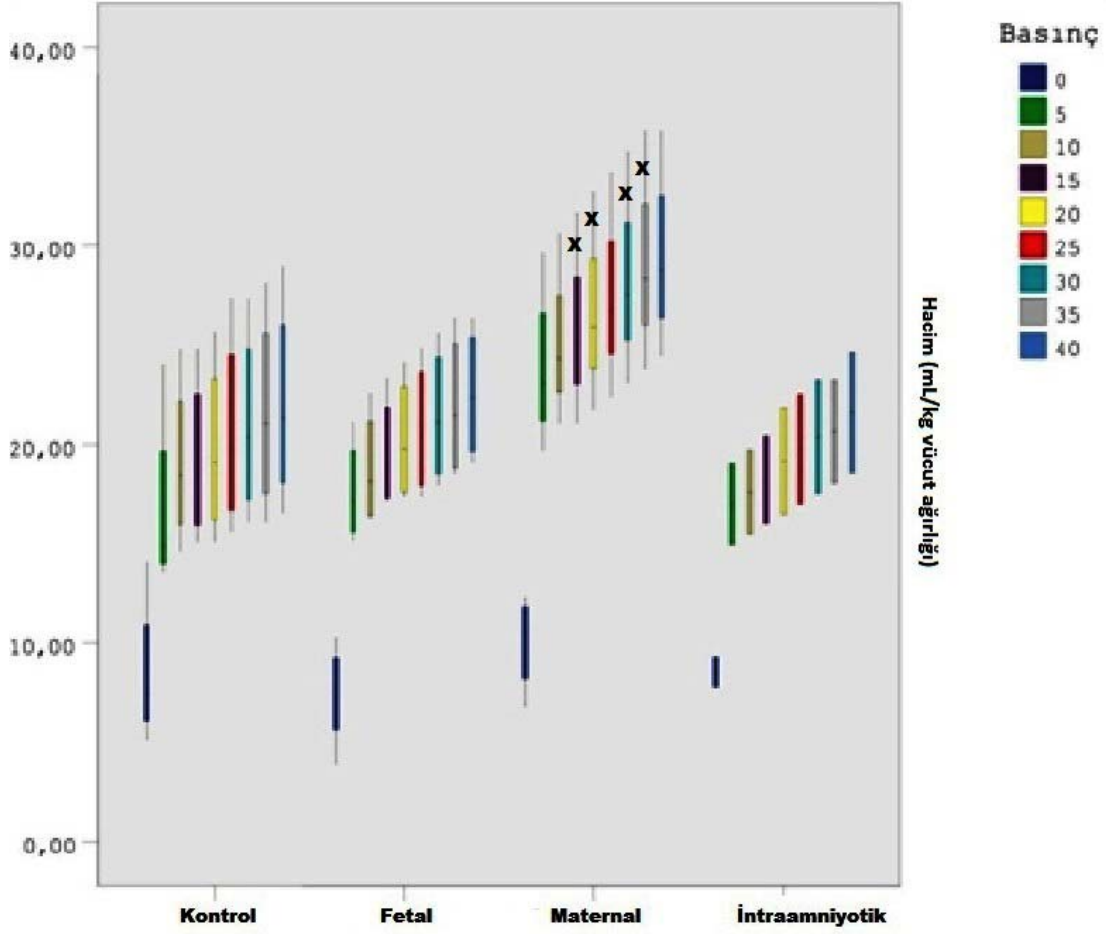
parametrelerin tümünde zaman içinde farklılık gelişmediği ortaya kondu (tüm değerler için $p > 0.1$; Tablo 27 ve Tablo 28). Sonuç olarak, kontrol grubunda saptanan hiperkapnik asidemi, doğrudan fetal veya maternal betametazon tedavisi uygulanan gebelikler sonucu doğan yavrularda görülmedi. Uygulanan yüksek doz fetal ve maternal betametazon tedavisinin özellikle asidemi ve hiperkapni açısından koruyucu rolünün olduğu ve akciğer gaz değişiminin tedavi verilen bu hayvanlarda olumlu yönde etkilendiği söylenebilir. Ayrıca, çalışılan parametreler açısından fetal ve maternal tedavinin birbirine bir üstlüğü olmadığı da saptanmış oldu.

4.6. Basınç – Hacim Eğrileri

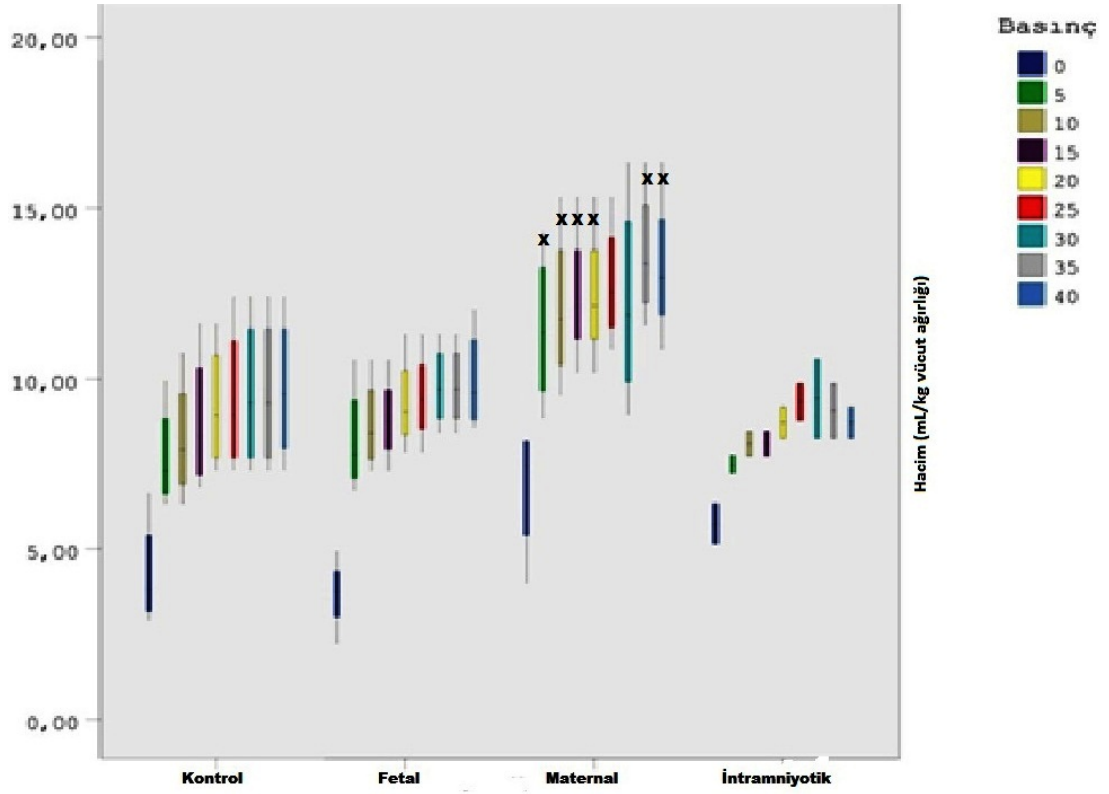
Ötenazi öncesinde (vital) elde edilen basınç ve hacim değerlerinin (maksimum ve ortalama ayrı şekillerde olmak üzere) vücut ağırlığına göre düzeltilmiş dal-yaprak grafiği şeklindeki basınç-hacim eğrileri Şekil 20, Şekil 21, Şekil 22 ve Şekil 23’de verilmiştir. Özellikle deflasyon eğrilerinde belirgin olmak üzere, maternal tedavi uygulanan gruptaki yenidoğanlarda kompiyans değerlerinin birçok basınç ölçümünde artma eğilimi gösterdiği görülmektedir. Elde edilen grafiklerde istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösteren ($p=0.057$) değerler işaretlenmiştir. Ötenazi öncesindeki basınç-hacim grafiklerinin doğrudan fetal uygulama, intraamniyotik uygulama ve kontrol grupları arasında ise benzer olduğu (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.1$) saptanmıştır.



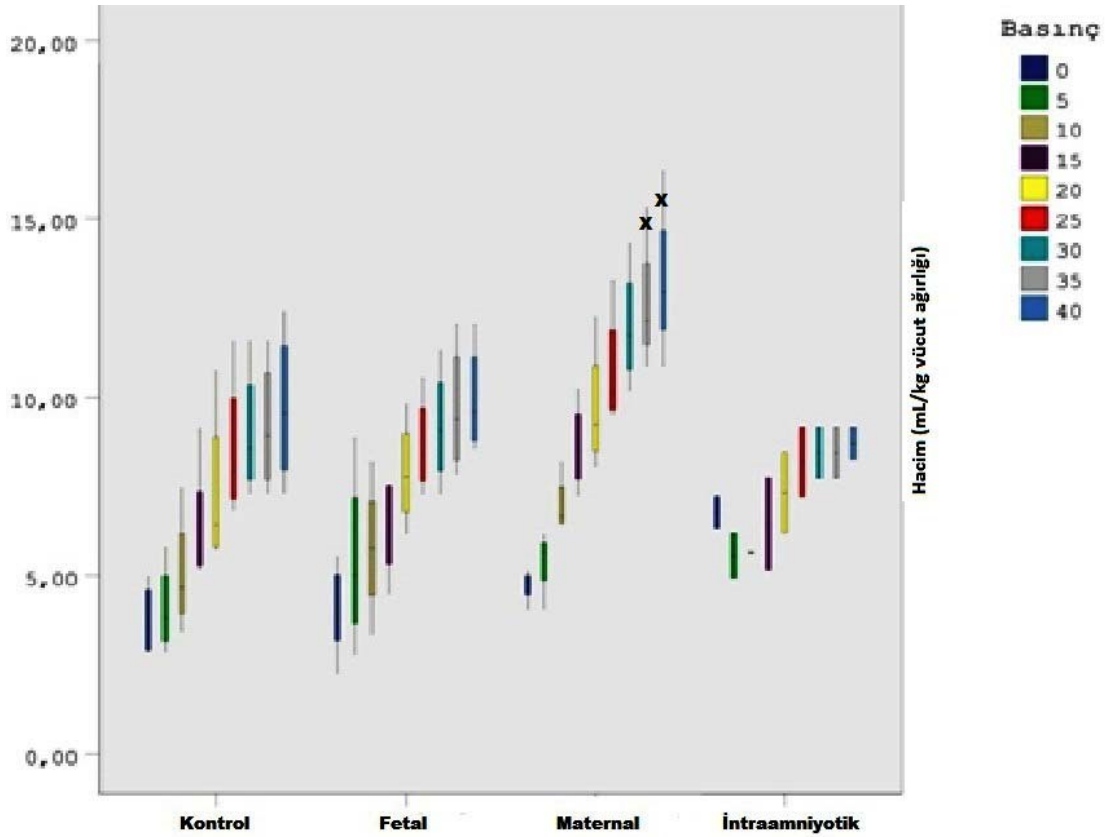
Şekil 20. Gruplara Göre Farklı Baskınç Uygulanan Maksimum Vital Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: p=0.057



Şekil 21. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Maksimum Vital İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: $p=0.057$

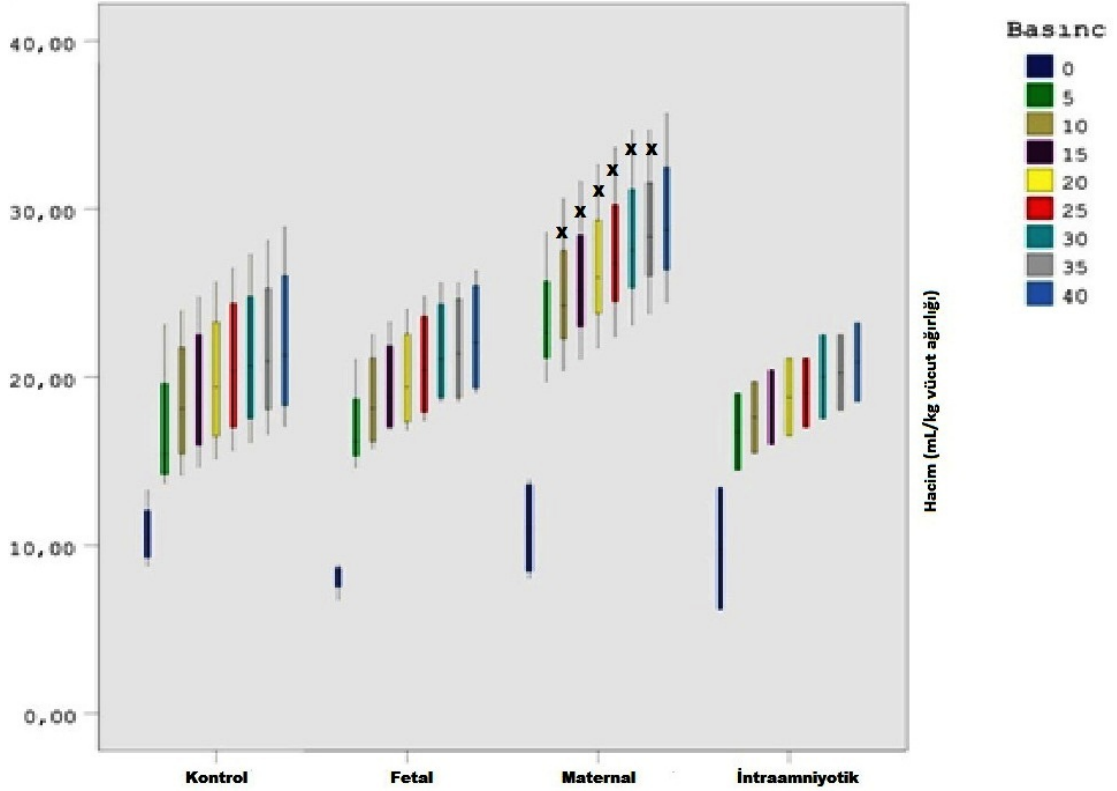


Şekil 22. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Ortalama Vital Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: $p=0.057$

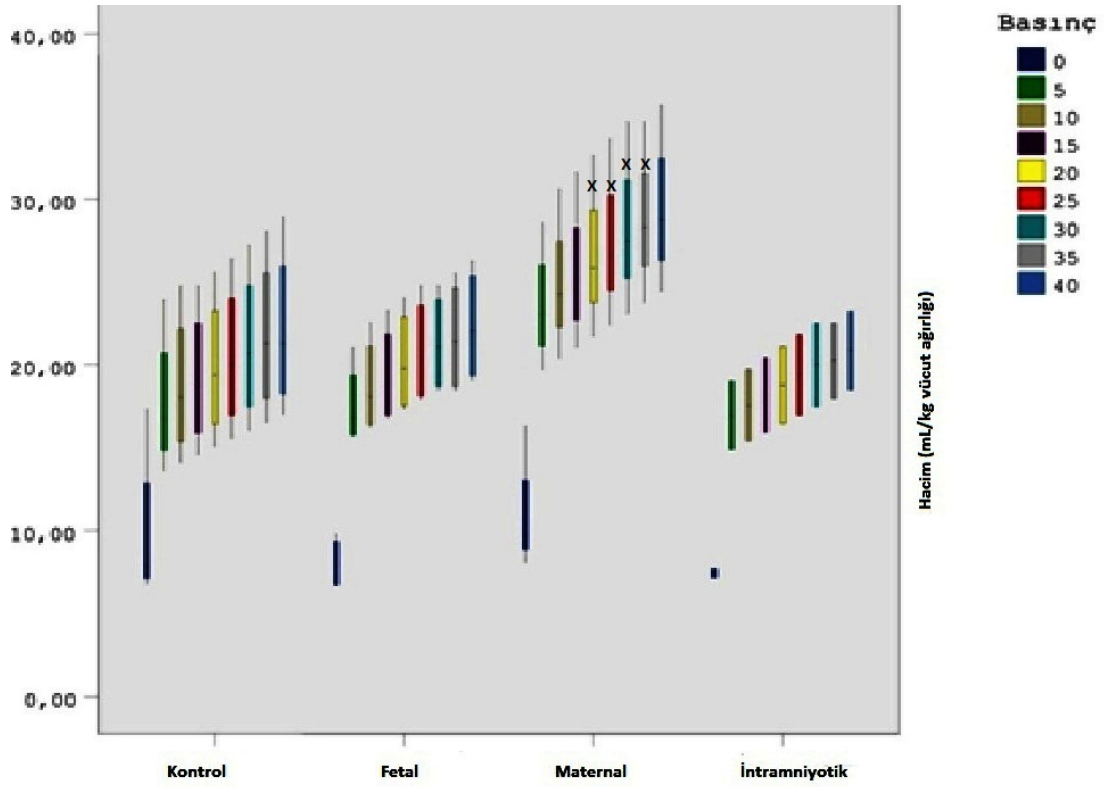


Şekil 23. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Ortalama Vital İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: p=0.057

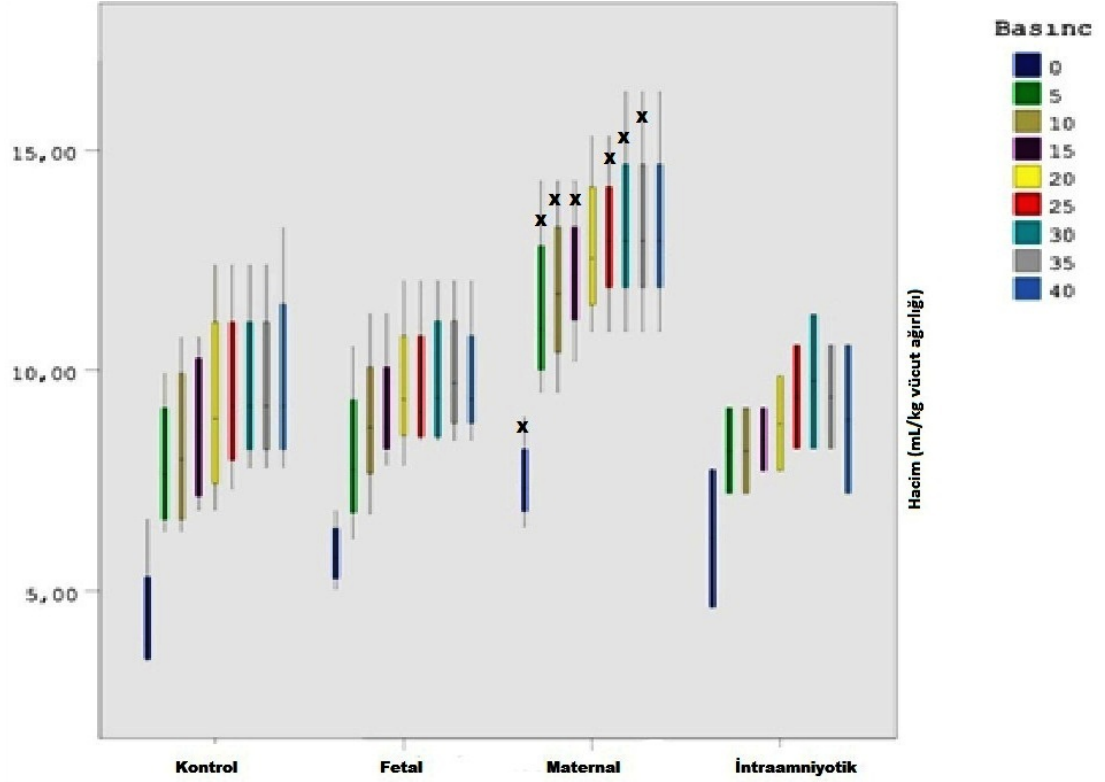
Ötenazi sonrasında (postmortem) elde edilen basınç ve hacim değerlerinin (maksimum ve ortalama ayrı şekillerde olmak üzere) vücut ağırlığına göre düzeltilmiş dal-yaprak grafiği şeklindeki basınç-hacim eğrileri Şekil 24, Şekil 25, Şekil 26 ve Şekil 27’de verilmiştir. Ötenazi öncesindeki (vital) ölçümler ile benzer şekilde, özellikle deflasyon eğrilerinde belirgin olmak üzere, maternal tedavi uygulanan gruptaki yenidoğanlarda kompliyans değerlerinin birçok basınç ölçümünde artma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Elde edilen grafiklerde istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösteren (p=0.057) değerler işaretlenmiştir. Ötenazi sonrasında inflasyon fazında elde edilen ortalama basınç – hacim eğrilerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi (tüm değerlerdeki karşılaştırmalar için p>0.1) dikkat çekicidir (Şekil 27). Ancak, ötenazi sonrasında deflasyon fazında elde edilen ortalama basınç – hacim eğrilerinde (Şekil 26), neredeyse tüm değerlerde (20 mm H₂O ve 40 mm H₂O ölçümleri dışında) maternal steroid grubunda akciğer kompliyansının anlamlı olarak yüksek olduğu (diğer tüm değerler için p=0.057) görülmektedir.



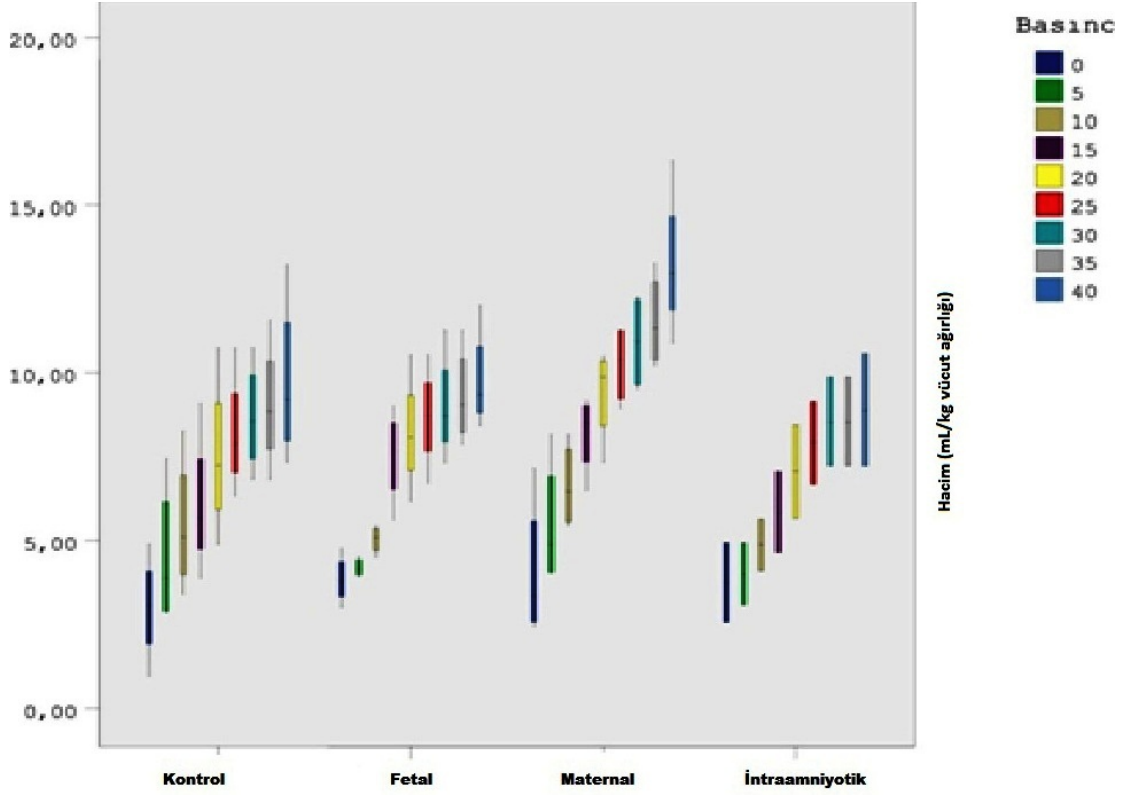
Şekil 24. Gruplara Göre Farklı Basınc Uygulanan Maksimum Postmortem Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: $p=0.057$



Şekil 25. Gruplara Göre Farklı Basınç Uygulanan Maksimum Postmortem İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: $p=0.057$



Şekil 26. Gruplara Göre Farklı Basınc Uygulanan Ortalama Postmortem Deflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltilmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği
x: p=0.057



Şekil 27. Gruplara Göre Farklı Basıncı Uygulanan Ortalama Postmortem İnflasyon (Ağırlığa Göre Düzeltmiş) Kapasite Değerlerinin Dal-Yaprak (Box-Plot) Grafiği (Gruplar arası fark yok, $p > 0.05$)

Sonuç olarak; özellikle deflasyon eğrilerinde belirgin olmak üzere standart maternal betametazon tedavisi, yenidoğan akciğer kompliyans değerlerinde kontrol grubuna göre belirgin düzelmeye yol açmıştır. Ancak, doğrudan fetal i.m. veya amniyon içine yüksek doz betametazon uygulamasında benzer düzelmeye saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Araştırmanın Hipotezinin Yorumlanması

Güncel obstetrik uygulamada maternal kortikosteroid tedavisi ile fetal akciğer dokusu hedef alınmaktadır. Betametazon ve deksametazon akciğer dokusunda yer alan tip 2 hücrelere etki yaparak sürfaktanın sentez ve salınımını artırmaktadır. Kortikosteroidlerin bu etki mekanizması ile fetal akciğer maturasyonunu sağladığı düşünülmektedir (95). Her ne kadar bu uygulamalar ile amaçlanan, fetüse yönelik bir terapötik etki ise de kortikosteroidler maternal yoldan verilmekte; maternal dolaşımdan plasenta ve fetal dolaşıma, sonrasında da fetal akciğer dokusuna ulaşmaktadır. Aslında, etkili bir farmakolojik tedavinin hedeflenen dokuya doğrudan ve en yakın şekilde verilmesi esastır.

Klinik rutinde uygulanan betametazon şeması (12 mg betametazon, 24 saat içinde 2 doz) sonrasında kısa süren ancak belirgin suprafizyolojik bir glukokortikoid biyoaktivitesi saptanmıştır. Maternal uygulama sonrası zirve yapan betametazon değerlerinin antenatal steroid uygulamasının serebral gelişimde gecikme gibi istenmeyen bazı yan etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (161). Kortikosteroid türevlerinin, intraamniyotik veya fetal uygulaması ile bahsedilen suprafizyolojik yükselmenin belirgin olmayabileceği, dolayısıyla fizyolojik bir etkinin oluşacağı öne sürülebilir (189). Araştırmamızda da amniyon sıvısı içine veya doğrudan fetüse uygulanan yüksek doz (>2mg/kg fetal ağırlık) betametazon tedavisinin standart maternal tedaviye göre daha fizyolojik ve akciğer matürasyonu açısından daha etkili olabileceği hipotezi sınanmıştır.

5.2. Alternatif Yoldan Uygulanan Fetal Tedaviler

Alternatif (yani maternal olmayan) yoldan uygulanan fetal tedavileri araştıran çeşitli hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır. Örneğin, intramniyotik tiroit hormonu uygulamaları çeşitli hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar vermiş olmasına rağmen insan çalışmalarında standart maternal kortikosteroid tedavisine üstünlüğü de net olarak gösterilememiştir (190, 191). Yine benzer şekilde amniyon içine sürfaktan verilmesinin preterm doğum sonrasında akciğer komplikasyonlarını azaltabileceği düşünülmüş bu hipotezi destekleyen hayvan çalışmaları yürütülmüştür (192, 193,

194). Genel olarak amniyon içine sürfaktan uygulanmasının akciğer maturasyonunda artışa yol açtığı saptanmasına rağmen bu artış antenatal maternal steroid ve postnatal sürfaktan tedavisi kadar etkin bulunmamıştır (195).

Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yürütülmüş olan bir tez çalışmasında (196), gebe koyunlarda amniyon içine verilen sürfaktan ile fetal alveolar dokularda olumlu bazı histolojik değişikliklerin indüklenebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Benzer bir araştırmada ise (197) preterm gebe koyun modelinde amniyon içine verilen sürfaktanın Lesitin / Sfingomiyelin oranını anlamlı olarak yükselttiği ancak bu değişikliğin akciğer basınç-hacim eğrilerinde düzelmeye eşlik etmediği saptanmıştır. Ekzojen sürfaktan uygulamaları üzerine bu bulgular, amniyon içine verilen sürfaktanın alveol içi sıvı ve alveolar epitele yeterli oranda ulaşmadığını düşündürmektedir. Gerçekten de bu konuyu araştıran bir kobay çalışmasında, amniyon içine verilen radyonükleid işaretli sürfaktan moleküllerinin akciğer dokusuna nispeten düşük oranda (verilen dozun %1 ila %5'i) ulaştığı gösterilmiştir (193). Mevcut veriler, intraamniyotik tedavinin önemli bir dezavantajının tedavinin hedef doku olan alveol epiteline ulaşmasındaki zorluk olduğunu düşündürmektedir.

Bu engeli aşmak için Cosmi ve arkadaşları fetüsün ağız boşluğu çevresine intraamniyotik sürfaktan uygulaması öncesinde maternal aminofilin verilmesini önermişlerdir (198, 199). Bu sayede, fetal solunum hareketlerinin artacağı ve bronkodilatasyona ikincil amniyon sıvısı ve beraberinde ekzojen sürfaktanın alveollara ulaşma oranının artabileceği öne sürülmüştür. Aynı grubun bu ikili tedaviyi (intraamniyotik sürfaktan + maternal i.v. aminofilin) uyguladığı iki preliminier insan çalışması (198, 199) dışında yeterli veri bulunmamaktadır. Bunların dışında, insanda intraamniyotik sürfaktan tedavisi (Index Medicus tarafından görülen) sadece dar kapsamlı 2 araştırmada (200) değerlendirilmiştir. Bu yayınlarda, preterm doğum öncesi yapılan ekzojen intraamniyotik sürfaktan tedavisinin yan etkisi olmadığı, yenidoğanda respiratuvar distres sendromu sıklığını azaltabileceği, ancak perinatal mortaliteyi değiştirmedeği sonucuna varılmıştır.

5.3. Hayvan Modelimizin Yorumlanması

Çalışmamızda betametazon ile amniyon içi ve doğrudan fetal tedavinin değerlendirilmesi amacı ile gebe keçi hayvan modelini kullandık. Deney hayvanı olarak keçiyi seçmemizin birçok nedeni bulunmaktadır. Fare ve tavşan gibi küçük deney hayvanlarında uygulama yolundan bağımsız olarak kortikosteroidlerin yüksek oranda büyüme kısıtlılığına yol açtığı gösterilmiştir (201, 202, 203) Ancak, benzer etkiye preterm koyun ve muhtemelen keçilerde rastlanmamıştır (204). Benzer şekilde, küçük hayvan modellerinde maternal steroid uygulamasının fetal kayıpları artırdığı belirtilmektedir (203). Büyüme kısıtlılığı ve fetal ölüm gibi istenmeyen etkilerin küçük deney hayvanlarında muhtemelen fizyolojik bazı farklılıklar nedeni ile beklenenden fazla görülmesi, bunların kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, doğrudan fetal uygulama gibi alternatif yöntemler küçük hayvanlarda teknik zorluklar içerdiğinden bunlardan elde edilen sonuçların fazla geçerli olmayacağı düşünülebilir.

Hayvanlara gebelik esnasında verilen steroid türevleri akciğer içi sıvı emilimini artırarak toplam akciğer ağırlığında düşüşe yol açmaktadır (205, 167). Koyun ve keçi gibi nispeten büyük hayvanlarda bu etki belirgin olmamakla beraber, küçük deney hayvanlarında deney sonuçlarının etkilenmesi söz konusu olabilir. Ayrıca, seçtiğimiz hayvan modeli olan kıl keçilerinde çoğul gebelik oranı nispeten düşük olup, bunların da erken dönemde yapılan ultrasonografi ile çalışma dışına alınması mümkün olmuştur (173). Çoğul gebelik oranı yüksek olan bir hayvan modelinde, değerlendirme ve uygulama zorluklarından ötürü, çalışma tasarımımızın önemli oranda güçleşeceği varsayılabilirdi. Yine, oğlakların doğum ağırlıklarının insandaki ile benzer olması nedeni ile yaptığımız müdahaleler ve akciğer işlev testleri de önemli oranda benzerlik göstermekteydi. Bunlara ek olarak, çalışmanın yürütüldüğü Göller Bölgesi'nde de önemli keçi nüfusu mevcudiyetinin bulunması bu hayvanlara ulaşmamızı ve deney hayvanı olarak kullanmamızı kolaylaştıran bir etmen olmuştur. Yukarıda sayılan nedenlere istinaden, gebe koyun ve keçi hayvan modelleri intraamniyotik veya doğrudan fetal uygulamaların çalışılması için kullanışlı bir metot olarak önümüze çıkmaktadır.

5.4. İnteraamniyotik Uygulama Verilerimizin Değerlendirilmesi

Önceki çalışmalarda amniyon sıvısı içine verilen sürfaktan ve tiroit hormonları gibi tedaviler ile tatmin edici sonuçlar alınamadığından yola çıkararak akciğer dokusuna etki etmesi istenen steroidlerin (betametazon) doğrudan enjeksiyon ile fetüse veya ortama -yani amniyon içine- verilmesinin antenatal kortikosteroid tedavi etkinliğini artırabileceğini düşündük. Ancak, intraamniyotik tedavi öne sürdüğümüz hipotezinin aksine beklenmedik oranda fetal kayıp ile sonuçlandı.

Bu konuda literatürdeki kısıtlı veri incelendiğinde yüksek doz (>2 mg/kg tahmini fetal ağırlık) intraamniyotik betametazon uygulamasının, koyun modelinde bizim bulgularımızı destekler biçimde %50 oranında prenatal kayıp ile sonuçlandığı görülmektedir (206). Anılan çalışmada düşük doz (0.5 mg/kg tahmini fetal ağırlık) betametazon uygulaması sonrasında ise prenatal kayıp gözlenmemiştir (0/9 yavru). Bizim alışmamızda, kliniğe uygulanabilir ve pratik olması açısından 2 ampul Celestone chronodose® (12 mg betametazon denkliğinde) amniyon mayii içine verildi. Dolayısıyla, uyguladığımız doz ortalama 8.5 mg/kg doğum ağırlığına denk gelmekte olduğundan “ok yüksek” doz olarak değerlendirilmelidir. Bu şekilde “aşırı yüksek” betametazon dozunu denememizin birincil sebebi, alveol sıvısı ve akciğer dokusunda yeterli ilaç konsantrasyonuna ulaşmayı amalamamız idi. Bu sayede, akciğer maturasyonunun maternal uygulamadan daha fazla olabileceğini düşündük. Ne var ki, yüksek dozda verdiğimiz intraamniyotik uygulama %60 oranında prenatal kayıp ile sonuçlandı.

Preterm koyunlarda intraamniyotik betametazon ve deksametazon uygulamaları sonrasında histolojik akciğer kesitlerinin morfometrik analizi de çalışma konusu olmuştur. Bu araştırmalarda alveolar duvar kalınlığının tedavi ile anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (206). İnteraamniyotik tedavi sonrasında saptanan bu istenmeyen değişikliklerin, devam etmekte olan alveolarizasyonun duraklamasına yol açabileceği belirtilmektedir. Dolayısıyla, betametazon yüksek dozda amniyon mayii içine verildiğinde muhtemelen yeterli oranda alveolar sıvı ve epitele ulaşmakta ancak olumsuz bazı histolojik değişikliklere de yol açabilmektedir. Bu menfi histopatolojik değişimlerin, çalışmamızda intraamniyotik grupta saptadığımız yüksek akciğer rupturu ve interstisyel amfizem oranlarına yol açması mantıklı

gözükmektedir. Ayrıca, betametazon amniyon içine verildiğinde muhtemelen fetüs ve koryoamniyonik zarlar ve belki de plasentanın fetal yüzeyi tarafından geri emilmekte ve böylece fetal ölüm ve erken doğumu tetiklemektedir. Öne sürdüğümüz bu mekanizmaların ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak amniyon içine uygulanan betametazonun doz bağımlı olarak fetal mortaliteyi ve/veya preterm doğum riskini artırdığı ve akciğer dokusu harabiyetine yol açarak ruptur ve amfizem gibi patolojilerin oluşumuna neden olduğu söylenebilir. İleriki çalışmalarda yenidoğan ağırlığına göre 2 mg/kg'ın altındaki dozlar denenerek daha düşük dozların etkinliğinin araştırılması gerekmektedir. Bu dozun üstündeki (> 2 mg/kg) uygulamaların yarardan çok zarar getireceği sonucuna varılabilir.

Yüksek doz intraamniyotik betametazon tedavisi sonrasında görülen bu istenmeyen etkilerin, budesonid kullanıldığında kısmen azalabileceği belirtilmektedir (206, 207). Budesonid, plasentayı düşük oranda geçip sistemik emilimi minimal olan ve çocuklarda astım tedavisinde oral inhalasyon yoluyla kullanılan bir steroid türevidir (207). Koyunlarda intraamniyotik yüksek doz budesonid (2 mg/kg tahmini fetal ağırlık) uygulaması sonrasında perinatal kayıp görülmemiş; ayrıca rutin maternal betametazon ile kıyaslanabilir oranda antenatal akciğer gelişimi saptanmıştır (206). Sonuç olarak, amniyon içine verilen betametazonun istenmeyen etkilerini göstermeyebileceği umulan budesonid veya diğer bazı kortikosteroid türevlerinin kullanımına yönelik ayrıntılı hayvan çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

5.5. Fetal Uygulama Verilerimizin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda in utero dönemde fetüse yüksek doz betametazon verilmesinin akciğer üzerine etkilerininide araştırdık. Kontrol gruplarından biri olan maternal uygulama grubundaki keçilere 24 saat ara ile toplam 24 mg betametazon uygulandı. Bu da yaklaşık olarak 0.6 mg/kg maternal keçi ağırlığına denk gelmektedir. Fetüse doğrudan i.m. uygulama içinse 6 mg betametazon (1 ampul Celestone chronodose®) kullandık. Bu da ortalama yaklaşık 3.5 mg/kg doğum ağırlığına yani kilograma göre maternal dozun yaklaşık 6 katına denk gelmektedir. Bu şekilde bir doz şeması ile fetüse yüksek doz intramusküler betametazon uygulanmasının akciğer gelişimi

üzerine etkilerini ve yüksek dozun herhangi bir patolojik değişime yol açıp açmadığını araştırmak istedik.

Doğrudan fetal ilaç uygulamalarının deneyimli klinisyenlerin çoğu tarafından nispeten kolayca uygulanabileceği düşünülebilir. Bu nedenle gelecekte bu tür fetal uygulamaların cazip bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Özellikle bu uygulama plasentayı geçmeyen veya fetüse yetersiz oranda geçişi olan ilaçların, fetal tedavi amacı ile kullanımında önemli yere sahip olabilir. Örneğin, tiroit hormonları plasentayı az miktarda geçmektedir. Bunların için fetal hipotiroidi tedavisinde veya fetal akciğer gelişimini indüklemek amacı ile doğrudan fetüsa enjeksiyonu konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Betametazon ve deksametazon plasentayı geçmekle beraber anneye verilen budesonid gibi diğer kortikosteroid türevleri fetüsa yeterli oranda ulaşamamaktadır. Dolayısıyla plasentayı yeterli oranda geçemeyen bu moleküllerin fetal tedavide kullanımının daha etkin olup olmadığının da araştırılması önem taşımaktadır. Betametazon plasentayı geçmekle beraber doğrudan fetüsa uygulandığında fetal akciğer gelişimini standart maternal uygulamaya göre daha hızlı sağlama potansiyeline sahip olabilir. Örneğin, preterm koyunların kullanıldığı bir çalışmada doğumdan sadece 15 saat önce uygulanan maternal ve fetal 0.5 mg/kg betametazonun postnatal akciğer işlevleri açısından benzer etkiye sahip olduğu bulunmuştur (166). Çalışmamızda fetal uygulamadan 48 saat sonra erken doğumu gerçekleştirdiğimiz için daha erken dönemde akciğer matürasyonunu sağlayıp sağlamadığı konusunda veriye sahip değiliz.

Kortikosteroidlerin doğrudan fetal uygulanması hakkındaki az sayıda hayvan çalışmasında (166, 208, 209) 0.5 mg/kg fetal ağırlık dozunda betametazon uygulamasının, akciğer matürasyonu açısından 2 mg/kg gibi yüksek dozlardan farklılık göstermeyebileceği belirtilmiştir. Ancak, 0.2 mg/kg gibi çok düşük dozların da etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır (209). Çalışmamızda farklı fetal dozlar kullanmadığımız için bu konuda daha ileri yorum yapmamız mümkün gözükmemektedir.

Araştırmamızda fetüsa doğrudan yüksek doz fetal betametazon uygulamasının standart maternal uygulamaya göre daha etkili olduğuna dair bir kanıt

elde edemedik. Bu bulgu fetal betametazon uygulamaların en az maternal uygulama kadar etkili olabileceği ancak maternal uygulamaya göre daha etkili olmadığını saptayan az sayıda deneysel hayvan çalışmasının sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (166, 208, 209). Sonuç olarak, bu aşamadan sonra daha düşük doz betametazon uygulamalarının (0.5mg/kg ila 1mg/kg fetüs) ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Deney düzeneğimizde fetal uygulamada, maternal uygulamadan farklı olarak betametazon tek doz şeklinde uygulandı. Bunun sebebi ileride planlanabilecek insan deneylerinde çoklu fetal uygulamaların pratik olmayabileceği ve etik olarak uygulama gücünü içerebileceğini düşünmemizdir. Ancak, bu şekilde tek doz uygulamaların bir takım dezavantajlar getirebileceği de açıktır. Yine de bunları daha yüksek doz ilaç uygulayarak, tek seferde daha etkin akciğer gelişimi sağlamayı amaçlayarak, aşmaya çalıştık. Ancak, tek ve yüksek doz fetal uygulamanın çeşitli fetal akciğer gelişimi parametreleri açısından maternal uygulamaya göre benzer veya daha az etkili olduğu sonucuna vardık. Bunun muhtemel nedenleri aşağıda kısaca tartışılacaktır.

Doğrudan fetal betametazon uygulamalarının değerlendirildiği bir koyun çalışmasında yüksek (166) (2 mg/kg fetüs) betametazon tedavisinin istenmeyen bir etkisinin pulmoner intertisyel amfizem olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada doğrudan fetal tedavi uygulanan kuzuların % 26'sında (5/13) amfizeme rastlanırken kontrol grubundaki yavruların hiçbirinde amfizem görülmemiştir. İlginç olarak, bizim verilerimiz de bu bulguları destekler niteliktedir. Yüksek doz fetal uygulama yaptığımız yenidoğan oğlakların %20'sinde (1/5) amfizem saptadık. Bu veri en azından bazı yavrularda doğrudan uygulanan betametazonun akciğer gelişimini olumlu yönde etkilerken, bazı hayvanlarda "toksik etki" gösterebileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz basınç-hacim eğrilerinde fetal tedavinin maternal tedavinin başarısını yakalayamamasının muhtemel nedeni, fetal betametazon verdiğimiz oğlakların muhtemelen bazılarında bu "toksik" etkinin oluşması olabilir.

Son olarak, fetüse uygulanan kortikosteroidlerin tedavi yolu tartışılacaktır. Araştırma protokolümüzde doğrudan fetal uygulamaları intramusküler olarak fetüsün uyluk kısmına enjeksiyon şeklinde uyguladık. Preterm koyunlarda yapılan önceki

birkaç çalışmada kas içi uygulamalar yerine, fetal vasküler kateterizasyon sonrası devamlı infüzyon veya ultrason eşliğinde intrakardiyak intravasküler enjeksiyonlar da denenmiştir. Örneğin bir çalışmada (166) kalp içine intravasküler olarak uygulanan hidrokortizon (12.5 mg/kg fetüs), doğum sonrası kordon kanında belirli seviyede saptanmasına rağmen kontrol (intravasküler serum fizyolojik) grubuna göre arteriyel kan gazı ve postnatal akciğer işlevleri açısından benzer sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Kronik kateterizasyon ile uygulamalar, deneysel amaçlı olduğundan kliniğe adapte edilmeleri mümkün gözükmemektedir. Kanımızca, fetal uygulama için intramusküler yol daha uygulanabilir ve pratik olduğundan tercih edilmeli ve gelecekteki araştırmalar fetal i.m. uygulamalara yönlendirilmelidir.

Fetal steroidlerin intramusküler yoldan verilmesine dair İngilizce literatürde sadece bir adet insan araştırmasına ulaşabildik. Bu çalışmaya preterm doğum riski olan 32. gebelik haftasındaki gebeler dâhil edilmiş olup, tek doz (4 mg/kg tahmini fetal ağırlık dozunda) deksametazon doğrudan fetüsün kalçasına uygulanmıştır. Bu insan araştırmasında doğrudan fetal tedavinin doğum sonrası akciğer gelişimi ve RDS sıklığı üzerine etkileri değerlendirilmemiş, sadece uygulama sonrasında bazı fetal iyilik testlerinde değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır. Deksametazonun fetal biyofizik skoru üzerine etkileri uygulamadan 2 saat önce ve 2-4 saat sonra değerlendirilmiştir. Fetal uygulamanın kısa dönemde fetal solunum hareketlerinde artış yönünde değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu uygulamanın bazal kalp atım sayısı ve fetal biyofizik profilinde değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (210).

5.6. L/S Oranlarının Değerlendirilmesi

Araştırmamızın sonucunda grupların hiçbirinde ortalama L/S oranlarında artış saptamadık. Yani, sadece fetal ve intraamniyotik tedavileri takiben değil standart maternal uygulama sonrasında da kontrol (serum fizyolojik) grubundakilere göre farklılık mevcut değildi.

İlginç olarak anneye betametazon verilmesi sonrasında, amniyon mayiinde L/S oranı değişikliklerini değerlendiren insan çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin 29 ila 36. gebelik haftalarında 3 gün üst üste 12 mg maternal betametazon tedavisi sonrasında 4. gün alınan amniyon sıvılarının sadece %28'inde

(4/14) sınır değeri olarak alınan 2.2'nin üzerinde bir L/S oranı tespit edilmiştir. Hatta gebeliklerin %14'ünde (2/14), ilk dozdan sonraki 4. günde alınan L/S oranı düşüş göstermiştir (211). Yine benzer bir çalışmada, glukokortikoid tedavisinden 1 hafta sonra amniyon sıvısı L/S oranları anlamlı olarak artmakla (1.24 ± 0.24 'den 1.49 ± 0.21 'e) beraber gebelerin sadece %5'inde (1 gebe) L/S oranlarının matür (≥ 2.0) değere ulaştığı belirlenmiştir (212).

Dolayısıyla, kortikosteroid tedavisini takiben erken dönemde amniyon mayii L/S oranlarının belirgin değişiklik göstermeyebileceği sonucuna varılabilir. Örneğin, maternal deksametazon uygulanan 34 haftadan küçük 15 fetüsün 12'sinde matür L/S oranlarına (≥ 2.0) tedaviden 24 saat ile 11 gün arasında değişen sürelerde ulaşırken, 3 gebelikte (%20) L/S oranları tedavi ile değişmemiştir (213).

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, betametazon gibi kortikosteroid tedavilerinin fetal akciğer dokusunda dipalmitiol-lesitin sentezini uyarmak ile beraber, sentezlenen molekülün amniyon sıvısı içine karışmasının zaman aldığı ortaya çıkmaktadır. Hatta bazı olgularda L/S artışı hiç gerçekleşmemektedir. Araştırmamızda, muhtemelen tedaviden preterm doğuma kadar geçen 48 saatlik süre anlamlı L/S oranı artışı saptamamız için yeterli olmamıştır. Bu açıdan bakıldığında elde edilen akciğer dokularındaki surfaktan sentezi belirteçlerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ek mali kaynak elde edilmez, akciğer dokularının immün histokimyasal çalışmalara tabi tutulması planlanmaktadır.

5.7. Sonuçların Kendi İçinde Değerlendirilmesi

Bu aşamada çalışmamızın bazı eksiklerinden bahsedilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda fetal invaziv uygulamalardan 48 saat sonra fetal değerlendirme yapılmış ve farklı "uygulama-doğum" zaman aralıkları değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, farklı yollardan uygulanan betametazonun daha erken (örneğin 16-24 saat gibi) veya daha geç (örneğin 3-5 gün gibi) etkileri çalışılmamıştır. Ayrıca, uyguladığımız kortikosteroid dozu kısmen yüksek olup maternal dozun fetal doza göre standardizasyonu yeterli olmamıştır. Vücut ağırlığına göre hesaplandığında doğrudan uygulanan fetal dozun maternal vücut ağırlığına göre uygulanan dozdan daha fazla olduğu açıktır. Çalışmayı bu şekilde planlamamızın nedeni; fetal uygulamadaki yüksek dozlarda fetal etkinin artabileceğinin düşünülmesidir. Ancak,

yukarıda da belirtildiği üzere doğrudan fetal uygulamadaki yüksek dozlar en azından bazı fetüslerde muhtemelen akciğer harabiyetine yol açarak beklenen etkiyi tam olarak göstermemiştir.

Deney düzeneğinde ilk etapta deneye dâhil edilecek gebe hayvanların seçimi özenli bir şekilde yapılmasına rağmen gruplar arasındaki doğum ağırlıklarının dağılımı homojen olmamıştır. Doğum ağırlıklarında oluşan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, potansiyel bir hata kaynağı oluşmasını önlemek amacı ile basınç-hacim eğrileri doğum ağırlığına göre düzeltilerek elde edilmiştir. Bu şekilde, doğum ağırlıklarına bağlı oluşabilecek hatalı verilerin önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Benzer şekilde yavruların cinsiyet dağılımı da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, bazı farklar içermektedir. Bunun sonuçları etkilemesi beklenmeyebilir. Örneğin, farklı dozlarda doğrudan fetal kortikosteroid tedavisinin etkilerini araştıran bir koyun çalışmasında 5 deney grubundan birinde dişi hayvan lehine (Erkek/dişi: 1/7) dağılımda bozulma saptanmasına rağmen betametazona verilen cevabın cinsiyetten bağımsız olduğu saptanmıştır (214). Yine de literatürde fetal akciğer gelişiminde cinsiyet farklarının önemli olabileceğine dair bilgiler de bulunmaktadır (215). Dişi fetüslerde erkeklere göre akciğer gelişiminin daha erken gerçekleştiği ve bunun nedeninin alveolar surfaktan sentezi ve L/S oranının dişilerde daha erken dönemde artması olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda özellikle intraamniyotik grupta yenidoğanların tümünün (5/5) erkek olmasının bu grupta saptadığımız kötü sonuçlar ile ilişkisinin olabileceği öne sürülebilir. Doğrudan fetal uygulama grubunda da benzer eğilimin (4 erkek: 1 dişi) cinsiyet ile ilişkili olması; ancak bu grupta ölü doğum oranının nispeten düşük (%25) olması, bu şekilde bir bağlantı ihtimalini düşürmektedir. Ayrıca, erkek fetüslerde akciğer gelişiminin bir miktar yavaş olduğu belirtilmesine rağmen bunun ölü doğumla ilişkilendirilmesi mantıklı gözükmemektedir. Her ne kadar fetal tedavi gruplarındaki erkek yavru lehine olan mevcut eğilimin potansiyel bir hata kaynağı oluşturabileceği öne sürülebilirse de, kanımızca bu etki istatistiksel sonuçları etkileyecek düzeyde olmayacaktır. Sonuç olarak, bundan sonra planlanacak çalışmalarda prenatal dönemde daha hassas ultrasonografi cihazları kullanılarak fetal cinsiyetin saptanması ve buna göre randomizasyonun sağlanması önerilebilir.

Oluşturduğumuz çalışma gruplarındaki muhtemel bir eksiklik ise aktif tedavisiz kontrol grubu olarak aldığımız hayvanlara sadece intraamniyotik serum fizyolojik vermemizdi. Aslında, fetüse uygulama ile benzer hacimde inert plasebonun (serum fizyolojik gibi) fetal enjeksiyonunu içeren bir kontrol grubu daha oluşturulması verilerimizi daha anlamlı kılabilirdi. Bu şekilde ek bir kontrol grubu oluşturamamızın daha çok etik ve mali sınırlandırmalar nedeni olduğu söylenebilir. Yine de kontrol grubundaki yavrularda ölü doğum görülmemiş olması, intraamniyotik tedavi grubundaki yüksek (%60) kayıp oranları ile beraber değerlendirildiğinde, ölü doğuma yol açan faktörün yapılan fetal girişimden çok verilen kortikosteroid tedavisi olduğunu düşündürmektedir.

Deney düzeneğimizde yenidoğanın mekanik ventilasyonu sırasında %100 oksijen yerine bir kompresör yardımı ile oda havası kullanılmıştır. Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan preterm yenidoğanların ventilasyonunda %100 saf oksijen kullanımı uygulaması günümüzde giderek azalma eğilimindedir (216). Bunun nedeni, erken dönemde uygulanan yüksek konsantrasyonlu oksijenin kısa dönemde kan gazı parametrelerinin düzelmesinde daha düşük (%20-30 gibi) oksijen konsantrasyonları ile benzer etkinlik gösterdiğine dair biriken kanıtlardır (216). Ek olarak, oda havasının ventilasyon için kullanımının uzun dönemde bronkopulmoner displazi ve prematüriteye bağlı retinopati sıklığını azalttığı belirtilmektedir (217, 218). Bu nedenlerden ötürü, yenidoğan yavruların ventilasyonunda saf oksijen yerine %21 oksijen içeren oda havası kullanmayı tercih ettik. Bu şekilde bir uygulamanın klinikteki güncel uygulamalar ile daha fazla örtüştüğünü düşünmekteyiz.

Çalışmamızda amniyon sıvısında akciğer matürasyonu açısından tek bir parametreyi (L/S) çalıştık. Bu husus detaylı olarak Bölüm 5.6'da tartışılmıştır. L/S oranı dışında fosfotidilgliserol, floresan polarizasyon, lameller cisim sayımı, Amniotat FLM (hızlı semikuantitatif fosfotidilgliserol), LA (yüzey aktif büyük surfaktan agregatları) ve SA (yüzey aktif küçük surfaktan agregatları) gibi akciğer matüratesini ve hasarını gösteren parametrelerin de çalışılabilmiş olması, kuşkusuz ki verilerimizi güçlendirecekti. Amniyon sıvısından elde edilen bu parametreleri değerlendirmemiş olmamıza rağmen araştırmamızın devamı olarak fetal akciğer dokusunda surfaktan ve surfaktan proteinlerinin ekspresyonunu da çalışmayı

planlamaktayız. Bu açıdan, immünohistokimyasal değerlendirmelerin diğerlerine göre daha sağlıklı ve net sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

5.8. Çalışmanın Getirdiği Yenilikler

Çalışmamızın yukarıda değinilen bazı kısıtlamalarına rağmen literatürde ulaşabildiğimiz kadarı ile intraamniyotik ve doğrudan fetal uygulamaların gebe hayvan modelinde aynı düzenek içinde karşılaştırıldığı başka çalışma bulunmamaktadır. Bu açılardan araştırmamız yüksek doz amniyon içi ve intramusküler fetal betametazon uygulamalarının bir arada değerlendirildiği muhtemelen ilk hayvan çalışması olmaktadır. İntraamniyotik ve fetal kortikosteroid uygulamaları özellikle gebe koyun modelinde önceden çalışılmış olmakla beraber literatürde gebe keçi modelini içeren herhangi bir çalışmaya da ulaşamadık. Dolayısıyla araştırmamız gebe keçi modelinde kendine özgü çalışma olma niteliğindedir.

Literatür ayrıntılı olarak incelendiğinde, özellikle gebe koyun modelinde benzer konuda yapılan araştırmaların büyük kısmının tek bir grup tarafından yürütüldüğü görülmektedir. Anılan çalışma grubunun A.B.D Los Angeles (Kaliforniya), Cincinnati ile Perth'de (Batı Avustralya) bulunan 3 ayrı merkezdeki araştırmacılardan oluştuğu görülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda, çoğunluğu bu grup tarafından yapılan araştırmaların sonuçlarına da katkıda bulunmuş olması Türkiye'nin uluslararası bilimsel camiada daha fazla yer almasını sağlayabilecektir. Çalışmamızın multidisipliner özelliği de dikkat çekici olup kadın hastalıkları ve doğum, veterinerlik doğum bilgisi, ziraat ve zootekni ve neonatoloji gibi farklı dallarının ortak çalışması sağlanmıştır. Ayrıca, deney hayvanı olarak keçilerin kullanımı üniversitenin bulunduğu bölge açısından önem taşımaktadır. Isparta-Burdur bölgesinde keçi yetiştiriciliği gelişmiş olduğundan bu hayvanların bilimsel amaçlar ile kullanımı da bölgesel anlamda önem taşımaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, fetal akciğer gelişimini indüklemek için intraamniyotik yoldan uygulanan tek doz 12 mg betametazon yüksek oranda fetal kayıp ve muhtemel akciğer hasarına yol açmaktadır. Fetüse preterm doğumdan 48 saat önce intramusküler yoldan uygulanan 6 mg betametazon ise, doğum sonrası oda havası ile mekanik ventilasyon sırasında elde edilen arteriyal kan gazı parametrelerindeki bozulmayı önlemektedir. Ancak, fetal uygulama sonrasında elde edilen basınç-hacim eğrilerinde belirgin düzelme olmamaktadır. Bu veriler, yüksek doz intraamniyotik betametazon uygulamalarının klinik uygulanabilirliğinin olmadığına işaret edebilir. Fetal kortikosteroid uygulamaları ise umut vaat etmektedir. Gelecekte, farklı steroid türevlerinin alternatif doz ve uygulama aralıklarında denemesi yeni perspektifler açabilecektir.

ÖZET

Gebe Keçi Hayvan Modelinde İntraamniyotik ve Fetal İntramusküler Kortikosteroid Uygulamasının Fetal Akciğer Matürasyonu Üzerine Etkisi

Preterm doğumlar, perinatal mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Preterm eylemi önlemeye yönelik girişimler başarısız olmaktadır. Tokolitik tedaviler, önemli yan etkilere yol açmakta ve perinatal mortalite oranlarını değiştirmemektedir. Dolayısıyla, fetüste akciğer gelişimini artıran antenatal kortikosteroid tedavileri günümüzde önem kazanmıştır. Antenatal steroid tedavisinde fetüs hedeflenmesine rağmen, standart uygulama gebe kadına betametazon verilmesi şeklindedir. Buna alternatif olarak kortikosteroidlerin amniyon sıvısı içine veya doğrudan fetüse verilmesi, gelecek vadeden tedavi yöntemleri olabilir. Çalışmamızda gebe keçi hayvan modeli kullanarak, yüksek doz intraamniyotik ve fetal intramusküler betametazon uygulamalarının akciğer gelişimine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu amaçla, çiftleşme tarihleri aynı 18 tekil gebe keçi 4 gruba ayrıldı: 1) Kontrol (n=4), 2) İntraamniyotik (n=5), 3) Standart maternal tedavi (n=4) ve 4) Doğrudan fetal tedavi (n=5). Gebeliğinin 118. gününde (keçilerde term, 150 gün) hayvanların tümüne amniyosentez uygulanarak Lesitin / Sfingomiyelin (L/S) oranı çalışmaları için amniyon sıvısı elde edildi. Beraberinde, 2. gruptaki hayvanlara ultrasonografi eşliğinde 12 mg intraamniyotik ve 4. gruptaki keçilere de 6 mg fetal intramusküler (i.m.) betametazon enjekte edildi. Üçüncü gruptaki keçilere 24 mg maternal i.m. betametazon iki doz halinde 24 saat aralık ile uygulandı. Kontrol grubuna ise intraamniyotik olarak serum fizyolojik çözeltisi (2 mL) verildi. Gebeliğin 120. gününde hayvanların tümüne sezaryen uygulandı. Sezaryen esnasında L/S oranı için amniyon mayii örnekleri elde edildi. Yenidoğan oğlaklar hemen entübe edilerek oda havası ile mekanik ventilasyona başlandı. On beş dakika ara ile iki adet kan gazı örneği elde edildi. Yüksek doz pentobarbital ile ötenaziyi takiben kontrollü deflasyon/inflasyon akciğer basınç-hacim eğrileri elde edildi. Veriler ki kare testi, Kruskal-Wallis ve Wilcoxon işaret sıra testleri ile karşılaştırıldı.

İntraamniyotik betametazon, yüksek oranda ölü doğum (%60, p=0.06) ve akciğer rupturu (%50, p=0.06) ile ilişkili bulundu. Verilen tedavilerin hiçbirinin 48 saat içinde L/S oranlarında değişikliğe yol açmadığı saptandı. Kontrol grubundaki oğlaklarda mekanik ventilasyon ile hiperkapnik asidemi gelişirken, maternal ve fetal tedavi verilen yavrularda benzer olumsuz değişiklikler görülmedi. Doğum ağırlığına göre düzeltilmiş basınç-hacim eğrileri sadece maternal grupta birçok değerde komplyans artışlarına (tümü için p=0.06) işaret etmekteydi.

Sonuç olarak, betametazon yüksek dozlarda intraamniyotik olarak uygulandığında akciğer hasarı ve ölü doğumlara yol açabilmektedir. Fetüse akciğer gelişimi için tek seferde yüksek dozda doğrudan betametazon verilmesi, akciğer gaz değişimi gibi parametrelerde düzelmeye yol açmakla birlikte muhtemelen standart maternal tedaviden daha etkin değildir. Bundan sonraki çalışmalar, daha düşük dozlarda farklı kortikosteroid türevlerinin fetal tedavide kullanımına yönelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Preterm doğum, Fetal tedavi, Betametazon, İntraamniyotik Tedavi

SUMMARY

Intra-amniotic and Direct Intramuscular Fetal Administration of Betamethasone for Lung Maturation in the Pregnant Goat Model

Preterm births are the leading cause of perinatal mortality. Interventions to prevent preterm labor are generally ineffective. Moreover, tocolytic agents have no effect on perinatal mortality despite serious side effects. Therefore, antenatal corticosteroids for fetal lung maturation have a mounting significance in contemporary practice. Although the fetus is the target of the steroid therapy, the standard treatment consists of betamethasone administration to the pregnant woman. Alternatively, administration of corticosteroids into the amniotic fluid or directly to the fetus might have future implications. In our study, we used the pregnant goat animal model to delineate the effects of high-dose intra-amniotic and fetal betamethasone administration for fetal lung maturation.

For this purpose, 18 date-mated singleton pregnant goats were randomized into 4 groups: 1) Controls (n=4), 2) Intra-amniotic (n=5), 3) Standard maternal treatment (n=4), and 4) Direct fetal treatment (n=5). At gestation day 118 (term, 150 days) all of the animals underwent amniocentesis, and amniotic fluid was sampled for Lecithin/Sphingomyelin (L/S) ratio. In the meantime, group 2 and group 4 animals were injected under ultrasound guidance 12 mg of intra-amniotic and 6 mg of fetal intramuscular (i.m.) betamethasone, respectively. Goats in group 3 were given maternal i.m. injections of 24 mg betamethasone in 2 divided doses within 24 hours, whereas controls (n=4) received 2 mL of intra-amniotic normal saline. At gestation day 120, kids were delivered by cesarean section. Amniotic fluid was sampled for L/S ratios during the operation. The newborn kids were immediately intubated, and mechanically ventilated with room air. Two arterial blood gas samples were obtained within 15 minutes. Following euthanasia with high-dose pentobarbital, controlled deflation/inflation lung pressure-volume curves were obtained. Data were compared using chi-square tests, Kruskal–Wallis one-way analysis of variance, and Wilcoxon signed-ranked test.

Intra-amniotic betamethasone was associated with a high rate of stillbirth (60%, $p=0.06$) and lung rupture (50%, $p=0.06$). None of the treatment modalities had any effect on L/S ratios over 48 hours. Following mechanical ventilation, hypercapnic acidemia developed in the control group, whereas such unfavorable changes were not evident in the maternal and direct administration groups. Birth weight-adjusted pressure-volume curves indicated increased compliance at various values ($p=0.06$ for all) in the maternal administration group only.

In conclusion, high-dose intra-amniotic betamethasone can lead to pulmonary injury and stillbirth. Although single-dose fetal direct administration of betamethasone improves pulmonary gas exchange, it is probably at most as effective as routine maternal administration. The future perspective should include investigations on low-dose fetal treatments with various corticosteroid analogs.

Keywords: Preterm birth, Fetal therapy, Betamethasone, Intraamniotic treatment

KAYNAKLAR

1. Creasy RK, Iams JD. Preterm Labor and Delivery. In: Creasy RK, Resnik R(eds) Maternal Fetal Medicine (4 th ed).W.B.Saunders: 2000; 498-509
2. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 276-87
3. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1629-41
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of preterm labor. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2003; 1-9
5. Küçüködük S. Yenidoğan ve Hastalıkları, Ankara: Feryal Matbaası,1994: 1-750
6. Derbent A, Turhan NÖ. Erken Doğum Riski ve Tahmini. *Yeni Tıp Dergisi* 2009; 26: 139-44
7. Ventura SJ, Martin JA, Mathews TJ, Clarke SC. Advance report offinal natality statistics, 1994. Monthly Vital Statistics Report. MD: National Center for Health Statistics, Hyattsville: 1996;1-86
8. Frederikson M: Labor Inhibition. Dopp R, Eschenbach Da, Sciarra JJ (eds): Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992; 3: 87
9. Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1648-59
10. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103:551-63
11. Ramsey PS, Goldenberg RL. Obstetric management of prematurity. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed). St Louis: Mosby, 2002: 287-319.
12. Decherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N. Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology (9 th Ed). McGraw- Hill Companiens; 2003; p. :275-80
13. Gonik B, Creasy RK. Preterm labor: its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:3-8
14. Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Albini SM, Salafia CM. Does 'idiopathic' preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1480-85

15. Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Çeviri: Cengiz L, Şükür YE. Doğum Şeklini de İçeren Preterm Eylem Tehdidi ve Gerçek Preterm Eylem. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B: Çeviri Editörü: Güner H: Yüksek riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri 3.Baskı: Elsevier Saunders, Öncü Basımevi: Ankara, 2008: s.:1304-20
16. Göksever H, Kılıç B, Erata Y. Epidemiologic factors in preterm birth. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008; 18: 294-305
17. Main DM. The epidemiology of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 521-32
18. Bureau MA, Shapcott D, Bertiaume Y, et al. Maternal cigarette smoking and fetal oxygen transport: A Study of p50, 2,3 diphosphoglycerate, total hemoglobin, hemotocrit and type F hemoglobin in fetal blood. *Pediatric* 1983; 72: 1
19. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 800-4
20. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: Retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 313-9
21. Neggess Y, Goldenberg RL. Some Thoughts on Body Mass. Index, Micronutrient Intakes and Pregnancy Outcome. *J Nutr* 2003; 133: 1737-40
22. Dökmeci F, Cengiz L, Yavuz H. The Importance of Low Serum Ferritin Levels in Preterm Labor. *Gynecol Obstet Reprod Med* 1995; 1: 23-5
23. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-84
24. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93
25. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-6
26. Boggess KA. Pathophysiology of preterm birth: emerging concepts of maternal infection. *Clin Perinatol* 2005; 32: 561-9
27. Neilson JP, Verkuyl DA, Crowther CA, Bannerman C. Preterm labor in twin pregnancies: prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 719-23
28. Caspi E, Ronen J, Schreyer P, Goldberg MD. The outcome of pregnancy after gonadotrophin therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 967-73
29. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, Perni SC, Chasen ST, Witkin SS. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene at position -308 and the inducible 70 kd heat shock protein gene at position +1267 in multifetal pregnancies and preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1368-74
30. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8

31. Burnett JE. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 479-83
32. Di Renzo GC, Roura LC. European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006; 34: 359-66
33. Connon AF. An assessment of key aetiological factors associated with preterm birth and perinatal mortality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 200-3
34. McLean M, Walters WA, Smith R. Prediction and early diagnosis of preterm labor: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 209-25
35. Ashmead G, Burrows W, Krew M, et al. Predicting preterm labour and birth: 12th Annual. SPO Meeting No. 486. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 164: 379
36. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory and vascular mechanisms. *Matern Child Health J* 2001; 5: 119-25.
37. Fox SH, Brown C, Koontz AM, Kessel SS. Perceptions of risks of smoking and heavy drinking during pregnancy: 1985 NHIS findings. *Public Health Rep* 1987; 102: 73-9.
38. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol* 2003; 30: 701-33.
39. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, et al. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-28
40. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113: 17-42
41. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2007; 357:477-87
42. Godenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1020-37
43. Enkin M, Keirse JNC, Renfrew M, Neilson J. A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 2nd ed. Toronto: Oxford University Press, 1995; p.:211-26
44. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. ACOG Practice Bulletin No. 43. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1039-47
45. Romero R, Homez R, Bauman P, Mazor M, Cotton D: The role of the infection and cytokines in preterm parturition. In: Basic mechanisms Controlling Term and preterm birth. Chowalish K, Garfield RE (eds). Berlin. Springer Verlag 1993:197
46. Romero R, Sibai B, Caritis S, et al: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicentric, randomized, double- blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 764-74

47. Monga, M, Creasy RK. Pharmacologic management of preterm labor. *Semin Perinato* 1995; 19: 84-96
48. Popper LD, Batra SC, Akerlund M. The effect of magnesium on calcium uptake and contractility in the human myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 78-81
49. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1581-87
50. Kenneth H, Xenakis MJ, Paverstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247-59
51. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002255
52. Miller JM, Keane MWD, Horger EO. Comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med* 1982; 27: 348-51
53. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359:895-905
54. Carlan, SJ, O'Brien, WF, Jones, MH, O'Leary, TD, Roth, L. Outpatient oral sulindac to prevent recurrence of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 769
55. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007; 357: 477-87
56. Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parson M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 474-8
57. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004452
58. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-77
59. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1141-5
60. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. In: *The Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Software 2003; 2: 567*
61. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indometacin therapy. *Am J Perinatol* 2007; 24: 207-13
62. Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 383-6

63. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF: The morphologic and function development of the fetus. In: Williams Obstetrics, Connecticut: Appleton Century Crofts 1985:139-40
64. Avery M E, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959; 97: 517-23
65. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC. The interpretation and significance of the lecithin-spinyomyelin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:142-55
66. Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 613-7
67. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-25
68. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Fanaroff AA, Martin RJ(eds). Neonatal-Perinatal Medicine (7 th ed) St Louis: Mosby, 2002: 973-91
69. Yiğit Ş. Akciğer Gelişimi. In: Yurdakök M, Erdem G(ed). Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2. Baskı. Ankara: Alp Ofset I, 2004: 435-38
70. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:607-13
71. Spooner BS, Wessels NK. Mammalian lung development: interactions in primordium formation and bronchial morphogenesis. *J. Exp. Zoo* 1970; 175: 445-54
72. Spear GS, Vaeusorn O, Avery ME, Nachman R, Wolfsdorf J, Bergmanet RA. Inclusions in terminal air spaces of fetal and neonatal human lung. *Biol Neonate* 1969; 14: 344-58
73. Farrell PM, Hamosh M. The biochemistry of fetal lung development. *Clin Perinatol* 1978; 5: 197-29
74. Mason RJ, Voelker DR. Regulatory mechanisms of surfactant secretion. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408: 226-40
75. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desal R. Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum Dev* 1986; 13: 1-11
76. Tekinalp G.Solunum Sıkıntısı yapan diğer nedenler. In: Yurdakök M, Erdem G(ed). Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2. Baskı. Ankara: Alp Ofset I, 2004: 467-78
77. Wenstrom KD. Pulmonary hypoplasia and deformations related to premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 397-408
78. Lines A, Hooper SB, Harding R. Lung liquid production rates and volumes do not decrease before labor in healthy fetal sheep. *J Appl Physiol* 1997; 82: 927-32
79. O'Brodovich H, Merritt TA. Bicarbonate concentration in rhesus monkey and guinea pig fetal lung liquid. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1613-4

80. Alvaro RE, Rigotto H. Cardio respiratory adjustment at birth. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn* (6th ed), Lippincott Williams and Wilkins 2005: 284-303
81. Pfister RE, Ramsden CA, Neil HL, Kyriakides MA, Berger PJ. Volume and secretion rate of lung liquid in the final days of gestation and labour in the fetal sheep. *J Physiol* 2001; 535: 889-99
82. Patrick J, Fetherston W, Vick H, et al: Human fetal breathing movements at weeks 34 to 35 of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 693
83. Dawes GS. Breathing before birth in animals and man. *N Engl J Med* 1974; 290: 557-9
84. Kitterman JA, Liggins GC, Fewell JE, Tooley WH. Inhibition of breathing movements in fetal sheep by prostaglandins. *J Appl Physiol* 1983; 54: 687-92
85. Gluckman, PD, and Johnston BM. Lesions in the upper lateral pons abolish the hypoxic depression of breathing in unanesthetized fetal lambs in utero. *J Physiol* 1987; 382: 373-83
86. Martin-Boddy RL, Johnston BM. Central origin of the hypoxic depression of breathing in the newborn. *Respir Physiol* 1988; 71: 25
87. Adamson SL, Richardson BS, Homan J. Initiation of pulmonary gas exchange by fetal sheep in utero. *J Appl Physiol* 1987; 62: 989-98
88. Van Golde LMG, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988; 68: 374-455
89. Bediz CS, Hızır K, Gergerlioğlu S. Akciğer surfaktanı ve fizyolojik önemi. *Genel Tıp Dergisi* 1998; 8: 165-71
90. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O, Acar MN. Yenidoğanda Surfaktan Uygulaması: Güncel Derleme. *Van Tıp Dergisi* 2010; 17: 62-8
91. Ikegami M, Jobe AH. Surfactant metabolism. *Semin Perinatol* 1993; 17: 233-40
92. Jobe AH. Fetal lung development. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal Fetal Medicine* (5 th ed) W.B.Saunders 2004: 209-222
93. Jobe AH. Fetal lung development, Test for maturation, induction of maturation and treatment. In: Creasy RK, Resnik (eds). *Maternal Fetal Medicine* (4 th ed) W.B.Saunders 2000: 404-22
94. Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol*. 2001; 28: 655-69
95. Wright JR, Hawgood S. Pulmonary surfaktant metabolism. *Clin Chest Med* 1989; 10: 83-93
96. Dobbs LG. Pulmonary surfactant. *Annu Rev Med* 1989; 40: 431-46

97. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 142-55
98. Hallmann M, Feldman BH, Kirkpatrick E, Gluck L. Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the newborn. Study of the minor surfactant phospholipids in newborns. *Pediatr Res* 1997; 11: 714-20
99. Sing EJ. Capillary method for assessment of pulmonary maturity in utero with the use of amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 228-9
100. Steinfeld JD, Samuels P, Bulley MA, Cohen AW, Goodman DBP, Senior MB. The utility of the TDx test in assessment of fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 460-4
101. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45: 515-23
102. Jobe A. Development of the fetal lung. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders 1999: 270-99
103. NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-8
104. Author P. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Practice Committee. ACOG Committee Opinion No:273. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871-3
105. Post M, Torday JS, Smith BT. Alveolar type II cells isolated from fetal rat lung organotypic cultures synthesize and secrete surfactant-associated phospholipids and respond to fibroblast-pneumonocyte factor. *Exp Lung Res* 1984; 7: 53-65
106. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81-94
107. Snyder JM, Rodgers HF, O'Brien JA, Mahli N, Magliato SA, Durham PL. Glucocorticoid effects on rabbit fetal lung maturation in vivo: an ultrastructural morphometric study. *The Anatomical Record* 1992; 232:133-40
108. Moya FR, Gross I. Combined hormonal therapy for the prevention of respiratory distress syndrome and its consequences. *Semin Perinatol* 1993; 17: 267-74
109. Rooney SA, Marino PA, Gobran LI, Gross I, Warshaw JB. Thyrotropin-releasing hormone increases the amount of surfactant in lung lavage from fetal rabbits. *Pediatr Res* 1979; 13: 623-5
110. ACTOBAT Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995; 345: 877-82
111. Whittsett JA, Weaver TE, Lieberman MA, et al. Differential effects of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta on synthesis of Mr =35000 surfactant-associated protein in fetal lung. *J Biol Chem* 1987; 262:7908-13

112. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1577-9
113. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Tıbbi Farmakoloji (10.baskı) Ankara: Hacettepe Taş 2002: 1221-51
114. Kaplan MN. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds).Textbook of Endocrine Physiology (4 th ed). 2000: 328-56
115. Alikashifoğlu A. Ambigius Genitalya'ya Klinik Yaklaşım. *Sted.* 2003; 12: 141-5
116. Sasano H, Suzuki T, Mason JI. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 234-9
117. Gwynne JT, Strauss JF III. The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev* 1982; 3: 299-329
118. Erdoğan G.Adrenal Korteks. In: Selahattin Koloğlu (ed) Endokrinoloji ve Temel Klinik Medical Network. 1996:533-73
119. Gravanis A,Margioris AN. Pharmacology of glucocorticoid. In: Margioris AN, Chrousos GP(eds). Adrenal Disorders. Totowa: Humana Press 2001: 59-60
120. Vivion HTJ. Adrenal cortex Physiology. In: Clinical Endocrinology (2 nd ed). Wolfe 1994: 2-12
121. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Tıbbi Farmakoloji (10.baskı) Ankara: Hacettepe Taş 2002:1221-51
122. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 1984; 5: 1-24
123. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970; 1: 657-9
124. Goldfien A, Onat F(Çeviren). Adrenokortikosteroidler ve Adrenokortikal Antagonistler. Katzung BG (ed), Öziner Z (ceviri ed).Temel ve Klinik Farmakoloji (6. Baskı) Barış Kitabevi 1995:784-804
125. Bolt RJ, Weissenbruch MM, Lafeber HN, Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 76-91
126. Rashid S, Lewis GF. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clin Biochem* 2005; 38: 401-9
127. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequencesrticle *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30: 36-46
128. Bolt RJ, Weissenbruch MM, Lafeber HN, Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 76-91

129. Hollenberg SM, Weinberg C, Ong ES et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985; 318: 635-41
130. Lyons CA, Garite TJ. Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45: 35-41
131. Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 161-73
132. Merrer BM. Assesment and induction of fetal pulmonary Maturity. In: Creasy RK, Resnik R (eds) *Maternal Fetal Medicine* (5 th ed). W.B.Saunders. 2004: 451-63
133. Spencer C, Neales K. Antenatal steroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ*. 2000; 320: 325-6
134. Cosmi EV, Anceschi MM. Prevention of fetal and neonatal lung immaturity. In: *Textbook of Perinatal Medicine* (1st ed). Carnforth: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1998: 1382-92
135. Kream J, Mulay S, Fukushima DK, Solomon S. Determination of plasma dexamethasone in the mother and the newborn after administration of the hormone in a clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 56: 127-33
136. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000065
137. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behavior: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104: 1239-47
138. Anceschi MM, Palmerini CA, Codini M, Luzi P, Cosmi EV. Collagen and elastin in rabbit fetal lung: Ontogeny and effects of steroids. *J Dev Physiol* 1992; 18: 233-6
139. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 842-50
140. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975; 56: 1548-54
141. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. No: CD004454. DOI: 10.1002/14651858
142. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 333-6
143. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than seven days after treatment? *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-3

144. Muglia LJ, Bae DS, Brown TT, Vogt SK, Alvarez JG, Sunday ME, Majzoub JA. Proliferation and differentiation defects during lung development in corticotropin-releasing hormone-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 181-8
145. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 508-13
146. Walther FJ, Ikegami M, Warburton D, Polk DH. Corticosteroids, thyrotropin-releasing hormone, and antioxidant enzymes in preterm lamb lungs. *Pediatr Res.* 1991; 30: 518-21.
147. Frank L. Prenatal dexamethasone treatment improves survival of newborn rats during prolonged high oxygen exposure. *Pediatr Res.* 1992; 32: 215-21
148. Robertson B. Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS. *Ann Med.* 1993; 25: 285-8
149. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, Georgieff MK, Guiang SF, Cifuentes RF, Lussky RC. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29: 1028-36
150. Kallio J, Karlsson R, Toppari J, Helminen T, Scheinin M, Kero P. Antenatal dexamethasone treatment decreases plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatr Res.* 1998; 43: 801-7
151. Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M, Donovan EF. Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol.* 1999; 19: 419-25
152. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 1996; 52: 326
153. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics.* 2000; 106: 2
154. Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus: a randomized doubleblind study. *Am J Dis Child.* 1993; 147: 187-92
155. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective Caesarean section: pragmatic randomised trial. *Br Med J* 2005; 331: 662-7
156. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound.* 2000; 28: 224-6
157. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 842-51

158. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 293-307
159. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics.* 2000; 105: 77
160. D'Amore A, Ahluwalia J, Cheema I, Prentice A, Kaptoge S, Kelsall W. The effect of antenatal corticosteroids on fetal growth, survival, and neurodevelopmental outcome in triplet pregnancies. *Am J Perinatol.* 2004; 21: 1-8
161. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 880-5
162. Huang WL, Harper CG, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep. *Int J Dev Neurosci.* 2001; 19: 415-25
163. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses-National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 144-50
164. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 286: 1581-7
165. Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1120-3
166. Jobe AH, Polk DH, Ikegami M, Newnham J, Sly P, Kohan R, et al. Lung responses to ultrasound guided fetal treatments with corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol.* 1993; 75: 2099-105
167. Moss TJ, Mulrooney NP, Nitsos I, Ikegami M, Jobe AH, Newnham JP. Intra- amniotic corticosteroids for preterm lung maturation in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1389-95
168. Gilbert WM, Eby-Wilkens E, Plopper C, Whitsett JA, Tarantal AF. Fetal monkey surfactants after intra-amniotic or maternal administration of betamethasone and thyroid hormone. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 466-70
169. Newnham JP, Evans SF, Godfrey M, Huang W, Ikegami M, Jobe A. Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *J Matern Fetal Med.* 1999; 8: 81-7
170. Jobe AH & Ikegami M. Fetal responses to glucocorticoids. In: Mendelson CR, editor. *Endocrinology of the Lung* Totowa: Humana Press 2000; 45-57
171. Jobe AH, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M. Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics.* 1998; 102: 1116-25

172. Yakışık M, Özfiliz N, Erdost H .Veteriner Embriyoloji (2. Baskı) Bursa: 2005;2: 250-4
173. McGeady TA, Quinn PJ, Fitzpatrick EP and Ryan MT. Veterinary Embryology. Oxford: Blackwell Publishing. 2006; 16: 226-32
174. Yıldız N, Esen F. Koyun ve keçi yetiştiriciliği. F.Ü. Vet. Fak. Ders Teksiri, 1998; 35: 27-8
175. Sönmez R. Melezleme yolu ile yerli kıl keçilerinin süt keçisine çevrilme olanakları. E.Ü.Ziraat Fak. Yayınları 1974; 226: 35-8
176. Kaymakçı, M, Eliçin A, Işın F, Taşkın T ve ark. Türkiye Küçükbaş Hayvan Yetiştiriciliği Üzerine Teknik ve Ekonomik Yaklaşımlar, Türkiye Ziraat Mühendisliği Altıncı Teknik Kongresi. 2005; 11: 61-7
177. Quanjer P (ed). Standardization of lung function tests. Report of the Working Party for Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983; 19: 1-92
178. Günal H, İslamoğlu A. F, Ulus F, Şavkılıoğlu E. Preoperatif pulmoner değerlendirme ve hazırlık (Derleme). *Solum Hastalıkları* 1998; 9: 201-13
179. Rossi, A, Gottfried SB, Zocchi L, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation: The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 672
180. Zapletal A, Paul T, Samanek M. Pulmonary elasticity in children and adolescents. *J Appl Physiol* 1976; 40: 953-61
181. Gibson GJ. Lung volumes and elasticity. In: Hughes JMB, Pride NB. Lung function tests. Physiological principles and clinical applications. London: WB Saunders, 1999; 45-56
182. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1415-27
183. Yenel F. Arteriyel kan gazları. Akciğer fonksiyon testleri. İstanbul: Dilek Matbaası, 1996; 57- 66
184. Shapiro BA, peruzzi WT, Templin R. Arterial oxygenation, Clinical application of blood gases. Missouri: Mosby Inc. 1994: 33-54
185. Thompson CS. Asid Base disorders and electrolyte imbalance. Comprehensive respiratory care. Pennsylvania: WB Saunders Company. 1995: 70-97
186. Hesselink JW, Taverne MA. Ultrasonography of the uterus of the goat. *Vet Q* 1994; 16: 41-5
187. Williams MA 1993; Bongso TA 1976; Anatomy and Physiology of Farm Animals eds. RD Frandson, WL Wilke, AD Fails. Wiley-Blackwell. 2009; 7: 439-49

188. Coch EH, Kessler G, Meyer JS. Rapid thin-layer chromatographic method for assessing the lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Clin Chem.* 1974; 20: 1368-75
189. Kajantie E, Raivio T, Janne OA, Hovi P, Dunkel L, Andersson S. Circulating glucocorticoid bioactivity in the preterm newborn after antenatal betamethasone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3999-4003
190. Korda AR, Fleming SF, Senior C, Duck-Chong CG, Henderson-Smart DJ, Ramsey G, Shutt DA, Russell P, Shearman RP. The effect of intra-amniotic injection of triiodothyronine on pulmonary maturity in lambs at 130 days gestation. *Pediatr Res.* 1984; 18: 932-5
191. Dudenhausen JW. Effect of intra-amniotic thyroxine administration in the fetus. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1984; 44: 777-80
192. Galan HL, Kuehl TJ. Effect of intra-amniotic administration of Exosurf in preterm rabbit fetuses. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 604-8
193. Illia R, Solana C, Oliveri P, Toblli J, Imaz MU, Habich DJ. Evidence of fetal pulmonary aspiration of intra-amniotic administered surfactant in animal experiment. *Perinat Med.* 2004; 32: 354-8
194. Tannuri U, Rodrigues CJ, Maksoud-Filho JG, Santos MM, Tannuri AC, Rodrigues AJ. The effects of prenatal intraamniotic surfactant or dexamethasone administration on lung development are comparable to changes induced by tracheal ligation in an animal model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1998; 33: 1198-205
195. Ostrzenski A, Radolinski B, Ostrzenska KM. Antenatal modes of surfactant administration for RDS prevention: a review. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98: 340-4
196. Aydın E, Kaya H. Gebe koyunlarda İntraamniyotik surfaktan uygulamasının preterm kuzuların akciğer gelişimi üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi* 2004; 1-87
197. Sezik M, Ozkaya O, Arslanoglu E, Koker A, Cetin H, Ozbaşar D, Kaya H. Evaluation of intra-amniotic surfactant administration in preterm sheep. *J Exp Anim Sci.* 2007; 43: 301-7
198. Cosmi EV, La Torre R, Piazzè JJ, Maranghi GL, Lerro N, Bianco D, Anceschi MM. Intraamniotic surfactant for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS): rationale and personal experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 71: 135-9
199. Cosmi EV, La Torre R, Di Iorio R, Anceschi MM. Surfactant administration to the human fetus in utero: a new approach to prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS). *Journal of Perinatal Medicine.* 2004; 32: 354-8
200. Zhang JP, Wang YL, Wang YH, Zhang R, Chen H, Su HB. Prophylaxis of neonatal respiratory distress syndrome by intra-amniotic administration of pulmonary surfactant. *Chin Med J.* 2004; 117: 120-4

201. Lisawa J, Pietrasik D, Zwoliński J, Gierowska-Bogusz B, Lewandowski L, Chazan B. Intraamniotic surfactant supply as RDS prevention. *Med Wieku Rozwoj.* 2003; 7: 255-60
202. Barrada MI, Blomquist CH, Kotts C. The effects of betamethasone on fetal development in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136: 234-8
203. Rider ED, Jobe AH, Ikegami M, et al. Antenatal betamethasone dose effects in preterm rabbits studied at 27 days gestation. *J Appl Physiol.* 1990; 68: 1134-41
204. Stein HM, Martinez A, Blount L, Oyama K and Padbury JF. The effects of corticosteroids and thyrotropin releasing hormone on newborn adaptation and sympathoadrenal mechanisms in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 17-24
205. Barker PM, Markiewicz M, Parker KA, Walters DV, Strang LB. Synergistic action of triiodothyronine and hydrocortisone on epinephrine- induced reabsorption of fetal lung liquid. *Pediatr. Res.* 1990; 27: 588-91
206. Polglase GR, Nitsos I, Jobe AH, Newnham JP, Moss TJ. Maternal and intra-amniotic corticosteroid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res.* 2007; 62: 32-6
207. McCormack PL, Lyseng-Williamson KA. Budesonide/formoterol. A review of its use as maintenance and reliever inhalation therapy in asthma. *Drugs.* 2007; 67: 2407-31
208. Rebello CM, Ikegami M, Ervin MG, Polk DH, Jobe AH. Postnatal lung function and protein permeability after fetal or maternal corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1997; 83: 213-8
209. Rebello CM, Ikegami M, Polk DH, Jobe AH. Postnatal lung responses and surfactant function after fetal or maternal corticosteroid treatment. *J Appl. Physiol.* 1996; 80: 1674-80
210. Babovic I, Plesinac S, Opalic J, Devrnja V, Pavlovic I, Radojicic Z, Plecas D, Radunovic N, Ljubic A. Intramuscular fetal corticosteroid therapy: short-term effects on the fetus. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 25: 98-101
211. Ekelund L, Arvidson G, Ohrlander S, Astedt B. Changes in amniotic fluid phospholipids on treatment with glucocorticoids to prevent respiratory distress syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976; 55: 413-7
212. Arias F, Pineda J, Johnson LW. Changes in human amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and dipalmitoyl lecithin associated with maternal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133: 894-8
213. Caspi E, Schreyer P, Weinraub Z, Bukovsky I, Tamir I. Changes in amniotic fluid lecithin-sphingomyelin ratio following maternal dexamethasone administration. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 122: 327-31
214. Torday JS, Nielsen HC, Fenel M, Avery EM. Sex differences in Fetal lung maturation. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123: 208
215. Nielsen HC, Torday JS. Sex differences in fetal rabbit pulmonary surfactant production. *Pediatr Res.* 1981; 15: 1245-7

216. Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 1329-33
217. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD002273
218. Robertson NJ. Department of Obstetrics and Gynaecology, University College London, UK. Air or 100% oxygen for asphyxiated babies? Time to decide. *Crit Care*. 2005; 9: 128-30