

T.C
SSK Bakırköy Doğumevi
Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim Hastanesi
Başhekim: Uz. Dr. Hüseyin ALDEMİR

141723

**PRETERM EYLEMLERDE TEK DOZ ANTENATAL
BETAMETAZON UYGULAMASININ SONUÇLARI VE ETKİ
SÜRESİ**

Klinik Şefi: Doç. Dr. Ahmet GÜLKILIK

UZMANLIK TEZİ
BETAMETAZON UYGULAMASININ SONUÇLARI VE ETKİ SÜRESİ

141723

Dr. Suna (BÖKE) ÖZDEMİR
(Uzmanlık Tezi)

İstanbul – 2004

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince yetişmemde büyük emeği olan, sonsuz tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım klinik şefim Doç. Dr. Ahmet GÜLKILIK'a, klinik şefleri Op. Dr. Yavuz CEYLAN'a, Op. Dr. H. Cemal ARK'a, Op. Dr. Ali İsmet TEKİRDAĞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında bana destekte bulunan Uz. Dr. Altan CEBECİ'ye, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm Şef Muavini, Başasistan, Uzman Hekimler ve sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Hastanemiz tüm hemşire, ebe, eczacı, laborant ve yardımcı sağlık personeline ayrıca teşekkür ediyorum.

Dr. Suna (BÖKE) ÖZDEMİR

2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1 – 2
GENEL BİLGİLER.....	3 – 29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30 – 31
BULGULAR.....	32 – 36
TARTIŞMA.....	37 – 41
ÖZET.....	42
KAYNAKLAR.....	43 - 50

GİRİŞ

Doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın son adet tarihine göre 20 haftadan sonra ve 37 haftadan önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak tanımlanmaktadır (1). Obstetrik pratiğinde sık karşılaşılan ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren preterm eylem ve doğum insidansı çeşitli kaynaklara göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak %6,1 ile 10,7 arasında bildirilmektedir.

Geçmişte olduğu gibi doğum hekimliğinin bugünkü en önemli sorunlarından biri erken doğumlardır. Bu durum yeni doğan ölümlerinin %60'ından sorumludur. Mortalite ve morbiditenin %75 'i bu grupta ortaya çıkmaktadır. Erken doğum ölümcül doğumsal anomaliler dışındaki tüm neonatal ölümlerin %75-90'dan doğrudan sorumludur (2).

Preterm bebeklerin yaşama şansı öncelikle doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla yakından ilgilidir. Fetal ve neonatal morbiditenin en önemli sorunlarından biri olan preterm doğumda görülen komplikasyonların başlıca nedeni, organ immatüritesidir. Prematüriteye bağlı gelişen en önemli sorunlar; respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterekolit, sepsis, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus ve retrolental fibroplazidir (3).

Son yıllarda perinatolojideki yenilikler preterm eylem insidansını azaltmadığı halde, perinatal ve neonatal morbidite ve survi üzerinde büyük değişikliklere yol açmıştır. İlk kez Liggins ve Howie tarafından yapılan çalışmalarda antenatal dönemde gebeye uygulanan kortikosteroidlerin respiratuar distres sendromunu azaltıcı etkisi gösterildi (4). Bundan sonra yapılan çok sayıda çalışmada kortikosteroid tedavisinin etkisi kanıtlandı ve sadece respiratuar distres sendromunu değil, diğer neonatal komplikasyonlarda da steroid uygulamasına bağlı düşüşler olduğu gösterildi.

Tüm bu gelişmelere karşın, antenatal steroid kullanımı konusunda kuşkuvarın devam etmesi ve kullanımının çok yaygın olmaması üzerine ilk olarak 1994 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ve 2000 yılında tekrarlanan toplantılarda (NIH Consensus Development Conference) preterm eylemde kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışıldı ve ortak karar olarak antenatal steroid uygulamasının prematüriteye bağlı

komplasyonları azalttıđı belirtildi (5,6). Bununla birlikte RDS riskini dűűűrmek için sadece steroidler deđil, tiotropin releasing hormon , surfaktan ve inositol gibi ajanlar da denenmektedir (7,8).

Hayvan alıűmalarında, özellikle akciđer maturasyonunu artırmada kortikosteroidlerin yararlı olduđu sűre konusunda eliűen sonuçlar elde edilmiűtir (9). Steroid etkinliđinin zamanla azalma potansiyeline rađmen gebelik sűresi 7 gűnden fazla devam ettiđi durumlarda haftalık doz tekrarının gerekliliđi çok açık deđildir ve bu konuyla iliűkili olarak yerli ve yabancı literatűrde çok sınırlı sayıda alıűma vardır (5,6). Biz de alıűmamızda hastanemizin verilerini kullanarak antenatal steroid uygulaması ile dođum arasındaki sűrenin uzunluđunun perinatal sonuçlara etkini araűtırdık. İlk 7 gűn sonuçları ile 8-14 gűn sonuçlarını karűılaűtırarak steroid etkisinin bir hafta sonra devam edip etmediđini saptamayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

PRETERM DOĞUM EYLEMİ

Preterm doğum; doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın , son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğumdur. 20. haftadan önce sonlanan gebelikler abortus olarak tanımlandığından, 20. ve 37. haftalar arasında gerçekleşen doğumları preterm doğum olarak adlandırabiliriz (1).

İNSİDANS, PERİNATAL MORBİDİTE VE MORTALİTE

Toplumdan topluma değişmekle birlikte , genel olarak preterm doğum insidansının %10 olduğu söylenebilir. Preterm doğumların %80'i 32-37. haftalar arasında iken , %10'u 28-31. haftalar arasında ve %10'u ise 26-28 haftalar arasında olmaktadır (10).

Preterm doğumlar anne açısından herhangi bir risk taşımazken, bebekte önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ölümcül doğumsal anomaliler dışındaki neonatal ölümlerin %75-90'ından sorumlu olduğu için preterm doğumlar obstetrikte önemli yer tutmaktadır (2).

29. gebelik haftasından önceki doğumlarda gestasyonel yaş , sağkalım için daha önemli iken, bu haftadan sonra doğum ağırlığı daha büyük önem taşımaktadır. Prematüriteye bağlı gelişen en önemli sorunlar; respiratuar distres sendromu(RDS), intraventriküler kanama(İVK), nekrotizan enterekolit(NEK), sepsis, patent duktus arteriosus(PDA), hiperbilirubinemi, retinopati ve bronkopulmoner displazidir. Ancak bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalır. Tablo 1'de bebeklerin haftasına göre yaşam oranları ve 1 haftalık gelişmenin bu oranlara etkileri görülmektedir (11).

Tablo 1. Bebek yaşam oranları

Gebelik Haftası	Haftaya göre yaşam (%)	Bir haftanın yaşam oranına etkisi (%)
24	9.9	8.1
25	15.5	5.6
26	54.7	39.2
27	67	12.3
28	77.4	10.4
29	85.2	7.8
30	90.6	5.4
31	94.2	3.6
31	96.5	2.3
33	97.9	1.4

Robertson ve arkadaşları, prematüriteye bağlı sorunların gebelik haftasına göre görülme sıklıklarını şu şekilde özetlemişlerdir (12).

1. Ek bir sorunu olmayan gebeliğin 37. haftaya kadar uzatılması RDS oranını azaltır (36. haftada %3.3 iken, 37. haftada %0.4).

2. 32. gebelik haftasından sonra PDA (32. haftada %9.3 iken, 33. haftada %1.8) ve NEK (32. haftada %5.6 iken, 33. haftada %1.8) oranları belirgin olarak azalır.

3. 27. gebelik haftasından sonra grade 3 ve 4 İVK oranları azalır ve 32. haftadan sonra genellikle görülmez.

PRETERM EYLEMİ BAŞLATAN MEKANİZMALAR

Erken doğumun anlaşılması ve önlenmesine yönelik tüm çalışmalara karşın erken doğum oranında belirgin bir azalma sağlanamamıştır. Erken doğumu önlemek için yapılabilecek başarılı bir girişim, ancak miadındaki gebeliklerde doğumu başlatan mekanizmaların bilinmesi ile mümkündür. Doğumu başlattığı ileri sürülen faktörlerden hangisinin ne tür bir mekanizma ile buna neden olduğu kesin bilinmemektedir. Olası faktörler ve etkileri şu şekildedir (13, 14).

a) Oksitosin: Uterus kasılmalarını başlatır, anne ve fetus kaynaklı oksitosin, plasental kaynaklı oksitokinaz enzimi ile nötralize edilir.

b) Prostaglandinler: Bir çok hormon için myometrial membran reseptörleri olarak etkili olurlar. Çoğul gebelik , hidroamnios ve intrauterin enfeksiyon prostaglandin yapımını artırarak myometrial kasılmalara neden olurlar.

c) Progesteron: Hücre içi Ca^{+2} iyonunu hapsederek myometrium kasılmalarını ve uyarının komşu hücrelere yayılmasını önler. Adranerjik β reseptörleri kontrol eder.

d) Anoksi: Fetusa stres oluşturup ACTH ve katekolamin salgılanmasını uyararak doğum ağrılarını başlatır.

e) Serum Mg^{+2} düzeyinin düşük olması: Bu durum adenilatsiklaz inhibisyonuna, böylece sitoplazmik Ca^{+2} düzeylerinin artmasına neden olarak uterin irrtabiliteye neden olur. 1.4 mg/dl'den düşük Mg^{+2} düzeylerinin preterm doğum için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

PRETERM EYLEM NEDENLERİ

Erken doğum nedeni olarak ileri sürülen faktörler Tablo 2'de verilmiştir (15). Ağır iş veya egzersizin erken doğumla ilişkisi bulunamamıştır fakat uzun süre ayakta kalmanın erken

doğumla ilişkisi gösterilmiştir (13). Hastanın daha önceki gebeliklerinin öyküsü şu anki gebeliklerinin prognozu açısından önemlidir. Hastanın ilk gebeliği erken doğumla sonuçlanmışsa bir sonraki gebeliğin erken sonlanması olasılığı %17.2'dir. Tam tersi olarak her bir miadındaki doğum, sonraki gebeliğin erken doğum olasılığını azaltır (16).

Tablo 2. Preterm eylem nedenleri.

Medikal Nedenler	Obstetrik Nedenler
Maternal kalp hastalığı	Sık doğum
Maternal böbrek hastalığı	Önceki gebelikte preterm doğum
Hipertansiyon	Önceki gebelikte abortus öyküsü
Maternal enfeksiyonlar	Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar
Derin anemi	Erken membran rüptürü
Hipertiroidi	Doğumsal fetal anomaliler
Hepatit	Polihidramniyos veya oligohidramniyos
Yanık veya travma	Çoğul gebelik
Cerrahi girişimler	Servikal patolojiler
Malnutrisyon veya obezite	Uterin anomaliler
Sigara veya alkol kullanımı	

Bazı uterus anomalilerinin erken doğumla yakından ilişkisi vardır. Örneğin uterus bikorniste bu oran %80'e kadar çıkabilir(17). Servikal yetmezlik , erken doğum olasılığının artmasına ve daha erken dönemde ağrısız gebelik kayıplarına yol açar. Serklaj ameliyatlarından sonra bile erken doğum oranı %30'dur (18).

Alt genital traktusun *chlamidia trachomatis* , *ureaplazma urealiticum*, *grup B streptokoklar*, *gardnerella vaginalis*, *trichomonas vaginalis* ve anaerob bakterilerle

kolonizasyonunun preterm doğuma neden olduğu bildirilmiştir. Özellikle bakteriyel vajinozisin preterm doğum açısından yüksek risk taşıdığı saptanmıştır (19).

Küçük anne yaşı (18 yaş altı), düşük vücut ağırlığı (55 kg. altı), sigara içimi (10 adetten fazla/gün) ve artmış doğum sayısı (3'ten fazla) preterm riskini arttıran diğer faktörlerdir (20).

PRETRM DOĞUM İÇİN YÜKSEK RİSK GRUBU

Preterm eylemin ve doğumun önlenmesinde, yüksek riskli gebelerin erken tanısı ön plandadır. Bu nedenle preterm doğuma yönelik tüm çalışmalar, preterm eylemin önceden tanınmasına yönelmiştir. Tablo 3'te preterm doğum için yüksek risk grubu olan olgular verilmiştir

Tablo 3. Preterm doğum için yüksek risk grubu

Düşük sosyoekonomik durum
Daha önce erken doğum yapanlar
Çoğul gebelikler
Uterin anomaliler
Servikal yetmezlik
Bakteriyel vajinoz
Açıklanamayan yüksek maternal α -fetoprotein düzeyleri
Üriner sistem enfeksiyonları

PRETERM EYLEM TANISI

Preterm doğumun başlangıcını preterm eylem oluşturur. Preterm eylem kriterleri kaynağa göre farklılıklar göstermekle birlikte, kliniğimizde de kabul gören protokolde servikal değişiklikler kesin kriterlerle ortaya konmuştur.

Tablo 4. Preterm eylem kriterleri

-
- ✓ Her 10 dakikada en az 2 kontraksiyon olması
 - ✓ Kontraksiyonların en az 30 saniye sürmesi
 - ✓ Progresif servikal değişiklikler olması
 - ✓ Servikal dilatasyonun 2 cm'den fazla olması
 - ✓ Servikal silinmenin %80'den fazla olması
-

Ağrılar erken evrede genellikle menstrüel tarzda kramp ve suprapubik bası duygusu şeklindedir. Olguların %30-50'de vajinal akıntıda ani artış olabilir ve bu çoğunlukla müköz bir akıntıdır. Tek başına uterus kontraksiyonları, tanıda yeterli değildir ve servikal değişikliklerin de dikkate alınması doğru tanı açısından önemlidir. Erken uterus aktivitesi ve servikte değişikliklerin saptandığı gebelerde, USG yardımıyla fetusun solunum hareketlerinde azalma ve servikovajinal sekresyonda fibronektin saptandığında tanı doğruluk oranları artmaktadır (1).

USG ile servikal kanalın uzunluğunun ölçümü dijital değerlendirmeye göre daha duyarlıdır ve serviksin uzunluğunun 30 mm'den kısa bulunması halinde bunun preterm eylemi belirlemedeki pozitif belirleyici değeri %65'tir. Serviks uzunluğunun 39 mm'den kısa olmasının preterm doğum riskini 4 kat arttırdığı saptanmıştır (21).

Uterus aktivitesi ve fetal kalp atımlarını izlemede en az 6 saat aralıklarla uygulanacak eksternal tokodinometre önemlidir. Uterus kontraksiyonlarının sıklığına bağlı olarak belirli aralıklarla pelvik muayene, servikal değişiklikleri göstermede yardımcıdır

PRETERM EYLEMDE TEDAVİ

Preterm eylem tanısı konulduktan sonra, tedaviye hemen başlanmalıdır. Gebe bir takım subjektif yakınmalarla başvurduğu zaman ilk yapılacaklar; yatak istirahati, sedasyon ve hidrasyondur.

Yatak istirahati: Rutin olarak uygulanması halinde kuramsal olarak kontraksiyonları azalttığı söylenmektedir fakat çalışmalarda kanıtlanamamıştır.

Sedasyon: Sedatiflerin kullanılması gebelerde var olan korku ve anksiyeteyi azaltmada yararlı olabilir; fakat yeni doğanda solunum depresyonu yapabileceği için kullanılması tartışmalıdır.

Hidrasyon: Amaç uterusu giden kan akımını artırarak inrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmaktır. Servikal değişiklikler yoksa ve uterin kontraksiyonlar durmuşsa son verilir, devam ediyorsa tokolitik tedaviye geçilir.

Tokoliz: Uterus kontraksiyonlarının durdurulması demektir. Tokolize başlamak için aşağıdaki kriterler aranır (Tablo 4).

Tablo 4. Tokolize başlama kriterleri

-
- ✓ Gebelik 20-37 haftalar arasında olmalıdır
 - ✓ Serviks açıklığı en fazla 4 cm olmalıdır
 - ✓ Servikal silinme en fazla %80 olmalıdır
 - ✓ Amniotik membranlar intakt olmalıdır*
 - ✓ Fetus sağlıklı olmalı, herhangi bir doğumsal anomalisi olmamalıdır
-

* Zarlarının sağlam olmadığı bazı durumlarda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için zaman kazanmak amacıyla verilebilir (22).

Tokolizin kullanılmadığı durumlar da vardır. Bunlar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Tokoliz kontrendikasyonları

Maternal

- ✓ Pulmoner veya kardiyak hastalık
- ✓ Maternal hemoraji

Fetal

- ✓ Fetal distress
- ✓ Fetal enfeksiyon
- ✓ Korioamniyonit, polihidroamnios, oligohidroamnios
- ✓ Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
- ✓ Ağır fetal gelişme geriliği
- ✓ Eitroblastozis fetalis

Tokolitik etkili ajanlar Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Tokolitik etkili ilaçlar

-
- ✓ β Mimetikler
 - ✓ Magnezyum sülfat
 - ✓ Kalsiyum kanal blokerleri
 - ✓ Antiprostaglandinler
 - ✓ Etil alkol, Diazoksit, Progestsron
 - ✓ Oksitosin antagonistleri
 - ✓ Antibiyotikler
 - ✓ Kortikosteridler
 - ✓ Troid stimulatörleri
-

β-Mimetikler: β-mimetik ilaçlar myometrial hücrede c-AMP konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intraselüler sarkoplazmik retikulumla bağlanmasına neden olur. Bu da intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine ve sonuçta myometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına yol açar. Ayrıca atım hızını da arttırmaları. İlaç plasentayı serbest olarak geçtiği için artmış kalp atımı hem fetusta hem annede görülür. Eğer kontraksiyonlar devam ediyorsa, maternal nabız 120/dk'ya kadar infüzyon hızı arttırılabilir. Bu ilaçların kullanımı majör kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle, sınırlıdır. Bu grup ilaçlar içinde en sık kullanılanı *ritodrin*, daha az kullanılan diğer bir ajan ise *terbutalindir*.

Magnezyum Sulfat: β-mimetiklerin kontrendike veya toksik olduğu durumlarda kullanılır. β-mimetik ajanlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda Mg⁺² sülfatın doğumu geciktirmede en az onlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (23). Asetilkolin salınımını ve bu maddeye karşı sinir ucu duyarlılığını azaltır. Kalsiyumun kompetatif antagonistidir ve bu da uterus kontraksiyonlarının güç ve frekansını azaltır. Yan etkileri respiratuvar depresyon ve pulmoner ödemdir. Atılımın hemen tamamı böbrek yoluyla olur. Uygulama sırasında derin tendon refleksleri, saatlik idrar çıkımı ve solunum sayısı yakından izlenmelidir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Myometrial hücre membranındaki kalsiyum kanallarındaki kalsiyum akımını inhibe ederek etkili olurlar. İntraselüler kalsiyumun azalması myometrial kontraksiyonları bloke etmektedir. Uteroplental ve fetal dolaşım üzerine önemli bir etkisi yoktur. Ancak volüm yetersizliği olan gebelerde sistemik vasküler direnç ve kan basıncı azalmasına bağlı olarak uterin kan akımı azalabilir. Doza bağlı olarak flushing, tremor, taşikardi, hipotansiyon ve baş dönmesi yapabilir. Yapılan çalışmalarda Ritodrin ve Mg sülfatla karşılaştırıldığında etkinlik farkı bulunmamıştır. Yan etkisinin az olması, yükleme ve idame dozlarının oral alınabilmesi başlıca avantajlarıdır (24). Nifedipin en sık kullanılanları olmak üzere, nikardipin ve nitrendipin bunlardan bazılarıdır.

Antiprostaglandinler: Prostaglandinlerin myometrial gap junction'ları arttırıcı etkilerini bloke ederek uterin kontraksiyonları azaltırlar. Bu grup ilaçlar özellikle gebeliğin 34. haftasından sonra ve yüksek dozlarda kullanımı halinde fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olurlar. Ayrıca fetal böbrek kan akımını ve

idrar atılımını azaltarak oligohidroamniyosa neden olmaktadır. İndometazin en sık kullanılan ajandır, oral ve rektal yoldan uygulanabilir.

Antibiotikler: Membranları intakt olan preterm eylem olgularında antibiyotik tedavisinin yeri konusunda çelişkili yayınlar vardır. Bu grub gebelerde tokolitik tedaviye ampisilin ve metranidazol eklenmesiyle gebelik süresi önemli ölçüde uzatılmıştır.

Tirotropin Salgılatıcı Hormon: Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) plasentayı geçerek fetal tiroid fonksiyonlarını artırır ve akciğer olgunlaşmasını hızlandırır. TRH, glükokortikoid ile verildiğinde kronik akciğer hastalığının azaldığı gözlenmiştir (8).

Kortikosteroidler: Preterm eylem riski olan gebelerin bebeklerinde RDS'yi önlemek için kortikosteroidlerin kullanımı ilk olarak 1972'de Liggins ve Howie tarafından araştırılmıştır (24). Daha sonra yapılan deneysel modelli ve randomize çok sayıda çalışmada preterm doğum öncesi verilen kortikosteroidle akciğer maturasyonu arasındaki ilişki ortaya konuldu. İlerleyen zamanlarda kortikosteroidlerin akciğerle birlikte, kardiyovasküler , gastrointestinal ve nörolojik sistem üzerine olan olgunlaştırıcı etkisi randomize kontrollü diğer çalışmalarda gösterildi. Tüm bu yararlı etkileri çok sayıda çalışmalarla kanıtlanmasına karşın, kortikosteroidler klinisyenler tarafından etkinlikleri ve olası potansiyel komplikasyonları konusunda endişe duyulduğu için uzun süre yaygın olarak kullanılmadı. Hekimler arasında bu yaklaşım farkının devam etmesi üzerine ilk olarak 1994 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan toplantıda (NIH Consensus Development Conference) preterm eylemde kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışıldı ve ortak karar olarak antenatal steroid kullanımının preterm bebeklerde doku ve organ maturasyonunu arttırdığı ve böylece prematüriteye bağlı morbidite ve mortalitenin azaldığı sonucuna varıldı (5).

2000 yılında tekrarlanan NIH panelinde de antenatal kortikosteroid kullanımının yararları potansiyel risklerinin çok üzerinde olduğu belirtildi. 24-34 haftalar arasında preterm eylem riski taşıyan ve membranları intakt olan veya 24-32 haftalar arasında membran rüptürü olan tüm gebelere antenatal kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. 34. hafta üzerinde fetal pulmoner immatürite saptanmadıkça steroid uygulaması önerilmemektedir. Membran rüptürü olup herhangi bir koryoamniyonit bulgusu olmayan hastalarda bu haftalarda İVK riski yüksek

olduğu için önerilmektedir. Antenatal steroid kullanımının fetal cinsiyet, ırk veya postnatal surfactan tedavisi uygulaması ile bağlantısı yoktur (25).

Tedavide kullanılan başlıca kortikosteroidler, betametazon ve deksametazondur. Biyolojik olarak benzer olmakla birlikte sadece bir metil grubu açısından farklıdırlar ve plasentayı aktif formlarda geçerler. Her iki ajan da minerolokortikoid aktivite göstermez. Kısa süreli kullanımlarda hafif bir immunsupresif etki gösterirler. Her ikisi de uzun etkili steroid olmakla birlikte, betametazon düşük klirensi ve geniş dağılım hacmi nedeniyle daha uzun yarı ömrü vardır (26). Randomize çalışmalardan oluşan bir meta analizde, her iki ajan da RDS sıklığını azalttığı halde sadece betametazonun neonetal mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (27). Ayrıca betametazon daha az sayıda enjeksiyonla diğer bir avantajıdır. Gebe fareler üzerinde yapılan bir çalışmada betametazon verilen gruptan doğan farelerin nörolojik gelişim yetenekleri, deksametazon verilen gruptakilerden daha iyi olarak saptanmıştır (28).

Tüm bunlarla birlikte 2000 yılı konsensus panelinde betametazon ve deksametazonun etkinlik ve güvenliği üzerine yapılan tüm çalışmalar incelenmiş ve betametazonun öncelikle yeğlenmesini edilmesini gerektirecek önemli bir bilimsel kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine aynı konsensusta tekrarlayan dozun yararı ve riskleri konusunda yapılan çalışmaların metodolojik açıdan yetersiz olduğu belirtilmiştir. Fakat, tekrarlayan dozun özellikle RDS sıklığını ve şiddetini azaltmadaki olası yarar etkisine karşın hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları serebral miyelinizasyon, akciğer gelişimi, hipotalamik-pituitar-adrenal aksın fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (29,30).

Antenatal steroid uygulama protokolleri klinikler arasında çok az farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak kabul edilen görüş; betametazon'un (12 mg) 24 saat ara ile 2 doz, deksametazon'un (6 mg) ise 12 saat ara ile 4 doz şeklinde intramusküler olarak verilmesidir (25).

Kortikosteroidlerin başta respiratuvar sistem olmak üzere , diğer organ ve dokular üzerine olan etkisini anlamamız için fetal solunum sistemi gelişimi ve surfaktan metabolizmasını iyi bilmek gerekir.

Solunum sistemi gelişimi

Solunum sistemi epiteli tamamıyla endodermal kökenlidir. Kas ve kıkırdak yapılar ise mezodermden gelişir. Solunum sistemi öncüsü olan primordium ilk önce ikiye bölünerek ana akciğer köklerine ayrılır. Sağ kök üçe, sol ise ikiye ayrılarak lobları oluştururlar. Bronşiooller vasküler yapılarla birlikte kanaliküler faza girerek devamlı bölünürler. Bu faz 16 ile 25. haftalar arasında devam eder. Küboidal hücrelerin ince yassı hücrelere dönüşmesiyle solunum başlayabilir. Bu yassı hücreler terminal kese veya primitif alveolleri oluşturur. Gebeliğin 7. ayı sonunda yeterli gaz transfüzyonu yapabilecek kapillerler ve bunlara bağlı alveoller gelişir. Son iki ayda ve postnatal birkaç yıl terminal kese sayısı sabit hızla artmaya devam eder. Alveol hücreleri (tip I) ince kapillerlerin alveol içerisine girmesini sağlar. Solunum sistemi gelişiminde en önemli fizyolojik olay gebeliğin 25. haftasından sonra meydana gelen potansiyel akciğer hacminde ve yüzey alanındaki ani artıştır (1, 31).

6. ayın sonunda tipik yassı alveol (tip I) hücrelerinden farklı bir hücre grubu belirlemeye başlar (tip II). Tip II hücreler yüzey gerilimini azaltıcı etkisi olan sürfaktan sentezlerler. Doğumdan önce akciğerler yüksek miktarda klor, protein, bronşiyal hücrelerden salgılanmış mukus ve sürfaktan içeren sıvıyla doludur. Sürfaktan miktarı doğuma iki hafta kalana kadar artmaktadır. Solunumun başlamasıyla bu sıvı kapillerler tarafından resorbe edilir ancak sürfaktan komponenti kalarak akciğerlerin kollabe olmasını engeller (31).

Sürfaktan metabolizması

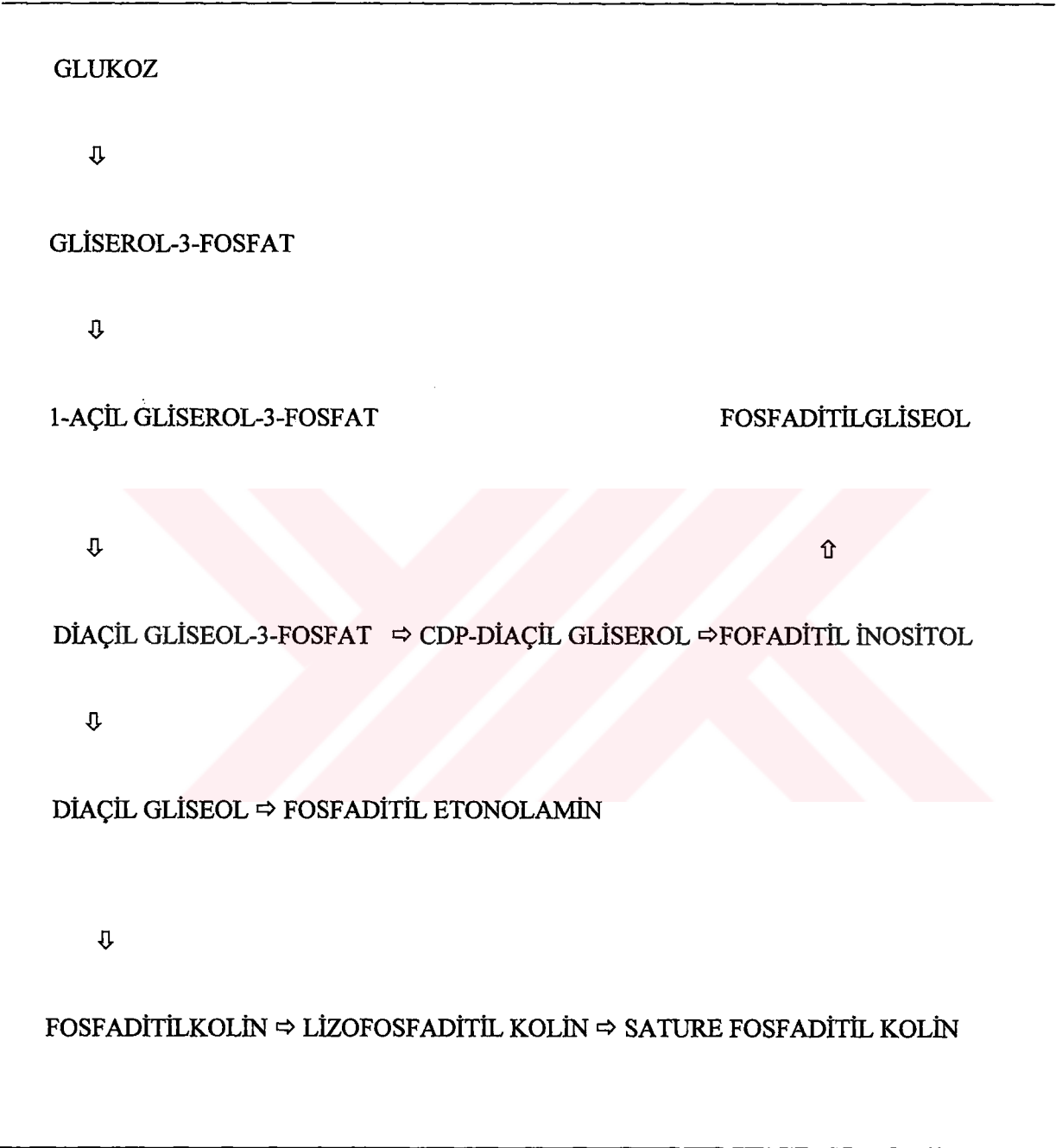
Sürfaktan tip II alveol hücrelerinde sentezlenip salgılanan akciğerlerin ekspiryum sırasında kolabe olmasını engelleyen, yüzey gerilimini azaltan ve içeriğinde fosfolipit, protein ve kolesterol bulunduran bir bileşimdir. Kuru ağırlığının %90'ı lipit olan sürfaktan ilk olarak 1957'de Clements tarafından tarif edilmiştir. Tablo 7'de sürfaktanın lipit bileşenleri görülmektedir.

Tablo 7. Sürfaktan Lipit Kompozisyonu

-
- ✓ %78 Fosfaditilkolin(FC) (%48'i dipalmitol FC)
 - ✓ %9 Fosfaditilgliserol (FG)
 - ✓ %5 Fosfaditiletanolamin (FE)
 - ✓ %4 Fosfaditilinositol (FI)
 - ✓ %4 Diğer Fosfolipitler
-

Fosfaditilgliserol yüzey gerilimini azaltan en önemli lipittir. Tip II alveol hücrelerinde fosfolipitler çeşitli organallerde sentezlenirler. Gliserol yani ana yapı gliserol-3-fosfattan elde edilir. Gliserol daha sonra asetillenerek fosfaditik aside dönüşür (Şekil 1). Fosfaditik asit surfaktandaki tüm glukofosfolipitlerin öncüsüdür. Fosfatidat fosfohidrolaz enzimiyle 1,2 diaçilgliserole dönüşür. Kolin fosfotransferaz enzimi ile reaksiyona girerek fosfoditilkolin son halini alır. Fosfaditik asit sitidin trifosfat fosfatidikasit sitidiltransferaz (CTP) enzimi ile etkileşirken inositol siklik monofosfata dönüşür ve fosfaditilinositol sentezlenir. Gliserol-3-fosfat siklik monofosfata dönüşürken fosfatidat fosfohidrolaz enzimi reaksiyona girerse fosfaditilgliserol gelişir Fosfaditilkolin palmitol koA ile fosfolipaz A2 enzimi katalizlenerek surfaktandaki en fazla paya sahip olan dipalmitolfosfatidilkoline (Lesitin) dönüşür (1, 32).

Şekil 1. Fosfaditilgliserol oluşum mekanizması



Sümfaktanda artan FG miktarına karşılık azalan FI akciğer maturasyonunu göstermektedir. Bazı diyabetik anne bebeklerinde yüksek lesitin oranına rağmen RDS görülmesinin altında FI'nın FG'ye göre fazla olması yatar. Ayrıca FG, CTP enzimini de indükliyerek FG sentezini arttırır. Akciğer maturasyonu Lesitin sentezinde artış ile başlar,

bunu FG artışı ve FI azalışı izler. FG ve FI arasındaki bu dönüşümün maturasyon açısından önemini bazı mekanizmalarla açıklanmıştır. Bu mekanizmalar:

- ✓ Gliserolfosfat fosfaditil transferaz enzimi aktivitesindeki artış.
- ✓ Fetal plazma inositolinde azalma
- ✓ Sitidin monofosfat düzeyindeki artışın lesitin sentezine doğru yönelmesi.

Son yıllarda sürfaktan içerisinde bazı apoproteinler saptanmıştır. Bunlar sırasıyla sürfaktan protein A, B, C'dir. Ana protein Sp-A, 35.000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir ve sentezi tip II alveol hücrelerinde gerçekleşir. Gestasyonel yaşla doğru orantılı olarak amniyotik sıvıda oranı eş zamanlı olarak Lesitin/Sifingomyelinle birlikte artar. Sp-A sürfaktanın alveol içerisine sekresyonunda rol oynamakta buna ilaveten rezorpsiyonunda yani endositozunda da yer almaktadır. Sp-A'nın ayrıca sürfaktan sentezinde inhibe ettiği düşünülmektedir. Sp-A'nın sentezi insülin ve glukokortikoidler tarafından azaltılmaktadır. Diğer iki apoprotein olan Sp-B ve Sp-C sırasıyla 8000 ve 4000 dalton ağırlığındadır ve sürfaktan sıvısında bu iki proteini ayrıştırmak oldukça zordur. Her ikisinde sürfaktanın alveol yüzeyinde dağılımını ve rezorpsiyonunu sağlarlar. Sentetik sürfaktan ekstralarında bu apoproteinler bulunmazlar. Sürfaktan sentezini ve sekresyonunu etkileyen ajanlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sürfaktan sentezini ve sekresyonunu etkileyen ajanlar

Sentez

- ✓ Kortikosteroidler
- ✓ Troid serbestleştirici hormon
- ✓ Troid hormon
- ✓ İnsülin

Sekresyon

- ✓ Eylem
 - ✓ β agonistler
 - ✓ Aminofilin
 - ✓ Purin reseptör agonistleri
 - ✓ Prostaglandinler
-

Sümfaktanın solunum fonksiyonu üzerine olan etkisi normalde 50 din/cm olan alveol yüzey gerilimini 5 ile 30 din/cm kadar düşürmektir. Bu olay Laplace fizik kanunu ile açıklanabilir. Bir damardaki muskuler çeperi gergin tutan kuvvet, o damarın çapı ve içindeki basınçla doğru orantılıdır. Yani alveolün gergin halde durabilmesi alveol duvarındaki gerilime bağlıdır. Sonuçta çap azaldıkça alveolü kolabe olmaktan kurtaran güçte artacaktır. Yapılan deneyler göstermiştir ki, sümfaktanın küçük alveollerde daha yoğun büyük alveollerde daha az miktarda bulunmasıyla denge sağlanmaktadır. Normalde alveol içerisinde 3 mmHg'lık bir basınç vardır. İntertisyel alandaki 9 mmHg'lık basınç sayesinde alveol içerisindeki sıvılar absorbe edilir. Sümfaktan yokluğunda alveol içerisindeki basınç 10 hatta 20 mmHg'ya kadar çıkabilir ve pulmoner ödem gelişmesi kolaylaşır (33).

Kortikosteroidlerin Sümfaktan ve Akciğerlere Etkileri

Glukokortikoidlerin gelişen akciğerler üzerine olan etkileri bir çok hayvan modelinde araştırılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tavşanlar ve kuzularda steroid tedavisinin yapısal gelişimi uyardığı gösterilmiştir. Sümfaktan üreten alveollerle birlikte, hava yolu epiteli ve pulmoner mezanşimal fibroblastların da kortikosteroidlere duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Akciğer kompliansı ve maksimum hacim yüzey maddesinden bağımsız olarak steroidlerden yarar görmektedir. Betametazon pulmoner vasküler ağaçtan alveollere protein kaçağını engeller ve doğum öncesi akciğer sıvılarının klirensini artırır (Tablo 9) (27).

Tablo 9. Gelişen akciğerlerde glukokortikoidlerin etkileri

-
- ✓ Artmış doku ve alveolar sümfaktantı
 - ✓ Komplians ve maksimal akciğer hacminde artma
 - ✓ Damar geçirgenliğinde azalma
 - ✓ Parankimal yapıda matürasyon
 - ✓ Akciğer sıvısının hızlı klirensi
 - ✓ Sümfaktan tedavisine iyi yanıt
 - ✓ Düzelmış solunum fonksiyonu ve yaşam
-

Steroid tedavisi sürfaktan bağımlı protein sentezini de attırır. İnsan kültür hücrelerinde deksametazon yağ asidi sentezini arttırır, kolinfosfat sitidiltransferaz ve lizifosfatidil kolin açıl koenzim A transferaz aktivitelerini hızlandırır. Bu enzimler fosfolipit sentezinde anahtar basamaklırlar. Fetal akciğerde glukokortikoidlerden etkilenen çok sayıda protein vardır (Tablo 10).

Tablo 10. Fetal Akciğerlerde Glukokortikoidlerle ilgili Proteinler

Yağ asidi sentetaz	→	Lipid sentezinde regülatör enzim
Fosfatidik asit fosfataz	→	Diaçil gliserol sağlar
Lizo PÇaçilCoA transferaz	→	Fosfolipit saturasyonu yapar
Cu, Zn süperoksit mütaz	→	Antioksidant
Katalaz	→	Antioksidant
Glutasyon peroksidaz	→	Antioksidant
B adrenerjik reseptör	→	Katekolamin etkisi
SP-A	→	Sürfaktan metabolizmasını düzenler
SP-B	→	Film tabakanın stabilizasyonu
SP-C	→	Film tabakanın formasyonu
SP-D	→	İmmün direnç
Fibroblast pnömosit faktörü	→	Tip II hücrelerinde steroid etkisini düzenler
Na-K ATPase	→	İyon ve sıvı akışı

Fetusta kortizol ve kortikoid konjugatları, amniyotik sıvıda üçüncü trimesterde lesitin/sfingomyelin oranıyla paralel bir artış gösterir. Bunun için RDS tedavisinde postnatal steroid uygulamasının etkili olamayacağı düşünülmektedir, çünkü varolan endojen steroidler 48-72 saat içerisinde fetal akciğer maturasyonunu indükleyecektir. Glukokortikoidlerin fetal akciğerdeki etki mekanizmaları izole hücre kültürlerinde incelenmiş ve hem biyokimyasal hem de morfolojik değişiklikler saptanmıştır. Hücrelerde bulunan steroid reseptörleri ve bunlara bağılı mRNA'lar sayesinde bazı proteinlerin ve enzimlerin indüksiyonu sağlanmaktadır (34). Tüm bu işlemler 24-48 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Uygulanan tedavinin kesilmesi yani steroid reseptörlerinden hormonların ayrılması, olayın geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir. Preterm eylemlerde RDS gelişimini engellemek için

çeşitli kortikosteroidler kullanılmaktadır. Yapılan denemeler ve klinik çalışmalar en fazla deksametazon ve betametazon üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Etkinlik bakımından birbirinden farklı çok sayıda steroid bulunmaktadır (Tablo 11). Tablodan anlaşılacağı gibi betametazon ve deksametazon etki bakımından birbirine çok yakındır(35).

Tablo 11. Kortikosteroidlerin göreceli etkileri

Steroid	Miligram	Antienfl. etki	Na tutucu etki	Eşdeğer doz
Kortizon	25	0.8	1.0	25
Hidrokortizon	20	1.0	1.0	20
Prednizolon	5	4	0.8	5
Metilprednizolon	4	5	minimal	4
Triamsinolon	4	5	yok	4
Deksametazon	0.5	30	minimal	0.75
Betametazon	0.5	30	minimal	0.75
Fludrokortizon	0.1	15	150	yok
Aldosteron	-	yok	500	

Enjeksiyonundan bir saat sonra maternal serumda betametazon dozu 100ng/ml, 2 saat sonra da kordon kanında maksimum düzeye ulaşmaktadır (20ng/ml). Betametazon maternal dolaşımdan 6 saat içerisinde kaybolmakta ve son enjeksiyondan 48 saat sonra saptanamamaktadır. Fetal dolaşımda ise yarı ömrü biraz daha fazladır (12 saat) ve son enjeksiyondan 40 saat sonra olan doğumlarda fetusta betametazon saptanamamaktadır. Kord/maternal kan düzey oranı 0.37 olarak bulunmuştur (36). Tüm sentetik kortikosteroidlerin

glukokortikoid reseptörlerine afiniteleri kortizolden daha fazla olduğu in vivo ve in vitro doku kültürlerinde gösterilmiştir (37). Serum glukokortikoid aktivitesi verilen tedavinin etkinliği açısından önemlidir.

Fetal kompartmanda bulunan ekzojen kortikosteroid miktarı verilen doza, veriliş yoluna, taşıyıcı proteinlere olan afinitesine ve klirensine göre değişir. Kortikosteroidler %90 oranında anne kanında transkortine bağlıdır. Transkortinin betametazona olan afinitesi diğer sentetik glukokortikoidlere göre azdır. Bunun yanında fetal dolaşımdaki miktar da bağlayıcı protein konsantrasyonuyla ilgilidir. Plasentada bulunan 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz aktif hidroksillenmiş glukokortikoid komponentlerini inaktif 11-keton hallerine dönüştürmektedir. Tüm bu mekanizmalar fetal maternal taşınmanın belirli sınırlar arasında olmasını sağlar (36).

Endokrin Etkiler

Prenatal maternal betametazon tedavisi hem maternal hem de fetal ACTH ve kortizol düzeylerini baskılar. Bu etki zaman ve doza bağımlı olarak değişir, yaklaşık 7 gün sonra bazal düzeylerine ulaşır. Buna rağmen endojen steroid miktarı postnatal streslere karşı koyacak güçtedir. Kuzularda yapılan çalışmalar glukokortikoid tedavisinin dolaşan triiodotronin seviyelerini geçici bir süre arttırdığı, tiotropin ve tiroksin'i ise etkilemediğini ortaya koymuştur. Fetal adrenal hormonlarda uygulamadan hemen sonraki geçici düşüş özellikle dehidro-epiandrostenedion sulfat ve 17-alfa hihroksiprogesterona'da gözlenmektedir (38).

Kardiyovasküler Etkiler

Hayvan modellerinde fetal kortizol infüzyonu kan basıncında 5 ile 10 mmHg arasında bir artış ve fetal kalp hızının variabilitesinde azalma meydana getirmektedir. Ayrıca fetal hareket, aktivite ve solunum hızında da yavaşlama bu tabloya eşlik etmektedir. Bir başka çalışmada ise fetal kalp hızının arttığı ancak preeklampsi veya intrauterin büyüme geriliği gibi durumlarda kalp hızında düşme olabileceği gösterilmiştir. Steroid verilen fetuslarda doğumdan sonraki ilk üç günde ortalama arter basınçlarının yüksek olduğu ve intraventriküler kanamayla periventriküler lökomalazinin daha az olduğu saptanmıştır (39). Yine steroid verilen fetuslarda patent duktus arteriozus insidansı belirgin şekilde düşük bulunmuştur (40).

Renal Etkiler

Hayvan deneylerinde uzun süren glukokortikoid infüzyonları glomerüler filtrasyon hızında ve idrar akımında artmalara yol açtığı ortaya konmuştur. Steroid bağımlı Na-K ATPase ekspresyonundaki stimülasyon tubuler fonksiyonu etkilemekte ve Na absorpsiyonunun artmasına neden olmaktadır (41).

PREMATÜRİTEYE BAĞLI NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

RESPIRATUAR DSTRES SENDROMU

RDS prematür yenidoğanlarda en sık görülen ve morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli hastalıktır. RDS klasik olarak prematür bebeklerde ilk 6 saat içinde başlayan taşipne , dispne, interkostal çekilmeler, inleme, burun kanadı solunumu , siyanoz ve oksijen gereksiniminin artmasıyla karakterizedir. Bunlara genellikle tipik radyolojik görünüm de eşlik eder. Gestasyonel yaş azaldıkça RDS sıklığı da artar (42).

Etyoloji: RDS'nin asıl nedeni akciğerlerin, özellikle de surfaktan sisteminin yetersiz olgunlaşmasıdır. Bu yetersizliğe katkıda bulunan bazı faktörler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. RDS'ye predispozisyon oluşturan faktörler

-
- ✓ Prematürelilik
 - ✓ Erkek cinsiyet
 - ✓ Sezeryanla doğum
 - ✓ Perinatal asfiksi
 - ✓ Annede diabetes mellitus
 - ✓ Ailevi eğilim
 - ✓ İkizler
-

Koruyucu faktörler : İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde , aynı gestasyon yaşındaki bebeklere kıyasla RDS daha az görülür. Bunlarda intrauterin stres nedeni ile glikokortikoid ve katekolamin miktarları arttığı için akciğer gelişimi ve surfaktan sentezi de artmıştır. Erken membran rüptürü, ve doğum eyleminin başlaması da stres hormonlarını yükseltir.

Patolojide makroskopik olarak akciğerler normalden ağır, sert, benekli kırmızı mor renkte ve karaciğer kıvamındadır. Mikroskopik olarak birbirini izleyen atelektazi ve aşırı hava içeren alanlar vardır. En ayırt edici morfolojik görünüm hem sönmüş hem de hava içeren alveollerde görülen hiyalen membranlardır (43).

Fizyopatogeneizde surfaktan eksikliği ve akciğer sıvısının artmasına bağlı olarak gelişen atelektaziler ve alveolar hipoventilasyon rol oynar. Surfaktan eksikliği, komplians düşüklüğü, artmış fizyolojik ölü boşluk yetersiz alveolar ventilasyona bağlı olarak hiperkapni, hipoksi ve asidoz olur. Sonuçta pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon ve inrapulmoner sağ-sol şantlar gelişir. Surfaktan üretmeye çalışan alveollerde ve vasküler yataktaki iskemi nedeniyle proteinize materyal alveolar yatağa dolar ve hyalen membran hastalığı gelişir.

Klinik bulgular doğumdan hemen sonra veya ilk 4 saat içinde başlayan taşipne , burun kanadı solumu, interkostal çekilmeler, siyanoz ve ekspirasyonda inlemelerle karakterizedir. Oksijen tedavisine yanıt vermeyen , gittikçe artan siyanoz belirginleşir. Tedaviye başlanmazsa solukluk , siyanoz, hipotansiyon ve hipotermi artar. Ağır olgularda bu dönemde ölümler görülebilir. Semptom ve bulgular ilk 3 gün içerisinde en fazladır.

Tanıda klinikle birlikte akciğer grafisinde görülen fakat patognomonik olmayan ince retikulo granüler patern ve bunun üzerindeki hava bronkogramlarının izlendiği tipik “buzlu cam görüntüsü de yardımcıdır. Radyoloji ancak 6 ile 12 saat sonra belirginleşir. Kan gazları ve asit baz değerleri de tanıda yardımcıdır.

Tedavide amaç uygun olmayan akciğer ventilasyonunu düzelterek, metabolik asidoz ve ona bağımlı dolaşım yetmezliğini düzeltmektir. Tedavi genel destek tedavisi ve akciğere yönelik özel tedavidir. Genel destek tedavisi kalp hızı, solunum düzeni, arteriyel kan gazları, elektrolitler, kan şekeri ve kan basıncı monitörizasyonunu içerir. Nemlendirilmiş ılık oksijen hood içinde arteriyel oksijen 60-80 mmHg olacak şekilde verilir ve özellikle 50 mmHg altında

CPAP(continuous positive airway pressure) uygulanır. Buna karşın 50 mmHg oksijen basıncına ulaşılamıyorsa yardımcı ventilasyon gerekmektedir.

RDS'ye bağlı yoğun bakım ünitesi komplikasyonları olarak trakeal entübasyona bağlı olarak asfiksi, kardiyak arrest, subglottik stenoz, kanama, larinks ödemi, enfeksiyon ve laringeal ülser gelişir. Ayrıca umbilikal katerizasyonda vasküler emboli, ciddi kanama, abdominal yapıların iskemisi veya perforasyon riski vardır. Uzun süreli yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalma sonucu bronkopulmoner displazi gelişebilir ve bu bebekler 1 yıl asitse ventilasyona gereksinim duyabilirler. Bu sırada sağ kalp yetmezliği ve viral nekrotizan bronşiolit nedeniyle ölüm görülebilir. Mekanik ventilasyona bağlı alveollerin aşırı distansiyonu sonucu pnömotoraks gelişebilir. Hipoksi, asidoz, intrapulmoner vasokonstriksiyon ve lokal prostaglandinlerin salınmasına bağlı olarak duktus arteriozusun kapanması gecikebilir. Bu durumda çoğu bebek destekleyici diüretik ve sıvı kısıtlamasına yanıt verir. Dirençli olgularda 0.2 mg/kg endometazin uygulanabilir. Oksijen gereksinimi olan bebeklerde hematokrit değerinin %40'ın üstünde tutulması gerekmektedir (44).

Prognozda en önemli etken tedaviye erken başlanmasıdır. Tedaviyi yürütecek ekibin yeterli düzeyde eğitilmiş ve deneyimli olması, gelişecek komplikasyonlarla savaşabilmesi iyi sonuçlar doğurmaktadır. Yaşam şansı daha çok bebeklerin doğum ağırlıklarına ve haftalarına bağlı olmakla birlikte antepartum steroid kullanımına göre de değişmektedir (42).

İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA

Genellikle preterm bebeklerde görülen daha çok travma, asfiksi, primer hemorajik bozukluğa bağlı gelişen, nadir de olsa term bebeklerde de izlenebilen klinik durumdur. İVK daha çok lokalizasyon olarak koroid pleksus veya germinal matriksi seçer. Hipoksi, iskemi veya hipervolemi, hipovolemi gibi dolaşım bozuluklarında, kan karbondioksit düzeyinde artma veya bikarbonat retansiyonunda, spontan travma olmaksızın özellikle prematür bebeklerde İVK meydana gelir (45). Vasküler malformasyonlar, tümör ya da koagulopatilerde İVK'ya neden olabilirler. En önemli ve en sık saptanan bulgu Moro refleksinin olmayışıdır. Azalmış kas tonusu, letarji, apne, somnolans hali vardır. Fontaneler gergin olarak saptanır. Ayrıca retinal hemoraji, anizokori ve nistagmus gözlenebilir. Sık görülmemekle beraber bazı bebeklerde klinik belirti görülmeyebilir (% 3) (46).

Tanıda serebral ultrasonografi kullanılır, kuşkulu durumlarda kompüterize tomografi (CT) ile ayırıcı tanıya gidilir. İVK 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. Bunlar:

- Tip I → Kanama sadece subependimal matriksle sınırlıdır.
- Tip II → İntraventriküler kanama vardır.
- Tip III → Kanamaya bağlı ventriküler dilatasyon vardır
- Tip IV → Beyin parenkimi içine sızma başlamıştır.

Prognoz, kanamanın derecesine göre kötüleşir. Tip IV kanamayı saptayabilmek için CT ile görüntülemek gerekir. Genellikle fatal sonuçlar ilk hafta içerisinde görülür ve ölüm solunum yetmezliğine bağlıdır.

Tedavide altın standart erken girişimdir. İnkübatörde devamlı oksijen verilerek ısı kontrolü sağlanır. Fenobarbital ve diğer antikonvülfiz ajanlar epileptik nöbetleri engellemek için uygulanır. Hemorajik bozukluğu olan veya DİK gelişenlere K vitamini enjeksiyonu ve taze donmuş plazma verilir. Tartışmalı bir yöntem olmakla birlikte seri lomber ponksiyonlarla intrakraniyal basınç azaltılmaya çalışılır. Serebral ödem sonucu uygunsuz ADH sekresyonu oluşabilir. Ödem için 10 mg/m² dexametazon başlanır. Ayrıca hiperventilasyon ve mannitol ile ozmotik diürez de önerilmektedir (47).

En sık ölümlerin ilk haftada görüldüğü İVK'da tam iyileşmenin yanında kalıcı nörolojik sekeller, özellikle serebral palsy ve posthemorajik hidrosefalus da gelişebilir. İVK'dan korunma morbidite ve mortaliteyi azaltmada en önemli yoldur. Doğum eylemine bağlı travma olmaksızın maternal hipotansiyon, kordon basısı veya plasental yetmezlik gibi intrapartum olaylar sonucu da İVK gelişebileceğinden antenatal izlem önemlidir. 32. haftadan önce doğmuş preterm bebeklere verilen antenatal fenobarbital İVK'yi önlemede başarılı bulunmuştur. Gerekçe olarak fenobarbitalin serebral kan akımını azalttığı, arteriyel kan basıncını düşürdüğü ve enzim indüksiyonu yaparak profilaktik etkisi olduğu gösterilmiştir (43, 48). Ayrıca daha sonra değinileceği gibi antenatal kortikosteroid verilen preterm bebeklerde de İVK'ya daha az rastlanmaktadır.

NEKROTİZAN ENTEREKOLİT

Etyolojisi henüz tam aydınlatılmamış olan NEK mukozal veya transmural nekrozla karakterizedir ve özellikle prematür bebeklerde görülen bir barsak hastalığıdır. Perinatal stres, özellikle iskemi veya hipotermi risk faktörleridir. Patogeneizde daha çok distal ileum ve proksimal kolon da barsak mukozası altında gaz toplanması ve buna bağlı olarak nekroz gelişmesi yer alır. Nekroze alanlarda perforasyon sonucu bakteriyel kontaminasyon sonucu sepsis gelişir (42). En sık olarak *Clostridium difficile*, *C. Perfirengens*, *Eschericha Coli* ve *Rota viruslar* saptanır (49).

Klinik semptomlar 2 hafta ile 2 ay içerisinde belirebilir. Mekonyum geçişi ve görünümü normaldir, ancak olguların %25'inde kanlı olabilir. İlk belirti abdominal distansiyon ve gastrik retasyondur. Bazen bağırsak lezyon düşünülmeden sepsis ön plana çıkabilir ve geniş bir klinik yelpaze çizebilir. Perforasyon sonucu peritonit, şok ve ölüm meydana gelebilir (46). NEK; EvreI (kuşkulu), EvreII (kesin) ve EvreIII (ilerlemiş) olmak üzere 3 evrede incelenir.

Tanıda NEK olma ihtimalinden kuşulanmak ve ayırıcı tanıya gitmek çok önemlidir. Direkt batın grafisinde görülen pnömatozis intestinalis tanısaldır. Portal vende gaz saptanması olayın ilerlediğini, pnömoperitonyum varlığı ise perforasyonun gerçekleştiğini gösterir. Ayırıcı tanıda intestinal obstrüksiyon ve volvulus akla gelmelidir. Baryum enema bu tip hastalarda perforasyon riski nedeniyle kontrendikedir.

Tedavide ağızdan beslenme hemen kesilir ve nazogastrik dekompresyon başlanır. Asit baz ve elektrolit dengesizliği çözülür, intravenöz beslenme denir. Kültürler alındıktan sonra antibiyotiklere başlanır ve varsa umbilikal kateter çıkartılır. Seri karın radiografileri ile izlenir. Eğer karın distansiyonu solunumu engelliyorsa asiste ventilasyona geçilir. Perforasyon varlığında cerrahi olarak nekroze segment eksize edilir. Ayrıca pnömoperitonyum, karın duvarı selülit ve peritonitte cerrahi endikasyonlardandır.

Prognoz tüm medikal tedaviye karşın tanı esnasında bebeklerin %20'sinde pnömotozis gelişmiştir ve bunların da %25'i ölmektedir. Nekrotize bölgeler, %10 oranında darlık gelişmektedir. Geniş rezeksiyon olmadığı takdirde uzun süreli izlemde intestinal obstrüksiyona bağlı problemlere rastlanmamıştır.

SEPSİS

Preterm bebeklerin aktif immunolojik kapasiteleri term olanlara göre daha az gelişmiştir. Pasif immunité ise anneden geçen IgG antikörler sayesinde 26. haftada maternal düzeye ulaşmasına karşın, prematür bebeklerde term bebeklere göre pasif immunité daha azdır (1). Düşük doğum ağırlıklı bebekler doğumdan birkaç gün sonra yoğun bakım ünitelerinde nasokomial enfeksiyon edinme riskine sahiptirler. Mikrobik ajan transplasental geçebileceği gibi intakt membranlardan da geçebilirler. Uzamış membran rüptürü, uzamış eylem, sık yapılan vajinal muayeneler ve manipulasyonlar risk faktörleridir. Hayatın ilk 4 gününde ortaya çıkan sepsis sıklıkla anneden geçen bakterilerle olurken, 4 günden sonra başlayan anne veya çevresel kaynaklı olabilir (Tablo 13) (42).

Tablo 13. Neonatal enfeksiyonlarda sık görülen ajanlar

İntrauterin

Trasplasental: TORCH, V.Zoster, Listeriosis, Coxachie
Malarria, Parvovirus, HIV

Assendan enfeksiyon: Gonore, Herpes, Klamidya, B grup Streptokoklar
Papilloma virus, HIV, Stafilokoklar, Koliformlar

Neonatal: Stafilokoklar, Koliformlar, Viruslar

Neonatal enfeksiyon özellikle ilk evrelerde asemptomatiktir. Eğer intrauterin enfeksiyon söz konusuysa asidoz ve buna bağlı respiratuar düzensizlikler gözlenir. Letarjik, hipotermisi olan, az beslenen ve apne nöbetleri gözlenen bebeklerden kuşulanılmalıdır. B grubu streptokoklarda enfeksiyon 6-12 sat içerisinde ilerleyip respiratuar distres ve şoka neden olabilir. Bu durumlarda mortalite %25'e varabilir. Geç başlayan enfeksiyonlar kendilerini daha çok menenjal bulgularla gösterir. Mortalitesi az olmakla birlikte, kalıcı ciddi nörolojik sekel riski fazladır.

Tanıda organizmanın kültürde üretilmesi koşuldur (kan, beyin, omurilik sıvısı, idrar ve kateter). Kültür sonuçları beklenmeden antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. 14 gün veya klinik yanıtı göre en az 7 gün devam edilir. Bu arada destekleyici tedaviye de, eş zamanlı olarak başlanır. Sıvı elektrolit dengesizliği düzeltilir, gerekirse yardımcı ventilasyona geçilir ve lökosit ve plazma transfüzyonları uygulanır. Dolaşım sistemi düzensizliği için inotropik ajanlar olan dopamin ve dobutamin verilir.

Prognoz son yıllarda gelişen olanaklarla birlikte daha iyiye gitmektedir. Mortalite oranları etyolojik ajana göre değişir. Hidrosefali, işitme ve görme kaybı, disartri ve mental retardasyon menenjitte seyreden olguların %30 ile %50'sinde sekel olarak kalmaktadır.

Enfeksiyon kaynağı çoğunlukla intrauterin dönemde edinildiği için özellikle antibiyotik profilaksisi korunma yönünden gündeme gelmektedir. Bu konuyla yapılmış çalışmalar sonucunda "American College of Obstetrician and Gynecologist" 1992'de antepartum antibiyotik profilaksisinden yarar görebilecek hasta gruplarını belirlemiştir (Tablo 14). Diğer bir yöntem ise kapsüller polisakkarit içeren aşılardan korunmadır ve henüz deneme aşamasındadır.

Tablo 14. Antibiyotik veilecek gruplar

-
- ✓ Preterm prematur membran rüptürü
 - ✓ 18 saatten fazla süren erken membran rüptürü
 - ✓ B grubu streptokoksik doğum eylemi öyküsü
 - ✓ İntrapartum maternal ateş
-

RETROLENTAL FİBROPLAZİ

Prematür bebeklerde gözlenen retinopatidir. Havadaki konsantrasyonundan daha yüksek oksijen ile tedavi edilen bebeklerde gözlenir. Retina intrauterin hayatta 4. aydan itibaren damarlanmaya başlar. Retinal damarlar oksijen fazlalığında hasara uğrar. Retinanın en geç damarlanan temporal bölgesi oksijene oldukça duyarlıdır. Oksijen vasokonstriksiyon oluşturarak endotel hasarına neden olur. Oksijen düzeyi azaltıldığında neovaskülarizasyon sonucu retinaya doğru damarlar ilerler, proteinöz materyal salınımı ve ufak kanamalara neden olurlar. Gelişen patoloji retinada adhezyon yaratarak ayrılmasına yol açar. Vitamin E'nin antioksidan etkisiyle fibroplaziyi önlediği gösterilmiştir (50). En önemli korunma verilen havada oksijen konsantrasyonunun %40'ın üzerinde olmamasıdır.

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ

İlk kez 1967'de Nothway tarafından radyolojik olarak tanımlanmıştır. Gelişme riski gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir. BPD kısaca en az 3 günlük mekanik ventilasyondan sonra 28. günde hala oksijen gereksiniminin devam etmesi ve buna paralel olarak akciğer grafilerinde değişikliklerin bulunmasıdır. Mekanik ventilasyon alan ve yaşayan bebeklerde % 5-20 oranında görülür. BPD hemen her zaman mekanik ventilasyon almış prematürelere görüldüğü için etyolojide rol oynayan en önemli faktörler prematürite ve barotravmadır. Klinik olarak RDS semptom ve bulgularının düzelmemesi ve uzaması olarak karşımıza çıkar. Hasta ventilatörden ayrılamaz. Bu esnada hastaları hematolojik ve biyokimyasal yönden stabil tutmak ve enfeksiyonlardan korumak tedavide önemlidir (42).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2002 ile Şubat 2004 yılları arasında Sosyal Sigortalar Kurumu Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Perinatoloji Kliniğine preterm eylem nedeni ile başvuran 28 ile 34. gebelik haftaları arasında doğum yapmış gebeler alındı. Olgulara ait bilgiler ve doğan bebeklerin antenatal izlem dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular betametazon uygulaması ile doğum arasındaki süreye göre 1-7 gün ve 8-14 gün olarak 2 grupta incelendi.

Çalışma grubuna alınan gebelerde preterm eylem tanısı için, uterus aktivitesinde artış (10 dakikada en az 2 kontraksiyon varlığı), vajinal muayenede servikal değişikliklerin varlığı (4 cm'nin altında servikal dilatasyon veya % 80'nin altında servikal silinme) parametreleri kullanıldı. Doğumdan 24 saat önce membran rüptürü gelişen, diyabet, preeklampsi, bilinen fetal anomalisi ve çoğul gebeliği olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca hastanemizde uygulanan antenatal steroid uygulamasını (3 mg'lık Betametazon 12 saat arayla ikişer kez toplam 12 mg olarak intramusküler olarak) tam olarak alamamış gebeler de çalışma dışı bırakıldı.

Olguların yaş, gebelik haftası, başvuru obstetrik ultrasonografisi, doğum sayısı, kullanılan ilaçlar, öz geçmişi, doğum şekli ve doğum öncesi ve sonrası gelişen maternal komplikasyonlar (korioamnionit, postpartum endometrit) her grup için incelendi. Korioamnionit tanısı maternal ateş, uterin duyarlılık, maternal taşikardi (>120/dakika) ve fetal taşikardi (>160/dakika) durumunda kondu. Doğum sonrası ilk 24 saat gözlemlenirken maternal ateş ve uterin duyarlılığı olanlara da postpartum endometrit tanısı kondu. Olguların hepsi nidilat (60 mg/gün) tokolizi almıştı.

Yeni doğan ve prematüre kliniğinden sağlanan antenatal izlem dosyalarından ise doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, cinsiyeti, hastanede veya yenidoğan yoğun

bakım ünitesinde kaldıkları gün sayısı ve tedavi süresince gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Komplikasyonlar olarak respiratuar distres sendrom, intraventriküler kanama (evre 3 ve 4), nekrotizan enterekolit, erken neonatal sepsis, ikter, yoğun bakım gereksinimi ve retrolental fibroplazi tanıları alındı. Tüm bu sonuçlar oluşturulan iki grup için ayrı olarak değerlendirildi. Son olarak steroid etkisinin bir haftadan daha uzun süre devam edip etmediği ilk 7 gün sonuçları ile 8-14 gün sonuçları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmanın verileri istatistiksel olarak SPSS programında analiz edildi. Nominal değişkenler için Fisher's exact test veya Chi-Square testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler için bağımsız gruplar arasında Student T testi yapıldı.



BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uygun 82 gebe alındı. Betametazon uygulama protokolünü tamamlamış 1-7 gün arasında doğum yapmış 59 gebe (Grup I), 8-14 gün arasında doğum yapmış 23 gebe (Grup II) saptandı. Gruplara ait yaş, doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı (gr), gebelik, doğum ve kürtaj sayıları ile steroid sonrası doğum süreleri (gün) Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Gruplara ait demografik veriler

	Grup I	Grup II	p
Olgu	59	23	
Yaş	26,5 ± 5,3	27,6 ± 4,8	0,406
Gebelik haftası	31,9 ± 1,5	32,3 ± 1,3	0,303
Doğum ağırlığı	1906,8 ± 362,7	1949,6 ± 305,7	0,619
Gebelik sayısı	2,1 ± 1,5	2,5 ± 1,5	0,323
Doğum sayısı	0,6 ± 0,9	1,0 ± 1,1	0,191
Kürtaj sayısı	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,2	0,48
Doğuma kadar geçen süre	2,5 ± 1,5	11 ± 2,1	

Grup I yaş ortalaması 26,5 yıl (yaş aralığı 18 – 39 yıl) iken, grup II yaş ortalaması 27,6 yıl (yaş aralığı 19 – 37 yıl) idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0,406).

Gebelik haftası grup I için ortalama 31,9 hafta (28 – 33 hafta) iken, grup II’de ise ortalama 32,3 hafta (28 – 34) idi ve gruplar doğumdaki gebelik haftası açısından benzerdi (p=0,303)

Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p=0,619). Grup I’de ortalama doğum ağırlığı 1906,8 gr (1250 – 2890 gr), grup II’de ortalama 1949,6 gr (1300 – 2500 gr) idi.

Gruplar arasında gebelik, doğum ve kürtaj sayıları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Gruplara ait doğum şekli ve cinsiyet dağılımı Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Doğum şekli ve cinsiyet dağılımı

	Grup I	Grup II	p
Doğum şekli	Vajinal	10	0,364
	Sezaryan	13	
Cinsiyet	Kız	8	0,940
	Erkek	15	

Grup I’de ki gebelerin % 57,6’sı vajinal doğum yaparken % 42,4’üne sezaryen yapıldı. Grup II’de vajinal doğum oranı % 43,4 iken sezaryen % 56,6 idi. Gruplar arasında doğum şekli açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,364).

Gruplar arasında fetal cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark saptanmamasına karşın (p=0,940), grupların kendi içinde (grup I % 66,1 - grup II % 65.2) erkek cinsiyet dağılımının fazlalığı dikkat çekiciydi.

Gruplar arasındaki neonatal sonuçlar Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Neonatal sonuçlar

	Grup I	Grup II	p
RDS	7	2	0,985
	Var		
	52	21	
	Yok		
NEK (III-IV)	1	1	0,485
	Var		
	58	22	
	Yok		
İVK (III-IV)	1	0	0,720
	Var		
	58	23	
	Yok		
Mekanik Vent.	2	0	0,515
	Var		
	57	23	
	Yok		
Sepsis	7	2	0,985
	Var		
	52	21	
	Yok		
İkter	12	7	0,495
	Var		
	47	16	
	Yok		
Yoğun Bakım	7	4	0,765
	Var		
	52	19	
	Yok		
Fetal Distress	2	2	0,312
	Var		
	57	21	
	Yok		

RDS grup I'de 7 olguda (%11,9), grup II'de ise 2 olguda (% 8,7) saptandı. NEK evre III-IV grup I ve II'de sadece birer olguda saptandı (%1,7 - %4,3). İVK evre III-IV grup I'de 1 olguda (%1,7) izlenirken, grup II'de hiçbir olguda saptanmadı. Mekanik ventilasyon sadece grup I'de 2 olguya (% 3,4) uygulanmış.

Sepsis grup I'de 7 olguda (% 11,9) gelişirken, grup II'de 2 olguda (% 8,7) gelişmişti. İkte grup I'de 12 olguda (% 20,3) saptanırken, grup II'de 7 olguda (% 30,4) saptandı. Grup I'de 7 olguda (% 11,9) yoğun bakım gereksinimi duyulmuşken, bu durum grup II'de 4 olguya (% 17,4) duyulmuş. Fetal distress her iki grupta da ikişer olguda gelişmiş (% 3,4 - % 8,7).

Gruplar arasında tüm bu neonatal sonuçlar açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 17).

Her iki grubun APGAR 1. ve 5. dakika sonuçları, hastanede yatış süreleri ve prognozları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. APGAR, yatış ve prognoz

	Grup I	Grup II	p
APGAR 1. dk.	6,12 ± 1,5	6,09 ± 1,4	0,933
APGAR 5. dk	8,44 ± 1,1	8,39 ± 1,1	0,864
Yatış Süresi (gün)	7,41 ± 6,4	7,14 ± 4,7	0,856
Eksitus	2	1	
Prognoz			0,624
Taburcu	57	22	

Gruplar arasında APGAR 1. ve 5. dakika skorları grup I'de ortalama 6,12 ± 1,5 ve 8,44 ± 1,1 iken grup II'de 6,09 ± 1,4 ve 7,14 ± 4,7 olarak saptandı. Grup I'de ki olgular hastanede ortalama olarak 7,41 ± 6,4 gün yatarken, grup II'de ki olgular 7,14 ± 4,7 gün yatmış. Tüm olguların prognozlarına bakacak olursak eksitus grup I'de 2 olguda, grup II'de 1

olguda meydana gelmiş. Gruplardaki diğer bebekler ise sağlıklı olarak taburcu edilmiş. Yine bu parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Postpartum endometrit grup I'de 1 olguda, grup II'de hiçbir olguda saptanmadı. Koroamnionit ise sadece grup II'de bir olguda gelişti.



TARTIŞMA

Neonatal ölüm ve morbiditeden büyük ölçüde preterm doğumlar sorumludur. Preterm eylem ve doğuma olan yaklaşımlar ve daha iyi neonatal bakım preterm doğan bebeklerin sağkalım oranlarında artmalara neden olmuştur. Çoğu prematür bebekte yüz güldürücü sonuçlar alınsa da bazıları prematürelige bağlı kısa ve uzun dönem komplikasyonlara, yani RDS, İVK, NEK veya sepsise yenik düşmektedir. Preterm doğumlarda uygulanan antenatal maternal kortikosteroid tedavisi perinatal tıpta etkisi en iyi ortaya konmuş yaşam kurtarıcı tedavilerin başında gelmektedir. Araştırmalar kortikosteroidlerin prematür bebeklerde akciğer fonksiyonlarını düzeltebileceği ve böylece binlerce prematür bebeğe yaşam şansı sağlanılabileceğini ortaya koymuştur (51).

Liggins intrauterin yaşamda kortikosteroid verilen kuzuların preterm doğumlarından sonra kontrol grubuna göre daha fazla yaşadıklarını saptanmıştır. Bundan 3 yıl sonra yapılan bir çalışmada preterm doğum yapacağı öngörülen gebelere betametazon uygulandığında prematür bebeklerin, uygulanmayan kontrol grubuna oranla 5 kat daha az neonatal mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (4, 52).

Liggins ve Howie'nin çalışmasını izleyen bir çok araştırma antenatal kortikosteroid tedavisinin başarılı olduğunu savunmuşsa da aradan geçen uzun yıllara karşın klinisyenler arasında ortak bir karara varılamamış ve fetal akciğer matürasyonu için kullanılan farmakolojik tedaviler obstetrik pratiğinde beklenen yerini bulamamıştır. Bundan dolayı ilki 1994 yılında ve ikincisi 2000 yılında tekrarlanan NİH konsensus panellerinde ortak karar alınarak, 24 – 34 gebelik haftasındaki preterm eylem riski taşıyan tüm gebelere kortikosteroid uygulamasının yararı olduğu kabul edilmiştir (5, 6). 24 – 32 gebelik haftalarında meydana gelen membran rüptürü olgularında antenatal steroid uygulamasının yapılabileceğinin belirtilmesine karşın bu durum halen tartışmalıdır. Doğumdan önce membranlar erken ayrıldığında antenatal kortikosteroidin etkisiz olabileceği, belkide fetüsten salınan endojen kortikosteroidlerin akciğer matüritesi için yeterli olacağı ve böylece iki kortikosteroidin

beraberce enfeksiyon riskini artırabileceği vurgulanmıştır (53). Aynı şekilde Diyabetes Mellitusu olan gebelere kortikosteroid uygulaması kan şekeri kontrolünü zorlaştırmakta ve diyabet taramasında da güçlükler neden olmaktadır (54). Burkett ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antenatal kortikosteroidin etkisinin çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere oranla iyi olmadığı vurgulanmıştır (55). Bundan dolayı biz çalışmamıza erken membran rüptürü, diyabetik ve çoğul gebelik olgularını almamayı uygun gördük.

Antenatal kortikosteroid uygulamasının etkisinin 24 saat sonra başlayıp bir hafta kadar devam ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte doğumun bir haftayı aştığı durumlarda doz tekrarın yararı açık değildir. İlk zamanlarda ki yaklaşım, doğumun bir haftayı aştığı durumlarda tekrarlayan kortikosteroid dozların yapılması yönünde idi. Fakat bu durumla ilişkili çok sayıda yapılan çalışmalarda haftalık doz tekrarının neonatal mortalite ve morbiditede azalmaya neden olmadığı gibi maternal ve fetal istenmeyen yan etkilere neden olacağı bildirilmiştir. Tekrarlayan dozların fetal büyümeyi yavaşlattığı ve adrenal supresyona sebep olduğu gösterilmiştir (56). Yapılan bir derlemede tekrarlayan dozların doğum ve akciğer ağırlığında azalma ve beyin gelişiminde kısıtlamaya neden olduğu belirtilmiş. Ayrıca baş çevresinde azalmayla birlikte neonatal ve maternal enfeksiyon risklerinde artmaya neden olduğu vurgulanmıştır (57). 37 bebeği içeren randomize kontrollü çalışmada tekrarlayan dozların akciğer fonksiyonlarında iyileşme yapmadığı gösterilmiştir (58). Haftada bir olmak üzere 3 hafta kortikosteroid verilen ve zamanında doğan fetüslerde beyin ağırlığında %20 azalma,optik sinir, corpus callosumda myelinizasyon inhibisyonu, kan-beyin bariyeri ve retina gelişiminde defektler gözlenmiştir (59).

Antenatal kortikosteroid uygulaması akciğer anatomisinde interstisyel dokuda azalma, geniş alveol oluşumu, kısa süreli ve geçici sürfaktan üretim artışı, akciğerde NO2 artışı ve buna bağlı pulmoner vasküler dirençte düşme oluşturduğu gösterilmiştir (60). Crowley tarafından yapılan ve 17 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde antenatal kortikosteroid kullanımının neonetal RDS riskini %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada RDS insidansındaki azalmanın uygulamayı izleyen 7 günden sonra doğan bebeklerde de devam ettiğini göstermiştir (61). Tedavinin yeni uygulamaya başlandığı dönemlerdeki araştırmalarda kortikosteroidlerin sadece 30. ile 34. haftalar arasında etkili olduğu savunulmaktayken 31. haftadan önce doğan fetüslerde da tedavinin etkil olduğu ortaya konmuştur. Antenatal kortikosteroidlerin sadece RDS değil prematürelliğe bağlı diğer

komplasyonların (NEK, İVK, sepsis, PDA) gelişmesini de engellediği ortaya çıkmıştır (62).

Antenatal kortikosteroidler preterm yenidoğanları İVK riskinden korur (63). İVK riskini doğum sonrası kan basıncını düzenlemesi sayesinde azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca randomize olmayan bir çalışmada antenatal kortikosteroidlerin ventrikülomegali ve lökomalazi riskini % 50 azalttığı gösterilmiştir. Yine yapılan son bir çalışmada İVK riskinin erken sepsis ve antenatal steroid tedavisi verilmemesi durumlarında arttığı gösterilmiştir (64). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada kortikosteroid uygulamasını izleyen 4 – 24 saat içinde doğan bebeklerde de İVK riskinin belirgin bir şekilde düştüğü bulunmuştur (65).

Kortikosteroidlerin intrapartum erken dönem etkilerine bakıldığında, neonatal enfeksiyonların daha sık görülmesi ve adrenal süpresyonun gelişmesi tahmin edilmesine rağmen bunları kesin olarak kanıtlayan bilimsel veri yoktur (66). Sadece doz tekrarı durumunda neonatal Cushingoid sendromun gelişebilme riski olduğu bildirilmiştir (67). Lazzarin ve arkadaşları betametazon kullanılan bebeklerde OKT4+ hücrelerinde azalma ve fonksiyonel defisitler bulmuşlardır. Yine ilk 24 saat içinde nonstress test non reaktif olarak gözlenmekte ayrıca fetal kalp hızında, solunumda ve gros hareketlerinde azalma görülmektedir. Bunun santral lokalize glukokortikoid reseptörleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu geçici değişikliklerin bilinmesi fetal distress nedeniyle erken yapılacak girişimler açısından önemlidir (68, 69).

Antenatal kortikosteroidin uzun dönem etkilerinde ise kortikosteroid uygulanmış bebekler 12 yıllık izlemleri sonucunda nörolojik ve fiziksel gelişim açısından olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır. Yirmi yıllık izlemi içeren son bir çalışmada antenatal dönemde tek doz kortikosteroid tedavisi almış bebeklerin 20 yıllık izlemleri sonucunda seksüel ve nörolojik gelişim açısından herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (70). 14 yaşındaki çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında antenatal kortikosteroid alanların geç çocukluk döneminde akciğer fonksiyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir (71).

Yaptığımız bu çalışmada ki amacımız kendi kliniğimizdeki tek doz antenatal kortikosteroid uygulamasını açısından deneyimlerimizi ortaya çıkarmak ve sonuçlarımızı literatürlerle karşılaştırmaktır. Sonuçlarımızın, oluşturduğumuz gruplar arasında

karşılaştırılabilir olması için preterm fetüslerin doğumdaki gestasyonel yaş ve ağırlık açısından benzerdi. İki grup arasında neonatal komplikasyonların gelişim insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Sonuçlarımıza göre 7 günden sonra doğan bebeklerde neonatal komplikasyonlar açısından, 7 günden önce doğanlara oranla her hangi bir artış saptamadık. RDS grup I'de %11,9 , grup II'de ise % 8,7 saptandı. NEK evre III-IV grup I ve II'de sadece birer olguda saptandı (%1,7 - %4,3). İVK evre III-IV grup I'de 1 olguda (%1,7) izlenirken, grup II'de hiçbir olguda saptanmadı. İVK ve NEK gelişen olgularımızın hepsi 1250 gr altındaki bebeklerdi. Mekanik ventilasyon sadece grup I'de 2 olguda (% 3,4) gereksinim duyuldu. Bu olgular ilerlemiş RDS olguları idi.

Antenatal kortikosteroidin erken neonatal komplikasyonları arasında sayılan erken sepsis grup I'de % 11,9 gelişirken, grup II'de % 8,7 gelişti. Bu oran literatürle karşılaştırdığımızda yüksek olduğunu saptadık ve bunun olası nedeni kliniğimizde preterm eylem riski olan gebelerde rektovajinal kültür ve grup B streptokok enfeksiyonu araştırılmaması ve sonuç olarak membran rüptürü öyküsü olmayan gebelerde erken neonatal sepsise en sık neden olan B grubu streptokoklara karşı antibiyotik profilaksisi uygulanmaması olabilir (72).

Yapılan bir çalışmada antepartum dekzametazon verilmesi sonucunda preterm bebeklerdeki serum indirek bilirubin düzeyleri yüksek olarak bulunmuş ve kortikosteroidlerin bilirubin metabolizması üzerine olan etkileri hakkında daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmış (73). Buna karşın yapılan diğer bir çalışmada antenatal kortikosteroid uygulanan bebeklerde kontrol grubuna oranla hiperbilirubinemi daha düşük saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda fototerepi gerektiren ikter grup I'de % 20,3 saptanırken, grup II'de % 30,4 olarak saptandı. Bebeklerde genel olarak % 6,4 oranında saptanan ikter (75), bizim olgularımızda yüksek olarak saptandı ve bu sonucumuz Nemeth ve arkadaşlarının sonuçları destekler yöndedir.

Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, Vermillion ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kortikosteroid uygulaması ile doğum arasındaki sürenin perinatal sonuçlara etkisi araştırılmış ve kortikosteroid uygulaması ile doğum arasındaki süreye göre üç grup oluşturulmuş ve sonuç olarak 1-2 ve 3-7 gün gruplarının sonuçları ile 8-14 gün sonuçları arasında fark bulunamamış (72). Bu çalışmada maternal komplikasyonlar açısından koryoamnionit % 2,6 – 4,8 ve endometrit % 4,1 – 5,1 arasında saptanırken bizim

olgularımızın sadece birinde koryoamniyonit (%1,2) ve yine bir olguda postpartum endometrit saptandı (%1,2).

Çalışmamızda gruplar arasında fetal cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın her iki grup içindeki erkek cinsiyetinin sayısal fazlalığı vardı (grup I % 66,1 - grup II % 65.2). Zeitlin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gebelik yaşının artmasıyla birlikte erkek fetal cinsiyet oranının azaldığı bulunmuştur (76). Başka bir çalışmada da preterm eylemde erkek fetal cinsiyet oranının arttığı saptanmıştır (77). Bizim sonuçlarımızda bu çalışmaları desteklemektedir.

Neonatal mortalite açısından çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Toplam 3 fetal eksitus saptandı. Bunlardan ikisi kardiyo pulmoner yetmezlik, biriside sepsise bağlı olarak gelişmişti. Bunların üçü de 1500 gr altındaki bebeklerdi.

Kliniğimizde yaklaşık 2,5 yıllık bir sürede antenatal steroid uygulanmış çok sayıda gebe olmasına karşın (345 olgu), çalışmanın hasta seçim kriterleri ve gruplar arasında benzerliğin sağlanması ve dolayısıyla çalışmamızın güvenilirliği açısından olgu sayımız 82 ile sınırlı kaldı. Buna karşın elde ettiğimiz sonuçlar, kliniğimizde preterm eylemlerde antenatal tek doz steroid uygulamasının literatürle uyumluluğunu ortaya koydu. Bununla birlikte çalışmamızda neonatal sepsis oranlarının biraz yüksek çıkmasının bir nedeni olarak, preterm eylem riski olan gebelere intrapartum antibiyotik profilaksisinin uygulanmamasını düşünmekteyiz. Ayrıca antenatal steroidün bilirubin metabolizması üzerine etkisi hakkında çok sınırlı ve tartışmalı veriler olmasına karşın bizim çalışmamızda ikter olgularının yüksekliği, antenatal steroid ile bilirubin metabolizması arasında da bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak antenatal betametazon etkisinin 1 haftadan sonra doğan bebeklerde de devam ettiğini söyleyebilmemiz için daha geniş serilerde bakılması gerektiğini düşünüyoruz.

ÖZET

Fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden birisi preterm doğumlardır ve en sık rastlanan neonatal komplikasyonlar respiratuar distres sendromu(RDS), intraventriküler kanama(İVK), nekrotizan enterekolit(NEK), sepsis, patent duktus arteriosus(PDA), hiperbilirubinemi, retinopati ve bronkopulmoner displazidir. Son 30 yıl içerisinde perinatolojideki yenilikler, preterm eylem insidansını azaltmadığı halde perinatal ve neonatal morbidite ve survey üzerinde büyük değişikliklere yol açmıştır. Maternal uygulanan kortikosteroidlerin sadece RDS'yi değil, diğer neonatal komplikasyonları da azalttığı saptanmıştır. Bununla birlikte tek doz kortikosteroid uygulamasının 1 haftayı geçen doğumlardaki etkisi halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, hastanemizin verilerini kullanarak tek doz antenatal steroid uygulaması ile doğum arasındaki sürenin uzunluğunun perinatal sonuçlara etkini araştırdık. İlk 7 gün sonuçları ile 8-14 gün sonuçlarını karşılaştırarak steroid etkisinin bir hafta sonra devam edip etmediğini saptamayı amaçladık. Çalışmaya, perinatoloji kliniğimize preterm eylem nedeni ile başvuran 28 ile 34. gebelik haftalar arasında doğum yapmış olgular alındı. Olgulara ait bilgiler ve doğan bebeklerin antenatal izlem dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.Sonuç olarak steroid uygulaması ve doğum süresi açısından iki grub oluşturduğumuz çalışmamızda, neonatal komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Antenatal tekrarlayan steroid dozlarına gerek olmadığını düşünmekteyiz.

SUMMARY

Preterm delivery is a major cause of infant mortality and morbidity, and may cause numerous neonatal complications including respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), hyperbilirubinemia, retinopathy and bronchopulmonary dysplasia. In recent 30 years, although advances in perinatal medicine have not reduced the incidence of preterm labour, these advances have provided beneficial effects in neonatal morbidity and survey. It has been detected that antenatal corticosteroid therapy has not only decreased the frequency of RDS but also other neonatal complication. However, it is controversial that the effects of one course of corticosteroid in preterm deliveries lasting more than one week. In this study, we investigated that the influence of interval between antenatal bethamethasone administration and preterm deliveries on perinatal outcomes. We aimed to determine whether the beneficial effects of bethamethasone lasted for one week or more by comparing perinatal outcomes of pregnancies delivered within 7 days and 8 – 14 days of exposure. Pregnancies in risk of preterm labour, delivered in between 28 and 34 gestational weeks were included. We did a retrospective analysis of perinatal outcomes. As a result, there were no differences in perinatal outcomes in pregnancies delivered 8-14 days after antenatal exposure to betamethasone compared with those delivered within 7 days of exposure statistically. We believe that multiple courses of corticosteroids may not be necessary in antenatal period.

KAYNAKLAR

- 1) Creasy RK, Iams JD: Preterm labor and delivery. In creasy RK, Resnik R(eds) Maternal fetal medicine. Principles and practise . 4th edition. Philadelphia , W.B. Saunders company 1999; 498-531.
- 2) Rush RW, Keirse MJNC , Howat P, et al: Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. Br Med J 1976; 2: 965.
- 3) Antenatal Fetal Assesment. Devoe LD. Clinics IN Perinatology. W.B. Saunders. 1994
- 4) Liggins GC Preterm delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. J. Endocrinol . 1969; 45: 515-23.
- 5) NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273; 413-18.
- 6) Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement 2000; 17(2): 1-10
- 7) Silver R, Vyskocil C, Solomon S. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant treated infants delivered before 30 weeks gestation. Obstetrics& Gynecology. 1996; 87: 683-91
- 8) Ballard R, Ballard P, Creasy R. Respiratory disease in very low birth weight infants after prenatal thyrotropin –releasing hormone and glucocorticoid. Lancet 1992; 339: 510-15.
- 9) Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, Newham J, Sly P, Kohan R, et al. Effect of interval from fetal corticosteroid treatment to delivery on postnatal lung function of preterm lambs. J App Physiol 1996; 80: 591-7.

- 10) Demir N: Preterm doğum tedavisinde yeni görüşler. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4:133.
- 11) Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78.
- 12) Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK Jr, et al: Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 166: 1629
- 13) McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al: Prematurity and work in pregnancy. *Br J Indust Med* 1988; 45: 56.
- 14) Gelişen O. Erken doğum. *Maternal-fetal tıp perinatoloji'de*. Ed. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 1149-1155.
- 15) Şener T. Preterm eylem ve doğum. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde*. Ed. Kişnişçi H, Gökşin A, Durukan H, Üstay F, Önderoğlu AG. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1996; 1465-1480.
- 16) Bakketeig LS, Hofman HJ: Epidemiology of preterm birth: Results from a longitudinal study of births in Norway. In Elder MG, Hendreks CH(eds):*Preterm labor* London, Butterworths, 1981.
- 17) Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P: Reproductive performance of women with uterin anomalies. *Acta Gynecol Scand* 1982; 61:157-160.
- 18) Medical Research Council Royal College of Obstetricians and Gynecologists Working Party on Cervical Cerclaje. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 787-790.
- 19) Hillier SL, Nugent RP, Klebanoff MA, et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-45.

- 20) Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:597-603.
- 21) Amon E, Petrie RH. Role of USG in the management of preterm labor. Chervanek FA, Isaacson GC, Campbell S(eds): *USG in obstetrik and Gynecology*. Little, Brown and Company, Boston, 1993:1467-77
- 22) Amon E, Midkiff C. Tokolysis with advanced cervical dilatation. *Obstet Gynecol* 2000; 95:358-62
- 23) Hollander DI, et al: Mg ülfat and ritodrine: A randomized comparison. *Am J Obstet and Gynecol*. 1987; 156:631
- 24) Tekin B, Şener T, İnan M ve ark: Preterm eylem tedavisinde nifedipinin yeri. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2: 140.
- 25) Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion No. 273. American College of Obstetricians and Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871-873.
- 26) Fanoroff AA, Hack M. Periventriculer leukomalacia-prospects for prevention (letter). *N Eng J Med* 1999; 341: 1229-31.
- 27) Ballard P, Ballard R. Scientific basis and therapeutic regiments for use of antenatal glucocorticoids. *Am. J. Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
- 28) 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: 842-850.

- 29) McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 669-673.
- 30) Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolusa J, Stouffer N, Debbis R, et al. Effects of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1243-1249.
- 31) Respiratory System. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology* 10th eds. Williams&Wilkins. 2000.
- 32) Biosynthesis of phospholipids. Halkerston I. *The N.M.S Biochemistry*. Williams&Wilkins 2nd eds. 1993.
- 33) Respiration. Guyton CA. *Textbook of medical physiology* 1986; London, Saunders 1250-1270.
- 34) Venkatesh vc, Ballard PL, Ertesy R, Lanuzzi DM. Glucocorticoid regulation of the genes for pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C. *Am J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993;8:222-28.
- 35) Laurence DR, Bennet PN. Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotropin. *Clinical Pharmacology*. E.L.B.S. 7th eds. 1992.
- 36) Ballard PL, Granberg JP, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethazone therapy to prevent RDS. *J Clin Invest* 1975; 56: 1548-54
- 37) Ballard PL, Liggins GC. Glucocorticoid activity in cord serum. *J Pediatr* 1982; 101: 468-70.
- 38) Padbury J, Ervin G, Polk H. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J. Pediatr.* 1996;128:167-72

- 39) Kari ma, hollman M, Eronen M. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-36
- 40) Eronen M, Kari A, Pesonen E ,Hollman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. *ASm. J.Dis.Child.* 1993;147:187-92
- 41) Celsi G,Zheng Ming W, Akusjarni G, Aperia A. Sensitive periods for glucocorticoids regulation of NA K ATPase mRNA in the developing lung and kidney. *Pedatr. Res.*1993;38:5-9
- 42) Ovalı F. Resiratuar Distres Sendromu. *Neonataloji'de.* Ed.Dağoğlu . İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000;283-95
- 43) Respiratory System. Robbins SL, Kumar V. *Basic Pathology*
- 44) Gren TP, Kitterman J, Phibbs R. Diuresis and pulmonery function in premature infants with RDS : *J Pediatr.*1983;103:608
- 45) Papile L, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemoohage. A study of infants with birth weights less than 1500 grams. *The Journal of Pediatrics* 1978;92:529-34
- 46) General considerations in the care of sick children. Behrman RE, Vaughan VC. *Nelson Textbook of Pediatrics*, London, Blackwell Publishing, 1998; 1200 –1215.
- 47) Perlman J, Volpe J. İntraventriküler hemorrhage in very extremely small premature infants. *A.J.D.C.* 1986;140:1122-24
- 48) Mondey W, Koerten J. Prevention of intraventriculer hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered phenobarbital. *J.Am. Col Ob.Gyn* 1986;68:295-299

- 49) Musemeche CA, Kosloske AM et al. Comparative effects of ischemia, bacteria and substrate on the pathogenesis of intestinal necrosis. *J.Pediatr. Surg.* 1986;21:536.
- 50) Kinsey JE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern I. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1977; 60: 655-660.
- 51) Whitelaw A, Thoresan M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arc Dis Child Neonatal Ed* 2000; 83: 154-157.
- 52) Berks JB, Mulder EH, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 40-46.
- 53) Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-139.
- 54) Dawes GS, Sera SV, Maulden M. Dexamethason and fetal heart variation. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 675-679.
- 55) Burkett G, Bauer CR, Morrison JC, Curet LB. Effect of prenatal dexamethasone administration on prevention of RDS in twin pregnancies. *J Perinatal* 1986; 6: 304-308.
- 56) Banks BA, Maconess G, Cnaan A, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids are associated with early severe lung disease in preterm neonates. *J Perinatal* 2002; 22: 101-107.
- 57) Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 491- 497.
- 58) McElrath TF, Norwitz Er, Nour N, Robinson JN. Contemporary trends in the management of delivery at 23 weeks' gestation. *Am J Perinatal.* 2002; 19:9-15.

- 59) Huang WL, Dunlop SA, Harman AM, et al. Effect of exogenous corticosteroids on the developing central nervous system: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1999; 54: 336-42.
- 60) Jobe AH, Polk D, Ikegami M, et al. Lung responses to ultrasound-guided fetal treatments with corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol.* 1993; 75: 2099-105.
- 61) Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000.
- 62) Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy a meta analysis of the randomized trials, 1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
- 63) Leviton A, Dammann O, Allredd EN, Kuban K, et al. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 1007-17.
- 64) Crane J, Armson A, Brunner M, De LA Ronde S, et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 45-52.
- 65) Linder N, Haksin O, Levit O, Klinger G, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: 590-595.
- 66) Smolders HH, Neuvvel J, Schmand B, Treffers PE. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent RDS. A 10 -12 year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65-70.
- 67) Lee M, Rajagopalon L, Berg GJ, Moshang T. Serum adrenal steroid concentration in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1133-36.
- 68) Shanony A, Oettiger M. Betamethasone and in utero fetal death. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 87-89.

- 69) Mulder EJ, Derks JB, Zonneweld MF. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early Hum Dev* 1994; 36: 49-60.
- 70) Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105: 77-80.
- 71) Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics*. 2000;106: E2.
- 72) Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-93.
- 73) Nemeth I, Szelecky T, Boda D. Hyperbilirubinemia and urinary beta glucaric excretion in premature infant following antepartum dexamethasone treatment. *J Perinat Med* 1981; 9: 35-39.
- 74) Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash JH. Antenatal administration of betamethasone to prevent RDS in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 401-410.
- 75) Domenech E. Macrosomia: neonatal aspects. *Textbook of perinatal medicine*'de. Ed. Kurjak A. London, The parthenon publishing group 1998; 123: 1296-1304.
- 76) Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, Kaminski M. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*. 2003 ; 18 :655-6.
- 77) Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Reprod*. 2000;15: 973-5.