

171416

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTENATAL KORTİKOSTEROİDLERİN
NEONATAL MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Didem ARMANGİL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şule YİĞİT

**ANKARA
2006**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Ünitesi'ne, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlileri'ne ve bu çalışmada beni destekleyen, tecrübe ve bilgisi ile beni yönlendiren, bu son haline gelmesinde büyük emeği olan Prof. Dr. Şule YİğİT'e teőekkürü borç bilirim.



ÖZET

ARMANGİL, Didem, Antenatal Kortikosteroidlerin Neonatal Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2005. Neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olan preterm doğumlarda en sık görülen komplikasyonlar; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriozus (PDA), prematürel retinopatisi (ROP), sepsis ve kalıcı nörolojik sorunlardır. Son 25 yıl içerisinde perinatolojideki yenilikler preterm eylem insidansını azaltmadığı halde perinatal ve neonatal morbidite ve sağkalım üzerinde büyük değişikliklere yol açmıştır. Maternal uygulanan antenatal kortikosteroidlerin sadece RDS'yi değil, diğer neonatal komplikasyonları da azalttığı saptanmıştır. Antenatal kortikosteroidler erken doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu artırmak ve prematür eylem sonucunda doğan bebekleri RDS'den koruyarak fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla yaklaşık 30 yıldır kullanılıyor olmasına rağmen doğum öncesi uygulama zamanı, hangi gebelik haftalarında verildiğinde etkin olduğu ve hangi sıklıkta kullanılacağı, çoğul gebeliklere olan etkisi gibi konularda tartışmalar hala sürmektedir. Geçmiş yıllarda uygulanan haftalık tekrarlayan (çoklu kür) antenatal kortikosteroid tedavisinin yerini günümüzde tek kür tedavi almıştır. Bu çalışmada amacımız; prematürelğe bağlı komplikasyonlar açısından antenatal betametazon uygulanan ve uygulanmayan yenidoğan bebekler arasındaki farklılıkları ortaya koymak, ayrıca tek kür kortikosteroid tedavisi ile haftalık tekrarlayan (çoklu kür) antenatal kortikosteroid uygulamasını fetal akciğer matürasyonu, neonatal morbidite parametreleri ve potansiyel yan etkileri açısından karşılaştırmaktır. Ocak 1995 ile Ocak 2005 arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş 22 ile 34. gebelik haftaları arasında doğan toplam 843 prematüre bebek çalışmaya alındı. Bunlardan 458' ine antenatal betametazon uygulanmıştı. RDS antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 117'sinde (%25.6), almayanların 133'ünde (%34.5) gelişti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.01$). Antenatal kortikosteroid tedavisi ile RDS'de belirgin azalma olduğu gözlemlendi. Steroid uygulanan bebeklerde surfaktan ihtiyacında ($p<0.05$) ve mekanik ventilasyon kullanımında da anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0.001$). Gebelik yaşına bakıldığında 29 ve üzerindeki gebelik haftalarında steroidin RDS'yi önlemesi

açısından etkinliği saptandı ($p<0.05$). Beklenenin aksine antenatal kortikosteroid tedavisi alan 48 (%10.5) bebekte, almayan grupta ise 67 (%17.4) bebekte sepsis gelişti ve aralarında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.01$). Tek kür steroid tedavisi, haftalık tekrarlayan (çoklu kür) steroid uygulamalarıyla karşılaştırıldığında; çoklu kür antenatal steroid tedavisinin RDS insidansında, surfaktan ihtiyacında, mekanik ventilasyon kullanımında ($p<0.05$) ve NEK insidansında ($p<0.01$) anlamlı azalmaya neden olduğu ancak anne enfeksiyonlarının tek kür tedaviye kıyasla çoklu kür tedavi ile arttığı tesbit edildi ($p<0.05$). Ayrıca kür sayısı arttıkça RDS'nin azaldığı ve bunun kendi aralarında bir korelasyon gösterdiği saptandı. Ancak haftalık tekrarlayan (çoklu kür) steroid uygulamasının çok belirgin maternal ve neonatal istenmeyen yan etkileri olmasa da santral sinir sistemi ve nöromotor gelişimi olumsuz etkileyebilecek potansiyel yan etkilerinin olabileceği, tek kür uygulamaya göre fetal akciğer matürasyonu ve neonatal morbidite parametreleri açısından ek katkısı olmadığı dikkate alınarak çoklu kür uygulamaya rutin olarak başvurulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: antenatal kortikosteroid, fetal akciğer matürasyonu, prematüre, yenidoğan.

ABSTRACT

ARMANGİL, Didem, The Effects of Antenatal Corticosteroids on Neonatal Outcome. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2005. The main complications of preterm birth which is the major etiology in neonatal mortality and morbidity are respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, sepsis and permanent neurological disorders. In spite of advances in perinatology in last 25 years, the rate of prematurity has not changed significantly but perinatal and neonatal morbidity and outcome have been improved. It has been shown that the use of maternal corticosteroids did not only improve RDS but also the other complications are substantially reduced. Although antenatal corticosteroids have been used in clinical practice for approximately 30 years to increase fetal lung maturation and decrease to a minimum neonatal morbidity and mortality by preventing the development of respiratory distress syndrome in preterm infants, there is still much controversy about the time of administration before delivery, which gestational week to be administered, frequency and whether its effective on multiple pregnancy. Multiple course corticosteroid therapy which has been commonly used in past years is nowadays replaced with single dose therapy. In this study our aim was to compare the complications rates and outcome in neonates whom have been taken or not taken antenatal betamethasone therapy and to evaluate the effects of whether to use single or multiple courses of therapy by means of fetal lung maturation, neonatal morbidity and potential adverse effects. Between January 1995 and January 2005 843 premature infants whom were followed in our newborn intensive care unit with gestational age ranging from 22 to 34 weeks were evaluated in our study. Antenatal betamethasone therapy was administered to 458 infants and 117 (%25.6) of these infants and 133 (%34.5) infants who have not received betamethasone therapy developed RDS and statistically considerable difference was observed ($p < 0.01$). There was a significant decrease in RDS with antenatal corticosteroid therapy. The use of antenatal corticosteroid decreased necessity of mechanical ventilation ($p < 0.001$) and the need for surfactant therapy ($p < 0.05$). When we looked at the gestational ages steroids are found to be effective to reduce RDS at 29 weeks and later ($p < 0.05$). Unexpectedly sepsis was observed in 48 (%10.5) infants whose

mothers received antenatal corticosteroid therapy and in 67 (%17.4) infants who did not received antenatal corticosteroid therapy and there was a statistically considerable difference between them ($p<0.01$). When single course and multiple courses of betamethasone treatment modality is compared it was shown that repeated use of betamethasone is associated with a significant decrease in RDS, need of surfactant, necessity of mechanical ventilation ($p<0.05$) and necrotizing enterocolitis ($p<0.01$) on the other hand it is also associated with high rates of maternal infection ($p<0.05$). Furthermore it has been shown that when the number of betamethasone courses increases, the RDS rate decreases and a correlation between them has been determined. Although antenatal glucocorticoid treatment with weekly (multiple) courses does not have any significant demonstrated maternal or neonatal adverse effects, it should be considered that it may have potential adverse effects on the central nervous system and neuromotor development. It does not have additional benefits or advantages over single course antenatal glucocorticoid treatment with respect to fetal lung maturation or neonatal morbidity parameters, and it should not be routinely used.

Key Words: antenatal corticosteroid, fetal lung maturation, premature, newborn.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preterm doğum	3
2.2. Fetal akciğer gelişimi ve matürasyonu	3
2.2.1. Giriş	3
2.2.2. Akciğer gelişiminin evreleri	4
2.2.2.1. Embriyonik gelişim	4
2.2.2.2. Psödoglandüler evre	5
2.2.2.3. Kanaliküler evre	5
2.2.2.4. Terminal kese evresi	5
2.2.2.5. Alveolar dönem	6
2.2.3. Pulmoner damarların gelişimi	6
2.2.4. Bağ dokusunun gelişimi	7
2.2.5. Pulmoner hipoplazi	7
2.2.6. Fetal akciğer sıvısı	8
2.2.7. Fetal akciğer gelişiminin düzenlenmesi	9

2.2.7.1. Surfaktan sisitemi	10
2.2.7.1.1. Lipidler	10
2.2.7.1.2. Hidrofobik proteinler	11
2.2.7.1.3. Hidrofilik proteinler	12
2.2.7.1.4. Surfaktan metabolizması	12
2.2.8. Fetal akciğer matürasyonunun belirlenmesi	14
2.2.9. Fetal akciğer matürasyonunun hızlandırılması	15
2.3. Kortikosteroidler	17
2.3.1. Adrenal korteksten salgılanan steroid türleri	17
2.3.2. Adrenal steroid sentezinin kontrolü	19
2.3.3. Adrenal steroidlerin dolaşımı	20
2.3.4. Adrenal steroidlerin metabolizması	20
2.3.5. Adrenal steroidlerin etki mekanizması	20
2.4. Glukokortikoidler	22
2.4.1. Farmakokinetik özellikleri	22
2.4.2. Fizyolojik etkileri	23
2.4.2.1. Glukoz metabolizması	23
2.4.2.2. Protein metabolizması	24
2.4.2.3. Yağ metabolizması	24
2.4.2.4. Antienflamatuar etki	24
2.4.2.5. İmmünsüpresif etki	24
2.4.2.6. Hematopoetik sistem	25
2.4.2.7. Merkezi sinir sistemi	25
2.4.2.8. Böbrekler	25
2.4.2.9. Kardiyovasküler etkiler	25
2.4.2.10. Kemikler ve kalsiyum metabolizması	25

2.4.2.11. Çizgili kaslar	26
2.4.2.12. Büyümenin inhibisyonu	26
2.4.2.13. Diğer etkiler	26
2.4.3. Glukokortikoidlerin yan etkileri	26
2.5. Antenatal kortikosteroid uygulamalarının fetal ve neonatal etkileri	27
2.5.1. Glukokortikoid reseptörleri ve immatür akciğer	29
2.5.2. Antenatal uygulamada kortikosteroid seçimi	30
2.5.3. Tek kür antenatal kortikosteroid uygulaması	31
2.5.4. Endikasyonlar ve uygulama zamanı	31
2.5.5. Kortikosteroidlerin akciğerde fizyolojik etkileri	32
2.5.6. Kortikosteroidlerin akciğerde biyokimyasal etkileri	34
2.5.7. Kortikosteroidlerin endokrin etkileri	35
2.5.8. Kortikosteroidlerin kardiyovasküler etkileri	36
2.5.9. Kortikosteroidlerin renal etkileri	36
2.5.10. Diğer etkileri	36
2.5.11. Haftalık tekrarlayan (çoklu kür)	38
antenatal kortikosteroid uygulaması ve etkileri	
3. MATERYAL VE METOD	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

RDS: Respiratuar distres sendromu

İVK: İntraventriküler kanama

PVL: Periventriküler lökomalazi

NEK: Nekrotizan enterokolit

BPD: Bronkopulmoner displazi

PDA: Patent duktus arteriozus

ROP: Prematürel retinopatisi

TNF: Tümör nekrozis faktör

EGF: "Epidermal growth factor"

TGF: "Transforming growth factor"

IL: İnterlökin

ESM: Ekstrasellüler matriks

EMR: Erken membran rüptürü

DPCC: Dipalmitol fosfotidil kolin

SP-A: Surfaktan protein A

SP-B: Surfaktan protein B

SP-C: Surfaktan protein C

SP-D: Surfaktan protein D

ATP: Adenozin trifosfat

c AMP: Siklik adenozin monofosfat

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör

L/S: Lesitin /sfingomyelin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

TRH: Tirotropin 'releasing' hormon

T₃: Triiyodotironine

T₄: Tiroksin

KBG: Kortikosteroid bağlayan globülin

GR: Glukokortikoid reseptörü

GRE: Glukokortikoid yanıt elemanı

PTH: Parathormon

11 BHDS: 11 β Hidroksisteroid dehidrogenaz

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

SGA: Gebelik yaşına göre küçük

AGA: Gebelik yaşına göre uygun

LGA: Gebelik yaşına göre büyük

TABLOLAR

TABLO NO	TABLO ADI	SAYFA NO
Tablo 2.1	Akciğer gelişiminin evreleri	4
Tablo 2.2	Alveolarizasyonu etkileyen faktörler	6
Tablo 2.3	Surfaktan sentez ve sekresyonunu etkileyen faktörler	13
Tablo 2.4	Fetal akciğer matürasyonunu etkileyen faktörler	16
Tablo 2.5	Kortikosteroidlerin antienflamatuar ve mineralokortikoid etkilerinin karşılaştırılması	23
Tablo 2.6	Fetal matürasyon amaçlı antenatal kortikosteroid kullanımına ilişkin NIH Konsensus Raporu	28
Tablo 2.7	Glukokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik rolleri	33
Tablo 2.8	Fetal akciğerde glukokortikoidler tarafından düzenlenen proteinler	34
Tablo 4.1	Antenatal steroid alan ve almayan bebeklerin karakteristik özellikleri	43
Tablo 4.2	Kortikosteroid tedavisi alan annelerin özellikleri	44
Tablo 4.3	Kortikosteroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisi.	45
Tablo 4.4	RDS'yi etkileyen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	47
Tablo 4.5	Antenatal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması	49
Tablo 4.6.	Tek kür ve çoklu kür kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER

ŞEKİL NO	ŞEKİL ADI	SAYFA NO
Şekil 2.1	Surfaktanın yapısı	10
Şekil 2.2	Kortikosteroidlerin biyosentezi	18
Şekil 2.3	Hedef hücrede glukokortikoid etkileri	21



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son adet tarihine göre doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın 37. gebelik haftasından önce sonlanan tüm gebeliklere preterm doğum denmektedir (1). Prematüre yenidoğanlar tüm neonatal popülasyonun %10'unu oluşturmakla birlikte neonatal mortalite ve morbiditenin %80 nedenidir. Antenatal dönemde kortikosteroidlerin kullanımı RDS riskini azaltmakla birlikte 1500 gr'ın altındaki yenidoğanlarda insidans halen %30 civarındadır. Özellikle RDS için en yüksek risk taşıyan 28 haftanın altındaki bebeklerde kortikosteroidlerin etkisinin az olduğu öne sürülmüş, preterm doğum riskinin çok yüksek olduğu çoğul gebeliklerde antenatal kortikosteroid kullanımının yararı gösterilememiştir (2).

Fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olan preterm doğumlarda en sık görülen neonatal komplikasyonlar; RDS, İVK, PVL, NEK, sepsis, BPD, PDA, serebral palsi, mental retardasyon ve ROP'tur (3). Bu hastalıklara bağlı ortaya çıkan uzun dönem morbidite ekonomik ve etik açıdan da toplumu etkilemektedir.

İlk kez Liggins ve Howie 1974'de yaptıkları klinik çalışma ile 34. haftadan küçük gebeliği olan preterm eylemdeki gebelere betametazon uygulanması sonucunda yenidoğanlarda RDS'den ölüm oranlarının azaldığını gözlemlemişlerdir (4). Bunu izleyen yirmi yıl boyunca yapılan çalışmalar sonucunda, 1995'de glukokortikoidlerin rutin olarak fetal tedavide kullanılması kabul edilmiştir (5).

İnsanları içine alan birçok çalışmada erken doğum riski olan annelere steroid verildiği zaman akciğerlerin anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik matürasyonunun hızlandığı düşünülmüştür (6). Glukokortikoidlerin RDS insidansını azaltmanın yanında prematüritenin diğer komplikasyonları arasında olan, İVK, PVL, ROP, NEK, PDA ve BPD insidansını da azalttıkları gösterilmiştir (7,8).

Glukokortikoidler arasında betametazon ve deksametazon antenatal tedavi için tercih edilen hormonlardır. Bunlar benzer biyolojik aktiviteye sahip olup kolayca plasentayı geçerler ve bu esnada diğer kortikosteroidlere (hidrokortizon ve

prednizolon) göre daha az miktarda yıkılırlar. Maternal steroidde fetusun en iyi cevabı 28-34. haftalar arasında olmaktadır (9).

Glukokortikoidlerin neonatal enfeksiyon riskinde artma ve adrenal supresyon gibi potansiyel yan etkileri olmakla birlikte, yeterli gelişmiş fetuslarda bu yan etkilerin klinik olarak ortaya çıktığı gözlenmemiştir (10). Antenatal dönemde glukokortikoid uygulanan çocukların uzun süreli takibi sonucunda fiziksel ve psikomotor gelişme üzerinde olumsuz etkilerine rastlanmamıştır (11).

Tüm bu gelişmelere rağmen antenatal steroid kullanımı için halen şüpheler bulunmaktadır. Kuzey Amerika kıtasında preterm eylemlerin %20'sinde İngiltere'de ise %12'sinde ancak antenatal steroid verilmektedir (12). Doğum hekimleri arasındaki yaklaşım farklılıkları üzerine 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan toplantıda (NIH Consensus Development Conference) preterm eylemde kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışılmış ve ortak bir karar alınarak antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüriteliğe bağlı olarak gelişen komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (5).

Bu çalışmada kliniğimizde preterm riski olan gebeliklerde fetal matürasyon amacıyla uygulanan antenatal steroidlerin prematür bebekler üzerine olan etkileri araştırılmış ve prematürelige bağlı komplikasyonlar açısından betametazon uygulanan ve uygulanmayan preterm yenidoğan bebekler arasındaki farklılıklar ortaya konulmuş ve var olan literatür ile kıyaslanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. PRETERM DOĞUM

Preterm doğum, doğumun 37. gebelik haftasını tamamlamadan gerçekleşmesidir (13). Preterm doğumlar tüm doğumların %10 kadarını teşkil etmektedir, buna karşın konjenital malformasyonu olmayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75'inden sorumludur (14). Hayatta kalan prematüre yenidoğanlarda ise morbidite yüksektir. RDS, İVK, NEK, PVL, BPD, sepsis, PDA, serebral palsy, mental retardasyon, ROP gibi komplikasyonlar da relatif olarak yüksektir. Bu komplikasyonların görülme insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile direkt olarak ilişkilidir (3). Preterm doğum birçok etiyolojik faktöre bağlı gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Genel olarak maternal, plasental, fetal ve çoğunlukla da idiyopatik nedenler söz konusudur.

Önceki yıllarla karşılaştırıldığında doğumu geciktirme ve fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmaya yönelik tedaviler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknik olanakların artırılması ve yenidoğanda surfaktan tedavisi gibi klinik uygulamalar sayesinde günümüzde prematür yenidoğan bebeklerde akciğer fonksiyonlarının yetersizliğine bağlı ölüm oranları oldukça azalmıştır (15).

2. 2. FETAL AKCİĞER GELİŞİMİ VE MATÜRASYONU

2.2.1. Giriş

Prematüre bebeklerde geçmiş yıllarda yeterli olmayan akciğer gelişimi ile hızlı ölümler görülmekteyken günümüzde fetal akciğer matürasyonunun tayin edilmesi, tokoliz yöntemleri, antenatal glukokortikoid tedavisi, gelişmiş ventilasyon uygulamaları ve surfaktan tedavisi ile akciğer fonksiyonunun sağkalımı etkileme oranı azalmıştır (16).

Pattle ve Clemens'in pulmoner ödemde ve akciğer ekstrelerinde surfaktanın varlığını göstermesinin ardından 1959'da Avery ve Mead tarafından prematürelere surfaktan düzeyinin düşük olduğunun gösterilmesi ile akciğer immatüritesi anlaşılmaya başlanmıştır (17). 1971'de prematüre bebeklerde akciğer immatüritesinin ve RDS

riskinin belirlenmesinde lesitin/sfingomyelin oranının kullanımının klinik önemi ortaya konmuş ve 1976 yılında da fosfotidilgliserolün akciğer matürasyon testi olarak kullanımı gündeme gelmiştir (18,19). Liggins ve Howie de 1972 yılında RDS insidansının azaltılmasında maternal kortikosteroid tedavisinin yararlarını ortaya koymuşlardır (4). Sürfaktan tedavisinin uygulanabilirliği ilk defa 1970’li yıllarda hayvan modellerinde gösterilmiş olsa da RDS tedavisinde kullanılabilirliği 1990 yılında onaylanmıştır (20).

2.2.2. Akciğer gelişiminin evreleri

Akciğer gelişimi embryonik, fetal ve postnatal olmak üzere üç dönemde incelenir. Akciğer gelişim evreleri tablo 2.1’de verilmiştir (21).

Tablo 2.1. Akciğer gelişiminin evreleri.

Erken embriyonik dönem (3-7 hafta)
Fetal akciğer gelişimi
• Psödoglandüler evre (7-16 hafta)
• Kanaliküler evre (16-25 hafta)
• Terminal kese evresi (25-38 hafta)
Alveolar dönemi (doğum- 8 yaş)

2.2.2.1. Embriyonik gelişim: Akciğerler fetal hayatın 26. gününde ösefagusun ön yüzünde bir çıkıntı olarak belirir. Bu çıkıntı ile ösefagus arasındaki yarık giderek belirginleşerek ana solunum yollarını oluşturur (21). Mezenşimin epitelyal dallanma paternini kontrol ettiği düşünülmektedir. Trakea mezenşimi dallanmayı inhibe ederken, bronş mezenşimi dallanmayı indükler. Dallanmanın morfolojik paterni mezenşim ile belirlenir (22). Endodermal epitelin dallanması mezenşimin kontrolü altındadır. Mezenşimin uzaklaştırılması dallanmayı durdurur. Endodermal hücrelerin epitelyal hücrelere geçişinde dönüşüm faktörlerinden tiroid dönüşüm faktör-1, hepatosit nükleer faktör-3b ve GATA-6 rol oynar. HOX genleri akciğer morfogenezine katkıda bulunur. Fibroblast büyüme faktörleri (FGF-7 ve FGF-10)

erken akciğer gelişimi ve sonraki gelişimde etkendir (23). 37. günde pulmoner damarlar seçilebilir hale gelmiştir. 42. günde lobar ve başlangıç segmental dallanma tamamlanmıştır. Yedinci gebelik haftasında ana bronş sistemi gelişimi tamamlandığından, bu dönemde pulmoner agenezi, trakeaösefageal fistül gibi oluşabilecek anomaliler ortaya çıkabilir (21). Bu evrenin sonunda solda iki sağda üç lob olacak şekilde beş yeni bronş ortaya çıkar. 50. günde bu dönem sonlanır ve fetal akciğer gelişimi başlar (21).

2.2.2.2. Psödoglandüler evre: Gebeliğin 7-16. haftaları arası bronşial dallanmanın olduğu dönemdir. Gelişen hava yolları yüksek oranda glikojen içeren basit kuboidal epitelle kaplıdır. Hava yolları ile bağlantılı pulmoner arterler bu dönemde gelişmeye başlar. Bu gelişime akciğer segment ve subsegmentlerini belirleyen pulmoner venöz yatağın gelişimi eşlik eder (16,21).

2.2.2.3. Kanaliküler evre: Gebeliğin 16-25. haftaları arasında bu evrede akciğerin gaz değişimi yapabilmesi için gerekli değişiklikler olur. Asinus görünümü, hava yollarında epitel matürasyonu, hava kan engelini oluşması ve tip 2 pnömositlerde surfaktan sentezinin başlaması söz konusudur. Özellikle 20. gebelik haftasından sonra tip 2 pnömositlerde sitoplazmada lamellar cisimcikler izlenmeye başlar. Bu lameller cisimcikler, solunum sırasında akciğer stabilitesi için gerekli olan yüzey aktif materyalleri içerir, surfaktan sentezinin başladığına işaret eder (21). Tip 2 hücrelerde lamellar cisimcikler arttıkça, surfaktan yapımı için tüketime bağlı glikojen içeriği azalır (24). Matür tip 2 hücreleri yeterince surfaktan depoladıktan sonra organeller alveol çeperine doğru ilerler ve mikrovillus aracılığı ile ekzositoz yoluyla surfaktan lümenine boşaltılır (25).

2.2.2.4. Terminal kese evresi: Gebeliğin 25. haftasından doğuma kadar akciğer hacminde ve yüzeyinde giderek artış olur. Asiner tübüllerin terminal uçları giderek genişler ve alveolleri oluşturur. Alveollerin sayısında ve akciğer hacmindeki bu artış fetal yaşam şansını belirler (21). Alveol oluşumunun en hızlı olduğu dönem 32. gebelik haftasından terme kadar olan dönemdir. Terminal hava yolları daha vaskülarize olup, tip 2 hücrelerin bir bölümü tip 1 hücrelerine dönüşmektedir (26).

2.2.2.5. Alveolar dönem: Gebeliğin 36-38. haftasında başlayıp 2-8 yaşına kadar devam eder. Zamanında doğan bebekte 150 milyon alveol vardır, 2-8 yaşta alveol

sayısı 300-400 milyona kadar ulaşır (26). Alveolarizasyonu etkileyen faktörler tablo 2.2’de verilmiştir (21).

Tablo 2.2. Alveolarizasyonu etkileyen faktörler.

Gecikteren faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Prematüre bebeğe mekanik ventilasyon yapılması• Kortikosteroidler• Proenflamatuar sitokinler (TNF-alfa, TGF-alfa, IL-11, IL-6)• Hiperoksi veya hipoksi• Beslenme bozukluğu
Stimüle edenler
<ul style="list-style-type: none">• Vitamin A (retinoik asit)• Tiroksin (T₄)

TNF: tümör nekrozis faktör, TGF: transforming growth factor, IL: interlekin.

Antenatal glukokortikoid tedavisinin maymun ve koyunlarda intertisyumun incelmesine neden olduğu, alveolar septasyonda gecikmeye neden olarak gaz değişimi için yüzey alanını arttırdığı gösterilmiştir. Hiperoksi, hipoksi, beslenme bozukluğu ve proenflamatuar sitokinlerden TNF-alfa, TGF-alfa, IL-11, IL-6’nın farelerde alveolarizasyonu geciktirdiği gösterilmiştir (27).

2.2.3. Pulmoner damarların gelişimi

Pulmoner arterler 6. brankial arkten köken alır ve yaklaşık olarak gebeliğin 32. gününde ortaya çıkar. 19-20. haftalarda arterlerin dalları yetişkin paternine benzer. Bronşial arterler, kıkırdak gelişimine paralel olarak hava yolları boyunca büyür. Akciğer tomurcuklarının çevresindeki mezenseim vasküler bir yapıya sahiptir. Primitif pulmoner ven, sinoatrial bölgedeki dorsal atrium duvarının kabarması ile gelişir ve akciğer tomurcuklarına yaklaşarak büyür. Birkaç kez bölünerek sol atriuma yapışır. Preasiner pulmoner drenaj 20. gebelik haftasında tamamlanır ve yetişkin paternine benzer. 28. haftada ven duvarlarında düz kas görülür (28).

2.2.4. Bağ dokusunun gelişimi

Primitif mezenşim, mezodermal yapıların gelişiminden sorumludur. Kıkırdak ilk olarak postkonsepsiyonel 6. haftada trakeada farklılaşır, 24. haftaya kadar gelişmeye devam eder. Mezenşimin esas fonksiyonlarından birisi de ekstrasellüler matriksin (ESM) sentez ve sekresyonudur. ESM epitelden köken alan bazal lamina ile fibroblastlar tarafından sekrete edilir ve ESM'nin major komponenti kollajen ve elastindir. Alveolar bazal membranın komponentleri kollajen IV, laminin, entaktin/nidojen ve heparan sülfattır. Laminin hücre farklılaşmasını indükler ve mitojendir (28).

Fetal ratlardaki akciğer gelişimini hızlandırmak için epitelyal-intertisyel ilişkiler glukokortikoidle artırılabilir. Glukokortikoidler alveol epitelinin farklılaşmasından sorumludur. Glukokortikoid reseptörleri epitele komşu mezenşim içerisinde bulunmaktadır (29). İnvitro olarak tip 2 pnömositler, steroidlere surfaktan sentez ve sekresyonu ile cevap vermezler. Steroidler , fetal akciğer fibroblastlarını etkileyip tip 2 hücrelerinden surfaktan sentezini indükleyen fibrosit-pnömosit faktör üretimini sağlayarak etkili olurlar (30,31).

2.2.5. Pulmoner hipoplazi

Intrauterin akciğer gelişimini kontrol eden esas faktörler şunlardır (32):

1-Fetal akciğer kompresyonu: Diyafram hernisi, kistik akciğer hastalıkları, diyafram evantrasyonu, asit, plevral efüzyon, göğüs duvarı deformitesi pulmoner hipoplazi gelişiminde önemli rol oynar (32). Deneysel çalışmalarda diyafram hernisinden kaynaklanan pulmoner hipoplazide ileri gebelik haftasında yapılan trakeal oklüzyonun pulmoner hipoplaziyi geri döndürebileceği ancak oklüzyonun tip 2 hücrelerini azattığı ve surfaktan eksikliğini artırdığı gösterilmiştir (33).

2-Amniyotik sıvı miktarı: Oligohidramnioz fetal toraks basısına ve akciğer sıvı dinamiğinin değişmesine neden olur ve böylece akciğerlerin gelişimi önlenir (16). Pulmoner hipoplazi EMR ile beraber çoğunlukla 22. gebelik haftasından önce persistan oligohidroamnioz ile beraber olur (34).

3-Fetal solunum hareketleri: Etkin fetal solunum hareketleri nöromusküler problemler, motor nöron hastalıkları, beyin sapı malformasyonları, annenin kullandığı ilaçlar ve maddeler (tütün, barbütirat, etanol) ile suprese olarak pulmoner hipoplazi gelişmesinde rol oynar (32).

Pulmoner hipoplazinin histolojik tanısı, akciğer ağırlığının total vücut ağırlığına oranının düşük olması, düşük DNA içeriği veya azalmış alveolar sayının gösterilmesi ile konulur. İzole bir patoloji olarak (primer pulmoner hipoplazi) veya akciğer gelişimini kısıtlayan lezyonlara ve fetal solunum hareketlerinin azalmasına ikincil olarak görülebilir (32). Primer pulmoner hipoplazinin erken akciğer gelişimini regüle eden moleküllerden tiroid değişim faktör-1 ve fibroblast büyüme faktörlerinin anormalliklerinden kaynaklandığı bildirilmiştir (23).

2.2.6. Fetal akciğer sıvısı

Fetal akciğer terme yakın kilogram başına 40 mililitre kadar sıvıya sahip olup bu da hava yolu sıvı volumunu sağlamaya yeterlidir (35). Klor (Cl^-) konsantrasyonu (157 mEq/L) yüksek olup bikarbonat ve protein içeriği düşüktür ph'sı 6 civarındadır (36). Elektrolit içeriği transepitelyal Cl^- sekresyonu ve bikarbonat reabsorpsiyonu ile sağlanır (37). Cl^- 'un intertisyumdan lümeneye aktif transportu saatte kilograma 4-5 mililitre akciğer sıvısı üretimine neden olur. Fetal akciğer sıvısı fetal solunum hareketi ile trakeaya doğru akar. Fetal akciğer sıvısının varlığı akciğer gelişimi için önemli olmasına karşın klirensi de yenidoğan solunum adaptasyonu için gereklidir (16).

Doğum sırasında var olan epinefrin seviyeleri ile termde fetal akciğer sıvısı üretimi durur (16). Epinefrin ilişkili akciğer sıvısının sekresyon ve reabsorpsiyonu preterm akciğerinde aktif değildir. Ayrıca epinefrin ilişkili klirens, fetal koyuna kortikosteroid ve triiyodotironine (T_3) verilmesiyle artırılabilir (16).

Son bilgilere göre akciğer sıvısının atılımında, sıvı klirensine etki eden lenfatik drenaj ve starling güçleri ile doğum sırasındaki vajinal sıkışma ile sıvının atılması az etkilidir (38). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akciğer sıvı emilimindeki başlıca mekanizmanın doğum sırasında katekolaminlerle uyarılan iyon

taşınmasındaki değişikliklerle meydana geldiği bildirilmiştir. Fetal akciğer sıvı klirensinde sodyumun alveolar lümeninden intertisyel boşluğa sıvı ile beraber absorpsiyonu iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamakta sodyum pasif olarak amilorid duyarlı epitelyal sodyum kanalları (ENaC) ile tip 2 alveolar hücrelerin apikal membranlarına girer (38). Glukokortikoidlerin fetal insan akciğerinde ENaC için mesajcı RNA (mRNA)' yı artırarak etki ettiği gösterilmiştir (39). İkinci basamakta sodyum aktif olarak oubain ile inhibe edilebilen Na-K ATPaz ile intertisyuma pompalanır (38).

Fetal akciğer sıvı klirensinin doğumdan önce mi yoksa doğum sırasında mı olduğu konusunda bir görüş birliği olmamasına rağmen son çalışmalarda bu sıvının %75'inden fazlasının doğumdan önce akciğerleri terk ettiği düşünülmektedir (40). Pfister ve arkadaşları (41), term fetal koyunlarda yaptıkları çalışmada akciğer sıvısının doğumdan önce belirgin şekilde azaldığını ve bunun da reabsorpsiyondan çok sekresyonun azalmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir.

2.2.7. Fetal akciğer gelişiminin düzenlenmesi

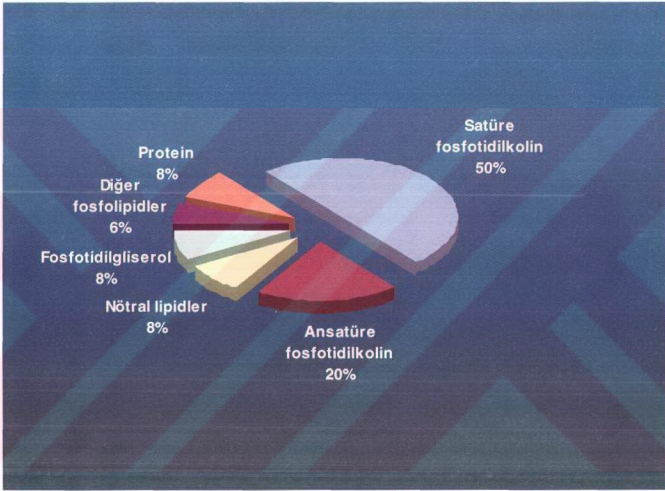
Modern yoğun bakım üniteleri prematür infantların yaşam süresini artırmakla birlikte RDS prematür yenidoğanların ölüm sebeplerinin başında gelir. Tip 2 pnömositlerin immatüritesi sonucunda oluşan pulmoner surfaktan yetmezliği RDS'nin patofizyolojisini oluşturmaktadır (10).

Akciğerdeki gaz değişiminden distal solunum yolu epiteli sorumludur. Alveol içini döşeyen 2 tür epitel mevcuttur. Tip 1 pnömosite "skuamoz" pnömosit de denir. Bu hücrelerin geniş sitoplazmik uzantıları vardır. Bu uzantıların olduğu yer alveolün en ince yeridir ve en hızlı gaz alışverişi burada yapılır. Tip 2 pnömositlere "granüler" pnömosit de denir. Bunlar daha ziyade kuboidal şekildedirler ve içlerinde tip 1'e göre daha çok organel taşırlar. Bu hücreler osmofiliktir ve içlerinde lameller cisimlerin bulunması ile karakterizedir. Lameller cisimlerde surfaktan yapılıp sekrete edilir. Tip 2 hücreler 20. ve 24. haftalardan itibaren görülmeye başlarlar (16,25).

2.2.7.1. Surfaktan sistemi

Surfaktan alveollerin iç yüzeyini kaplayan, akciğerlerin ekspiryum sırasında kollabe olmasını engelleyerek yüzey gerilimini azaltan bir maddedir. %70-80 oranında fosfolipitlerden, %8 proteinlerden ve %8 daha çok kolesterol olmak üzere nötr lipitlerden meydana gelmiştir (21,42).

Şekil 2.1. Surfaktanın yapısı.



2.2.7.1.1. Lipidler

Surfaktanın yapısında %50 satüre fosfodilkolin, %20 ansatüre fosfodilkolin, %8 nötral lipitler, %8 fosfodilgliserol, %6 diğer fosfolipitler ve % 8 oranında protein bulunur. Fosfodilkolinlerin %60'ını dipalmitol fosfodil kolin (DPPC) oluşturur (43). Surfaktanın yüzey gerilimini azaltan en önemli komponenti dipalmitol fosfodil kolindir. Fosfodilkolinin de %60'ı doymuş halde bulunur ve surfaktan aktivitesinden esas olarak sorumlu maddedir (44). Akciğerde DPPC miktarı 22. haftadan itibaren giderek artar. Ansatüre fosfodilkolinler, diğer lipit bileşimleri ve hidrofobik surfaktan proteinleri DPPCnin yüzey absorpsiyonunu hızlandırır (21).

Zedelenmiş akciğerde plazma veya eritrositlerdeki ansatüre fosfotidilkolinlerin surfaktanı kontamine etmesi veya tip 2 hücrelerin normal surfaktan sentezleme kapasitesinin bozulması nedeniyle surfaktan sentezi bozulur.

Surfaktanda %5-15 oranında fosfotidilgliserol ve fosfotidilinositol bulur. Bu asidik fosfolipitlerin oranı akciğer matürasyonu ile değişir (19). İmmatür akciğerde surfaktan fosfolipitleri arasında fosfotidilinositol daha fazla bulunurken matürasyonu ile birlikte fosfotidilinositol oranının azalıp fosfotidilgliserol oranının arttığı görülür. Bu nedenle fosfotidilgliserolün amnion sıvısındaki miktarı akciğer matürasyonunun belirlenmesi için kullanılır. RDS'den iyileşmekte olan bir bebekte fosfotidilinositol azalırken fosfotidilgliserol artar. Akut akciğer zedelenmesinde de fosfotidilgliserol azalırken fosfotidilinositol artar (21).

Surfaktan proteinleri surfaktan protein A (SP-A), surfaktan protein B (SP-B), surfaktan protein C (SP-C) ve surfaktan protein D (SP-D)'dir.

2.2.7.1.2. Hidrofobik proteinler (SP-B ve SP-C)

SP-B ve SP-C surfaktanın alveol yüzeyinde dağılımını ve rezorbsiyonunu sağlar. SP-B ağırlık olarak surfaktanın %1-2'sini oluşturmaktadır ve geni 2. kromozom üzerinde yer almaktadır. Tubüler miyelin oluşumu için gereklidir ve DPPC'nin yüzey absorpsiyonunu artırır (45). SP-B eksikliğinde DPPC sentezi normal olduğu halde tip 2 hücrelerde lamellar cisimler ve normal surfaktan sekresyonu olmaz (46). SP-B şifreleyen gende mutasyon, delesyon veya insersiyon olması nedeniyle SP-B eksikliği olanlarda şiddetli RDS ve ölüm görülür (47). Bu vakalar surfaktan tedavisinden fayda görmez. Hayvan deneylerinde SP-B eksikliği olduğunda tip 2 epitelyal hücrelerde tipik lamellar cisimler olmaz. SP-C prekürsörü olan proteinin proteolitik süreci, alveolde tubüler miyelin oluşumu bozulur (48,49). SP-C prekürsör protein hücre içi bölgede ve hava yolu lümeninde birikir. Bu birikimin saptanması kalıtsal SP-B eksikliği tanısının konmasında yararlıdır.

SP-C ağırlık olarak surfaktanın %1-2'sini oluşturur (50). Geni 8. kromozom üzerindedir. Tip 2 hücreler matüre olana kadar matüre olmaz ve sekrete edilmez. SP-C absorpsiyonu artırır ve lipitlerle birlikte pulmoner surfaktan fonksiyonunu sağlar

(51). Hayvan deneylerinde SP-C'yi şifreleyen gende delesyon olduğunda şiddetli ilerleyici pnömonitis olduğu gösterilmiştir (52). İnsanlarda SP-C eksikliğinde yaşamın erken yıllarında ailesel intertisyel akciğer hastalığı görülebilmektedir (53).

2.2.7.1.3. Hidrofilik proteinler (SP-A ve SP-D)

SP-A en fazla bulunan ve en büyük molekül ağırlığına sahip surfaktan proteindir. Genetik kodu 10. kromozom üzerindedir. SP-A surfaktan kompleksinin yüzey aktivasyonunu artırır, alveol ve hava yollarında immün cevabı düzenler, alveolar makrofajların fagositoz ve öldürmesini hızlandırır, viruslar için opsonin gibi davranır (54). SP-A ayrıca akciğerlerde genel enflamatuvar cevabı düzenleyerek aşırı enflamatuvar cevap oluşumunu engeller (55). Kronik akciğer hastalarında SP-A düzeyi DPPC'ye göre daha düşük bulunmuştur. SP-A, SP-B ve lipitlerle etkileşerek tubüler miyelin oluşumuna katkıda bulunur (21).

SP-D'nin SP-A ile benzer fonksiyonları vardır (56). SP-D, yüzey tabakası oluşturmaz, immünolojik olaylarda rol oynar. SP-D gebeliğin geç dönemlerinde artar, bakterilere ve mantarlara bağlanır, makrofajların opsonizasyon ve fagositozunu artırır (21).

Yeni yapılan çalışmalarda SP-B polimorfiziminin akut respiratuvar distres sendromu ile ilişkili olduğu, SP-B gen mutasyonunda SP-B eksikliği olup konjenital alveolar proteinozis geliştiği bildirilmiştir. SP-A polimorfiziminin RDS ile ilişkili olup BPD'li yenidoğanlarda SP-A1 polimorfiziminin etkili olduğu gösterilmiş, idiyopatik pulmoner fibrozisde bronkoalveolar lavaj sıvısında SP-A seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır. SP-C gen mutasyonunda da intertisyel akciğer hastalığı ve ailesel olmayan kronik akciğer hastalığı geliştiği bildirilmiştir (57).

2.2.7.1.4. Surfaktan metabolizması

Pulmoner surfaktan alveol sıvısından izole edildiği zaman çeşitli fiziksel formlarda bulunur. Bu fiziksel formlar lamellar ve veziküler formlarla iyi organize edilmiş tubüler miyelin şeklindedir. Surfaktan fosfolipitleri endoplazmik retikülümde sentez edilir, Golgi aparatına taşınır ve ardından lamellar cisimcikler oluşur. Lamellar

cisimcikler sekrete edildikten sonra ayrılarak yüzey gerilimini düşüren tubüler miyelin ve veziküler yapılar oluştururlar (21). Lamellar cisimcikler, surfaktan için depolayıcı ve sekrete edici granüllerdir. Surfaktan sekresyonu tip 2 hücrelerin beta agonistler ve adenosin trifosfat (ATP) tarafından stimüle edilen gerilmesi ile olur (58). Tubüler miyelin denilen kompleks yapıda surfaktan proteinleri ve fosfolipitler vardır. Surfaktan fosfolipitleri ve proteinleri tip 2 hücreleri tarafından endositozla alınarak endoplazmik retiküluma taşınır, katabolize edilerek yeniden lamellar cisimcikler haline dönüştürülerek yeniden dönüşüm sağlar. Böylece DPPC'nin %50'si yeniden kullanılırken kalan %50'si makrofajlar tarafından temizlenir. Alveolar makrofajlar surfaktan lipid ve proteinlerinin katabolizmasını düzenlerler. Bu olay granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktörün (GM-CSF) kontrolü altındadır. GM-CSF gen delesyonu varlığında surfaktan birikimi olur ve pulmoner alveolar proteinozis ortaya çıkar (59). Tablo 2.3'de surfaktan sentez ve sekresyonunu etkileyen faktörler verilmiştir (67).

Tablo 2.3. Surfaktan sentez ve sekresyonunu etkileyen faktörler.

1-surfaktan sentezini etkileyen ajanlar:	kortikosteroidler, tiroid serbestleştirici hormon, tiroid hormon, insülin
2-surfaktan sekresyonunu etkileyen ajanlar:	eylem, B agonistler, aminofilin, pürin reseptör agonistleri, prostaglandinler

Surfaktanın niceliksel ve niteliksel anormallığı RDS patogeneğinde rol oynar. Surfaktan yokluğu ilerleyici atelettaziye, fonksiyonel rezidüel kapasitede düşmeye ve ventilasyon-perfüzyon dengesinde bozulmaya yol açar. Azalmış oksijenizasyon siyanoz, respiratuvar ve metabolik asidoz pulmoner vasküler dirençde artışa; duktus arteriozus ve foramen ovale düzeyinde sağdan sola şanta, ventilasyon perfüzyon dengesizliğine neden olarak hipoksemiği artırır (21).

2.2.8. Fetal akciğer matürasyonunun belirlenmesi

Tip 2 hücrelerde lamellar cisimcikler 20-24. gebelik haftalarında görülür. Terme doğru satüre fosfotidilkolinde progresif bir artış olur. İnsan fetusunda akciğer matürasyonu genel olarak 35. gebelik haftasından sonra saptanır (18).

Lesitin/sfingomiyelin (L/S) oranı ilk defa 1971 yılında Gluck ve arkadaşları tarafından akciğer matürasyonunu değerlendirmek için ortaya konmuştur (18). Satüre fosfotidilkolinin (lesitin) sfingomiyeline oranına bakılır. Sfingomiyelin membran lipiti olup amnion sıvısının nonspesifik bir komponentidir ve akciğer matürasyonu ile ilişkili değildir. Sfingomiyelinin amnion sıvısındaki miktarı 32. haftadan terme doğru azalırken lesitin artış gösterir (16). 34. haftadan önce amniotik sıvıda bakılan L/S oranı 2 ve üzerinde ise RDS gelişme riski yok denecek kadar azdır. 1.5 ile 2 arasında %40, 1.5 altında ise %73 oranında RDS gelişmektedir (16).

Fosfotidilgliserol erken gebelik haftalarında fetal akciğer sıvısında yoktur ve 34-35. gebelik haftasında akciğer matürasyonu sırasında belirlemeye başlar (16). Fosfotidilgliserol RDS'li bebeklerin amnion sıvısı ve trakeal aspiratında yoktur ve hastalık geçtiği zaman belirir (60). Fosfotidilgliserolün amnion sıvısı ve surfaktandaki miktarı oldukça çöktür, o nedenle amnion sıvısı kan ve mekonyumla kontamine olduğu zamanlarda analiz edilebilir (61).

Köpük stabilite testi (Shake test)'nde surfaktanın etanol ile etkileştiğinde köpük meydana getirmesi özelliğinden yararlanır. Tüpteki köpük 15 dakikadan fazla sönmeden durursa RDS gelişme ihtimalinin az olduğu bildirilmektedir. Bunun için L/S oranının 4 ve üzerinde olması gerekmektedir (62).

Kuantitatif floresan polarizasyonu (TDx-FLM assay) yöntemi de amniotik mayide surfaktan albumin oranını belirleyerek L/S oranına eşdeğer şekilde akciğer matürasyonu hakkında bilgi verir. TDx oranının 50'nin üzerinde olması akciğer matüratesinin tam olduğunu göstermektedir (63).

Surfaktan proteinlerinden SP-A ve SP-B amnion sıvısında L/S oranına paralel olarak artış gösterir ancak akciğer matürasyonunun belirlenmesinde L/S oranı kadar tam doğru sonuçlar vermez (64).

2.2.9. Fetal akciğer matürasyonunun hızlandırılması

Fetal matürite, pulmoner surfaktanın sekresyon ve sentezindeki artma ve parankimdeki yapısal değişiklikler sonucunda oluşur. İlk kez Liggins 1969'da prematür kuzularda antenatal dönemde glukokortikoid verilmesiyle fizyolojik olarak fetal akciğer matürasyonunun artırılmasıyla, RDS gelişmesinin önlendiğini bulmuştur (65). Bundan sonra birçok çalışmada maternal kortikosteroid tedavisi ile RDS insidansının %50 oranında azaldığı ortaya konmuştur (12). Gebelik haftaları 26-28 arasında olan prematür yenidoğanların %50'sinde RDS görülmektedir (66). Gebelik haftası küçüldükçe, RDS insidansının artacağı bilinmesine karşın bazı infantların 24-25.gebelik haftalarında fonksiyonel akciğer matüritesine sahip olduğu görülür. Bu spontan erken akciğer matürasyonunun maternal, plasental veya fetal orjinli stresle uyarılan matürasyona bağlı olduğu düşünülür (67).

Preterm eylem patogeneğinde enfeksiyon veya enflamasyon olma riski yüksektir (68). Histolojik amnionit varlığında IL-1 alfa'nın intraamniotik olarak verilmesiyle yapılan bir çalışmada akciğer matürasyonunun arttığı gösterilmiştir (69). Koriyoamnionit fetal plazma kortizol düzeylerinde artışa neden olmaksızın endotoksinlerin direk olarak fetal akciğer üzerindeki etkileri ile matürasyonu hızlandırmakta ve surfaktan sentezini uyarmaktadır (70). Ancak enflamasyonun kısa dönemde RDS'yi azaltmadaki rolü saptanmış olsa da uzun dönemde BPD ve PVL insidansını artırabileceği gözönüne alınmalıdır (71).

Kortikosteroidler, surfaktan fosfolipitlerinin ve ilişkili proteinlerin sentezini stimüle ederek akciğer matürasyonunu biyokimyasal olarak hızlandırır ve morfolojik olarak tip 2 hücre matürasyonunu indüklerler (16). Akciğer hacim ölçümlerinin de gösterdiği gibi gaz değişim alanını artırarak akciğerin yapısal matürasyonunu artırır (72). Matürasyonun biyokimyasal göstergeleri; tip 2 hücrelerden glikojen kaybı, surfaktan fosfatidilkolin içeriğindeki kolin artışı, artmış yağ asidi sentezi ve artmış beta reseptör sayısı olarak belirlenir (73).

Kortikosteroidlerden başka adrenokortikotropik hormon (ACTH), tirotropin 'releasing' hormon (TRH) ve triiyodotironine (T₃) gibi hormonlar hücre içi siklik adenozin monofosfata (cAMP) etki ederek, beta adrenerjik agonistler ve aminofilin gibi ajanlar hücre içi kalsiyumu artırarak ya da proteinkinaz-C'yi aktive ederek fetal akciğer matürasyonunu etkilerler (10).

Kortikosteroidler haricinde, fetal akciğer matürasyonunu hızlandıran ajanlar içinde en çok araştırma konusu olan ajanlardan biri de TRH'dır. Hayvan ve insan modellerinde tiroksin (T₄) direk olarak tip 2 pnömositler üzerinde etki göstererek surfaktan sentezini artırmaktadır (74). Kortikosteroid ve tiroid hormonları birlikte uygulandığında insan akciğer ekstreleri üzerinde olumlu etkilerinin daha belirgin olduğu izlenmiştir, ancak tiroid hormonlarının plasental geçişi yetersiz olduğundan in vivo çalışmalarda TRH kullanımı ön plana çıkmıştır (74). TRH maternal kompartmandan fetal kompartmana geçerek fetal T₃, T₄ ve prolaktin düzeylerini artırır. Moya ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, antenatal kortikosteroidlerin TRH ile birlikte uygulanmasının tek başına steroidlere göre RDS insidansını daha belirgin olarak azalttığı görülmüştür (75). Öte yandan daha geniş kapsamlı bazı araştırmalar TRH'nın yararlı etkilerini kanıtlayamamış ve akut dönem riskleri ile bebekler üzerinde yaratabileceği gecikmiş motor, duyu ve sosyal gelişim gibi uzun dönem sorunlara dikkati çekmiştir (76). Günümüzde akciğer matürasyonuna yönelik TRH önerilmemektedir (44). Tablo 2.4'de akciğer matürasyonunu etkileyen faktörler verilmiştir (67,77).

Tablo 2.4. Fetal akciğer matürasyonunu etkileyen faktörler

Matürasyonu hızlandıranlar:	Matürasyonu yavaşlandıranlar:
Kortikosteroidler	İnsülin
TRH (Thyrotropin releasing hormon)	Androjenler
T ₃ (Triiodothyronine)	Transforming growth factor- β (TGF- β)
Beta agonistler	
Prolaktin, Estrojen	
Epidermal growth factor (EGF)	
Transforming growth factor- α (TGF- α)	

2.3. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler antienflamatuar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedaviye 1940'ların sonuna doğru girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır (78).

2.3.1. Adrenal korteksten salgılanan steroid türleri

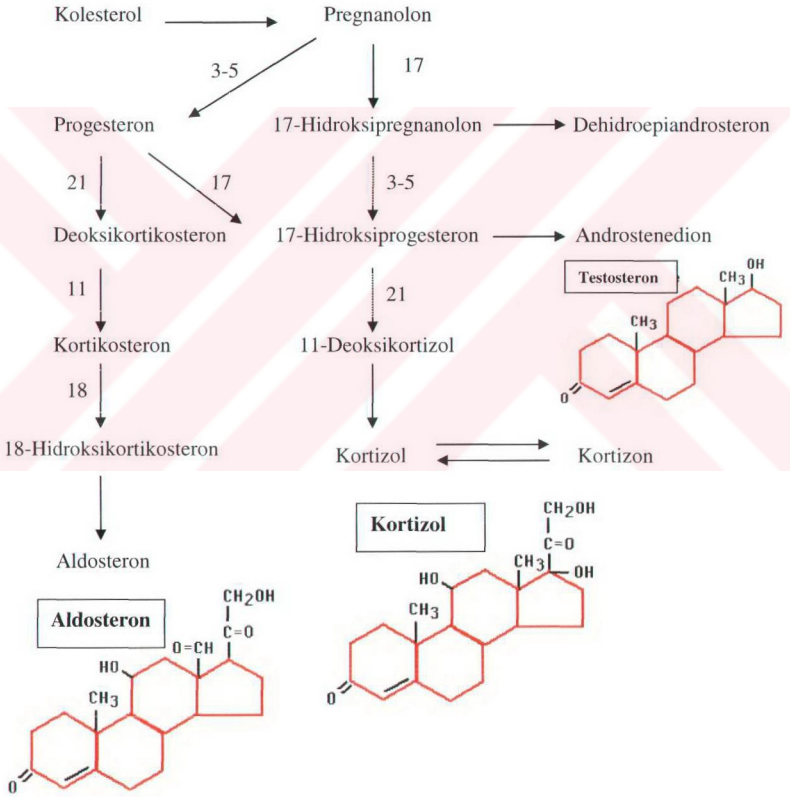
Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç türlü steroid hormon sentez edilir. Bunlardan biri glukokortikoid olan kortizoldür ve yaşamsal öneme sahiptir. İkincisi mineralokortikoid hormon olan aldosterondur. Kortizol ve aldosteron 21 karbonlu steroidlerdir. Üçüncü adrenal korteks hormon türü, 19 karbonlu steroidler olan androjenlerdir (78, 79). Kortizol ve diğer glukokortikoidler ile adrenal androjenleri adrenal korteksin zona fasciculata/reticularis tabakasında, aldosteron, deoksikortikosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomerulosa tabakasında sentez edilirler (80). Adrenal steroidlerin ana yapısı 17 karbon atomu taşıyan siklopentanoperhidrofenantren halkasıdır. Sentez, P-450 sitokrom türü çeşitli karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından katalize edilen dört basamakta yapılır:

- 1) Serbest kolesterol oluşumu: Adrenal korteks hücresi kortikosteroid sentezinde esas olarak ekzojen kolesterolü kullanır, yani kolesterol kaynağı olarak düşük dansiteli lipoproteini (DDL'yi), reseptör aracılı endositozla dışarıdan alır. Kolesterolün ancak %20-40'ı asetattan hücre içinde yapılır. Kolesterol hücrede kolesterol esteri şeklindedir. Önce kolesterol esteraz enzimi ile serbest kolesterol haline getirilir. Serbest kolesterol pregnonolona dönüştürülmek üzere mitokondrielerin dış membranından iç matriksine transfer edilir (78,79). ACTH'nin esas olarak kolesterol esteraz aktivitesini artırmak suretiyle sentezi artırdığı saptanmıştır (80).
- 2) Pregnanolon oluşumu: Mitokondri iç matriksinde yerleşmiş olan kolesterol yan zincirini koparan (side chain cleavage) enzim (P450_{sc}) tarafından kolesterolün yan zinciri kopararak pregnanolon oluşur. Bundan sonraki aşama endoplazmik retikulum ve mikrozomda olur (78,79).
- 3) İzomerizasyon ve dehidrojenasyon: İzomerizasyon pregnonolonda C-5 ve C-6 arasında çift bağın C-5 ve C-4 arasına kaydırılması suretiyle olur. Ayrıca 3β-

hidroksisteroiddehidrogenaz enzimi ile C-3 grubundaki hidroksil keton grubuna dönüştürülür. Böylece ara ürün olarak progesteron oluşturulur (78,81).

- 4) Hidroksillenme: Sırasıyla C-17, C-21 ve C-11 karbonları (aldosteron sentezinde C-17 yerine C-18 karbonu) hidroksillenir. Bu olayları 17 α -hidroksilaz, 21 hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz ve 18 hidroksilaz enzimleri yaparlar (78, 81). Şekil 2.2'de kortikosteroidlerin biyosentezi görülmektedir (82).

Şekil 2.2. Kortikosteroidlerin biyosentezi.



3: 3 β -Hidroksidihydrojenaz; 5: Δ 5-izomeraz; 11: 11 β -Hidroksilaz; 17: 17 α -Hidroksilaz; 21: 21-Hidroksilaz; 18: 18-Hidroksilaz.

2.3.2. Adrenal steroid sentezinin kontrolü

ACTH, adrenal kortekste esas olarak zona fasciculata/reticularis'i stimüle ederek glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentez ve salgılanmasını artırır. ACTH yokluğunda bu iki tabaka atrofiye uğrar. ACTH mineralokortikoid hormon üretimini akut olarak artırır, aldosteron salgılanmasında ACTH'nın rolü ikinci plandadır. ACTH yokluğunda zona glomerulosa'da atrofi oluşmaz. Aldosteron salgılanmasının kontrolünde anjiotensin, potasyum düzeyi ve vazopresin gibi fizyolojik stimulan etkenler ve atriyal natriüretik peptid, dopamin ve somatostatin gibi inhibitör etkenler rol oynarlar (78, 79).

Ağrı, travma, hipoksi, soğuk, hipoglisemi, psikolojik stimuluslar, cerrahi girişim, pirojenler, Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'un salınmasını uyarırlar. Portal sistemle adenohipofize ulaşan CRH ve onunla beraber artmış olabilen antidiüretik hormon (ADH)'un etkisiyle ACTH salınımı artar. ACTH sistemik dolaşım ile adrenal kortekse ulaşarak steroid sentezini uyarır. Bu etki ile salınımı sağlanan kortizol, sistemik dolaşımda yeterli düzeye erişince ACTH ve CRH salınımı baskılanır (78, 79).

ACTH adrenal korteks hücrelerinde membran reseptörlerine bağlanıp adenil siklazı aktive ederek c-AMP artışını sağlar. Böylece hücre içine ulaşmış olan stimulus fosfoproteinkinazların aktivasyonunu sağlamış olur. Bu etki ile kolesterolden pregnanolon dönüşümü sağlanır ve steroid hormon yapımı başlamış olur (79,80,83).

Kortizolün biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılama hızı ve plazma düzeyi epizodik değişimler gösterir. Bu durum CRH ve ACTH'nın bazal salgılanma hızının günüci ritim göstermesine bağlıdır (78, 84). Günde 7-15 epizod meydana gelir. Her bir epizoddan sonra kortizol düzeyi, ACTH salgılanmasını suprese edecek düzeye çıkar, sonra düşmeye başlar, belirli bir noktadan sonra supresyon ortadan kalkar ve ACTH salgılanması tekrar stimüle edilir. Gün içi ritme uyan genel hız değişimi profilinde ise sabahın erken saatlerinde kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa çıkar. Plazmadaki ACTH düzeyi,

kortizolunkine paralel bir seyir gösterir (80,85). Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki negatif feedback inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritm gösterir. Bu ilaçlar kortizol sentezinin en hızlı olduğu sabahın erken saatlerinde verilirse sentezi en az derecede inhibe ederler (78, 80).

2.3.3. Adrenal steroidlerin dolaşımı

Adrenal steroidler sistemik dolaşıma serbest şekilleri ile verildikleri halde, plazmada kortizol yaklaşık %95 oranında, kortikosteroid bağlayan globülin (KBG) veya transkortin adı verilen özel bir alfa-2 globüline ve albumine bağlı olarak dolaşır (86). Gebelik, estrojen tedavisi, diyabet, hipertiroidi gibi durumlar kanda transkortin düzeyini ve buna paralel olarak total kortizol düzeyini yükseltir fakat serbest kortizol düzeyi pek artmaz. Nefrotik sendrom, karaciğer yetersizliği gibi hipoproteinemiye sebep olan durumlar ve hipotiroidi transkortinin azalmasına sebep olur (78,79,80,87)

2.3.4. Adrenal steroidlerin metabolizması

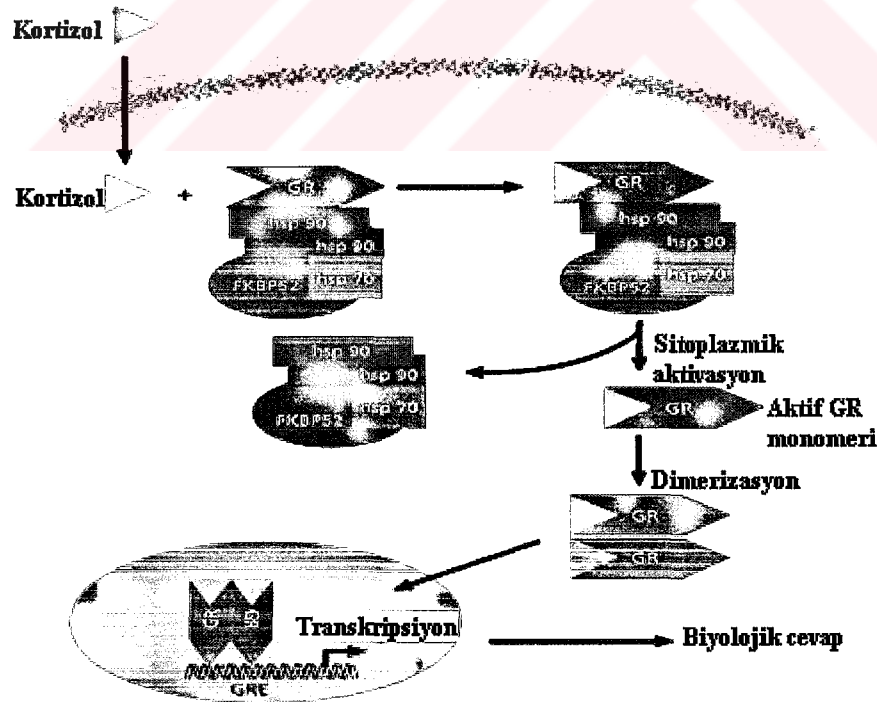
Kortikosteroidler, esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler. Esas olarak hidrojenazlarla çift bağın indirgenmesi ve hidroksil gruplarının glüküronik asid ya da sülfatla konjuge edilmesi suretiyle metabolize edilirler (86). Kortizolün plazma yarılanma ömrü 90 dakika kadardır. Konjuge metabolitler böbreklerden itrah edilirler. Kortizol 11 β Hidroksisteroid dehidrogenaz (11 BHDS) enziminin yardımı ile kısmen kortizona oksitlenir. Kortizon tetrahidrokortizon glüküronat şeklinde itrah edilir. Kortizolün az bir kısmı 6-alfahidroksilaz ile inaktive edilir. Kortizolün %5'i de 17-ketosteroid şeklinde idrarla itrah edilir (78,79,80).

2.3.5. Adrenal steroidlerin mekanizması

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar hedef hücrelerde hücre membranını aşip sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Glukokortikoid reseptörü (GR) 1985'te klonlanmıştır, 777 aminoasidli (94 kilodalton) sitoplazmik proteindir. Vücutta orjinal olarak timositlerde gösterilmiş

olmasına rağmen çekirdekli normal hücrelerin hepsinde bulunur (78). Hormonla bağlanmamış serbest GR belirli ısı şok proteinleri (heat shock proteins, HSP70 ve HSP90) ve immünofilinlerle bağlı olup glukokortikoidlere karşı yüksek afiniteli durumdadır (88). Hormon molekülü ile bağlanınca, ısı şoku proteinleri ve immünofilinler ayrılır ve reseptör proteini aktive edilerek dimer haline geçer ve sitoplazmadan nukleusa taşınır. Orada kendine özgül genlerin düzenleyici bölgelerindeki glukokortikoid yanıt elemanına (GRE) bağlanır (88). Glukokortikoidler hedef hücrelerde fizyolojik önemi olan enzimleri ve proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu genellikle artırırılar ancak az sayıdaki protein türlerini (prolaktin, glikoprotein hormonların alfa alt birimleri, POMK ve ondan oluşan ACTH) kodlayan genleri inhibe ederler. Enflamasyon ve immün reaksiyon gibi olaylarda mediyatör rolü oynayan sitokin niteliğindeki proteinleri kodlayan genler de glukokortikoidler tarafından inhibe edilir (80,87,89). Şekil 2.3’de hedef hücrede glukokortikoid etkileri gösterilmiştir.

Şekil 2.3. Hedef hücrede glukokortikoid etkileri.



Şekil 2.3. Hedef hücrede glukokortikoid etkileri. Kortikosteroidler hücre içersine diffüze olur ve yüksek affinite ile sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma ısı şok proteinlerinin (HSP) salınmasına neden olur.

Aktive olan steroid reseptör kompleksi hedef genlerde glukokortikoid yanıt elementleri (GRE)'ne bağlanır ve hem RNA hem protein içeriğini ve transkripsiyonu (nadiren azaltmakta) artırır. Hedef hücrede glukokortikoidler tarafından düzenlenen genler gözlemlenen biyokimyasal ve fizyolojik yanıtları başlatır.

Kortikosteroidlerin reseptörlerini aktive etmesinden sonra gen transkripsiyonunun modülasyonuna bağlı olarak hücre düzeyinde gelişen etkiler genomik etkilerdir. Bu tür etkiler, transkripsiyonla mRNA yapılması ve onun ribozomlarda çevirisi gibi basamaklardan geçmeyi gerektirdiğinden genellikle en az birkaç saatlik, bazen de 15-30 dakikalık gecikmeden sonra başlar (78). Kortikosteroidlerin hedef hücrelerde çok çabuk (saniyeler ve dakikalar içinde) başlayan non-genomik etkiler yaptıkları da bulunmuştur (81).

2.4. GLUKOKORTİKOİDLER

2.4.1. Farmakokinetik özellikleri

Hidrokortizon (kortizol) ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid (antiinflamatuvar) etkileri yanında belirgin mineralokortikoid etki gösterirler (86). Mineralokortikoid etkinliği çok düşük olan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir. Sentetik glukokortikoidlerin ana bileşik olan hidrokortizon (kortizol)'dan yapıca önemli farkları vardır. Bazıları 6 α - veya 9 α - pozisyonunda fluor ya da klor içerir, bazıları 16 α - ve 16 β - pozisyonunda metil grubu içerir ve çoğu C-1 ve C-2 arasında doymamış bağ içerirler. Bu değişiklikler mineralokortikoid etkinliğinin azalmasına ve glukokortikoid etkinliğin artmasına neden olur. Bazılarının C-17 ve C-21 numaralı karbonlar üzerindeki hidroksil gruplarının uygun organik asidlerle esterleşmesi suretiyle uzun etki süreli türevleri yapılmıştır (78). Tablo 2.5'da çeşitli ilaçların glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinlikleri karşılaştırılmıştır (90).

Tablo 2.5. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve mineralokortikoid etkilerinin karşılaştırılması.

Adı	Eşdeğer doz	Antiinflamatuvar etki	Mineralokortikoid etki
Kısa etkililer			
Kortizon	25	0	++
Hidrokortizon	20	0	++
Orta etkililer			
Prednizon	5	+	+
Prednizolon	5	+	+
Triamsinolon	4	+	0
Metilprednizolon	4	+	0
Uzun etkililer			
Deksametazon	0.75	++	0
betametason	0.6	++	0

Yeni sentetik steroidler ağızdan alındıklarında mide bağırsak kanalından genellikle tam olarak absorbe edilirler. Maksimum kan düzeylerine, alındıktan 2-8 saat sonra ulaşırlar. Plazmada eliminasyon yarı ömürleri genellikle 90-180 dakika arasındadır. Sentetik steroidler de doğal kortikosteroidlere benzer şekilde karaciğerde metabolize edilirler ve birçoğunun metabolizmasında sitokrom P-450 enzim sistemi rol oynar (86). Karaciğer hastalıklarında glukokortikoidlerin eliminasyon yarılanma ömrü belirgin şekilde uzar. Rifampisin, fenobarbital, fenitoin gibi ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında sitokrom P-450 enzim sistemini indükleyerek inaktivasyon hızları artar ve etkinlikleri azalır (78,81).

2.4.2. Fizyolojik etkileri

2.4.2.1. Glukoz metabolizması: Glukokortikoidler insüline ters yönde etki yaparlar. Karaciğerde glukoneogenezisi artırır. Yağ dokusu hücrelerine, fibroblastlara ve timositlere glukoz girişini azaltırlar. Glukoneogenezisin artması

ütillazyonun azalması kan Őekerinin yükselmesine neden olur. Glikojen sentazı indükliyerek karaciğerde glikojen üretimini ve depolanmasını artırırılar. Adrenal korteks yetmezliğinde açken kan Őekeri normal düzeyde sürdürülemez ve düşer (78,80,81,91).

2.4.2.2. Protein metabolizması: Karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler. Çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere çeşitli yerlerde proteolizi artırarak protein yıkımını artırırılar. Kortizol fazlalığında kaslarda ilerleyici bir protein kaybı ve atrofi olur, ciltte incelme ve kemik matriksinde azalma olur. Yüksek dozda uzun süre verildiklerinde büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ederek büyümeyi durdururlar (78,80,81).

2.4.2.3. Yağ metabolizması: Glukokortikoidler yağ hücrelerine glukoz girişini azaltarak lipolizi hızlandırırılar. Aşırı salgılandıklarında veya ilaç olarak yüksek dozda verildikleri zaman insülin düzeyini yükseltmeleri ve iştahı artırmaları nedeniyle lipojenik etki de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu yağ dağılımı değişir (78,80,81).

2.4.2.4. Antienflamatuar etki: Glukokortikoidler endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in sentezini inhibe ederek iltihap hücrelerinin damar dışına migrasyonunu engellerler. Akut faz reaktanlarının, iltihap yapıcı interlökinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6)'in, trombosit aktive edici faktör (PAF)'ün, interferon-gama, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinlerin, sentezini ve salınmasını inhibe ederler. Glukokortikoidler nötrofiller tarafından doku plazminojen aktivatörü salgılanmasını inhibe ederek fibrinolizisi azaltırılar ayrıca fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek bütün eikozanoidlerin oluşumunu azaltırılar (78,80,81,92).

2.4.2.5. İmmünsüpresif etki: Glukokortikoidlerin immünsüpresif etkileri monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive edilmesi ve sitokin salgılanmasının inhibisyonuna dayanır. Glukokortikoidler esas olarak T lenfositlerin rol aldığı hücrel immün yanıtı baskırlarlar. Kanda dolaşan T lenfositlerin sayısını azaltırılar. Hücrel immün yanıt üzerindeki baskılayıcı

etkileri nedeniyle otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlara transplantın reddini önlemek için yüksek dozda uygulanırlar (78,80,81).

2.4.2.6. Hematopoetik sistem: Kemik iliğinde eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit yapımını artırır. Kanda eozinofil, bazofil lökositlerin, monositlerin ve lenfositlerin sayısını azaltır (78,80,81).

2.4.2.7. Merkezi sinir sistemi: Glukokortikoidler santral sinir sistemi üzerine hafif eksitator etki yaparlar. Öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk, depresyon oluştururlar. Psikoz öyküsü olanlarda psikozun aktivasyonuna neden olurlar. Beyinde konvülsiyon eşiği glukokortikoidler tarafından düşürülür. Kortikosteroidlerin çabuk gelişen non-genomik etkileri ile beyindeki sinapsların modülasyonuna katkıda buldukları ortaya konmuştur. Ayrıca G-proteini ile kenetlenmiş diğer membranal steroid bağlanma yerlerini etkilemek suretiyle kortizolün, prolaktin salınmasını inhibe ettiği ve kortikosteroidin deney hayvanlarında üreme davranışını inhibe ettiği gösterilmiştir (78,80,81,93)

2.4.2.8. Böbrekler: Glukokortikoidlerden bazıları mineralokortikoidler kadar değilse de toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek Na⁺ ve onunla birlikte su reabsorpsiyonunu artırır; ayrıca aynı yerde K⁺ ve H⁺ kaybını artırır. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar. Kortizol kalsiyum itrahını artırır ve ürik asit itrahını kolaylaştırır (78,80,81).

2.4.2.9. Kardiyovasküler etkiler: Böbrekler üzerindeki su ve tuz tutucu etkiye bağlı olarak kortizol düzeyinin arttığı durumlarda hipertansiyon gelişir. Glukokortikoidler damar düz kaslarının ve myokardın adrenerjik sinir stimülasyonuna verdiği yanıtı ve damarların adrenalini ve anjiotensin gibi vazokonstriktör hormonlara verdiği yanıtı artırır (78,80,81,94).

2.4.2.10. Kemikler ve kalsiyum metabolizması: Glukokortikoidler aşırı salgılanma halinde veya dozları artırıldığında D vitamini antagonisti etkinlikleri vardır. Kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonunu azaltır. Böbreklerden itrahını

ise artırır. Bu iki etki sonucu parathormon (PTH) salgılanmasında sekonder artma yaparlar. Kemiklerde testosteron ve estradiolün anabolik etkilerini inhibe ederler ve protein matriksinin sentezini bozarlar ve direk etkileri ile osteoblastik etkinliği azaltırlar. Osteoklastik etkinliği ise gerek direk etkileri gerekse PTH salınmasını artırmaları nedeniyle artırır. Bu olaylar sonucunda barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, kemik oluşumunun azalması ve kemik rezorpsiyonunun artması osteoporaza yol açar (78,80,81,95).

2.4.2.11. Çizgili kaslar: Yüksek dozda ve uzun süren glukokortikoid tedavisi protein metabolizması üzerindeki olumsuz etki sonucu çizgili kaslarda erime yapar, halsizlik, çabuk yorulma gibi lokomotor bozukluklar gelişir (78,80,81).

2.4.2.12. Büyümenin inhibisyonu: Düşük dozlar hariç glukokortikoidlerin çocuklar ve adolesanlarda uzun süre kullanılması epifizeal kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır (78,80,81).

2.4.2.13. Diğer etkileri: Glukokortikoidler ön hipofizin gonadotropin salgılatıcı hormona duyarlılığını düşürerek gonadotropinlerin salgılanmasını azaltırlar; bu nedenle erkeklerde plazma testosteron düzeyini düşürürler ve kadınlarda ovulasyonu inhibe edebilirler ve amenoreye neden olurlar. Yüksek dozlarda ön hipofizin TRH'ye duyarlılığını ve tiroidin TSH'ye duyarlılığını azaltabilirler ve T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar. Yüksek dozda bağ dokusundan kolajen kaybını artırır ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler, ciltte incelmeye, stria oluşumuna ve yara nedbeleşmesinin gecikmesine neden olurlar. Ayrıca kortizol tarafından göz içi basıncı da artırılır (78,80,81).

2.4.3. Glukokortikoidlerin yan etkileri

Glukokortikoidler yüksek dozda ve uzun süre kullanıldıklarında oldukça fazla sayıda ve ciddi yan etki oluştururlar. Bu yan etkiler arasında; iyatrojenik Cushing sendromu (aydede yüzü, ense, omuzlar ve gövdede yağ depolanması, ödem, hipertansiyon, ciltte atrofi, çizgiler, akne, kıllanma, çizgili kaslarda erime), osteoporoz, vertebral kompresyon kırığı, osteonekroz, anksiyete, depresyon, psikoz, peptik ülser oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon

gelişmesinin kolaylaşması, ciltte atrofi, diyabet oluşumu, myopati, halsizlik, büyümenin supresyonu, ödem, hipokalemi, posterior subkapsüler katarakt, göz içi basıncında artma, glokom krizi, kornea ülseri, intrakranial basınç yükselmesi, hiperkoagülabilité, konvülsiyon, baş ağrısı, impotens ve kadınlarda amenore sayılabilir (78,86).

2.5. Antenatal kortikosteroid uygulamalarının fetal ve neonatal etkileri

Antenatal dönemde glukokortikoid uygulaması ile erken doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu artırmak ve prematür eylem sonucunda doğan bebekleri RDS'den koruyarak fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amaçlanır (14). Kortikosteroidlerin insan fetal akciğer matürasyonu üzerine yararlı etkileri ilk kez 1972 yılında Liggins ve Howie tarafından prospektif bir çalışmayla gösterilmiştir. Gebelik yaşları 24-36 hafta arasında olan 268 gebeye doğum öncesi dönemde 24 saat arayla iki kez intramusküler olarak 12 mg betametazon uygulanıp prematür doğan bebeklerde RDS sıklığında belirgin azalma olduğu, bunun yanısıra betametazonun İVK insidansını azalttığı ve neonatal mortalite oranını da düşürdüğü bildirilmiştir (4). Crowley'nin 1972-1994 yılları arasında yaptığı metaanalizinde antenatal kortikosteroid tedavisi ile RDS sıklığının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (12). Steroid kullanımı ancak 1994 yılında yayımlanan NIH (National Institute of Health) konsensus raporundan sonra gerçek anlamda yaygınlaşmıştır (5). Tablo 2.6'de NIH Konsensus Raporu yer almaktadır (5).

Tablo 2.6. Fetal matürasyon amaçlı antenatal kortikosteroid kullanımına ilişkin NIH Konsensus Raporu .

-
- Preterm doğum riski taşıyan fetuslarda antenatal kortikosteroid uygulamasının yararları potansiyel risklerine göre daha fazladır. Bu yararların arasında RDS riskinde azalmanın yanı sıra mortalite ve İVK'da azalma da mevcuttur.
 - Preterm doğum riski taşıyan 24-34. gebelik haftaları arasındaki tüm fetuslar antenatal kortikosteroid tedavisi için adaydır.
 - Fetal ırk ya da cinsiyet veya surfaktan replasman tedavisinin uygulanabilirliği antenatal kortikosteroid tedavisi kararını etkilememelidir.
 - Tokoliz tedavisi başlayan tüm olgularda antenatal kortikosteroid tedavisi de düşünülmelidir.
 - Tedavide 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 prematüre membran rüptürü durumunda klinik korioamnionit yoksa, bu erken haftalarda İVK riski yüksek olduğundan antenatal kortikosteroidler önerilmektedir.
 - Komplikasyonlu gebelerde 34. haftadan önce doğum olasılığı varsa, annede yan etkiler yaratmayacaksa ve doğum hemen gerçekleşmeyecekse kortikosteroidler önerilmektedir.
-

Temelde Crowley'nin metaanaliz sonuçlarına dayanan NIH konsensus raporu, günümüzdeki uygulamalara ışık tutmuştur (12). Bu konsensus raporuna göre daha ileri araştırmalara gerek duyulsa da korioamnionitin ekarte edildiği erken

membran rüptürü, preeklampsi ve çoğul gebelik olgularında da antenatal steroid uygulaması önerilmektedir (5).

Glukokortikoidler RDS insidansını azaltmanın yanında prematüritenin diğer komplikasyonları olan; İVK, PVL, ROP, NEK ve PDA insidanslarını da azaltmaktadır (5,7).

2.5.1. Glukokortikoid reseptörleri ve immatür akciğer

Maternal ve fetal glukokortikoid konsantrasyonu gebelik ilerledikçe artar. Glukokortikoidler için sitoplazmik ve nükleer reseptörler tüm fetal dokularda mevcut olup, bu madde her hızlı büyüyen dokuya bağlanmaktadır. Fetal akciğerde bu spesifik reseptörlerin bulunması ve gebelik boyunca progresif olarak artmaları akciğerlerin endojen glukokortikoidler için hedef organ haline geldiğini gösterir (88,96).

Erken gestasyonda glukokortikoid reseptörleri (GR) bol miktarda insan fetal dokusunda vardır, fakat reseptörün sayısı hücre tipleri ve gestasyonel yaş ile değişkenlik gösterir (97). GR'yi kodlayan gen Hollenberg ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. GR'nin α ve β izoformları vardır (98). GR β *invivo* olarak glukokortikoide bağlanmaz, nükleusta bulunur, fetal ve erişkin akciğer dokusunda yer alır (99). GR β , GR α 'nın aktivitesini baskılar, GR α 'nın fonksiyonunu antagonize eder ve glukokortikoid aktivitesini azaltır (88). GR β 'nin fetal dokudaki fonksiyonu henüz bilinmemektedir ancak β izoformlarının ekspresyonu ile GR α 'nın fetal dokuda baskılandığı ve kortizolün büyümeyi inhibe edici etkilerinin böylece önlenebileceği düşünülmektedir (88).

Gestasyonun 2. ayında kortizol fetal akciğerdeki reseptörlere yüksek afiniteyle bağlanır (97,100). Bu zamanda artmış GR ekspresyonu bronşial epitelde ve kanalikülün terminal kesesinde vardır (97). Bu yapılar tip 2 hücrelerde düşük 11- β Hidroksisteroid dehidrogenaz ekspresyonu göstererek kortizolün kortizona metabolize edilmesi önlenmiş olur (97). Bu da fetal akciğerlerde artmış konsantrasyonlarda glukokortikoidlerin olduğunu ve GR ekspresyonunun artmış olduğunu gösterir. Artmış seviyede GR hava yolu epitel hücrelerinde, bronşial

damarlarda, alveol duvarında, mast hücresi, eozinofil, T lenfosit, dendritik hücre, monosit, makrofaj gibi enflamatuar hücrelerde de vardır (88,101). Bütün bu hücreler kortikosteroide cevap verir ve bu da kortikosteroidlerin antienflamatuar etkilerini açıklar (101).

Glukokortikoidler çeşitli organlarda protein sentezini indüklerler (102). Kolesterolde sentezlenen endojen kortizol hedef hücre içindeki sitoplazmik reseptörlerle hormon-reseptör kompleksini oluşturarak nükleus içine taşınır ve burada genlerin promotör bölgesine bağlanarak etkisini gösterir (103). Antenatal dönemde uygulanan ekzojen kortikosteroidler de aynı mekanizmayla tip 2 pnömositlerde protein sentezini uyarırlar (103). Glukokortikoidlerin beyin, kalp, cilt, sindirim sistemi ve böbrekler üzerinde de hücre farklılaşması, enzim indüksiyonu ve protein sentezi yoluyla matürasyonu hızlandırıcı etkileri mevcuttur (104). Metaanaliz sonuçları da bu bilgileri destekler şekilde, antenatal kortikosteroidlerin RDS, İVK ve neonatal ölüm oranlarını düşürdüğünü göstermektedir (8).

2.5.2. Antenatal uygulamada kortikosteroid seçimi

Glukokortikoidlerin intravenöz verilmesiyle plazma seviyeleri hızlı bir şekilde yükselir. Fakat uzun süreli etki için sürekli ve yavaş absorpsiyon gereklidir. İlaçların intramusküler absorpsiyonu suda eriyebilirliklerine (hidrosolubilité) bağlıdır. En hidrosolubul olanlar 21 fosfat (deksametazon ve betametazon) ve 21 emisukkinat (hidrokortizon ve prednizolon) esterleridir. Glukokortikoidlerin fetusa etki göstermeleri için plasentayı geçmeleri gerekir. Bu transfer tip 1 ve tip 2 plasental 11- β Hidroksisteroid dehidrogenaz (11 BHSD) aktivitesine bağlıdır. Anneye verilen glukokortikoidler fetusa biyolojik etkilerini oluşturabilecek yeterli düzeyde geçerler (10).

Antenatal uygulamada tercih edilen kortikosteroidler betametazon ve deksametazondur. Bunlar stereo-izomerler olup sadece C-16 metil grubunun betametazonda β , deksametazonda α pozisyonunda olması şeklinde moleküler farklılık gösterirler (105). Bunlar benzer glukokortikoid aktiviteye ve minimal mineralokortikoid etkiye sahip uzun etkili sentetik kortikosteroidlerdir (104). 11-

BHSD-2 enzimi için zayıf substrat olduklarından inaktivasyondan kurtulurlar ve plasentadan hızla geçerler (10). RDS'yi önlemedeki etkileri benzer bulunmuştur (8). İmmün sistemi baskılayıcı etkileri ise minimal düzeyde olup maternal veya neonatal enfeksiyon riskini artırmadıkları gösterilmiştir (8,103).

Betametazonun glukokortikoid reseptörlerine affinitesi deksametazondan daha fazladır, deksametazonun plazma yarılanma süresi daha kısadır. Betametazonun glukokortikoid reseptörlerine yüksek affiniteyle bağlanması ve uzun plazma yarılanma süresine sahip olması deksametazona göre daha belirgin etki oluşturmasını açıklar (106). Betametazon pulmoner surfaktan üretiminde daha güçlü etkiye ve alveolar surfaktandan bağımsız olarak akciğerler üzerinde daha fazla mekanik etki oluşturma özelliğine sahiptir (107). Gebe tavşanlara doğum öncesi betametazon verilmesiyle fetal akciğerlerdeki elastin miktarında artma olduğu ve hava boşluğuna protein sızıntısında azalma olduğu gözlenmiştir (108).

2.5.3. Tek kür antenatal kortikosteroid uygulaması

İntramuskuler olarak 24 saat arayla iki kez 12 mg dozunda uygulanan betametazon veya 12 saat arayla dört kez 6 mg dozunda uygulanan deksametazon "bir kür antenatal tedavi protokolü" oluşturur (109). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) her iki preparatın prematür doğum eylemi öncesinde fetal akciğer matürasyonu için kullanılabileceğini bildirmiştir (5). Betametazon ve deksametazon gebe farelere aynı dozda (0.1 mg/kg) uygulandığında betametazon uygulananların bellek fonksiyonlarında artış, deksametazon uygulananlarda ise azalma saptanmıştır (110). Bu yüzden betametazonun immatür beyin dokusunun gelişimi için daha güvenli ve nöroprotektif olması açısından deksametazona tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (109).

2.5.4. Endikasyonlar ve uygulama zamanı

Antenatal kortikosteroid tedavisi 24. ve 34. gebelik haftaları arasında prematür doğum tehdidi, antepartum hemoraji, erken membran rüptürü varlığında ve prematür doğumun gerekli olduğu durumlarda uygulanır. Fetal pulmoner matürite testlerinin sonuçlarına göre gerekli görülürse 34-36. gebelik haftalarında dahi

uygulanabilirler (104). Glukokortikoidlerin 30 ile 34. haftalar arasındaki etkinliği açıkça ortaya konmuş olmasına rağmen 28. haftadaki etkinliği tartışmalıdır. Bu infantlarda RDS insidansı azalmamakla beraber hastalığın şiddeti azalmaktadır (10). Eğer 30-32. gebelik haftalarından önce membranlar rüptüre ise ve korioamnionit yoksa İVK insidansını azaltmak amacıyla glukokortikoid verilmesi önerilmektedir. Glukokortikoidlerin hipertansiyon, diyabet, çoğul gebelikler, fetal gelişme geriliği ve fetal hidrops ile komplike gebeliklerde kullanımındaki etkinliği konusundaki bilgiler yetersizdir. Buna rağmen yan etkilere ilişkin kanıtların olmaması nedeniyle bu gebeliklerde de uygulanabileceği belirtilmiştir (5).

Korioamnionit, tüberküloz ve porfiri varlığında antenatal kortikosteroid uygulaması kontrendikedir. Prematür doğum sonrası plasentaları incelenen 1260 prematür bebeğin yer aldığı bir çalışmada antenatal steroidlerin histolojik korioamnionit varlığında bile neonatal sepsis sıklığını artırmadan RDS, İVK ve PVL sıklığını dolayısıyla mortaliteyi belirgin biçimde azaltarak güvenle kullanılabilirdiği gösterilmiştir (111).

Antenatal glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin en fazla tedaviden sonraki 24 saat ile 7 gün arasındaki dönemde olduğu yakın zamana kadar yapılan çoğu çalışmaları içeren derleme yazılarda belirtilmiştir (4,5,8). Ancak son bilgiler antenatal glukokortikoid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu hızlandırıcı etkisinin tedaviden 7 gün sonrasında da devam ettiğini desteklemektedir (112,113).

2.5.5. Kortikosteroidlerin akciğerde fizyolojik etkileri

Glukokortikoidlerin gelişen akciğer üzerine fizyolojik etkileri birçok hayvan modelinde araştırılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tavşanlar ve kuzularda steroid tedavisinin yapısal gelişimi uyardığı gösterilmiştir. Sadece surfaktan üreten hücrelerin değil, hava yolu epiteli ve pulmoner mezenşimal fibroblastların da kortikosteroidlere hassas olduğu ortaya konmuştur. Tablo 2.7'de glukokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik rolleri belirtilmiştir (114).

Tablo 2.7. Glukokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik rolleri.

-
- Doku ve alveoler surfaktan yapımı artması
 - Kompliyans ve akciğer hacmi artması
 - Vasküler permeabilitede azalma
 - Parankimal yapıda matürasyon
 - Akciğer sıvısının hızlı klirensi
 - Surfaktan tedavisine iyi yanıt
 - Solunum fonksiyonlarının ve yaşam süresinin iyileştirilmesi
-

Glukokortikoidler surfaktan üretimi ve salgılanmasını artırdığı gibi yüzeysel aktif materyalden bağımsız olarak hacmi ve kompliyansını da artırır. Glukokortikoid tedavisinden sonra yapısal matüritenin artması, bebeklerde doğumdan sonraki surfaktan tedavisine artmış yanıt alınmasını sağlar (5,115,116).

Glukokortikoid tedavisi ile pulmoner epitel hücrelerinin matürasyonu sağlanarak tip 2 hücrelerin farklılaşması uyarılır (117). Steroid tedavisi ile DNA sentezinde ve hücre proliferasyonunda inhibisyonun olduğu, bunun da hücre farklılaşmasını uyardığı bildirilmiştir (88). Farede yapılan bir çalışmada CRH yokluğunda hücre bölünmesinin devam ettiği, tip 2 ve Clara hücrelerinin matürasyonunda duraklama olduğu gösterilmiştir (118). Kortikosteroidlerin hücre farklılaşması ve büyümesini regüle eden aminopeptidaz N'nin ekspresyonunu artırdığı sıçanlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (119).

Glukokortikoidlerin çeşitli hayvan deneylerinde alveolar duvar kalınlığını azaltarak intertisyel dokuyu azalttığı ve böylece doğum sonrası etkili gaz değişimini sağladığı bildirilmiştir (117,120). Kortikosteroidler adenilat siklaz aktivasyonu ile pulmoner vasküler rezistansta azalmaya neden olur (121). Epitelyal Na⁺ kanalı mRNA'yı artırarak pulmoner ödemde azalma sağladığı gösterilmiştir (39).

2.5.6. Kortikosteroidlerin akciğerde biyokimyasal etkileri

Kortikosteroidlerin fetal akciğere olan etkilerini β -adrenerjik reseptörler aracılığı ile cAMP üretimini artırarak yaptığına inanılmaktadır (122). Surfaktan üzerine olan etkileri in vivo ve doku kültürlerinde araştırılmıştır. Örneğin deksametazon tedavisi SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D'yi artırır; fosfolipit sentezinde anahtar enzimler olan yağ asidi sentetaz, kolin fosfat sitidiltransferaz ve lizofosfatidilkolin açil CoA açiltransferaz aktivitesini artırır; doymuş fosfatidilkolin miktarını artırır ve hava boşluğuna lümeninden salgılanan lamellar cisimciklerin gelişimini uyarır. Tablo 2.8'de fetal akciğerde glukokortikoidler tarafından düzenlenen proteinler verilmiştir (88,117,123).

Tablo 2.8. Fetal akciğerde glukokortikoidler tarafından düzenlenen proteinler.

Protein	Fonksiyon
Yağ asidi sentetaz	Lipit sentezi için düzenleyici enzim
Fosfatidik asid sentetaz	Fosfolipit sentezi için diaçilgliserol sağlar
Lizofosfatidilkolin açil CoA açil transferaz	Doymamış fosfatidil kolinin disatüre fosfatidil koline dönüşümü
Cu ⁺⁺ , Zn ⁺⁺ süperoksit dismutaz	Antioksidan
Katalaz	Antioksidan
Glutasyon peroksidaz	Antioksidan
β -Adrenerjik reseptör	Katekolaminlerin etkilerine aracılık etme
SP-A	Surfaktan yapı ve metabolizmasına etkileri, immün sistem
SP-B	Yüzey surfaktan örtüsünün formasyonu ve stabilizasyonu
SP-C	Surfaktan örtüsünün formasyonu
SP-D	İmmün savunma
Na ⁺ K ⁺ ATPaz	İyon ve sıvı akımının düzenlenmesi
Epitelyal Na ⁺ kanalı (α subunit)	İyon ve sıvı akımının düzenlenmesi
Fibroblast pnömosit faktör	Tip 2 hücrelerde glukokortikoid etkisini düzenler

Birçok hayvan türünde, glukokortikoidler antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın aktivitesinde erken artışa neden olurlar (124). Glukokortikoidler akciğerleri oksidatif zedelenmeye karşı korurlar. Antenatal kortikosteroid tedavisi ile sıçanların hiperoksiye maruz kalan yavrularında sağkalımın artırıldığı gösterilmiştir (125). Son zamanlarda, sıçan akciğerinde yapılan çalışmalarda, akciğerdeki sıvı temizlenmesinde rol oynayan proteinlerden olan Na-K adenzin trifosfatazı ve Epitelyal Na kanalının α subunitini glukokortikoidlerin indüklediği gösterilmiştir (126). Bu nedenle kortikosteroidler yalnız surfaktan üretimini arttırmaz aynı zamanda akciğerlerin yapısal matürasyonunda da hızlanmaya neden olurlar (114).

Prenatal glukokortikoid verilmesiyle immatür akciğerlerin eksojen verilen surfaktana cevabı artar (127). Glukokortikoidlerin etki alanlarından biri olan fibroblastların hormona verdikleri cevap sonucunda fibroblast pnömosit faktör salgılamaları ile tip 2 hücreler aktive olur ve surfaktan sentezi uyarılır (128).

2.5.7. Kortikosteroidlerin endokrin etkileri

Prenatal maternal kortikosteroid tedavisi ACTH üretiminin feedback inhibisyonu ile hem maternal hem de fetal ACTH ve bazal kortizol seviyelerini baskılar. Bazal kortizol seviyesi prenatal steroid tedavisi sonrasında 2-7 gün baskılanıp daha sonra normale döner (129). Antenatal betametazon alan yenidoğanların ağrıya uyarıya azalmış bazal kortizol yanıtı ile cevap verdikleri gösterilmiştir (129). Fetal veya maternal adrenal baskılanma uzun dönemli steroid kullanımı ile ilişkilidir ve 7 haftalık antenatal kortikosteroid kürü ile cushingoid sendromu olan bir vaka bildirilmiştir (130). Antenatal kortikosteroid kullanımına bağlı olarak yenidoğan bebeklerde bazal kortizol ve katekolamin düzeylerinde azalmalar gösterilmiş olmasına rağmen tek kür antenatal kortikosteroid uygulamasının surrenal yetmezliğe neden olduğunu gösteren bir çalışma yoktur (122,131). Terrone ve arkadaşları (132) yenidoğan bebeklerde serum kortizol seviyelerini çalışarak ortalama 5 kür antenatal steroid tedavisi ile adrenal supresyon olmadığını göstermişlerdir.

2.5.8. Kortikosteroidlerin kardiyovasküler etkileri

Kortikosteroidlerin hipertansif yan etkilere neden olabileceği bilindiği için antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanan bebeklerin kan basınçlarının neonatal dönem ve sonrasındaki takibi araştırma konusu olmuştur. Antenatal steroid tedavisi uygulanmış yenidoğan bebeklerde ilk 24 saatte ortalama kan basınçlarının daha yüksek seyrettiği buna bağlı olarak bu bebeklerde daha az vazopresör ve hacim genişletici ajan kullanma ihtiyacı ortaya çıktığı ve bu etkinin bebekleri İVK'dan koruduğu bildirilmiştir (133). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise antenatal kortikosteroid uygulamasının yaşamın ilk 72 saatinde kan basıncında anlamlı değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (134). Antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanmış ve doğum ağırlıkları 1500 gr'ın altında olan çocuklar 14 yaşında değerlendirildiğinde kan basınçlarının hipertansif değerlerde olmasa da steroid tedavisi almamış kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (135).

Antenatal kortikosteroidlerin bir diğer etkisi de yenidoğan bebeklerde PDA'nın kapanmasını sağlayıcı etkisidir (136).

2.5.9. Kortikosteroidlerin renal etkileri

Hayvan deneylerinde uzun süren glukokortikoid infüzyonlarının glomerüler filtrasyon hızında ve idrar akımında artmalara yolaçtığı ortaya konmuştur. Steroid bağımlı Na⁺ K⁺ ATPaz gen ekspresyonundaki stimülasyon renal tübüler fonksiyonu etkilemekte ve Na reabsorpsiyonunun artmasına neden olmaktadır (126).

2.5.10. Diğer etkileri

Glukokortikoidler RDS insidansını azaltmanın yanında prematüritenin diğer komplikasyonları olan ; İVK, PVL, ROP ve NEK insidanslarını da azaltmaktadır (5,7).

Antenatal kortikosteroidlerin fetal biyofizik parametreler üzerine etkisi mevcuttur (104). Uygulama sonrasında fetal solunum hareketleri, vücut hareketleri ve bazal kalp hızı variabilitesi azalabilir. Betametazonla bu azalma daha belirgin olup 4-7 gün kadar sürebilir. Bu etkiler geçicidir, tedavi bittikten sonra normale dönerler (106). Fetal kalp hızı reaktivitesinde görülen değişikliğin steroidlerin direk etkisiyle mi yoksa fetal hareketlerin azalmasına ikincil mi ortaya çıktığı konusu ise tartışmalıdır (104). Betametazon tedavisinden sonra kalp hızı değişkenliğinde, vücut ve solunum hareketlerinde azalma gözlenmesi hipoksi belirtileri anlamına gelebilir. Ancak bu vakalarda değişik fetal damarlardan yapılan Doppler çalışmaları sonucunda özellikle beyin damarları olmak üzere hiçbir damarda pulsatilite indekslerinde değişiklik ve fetal kalp hızında azalma gözlenmemiştir (106). Prematür doğum riski olan fetuslar antenatal betametazon uygulamasından 24 ve 48 saat sonra değerlendirildiğinde fetal solunum ve “non-stress” test başta olmak üzere biyofizik profil skorlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (137). Antenatal steroidlerin fetus üzerindeki bu etkisinin bilinmesi fetal durumun değerlendirilmesi sırasında yanlış pozitif sonuçlara varılmasını ve hatalı kararlar verilmesini önleyecektir.

Kortikosteroidlerin uzun dönem yan etkileri göz önüne alınarak; O’Shea ve arkadaşlarının (138) çalışmasında antenatal steroid tedavisi alan 250 çocuk 4 ve 6 yaşlarında incelendiğinde, zeka seviyeleri ve adaptif davranışları açısından fark saptanmamıştır. İnsanlarda 6-12 yaşlarına kadar yapılan izlemlerde antenatal tek kür kortikosteroid tedavisinin fiziksel büyümeyi, okul performansını ve kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (5,139). Daha uzun süreli (20-22 yıl) ayrıntılı izlemde de antenatal tek kür betametazonun büyüme üzerine, pubertal, cinsel, reproduktif ve nöropsikiyatrik gelişmeye olumsuz etki etmediği ortaya konmuştur (140). 1982-1993 yılları arasında yapılan bir çalışmada antenatal kortikosteroid kullanımı ile serebral palsy insidansının azaldığı gösterilmiştir (141).

Antenatal dönemde kortikosteroid tedavisi almış yenidoğanlarda NK hücre aktivitesinde artış ve T hücre proliferasyonunda azalma gibi immün fonksiyonlarda değişiklikler de gözlenmiştir (142).

2.5.11. Haftalık tekrarlayan (çoklu kür) antenatal kortikosteroid uygulaması ve etkileri

Antenatal kortikosteroidlerin fetal akciğerdeki olumlu etkilerinin ne kadar devam ettiği ve hangi etkilerin geçici ya da kalıcı olduğu konusunda kesin bilgiler mevcut değildir. In vitro ve in vivo çalışmalar surfaktan yapımındaki artışın geçici olduğunu göstermektedir (103). Liggins ve Howie'nin 1972 yılında yaptıkları çalışmada, kortikosteroid uygulamasından 2-7 gün sonra doğan bebeklerde RDS insidansının anlamlı olarak azaldığı görülmüş, 7 günden sonra doğanlarda ise anlamlı bir azalma gösterilememiştir (4). Dolayısıyla RDS'yi önleyici etkinin uygulamadan tam olarak kaç gün sonra azaldığı ortaya konmuş değildir (103). Bu veriler ışığında preterm doğum riski taşıyan gebelerde kortikosteroid dozlarının haftada bir tekrarlanması yoluna gidilmiştir. Tek kür antenatal glukokortikoid uygulamasının kısa ve orta-uzun dönemde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmesi (139,140), tek kür tedavinin çoğul gebeliklerde yetersiz kalması (143), ve çoklu kür steroid uygulaması ile surfaktan üretiminden sorumlu enzimin tekrar tekrar indüklenebilmesinin mümkün olması (144), çoklu kür uygulamanın hızla yaygınlaşmasına neden olmuştur.

Bazı hayvan çalışmalarında antenatal kortikosteroid tedavisinin tekrarları ile akciğer fonksiyonunun iyileştiği ancak fetal gelişme geriliğine yol açıp beyin gelişimini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (145). Koyunlardaki çalışmalarda tekrarlanan dozlarla doğum ağırlığının ve baş ölçümlerinin küçüldüğü gösterilmiştir (146). Yine hayvan deneylerinde tekrarlanan dozlarda kortikosteroidlerin sinir hücrelerinin gelişimini ve myelinizasyonunu engellediği ve mitotik aktiviteyi düşürerek oluşan nöron sayısını düşürdüğü bildirilmiştir (147,148). İnsanda tek ve çoklu kür steroid uygulamalarını karşılaştıran geniş çaplı prospektif randomize çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır ve halen devam etmektedir. Guinn ve arkadaşlarının (149) bu konuda yaptıkları bir randomize çalışmada, çoklu kür steroid uygulaması ile 24-27 haftalık doğan prematüre bebeklerde şiddetli RDS, BPD, şiddetli İVK, PVL, sepsis, NEK veya mortalite gibi komplikasyonların anlamlı olarak azaldığı görülmüş ve çoklu kür steroid uygulamaları ile düşük doğum ağırlığı arasında da anlamlı ilişki ortaya konulamamıştır.

Çoklu kür steroid uygulamaları ile ilgili olarak NIH önerileri şöyledir: Antenatal kortikosteroid tedavisinde doz tekrarları 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 sınırlı tutulmalıdır (150).

Çoklu kür betametazon tedavisi ile neonatal morbidite ve mortalite ilişkisini araştıran tüm çalışmalarda RDS sıklığının en az tek kür uygulama ile olduğu kadar azaltıldığı gösterilmiştir (149,151,152). Tek kür ve çoklu kür betametazon uygulamaları, neonatal ölüm, erken sepsis, İVK, NEK, ROP, BPD ve PDA gibi neonatal mortalite ve morbidite parametreleri açısından karşılaştırıldığında genellikle anlamlı farklılıklar olmadığı ve çoklu kür uygulamanın en az tek kür uygulama kadar iyi tolere edildiği gösterilmiştir (149,151,152).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 1995 Ocak ayı ile 2005 Ocak ayları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 34. gebelik haftası ve öncesinde doğan 843 prematüre bebeğin hastane dosyaları incelenerek retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya konjenital anomaliler ve TORCH grubu enfeksiyonlar alınmadı. Annenin yaşı, hastalıkları (enfeksiyon, diyabet, kronik hipertansiyon, preeklampsi), MgSO₄ kullanımı, EMR varlığı, çoğul gebelik varlığı, antenatal kortikosteroid kullanımı, kortikosteroid kür sayısı ve steroidin doğumdan ne kadar önce verildiği ile ilgili bilgiler dosyalardan elde edildi. Doğan bebeklerin gebelik şekli, doğum şekli, gebelik haftası, cinsiyeti, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skorları, tanıları, uygulanan surfaktan dozu, pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı ve süresi kaydedildi. Nörolojik anormal bulgular dosyalardaki bilgilerden öğrenilmeye çalışıldı.

843 hastanın 458'ine antenatal betametazon tedavisinin verildiği, tek kür betametazon tedavisi için 12 mg betametazonun 24 saat ara ile iki kez intramusküler olarak uygulandığı öğrenildi. 150 hastanın tek kür, 308 hastanın çoklu kür antenatal steroid tedavisi aldığı tesbit edildi. Bu iki grup da kendi aralarında karşılaştırıldı.

Annede enfeksiyon varlığı; 4 saat ara ile vücut sıcaklığının iki kez 38°C'den yüksek olması ve buna uterus hassasiyeti, yara drenajının eşlik etmesi ve kötü kokulu akıntının olması veya kan, idrar ve yara kültüründe üreme olması ile belirlendi (153). RDS tanısı; yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, tipik akciğer radyolojik bulguları ile konuldu. BPD tanısı, postnatal 28. günde oksijen bağımlılığı olması ile kondu (154). NEK tanısı, klinik bulgular ve Bell kriterlerine göre ayakta abdomen grafisinde intestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus görüntüsü (evre I), pnömotosis intestinalis/portal vende gaz (evre IIa/IIb), asit/pnömooperitonium (evre IIIa/IIIb) varlığı ile belirlendi. İVK ve PVL tanısı, kranial ultrasonografi bulgularına dayanılarak konuldu. ROP, fundoskopik muayene ile

vaskülarizasyonun tamamlanmadığı iskemik retina bölgesinde anormal damar oluşumlarının yol açtığı değişiklikler saptanarak belirlendi. PDA tanısı, ekokardiografik çalışma ile belirlenip indometazin veya cerrahi kapatma ile tedavi edilen vakalarda tanımlandı. Sepsis tanısı, kan kültüründe üreme olup, klinik ve laboratuvar bulguları da olan hastalara konuldu. Bunun dışında pnömoni, üriner enfeksiyon veya omfalit gibi lokal enfeksiyonlar ayrıca değerlendirildi. Nörolojik prognoz belirlenirken hastalar taburculuk sonrası yenidoğan polikliniğinde neonatolog, pediatrik nörolog ve çocuk gelişim uzmanı tarafından belirli zaman aralıklarıyla incelenmişti. Bu incelemede hastalara nörolojik muayene yapılarak Denver gelişimsel tarama testi ile kişisel sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlarında değerlendirmeler yapılmıştı (155). Nörolojik anormal bulgu düzeltilmiş yaşına göre beklenen motor gelişimin olmaması, Denver testinde gerilik olması, dipleji, spastisite veya cerebral palsy olması ile belirlendi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi için “SPSS for Windows© 11.5” programı kullanıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. İlk olarak verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri incelendi, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U testi” ve “t-test” kullanıldı. Nitelik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Risk faktörlerinin belirlenmesinde logistic regression analizi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde point-biserial korelasyon analizi kullanıldı. *P* değerlerinin 0.05’den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1995 Ocak ile 2005 Ocak tarihleri arasında kliniğimizde 34. haftadan önce doğan 843 bebek çalışma grubunu oluşturdu. Gebelik süreleri 22 ile 34 hafta arasında değişiyordu. Çalışma grubundaki bebeklerin (n=843) 433'ü (%51.4) erkek, 410'u (%48.6) kızdı; 661'i (%78.4) sezaryen, 182'si (%21.6) vajinal yolla doğmuştu. Gebeliklerin 582'si (%69) spontan yolla, 231'i (%27.4) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile, 30'u (%3.6) in vitro fertilizasyonla oluşmuştu. Bebeklerin 475'i (%56.3) tek, 368'i (%43.7) çoğul gebelik sonucu doğmuştu.

Annelerine prenatal kortikosteroid tedavisi verilen bebek sayısı 458 (%54.3) idi, bu grubun 237'si (%51.7) tek gebelik, 221'i (%48.3) çoğul gebelikti. Bu gebeliklerin 283'ü (%61.8) spontan yolla, 157'si (%34.3) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile, 18'i (%3.9) invitro fertilizasyonla oluşmuştu. Doğan bebeklerin 369'unun (%80.6) doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA), 73'ünün (%15.9) gebelik yaşına göre küçük (SGA), 16'sinin (%3.5) gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak saptandı.

Annelerine prenatal kortikosteroid tedavisi verilmeyen bebek sayısı 385 (%45.7) idi, 238'si (%61.8) tek gebelik, 147'si (%38.2) çoğul gebelikti. Bu gebeliklerin 299'u (%77.7) spontan yolla, 74'ü (%19.2) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile, 12'si (%3.1) invitro fertilizasyonla doğmuştu. Doğan bebeklerin 312'sinin (%81) doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA), 61'i (%15.8) gebelik yaşına göre küçük (SGA), 11'i (%2.9) gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak saptandı.

Antenatal kortikosteroid uygulanan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 1489.3±481 gr, uygulanmayanların 1523±536 gr idi. Her iki grup arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Antenatal kortikosteroid uygulanan bebeklerin gebelik yaşı ortalaması 30.7±2.4, uygulanmayanların 30.6 ±2.9 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05). Antenatal kortikosteroid uygulanan bebeklerin 233'ü (%50.9) erkek, 225'i (%49.1) kızdı; uygulanmayanların 200'ü (%51.9) erkek, 185'i (%48.1) kızdı. Cinsiyet ve kortikosteroid kullanımı arasında fark saptanmadı (p>0.05). Steroid tedavisi alan bebeklerin 71'i (%15.5) vajinal, 387'si (%84.5) sezaryen ile doğmuştu, almayanların 111'i (%28.8) vajinal, 274'si (%71.2) sezaryen ile doğmuştu. Doğum şekli açısından bu iki grup

arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p < 0.001$). Steroid alan grupta almayan gruba kıyasla sezaryen oranı daha fazlaydı. Gebelik yaşına göre doğum ağırlıkları açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Beşinci dakikada APGAR skoru steroid alanların 278'inde (%61.1) yediden büyük saptanırken, almayanların 195'inde (%55.1) yediden büyük saptandı ($p > 0.05$). Kortikosteroid alan ve almayan bebeklerin karakteristik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Antenatal steroid alan ve almayan bebeklerin karakteristik özellikleri.

	<i>Steroid alan grup</i>	<i>Steroid almayan grup</i>	<i>p</i>
	<i>n=458</i>	<i>n=385</i>	
Doğum ağırlığı (gr)	1489.9±481 (380-3010)	1523.5±536 (450-2750)	>0.05
Gebelik yaşı (hafta)	30.7±2.4 (23-34)	30.6±2.9 (22-34)	>0.05
Cinsiyet (erkek/kız)	233/225	200/185	>0.05
Vajinal/sezaryen doğum	71/387	111/274	<0.001
SGA	73 (%15.9)	61 (%15.8)	>0.05
Apgar 5. dk. > 7	278(%61.1)	195 (%55.1)	>0.05

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin annelerinin yaş ortalaması 30.3 ± 5.3 steroid tedavisi almayan annelerin yaş ortalaması 29.3 ± 5.9 idi ($p > 0.05$). Antenatal steroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin annelerinde diyabet, korioamnionit, kronik hipertansiyon, preeklampsi ve enfeksiyon açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin annelerinin 128'inde (%27.9) magnezyum sülfat kullanımı söz konusu iken steroid almayanların annelerinin 41'inde (%10.6) magnezyum sülfat kullanımı vardı ($p < 0.001$). Kortikosteroid alan bebeklerin annelerinin 107'sinde (%23.4) erken membran rüptürü, almayanların 28'inde (%7.3) erken membran rüptürü saptandı. Steroid alan ve almayan gruplar arasında annelerinde erken membran rüptürü varlığı açısından istatistiksel fark bulundu ($p < 0.001$).

Kortikosteroid tedavisi alan ve almayan annelerin karakteristik özellikleri tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kortikosteroid tedavisi alan annelerin özellikleri.

	Kortikosteroid alan grup n=458	Kortikosteroid almayan grup n=385	p
Anne yaşı (yıl)	30.3±5.3	29.3±5.9	>0.05
Diyabet	31 (%6.8)	22 (%5.8)	>0.05
Korioamnionit	10 (%2.2)	10 (%2.6)	>0.05
Kronik hipertansiyon	23 (%5)	12 (%3.1)	>0.05
Preeklampsi	76 (%16.6)	54 (%14)	>0.05
Magnezyumsülfat kullanımı	128 (%27.9)	41 (%10.6)	<0.001
Anne enfeksiyonu	55 (%12)	37 (%9.6)	>0.05
Erken membran rüptürü	107 (%23.4)	28 (%7.3)	<0.001

Respiratuar distres sendromu, antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 117’sinde (%25.6), almayanların 133’ünde (%34.5) gelişti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.01$). Kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 117’si (%25.7) surfaktan ihtiyacı gösterirken almayanların 127’si (%33.2) surfaktan ihtiyacı gösterdi. Steroid kullanımı ile surfaktan ihtiyacı arasında da anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Steroid tedavisinin gebelik haftalarına göre respiratuar distres sendromu üzerindeki etkinliğine bakıldı. 22.-23. gebelik haftalarında 1 hastaya steroid verilmişken 7 hastaya steroid verilmemişti. 24. gebelik haftasında 2 hastaya steroid verilmişken 9 hastaya

steroid verilmemişti. 22. 23. ve 24. gebelik haftalarında steroid almayan hastalar fazla olduğu için bu haftalar değerlendirmeye alınmadı. 25.-28. gebelik haftalarında steroid alan ve almayan gruplar arasında RDS açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). 29. gebelik haftasında 46 bebeğe steroid verilmişken 20 bebeğe steroid verilmemişti. Steroid alanların 20'sinde (%30) RDS görülürken 26'sında (%39) RDS görülmedi. Steroid almayanların 14'ünde (%21) RDS görülürken 6'sında (%9) RDS görülmedi ($p<0.05$). 30.-34. gebelik haftalarında 326 bebek steroid almışken 271 bebek almamıştı. Bu gebelik haftalarında steroid alanların 284'ünde (%47) RDS görülmezken 42'sinde (%7) RDS görüldü. Steroid almayanların 211'inde (%35) RDS yokken 60'ında (%10) RDS vardı. 30-34. gebelik haftalarında steroid alan ve almayan hastalar arasında RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kortikosteroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisi tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kortikosteroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisi.

Gebelik yaşı		Kortikosteroid alan grup	Kortikosteroid almayan grup	p
25-28 hft (n=159)	RDS(+)	53 (%33)	30 (%18)	>0.05
	RDS (-)	29 (%18)	47 (%29)	
29 hft (n=66)	RDS(+)	20 (%30)	14 (%21)	<0.05
	RDS(-)	26 (%39)	6 (%9)	
30-34 hft (n=597)	RDS(+)	42 (%7)	60 (%10)	<0.05
	RDS(-)	284 (%47)	211 (%35)	

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerde respiratuar distres sendromunu önlemek için kortikosteroid tedavisinin uygulama zamanına bakıldığında; anneleri steroid tedavisi alıp tedaviden sonra 24 saat ile 7 gün içinde doğan 301 (%87.8) bebek, tedavinin 7 gün sonrasında doğan 42 (%12.2) bebek vardı. Aralarında RDS gelişmesi açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Antenatal kortikosteroidlerin tek ve çoğul gebeliklerdeki RDS'yi önlemeye yönelik etkisine bakıldığında antenatal kortikosteroid tedavisi alan grupta tek gebeliklerin 179'unda (%75.8) RDS görülmezken çoğul gebeliklerin 161'inde (%72.9) RDS görülmedi ve aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

RDS gelişme riskini azaltan faktörlere bakıldığında; gebelik yaşı, doğum ağırlığı, EMR varlığı, 5. dk Apgar >7 olması ve antenatal steroid kullanımı önemli faktörler olarak lojistik regresyon analizinde bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. RDS'yi etkileyen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.

	RDS (-) n=592	RDS (+) n=250	p	OR	OR için %95 güven aralığı
Gebelik yaşı					
<28hft	38 (%33.6)	75(%66.4)	p=0,000	0,410	0,280- 0,600
28-32 hft	315(%68.2)	147(%31.8)			
32 hft >	238(%89.5)	28(%10.5)			
Doğum ağırlığı (gr)	1620,08±467.3	1232,86±495.8	p=0,001	0,999	0,999- 1,000
Diyabet					
yok	557	232	p>0.05	1,419	0,727- 2,771
var	35	18			
Preeklempsi					
yok	502	210	p>0.05	0,639	0,387- 1,057
var	90	40			
EMR					
yok	487	219	p=0,026	0,551	0,327- 0,930
var	104	31			
5. dk apgar>7	402	71	p=0,000	0,301	0,209- 0,434
Cinsiyet (erkek)	304	128	p>0.05	1,08	0,758- 1,539
Steroid					
almayan	252	133	p=0,011	0,768	0,626- 0,942
tek kür	102	48			
çoklu kür	238	69			

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 33'ünde (%7.2) bronkopulmoner displazi, 30'unda (%6.6) nekrotizan enterokolit, 12'sinde (%2.6) evre III veya IV intraventriküler kanama, 18'inde (%3.9) evre III veya IV prematürel retinopatisi, 83'ünde (%18.1) patent duktus arteriyozus saptandı. Kortikosteroid tedavisi almayan bebeklerin 37'sinde (%9.6) bronkopulmoner displazi, 24'ünde (%6.2) nekrotizan enterokolit, 14'ünde (%3.7) evre III veya IV intraventriküler kanama, 14'ünde (%3.7) evre III veya IV prematürel retinopatisi, 76'sında (%19.7) patent duktus arteriyozus saptandı. Antenatal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan bebekler arasında BPD, NEK, evre III/IV İVK, III/IV ROP ve PDA gelişmesi açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan 209 (%45.7), almayan 228 (%59.7) bebek mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Hastalığın şiddeti mekanik ventilasyon şiddeti ile değerlendirildiğinde RDS'li hastalarda ventilasyon süresi açısından fark yoktu. Steroid tedavisi alan bebeklerin 97'sinde (%21.2), almayanların 100'ünde (%26) enfeksiyon saptandı, bu enfeksiyonların %49'u sepsisti, lokalize enfeksiyonlarda artış görülmedi ($p>0.05$). Antenatal kortikosteroid tedavisi alan 48 (%10.5) bebekte, almayan grupta ise 67 (%17.4) bebekte sepsis gelişti ve aralarında istatistiksel fark bulundu ($p<0.01$).

Nörolojik izleme bakıldığında vakaların 114'ünün (%13.5) 1 yaş ve üzerinde takip edildiği görüldü. 1 yaş ve üzerinde takip edilen hastaların 67'sinin (%58) steroid aldığı 47'sinin (%41) steroid almadığı saptandı ve steroid alanların 15'inde (%22.4), almayanların 12'sinde (%25.5) nörolojik anormal bulgu saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan 85 (%18.6), almayan 91 (%23.6) bebek kaybedildi, steroid tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın ölüm oranı daha azdı. Tablo 4.5'de antenatal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması verilmektedir.

Tablo 4.5. Antenatal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması.

	Kortikosteroid alan bebekler n=458	Kortikosteroid almayan bebekler n=385	p
RDS	117 (%25.6)	133 (%34.5)	<0.01
Surfaktan kullanımı	117 (%25.7)	127 (%33.2)	<0.05
BPD	33 (%7.2)	37 (%9.6)	>0.05
NEK	30 (%6.6)	24 (%6.2)	>0.05
İVK(evre III/IV)	12 (%2.6)	14 (%3.7)	>0.05
ROP(evre III/IV)	18 (%3.9)	14 (%3.7)	>0.05
PDA	83 (%18.1)	76 (%19.7)	>0.05
24 saatten uzun mekanik ventilasyon uygulanan vaka sayısı	209 (%45.7)	228 (%59.7)	<0.001
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	7.45±12.8	7.89±13.95	>0.05
Enfeksiyon	97 (%21.2)	100 (%26)	>0.05
Eksitus	85 (%18.6)	91 (%23.6)	>0.05

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 150'si (%32.8) tek kür tedavi alırken, 308'inin (%67.2) çoklu kür tedavi aldığı saptandı. Tek kür tedavi alan bebeklerin annelerinde %16.7 EMR, çoklu kür steroid tedavisi alan bebeklerin annelerinde %26.6 EMR olduğu görüldü ve bu gruplar arasında EMR varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Çoklu kür steroid tedavisi alan bebeklerin annelerinde daha fazla EMR olduğu saptandı. Vajinal yolla doğan bebeklerin 34'ünün (%47.9) tek kür, 37'sinin (%52) çoklu kür aldığı, sezaryen ile doğanların 116'sının (%30) tek kür,

271'inin (%70) çoklu kür aldığı saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Tek kür antenatal steroid tedavisi alanların 102'sinde (%68) RDS görülmezken çoklu kür alanların 238'inde (%77.5) RDS görülmedi. Tek kür ve çoklu kür steroid uygulamaları arasında RDS'nin önlenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) ve bu da çoklu kür tedavinin RDS'yi azalttığı yönündeydi. Ayrıca kür sayısı arttıkça RDS'nin azaldığı ve bunun kendi aralarında bir korelasyon gösterdiği saptandı ($r=-0.15$, $p<0.001$). Tek kür antenatal steroid tedavisi alanların 49'una (%32.7) surfaktan tedavisi verilmişken, çoklu kür alanların 68'ine (%22) surfaktan tedavisi verildiği gözlemlendi. Çoklu kür steroid tedavisi ile surfaktan ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı tek kür tedavi alanların 82'sinde (%54.7) gözlenirken, çoklu kür alanların 127'sinde (%41.4) görülmüştür. Çoklu kür tedavi ile mekanik ventilasyon uygulamasının azaldığı görüldü ($p<0.05$). Tek kür steroid kullanımı çoklu kür steroid kullanımı ile karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon süresi açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Tek kür antenatal steroid tedavisi alanların 18'inde (%12) çoklu kür alanların 12'sinde (%4) NEK görülmüştür bu da çoklu kür tedavi ile NEK insidansının istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaldığını göstermektedir ($p<0.01$).

Enfeksiyon tek kür alanların 24'ünde (%16) saptanırken, çoklu kür alanların 73'ünde (%24) görülmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Anne enfeksiyonu tek kür alanların 11'inde (%7.3) varken, çoklu kür alanların 44'ünde (%14.3) görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Çoklu kür steroid tedavisi alan grupta anne enfeksiyonu insidansında artış kaydedilmiştir.

Tek kür steroid tedavisi alanların %52.3'ünde, çoklu kür alanların %65.4'ünde beşinci dakika apgarı 7'nin üzerinde saptanmıştır ($p<0.01$).

Tek kür ve çoklu kür antenatal steroid tedavisi alan bebekler arasında; BPD, İVK, ROP, PDA, neonatal mortalite ve nörolojik anormal bulgu açısından farklılık saptanmamıştır.

Tek kür ve çoklu kür kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Tek kür ve çoklu kür kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması

	Tek kür kortikosteroid alan bebekler	Çoklu kür kortikosteroid alan bebekler	p
RDS	48 (%32)	69 (%22.5)	<0.05
Surfaktan kullanımı	49(%32.7)	68 (%22)	<0.05
BPD	9 (%6)	24 (%7.8)	>0.05
NEK	18 (%12)	12 (%4)	<0.01
İVK (evre III/IV)	6 (%4)	6 (%1.9)	>0.05
ROP (evre III/IV)	2 (%1.3)	16 (%5.2)	>0.05
PDA	31 (20.7)	52 (%16.9)	>0.05
24 saatten uzun mekanik ventilasyon uygulanan vaka sayısı	82(%54.7)	127 (%41.4)	<0.05
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	(3;5)* (1-77) **	(3;8) * (1-107) **	>0.05
Enfeksiyon	24 (%16)	73 (%24)	>0.05
Eksitus	26(%17.3)	59 (%19.2)	>0.05
5. dk apgar>7	78(%52.3)	200 (%65.4)	<0.01

* (ortanca; çeyrekler arası genişlik), ** (minimum-maksimum)

5. TARTIŞMA

Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir ancak insidansında önemli bir düşme olmamaktadır (156). Bununla birlikte son yıllarda, antenatal tedavi uygulanan ve yoğun bakım üniteleri bulunan merkezlerde morbidite ve mortaliteyi düşürmekte önemli başarı sağlanmıştır (12).

Çalışmamızda preterm doğum riski olan gebeliklerde fetal matürasyon amacıyla uygulanan antenatal steroidlerin prematür bebekler üzerindeki etkilerini araştırdık ve kendi kliniğimizdeki antenatal kortikosteroid uygulaması açısından tecrübemizi ortaya çıkarmak ve literatürle uyumunu incelemek istedik.

RDS, preterm yenidoğanın mortalite ve ciddi morbidite nedenlerinin başında gelmektedir (1). Bu konuda uygulanan başarılı tedavilerden biri de antenatal kortikosteroid uygulamalarıdır. Antenatal kortikosteroid tedavisi fetal matürasyonda etkili olmakta perinatal mortalite, pulmoner ve serebral morbiditeyi preterm infantlarda azaltmaktadır (5,8). Prematür doğum riski olan bütün kadınların steroid alması önerilmesine rağmen bu her zaman mümkün olmamaktadır (5). Gelişmiş ülkelerde antenatal kortikosteroid kullanımının aslında beklenildiği kadar fazla olmadığı, steroid tedavisi alan annelerin daha iyi prenatal bakım almış olabileceği bildirilmiştir (157). Mugford ve arkadaşları (158) antenatal kortikosteroid ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde maliyetin % 15 azaldığını vurgulamışlardır. Vermont-Oxford Trails Network raporlarında, 36 yoğun bakım ünitesinden alınan bilgilere göre antenatal kortikosteroid kullanım oranının % 0 ile % 55 arasında değiştiğini, steroid tedavisi uygulamalarının tokolitik tedavi uygulanan ve sezaryen ile doğum yapılan gebeliklerde daha fazla olduğunu ve yine steroidin küçük merkezlere göre büyük merkezlerde daha sık kullanıldığını bildirilmiştir (159). Kliniğimizde de yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuran 34. gebelik haftasının altındaki prematüre bebeklerin % 54.3'ünün antenatal kortikosteroid tedavisi aldığı görüldü. Ayrıca verilerde steroid tedavisi alan grupta magnezyum sülfat gibi tokolitik tedavinin daha fazla kullanılmış olması bu annelerin daha iyi prenatal bakım aldığını düşündürür. Preterm eylem sırasında tokolitiklerin eylemin durmasına olanak sağlayarak

steroid almak için yeterli zaman kalmasına izin verdiği bildirilmiştir (160). Steroid tedavisi verilmiş annelerin, doğum şeklinin daha fazla sezaryen olması, Hacettepe Üniversitesi'nin referans hastane olmasına, prematür doğum riski fazla olan ve komplikasyonlu gebeliklerin daha sık izlenmesine bu nedenle daha çok sezaryen endikasyonu konulmasına bağlanabilir.

Gardner ve arkadaşları (161) 1000 gramın altında preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada antenatal kortikosteroid tedavisi ile Apgar skorunun düzeldiğini göstermişlerdir. Gebelik haftaları 23-34 arasında olan 514 yenidoğanda yapılan bir çalışmada da antenatal steroid alanlarda 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının daha iyi olduğu ve mekanik ventilasyon ihtiyacının da daha az olduğu gösterilmiştir (160). Verilerimizde 5. dakika Apgar skorunda steroid alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel fark saptanmamasına karşın, steroid kullanan hastalar arasında çoklu kür alanlarda 5. dakika Apgar skorunun anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi.

Doğum hekimleri tarafından fetal akciğer matürasyonunu artırmaya yönelik betametazonun deksametazona göre tercih edildiğini ve çalışmamızda antenatal steroid tedavisi olarak betametazon uygulandığını gördük. Burada literatürde betametazonla deksametazonun etkinliğini karşılaştıran çalışmaların rolü olduğunu düşünmekteyiz. Baud ve arkadaşları (162) 883 preterm bebekte betametazonla PVL riskinin azaldığını ancak deksametazonla böyle bir etkinin olmadığını, PVL'nin betametazon alan grupta %4.4, deksametazon alan grupta %11 ve tedavi almayan grupta da %8.4 görüldüğünü göstermişlerdir. Hayvan çalışmalarında betametazonun deksametazona göre akciğer matürasyonuna etkinliğinin daha iyi olduğu bildirilmiş ve farelerde tekrarlayan deksametazon dozları ile neonatal ölüm oranının arttığı, intrauterin büyümenin azaldığı gösterilmiştir (163). Betametazonun neonatal komplikasyonları önlemede, neonatal mortaliteyi azaltmada deksametazondan daha etkili olduğu bildirilmiştir (8,109). Spinillo ve arkadaşları (164) da çoklu kür deksametazonla PVL riskinin ve nörolojik gelişim bozukluğunun arttığını, betametazonla böyle bir etkinin gözlenmediğini yayınlamışlardır. Hayvan çalışmalarında da deksametazondaki sülfid iyonlarının bu nöronal hücre hasarından sorumlu olduğu bildirilmiştir(165). Sıçanlarda deksametazonun akut uygulamaları ile doz bağımlı apoptozun olduğu,

striatal ve hipokampal nöronlarda subletal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (166). Bu çalışmaların doğrultusunda artık antenatal kortikosteroid uygulamasında preparat seçimi olarak betametazonun deksametazona tercih edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Kortikosteroidlerin antenatal kullanımının ilk yararlı etkisi pulmoner fonksiyondaki düzelme olarak bildirilmiştir (4). Antenatal glukokortikoid tedavisinin 25-34. gebelik haftaları arasında uygulandığı 20 prematüre bebekte yaşamın ilk 36 saatinde fonksiyonel rezidüel kapasite ve pasif respiratuar kompliyansa artış sağladığı gösterilmiş ve steroidlerin RDS sıklığını azaltıcı etkisinin bu mekanizmalara bağlı olduğu ileri sürülmüştür (167). Antenatal deksametazon uygulanan köpek yavruları ile yapılan hayvan deneylerinde yaşamın birinci gününde akciğerdeki endotelial nitrik oksit sentaz protein ekspresyonunun arttığı ve respiratuar fonksiyonlardaki düzelmelerin bu etkiye bağlı olduğu bildirilmiştir(168). Antenatal glukokortikoid kullanımına bağlı fetal akciğerde oluştuğu söylenen bir başka etki antioksidan enzimlerin stimülasyonu ve antioksidan aktivitede artıştır (88,117). Gebe farelere prenatal deksametazon verilmesi ile fetal surfaktan üretiminin artmasına paralel olarak antioksidan enzimlerin yapımının da arttığı gösterilmiştir (124). Glukokortikoidlerin pulmoner gelişimdeki stimülatör etkilerinde endojen kortizolün de rolü önemlidir (88). İleri gestasyonel yaşta pulmoner dokuda artmış fetal kortizol üretiminin artmış glukokortikoid reseptör ekspresyonu ile birlikte olduğu bildirilmiştir (97,169). Pulmoner gelişimde fetal kortizolün önemi son zamanlardaki çalışmalarla da ortaya konmuştur. Domuzlarda hipofizektomi sonrası akciğer gelişiminin anormal olduğu ve pulmoner matürasyondaki inhibisyonun azalmış kortizol seviyesi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (170). Ayrıca koyunlarda ACTH tedavisinin kortikosteroid düzeyini artırarak akciğer matürasyonunu artırdığı gösterilmiştir (171). Yine farelerde yapılan çalışmalarda CRH yokluğunda ve glukokortikoid genlerinin mutasyonu ile anormal akciğer gelişimi olduğu bildirilmiştir (118). Sıçanlara 11- β hidroksilaz inhibitörü metapirone verilerek kortizol üretiminin durduğu, surfaktan ve antioksidan enzimlerde azalma meydana geldiği gösterilerek endojen kortizolün önemi vurgulanmıştır (172). İnsanlarda fetal sirkülasyonda ileri gestasyonel haftalarda artmış kortizolün surfaktan sentezi, alveolar septalarda incelme gibi pulmoner matürasyon olaylarında rolü olduğu

bilinmektedir (88). Prematüre doğumlarda bu geç dönem gestasyonel kortizol artışı tam gerçekleşemez ve akciğer matürasyonunda beklenen gelişme sağlanamaz. Antenatal kortikosteroidler farklı surfaktan komponentlerinin üretimini artırmanın yanı sıra preterm doğumlarda gelişmekte olan akciğerin uterus dışı ortama adaptasyonunda rolü olan; yapısal değişiklikleri, büyüme faktörlerini, akciğer sıvı metabolizmasını, antioksidan enzimleri ve adrenerjik reseptörleri de etkilerler (88). Prenatal steroid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu artırdığına dair bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır (173). Crowley'nin metaanalizinde (174) antenatal steroid tedavisi ile RDS'nin %50 azaldığı bildirilmiştir. Kari ve arkadaşlarının (175) çalışması ve Brezilya'dan 514 yenidoğanda yapılan bir çalışmada da steroid tedavisi ile RDS'de azalmanın yanında surfaktan kullanım ihtiyacının ve mekanik ventilasyon kullanımının azaldığı bildirilmiştir (160). NIH konsensus raporuna ve Crowley'nin metaanaliz sonuçlarına uygun olarak çalışmamızda da antenatal kortikosteroid tedavisi ile RDS'nin, surfaktan ihtiyacının ve mekanik ventilasyon uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğunu göstermiş olduk.

Antenatal glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin en fazla tedaviden sonraki 24 saat ile 7 gün arasındaki dönemde olduğu yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (4,5,8). Yapılan birçok randomize plasebo kontrollü çalışmada steroid tedavisinden sonra 24 saatten kısa zamanda doğan yenidoğanlarda RDS'nin %33'ten %21'e düştüğü tedavi sonrası 1-7 gün içinde doğanlarda bu oranın istatistiksel olarak anlamlı şekilde %24'ten %9'a kadar düştüğü bildirilmiş, tedavinin 7 gün sonrasında doğanlarda ise RDS'nin %10'dan %8'e düşerek anlamlı azalma meydana getirmediği gösterilmiştir (173). Ancak Mc Namara ve Bottoms (112) antenatal steroid uygulamasının üzerinden 7 gün geçtiğinde bile RDS sıklığının artmadığını göstermişlerdir. Vermillon ve arkadaşları (113) ise antenatal bir kür betametazon tedavisinden sonra 7 gün içinde doğan prematür bebeklerde 8-14. günlerde doğanlar arasında RDS, İVK ve perinatal enfeksiyon sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir. 1500 gramın altında 325 yenidoğanda yapılan bir çalışmada antenatal kortikosteroid tedavisi sonrasında bir hafta içinde doğanlarla, bir hafta sonrasında doğan bebeklerde RDS, İVK, NEK gelişimi ve neonatal mortalite açısından bir fark bulunmamıştır (176). Bizim çalışmamızda da antenatal steroid tedavisinin RDS'yi

önlemede uygulama zamanına baktığımızda, steroid tedavisi alıp 24 saat ile 7 gün içinde doğan bebeklerle tedavinin 7 gün sonrasında doğan bebekler arasında RDS gelişmesi açısından istatistiksel olarak fark saptamadık. Bizim bulgularımız da antenatal glukokortikoid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu hızlandırıcı etkisinin tedaviden 7 gün sonrasında da devam ettiğini desteklemektedir.

Gebelik yaşı da antenatal kortikosteroid uygulamasında üzerinde çok tartışılan bir konu olmuştur. Liggins ve Howie (4) 1972 yılında preterm yenidoğanda RDS insidansını azaltmayı planlayarak yaptıkları çalışmada steroid tedavisi ile RDS insidansının 26 ve 32. gebelik haftaları arasında %60 oranında azaldığını göstermişlerdir. 1981 yılında yapılan randomize çift kör bir çalışmada steroidin etkinliğinin 30-34. gebelik haftaları arasında olduğu, 30 haftanın altında etkinliği olmadığı bildirilmiştir (2). Bundan sonra yapılan birçok çalışmada prenatal betametazon veya deksametazonun RDS'yi önlemeye yönelik etkisinin en erken 26. gebelik haftasında olduğu ve 36. gebelik haftasına kadar da kullanılabileceği belirtilmiştir (12,173). Bu konuda geniş çalışmaları olan Ballards (177), akciğer matürasyonu amacıyla steroid uygulamasının 34. gebelik haftasının üzerinde bile etkili olabileceğini bildirmiştir. 1994 yılında yayınlanan NIH konsensus raporu da preterm doğum riski olan 24-34. gebelik haftaları arasındaki tüm fetusları steroid tedavisi için aday göstermiştir (5). Garite ve arkadaşlarının (178) 24-28. gebelik haftalarında steroid alan 77 prematüre yenidoğanda yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada antenatal kortikosteroidlerin RDS insidansını etkilemediği ancak ciddiyetini azalttığı ortaya konmuş, antenatal kortikosteroidin 28. gebelik haftasının altında RDS'yi azaltmada yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Gebelik haftası 26-36 arasında olan 300 prematüreyi içeren Modarek ve Najati'nin (179) çalışmasında da antenatal kortikosteroidin 29-34. gebelik haftalarında RDS'yi önlediği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda Garite (178), Modarek ve Najati'nin (179) çalışmalarına benzer olarak steroidin RDS'yi önlemesi açısından etkinliğini 29. ve üzerindeki gebelik haftalarında göstermiş olduk. 29. gebelik haftasından önce steroid tedavisinin RDS'yi azaltmamasının sebeplerinden biri erken gestasyonel haftalardaki bebeklerin ilaçlara terapötik cevaplarının farklılık göstermesi olabilirken bir diğer sebebi de Tip 2 alveolar hücrelerde steroid reseptörlerinin gebelik ilerledikçe artış göstermesine bağlanabilir (180). Bunlara ek olarak üretilen surfaktanın tipi de önemlidir. Fetusun matürasyonu ve gebelik

haftası arttıkça disatüre fosfatidilkolin üretimi de artar. Kolinin satüre fosfatidilkolin oluşumuna girmesinde kortikosteroid ile etkilenen birçok enzimin rolü vardır. Difosfatidilkolin üretimindeki birçok enzime etki eden steroidlerin, bu enzimlerin erken gebelik haftasında olmaması veya sayıca az olmaları nedeniyle surfaktan oluşumu üzerine etkileri azdır (181). Bazı çalışmalarda steroidlerin alveollerde yapısal değişikliğe yol açtığı ve konnektif doku matriks elemanlarından kollajen ve elastin seviyelerinde değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (182). Erken gebelik haftasında akciğer daha tübüler yapıda olduğu için ve daha az alveolar yapısı olduğu için kortikosteroide yeterli cevap oluşturmayabilir (178).

Spontan çoğul gebelikler uzak doğuda %2.7, Avrupa ve Amerika'da %9-20, Doğu Afrika'da %20-45 oranında meydana gelir (183). Çoğul gebeliklerin %50'si ovulasyon indüksiyonu ve invitro fertilizasyon gibi yeni tekniklerle oluşmaktadır (184). Çoğul gebelikler tek fetüslü gebeliklere göre %40-60 oranında preterm doğuma ve prematüritenin komplikasyonlarından RDS, İVK, BPD ve NEK'e yol açmasından dolayı 4-11 kat fazla perinatal morbidite ve mortaliteye sahiptir (184). Bu nedenle antenatal kortikosteroidlerin çoğul gebelikler üzerindeki etkileri de birçok çalışmada araştırılmıştır. Başlangıçta ikiz gebeliklerdeki RDS insidansı üzerine steroidlerin yetersiz etkinliği olduğu bildirilmiştir (174,185). 1981 yılında yapılan randomize çift kör bir çalışmada RDS'yi azaltmada steroidin etkinliğinin ikiz gebeliklerde farklılık yaratmadığı bildirilmiş ve nedeni çoğul gebelikte deksametazonun fetusa farklı konsantrasyonlarda ulaşılabilirliğine bağlanmıştır (2). Spinillo ve arkadaşlarının (186) yaptığı çalışmada antenatal steroidlerin tek fetüslü gebeliklere göre ikiz gebeliklerde RDS riskini azaltmada etkisinin daha fazla olduğunun gösterilmesiyle çoğul gebeliklerde steroidlerin rutin kullanımı destek bulmuştur. Ancak çoğul gebeliklerdeki steroid uygulamaları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (5). Antenatal kortikosteroid uygulamasının çoğul gebeliklerde RDS'nin şiddetini ve sıklığını azaltmadaki etkinliği tek fetüslü gebeliklerdeki kadar fazla olmadığı bunun özellikle çoğul gebeliklerde annede oluşan plazma hacminin genişlemesine sekonder gelişen serum ilaç düzeyindeki yetersizliğe bağlı olduğu belirtilmiştir (187). 1995-1999 yılları arasında 3717 tek, 1394 ikiz ve 483 üçüz gebelikte yapılan bir çalışmada da antenatal steroid uygulanmasına

rağmen çoğul gebeliklerde RDS insidansının daha yüksek olduğu ve çoğul gebeliklerde steroid tedavisinin etkinliğinin azalmış olabileceği bildirilmiştir (188). Gebelik haftaları 24-34 arasında olan prematürelde yapılan bir başka çalışmada da çoklu kür steroid uygulaması ile çoğul gebelikte RDS insidansının azaldığı gösterilmiştir (183). Çalışmamızda antenatal steroid tedavisinin tek gebeliklerle çoğul gebeliklerdeki RDS'yi önlemeye yönelik etkisine baktığımızda steroid tedavisi ile her iki grupta RDS insidansının benzer oranlarda azaldığını gördük.

Antenatal steroidlerin fetal enflamatuvar cevabı azalttığı doğumdan sonra bu bebeklerin IL-6 ve IL-8 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (189). Bazı hayvan modellerinde antenatal steroidin uzun dönemde akciğer gelişimini, alveolarizasyonu ve akciğer büyümesini bozduğu gösterilmiş olmasına rağmen, postnatal dönemde yenidoğan bebek akciğerindeki enflamasyon ve fibrozisi önleyici yönde bir etkisi gösterilememiştir (190). Yakın zamanda gerçekleştirilmiş ve doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki 1454 prematüre bebeği içeren retrospektif ve çok merkezli bir çalışmada antenatal glukokortikoid uygulaması ile kronik akciğer hastalığı sıklığının azalması arasında bir ilişki gösterilememiştir (191). Bir diğer çalışmada antenatal kortikosteroid tedavisinin kronik akciğer hastalığı gelişen prematür bebeklerde kuvvetli bir profibrotik büyüme faktörü olan "transforming growth factor β_1 "in (TGF- β_1) bronkoalveolar lavaj sırasında zaten yüksek olan konsantrasyonunu etkilemediği bildirilmiştir (192). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda antenatal steroidlerin yenidoğanda RDS riskini %50 azaltmasına karşın , BPD riskini değiştirmediği ortaya konmuştur. Hatta antenatal olarak 3 veya daha fazla steroid verilmesinin BPD sıklığını artırdığı bildirilmiştir (193). Histolojik korioamnionitin akciğer matürasyonunu artırarak RDS insidansını azalttığı ve BPD gelişiminde risk oluşturduğu bilinmektedir (69,194). Muhtemelen antenatal steroidler ve korioamnionit RDS proflaksisinde ve BPD gelişiminde sinerjist etki yapmaktadır (195). Verilerimizden steroid alan hastalarda BPD sıklığının steroid almayan hastalarla kıyaslandığında değişmediği görülmüş, antenatal kortikosteroid tedavisinin BPD insidansını etkilemediği saptanmıştır.

Kortikosteroidin İVK'yı azaltıcı etkinliği ilk kez Liggins ve Howie (4) tarafından 1972 yılında bildirilmiştir. Garite ve arkadaşları (178) tarafından 24-28 gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde antenatal steroid tedavisi ile İVK'nın %25'ten %3'e düştüğü, bu azalmanın da betametazonun fragil germinal matriks kapillerleri üzerinde stabilize edici etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Crowley'nin 14 araştırmacının verilerini değerlendirerek yaptığı metaanalizinde İVK insidansının steroid tedavisi ile %50 azaldığı bildirilmiş (12), daha sonradan yapılan çalışmalarla da betametazonun istatistiksel olarak anlamlı şekilde İVK ve PVL'yi azalttığı gösterilmiştir (162,164). Kortikosteroidlerin İVK ve PVL'yi azaltıcı etkisinin periventriküler germinal matriksteki vasküler bütünlüğü artırmasından kaynaklandığı (196) ve bu etkinin prematüre bebeklerin mortalite ve morbiditelerinin önemli oranda azalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (5,8). Antenatal betametazon uygulanmış koyun fetuslarında vazokonstrüktif etkiye bağlı olarak serebral kan akımının %25-30 oranında azaldığı ve bu mekanizmanın fetusu İVK'dan koruduğu düşünülmüştür (197). Koyunlarda yapılan bir başka çalışmada da antenatal kortikosteroidin prematür beyinde koruyucu etkisi; steroidin matürasyonu artırıcı etkisine ve kan beyin engelini geçirgenliğini azaltmasına bağlanmıştır (198). Demarini ve arkadaşları (133) doğum ağırlığı 500-1500 gram arasında olan prematüre bebeklerde antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanmış olanlarda yaşamın ilk 24 saatinde kan basıncının daha yüksek seyrettiğini, buna bağlı olarak bu bebeklerde daha az vazopresör ve hacim genişletici ajan kullanma ihtiyacı ortaya çıktığını ve bu etkinin bebekleri İVK'dan koruduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu zamana kadar yapılan bazı çalışmalarda da antenatal kortikosteroid tedavisinin İVK ve PVL insidansını değiştirmediği bildirilmiştir. Gebelik haftaları 23-34 arasında olan 514 prematüreyi içeren retrospektif bir çalışmada steroid alan ve almayan hastalar arasında İVK açısından fark saptanmamış (160), Smrcek ve arkadaşlarının (199) çalışmasında da antenatal kortikosteroidin PVL üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Literatürde antenatal kortikosteroidin İVK'yı azaltmada etkisinin olabileceği belirtilmiş olmasına rağmen biz çalışmamızda steroid alan bebeklerin İVK insidansında değişiklik olmadığını gördük.

Antenatal glukokortikoidlerin yenidoğan bebeği İVK ve PVL'den koruyucu etkisi; hücre farklılaşması hızını artırmalarına, serebral dolaşımdaki endotelial

hücrelerin matürasyonunu hızlandırmalarına, nöronal zedelenmeyi azaltan antioksidan enzim aktivitelerini artırmalarına veya sistemik enflamatuvar cevabın şiddetini ve etkilerini azaltmalarına bağlı olabilir. Antenatal glukokortikoidin benzer mekanizmalarla NEK sıklığını azalttığı da bildirilmiştir (200). NEK insidansının; Halac ve arkadaşlarının (201) 960 yenidoğanda yaptıkları prospektif çalışmasında prenatal betametazon ile azaldığı, Bauer ve arkadaşlarının (200) çalışmasında %7.1'den %2'ye düştüğü, Crowley'nin metaanalizinde de %65 azaldığı bildirilmiştir (12). 1500 gramın altında 365 yenidoğanda yapılan retrospektif bir çalışmada da antenatal steroid tedavisi ile NEK görülme sıklığının azaldığı (199), bu etkinin steroidin vasküler matürasyonu artırıcı etkisine bağlandığı bildirilmiştir (198). Antenatal kortikosteroidin NEK insidansını azaltıcı etkisi gösterilmiş olmasına rağmen bazı çalışmalarda da NEK insidansını etkilemediği ortaya konmuştur (160,176). Biz de verilerimizden antenatal kortikosteroid tedavisi ile yenidoğan bebeklerde NEK insidansının etkilenmediğini gözlemledik.

Antenatal dönemde steroid uygulamasının korioamnionit, endometrit gibi maternal enfeksiyonlara ve neonetal enfeksiyonlara etkisini incelemek için de birçok çalışma yapılmıştır. Kortikosteroid kullanılmasına bağlı artmış maternal enfeksiyon riski ve immünolojik yanıtta değişiklikler bazı yayınlarda bildirilmiştir. Denison ve arkadaşları (202) 20 gebe kadının periferik yaymalarını steroid verilmeden önce ve sonra incelemiş ve steroid sonrası anlamlı nötrofili geliştiğini saptamışlardır. Erken membran rüptürü ile takip edilen ve antenatal steroid alan vakalarda enfeksiyon için yapılan periferik yayma takiplerinde bu etkinin göz önüne alınması gerekmektedir. Cunningham ve Evans (203) da T hücre mitojen hemaglutinine cevabın proliferasyonunda geçici ve inkomplet bir supresyon geliştiğini bildirmiştir. Hepsi birlikte ele alınacak olursa genel olarak maternal spesifik ve nonspesifik bağışıklık sistemi steroidden geçici bir dönem etkilenmekte ancak enfeksiyonların kontrol altına alınmasında sorun çıkmamaktadır. Her ne kadar steroid uygulanan olgularda korioamnionit ve endometrit riskinin artabileceği ileri sürülse de metaanalizlerde EMR durumunda bile maternal enfeksiyöz morbidite açısından olumsuzluk gösterilememiştir (103). Bir çalışmada 24-32 haftalık 362 prematüre bebekte antenatal steroid tedavisinin perinatal enfeksiyöz morbiditeyi (neonatal sepsis, korioamnionit, endometrit) ve

neonatal mortaliteyi artırmadığı gibi RDS ve İVK sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiş ve steroid tedavisinin EMR'li prematür eylem vakalarında güvenle kullanılabileceği vurgulanmıştır (204). EMR ile seyreden olgularda steroid kullanılmasının yararları ile ilgili yapılan çalışmalarda enfeksiyonun artmayacağı yönünde görüşler bildirilmekle birlikte, maternal enfeksiyon ve neonatal sepsis insidanslarının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Nelson ve arkadaşları (205) 28-34 haftalar arasında EMR olan steroid verilen hastalarda neonatal sepsis oranının daha fazla olduğunu görmüştür. NIH konsensus raporunda EMR'de korioamnionit gelişmediği sürece antenatal kortikosteroidin verilmesinin faydalı olduğu görüşüne varılmıştır (5). Gebelik haftaları 23-34 arasında olan 514 prematüreyi içeren bir çalışmada antenatal kortikosteroidin maternal enfeksiyon sıklığını değiştirmedeği, prematür bebeklerin sağkalımını uzattığı ancak neonatal sepsis sıklığını artırdığı gösterilmiştir (160). EMR olgularında antenatal kortikosteroid tedavisi verildiğinde RDS'nin azalmasının yanısıra neonatal enfeksiyonun artmadığı endometrit gibi spesifik enfeksiyonların arttığı ancak genel olarak maternal enfeksiyon riskinin açıkça artmadığı bildirilmiştir (173). Harding ve arkadaşlarının (206) yaptığı 1972-1996 yılları arasındaki 13 çalışmayı içeren metaanalizde EMR varlığında antenatal steroid tedavisi ile RDS sıklığının %40 azaldığı, neonatal ölümün azaldığı, maternal ve neonatal enfeksiyon riskinde artış olmadığı gösterilmiş, steroidin histolojik korioamnionit olsa bile RDS profilaksisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Liggins ve Howie (4) maternal ve neonatal enfeksiyon sıklığında antenatal steroid tedavisi ile artış bildirmemişler yine Morales (207) ve Gamsu'nun (208) prospektif randomize çalışmalarında betametazonla maternal enfeksiyon veya neonatal sepsiste artış saptanmamıştır. Crowley'nin meta analizinde de maternal enfeksiyon sıklığı steroid alan ve almayan grupta farklı bulunmamıştır (12). Çalışmamızda Liggins ve Howie (4), Morales (207) ve Gamsu'nun (208) çalışmalarına benzer şekilde antenatal steroid kullanımı ile maternal enfeksiyonda ve neonatal enfeksiyonda artış gözlenmedi. Bazı çalışmalarda antenatal steroid tedavisi ile neonatal sepsis riskinin artmış olması saptanmasına rağmen bizim verilerimizde neonatal sepsis insidansının anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bu azalmanın antenatal steroid tedavisi alan grupta RDS insidansındaki azalmayla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü RDS olan bebeklerde nazokomial enfeksiyon riskini artıran invaziv girişimler daha fazla yapılmaktadır.

Antenatal kortikosteroidlerin yararlı etkilerinden biri de sağkalım üzerinedir. Liggins ve Howie'nin çalışmasında ve benzer şekilde Crowley'nin meta analizinde antenatal steroid tedavisi ile neonatal mortalitenin %40 azaldığı bildirilmiştir (4,12). 18 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde antenatal steroid ile RDS, İVK, surfaktan kullanımının yanında neonatal ölümlerin de azaldığı bildirilmiştir (209). Andrews ve White (210) antenatal steroid ile surfaktanın neonatal mortaliteyi %75 oranında azalttığını, yine Doyle ve arkadaşları (211) da neonatal mortalitenin antenatal steroid uygulaması ile 800 gramın altındaki bebeklerde %90'dan %60'a düştüğünü bildirmişlerdir. Gebelik haftaları 24-34 arasındaki bebeklerde yapılan başka bir çalışmada da antenatal steroid tedavisi ile neonatal mortalitenin ancak %10 azaldığı gösterilmiştir (157). Bizim verilerimize göre neonatal ölüm oranın antenatal steroid tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin şekilde azalmış olduğu görüldü.

Antenatal glukokortikoidlerin olumlu etkilerinden birisi de yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun (PDA) kapanmasını sağlayıcı etkisidir (136). Glukokortikoidlerin duktus arteriozus kasının matürasyonunu artırarak etki ettiğine inanılmaktadır. Bir çalışmada antenatal steroid tedavisinin 2000 gramın altındaki bebeklerde PDA sıklığını %44'ten %6.5'e azalttığı, 500-1500 gram arası bebeklerde yapılan bir başka çalışmada da bu oranın %34'ten %18'e düştüğü gösterilmiştir (173). Bauer ve arkadaşları (200) antenatal steroid tedavisi ile PDA insidansının %12.5'ten %7.5'e düştüğünü göstermiş olmasına rağmen, Garite ve arkadaşları (178) ise steroidin PDA insidansını değiştirmedığını bildirmişlerdir. Azancot ve arkadaşlarının (212) çalışmasında da çoklu kür steroid tedavi ile duktal kontraksiyon bildirilmiştir. Çalışmamızın verilerine göre antenatal steroidin tek kür veya çoklu kür dozlarının PDA'nın kapanması üzerine etkisini gösteremedik.

Prenatal dönemde uygulanan glukokortikoidlerin fetal, dolayısıyla neonatal vücut ağırlığını etkilediğini bildiren çalışmalar vardır (213). Gebelik haftaları 24-34 arasında olan antenatal steroid tedavisi alan bebeklerde steroid uygulanmayan kontrol grubuna göre doğum ağırlıklarının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (214). Steroidlerin serum leptin düzeyini artırdığına, bunun da kilo

alımını azalttığına inanılmaktadır (215). Uzun dönem etkilerinde ise steroid uygulanmış bebekler 12 yaşlarına kadar takip edilmiş ve fiziksel gelişmeleri açısından herhangi bir olumsuz etkiye rastlanmamıştır (139). Verilerimizde steroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin doğum ağırlıklarında farklılık yoktu ve steroidin doğum ağırlığını azaltıcı bir etkisi olduğunu gözlemedik.

Glukokortikoidler normal beyin gelişimi için gereklidir. Gelişmekte olan beyin farklı bölgeleri için subselüler reorganizasyondan nöro-nöral ve nöro-glial ilişkilere kadar uzanan geniş bir yelpaze çerçevesinde etkinlik gösterirler (216). Gelişmekte olan beyinin limbik sistemi ve özellikle hipokampusu endojen ve ekzojen glukokortikoidlere gelişim sırasında hassastır (93). Bu bölge kognitif davranış, hafızasal koordinasyon, otonomik aktivasyon ve regülasyonun koordinasyonunda önemli rol oynar (93). Glukokortikoidlerin matür nöronlara hasar verdiğinin bilinmesinden sonra (217), yapılan hayvan çalışmaları glukokortikoidlerin normal hızdaki hücre büyümesi ve ölümünü gelişim sırasında bozduğunu düşündürmüştü (218), ancak glukokortikoidlerin hipokampusta nasıl hasarlanma yaptığının mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır (216). Hipoksi veya hipoglisemi sırasında salınan glutamatın nöronların hasarlanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir (217). Glukokortikoidlerin aynı zamanda glutamat seviyelerini artırarak hasar yapabileceği bildirilmiştir (216). Kortikosteroidlerin potansiyel yan etkileri ve fetusun en hızlı büyüme ve gelişme döneminde uygulandıkları göz önüne alındığında antenatal glukokortikoid uygulanan vakaların uzun süreli izlemleri de merak konusu olmuştur. Hayvan modellerinde antenatal tek kür betametazon uygulamasının myelinizasyonu azaltmadığı gösterilmiştir (148). Prenatal steroid uygulamasının 3-12 yıllık takiplerinde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresinde azalma (11,139), nörolojik muayenede bozulma saptanmamış (139); yine oftalmolojik incelemeleri ve zeka puanları açısından steroid alan ve almayan gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (139,219). Arad ve arkadaşları (220) 32 haftanın altında doğan, antenatal steroid tedavisi alan ve anormal ultrason bulgusu olan çocukları 6-8 yaşlarında incelediklerinde zeka seviyesinde verbal ve kognitif skoru içeren alanlarda 8.7 puanlık bir avantaj sağlandığını bildirmişler yine anormal kranial bulgusu olsun veya olmasın antenatal steroid tedavisi alan hastalarda nörolojik gelişimsel anormallik saptanmamıştır. Doyle ve arkadaşlarının (135) doğum

ağırlığı 1500 gramın altında 130 antenatal steroid alan bebekteki çalışmasında da zeka puanının 6 puan arttığı, bu hastalar 14 yaşında değerlendirildiklerinde akciğer fonksiyonlarında bozulma olmadan büyüme ve kognitif davranışta bozulma olmadığı bildirilmiştir. MacArthur ve arkadaşları (219) antenatal steroid tedavisi alan bebekleri, 6 yaşında incelediklerinde zeka ve adaptif davranışlar açısından fark saptanmamışlardır. Yapılan birçok çalışmada antenatal steroid tedavisi alan bebekler 10, 11 hatta 20 yaşlarında incelendiklerinde tek kür betametazonun pubertal, cinsel, reproduktif ve nöropsikiyatrik gelişmeye olumsuz etki etmediği ortaya konmuştur (11,139,140). Antenatal kortikosteroidlerin serebral palsi için risk faktörü olan beyaz cevher zedelenmesini azalttığı bazı çalışmalarla ortaya konmuş (162), Cooke'un (141) 1982-1993 yılları arasında yaptığı kranial ultrason bulgularına dayanan çalışmasında da serebral palsi insidansının antenatal steroid tedavisi ile azaltıldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın gerek prematüre polikliniğindeki gerekse nöroloji polikliniğindeki izlemlerine baktığımızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda antenatal steroid alan ve almayan gruplar arasında nörolojik anormal bulguların değişiklik göstermediğini, motor mental gelişmelerinin etkilenmediğini, nörolojik muayenelerinde farklılık saptanmadığını gözlemledik. Hastalarımızın ancak %13'ünün 1 yaş ve üstünde nörolojik takibinin yapıldığı göze alınarak bu retrospektif çalışmada antenatal steroidlerin nörolojik prognoz üzerine olan etkisini tartışmamızın uygun olmadığına karar verdik. Bu konuda ileride prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Prematür doğum tehlikesinin bulunduğu gebelerde RDS'nin sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla antenatal kortikosteroid tedavisinin uygulandığı ilk çalışmalarda ilaç etkisinin geçici olduğuna (yedi günden az) inanılması ve prematür doğum tehlikesinin devam ettiği veya ilk tedaviden sonra yeniden ortaya çıktığı durumlarda tekrarlayan tedavilere ihtiyaç duyulması, antenatal kortikosteroidlerin doğum gerçekleşene kadar haftada bir kullanılmasına ve böylece çok sayıda (çoklu kür) tedavinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

1972 yılında Liggins ve Howie'nin (4) antenatal steroidin etkinliğinin tedaviden sonraki 48 saat ile 7 gün içinde olduğunu, etkinliğin tedaviden sonraki 7 günde ortadan kalktığını bildirmesinden sonra, preterm doğum riski olan ve tedaviden

sonra 7 gün içinde doğurmayan kadınlara prematüre komplikasyonlarını ve RDS sıklığını azaltmak amacıyla bazı klinisyenler haftalık kürleri önermişlerdir (216). Avusturalya'da doğum hekimlerinin %85'i çoklu kür, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılında doğum hekimlerinin %96'sı çoklu kür antenatal steroid verdiklerini bildirmiş, 1999'da İngiltere'de doğum hekimlerinin %98'i çoklu kür antenatal kortikosteroid önermişlerdir (221).

Hayvan çalışmalarında antenatal kortikosteroid tedavisinin doz tekrarlarının akciğer volumunu artırdığı, akciğer kompliyansını düzelttiği (222), surfaktan komponentlerinin üretimini artırdığı gösterilmiştir (223). Walther ve arkadaşları (224) koyunda antenatal steroid tedavisi ile antioksidan enzimlerde artma ve serbest radikallerde azalma sağlandığını bildirmiştir. Engle ve arkadaşları (225) da tek kür ile kıyaslandığında çoklu kür steroid tedavisi ile fosfotidilkolinde daha fazla artış olduğunu göstermiştir. Çoklu kür antenatal steroid tedavisinin akciğer üzerindeki olumlu etkilerinin gösterilmiş olmasına rağmen bir çok çalışmada da tekrarlayan dozlarla doğum ağırlığı ve baş çevresinde azalma olduğu bildirilmiştir (146,222,225). Bazı hayvan çalışmalarında çoklu kür antenatal steroidin akciğer gelişimi ve organizasyonuna, serebral myelinizasyona, hipotalamo pitüiter adrenal aks ve retinal gelişime olumsuz etkileri gösterilmiş olsa da (145,148,221), insanlarda çoklu kür antenatal glukokortikoid uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğini randomize, prospektif ve kontrollü olarak araştıran çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır ve halen devam etmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, kliniğimizde izlemiş olduğumuz yenidoğan bebekler üzerinde sağladığı etkiler açısından tek kür ve çoklu kür steroid uygulamasını karşılaştırarak, çoklu kür steroid uygulaması ile ilgili literatür bilgisini gözden geçirerek bu tedavinin avantaj ve dezavantajlarını tartışmak istedik.

İnsanlarda yapılan retrospektif çalışmalarda tek kür antenatal steroid tedavisi çoklu kür steroid tedavisi ile kıyaslandığında çoklu kür tedavi ile de RDS insidansının azaldığı bildirilmiştir (221,226). Ellimian ve arkadaşları (227) çoklu kür steroid tedavisi ile büyümede etkilenme ve neonatal sepsiste artma olmadan RDS insidansının ve surfaktan ihtiyacının azaldığını göstermiştir. Pratt ve arkadaşlarının (153) çalışmasında da tek kür steroid tedavisi çoklu kür steroid

tedavi ile karşılaştırıldığında çoklu kür tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RDS, surfaktan kullanımı ve mekanik ventilasyon kullanımının azaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda tek kür steroid tedavisi çoklu kür tedavi ile karşılaştırıldığında, çoklu kür steroid tedavisi ile Ellimian'ın (227) çalışmasına benzer şekilde RDS insidansının ve surfaktan ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve Pratt'ın (153) bulgularına benzer şekilde anlamlı olarak mekanik ventilasyon kullanımının azaldığı ayrıca, doz sayısı arttıkça RDS'deki azalma ile korelasyon gösterdiği görüldü.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımında görülen büyüme geriliği göz önüne alınarak çoklu kür antenatal glukokortikoid uygulamasının fetal büyüme ve neonatal vücut ağırlığına etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde de farklı sonuçların varlığı dikkati çekmektedir. Tekrarlayan betametazon tedavisinden sonra yenidoğan bebeklerin doğum ağırlığında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (193,226). Guinn ve arkadaşlarının (149) çalışmasında çoklu kür tedavi ile doğum ağırlığı açısından farklılık saptanmadığı gibi, benzer bir başka çalışmada da tam tersine betametazon tedavisinin sıklığı arttıkça doğum ağırlığında artış gösterilmiştir (151). Bu çalışmaların sonuçları, çoklu kür antenatal steroid tedavisinin doğum ağırlığını önemli derecede etkilemediğini düşündürmektedir. Abbasi ve arkadaşları (226) ile French ve arkadaşları (193) çoklu kür steroid tedavisi ile doğum ağırlığının yanında baş çevresinin de küçüldüğünü göstermişlerdir. Buna karşın çoklu kür steroid uygulanan olgular 3 yıl takip edildiğinde kilo, boy ve baş çevresi açısından diğer çocuklar ile farklılık göstermemişlerdir (193). Bizim verilerimize göre ise tek kür ve çoklu kür antenatal steroid tedavisinin Guinn'in (149) de çalışmasında gösterdiği gibi doğum ağırlığına etki etmediği gösterildi.

Çoklu kür antenatal steroid uygulamalarının neonatal morbidite ve mortalite üzerine etkisi de merak edilen konulardan olmuş ve bu açıdan da tek kür tedavi ile çoklu kür tedavileri karşılaştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Aghajafari ve arkadaşları (228) daha önce yapılmış retrospektif ve gözlemsel insan çalışmalarını gözden geçirerek, tekrarlayan steroid dozlarının tek doz uygulamaya göre RDS ve PDA insidansını belirgin şekilde azalttığını göstermiş; BPD, İVK, NEK ve mortalite açısından fark saptanmadığını tesbit etmişlerdir. Doz tekrarları neonatal

sepsis ve korioamnionit oranlarını değiştirmemekte ancak endometrit riskini artırmaktadır (228). Tek kr ve çoklu kr betametazon uygulamaları neonatal ölüm, sepsis, İVK, NEK, ROP, BPD ve PDA gibi çeşitli neonatal morbidite ve mortalite parametreleri açısından karşılaştırıldığında genellikle anlamlı farklar olmadığı ve çoklu kr uygulamanın en az tek kr uygulama kadar iyi tolere edildiğini göstermektedir (149,151,152). Yakın zamanda 319 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte yapılan çalışmada çoklu kr steroid tedavisi ile surfaktan kullanımı, BPD, İVK, PVL, PDA, NEK, ROP ve sepsis açısından farklılık saptanmamış ancak çoklu krle doğum ağırlığı ve baş çevresinde anlamlı azalma olduğu gösterilerek çoklu kr antenatal steroid uygulamasının neonatal morbiditeye faydalı etki göstermeden çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin olmasına neden olduğu vurgulanmıştır (229). Jazayeri ve arkadaşlarının (230) alışmasında da tekrarlayan betametazon uygulaması ile kombine neonatal morbiditenin çok belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (% 29'a karşılık %50). Verilerimizden kliniğimizde uygulanmış olan çoklu kr antenatal steroid tedavisi tek kr tedavi ile karşılaştırıldığında Aghajafari'nin (228) verilerine benzer Şekilde İVK, PVL, BPD, PDA, ROP, neonatal sepsis ve neonatal ölüm açısından fark tesbit edilmediği; NEK insidansının istatistiksel olarak anlamlı Şekilde düşük olduğu görüldü. NEK insidansının azalmasında; glukokortikoid enjeksiyonu sonrasında intestinal hücre proliferasyonunun ve intestinal matürasyonun artırılmasının rolü olduğu ayrıca adrenelektomi sonrasında da intestinal mukozal atrofinin olduğu bilinmektedir (200).

Ateş, korioamnionit ve endometrit gibi maternal parametreleri değerlendiren çalışmalarda tek kr ile çoklu kr antenatal glukokortikoid uygulamaları arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Thorp ve arkadaşları (151) oklu kr uygulamanın ve betametazon kr sayısının antenatal maternal ateş veya korioamnionit sıklığı ile bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Vermillon ve arkadaşlarının (231) 374 EMR'li hastada yaptıkları çalışmada çoklu kr steroid ile endometrit, korioamnionit ve neonatal sepsiste artış olduğu bildirilmiştir. Abbasi ve arkadaşlarının (226) alışmasında da çoklu kr steroid tedavisi ile maternal enfeksiyonun ve neonatal sepsisin arttığı gösterilmiştir. Abbasi (226) ve Vermillon'un (231) alışmalarında olduğu gibi bulgularımızda çoklu kr antenatal steroid tedavisi ile maternal enfeksiyonların istatistiksel olarak anlamlı Şekilde

arttığını saptadık. Bu etki Caudle ve arkadaşlarının (232) belirttiği gibi betametazonun makrofaj fonksiyonlarını bozmasına ve Shea ve Morse'nin (233) belirttiği gibi de antenatal glukokortikoidin nötrofil kemotaksisini bozmasına bağlanabilir.

Çoklu kür steroidlerin uzun dönemde etkileri tartışmalıdır. Çoklu kür antenatal betametazon tedavisinin nöromotor gelişime olan etkisi değerlendirildiğinde; hayvan modellerinde akson myelinizasyonunda azalma ve gecikmeye, beyin, beyin sapı ve serebellum ağırlıklarında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (148). Kortikosteroidlerin beyin gelişimine etki eden mekanizmalarından en önemlisi büyüme faktörlerini inhibe etmesi ve apoptozisi kolaylaştırmasıdır (234). İnsanda beyin ağırlığı ölçülerek gerçekleştirilen tek kür veya çoklu kür antenatal kortikosteroid uygulamasının prematür doğmuş ve eksitus olmuş 110 bebekte nekropsi sonrası ölçülen beyin ağırlıklarına etki etmediği gösterilmiştir (235). Ancak yakın zamanda manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada çoklu kür antenatal betametazon uygulaması ile beyin hacminde farklılık saptanmadığı, ancak korteks kıvrılma indeksi ile beyin yüzey alanında azalmalar olduğu ve bu bulguların beyin matürasyonunda gecikmeyi düşündürdüğü bildirilmiştir (236). French ve arkadaşları (193) çoklu kür antenatal steroid tedavisi alan hastaları 3 ve 6 yaşlarında incelediklerinde serebral palsy insidansının azaldığını ancak agresif ve hiperkinetik davranış bozukluğunun arttığını saptamışlardır. Burada hayvan modellerinde gösterilmiş olan çoklu kür glukokortikoid uygulamasının myelinizasyonu geciktirmesinin rolü olabileceği sorumlu tutulmuştur (147). Gebelik haftaları 24-34 arasında olan 201 prematürede yapılan prospektif bir çalışmada 2 yaşındaki incelemede çoklu kür steroid tedavisi ile lökomalazi riskinin arttığı ve özellikle deksametazon alan grupta nörogelişimsel anormalliklerin artmış olduğu bildirilmiştir (164). Hasbargen ve arkadaşları (237) antenatal dönemde çoklu kür betametazon uygulanan 28 bebekte hem doğumda hem de 4 yaşında yapılan incelemelerde antropometrik ölçümler ve nöromotor gelişim açısından kontrol grubuna göre farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir. Kumar ve arkadaşlarının (238) 24-34 haftalarda doğan çok düşük doğum ağırlıklı 126 bebekte yaptığı çalışmada da tek kür ve çoklu kür steroid tedavisi sonrası 5 yıllık izlemlerinde nörogelişimsel açıdan iki grup arasında farklılık

bulunmamıştır. Çalışmamızda Hasbargen (237) ve Kumar'ın (238) bulgularına benzer şekilde antenatal çoklu kür steroid uygulaması ile nörolojik anormal bulgular açısından farklılık saptamadık. Kür sayısı arttıkça nörolojik anormallikler açısından da korelasyon gözlenmedi.

Tek kür antenatal kortikosteroidin 34. gebelik haftasının altında preterm doğum riski taşıyan gebeliklerdeki yararlı etkilerinden dolayı kullanımı açıktır. Ancak çoklu kür antenatal kortikosteroidin riskleri ve yararları göz önüne alındığında kullanımı tam açıklığa kavuşmamıştır. Çoklu kür antenatal steroid uygulamasının uzun dönemdeki psikomotor ve nörogelişimsel etkileri hakkında daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, fetal gelişimin devam ettiği süreçte sık ve tekrarlayan haftalık kortikosteroid uygulamalarının santral sinir sisteminin gelişimine potansiyel olumsuz etkilerinin olabileceği (239) göz önüne alınmalıdır. Çoklu kür antenatal kortikosteroid uygulamasının tek kür uygulamaya göre fetal akciğer matürasyonu ve neonatal morbidite parametreleri açısından fazla üstünlüğünün olmadığı dikkate alınmalı ve çoklu kür uygulamaya çok özel endikasyonlar dışında rutin olarak başvurulmamalıdır. Çoklu kür uygulamaların etkinliği konusunda kuşku olmasa da güvenilirliğine yönelik prospektif, kontrollü ve randomize çalışmaların gerçekleşmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Antenatal betametazon uygulamasının RDS'nin önlenmesinde oldukça etkili olduğu görüldü ($p<0.01$).
2. Antenatal betametazon tedavisi ile surfaktan ihtiyacının ($p<0.05$) ve mekanik ventilasyon kullanımının azaldığı saptandı ($p<0.001$).
3. Gebelik haftalarına bakıldığında steroidin 29. gebelik haftası altında RDS'yi önlemesi açısından etkinliğinin olmadığı, 29. gebelik haftası üzerinde etkili olduğu gösterildi ($p<0.05$).
4. Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerde respiratuar distress sendromunu önlemek için kortikosteroid tedavisinin uygulama zamanına bakıldığında; anneleri steroid tedavisi alıp tedaviden sonra 24 saat ile 7 gün içinde doğan bebekler ile tedavinin 7 gün sonrasında doğan bebekler arasında RDS gelişmesi açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).
5. Antenatal kortikosteroidlerin tek ve çoğul gebeliklerdeki RDS'yi önlemeye yönelik etkisine bakıldığında aralarında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
6. Antenatal betametazon tedavisi ile neonatal sepsis görülme sıklığının azaldığı belirlendi ($p<0.01$).
7. Antenatal betametazon uygulaması ile neonatal ölüm oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın azalma olduğu görüldü ($p>0.05$).
8. Tek kür ve çoklu kür betametazon uygulaması karşılaştırıldığında çoklu kür steroid tedavisi ile de RDS insidansının, surfaktan ihtiyacının ve mekanik ventilasyon kullanımının azaldığı görüldü ($p<0.05$). Ayrıca kür sayısı arttıkça RDS'nin azaldığı ve bunun kendi aralarında bir korelasyon gösterdiği saptandı ($r=-0.15$, $p<0.001$).
9. Tek kür ve çoklu kür betametazon uygulaması karşılaştırıldığında çoklu kür steroid tedavisi ile beşinci dakika APGAR'ın yedinin üzerinde olma oranının artış gösterdiği belirlendi ($p<0.01$).
10. Tek kür ve çoklu kür betametazon uygulaması karşılaştırıldığında çoklu kür steroid tedavisi ile NEK görülme sıklığının anlamlı şekilde azaldığı belirlendi ($p<0.01$).

11. Tek kr ve çoklu kr betametazon uygulaması karşılaştırıldığında çoklu kr steroid tedavisi ile anne enfeksiyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu belirlendi ($p<0.05$).



7. KAYNAKLAR

1. Creasy RK, Iams JD. Preterm Labor and Delivery. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal Fetal Medicine* (4th ed). W. B Saunders. 2000: 498-509.
2. Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141: 276-87.
3. 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.
4. 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.
5. NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA.* 1995; 273: 413-18.
6. Taeusch HW Jr. Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. *J Pediatr.* 1975; 87: 617-623.
7. Cosmi EV. Prenatal prevention of respiratory distress syndrome: new pharmacologic approaches. *Early Hum Dev.* 1992; 29: 283-86.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000065.
9. Albert J, Morrison JC. Glucocorticoids and fetal pulmonary maturity. In: *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology* (3rd ed). St Louis, Mosby. 1992: 90-102.
10. Cosmi EV, Anceschi MM. Prevention of fetal and neonatal lung immaturity. In: *Textbook of Perinatal Medicine* (1th ed). Carnforth. The parthenon publishing group ltd. 1998: 1382-1392.
11. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1990; 86: 58-64.
12. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 322-35.
13. Black RS, Flint S, Lees C, Campbell S. Preterm labour and delivery. *Eur J Pediatr.* 1996; 155: S2-7.

14. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2001; 30: 36-46.
15. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9: 429-35.
16. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed). St Louis: Mosby; 2002: 973-991.
17. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child. 1959; 97: 517-23.
18. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC Jr, Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol. 1974; 120: 142-55.
19. 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.
20. Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. Pediatrics. 1972; 50: 58-66.
21. Yiğit Ş. Akciğerlerin Gelişimi. Yurdakök M, Erdem G (ed). Neonatoloji (ikinci baskı). 2004: 435-438
22. Spooner BS, Wessells NK. Mammalian lung development: interactions in primordium formation and bronchial morphogenesis. J Exp Zool. 1970; 175: 445-54.
23. Perl AK, Whitsett JA. Molecular mechanisms controlling lung morphogenesis. Clin Genet. 1999; 56: 14-27.
24. Farrell PM, Hamosh M. The biochemistry of fetal lung development. Clin Perinatol. 1978; 5: 197-29.
25. Mason RJ, Voelker DR. Regulatory mechanisms of surfactant secretion. Biochim Biophys Acta. 1998; 1408: 226-40.
26. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R. Alveolar development in the human fetus and infant. Early Hum Dev. 1986; 13: 1-11.
27. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. Early Hum Dev. 1998; 53: 81-94.
28. Thurlbeck WM. Lung Growth and Development. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds). Pathology of the Lung. (2nd ed). New York : Theime, 1995: 37-87.

29. Beer DG, Butley MS, Cunha GR, Malkinson AM. Autoradiographic localization of specific [³H]dexamethasone binding in fetal lung. *Dev Biol.* 1984; 105: 351-64.
30. Smith BT. Lung maturation in the fetal rat: acceleration by injection of fibroblast-pneumonocyte factor. *Science.* 1979; 204: 1094-5.
31. 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.
32. Tekinalp G. Solumun sıkıntısı yapan diğer nedenler. Yurdakök M, Erdem G (ed). *Neonatoloji (ikinci baskı).* 2004: 467-78.
33. Benachi A, Chailley-Heu B, Delezoide AL, et al. Lung growth and maturation after tracheal occlusion in diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 921-7.
34. Wenstrom KD. Pulmonary hypoplasia and deformations related to premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992; 19: 397-408.
35. 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.
36. O'Brodivich H, Merritt TA. Bicarbonate concentration in rhesus monkey and guinea pig fetal lung liquid. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1613-4.
37. Schneeberger EE, Walters DV, Olver RE. Development of intercellular junctions in the pulmonary epithelium of the foetal lamb. *J Cell Sci.* 1978; 32: 307-24.
38. Alvaro RE, Rigatto H. Cardiorespiratory adjustments at birth. In: MacDonald MG, Seshia MK (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn (6th ed).* Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 284-303.
39. Venkatesh VC, Katzberg HD. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *Am J Physiol.* 1997; 273: L227-33.
40. Berger PJ, Kyriakides MA, Smolich JJ, Ramsden CA, Walker AM. Massive decline in lung liquid before vaginal delivery at term in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 223-7.
41. 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.
42. Van Golde LM, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev.* 1988; 68: 374-455.
43. Ikegami M, Jobe AH. Surfactant metabolism. *Semin Perinatol.* 1993; 17: 233-40.

44. Jobe AH. Fetal Lung Development. In: Creasy RK, Resnik R. (eds). *Maternal Fetal Medicine* (5th ed). W. B Saunders. 2004: 209-222.
45. Possmayer F. The role of surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 749-52.
46. Weaver TE. Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1408: 173-9.
47. Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, et al. Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. *J Pediatr.* 1994; 125: 356-61.
48. Vorbroker DK, Profitt SA, Nogee LM, Whitsett JA. Aberrant processing of surfactant protein C in hereditary SP-B deficiency. *Am J Physiol.* 1995; 268: L647-56.
49. Stahlman MT, Gray MP, Falconieri MW, Whitsett JA, Weaver TE. Lamellar body formation in normal and surfactant protein B-deficient fetal mice. *Lab Invest.* 2000; 80: 395-403.
50. Nogee LM. Genetics of the hydrophobic surfactant proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1408: 323-33.
51. Johansson J. Structure and properties of surfactant protein C. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1408: 161-72.
52. Glasser SW, Burhans MS, Korfhagen TR, et al. Altered stability of pulmonary surfactant in SP-C-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 6366-71.
53. Amin RS, Wert SE, Baughman RP, et al. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. *J Pediatr.* 2001; 139: 85-92.
54. Haagsman HP. Interactions of surfactant protein A with pathogens. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1408: 264-77.
55. Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev.* 1997; 77: 931-62.
56. Crouch EC. Structure, biologic properties, and expression of surfactant protein D (SP-D). *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1408: 278-89.
57. Pantelidis P, Veeraraghavan S, du Bois RM. Surfactant gene polymorphisms and interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2002; 3:14.
58. Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol.* 2001; 28: 655-69.
59. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2141-8.

60. Hallman 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.* 1977; 11: 714-20.
61. Dubin SB. The laboratory assessment of fetal lung maturity. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97: 836-49.
62. 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.
63. Steinfeld JD, Samuels P, Bulley MA, Cohen AW, Goodman DB, Senior MB. The utility of the TDx test in the assessment of fetal lung maturity. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 460-4.
64. Pryhuber GS, Hull WM, Fink I, McMahan MJ, Whitsett JA. Ontogeny of surfactant proteins A and B in human amniotic fluid as indices of fetal lung maturity. *Pediatr Res.* 1991; 30: 597-605.
65. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1969; 45: 515-23.
66. Whitsett JA, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: MacDonald MG, Seshia MK (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn* (6th ed). Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 553-577.
67. Jobe AH. Fetal Lung Development, Tests for Maturation, Induction of Maturation and Treatment. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal Fetal Medicine* (4th ed). W. B Saunders. 2000: 404-22.
68. Namavar Jahromi B, Ardekany MS, Poorarian S. Relationship between duration of preterm premature rupture of membranes and pulmonary maturation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 68: 119-22.
69. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996; 97: 210-5.
70. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, et al. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1656-61.
71. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 825-30.

72. 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. *Anat Rec.* 1992; 232: 133-40.
73. Creuwels LA, van Golde LM, Haagsman HP. The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung.* 1997;175: 1-39.
74. Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R, Williams MC. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62: 678-91.
75. Moya FR, Gross I. Combined hormonal therapy for the prevention of respiratory distress syndrome and its consequences. *Semin Perinatol.* 1993; 17: 267-74.
76. ACTOBAT. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet.* 1995; 345: 877-82.
77. Gross I. Regulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol.* 1990; 259: L337-44.
78. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. *Tıbbi Farmakoloji* (10. baskı). Hacettepe Taş. 2002:1221-51.
79. Erdoğan G. Adrenal Korteks. Selahattin Koloğlu (ed). *Endokrinoloji ve Temel Klinik.* Medical Network. 1996:533-73.
80. Kaplan MN. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR. (eds). *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed). 2000: 328-356.
81. Gravanis A, Margioris AN. Pharmacology of glucocorticoids: an overview. In: Margioris AN, Chrousos GP (eds). *Adrenal Disorders.* Humana Press. 2001: 59-70.
82. Vivian HTJ. Adrenal Cortex Physiology. In: *Clinical Endocrinology* (2nd ed). Wolfe, 1994: 2-12.
83. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev.* 1984; 5: 1-24.
84. Munck A, Naray-Fejes-Toth A. The ups and downs of glucocorticoid physiology. Permissive and suppressive effects revisited. *Mol Cell Endocrinol.* 1992; 90: C1-4.
85. Windle RJ, Wood SA, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: dynamic interaction with the response to acute stress. *Endocrinology.* 1998; 139: 443-50.
86. Goldfien A, Onat F (çeviren). Adrenokortikosteroidler ve Adrenokortikal Antagonistler. Katzung BG (ed), Özüner Z (çeviri ed). *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. baskı). Barış Kitabevi. 1995: 784-804.

87. Rashid S, Lewis GF. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clin Biochem.* 2005; 38: 401-9.
88. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 76-91.
89. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev.* 1996; 17: 245-61.
90. Adrenal Cortical Steroids. In: *Drug Facts and Comparisons (5th ed)*. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc. 1997:122-128.
91. Croniger C, Leahy P, Reshef L, Hanson RW. C/EBP and the control of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription in the liver. *J Biol Chem.* 1998; 273: 31629-32.
92. Coyne DW, Nickols M, Bertrand W, Morrison AR. Regulation of mesangial cell cyclooxygenase synthesis by cytokines and glucocorticoids. *Am J Physiol.* 1992; 263: F97-102.
93. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19: 269-301.
94. Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids.* 1995; 60: 76-80.
95. Canalis E. Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame? *Endocrinology.* 1998; 139: 3041-2.
96. Giannopoulos G. Variations in the levels of cytoplasmic glucocorticoid receptors in lungs of various species at different developmental stages. *Endocrinology.* 1974; 94: 450-8.
97. Condon J, Gosden C, Gardener D, et al. Expression of type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and corticosteroid hormone receptors in early human fetal life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4490-7.
98. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature.* 1986; 318: 635-41.
99. Oakley RH, Webster JC, Sar M, Parker CR Jr, Cidlowski JA. Expression and subcellular distribution of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor. *Endocrinology.* 1997; 138: 5028-38.

100. Labbe A, Grizard G, Dechelotte P, Raynaud EJ. Glucocorticoid receptor concentrations in human lung at different growth stages. *Pediatr Pulmonol.* 1990; 9: 140-5.
101. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 771-82.
102. Lyons CA, Garite TJ. Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clin Obstet Gynecol.* 2002; 45: 35-41.
103. Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol.* 2003; 46: 161-73.
104. Mercer BM. Assessment and Induction of Fetal Pulmonary Maturity. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal Fetal Medicine* (5th ed). W. B Saunders. 2004: 451-63.
105. 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.
106. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 1239-47.
107. Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability--neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1597-601.
108. 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.
109. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83: F154-7.
110. 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.
111. 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.

112. McNamara MF, Bottoms SF. The incidence of respiratory distress syndrome does not increase when preterm delivery occurs greater than 7 days after steroid administration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998; 38: 8-10.
113. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 491-3.
114. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 254-62.
115. Ikegami M, Berry D, elKady T, Pettenazzo A, Seidner S, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest.* 1987; 79: 1371-8.
116. 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.
117. Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 77: F147-50.
118. Muglia LJ, Bae DS, Brown TT, et al. Proliferation and differentiation defects during lung development in corticotropin-releasing hormone-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20: 181-8.
119. Tangada SD, Peterson RD, Funkhouser JD. Regulation of expression of aminopeptidase N in fetal rat lung by dexamethasone and epidermal growth factor. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1268: 191-9.
120. 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.
121. Gao Y, Zhou H, Tolsa JF, Shen H, Raj JU. Antenatal betamethasone therapy augments isoproterenol and prostaglandin E₂-mediated relaxation of preterm ovine pulmonary veins. *Pediatr Res.* 1997 ; 42: 545-9.
122. 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.
123. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocr Rev.* 1989; 10: 165-81.

124. Frank L, Lewis PL, Sosenko IR. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics*. 1985; 75: 569-74.
125. Frank L. Prenatal dexamethasone treatment improves survival of newborn rats during prolonged high O₂ exposure. *Pediatr Res*. 1992; 32: 215-21.
126. Celsi G, Wang ZM, Akusjarvi G, Aperia A. Sensitive periods for glucocorticoids' regulation of Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase mRNA in the developing lung and kidney. *Pediatr Res*. 1993; 33: 5-9.
127. Robertson B. Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS. *Ann Med*. 1993; 25: 285-8.
128. Post M, Smith BT. Effect of fibroblast-pneumonocyte factor on the synthesis of surfactant phospholipids in type II cells from fetal rat lung. *Biochim Biophys Acta*. 1984; 793: 297-9.
129. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, et al. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29: 1028-36.
130. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994; 83: 869-72.
131. Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Scheinin M, Kero P. Antenatal and early postnatal dexamethasone treatment decreases cortisol secretion in preterm infants. *Horm Res*. 2000; 53: 170-6.
132. Terrone DA, Smith LG Jr, Wolf EJ, Uzabay LA, Sun S, Miller RC. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: 819-23.
133. 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.
134. LeFlore JL, Engle WD, Rosenfeld CR. Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early Hum Dev*. 2000; 59: 37-50.
135. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics*. 2000; 106: E2.

136. Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. A randomized double-blind study. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 187-92.
137. 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.
138. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol*. 2001; 6: 293-307.
139. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics*. 1990; 86: 65-70.
140. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics*. 2000; 105: E77.
141. Cooke RW. Trends in incidence of cranial ultrasound lesions and cerebral palsy in very low birthweight infants 1982-93. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: F115-7.
142. Kavelaars A, van der Pompe G, Bakker JM, et al. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood. *Pediatr Res*. 1999; 45: 306-12.
143. 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.
144. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Collins J, Tolaymat L, Maher J. Timing of antenatal corticosteroids and neonatal pulmonary mechanics. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 895-9.
145. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 843-9.
146. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 880-5.

147. 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.
148. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol*. 1999; 94: 213-8.
149. 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.
150. 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.
151. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 1276-7.
152. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med*. 2000; 9: 131-5.
153. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs. single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects. *J Reprod Med*. 1999; 44: 257-64.
154. Bancalari E, Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am*. 1986 ; 33: 1-23.
155. Frankenburg WK, Dodds JB: Denver II Screening Manual. Denver Developmental Materials, Inc. Denver, 1990.
156. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11: 177-201.
157. Chien LY, Ohlsson A, Seshia MM, et al. Variations in antenatal corticosteroid therapy: a persistent problem despite 30 years of evidence. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 401-8.
158. Mugford M, Piercy J, Chalmers I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 757-64.

159. The Vermont-Oxford Trials Network. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics*. 1993; 91: 540-5.
160. Brazilian Neonatal Research Network. Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80: 277-84.
161. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 grams: the effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 170-4.
162. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1190-6.
163. Ozdemir H, Guvenal T, Cetin M, Kaya T, Cetin A. A placebo-controlled comparison of effects of repetitive doses of betamethasone and dexamethasone on lung maturation and lung, liver, and body weights of mouse pups. *Pediatr Res*. 2003; 53: 98-103.
164. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 217-24.
165. Reist M, Marshall KA, Jenner P, Halliwell B. Toxic effects of sulphite in combination with peroxynitrite on neuronal cells. *J Neurochem*. 1998; 71: 2431-8.
166. Haynes LE, Griffiths MR, Hyde RE, Barber DJ, Mitchell IJ. Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sublethal damage to specific subregions of the striatum and hippocampus: implications for mood disorders. *Neuroscience*. 2001; 104: 57-69.
167. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Stewart M, Durand M. Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 31: 425-30.
168. Lin CH, Tsai ML, Chou SJ, Yeh TF. Effect of antenatal dexamethasone on the expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of postnatal pups. *Semin Perinatol*. 2001; 25: 94-9.
169. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*. 1997; 18: 378-403.

170. Pinkerton KE, Kendall JZ, Randall GC, Chechowicz MA, Hyde DM, Plopper CG. Hypophysectomy and porcine fetal lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1989; 1: 319-28.
171. Vilos GA, Challis JR, Lye SJ, Possmayer F, Harding PG. Discordant accelerated pulmonary maturation after adrenocorticotrophic hormone-induced labor in twin sheep fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 1321-6.
172. Sosenko IR, Lewis PL, Frank L. Metyrapone delays surfactant and antioxidant enzyme maturation in developing rat lung. *Pediatr Res.* 1986; 20: 672-5.
173. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol.* 1994; 21: 523-42.
174. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97: 11-25.
175. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics.* 1994; 93: 730-6.
176. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1409-13.
177. Ballard RA, Ballard PL. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by pharmacological methods. In: Robinson B, VanGolde LMG (eds). *Pulmonary surfactant: From Molecular Biology to Clinical Practice.* New York Elsevier Science Publishers. 1992;: 539-60.
178. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 646-51.
179. Madarek EO, Najati N. The effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery. *J Perinat Med.* 2003; 31: 441-3.
180. Ballard PL, Ballard RA. Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate. *J Clin Invest.* 1974; 53: 477-86.
181. Shelley SA, Kovacevic M, Paciga JE, Balis JU. Sequential changes of surfactant phosphatidylcholine in hyaline-membrane disease of the newborn. *N Engl J Med.* 1979; 300: 112-6.

182. Beck JC, Mitzner W, Johnson JW, et al. Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res.* 1981; 15: 235-40.
183. Al-Yatama MK, Al Essa M, Omu AE, Al-Shamali I, Egbase P, Rashwan N. Effect of repeated doses of dexamethasone on the incidence and severity of respiratory distress syndrome in multifetal gestation between 24 and 34 weeks. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 52: 26-33.
184. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *The British Association of Perinatal Medicine. Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 607-13.
185. Turrentine MA, Wilson PD, Wilkins IA. A retrospective analysis of the effect of antenatal steroid administration on the incidence of respiratory distress syndrome in preterm twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 1996; 13: 351-4.
186. Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M, Baltaro F, Iasci A. Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. *Early Hum Dev.* 1995; 42: 37-47.
187. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78: 388-92.
188. Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birthweight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F36-40.
189. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2234-40.
190. Sarıcı SÜ, Ünal Ş, Yurdakök M. Antenatal kortikosteroid uygulamalarının fetal ve neonatal etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2002; 45: 275-83.
191. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr.* 2001; 138: 198-204.
192. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr.* 1996; 128: 464-9.
193. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 114-21.

194. Foix-L'helias L, Baud O, Lenclen R, Kaminski M, Lacaze-Masmonteil T. Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F46-8.
195. Jobe AH. Glucocorticoids, inflammation and the perinatal lung. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 331-42.
196. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Van Marter L. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics.* 1993; 91: 1083-8.
197. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol.* 2000; 528: 619-32.
198. Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB, Pettigrew KD, Patlak CS. Antenatal steroids decrease blood-brain barrier permeability in the ovine fetus. *Am J Physiol.* 1999; 276: R283-9.
199. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 26-32.
200. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics.* 1984; 73: 682-8.
201. Halac E, Halac J, Begue EF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr.* 1990; 117: 132-8.
202. Denison FC, Elliott CL, Wallace EM. Dexamethasone-induced leucocytosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 851-3.
203. Cunningham DS, Evans EE. The effects of betamethasone on maternal cellular resistance to infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 610-5.
204. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 925-9.
205. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM. Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management. *Obstet Gynecol.* 1985; 66: 55-8.
206. 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: 131-9.

207. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 591-5.
208. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 ; 96: 401-10.
209. Halliday HL. Use of steroids in the perinatal period. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5 Suppl A: S321-7.
210. Andrews EB, White AD. Antenatal steroids and neonatal outcomes in infants receiving surfactants in the exosurf treatment IND. *Pediatr Res.* 1992; 31: 241A.
211. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, Rickards AL, Lissenden JV, Ryan MM. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1986; 108: 287-92.
212. Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, De Crepy A, Madelenat P. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 874-6.
213. Gibson AT. Perinatal corticosteroids and the developing lung. *Paediatr Respir Rev.* 2002; 3: 70-6.
214. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 485-90.
215. Shekhawat PS, Garland JS, Alex C, Sasidharan P, Mick G, McCormick KL. Cord blood and postnatal serum leptin and its relationship to steroid use and growth in sick preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1571-6.
216. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: mechanisms of action. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 309-17.
217. Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress.* 1996; 1: 1-19.
218. Gould E, Woolley CS, Cameron HA, Daniels DC, McEwen BS. Adrenal steroids regulate postnatal development of the rat dentate gyrus: II. Effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on cell birth. *J Comp Neurol.* 1991; 313: 486-93.

219. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics*. 1982; 70: 99-105.
220. Arad I, Durkin MS, Hinton VJ, et al. Long-term cognitive benefits of antenatal corticosteroids for prematurely born children with cranial ultrasound abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 818-25.
221. Murphy K, Aghajafari F, Hannah M. Antenatal corticosteroids for preterm birth. *Semin Perinatol*. 2001; 25: 341-7.
222. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 178-84.
223. Ballard PL, Ning Y, Polk D, Ikegami M, Jobe AH. Glucocorticoid regulation of surfactant components in immature lambs. *Am J Physiol*. 1997; 273: L1048-57.
224. Walther FJ, Jobe AH, Ikegami M. Repetitive prenatal glucocorticoid therapy reduces oxidative stress in the lungs of preterm lambs. *J Appl Physiol*. 1998; 85: 273-8.
225. Engle MJ, Kemnitz JW, Rao TJ, Perelman RH, Farrell PM. Effects of maternal dexamethasone therapy on fetal lung development in the rhesus monkey. *Am J Perinatol*. 1996; 13: 399-407.
226. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 1243-9.
227. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol*. 2000; 95: 34-6.
228. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 1073-80.
229. Kumar P, Seshadri R. Neonatal morbidity and growth in very low birth-weight infants after multiple courses of antenatal steroids. *J Perinatol*. 2005; 25: 698-702.
230. Jazayeri A, Gavrilu D, Sincich T. Repeated antenatal corticosteroid treatments. Do they reduce neonatal morbidity? *J Reprod Med*. 2001; 46: 788-90.
231. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 320-7.

232. Caudle MR, Harbert GM Jr, Singhas CA. Effect of betamethasone on fetal macrophage function: depression of adherence of immunoglobulin-coated red blood cells. *Am J Reprod Immunol.* 1981; 1: 182-4.
233. Shea C, Morse ED. Inhibition of human neutrophil chemotaxis by corticosteroids. *Ann Clin Lab Sci.* 1978; 8: 30-3.
234. Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem.* 1995; 64: 2526-33.
235. Murphy DJ. Effect of antenatal corticosteroids on postmortem brain weight of preterm babies. *Early Hum Dev.* 2001; 63: 113-22.
236. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Dore CJ, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res.* 2001; 50: 581-5.
237. Hasbargen U, Reber D. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 552-5.
238. Kumar P, Seshadri R. Kumar P, Seshadri R, Grobman WA. Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants after multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11: 483-7.
239. Kay HH, Bird IM. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig.* 2000; 7: 269-78.