



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

ANTENATAL STEROİD UYGULAMASININ  
ENDOJEN 17-HİDROKSİPROGESTERON, KORTİZOL VE  
ADRENAL GLAND BOYUTLARINA ETKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN

KAYSERİ-2007



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

***ANTENATAL STEROİD UYGULAMASININ***  
ENDOJEN 17-HİDROKSİPROGESTERON, KORTİZOL VE  
ADRENAL GLAND BOYUTLARINA ETKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN

Danışman  
Prof.Dr.M.Adnan ÖZTÜRK

KAYSERİ-2007

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR .....	i
TABLO LİSTESİ .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1PRETERM DOĞUM .....	3
2.2PRETERM DOĞUM OLASILIĞINDA KORTİKOSTEROİD UYGULAMASI .....	8
2.3 HİPOTALAMOHİPOFİZER ADRENAL AKS .....	18
2.4 ADRENAL GLAND .....	23
GEREÇ ( HASTALAR) VE YÖNTEM .....	25
BULGULAR .....	28
TARTIŞMA .....	37
SONUÇLAR .....	46
KAYNAKLAR.....	49
EKLER .....	59
TEZ ONAY SAYFASI .....	68

## **KISALTMALAR**

<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropik hormon
<b>BPD</b>	:Bronko pulmoner displazi
<b>CRH</b>	:Kortikotropin salgılatıcı hormon
<b>HHA</b>	:Hipotalamo-hipofizer-adrenal
<b>İVH</b>	:İntraventriküler hemoraji
<b>K</b>	:Potasyum
<b>MSH</b>	:Melanosit stimüle edici hormon
<b>NEK</b>	:Nekrotizan enterokolit
<b>NO</b>	:Nitrik oksit
<b>Na</b>	:Sodyum
<b>PVL</b>	:Periventriküler lökomalazi
<b>PDA</b>	:Patent duktus arteriozus
<b>POMC</b>	:Proopiomelanokortin
<b>RDS</b>	:Respiratuar distres sendromu
<b>SP-A</b>	:Sürfaktan protein A
<b>SP-B</b>	:Sürfaktan protein B

## TABLULAR

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1:</b> Erken doğum eylemi nedenleri	5
<b>Tablo 2.2:</b> Erken doğum eyleminde tedavi seçenekleri	6
<b>Tablo 2.3:</b> Erken doğum eyleminin önlem için öneriler	6
<b>Tablo 2.4:</b> Tokolitik ajanlar	6
<b>Tablo 2.5:</b> National Institutes of Health Consensus Development Konferansı Kararları	9
<b>Tablo 2.6:</b> Glukokortikoidlerin diğer dokulardaki etkileri	12
<b>Tablo 2.7:</b> Tekrarlayan steroid uygulamasında potansiyel riskler	15
<b>Tablo 4.1:</b> Grupların cinsiyet, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre dağılımı	28
<b>Tablo 4.2:</b> Grupların median-minimum ve maksimum 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyleri	29
<b>Tablo 4.3:</b> Steroid alan ve almayan grupta gestasyonel yaş gruplarına göre ortalama 17-hidroksiprogesteron düzeyleri	30
<b>Tablo 4.4:</b> Steroid alan ve almayan grupların gestasyonel yaş gruplarına göre ortalama kortizol düzeyleri	30
<b>Tablo 4.5:</b> Steroid alan ve almayan grupta 32. gestasyonel yaşın altında ve üstünde ortalama 17-hidroksiprogesteron düzeyleri	31
<b>Tablo 4.6:</b> Steroidin uygulanma zamanına göre 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyleri	31
<b>Tablo 4.7:</b> Çalışmaya alınan 35 olgunun birinci ve beşinci gün median 17-hidroksi-progesteron ve kortizol düzeyleri	32
<b>Tablo 4.8:</b> Sağ adrenal gland ve sol adrenal gland boyutları ortalama değerleri	32

<b>Tablo 4.9:</b>	Steroid alan ve almayan grupta adrenal gland boyutları ortalama değerleri	33
<b>Tablo 4.10:</b>	Gestasyonel yaş gruplarına göre adrenal gland boyutları	33
<b>Tablo 4.11:</b>	Doğum ağırlığı gruplarına göre adrenal gland boyutları	34
<b>Tablo 4.12:</b>	Adrenal gland boyutlarının gestasyonel yaş, antropometrik ölümler, kortizol ve 17 hidroksi progesteron değeri ile ilişkisi	35
<b>Tablo 4.13:</b>	Birinci gün adrenal gland boyutları ve beşinci gün adrenal gland boyutları arasındaki ilişki	35
<b>Tablo 4.14:</b>	Antenatal steroid alan (grup 1) ve almayan (grup 2 ) gruplarda birinci ve beşinci gün adrenal gland boyutları	36
<b>Ek Tablo 1:</b>	Antenatal steroid almayan bebeklerin antropometrik ölümleri, 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyleri	59
<b>Ek Tablo 2:</b>	Antenatal steroid alan bebeklerin antropometrik ölümleri, 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyleri	61
<b>Ek Tablo 3:</b>	Bebeklerin antropometrik ölümleri, 17-hidroksi progesteron, kortizol düzeyleri ve adrenal gland boyutları	63
<b>Ek Tablo 4:</b>	Bebeklerin birinci ve beşinci gün 17-hidroksi progesteron, kortizol düzeyleri ve adrenal gland boyutları	66

## ŐEKİLLER

<b>Şekil 2.1:</b>	Sagittal sonogramda adrenal glandın “V” konfigürasyonu	24
<b>Şekil 2.2:</b>	Adrenal glandın “Y” konfigürasyonu	24

# ANTENATAL STEROİD UYGULAMASININ ENDOJEN 17-HİDROKSİPROGESTERON, KORTİZOL VE ADRENAL GLAND BOYUTLARINA ETKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada gestasyonel yaşları 27-36 hafta arasında değişen premature bebeklerde antenatal steroid kullanımının adrenal gland boyutları ve adrenal hormonlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** 145 preterm yenidoğandan oluşan çalışma grubu annesi 24 saat arayla 12 mg betametazon alan (grup 1) ve annesi antenatal dönemde herhangi bir steroid ajan almamış olanlar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun klinik özellikleri ve antropometrik ölçümleri benzerdi. Konjenital malformasyonu, konjenital adrenal hiperplazi şüphesi, intrauterin büyüme geriliği ve intrauterin enfeksiyonu olan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan olguların yaşamın ilk altı saatinde serum 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyleri ölçüldü. Yaşamın ilk gününde adrenal gland boy ve genişlikleri belirlendi. Hormon testleri ve ultrasonografik değerlendirme yaşamın beşinci gününde tekrarlandı.

**Bulgular:** İki grup karşılaştırıldığında antenatal steroid alan grupta doğumda 17-hidroksi progesteron düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Doğumda kortizol düzeyi steroid alan grupta düşük olmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). İki grup arasında adrenal gland uzunluk ve genişliği yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma göstermiştir ki preterm yenidoğanlarda antenatal steroid kullanımı 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Fakat adrenal gland boyutlarına etkisi yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** 17-hidroksiprogesteron, kortizol, adrenal gland boyutları, prematüre

# **EFFECT OF ANTENATAL BETAMETHASONE USE ON ADRENAL GLAND SIZE AND ENDOGEN CORTISOL AND 17-HYDROXYPROGESTERONE IN PRETERM INFANTS**

## **ABSTRACT**

**Aim:** In the present study, our aim was to assess whether the effect of antenatal bethametasone use on adrenal gland size and adrenal hormones in preterm neonates who had gestational ages of 27-36 weeks.

**Patients and methods:** One hundred-fourty-five neonates divided into two groups as bethametasone group, whose mothers received bethametasone 12 mg two times 24 hour apart, and no bethametasone group (group 1), whose mothers did not received any steroid agent during antenatal period (group 2). There were no significant differences between the groups in clinical characteristics and anthropometric variables. Preterm infants with congenital malformations, congenital adrenal hyperplasia, intrauterin growth retardation and intrauterin infection were excluded. Serum 17-hydroxyprogesteron levels, and cortisol levels were measured at first six hours of life. In addition adrenal glands lengths and widths were determined at first day of life. Hormones tests and ultrasonographic evaluation were repeated fifth days of life.

**Results:** Comparing the groups, we found statistically significant reduction in 17-hydroxyprogesterone levels at birth in corticosteroid-exposed neonates ( $p < 0.05$ ). Cortisol levels of the bethametasone group were lower than those of the no bethametasone group but there was no significant difference ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference between the study groups with regards to adrenal glands lengths and widths ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study demonstrates that antenatal bethametasone use in preterm neonates reduces endogen 17-hydroxyprogesterone and cortisol levels, however it has no effect on adrenal gland size.

**Keywords:** 17-hydroxyprogesterone, cortisol, adrenal gland size, premature infant



## GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal akciğer matürasyonunu uyarmak amacıyla 1970'li yıllarda başlayan antenatal glukokortikoid kullanımı günümüzde rutin bir yaklaşımdır. Süregelen çalışmalarda antenatal glukokortikoidlerin; respiratuar distres sendromu (RDS), erken neonatal ölüm ve intraventriküler hemoraji (IVH) sıklığını azalttığı gösterilmiştir (1-3). Deksametazon ve betametazon iyi plasental geçişi nedeniyle antenatal dönemde uygulanabilen glukokortikoidlerdir (4). Ancak yapılan son çalışmalar betametazonun neonatal mortalite, RDS, IVH ve periventriküler lökomalaziye (PVL) azaltıcı etkisinin, deksametazondan daha belirgin olduğunu göstermiştir (5). Betametazonun bu üstünlüğü, yarılanma ömrünün deksametazondan uzun olması ve glukokortikoid reseptörlerine afinitesinin deksametazondan fazla olması ile açıklanmaktadır (6,7). Tüm bu bulgularla antenatal betametazon uygulaması, deksametazondan daha uygun bir seçenek olarak rapor edilmiştir (8,9).

Literatürde antenatal glukokortikoidlerin, fetal ve neonatal endokrin sisteme etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır (10-15). Farklı çalışmalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın antenatal glukokortikoidlerden etkilendiği gösterilmiştir. Ayrıca yaşamın 72-96. saatleri arasında mikrofiltre kağıtlarla yapılan konjenital adrenal hiperplazi taramasında antenatal steroide maruz kalan bebeklerde; 17-hidroksiprogesteron düzeylerinin azaldığı, yalancı negatifliklerin olabileceği dikkati çekmiştir(16,17). Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler fetal gelişim sırasında dinamik endokrin organlardır. HHA aksın normal gelişimi hem intrauterin dönemde hem de postnatal dönemde büyük önem taşımaktadır. Özellikle adrenal bez, prenatal ve neonatal dönem boyunca büyüklük, morfoloji ve fonksiyonları açısından belirgin değişim gösterir(18, 19).

Adrenal gland uzunluğu yenidoğanda 0.9-3.6 cm, kalınlığı da 0.2-0.5 cm arasında değişmektedir. Yenidoğanda adrenal gland hiperekoik medulla ve hipoekoik korteks şeklinde, sıklıkla “Y” ya da “V” konfigurasyonunda gözlenmektedir (20). Özellikle pretermlerde büyük olan adrenal glandın postnatal yaş arttıka küçüldüğü gözlenmiştir (21). Literatürde adrenal gland boyutu ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (20-23). Antenatal betametazon uygulamasının plazma steroid düzeylerini ve adrenal gland boyutunu nasıl etkilediği konusunda birlikte yapılmış çalışmaya rastlamadık. Tüm bu bilgiler ışığında, antenatal betametazon uygulanan yenidoğanlarda endojen kortizol, 17 hidroksi progesteron düzeyleri ve adrenal gland boyutlarını araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### **2. 1. Preterm Doğum**

Son yarım yüzyılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğunbakım ünitelerinin bakım kalitelerini artırmış ve yaşanabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok prematür bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Buna karşın, tüm gebeliklerin %7-11'i olarak bildirilen prematür doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Hatta yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve prematür bebeklerin doğumu daha da artmıştır. Neonatal ölümlerin yaklaşık %60'ı ve serebral palsili vakaların yarısının nedeni erken doğumdur (24-26).

Erken doğum, enfeksiyon, fetal hipoksi, endokrin, parakrin ve plasental değişiklikler gibi predispozan faktörler sonucu meydana gelen bir sendromdur (27). Erken doğum yapan olgularının yaklaşık %50'sinde belirli bir neden bulunamamaktadır. Etiyolojik risk faktörleri obstetrik nedenler, sosyodemografik özellikler ve medikal hastalıklar olarak sayılabilir. Erken doğum eyleminin sıklığını artıran medikal hastalıklar anemi, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, karaciğer hastalığı ve astımdır (28). Obstetrik nedenler arasında, erken membran rüptürü, plasenta dekolmanı, plasenta previa ve uterin anomali sayılabilir. Sosyodemografik risk faktörleri ise, düşük sosyoekonomik düzey, yaş, parite, abortus ve erken doğum öyküsüdür (26-28). Son yıllarda doğum eyleminin başlamasında fetusun rolü olduğu kabul edilmiştir. Basit bir yaklaşımla fetus kendisi için uygun olmayan intrauterin ortamı tanımakta ve doğum eylemini başlatarak “dışarı çıkmayı” hedeflemektedir. Tablo 2.1'de erken doğumun nedenleri görülmektedir.

Erken doğum sonucu doğan yenidoğanlarda RDS, IVH, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis, patent duktus arteriosus (PDA) ve retinopati gibi pek çok komplikasyon görülebilir. Bu komplikasyonlardan RDS immatür yenidoğanların en sık akut problemidir ve yalnızca IVH ile birlikte neonatal ölümlerin önemli bir kısmına yol açar (25,26). Erken doğum eylemi nedeniyle oluşan komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi oldukça önemli tıbbi masraflara neden olmaktadır. Bu bebeklerin bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı erken doğum hızının düşürülmeye çalışılması doğum hekimliğinin en önemli amaçlarından biridir. (28).

İleri derecede prematürüde doğum geciktirilmesi ile kazanılan her gün yaşam şansını %3 artırmaktadır. Erken doğum eyleminde tedavinin amacı; mümkünse doğumu terme kadar ertelemektir. Bu mümkün olmasa bile; tokolitik ajan verilerek tersiyer merkeze sevk için zaman kazanmak, akciğer maturasyonu için verilecek olan kortikosteroidlerin etkilerini göstermelerine olanak sağlamak hedeflenir (25, 29). Erken doğum eyleminde tedavi seçenekleri ve erken doğum eylemini önlemek için öneriler Tablo 2.2 ve 2.3'te görülmektedir.

Yirmi dakika içinde dörtten fazla en az 30 sn. süren düzenli uterin kontraksiyonların olması veya 60 dakika içinde sekiz kontraksiyona eşlik eden, erken membran rüptürü, ilerleyici servikal değişiklik-%80'den fazla servikal silinme ya da 1 cm'den fazla servikal dilatasyondan birinin olması durumu- tokoliz tedavisi endikasyonudur. Tablo 2.4'te tokoliz tedavisinde kullanılan ajanlar görülmektedir (29). Betamimetikler , beta 2 reseptörleri stimüle ederek myometriumu gevşetir. Betamimetiklerin gebeliği 24 saat -7 gün arası uzattıkları ispatlanmıştır. Çok fazla maternal yan etkileri vardır. Diabet, hipertansiyon, hipertiroidi veya kalp hastalığı olmamak şartıyla olgularda ilk seçenek olarak seçilebilir (30).

Tablo 2. 1. Erken Doğum Eylemi Nedenleri

---

**Maternal faktörler**

- Yaş (<18, >40yaş)
- İrk (Beyaz olmayanlarda daha sık)
- Çoğul gebelik
- Polihidramnios
- Plasenta previa
- Myoma uteri
- Travma
- Enfeksiyonlar
  - Bakteriyel vajinozis
  - Trikomoniazis
  - Klamidya ve gonokoklar
  - Sifiliz
  - Koryoamnionit
  - Asemptomatik bakteriüri
  - Uriner sistem enfeksiyonları
  - Piyelonefrit
  - Apandisit
  - Pnömoni
  - Kandida, üreoplazma ürealitikum, mikoplazma hominis.

- Stresli yaşam (ev içi şiddet, yakınını kaybetme vs.)
- Kötü beslenme
- Gebelik öncesi düşük kilo
- Gebelikte kilo alımının düşük olması
- Erken doğum eylemi anamnezi
- Servikal yetmezlik
- Plasenta dekolmanı
- Uteroplantal yetmezlik
  - Hipertansiyon
  - İnsülin bağımlı diabet
  - İlaç kullanımı
  - Alkol
  - Sigara

**Fetal faktörler**

- Konjenital anomaliler
  - İntrauterin fetal ölüm
  - Polihidramniyoz
  - Çoğul gebelik
  - Kan grubu uyumsuzluğu
  - Erken membran rüptürü
-

Tablo 2.2: Erken doğum eyleminde tedavi seçenekleri

---

Yatak istirahati  
Sedasyon  
Hidrasyon  
Tokolitik tedavi  
Antibiyotik tedavisi  
Kombine tedaviler

---

Tablo 2.3: Erken doğum eyleminin önlemek için öneriler

---

Çalışmayı azalt / kes  
Evde yatak istirahati  
Ev işi ve çocuk bakımını azalt  
Sigarayı kes  
Stresi azalt  
Seyahati azalt / kes  
Seksüel aktiviteyi azalt / kes  
Sıcak ve nemli ortamdan uzaklaş  
Sıvı alımını arttır  
Deniz mahsüllerinden uzak dur (civa, listeria!)

---

Tablo 2.4: Tokolitik Ajanlar

---

**Betamimetikler**

Ritodrine, terbutalin, salbutamol, izoksuprin hidroklorür

**Magnezyum sülfat**

**Prostaglandin sentetaz inhibitörleri**

İndometasin

**Kalsiyum kanal blokörleri**

Nifedipin

**Nitrik oksit**

**Oksitosin antagonisti**

Atosiban

**Antibiyotikler**

**Potasyum kanal açıcılar**

---

Magnezyum sülfatın, kalsiyumu antogonize ederek myometrial kontraktiletiyi azalttığı sanılmaktadır. Tedavi esnasında derin tendon refleksleri, idrar çıkımı, nabız ve akciğer sesleri kontrol edilmelidir. Tokolitikleri plasebo ile karşılaştıran ve magnezyumunda yer aldığı dört randomize kontrollü çalışmanın meta-analiz sonucu doğum eyleminin uzatılmasında 48 saatten daha uzun süreli etkili olduğu gösterilememiştir (31). Öte yandan tedavide etkisiz olduğu ve potansiyel yan etkileri göz önüne alınırsa erken doğum eylemi tedavisinde kesinlikle kullanılmaması gerektiğini bildiren yayınlar vardır (32). Ayrıca fetal güvenlik açısından süregiden tartışmaları mevcuttur. İlk yayınlar serebral palsiye karşı koruyucu olduğunu bildirirken son yayınlar pediatrik mortalitenin bariz şekilde arttığını bildirmektedir (33). Bunlara karşın betamimetiklerin yan etkileri nedeniyle erken doğum eyleminde kullanılmama durumlarında (örneğin diabet) tercih edilmelerini öneren yayınlar da vardır (34).

Prostaglandin inhibitörleri, PGE2 ve PGF2 alfa yapımını azaltarak uterin kontraksiyonların sona ermesini sağlarlar. Prostaglandin inhibitörlerinden indometasin bir non-selektif COX-2 inhibitörü olup plasebo ile karşılaştırıldığında doğumu 48 saat - 7 gün arasında geciktirdiği bildirilmektedir (35). Gözlemsel bazı çalışmalar fetusta intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit artışından söz etmektedir (36). Son yıllarda ilgi COX-2 inhibitörleri (rofecoxib, celecoxib) üzerinde yoğunlaşmıştır (37).

Kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipine) düz kas kasılmımını inhibe ederek etkisini gösterir. Fetal ve neonatal yan etki henüz bildirilmemiştir. Kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfatın ardardına kullanımı ciddi zararlıdır ve kardiovasküler kollapsla sonuçlanabilir. İngiltere’de erken doğum eyleminde kullanılmasına ilişkin lisansı yoktur. Ancak iki meta analiz ritodrine ile nifedipini karşılaştırmış ve sonuçta doğumu en az 48 saat geciktirdiğini ortaya koymuştur (38, 39).

Oksitosin antagonisti atosiban (Tractocile), oksitosin reseptörlerine bağlanmada oksitosin ile yarışarak antagonist etki gösterir. Fetal/neonatal endişeler nedeniyle FDA onayı henüz yoktur. Diabet, hipertansiyon, hipertiroidi veya kalp hastalığı olan erken doğum eylemli olgularda ilk seçenektir (30).

NO; L-arjininden nitrik oksid sentaz ile sentezlenir. NO; sadece gaz veya nitrogliserin gibi NO donörlerinden serbestlenen ürün olarak mevcuttur. Düz kas hücrelerinde

relaksasyon oluşturur. cGMP'ı düzeylerini arttırarak cGMP-bağımlı protein kinaz'ı aktive eder böylece ekstrasellüler alandan hücreye Ca<sup>2+</sup> girişini ve intrasellüler depolardan da Ca<sup>2+</sup> salınımını inhibe eder. Lees ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok merkezli, randomize bir çalışmada NO ve ritodrine karşılaştırılmış ve iki grup arasında gebeliği uzatıcı etki konusunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (40). Randomize nitrik oksit tokoliz çalışmasında ise (RNOTT) yine beta sempatomimetiklerle karşılaşma yapılmış ancak NO grubuna randomize edilen 119 kadından 42'si tedaviye yanıt vermedikleri için beta sempatomimetige geçilmiştir. Ancak her iki grup arasında "çalışmaya kabulden doğuma kadar geçen süre" arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (41).

Myometrial kontraksiyon myometrial hücrelerin elektrik aktivitesinin direkt sonucudur. Düz kas istirahat zar potansiyelinin esas belirleyicisi potasyum (K<sup>+</sup>) iletilisidir. K<sup>+</sup> kanallarının 'açılması' uyarılabilirliği azaltırken 'kapanması' zar depolarizasyonuna yol açar ve uyarılabilirliği artırır. K<sup>+</sup> kanal açıcılarından olan **levkromakalim** ve **pinasidil** insan gebe myometriumdaki kontraksiyonları güçlü olarak inhibe etmektedirler. K<sup>+</sup> kanal açıcılar uterin kontraksiyonları inhibe etmek için kardiovasküler yan etkileri nedeniyle hali hazırda kullanılmamaktadır ancak yakın bir gelecekte obstetrik pratiğinde yerlerini alacaktır. Antibiotikler, gestasyonel süreyi uzatmazlar. Grup B streptokok profilaksisi için kullanılmalılardır (29).

## 2. 2. Preterm Doğum Olasılığında Kortikosteroid Uygulaması

1969 yılında intra-uterin kortikosteroid tedavisinden sonra prematür doğan kuzularda görülen beklenmeyen canlılık bu konudaki çalışmaları başlatmıştır. Fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için ilk kez 1972 yılında kullanılan kortikosteroid, etkisini fetal akciğerde bulunan tip 2 pnömositlerden sürfaktanın sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır. Tokolizin primer amaçlarından biri; tek doz kortikosteroid uygulamasına izin verecek kadar doğumu ertelemektir. Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen erken eylemlerde doğumdan 24- 48 saat önce anneye yapılan steroid (24 mg betametazon) RDS sıklığını ve ağırlığını belirgin olarak azaltmaktadır. Metaanalizlerde gebeliğin 24- 34. haftalarında yapılan antenatal steroidin yenidoğan prematür bebeği %50 oranında RDS'den koruduğu gösterilmiştir (42). 1995 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü gebeliğin 24-34. haftalarında erken eylem riski olan tüm gebelere antenatal steroid uygulanmasını önermiştir. Tablo 2.5'te Ulusal Sağlık Enstitüsü Konferansı kararları görülmektedir (42-44).



Tablo 2.5: Ulusal Sağlık Enstitüsü Konferansı Kararları (43)

---

Antenatal glukokortikoid verilmesi ve surfaktan'ın yerine koyma tedavisi, prematür bebekte pulmoner düzelmeyi sağlar.

Kardiyovasküler ve renal sistemler gibi diğer organ sistemlerindeki immaturite, uzun süreli komplikasyonlarla birlikte.

Glukokortikoidlerin antenatal kullanımı, organ sistemlerinde matürasyonu ve neonatal hemodinamide stabilizeyi sağlar.

---

Kortikosteroidlerin çeşitli fizyolojik ve gelişimsel olayların düzenlenmesinde kritik rolleri vardır (6). Kortikosteroidlerin akciğer matürasyonu üzerine olan etkilerine yönelik *in vitro* ve *in vivo* yapılmış kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır. İnsanları ve hayvanları içine alan bir çok çalışmada prematür doğum riski olan annelere steroid verildiği zaman akciğerlerin anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik matürasyonunu hızlandırdığı görülmüştür. Antenatal kortikosteroidler aynı zamanda yenidoğanda görülen patent duktus arteriozus, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve bronkopulmoner displazinin insidans ve morbiditesini de azaltmaktadır (6, 8).

## **2. 2. A. Kortikosteroidlerin Akciğere Fizyolojik Etkileri**

Glukokortikoidlerin akciğer gelişimi üzerine fizyolojik etkileri, çok çeşitli hayvan modelleri üzerinde araştırılmış ve daha önceden gözden geçirilmiştir. Glükokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik rolleri: doku ve alveoler surfaktan yapımı artması, komplians ve maksimal akciğer hacmi artması, vasküler permeabilite azalması, parankimal yapı matürasyonu, akciğer suyunun klirensinin artması, surfaktan tedavisine yanıt artması, solunum fonksiyonlarının ve yaşam süresinin iyileştirilmesidir (45, 46).

Tavşanlar ve kuzularda yapılan ilk çalışmalarda, steroid tedavisinin akciğerin yapısal gelişimini; hücre farklılaşması ve sakküler septaların daralması ile birlikte mezenkimal

yapının yoğunlaşmasını uyardığı saptanmıştır. Ayrıca steroidlerin surfaktan üretimi ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, glukokortikoidler, yüzeysel aktif materyalden bağımsız olarak maksimal hacmi ve akciğer kompliansını da arttırlar. Glukokortikoid tedavisinden sonra yapısal matüritenin artması, bebeklerde doğumdan sonraki surfaktan tedavisine artmış cevap alınmasını sağlar (42, 47, 48). Glukokortikoidler ayrıca pulmoner vasküler yataktan hava boşluğuna protein kaçışını azaltırlar ve doğumdan önceki akciğer sıvı klirensini hızlandırırlar (45).

## **2. 2. B. Kortikosteroidlerin Akciğerdeki Biyokimyasal Etkileri**

İnsan fetal akciğer kültürlerinde, kortikosteroid tedavisi, surfaktan proteinleri olan A, B, C ve D'yi artırır; fosfolipid sentezinde anahtar enzimler olan yağ asidi sentetaz, kolin fosfatidil transferaz ve lizofosfatidilkolin açıl CoA açıl transferaz aktivitesini artırır; doymuş fosfatidil kolin miktarını artırır ve hava boşluğuna lümeninden salgılanan lameller cisimciklerin gelişimini uyarır (49). Morfolojik olarak, hava boşluğu epitelyal hücreleri glukokortikoid ile tedaviden sonra yetişkin akciğerdeki matür tip 2 hücrelerine benzemektedir (50). Bir çok hayvan türlerinde, glukokortikoidler, antioksidan enzimler olan süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın aktivitesinde erken artışa neden olurlar (51). Son zamanlarda, sıçan akciğerinde yapılan çalışmalarda, akciğerdeki sıvı temizlenmesinde rol oynayan proteinlerden olan Na-K adenzin trifosforaz ve Na kanalının  $\alpha$  subunitini glukokortikoidlerin indüklediği gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin tanımlanan bütün bu etkileri, akciğerlerin erken matürasyonunu sağlar (52, 53 ). İntraselüler cAMP'ı arttıran ajanlar ile tedavi sonucu 5 farklı proteinin indüklenmesinin yanı sıra, deksametazon ile düzenlenenlere benzer birçok proteinin de indüklendiği ve sadece bir proteinin hem cAMP arttıran ajanlarla hem de deksametazon ile indüklendiği bulunmuştur.

İki boyutlu poliakrilamid jel elektroforezinde (PAGE) gözlemlenen proteinler arasında, sadece SP-A ve Pre-Pro SP-B tanımlanmıştır. Kültüre edilen akciğer dokusundan izole edilen hem tip 2 hücreleri hem de fibroblastlar bu proteinlerden zengindir. Phelps ve Giannopoulos, fetal tavşan akciğerinde iki boyutlu PAGE kullanarak deksametazon tarafından indüklenen sınırlı sayıda proteinleri göstermişlerdir (54). Bu bulgular diğer dokularda yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerdir ve glukokortikoidler akciğer hücrelerinde rölatif olarak proteinlerin küçük bir kısmını düzenlerler. Bu proteinlerin bir çoğu fetal akciğer gelişiminde

hormonal etkilerin önemli mediyatörleridir. Fakat bu proteinlerin kendileri ve fonksiyonları henüz bilinmemektedir.

## **2. 2. C. Kortikosteroidlerin Diğer Dokulardaki Etkileri**

Yapılan çalışmalarda fetüsün akciğer dışındaki diğer doku ve organlarında da kortikosteroidlerin etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Tablo 2.6 da glukokortikoidlerin diğer dokulara etkileri görülmektedir (11, 19, 55).

Tablo 2.6: Glukokortikoidlerin Diğer Dokulardaki Etkileri

---

Hücre diferansiyasyon hızını artırır.
GİS'de gland ve villus maturasyonunu artırarak, sindirim enzimlerin fonksiyonunu stimule eder.
Sindirim fonksiyonunu iyileştirir.
Karaciğerde glukojen sentez ve depolanmasını artırır,
Safra kanaliküllerinin ortaya çıkışını hızlandırır.
Hematopoetik hücrelerin kaybolmasını hızlandırır.
Hücre metabolizması ve hücre membran fonksiyonlarını düzenler.
Endotelial nitrik oksit sentezini regüle eder.
Fetal pankreasta birçok enzimi uyararak zimogen granüllerin miktarını artırır.
Glukoza insülin cevabını artırır.
Deride sitodiferansiyasyon ve keratinizasyon meydana getirir.
Böbrekte Na-K ATP-az seviyelerini regüle eder.
Glomerular filtrasyon hızını ve Na reabsorbsiyonunu artırır.
Fetal adrenal korteksinin ACTH cevabını artırır.
Norepinefrinin epinefrine dönüşümünü uyararak epinefrin miktarını artırır.
Myokardial adenil siklaz aktivitesini artırır.
Solunum, kardiyovasküler ve metabolik cevabı artırır.
Fetal kalp atımlarındaki değişkenlik azalır.
PGE2'yi relakse eder, duktus arteriozusun cevabını azaltır.

---

## 2. 2. D. Hormonal Etkileşimler

Glukokortikoidlerin doku farklılaşmasındaki düzenleyici etkileri, diğer fetal hormonlarla etkileşim halinde olmasını gerektirir. Fetal kuzularda yapılan çalışmalarda, prolaktinin glukokortikoid tedavisine fetal akciğerin maksimum cevabı için gerekli olduğu saptanmıştır. Glukokortikoidler, tiroid hormonları ve katekolaminler ile aditif veya sinerjistik etkileşim gösterirler (56-58). Kültürlerde yapılan çalışmalarda, glukokortikoid ile tiroid hormonu beraber uygulandığında fosfolipid sentezini arttırıcı etki gösterirler. Steroid ile

cAMP beraber verildiğinde fosfolipid, SP-A ve SP-B sentezini arttırlar. İnsülin, epidermal growth faktör,  $\gamma$ -interferon ve testosteron ile tedaviye cevap olarak surfaktanın komponentlerine uyarıcı ve baskılayıcı etkileri oluşur, bununla birlikte, glukokortikoidle olan etkileşimler iyi tanımlanmamıştır (49). Böylece, diğer hormonların gelişimsel eksiklikleri (çok prematür hayvanlarda veya bebeklerde olduğu gibi) steroidlere cevabın sınırlı olmasına neden olabilir.

## **2. 2. E. Endojen Kortikosteroidlerin Rolü**

Hayvan çalışmaları ve klinik gözlemlerden sağlanan bilgilere göre endojen kortikosteroidlerin fetal gelişim süresince yeterli düzeylere ulaşması birçok dokunun farklılaşmasını düzenler. Artmış kortikosteroidlerin etkileri türler arasında değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalarda endojen kortikosteroidlerin; fetal kortikosteroid üretiminin artmasına, kortikosteroid binding globulin seviyesinin azalmasına, hedef dokularda inaktif 10 oksisteroidin aktif 11 OH steroide dönüşümüne ve glukokortikoid reseptör konsantrasyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda (sıçanlar, tavşanlar ve domuzlarda) adrenal bezlerin çıkarılması veya hipofizektomi sonrası, akciğer matürasyonunun morfolojik, maksimal akciğer hacmi ve satüre fosfotidilkolin miktarının azalması ile geciktiği saptanmıştır. Koyun fetüslerinde, bu etkilerin ACTH tedavisi ile geriye döndüğü gösterilmiştir.

İnsanlarda, amniyotik sıvıda fetal kortizol ve kortikoid konjugatlarının (primer olarak kortizolden elde edilen) konsantrasyonları, üçüncü trimester boyunca lesitin/sfingomyelin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artar. Doğumda ve fetal örneklemelerden sağlanan kordon kanında ki kortizol miktarında da gelişimsel artış olduğu gösterilmiştir (59). Klinik olarak, RDS'li bir çok bebekte doğumdan 48-72 saat sonra, kortizol yükselmesine cevap olarak surfaktan üretiminin arttığı gösterilmiştir. Aslında, RDS'li bebeklere postnatal hidrokortizon uygulaması onların klinik sonuçlarını etkilemez. Çünkü akciğer matürasyonunu indüklemek için yeterli endojen kortizol seviyeleri vardır (60).

## 2. 2. F. Tersine Çevrilebilme ve Yeniden Tedavi

Kanıtlar, antenatal kortikosteroidlerin etkilerinin geri dönüşümlü olduğunu ve uygulandıktan sonraki 7 gün içinde erken doğum gelişirse etkilerinin maksimal olduğu öne sürülmüştür (6, 61-63). Glukokortikoid etkilerinin geri dönebilmesi klinik değerlendirmelerde önemlidir. Akciğer kültürlerinde, kortizolun ortadan kaldırılmasından sonra, indüklenen mRNA seviyelerinin azaldığı, SP-B ve SP-C mRNA'larından sağlanan bilgilerle gösterilmiştir. Aynı durum, lipid sentezindeki indüklenebilen enzimler ve SP-A için de geçerlidir (64, 65). Bu cevap, kortikosteroidlerin yetişkin dokulardaki sirkadiyan artışlarından sonra indüklenen enzimlerinin siklik artışı ve sonra tekrar bazal seviyelere dönmesi ile aynıdır. İn vivo dokularda uygulanan steroidin surfaktan protein ve enzimleri üzerine olan etkilerinin geri dönüşümlü olup olmadığı seviyeleri orijinal duruma veya tedavi değerlerine dönüp dönmediği kesin değildir. Ayrıca steroidin indüklediği yapısal değişikliklerin sabit kaldığı veya tedavi öncesindeki duruma döndüğü de bilinmemektedir. Bütün bu sorular, *in vivo* hayvan modellerinde glukokortikoid tedavisiyle indüklenen değişikliklerin uzun gebelik süresince yeterli takibini gerektirir. Bununla birlikte, yeterli deneysel çalışmalar, surfaktanın indüksiyonunun fetal akciğerde geri dönüşümlü değişikliklere neden olduğu göstermiştir. Klinik olarak, betametazon tedaviden 2 gün sonra fetal sirkülasyondan temizlenir ve yapılan çalışmalarda antenatal tedaviden 7-10 gün sonra doğan bebeklerde RDS insidansının yüksek olduğu rapor edilmiştir (66). Bu gözlemler kadınlara başlangıç tedavisinden 7-10 gün sonra yeniden tedavi verilmesini desteklemektedir.

Steroidlerin tekrarlayan uygulamasına bağlı riskler bir kez tedavi verilmesinden daha yüksektir. Standard olarak önerilen dozların yüksek olduğunu destekleyen deneysel kanıtlar yoktur. Ancak bu dozların yüksek olduğu ve şemanın değişmesi gerektiği düşünülmektedir (67). Potansiyel riskler adrenal yetersizlik, gelişme geriliği ve immün baskılanmaya bağlı artmış enfeksiyon riskidir (Tablo 2.7). Bundan dolayı, rutin olarak kadınlara tekrarlayıcı tedavi vermek tavsiye edilmemektedir. Verilen tedavi miktarı azaltılabilir ve yarar/risk oranı yüksek olanlara verilebilir (6).

Tablo 2.7: Tekrarlayan steroid uygulamasında potansiyel riskler

---

Fetal morbidite riski artar,  
Tekrar edilen dozlarla RDS sıklığı azalır,  
Fetal, neonatal ve maternal enfeksiyon sıklığı artar,  
Maternal adrenal süpresyon olur,  
Fetal ve neonatal somatik ve beyin gelişiminde azalma görülebilir,  
Perinatal mortalite artar.

---

## 2. 2. G. Tedaviyle Elde Edilen Kortikosteroid Seviyeleri

Prenatal kortikosteroid tedavisinden sonra annelerde ve bebeklerde kandaki steroid seviyeleri belirlenmiştir. Liggins, betametazon fosfat süspansiyonu 6 mg + betametazon asetat 6 mg, 2 doz halinde 24 saat ara ile kullanmıştır (63). Bu karışım, fosfat formunun hidrolizi ile betametazonun hızlı etki etmesini sağlar ve asetat formun yavaş hidrolizi ile betametazonun dengeli etki etmesini sağlar. Bu tedaviyle, maksimum betametazon seviyeleri RİA ile ölçülmüş ve annede tedaviden 1 saat sonra ~100 mg/ml, fetüste tedaviden 1-2 saat sonra kordon kanında ~20 ng/ml olarak bulunmuştur. Betametazon fosfat ve deksametazon fosfat için biyolojik yarı ömür 36 ile 72 saat arasındadır. Asetat formunda verilen betametazonun %50'si yavaş absorpsiyon ve uzun yarı ömrü nedeniyle etkili olmaz (67). Fetal sirkülasyonda yarı ömür yaklaşık 12 saattir, kordon seviyeleri karşılaştırmalı maternal örneklerden daha düşüktür (kordon/maternal oran=0,37) ve betametazon en son enjeksiyondan 40 saat veya daha sonra doğan bebeklerde saptanamaz (45, 68).

Antenatal fetüse 12 mg betametazon fosfat/asetat 24 saatte bir ve 6 mg betametazon alkol (deksametazona eşdeğer olarak) 12 saatte bir ve 100 mg hidrokortizon 8 saatte bir verildikten sonra bağlanmamış glukokortikoid aktivitesi miktarları karşılaştırıldığına ilk dozdan sonra hidrokortizon, betametazon asetat/fosfat ve betametazon alkol için bağlanmamış kortizol aktivitesi 12, 8 ve 5 mg /dl deki kortizole eşdeğerdir. Steroid verilmemiş grupta ise bağlanmamış glukokortikoid aktivitesi miktarı 1,6 mg/dl'dir. Hidrokortizonun, yarılanma ömrü kısa (yaklaşık 2.2 saat) olduğu için 8 saat içinde plazmadan temizlenir. Hedef hücrelerdeki glukokortikoid reseptörlerinin ~%25'i tedavi verilmemiş grupta işgal edilir.

Betametazonla tedavide %75'i işgal edilir ki bu durum fetal hedef hücrelerde glukokortikoidle düzenlenen genlerin maksimal indüksiyonunu sağlar (45).

## **2. 2. H. Antenatal Kortikosteroid Tedavisinin Endikasyonları**

24-34 gebelik haftalarında antenatal kortikosteroid tedavisine başlamak için aşağıdakilerden herhangi biri olmalıdır;

1. Tedavi edilen doğum
2. Antepartum kanama
3. Membranların preterm rüptürü
4. Elektif preterm doğumu gerektiren sebepler

Bunların dışında; 35 ila 36 haftalarda obstetrisyenler antenatal steroid kullanmak isteyebilirler (66, 67).

## **2. 2. J. Antenatal Kortikosteroid Tedavisinin Kontrendikasyonları**

Ciddi maternal veya fetal enfeksiyon veya koryoamniyonit

Maternal tüberküloz

Maternal kronik steroid kullanımı (astma veya lupus gibi)

Peptik ulkus, viral keratit, steroidlere allerji

Abruptio plasenta durumlarında antenatal kortikosteroid kullanımı kontrendikedir. Ancak maternal diabet kontrendikasyon teşkil etmez (66, 67).

## **2. 2. K. Tavsiye Edilen Kortikosteroid Rejimleri**

Erken doğum eylemi riski olan 24-34. gebelik haftasındaki kadınlara antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanması standard bir bakım yöntemidir. Bu tedavi, Crowley'in 18 randomize kontrollü meta-analizi ve 1994 ve 2000 yıllarındaki Consensus Conference panelleri ile yararları ve yüksek dozlarda uzak risklerinin güvenlik sınırlarına göre yapılmalıdır (42-44). Deksametazon ve betametazon iyi plasental geçişi nedeniyle antenatal dönemde uygulanabilen glukokortikoidlerdir (4). Kullanılan şemalar, betametazon (asetat + fosfat formları) iki intramusküler enjeksiyon olarak 12 mg 24 saatte bir verilmesi ya da



deksametazonun dört intramusküler enjeksiyon olarak 6 mg 12 saat ara ile verilmesidir (42, 67). Deksametazon (genellikle fosfat formu verilir) farmakokinetiği betametazon alkol ile benzerdir. İki tavsiye edilen rejim arasında tedavi verilen fetüslerdeki glukokortikoid aktivitesi yönünden küçük farklılıklar vardır; deksametazonda tepe seviyesi daha düşüktür ama aktivite daha uzun sürer. Her iki yöntemle de verilen total kortikosteroid dozu 24 mg'dır (67).

Sonuçta her iki rejim benzer şekilde fetal matüriteyi hızlandırır ve RDS gelişim insidansını azaltırlar. Ancak yapılan son çalışmalar betametazonun neonatal mortalite, RDS, IVH ve periventriküler lökomalazi (PVL) azaltıcı etkisinin, deksametazondan daha belirgin olduğunu göstermiştir (5). Betametazonun bu üstünlüğü, yarılanma ömrünün deksametazondan uzun olması ve glukokortikoid reseptörlerine afinitesinin deksametazondan fazla olması ile açıklanmaktadır (6,7). Tüm bu bulgularla antenatal betametazon uygulaması, deksametazondan daha uygun bir seçenek olarak rapor edilmiştir (8,9).

## **2. 2. I. Diğer Tedavi Rejimleri**

Metilprednizolonun prenatal tedavide kullanımı 2 çalışmada denenmiştir ve RDS insidansını azaltmada etkisiz bulunmuştur (69, 70). Bu çalışmalarda 125 mg 24 saat ara ile verilmiştir ve her bir dozdan sonra çok yüksek glukokortikoid aktivitesi saptanmıştır (betametazondan 20 kat fazla) ve ayrıca yarılanma ömrü daha azdır (~1 saat) (71). Böylece bu tedavi rejimi verilen fetüslerde proteinlerin indüksiyonu için gerekli glukokortikoid yükselmesi başından sonuna kadar aynı seviyede sürdürülememiştir, bunun yanı sıra steroidin potansiyel olarak zararlı yüksek seviyelerine neden olmuştur.

Hidrokortizonun yüksek dozları, (500-1000 mg her 6-12 saatte bir) bazı erken dönemde ki çalışmalarda uygulanmıştır (72-75). Bu tedavi rejimi verilen bebeklerde maksimal bağlanmamış glukokortikoid aktivitesi betametazon fosfat/asetata göre 18 kat daha fazladır. Hidrokortizonun bu yüksek dozlarının RDS'yi engellediğine dair herhangi bir veri elde edilememiştir, bu tür dozlar reseptör aracılı etkiler için gerekli değildir ve yüksek dozlar non-reseptör aracılı mekanizmalar yolu ile yan etkilere yol açmaktadır.

## 2.3.Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HHA) Aks

### 2.3.A Fetal Dönemde HHA Aks

İnsan fetusunda ayırt edilebilir hipotalamus-hipofiz dokusu intrauterin 5. haftada izlenir. Hipofiz bezi bukkal boşluğun uzantısı olan Rathke kesesi kaynaklıdır. Bu kese 11. haftada oral epitelle bağlantısını kaybederek bağımsız bir yapı haline gelir ve ön hipofizi oluşturur. Hipofiz bezinin büyüme ve gelişmesi hipotalamik düzeyde gerçekleşen olaylara bağlıdır. Anensefali fetuslarda nörohipofizin gelişmemesi bu ilişkinin önemini açıklamaktadır. Hipotalamusun ürettiği kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH); hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH), betaendorfin ve proopiomelanokortin (POMC) yapımını uyarır (18).

ACTH plasentadan geçemediğinden ve plasenta da çok düşük miktarda ACTH ürettiğinden, fetal ACTH fetusun kendi hipofizinden kaynaklanır. Fetal plazmada ACTH 16. haftadan başlayarak gösterilebilir. Fetal adrenal 1 pg/ml gibi düşük ACTH düzeylerine bile yanıt verebilir. Fetusta 2. trimesterde ACTH düzeyleri 250 pg/ml ye ulaşır. 34. hafta civarında kortizol düzeylerinin yükselmesiyle birlikte bir miktar düşer. Fetal ACTH düzeyleri her zaman erişkinden yüksektir. Gebeliğin ortasında izlenen bu yüksek ACTH düzeylerine karşılık, adrenal kortizol salgısını neyin baskıladığı bilinmemektedir. ACTH dışındaki POMC segmentlerinin ACTH'ya yanıtı baskılayabileceği üzerinde durulmaktadır. POMC hipofizin ön ve intermediyer lobunda ve plasentada bulunan bir öncül moleküldür. POMC nin parçalanmasıyla ACTH,  $\beta$ -endorfin,  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  melanosit stimüle edici hormon (MSH),  $\beta$ -lipotropin ile kortikotropine benzeyen intermediyer lob peptidi ortaya çıkar. Gebeliğin ilk dönemlerinde ACTH olmayan parçaların üretimi daha baskın olup, ACTH reseptörlerini kapatıp, ACTH bağlanmasını engelliyor olabilirler (19,76).

ACTH düzeyleri hipoksi, hipoglisemi ve iskemik stres sonrasında yükselir. Bu yanıt 28. gebelik haftasından sonra daha belirgin hale gelir. Fetusta gelişmekte olan HHA aks gebelik boyunca önemli değişiklikler gösterir. Fetal HHA aksın plasentayla birlikte primatlarda doğumun zamanlamasını belirlemede önemli rol oynadığını göstermiştir. Normal çalışan bir HHA aks aynı zamanda intrauterin homeostazın sağlanmasında ve akciğerlerde dahil olmak üzere birçok organ sisteminin olgunlaşmasında görev alır. HHA aksın kontrolü

glukokortikoidler tarafından, hipotalamik paraventricüler nükleus ve hipofizde negatif feedback mekanizmasıyla olur (14).

*İnsanlar ve pekçok memelide kortizol; kemirgenler ve daha basit omurgalılarda ise kortikosteron normal beyin gelişimi için gereklidir.* Nöron-nöron, nöron-gliyal iletişimin gelişimi gibi organizasyon olaylarında kortikosteroidler görev alır. Glukokortikoidlerin beyin gelişimi sırasında olmaması ya da yüksek konsantrasyonda olması beynin yapı ve fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere yol açar (15).

HHA aksta hormonal aktivite sekizinci gebelik haftasında başlar. CRH gebelik boyunca fetal hipotalamus ve plasenta tarafından salgılanır. CRH adrenokortikal farklılaşmayı sağlamanın yanı sıra HHA aksın steroidojenik matürasyonunu uyarır. Fetoplasental dolaşımında güçlü bir vazodilatör olduğundan prostaglandinler ve oksitosinle birlikte eylem sırasında myokardiyal kontraktiletiyi artırır. Fetal ve maternal dolaşımında gebeliğin sonlarına doğru artan CRH düzeyinin doğumun zamanlamasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. ACTH'da benzer şekilde fetal adrenokortikal büyüme, farklılaşma ve steroidogenezi sağlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi yerel mediyatörler ve büyüme faktörlerinin de yardımıyla fetal adrenokortikal büyüme ile anjiogenezi senkronize eder (18,76).

Adrenalenden salınan glukokortikoidler paradoksik olarak, plasentadan CRH salınımı artırır. Plasental CRH yapıcı hipotalamik CRH ile benzerdir. Bu nedenle plasental CRH da fetal hipofizden ACTH salınımını uyarır ve bir pozitif feedback halkası daha oluşturur. Böylelikle gebeliğin sonlarına doğru CRH, ACTH ve kortizol düzeyleri artar. Bu artış doğumun başladığı sırada zirveye ulaşmış olur ve plasentanın ayrılmasıyla sonlanır. Çevresel stres fetal hipotalamik ve plasental CRH salınımını uyararak prematür eyleme yol açıyor olabilir (77).

### **2.3.B. Preterm Yenidoğanlarda HHA Aks**

Yenidoğanın ekstrauterin yaşama adaptasyonu vital organların olgunlaşmasına bağlıdır. Vital organların olgunlaşması da fetal adrenal korteksin steroidojenik bölümlerinden yeterli miktarda endojen kortizol üretimi ile olur. Adrenal kortekste doğumdan hemen sonra yoğun bir yeniden şekillenme yaşanır. Ama bu durum sağlıklı, zamanında doğan bebeklerde adrenal yetmezlik bulgularına neden olmaz. Ancak hasta ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler strese yanıt olarak yeterli glukokortikoid sentezleyemediklerinden risk altındadırlar. Özellikle 1000 g altındaki bebeklerde kortizol öncülleri olan 11-deoksikortizol, 17-hidroksi progesteron, 17-hidroksipregnenolon düzeyleri artmış olmasına rağmen, serum kortizol düzeyleri düşüktür. Bu da adrenokortikal immatüriteye bağlı olarak bazı steroidojenik enzimlerin düzeylerinin düşük olduğunu düşündürmektedir. Yine 1000 g altındaki bebekler, 0.1 µg/kg gibi fizyolojik dozlardaki ACTH uyarısına yeterli kortizol yanıtı veremezler. Ancak 1000 g altında 1 µg/kg CRH uyarısına yeterli ACTH ve kortizol yanıtı gözlenmektedir (78,79).

### **2.3.C. Antenatal Steroidler Adrenal Fonksiyonları Nasıl Etkiler?**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tekrarlayan antenatal glukokortikoid uygulamalarının, fetal hipotalamo-pituiter-adrenal fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Bu etkinin endojen kortizol sentezinde azalma ve sentetik glukokortikoidlerin fetal beyine girmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Mc Kenna ve arkadaşları(80) 18 gebe kadın üzerinde yürüttüğü çalışmada en az iki hafta olmak üzere multikür antenatal glukokortikoid tedavisi sonrasında maternal sekonder adrenal yetmezlik gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Tekrarlayan antenatal glukokortikoid uygulamasının fetal ve neonatal kortizol düzeylerine etkileri ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır. Gebe maymunlara gestasyonun sonunda deksametazon verilmesinin fetal zonda atrofiye neden olduğu gösterilmiştir. Thorp ve arkadaşlarının(81) 414 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada antenatal glukokortikoidlerin adrenal glandı süprese etmediği vurgulanmıştır. Terrone ve arkadaşları(82) 79 bebeğin yaşamın birinci günü kortizol düzeyini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kortizol değerinin tekrarlayan doz steroid uygulamasından etkilenmediği ve antenatal glukokortikoidlerin

adrenal glandı süprese etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak literatürde 24 ve 34.gestasyonel haftalarda 7 kez antenatal glukokortikoid uygulanmış bir olguda cushingoid görünüm rapor edilmiştir. Aynı olguda kortizol düzeyi 3.3 µg/dL olarak ölçülmüş, hem annede hemde bebekte HHA aksın baskılanmış olduğu gösterilmiştir(83). Farklı bir çalışmada da üçüz bir gebelikte tekrarlayan doz glukokortikoid uygulamasının her üç bebekte de kortizol düzeyinde azalmaya neden olduğu gözlenmiş ancak yaşamın 6.gününde metirapon testine yanıt alındığı rapor edilmiştir(84). Banks ve arkadaşlarının(85) 710 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada tekrarlayan doz antenatal steroid uygulamasının adrenal hormonları baskıladığı gözlenmiştir.

Ballard ve arkadaşları(10) 215 antenatal betametazon uygulanmış ve 117 antenatal betametazon uygulanmamış infant üzerinde betametazonun endokrin parametrelere etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada yaşamın ilk 6 saatinde bakılan kortizol düzeyinin betametazon uygulanan yenidoğanlarda %45 daha düşük olduğunu ve yaşamın 7.gününde kortizol değerlerinin normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Manabe ve arkadaşlarının(86) yaptığı çalışmada da antenatal steroid uygulanan grubun kortizol değeri düşük olmasına rağmen kontrol grubundan farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Antenatal steroidlerin adrenal glanda etkisinin araştırıldığı en geniş kapsamlı çalışmalar konjenital adrenal hiperplazi tarama çalışmalarıdır. King ve arkadaşları (87) 17 hidrokspogesteron düzeyinin antenatal steroid alan ve almayan grupta anlamlı farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Farklı bir çalışmada ise 17 hidrokspogesteron düzeyi antenatal steroid alan grupta 19.5 (12.7-31.15) ng/ml, antenatal steroid almayan grupta 23.7 (14.2-30.6) ng/ml saptanmıştır. İki grup arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tekrarlanan doz betametazon uygulamasının 17 hidrokspogesteron düzeyinde %30 kadar azalmaya neden olduğu gözlenmiştir(16). Linder ve arkadaşları(88) pretermelerde 17 hidroksi progesteron düzeyleri ile gestasyonel yaş, postnatal yaş ve antenatal steroid kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada 17 hidroksi progesteron düzeylerinin gestasyonel yaşla ters korelasyon gösterdiği saptanmış, ancak antenatal glukokortikoid uygulaması ile 17 hidroksi progesteron düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

Steroidlerin hipertansif yan etkilere neden olabileceği düşünülerek antenatal glukokortikoid alan yenidoğanların kan basıncı değerleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Demarini ve arkadaşları vücut ağırlıkları 500-1500 g arasında olan pretermelerde yaşamın ilk

24 saatinde ortalama kan basıncı değerlerinin daha yüksek seyrettiğini gözlemlemişlerdir. Bu bebeklerde kan basıncı değerlerinin daha yüksek olması daha az vazopressör ve volüm genişletici kullanımına bağlı İVH riskini azaltmaktadır(89). Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler üzerinde yapılan farklı bir çalışmada antenatal steroid uygulamasının yaşamın ilk 72 saatinde kan basıncında anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir(90). Antenatal glukokortikoid uygulanmış çocuklar 14 yaşına geldiklerinde ise kan basıncı değerlerinin normal sınırlarda ancak kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır(91). Yapılan çalışmalarda prenatal dönemde deksametazonla karşılaşmanın beyin ağırlığını azalttığı, bu durumun erişkin yaşta da nörolojik ve kognitif fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir. Antenatal glukokortikoidlerin oluşturacağı kalıcı etkiler gebelikte karşılaşılan döneme göre değişkenlik gösterir. İntrauterin dönemde deksametazonla karşılaşmış farelerin erişkin dönemde bazal glukokortikoid düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Gebeliğin son trimestirinde deksametazona maruz kalmak, paraventriküler nükleusta artmış CRH ve mRNA düzeylerine neden olur. Hipokampusta ise mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptör düzeylerini azaltır. Reseptörlerdeki azalma feedback duyarlılıkta da azalmaya neden olur ve hipokampal düzeyde HHA aks ayarı değişmiş olur. Deksametazonla gebelik boyunca karşılaşmak ise hipokampal reseptörleri etkilemeksizin amigdalada reseptör ekspresyonunu artırır. Amigdala HHA aksı uyarıcı bir bölgedir. Amigdalada reseptör ekspresyonunun artmasıyla HHA aksının çalışmasını hızlandırıcı komut artmış olur. Sonuç olarak gebeliğin erken döneminde de, geç döneminde de glukokortikoidlere maruz kalmak HHA aksı etkilemektedir (92).

Gelişmekte olan beyin dokusu içinde limbik sistem (özellikle hipokampus) ekzojen ve endojen glukokortikoidlere duyarlıdır. Hipokampus beyinde algı, davranış, bellek, otonomik aktivite koordinasyonu ve endokrin sistemlerin düzenlenmesi gibi birden çok fonksiyonu olan bir oluşumdur. Prenatal glukokortikoidlerle karşılaşmak hem kortikorezistif hemde kortikosensitif türlerde beyin ve nöroendokrin fonksiyonlarda yeniden programlanmaya neden olmaktadır. (77,92).

## **2.4.Adrenal Gland**

### **2.4.A. Fetal Dönemde Adrenal Glandın Gelişimi**

Erişkindekinin aksine adrenal glandlar fetusta göreceli olarak büyük organlardır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirinde adrenal gland boyutlarında belirgin artış olur. Aynı gestasyonel yaşta sol adrenal gland sağ adrenal glanda göre belirgin ağırdır (93). Doğumda her bir adrenal glandın ağırlığı yaklaşık 5 g kadardır ve postnatal ilk dört ayda adrenal gland boyutlarında belirgin küçülme gözlenir. Fetal dönemde adrenal gland boyutlarında artışın nedeni adrenal kortekste fetal zonun iyi gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Termde fetal zon adrenal korteksin %80-85 kadarını oluşturur ve postnatal dönemde hızla involüsyona uğrar(94,95).

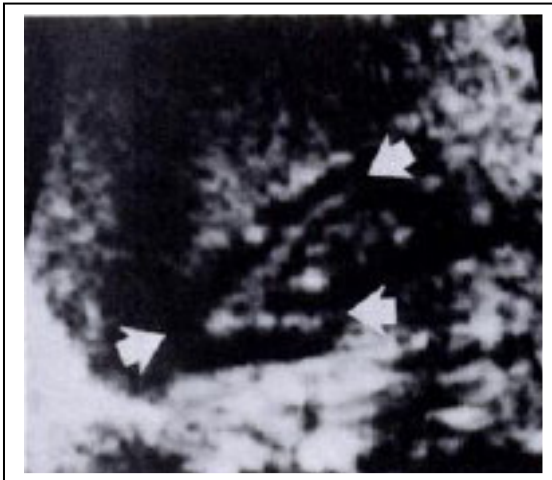
Anensefalik fetüslerde adrenal glandların küçük olması, adrenal glandın gelişmesi için sağlıklı çalışan HHA aksın gerektiğini göstermektedir (96). Bir adrenal glandın varlığı tek taraflı renal agenezide rapor edilmiş yaygın bir durumdur (97). Bilateral renal agenezi ya da ektopik böbrek olması durumunda ise adrenal glandlar büyük, daha globuler ya da disk şeklinde gözlenir (98). Büyük adrenal glandlar konjenital adrenal hiperplazide gözlenir. Ancak konjenital adrenal hiperplazide tipik magnetic rezonans (MR) görünümü bilinmemektedir (99). Fetüste kistik adrenal kitle; basit kist, adrenal hemoraji ya da kistik nöroblastomadan kaynaklanabilir (100). Konjenital kistik nöroblastomada MR bulguları; intrakistik septasyon, hemoraji, nekroz alanları şeklindedir. Fetal MR konjenital kistik nöroblastomanın; adrenal hemoraji, subdiyafragmatik sekestrasyon, renal kortikal kist ve retroperitoneal lenfanjiomadan ayırıcı tanısında yararlıdır (101).

Adrenal glandın %80-85'ini oluşturan fetal zon büyük, steroidojenik fenotipte lipid içeren hücrelerden oluşur. Fetal zondan sekrete edilen başlıca steroid, plasental östrojenin prekürsörü olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'tır. Fetal hipofizden sekrete edilen ACTH fetal zonun büyümesinde önemli rol oynar. HHA aksta bozukluk olması durumunda 15. gebelik haftasından sonra fetal zonun büyümesi yetersiz kalır. Gebe maymunlara gestasyonun sonunda deksametazon verilmesinin fetal zonda atrofiye neden olduğu gösterilmiştir. ACTH'nın fetal adrenal büyümede uyarıcı etkisine invivo olarak insülin like growth factor II(IGF-II), fibroblast growth faktör ve epidermal growth faktör gibi intra-adrenal büyüme faktörlerinin aracılık ettiği bilinmektedir(102).

## 2.4.B.Adrenal Glandın Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi

Normal erişkin adrenal glandın ultrasonografik olarak görüntülenmesi suboptimaldir. Bu durum erişkinde adrenal glandın küçük olması, obezite ve adrenal glandı kaplayan barsak gazlarından kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada sağ adrenal glandın %78.5 ve sol adrenal glandın %44 oranda ultrasonografik olarak görüntülenebildiği rapor edilmiştir (103). Erişkindekinin aksine yenidoğanda adrenal glandın ultrasonografik görüntülenmesi yaygındır. Doğumda adrenal glandın böbreğe oranı yaklaşık 1/3 iken, erişkinde bu oran 1/13 kadardır. Yenidoğanda erişkinin aksine perirenal yağ dokunun ince olması adrenal glandın rezolüsyonunu kolaylaştırır. Ayrıca yenidoğanın adrenal glandı deri yüzeyine yakındır ve küçük yapıların rezolüsyonuna olanak tanıyan yüksek frekanslı transduserlerin kullanımına izin verir (20).

Neonatal adrenal glandın görünümünde ince ekojenik çekirdeği çevreleyen kalın hipoekoik halkası tipiktir. Ultrasonografik görünüm histolojik yapıyla korelasyon gösterir. İnce ekojenik çekirdek görüntüsü adrenal medulladan, kalın hipoekoik halkasıda hipertrofik neonatal adrenal korteksten kaynaklanmaktadır. Adrenal gland boyutları sagittal ve koronal sonogramlarda yatay aksın boyu ve genişliği ölçülerek yapılır. Adrenal gland sagittal sonogramlarda sıklıkla “V” ve “Y” konfigürasyonunda gözlenmektedir (Şekil 2.1, Şekil 2.2) (20).



Şekil 2.1: Sagittal sonogramda adrenal glandın “V” konfigürasyonu



Şekil 2.2: Adrenal glandın “Y” konfigürasyonu



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Temmuz 2006-Nisan 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan ünitesinde yapıldı. Çalışmaya gestasyonel yaşları 27-36 hafta arasında değişen 145 preterm bebek dahil edildi. Bebeklerden 66'sının annesine steroid uygulandı (Grup 1), 79 bebeğin annesine steroid uygulanmamıştı (Grup 2). Çalışmaya alınan bebeklerin doğumlarının Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Servisinde olmasına özen gösterildi. Doğum şeklinin endojen steroidler üzerine etkisini ekarte etmek amacıyla sadece sezaryen (C/S) doğumla doğan preterm yenidoğanlar çalışmaya alındı. Hasta seçiminde aşağıda belirtilen kriterlere uyuldu.

- 1.Gestasyonel yaşın 27-36 hafta arasında olup, doğum ağırlığının gestasyonel yaşına uygun olması
- 2.Doğum şeklinin sezaryen (C/S) olması
- 3.Yaşamın ilk altı saatinde bebeğin değerlendirilmiş olması
- 4.Annede ateş-lökositoz-koryoamniyonit bulguları olmaması
- 5.Multipl konjenital anomali ya da kromozom anomalisi olmaması
- 6.Ağır fetal distres olmaması
- 7.Diabet, preeklamsi, malignensi, kollajen doku hastalığı gibi bilinen maternal hastalık öyküsünün olmaması
- 8.Gestasyonel dönem boyunca maternal amaçlı steroid kullanımının olmaması
- 9.Konjenital adrenal hiperplazi tanısı almamış olması
- 10.Antenatal steroid uygulanan gruptaki bebeklerin antenatal izlemlerinin Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Servisinde yapılmış olması

Bu özelliklere uyularak çalışmaya alınan bebeklerin birinci ve beşinci dakika APGAR skorları, son adet tarihine göre gebelik yaşları not edildi. Ballard skorlamasına göre tekrar gestasyonel yaşları değerlendirildi. Antenatal izlem sırasında steroid uygulanıp, uygulanmadığı araştırıldı. Uygulanan antenatal steroidin dozu, uygulandığı tarih, bebeğin doğum tarih ve saati kayıt edildi. Kayıtlar sırasında antenatal steroid uygulanan bebekler;

12 mg betametazon alanlar ( yarı doz )

24 mg betametazon alanlar (tam doz )

Birden fazla tam doz uygulananlar (multipl doz) şeklinde gruplandırıldı.

Antenatal steroid uygulanma zamanı ile doğum zamanı arasında geçen süreye göre de;

Antenatal steroid uygulandıktan sonra ilk 48 saat içinde doğanlar

Antenatal steroidten sonraki 48. saat-7 gün arasında doğanlar

Antenatal steroid uygulaması ve doğum zamanı arasındaki süre 7 günden daha uzun olanlar şeklinde gruplandırıldı.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerden yaşamın ilk 6 saatinde serum kortizol ve 17-hidroksiprogesteron düzeyinin çalışılması amacıyla kan örnekleri alındı. Hormon düzeylerinin ölçümleri, Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Kan örnekleri zaman kaybetmeden laboratuvara ulaştırılarak çalıştırıldı. Serum kortizol düzeyi ölçümü için Cortisol RIA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., USA) markalı kit kullanılarak RIA yöntemi ile çalışıldı. Kortizol değerlerinin sonuçları  $\mu\text{g/dL}$  olarak ifade edildi. Serum 17-hidroksiprogesteron düzeyi ölçümünde 17 OH progesterone RIA (Diagnostic Systems Laboratories, DSL 5000 Inc., USA ) markalı kit kullanılarak RIA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar  $\text{ng / ml}$  olarak ifade edildi.

145 olgunun 66'sına antenatal steroid uygulamasının adrenal gland boyutlarına etkisini araştırmak amacıyla yaşamın ilk 6 saatinde adrenal gland ultrasonografisi yapıldı. Adrenal gland ultrasonografisi yapılan olguların antenatal steroid uygulanması ve gestasyonel yaş yönlerinden dağılımlarının benzer olmasına özen gösterildi. Ölçümler yenidoğan servisimizde bulunan real-time SDU-1200 X PLUS Shimadzu Corporation markalı yüksek rezölüsyonlu doppler ultrasonografik cihazla Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

Adrenal gland ölçümü sırasında adrenal gland konfigürasyonu belirlendikten sonra uzun aksın boyu ve eni ölçülerek “mm” olarak ifade edildi. Çalışmaya alınan 35 olgudan, yaşının 5. gününde serum 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyi ölçümü için kontrol kan örnekleri alındı. Kontrol kan örnekleri alınan olguların, birinci gün adrenal gland ölçümlerini yapan aynı radyolog tarafından beşinci günde adrenal gland boyutları tekrar değerlendirildi.

İstatistik çalışmaları Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v13.0.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız iki grup ortancasının karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi; bağımlı iki grup ortancasının karşılaştırılması için Wilcoxon testi; iki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Gestasyonel yaş grupları ve ağırlık grupları gibi çoklu gruplar içindeki parametrelerde fark araştırılırken önce tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilen parametrelerin post hoc değerlendirilmesinde Scheffe testinden yararlanıldı. Sonuçlar non-parametrik olarak ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Tüm testlerde  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma gestasyonel yaşları 27-36 hafta arasında değişen 145 prematüre bebek üzerinde yapıldı. Olgular antenatal steroid uygulanan (grup 1) 66 bebek ve uygulanmayan (grup 2) 79 bebek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki olguların 32' si (%48.5) erkek, 34' ü (%51.5) kız olup ağırlık ortalaması  $1596\pm 463$  g idi. Grup 2'deki olguların 53' ü (% 67.1)erkek, 26' sı (% 32.9 ) kız ve ağırlık ortalaması  $1716\pm 713$  g idi. Gestasyonel yaş ortalaması her iki grupta da 32 hafta saptandı. Gruplar cinsiyet ve gestasyonel yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (  $p > 0.05$ ) (Tablo 4.1 ).

**Tablo 4.1: Grupların cinsiyet, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre dağılımı**

				Doğum Ağırlığı (gram)	Gestasyonel yaş (hafta)
	Kız	Erkek	Toplam		
Grup 1	34	32	66	$1596\pm 463$	32
Grup 2	26	53	79	$1716\pm 713$	32
p	> 0.05			> 0.05	> 0.05

Bebeklerin tümü doğumu izleyen ilk altı saat içinde çalışmaya alındı. Antenatal steroid alan gruptaki bebeklerin yaşamın ilk altı saatinde değerlendirilen ortalama 17-hidroksiprogesteron düzeyi  $48.85\pm 57.66$  ng/mL ve ortalama kortizol düzeyi  $10.35\pm 18.66$  µg/dL saptandı. Antenatal steroid almayan grupta ise ortalama 17-hidroksiprogesteron düzeyi  $99.17\pm 91.47$  ng/dL ve ortalama kortizol düzeyi  $9.76\pm 11.12$  µg/dL idi. Her iki hormon

düzeşininde standart deviasyon (SD) değerlerinin çok yüksek olması nedeniyle iki grubun karşılaştırılmasında minimum-maximum ve median değerleri kullanıldı. Man Whitney U testine göre steroid alan grubun 17-hidroksiprogesteron median değeri 35.33 ng/dL iken, steroid almayan grupta 17-hidroksiprogesteron median değeri 74.42 ng/ml saptandı. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli idi (  $p = 0.000$ ). Grup 1'in kortizol median değeri ( 3.91  $\mu\text{g/dL}$  ), grup 2'nin kortizol median değerinden ( 5.46  $\mu\text{g/dL}$  ) düşük olmasına rağmen farklılık anlamlı bulunmadı ( $p = 0.06$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2: Grupların median-minimum ve maksimum 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyleri**

	17-hidroksiprogesteron (ng/ml)	Kortizol ( $\mu\text{g/dL}$ )
	ortanca (minimum-maksimum)	ortanca (minimum-maksimum)
Grup 1	35.33 ( 0.01- 300.3)	3.91 ( 0.01 – 117.3 )
Grup 2	74.42 ( 0.01 – 421.5 )	5.46 ( 0.66 – 62.47 )
p	0.000	0.06

Steroid alan ve almayan gruplar gestasyonel yaş gruplarına göre kendi grubu içinde değerlendirildiğinde, grup 1 de farklı gestasyonel yaş gruplarında 17-hidroksiprogesteron düzeyinin (ortanca değer olarak) anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ( Tablo 4.3 ) (  $p = 0.01$  ). Steroid almayanlarda 17-hidroksiprogesteron düzeyinde farklı gestasyonel yaş gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ( Tablo 4.3 ) (  $p = 0.44$  ). 27-28. gestasyonel haftalar arasında grup 1 de 17-hidroksiprogesteron düzeyi ortanca değeri 1.84 ng/ml iken, grup 2 de 65.4 ng/ml saptandı.

Steroide bağlı 17-hidroksiprogesteron düzeyindeki düşüşün en belirgin gözlendiği gestasyonel yaş grubu 27-28 hafta olarak belirlendi. 33. gestasyonel haftadan sonra steroid almanın 17-hidroksiprogesteron düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadığı gözlendi.

**Tablo 4.3: Steroid alan ve almayan grupta gestasyonel yaş gruplarına göre ortalama 17-hidroksiprogesteron düzeyleri**

Gestasyonel yaş(hafta)	Grup 1			Grup 2		
	n	%	17-hidroksi progesteron(ng/ml) ortanca ( min.-mak.)	n	%	17-hidroksi progesteron(ng/ml) ortanca ( min.-mak.)
27-28	3	4.5	1.84 ( 0.01 – 5.59 )	12	15.2	65.4 ( 0.01 – 354.8 )
29-30	15	22.7	15.36 ( 0.01 – 80 )	16	20.3	73.54 ( 0.74 – 284.5 )
31-32	23	34.8	41.4 ( 0.01 – 87 )	15	19.0	74.37 ( 37.5 – 368 )
33-34	19	28.8	72.9 ( 0.01 – 300.3 )	15	19.0	61.12 (13.04 – 421.5)
35-36	6	9.1	61.8 ( 0.01 – 161.9 )	21	26.6	80 ( 2.11 – 256.5 )
Toplam	66	100	35.33 ( 0.01- 300.3)	79	100	74.42 ( 0.01 – 421.5 )
	P = 0.01			P = 0.44		

Her iki grupta da kortizol düzeyinde farklı gestasyonel yaş gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ( Tablo 4.4 ), ( p = 0.22 ), ( p = 0.48 ) .

**Tablo 4.4: Steroid alan ve almayan grupların gestasyonel yaş gruplarına göre ortalama kortizol düzeyleri**

Gestasyonel yaş(hafta)	Grup 1			Grup 2		
	n	%	Kortizol (µg/dL) ortanca ( min.-mak.)	n	%	Kortizol (µg/dL) ortanca ( min.-mak.)
27-28	3	4.5	4.27 ( 0.78 – 4.56 )	12	15.2	4.3 ( 0.66 – 24.9 )
29-30	15	22.7	1.86 ( 0.26 – 52.9 )	16	20.3	6 ( 0.88- 62.5 )
31-32	23	34.8	6.15 ( 0.01-56.8 )	15	19.0	5.43 (0.69 – 27.9 )
33-34	19	28.8	4.42 ( 0.17- 117.3 )	15	19.0	3.03 ( 0.71 - 42.6 )
35-36	6	9.1	4.58 ( 0.71 – 43 )	21	26.6	7.86 ( 1.99 – 28.3 )
Toplam	66	100	3.91 ( 0.01 – 117.3 )	79	100	5.46 ( 0.66 – 62.47 )
p	0.22			0.48		

32. gestasyonel haftanın altında steroid alan pretermleler, 32. gestasyonel haftadan büyük steroid alan pretermleler arasında 17-hidroksiprogesteron düzeyi ortanca değerinde anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 4.5), (  $p = 0.008$  ). 32. gestasyonel haftadan büyük pretermlelerde antenatal steroid almış olmanın 17-hidroksiprogesteron düzeyinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı saptandı ( Tablo 4.5 ).

**Tablo 4.5: Steroid alan ve almayan grupta 32. gestasyonel yaşın altında ve üstünde ortalama 17-hidroksiprogesteron düzeyleri**

Gestasyonel yaş (hafta)	Grup 1			Grup 2		
	n	%	17-hidroksi progesteron(ng/ml) ortanca ( min.-mak.)	n	%	17-hidroksi progesteron(ng/ml) ortanca ( min.-mak.)
< 32hafta	41	62.1	17.9 ( 0.01 – 87 )	44	55.7	73.3 ( 0.01 – 368 )
> 32hafta	25	37.9	72.9 ( 0.01 – 300.3 )	35	44.3	79.8 ( 2.11 – 421.5 )
Toplam	66	100	35.33 ( 0.01- 300.3)	79	100	74.42 ( 0.01 – 421.5 )
P	0.008			0.55		

Steroidin uygulanma zamanı ile doğum zamanı arasında geçen sürenin 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyine etkisi araştırıldı. Her iki hormon düzeyinde de süre ile ilişkili değişiklik saptanmadı ( Tablo 4.6 ), (  $p = 0.24$  ), (  $p = 0.99$  ).

**Tablo 4.6: Steroidin uygulanma zamanına göre 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyleri**

	n	%	17-hidroksi progesteron (ng/ml)	Kortizol (µg/dL)
İlk 48 saat	10	15.2	42.9 (10.6-80 )	3.34 (0.22- 56.7)
48 saat-7 gün	43	65.2	38.1 (0.01-300)	4.42 (0.01- 117)
7.günden sonra	13	19.7	17.9 (0.01-87 )	3.43 (0.17-53 )
Toplam	66	100	74.4 (0.01-421)	5.46 (0.66-62.5)
p			0.24	0.99

Çalışmaya katılan olguların birinci gün ve beşinci gün 17-hidroksiprogesteron ve kortizol değerleri karşılaştırıldı. Wilcoxon testine göre 5. gün yapılan kontrolde 17 hidroksi progesterondaki düşüş ve kortizoldeki artış anlamlı bulundu (Tablo 4.7), ( $p = 0.04$ ).

**Tablo 4.7: Çalışmaya alınan 35 olgunun birinci ve beşinci gün median 17-hidroksi-progesteron ve kortizol düzeyleri**

	17-hidroksiprogesteron (ng/ml) ortanca ( min.-mak.)	Kortizol ( $\mu$ g/dL) ortanca ( min.-mak.)	p
1.gün	61.1 (0.01- 421)	4.68 (0.01- 117)	0.04
5.gün	36.4 ( 7.4 - 128)	6.88 (1.02-17.1)	0.04

Çalışmaya alınan 35 olgunun birinci ve beşinci gün 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon katsayısı hesaplanarak araştırıldı. Birinci günde bakılan 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ( $r = 0.26$  ;  $p = 0.001$ ). Beşinci günde bakılan progesteron ve kortizol değerleri arasında ilişki yoktu ( $r = 0.06$  ;  $p = 0.71$ ).

**Olguların sağ adrenal gland boyutları ile sol adrenal gland boyutları arasındaki ilişki araştırıldı. Sağ adrenal gland ve sol adrenal gland boyutlarında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.8).**

**Tablo 4.8: Sağ adrenal gland ve sol adrenal gland boyutları ortalama değerleri**

	Boy (mm)	Genişlik (mm)	Yüzey (mm <sup>2</sup> )
Sağ adrenal gland	14.3 $\pm$ 3.97	3.27 $\pm$ 1.04	49.1 $\pm$ 25.8
Sol adrenal gland	14.7 $\pm$ 4.78	3.2 $\pm$ 0.97	50.1 $\pm$ 29.2



t	0.8	0.5	0.5
p	0.43	0.62	0.58

Steroid alan ve almayan grupların adrenal gland boyutları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşıldı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9: Steroid alan ve almayan grupta adrenal gland boyutları ortalama değerleri**

	Boy (mm)	Genişlik (mm)	Yüzey (mm <sup>2</sup> )
Grup 1	14.3 ± 4.37	3.1 ± 0.9	47.7 ± 26.76
Grup 2	14.7 ± 4.43	3.3 ± 1.1	51.4 ± 28.3
	t 0.5 ; p 0.61	t 0.9 ; p 0.32	t 0.7 ; p 0.44

Tukey testi ile gestasyonel yaş gruplarına göre adrenal gland boyutları karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık anlamlı bulundu. Özellikle 29-30.gestasyonel hafta ile 35-36. gestasyonel hafta arasında hem boy, hem de genişlikte farklılık anlamlı bulundu. 35-36.gestasyonel haftada adrenal gland yüzey ölçümü tüm gruplardan anlamlı farklılık göstermekteydi ( Tablo 4.10 ).

**Tablo 4.10: Gestasyonel yaş gruplarına göre adrenal gland boyutları**

Gestasyonel Yaş (hafta)	n	Boy (mm)	Genişlik (mm)	Yüzey (mm <sup>2</sup> )
27-28	10	12.44 ± 3.06	2.9 ± 0.54	36.52 ± 13.06
29-30	27	13.39 ± 2.58	2.9 ± 0.65	40.25 ± 13.94
31-32	35	13.76 ± 4.09	3.2 ± 1.01	45.57 ± 25.41

33-34	28	14.98 ± 5.79	3.2 ± 1.11	51.85 ± 34.18
35-36	30	16.61 ± 4.22	3.8 ± 1.12	64.83 ± 29.71
Toplam	130	14.50 ± 4.39	3.2 ± 1.01	49.57 ± 27.48
		f 3.2 ; p 0.01	f 3.2 ; p 0.01	f 4.2 ; p 0.00

Farklı doğum ağırlığı gruplarında adrenal gland boyutlarının anlamlı farklılık gösterdiği sonucuna ulaşıldı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11: Doğum ağırlığı gruplarına göre adrenal gland boyutları**

Doğum Ağırlığı (gram)	n	Boy (mm)	Genişlik (mm)	Yüzey (mm <sup>2</sup> )
< 1000 g	12	12.3 ± 2.7	2.88 ± 0.54	35.84 ± 11.9
1000-1499 g	40	12.8 ± 3.4	2.84 ± 0.79	38.39 ± 20.1
1500-1999 g	42	14.6 ± 4.7	3.13 ± 0.93	47.86 ± 25.5
2000-2499 g	20	17.7 ± 4.9	4.03 ± 1.09	73.87 ± 33.8
> 2500 g	16	16.0 ± 3.4	3.77 ± 1.15	61.89 ± 25.9
Toplam	130	f 6.2 ; p 0.00	f 7.5 ; p 0.00	f 8.9 ; p 0.00

Spearman korelasyon analizi kullanılarak adrenal gland boyutları ile doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, gestasyonel yaş, birinci gün 17-hidroksiprogesteron ve birinci gün kortizol düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi arttıkça adrenal gland boyutlarının da arttığı gözlemlendi. Gestasyonel yaş büyüdükçe de adrenal gland boyutları artmaktaydı. Birinci gün 17-hidroksiprogesteron değeri ile adrenal gland boyutları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Tüm bu korelasyon ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Adrenal gland boyu ile kortizol değeri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Adrenal

gland yüzeyi arttıkça kortizol değerinde de artma gözlemlendi, ancak bu artış anlamlı bulunmadı (Tablo 4.12 ), (  $r = 0.16$  ;  $p = 0.07$  ). Adrenal gland genişliği ile kortizol değeri arasında ise korelasyon yoktu ( Tablo 4.12 ), (  $r = 0.08$  ;  $p = 0.39$  )

**Tablo 4.12: Adrenal gland boyutlarının gestasyonel yaş, antropometrik ölçümler, kortizol ve 17 hidroksi progesteron değeri ile ilişkisi**

n 130	Boy		Genişlik		Yüzey	
	r	p	r	p	r	p
Ağırlık	0.38	0.00	0.33	0.00	0.41	0.00
Boy	0.39	0.00	0.34	0.00	0.42	0.00
Baş çevresi	0.41	0.00	0.40	0.00	0.46	0.00
Gestasyonel yaş	0.29	0.01	0.24	0.05	0.32	0.00
Kortizol	0.24	0.005	0.08	0.39	0.16	0.07
17OHPogesteron	0.26	0.03	0.23	0.07	0.26	0.03

Yaşamın birinci günü ölçülen adrenal gland boyutlarının beşinci gün yapılan ultrasonografide nasıl bir farklılık gösterdiği araştırıldı. Beşinci gün yapılan ölçümlerde adrenal gland boyutlarının anlamlı olarak küçüldüğü gözlemlendi ( Tablo 4.13 ), (  $p = 0.00$  )

**Tablo 4.13: Birinci gün adrenal gland boyutları ve beşinci gün adrenal gland boyutları arasındaki ilişki**

	Birinci gün n = 71 x ± sd	Beşinci gün n = 71 x ± sd	t	p
Boy (mm)	13.06 ± 2.89	12.03 ± 2.6	5.2	0.00
Genişlik (mm)	3.01 ± 0.85	2.75 ± 0.6	3.0	0.00
Yüzey (mm <sup>2</sup> )	40.67 ± 18.6	33.73 ± 12	4.3	0.00

Birinci gün ve beşinci gün adrenal gland boyutları arasındaki ilişki steroid alan ve almayan gruplarda ayrı ayrı değerlendirildi. Her iki grupta da adrenal gland boyutlarının yaşamın beşinci gününde küçüldüğü gözlemlendi ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

bulundu. Farklı olarak steroid alan grubun adrenal gland genişliğinde birinci ve beşinci gün ölçümleri arasında anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 4.14 ), ( p 0.69 ).

**Tablo 4.14: Antenatal steroid alan (grup 1) ve almayan (grup 2 ) gruplarda birinci ve beşinci gün adrenal gland boyutları**

		Birinci gün n = 71 x ± sd	Beşinci gün n = 71 x ± sd	t	p
Grup 1 n 36	Boy (mm)	12.03 ± 2.38	11.2 ± 2.16	3.2	0.02
	Genişlik (mm)	2.65 ± 0.50	2.62 ± 0.49	0.3	0.69
	Yüzey (mm <sup>2</sup> )	32.63±10.7	29.97± 9.53	2.9	0.06
Grup 2 n 35	Boy (mm)	14.11±3.01	12.88± 2.86	4.1	0.00
	Genişlik (mm)	3.37±0.98	2.88 ± 0.69	3.3	0.02
	Yüzey (mm <sup>2</sup> )	48.94±2.36	37.59±13.2	3.8	0.00

## TARTIŞMA

Adrenal gland gebelik süresince önemli bir rol oynar. Fetal adrenal korteks tarafından üretilen steroid hormonlar hem intrauterin hem de ekstrauterin dönemde organ sistemlerinin matürasyonunda gereklidir. Gestasyonel dönemin sonunda kortizol sekresyonunun akciğer matürasyonunda zorunlu olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (104) Gebeliğin sonuna doğru HHA aks aktivitesindeki artışın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bulgular fetal adrenal zondaki steroid sentezinde ACTH'nın tek düzenleyici unsur olmadığını ve fetal adrenal zonun gelişiminde doğumdan çok gestasyonel yaşın önemli olduğunu düşündürmektedir (105). Preterm infantlarda HHA aksın immatür olması prematüriteye bağlı respiratuvar distres sendromu ve kronik akciğer hastalığının yanı sıra kardiyovasküler sorunlarla da ilişkilidir (106). Prematüriteyle ilişkili sorunlar antenatal glukokortikoid kullanımı ile azaltılmaya çalışılmaktadır. Antenatal glukokortikoidlerin preterm doğumlar üzerindeki bu olumlu etkileri endojen kortizolün gerek antenatal gerekse postnatal etkilerini taklit ederek olmaktadır. Farklı çalışmalarda HHA aksın antenatal glukokortikoidlerden etkilendiği gösterilmiştir (67,68, 80-88, 106-112).

Thorp ve arkadaşlarının(81) 414 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada antenatal glukokortikoidlerin adrenal glandı süprese etmediği vurgulanmıştır. Terrone ve ark.(82) 79 bebeğin yaşamın birinci günü kortizol düzeyini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kortizol değerinin tekrarlayan doz steroid uygulamasından etkilenmediği ve antenatal glukokortikoidlerin adrenal glandı süprese etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak literatürde 24 ve 34.gestasyonel haftalarda 7 kez antenatal glukokortikoid uygulanmış bir olguda Cushingoid görünüm rapor edilmiştir. Aynı olguda kortizol düzeyi 3.3 µg/dL olarak ölçülmüş, hem annede hem de bebekte HHA aksın baskılanmış olduğu gösterilmiştir(83). Farklı bir çalışmada da üçüz bir gebelikte tekrarlayan doz glukokortikoid uygulamasının her üç bebekte de kortizol düzeyinde azalmaya neden olduğu gözlenmiş ancak yaşamın 6.gününde metirapon

testine yanıt alındığı rapor edilmiştir(84). Banks ve arkadaşlarının(85) 710 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada tekrarlayan doz antenatal steroid uygulamasının adrenal hormonları baskıladığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak tekrarlayan antenatal glukokortikoid uygulamalarının, fetal hipotalamo-pituiter-adrenal fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Bu etkinin endojen kortizol sentezinde azalma ve sentetik glukokortikoidlerin fetal beyine girmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Antenatal glukokortikoidlerin oluşturacağı kalıcı etkiler gebelikte karşılaşılan döneme göre değişkenlik gösterir. İntrauterin dönemde deksametazonla karşılaşmış farelerin erişkin dönemde bazal glukokortikoid düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Gebeliğin son trimestirinde deksametazona maruz kalmak, paraventricüler nükleusta artmış CRH ve mRNA düzeylerine neden olur. Hipokampusta ise mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptör düzeylerini azaltır. Reseptörlerdeki azalma feedback duyarlılıkta da azalmaya neden olur ve hipokampal düzeyde HHA aks ayarı değişmiş olur. Deksametazonla gebelik boyunca karşılaşmak ise hipokampal reseptörleri etkilemeksizin amigdalada reseptör ekspresyonunu artırır. Amigdala HHA aksı uyarıcı bir bölgedir. Amigdalada reseptör ekspresyonunun artmasıyla HHA aksının çalışmasını hızlandırıcı komut artmış olur. Sonuç olarak gebeliğin erken döneminde de, geç döneminde de glukokortikoidlere maruz kalmak HHA aksı etkilemektedir (92, 93).

Yapılan çalışmalarda antenatal glukokortikoidlerin HHA aksı etkisinin fetal ve erken neonatal dönemle sınırlı kalmayıp geç neonatal dönemde, hatta daha sonrada sürdüğü gösterilmiştir. Davis ve arkadaşları(15) yaptıkları çalışmada doğumdan 4-6 hafta sonra antenatal steroid almış pretermilerin strese yanıtını araştırmışlardır. Topuğa ağırlı uyaran verildikten sonra kalp hızı, ağrıya tepki ve tükürük kortizol düzeyinin değerlendirildiği bu çalışmada; antenatal steroid alan olgularda tükürük kortizol artışının anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada kalp hızı ve ağrıya tepkide steroid alan ve almayan gruplarda farklılık gözlenmemiştir. Literatürde yenidoğanda adrenal hormonlarla ilgili çalışmalar özellikle konjenital adrenal hiperplazi taramasında değerli olması nedeniyle 17 hidroksiprogesteron düzeyi üzerinde yoğunlaşmıştır(16,87,88,107-112).

Murphy ve arkadaşları(107) 47 hasta term ve pretermi 53 sağlıklı term yenidoğanla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hem hasta preterm hem de hasta term yenidoğanlarda sağlıklı termlere göre 17-hidroksiprogesteron düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak hasta pretermelerde 17- hidroksiprogesteron düzeylerinin daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu çalışmada 17-hidroksiprogesteron düzeylerinin yorumlanmasında gestasyonel yaşın ve hastalığa bağlı stresin göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Berry ve arkadaşları(108). Yaşamın 3-14.günlerinde 17-hidroksiprogesteron düzeyini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 17-hidroksiprogesteron düzeyinin yaşamın üçüncü gününde zirve değerine ulaştığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada 17-hidroksiprogesteron üst sınırı termlerde 20 ng/ml, pretermelerde 200 ng/ml rapor edilmiştir.

Lee ve arkadaşları(109) hasta pretermelerde 17-hidroksiprogesteron düzeyini yüksek olarak rapor etmişlerdir. Sulyok ve arkadaşları (110) Sağlıklı preterm ve termlerde 17-hidroksiprogesteron düzeylerini araştırmışlardır. 17-hidroksiprogesteron değerlerinin pretermelerde başlangıç değerinin termlere göre daha yüksek olduğu ve kademeli olarak azalmakla birlikte pretermelerde 17-hidroksiprogesteron yüksekliğinin 4.haftaya kadar sürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu çalışmada pretermelerde perinatal strese bağlı plasental 17-hidroksiprogesteron üretiminin ve renal tuz kaybının 17- hidroksiprogesteron yüksekliğinin sürmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Knudtson ve arkadaşları(112) 17-hidroksiprogesteron düzeyiyle gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptamışlardır.

Al Saedi ve arkadaşları(111) Yenidoğanlarda 17-hidroksiprogesteron ölçümünde radyoimmün assay ve flouroimmün assay yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Flouroimmün assay yöntemiyle 17-hidroksi progesteron düzeylerinin daha yüksek ölçülmesi nedeniyle 1500 g altındaki pretermelerde konjenital adrenal hiperplazi taramasında flouroimmün assay yönteminin kullanılmaması önerilmiştir. King ve arkadaşları (87) 17-hidroksiprogesteron düzeyi antenatal steroid alan ve almayan gruplarda anlamlı farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda pretermelerde antenatal steroid öyküsü 17-hidroksiprogesteron düzeyi antenatal steroid alan ve almayan 17-hidroksiprogesteron düzeyi antenatal steroid alan ve almayan gruplarda anlamlı farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda pretermelerde antenatal steroid öyküsü nedeniyle konjenital adrenal hiperplazi taramasının geciktirilmemesi önerilmiştir.

Gateiais ve arkadaşları(16) konjenital adrenal hiperplazi taraması sırasında ölçülen 17-hidroksi progesteron düzeyleri ile antenatal steroid uygulaması arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Yaşamın 72-96.saatleri arasında 17-hidroksi progesteron düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmada; 17-hidroksiprogesteron düzeyi antenatal steroid uygulanan grupta 19.5 (12.7-31.15) ng/ml, antenatal steroid uygulanmayan grupta ise 23.7 (14.2-30.6) ng/ml olarak rapor edilmiştir. Her iki grup arasında 17-hidroksiprogesteron düzeyi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak tekrarlayan dozda antenatal steroid uygulananlarda 17-hidroksiprogesteron düzeyinin %30 daha düşük olduğu saptanmıştır. King ve arkadaşları da (87) antenatal steroide maruz kalmanın konjenital adrenal hiperplazi taraması sırasında yalancı negatifliklere neden olup olamayacağını araştırmışlardır. Bu çalışmada antenatal steroid alan ve almayan grupta 17-hidroksi progesteron düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda Gateils ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde antenatal steroid alan grubun 17-hidroksi progesteron düzeyi steroid almayan gruba göre düşük bulundu (Tablo 4.2); ( $p<0.05$ ). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızdaki olgular 24 saat arayla iki kez 12 mg betametazon olmak üzere tam doz antenatal steroid uygulanan yenidoğanlardan oluşmaktaydı. Çalışma grubumuzda tekrarlayan doz steroid uygulaması olmamasına rağmen iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim fizyolojik dozda anlamlı farklılık bulmamız yaşamın ilk 6 saatinde 17-hidroksi progesteron düzeylerini değerlendirmemize bağlı olabilir.

Linder ve arkadaşları(88) pretermelerde 17-hidroksi progesteron düzeyleri ile gestasyonel yaş, postnatal yaş ve antenatal steroid kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada yaşamın birinci günü 17-hidroksi progesteron düzeylerinin en yüksek değerde olduğu ve postnatal 3. aya kadar 17-hidroksi progesteron düzeylerinin kademeli olarak azaldığını saptamışlardır. Aynı çalışmada 17-hidroksi progesteron düzeylerinin gestasyonel yaşla ters korelasyon gösterdiği saptanmış, ancak antenatal glukokortikoid uygulaması ile 17-hidroksi progesteron düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Yaptığımız çalışmada Linder ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak beşinci gün yapılan kontrolde 17-hidroksi progesteron düzeyinde anlamlı düşüş gözlemledik(Tablo 4.7); ( $p<0.05$ ). Postnatal yaşla 17-hidroksi progesteron arasında ters korelasyon literatürdeki diğer çalışmalarla da benzerlik göstermektedir(107-110). 17-hidroksi progesteron düzeylerini gestasyonel yaşa göre değerlendirdiğimizde; steroid almayan grupta gestasyonel yaş gruplarının ortanca 17-hidroksi progesteron değerleri arasında anlamlı farklılık bulmadık(Tablo 4.3) ; ( $p>0.05$ ). Steroid alan grupta ise gestasyonel yaş 32 haftanın altında



olan olguların 17-hidroksiprogesteron düzeylerini anlamlı olarak düşük bulduk (Tablo 4.3) ( $p>0.05$ ). Bizim bulgularımızın aksine literatürde gestasyonel yaşla 17-hidroksi progesteron düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır(107-111). Literatürde gestasyonel yaş küçüldükçe 17-hidroksi progesteron değerinde artış saptanması karaciğer fonksiyonlarındaki immatüriteye bağlı 17-hidroksi progesteronun metabolize edilmesinde yavaşlama ve preterm yenidoğanın serumunda bulunan konjuge steroidlerle çapraz reaksiyonla açıklanmaktadır. Gestasyonel yaş ve 17-hidroksiprogesteron düzeyi ilişkisi konusunda bulgularımızın literatürle çelişkili olması olgu sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Gatelais ve arkadaşlarının(16) çalışmasında 17-hidroksi progesteron düzeyi ile antenatal steroidin son dozu ve kan örneğinin alınma zamanı arasında geçen süre ile ilişki araştırılmıştır. Süre uzadıkça 17-hidroksi progesteron düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu etkinin erken gestasyonel dönemde adrenal glandın steroidle daha fazla süprese olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca süre ile 17-hidroksi progesteron düzeyi arasındaki ilişki multipl regresyon analizine göre anlamlı bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da süre uzadıkça 17-hidroksi progesteron ortanca değerinde azalma saptadık. Fakat 17-hidroksi progesterondaki azalma anlamlı bulunmadı. Süre ile kortizol değeri arasında da ilişki saptanmadı (Tablo 4.6)( $p>0.05$ ). .

Ballard ve arkadaşları(10) 215 antenatal betametazon uygulanmış ve 117 antenatal betametazon uygulanmamış infant üzerinde betametazonun endokrin parametrelere etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada yaşamın ilk 6 saatinde bakılan kortizol düzeyinin betametazon uygulanan yenidoğanlarda %45 daha düşük olduğunu ve yaşamın 7.gününde kortizol değerlerinin normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada dehidroepiandrosteron düzeylerinin antenatal betametazon grubunda %65 azaldığı ve ortalama 3.5 gün sonra normale döndüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmada tedavi edilen grupta yaşamın ilk 6 saati kortizol düzeyleri düşük olmasına rağmen RDS ve asfiksiye kortizol yanıtının iyi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada growth hormon düzeyinin antenatal betametazon grubunda %53 azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada antenatal betametazonun growth hormon ve muhtemelen adrenal kortekste steroid üretimini düzenleyen hipofiz hormonlarını süprese ettiği ancak HHA aksın strese yanıtını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda antenatal steroid alan grupta kortizol değeri 3.91 ( 0.01 – 117.3 )  $\mu\text{g/dL}$  , antenatal steroid almayan grupta 5.46 ( 0.66 – 62.47 )  $\mu\text{g/dL}$  olarak saptandı. Antenatal steroid alan grupta yaşamın ilk 6 saatinde

bakılan kortizol değeri düşük olmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(Tablo 4.2)( $p>0.05$ ).

Kari ve arkadaşları(113) yaşamın ilk haftasında deksametazon uygulanan düşük doğum ağırlıklı pretermelerde adrenokortikal fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada deksametazon tedavisi sonrası değerlendirilen total kortizol ve serbest kortizol düzeyinin gestasyonel yaşla korelasyon gösterdiği ancak steroid bağlayan globulin düzeyinin farklı gestasyonel yaşlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada postnatal deksametazon tedavisi alan olguların bazal kortizol değerlerinin kontrol grubu ile farklı değilken ACTH uyarı testi sonrası kortizol yanıtının deksametazon grubunda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada Balard ve arkadaşlarının(10) çalışmasına benzer olarak steroid tedavisinin adrenokortikal fonksiyonları etkilediğini destekler niteliktedir(10, 113).

Mears ve arkadaşları(114) kord kanı kortizol düzeyinin; spontan doğum, indüksiyonlu doğum, elektif sezaryen, normal vajinal doğum, acil sezaryen, müdahaleli doğum, amniyon sıvısında mekonyum ve kord kanı pH değeri ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada doğumun başlangıcı, amniyon sıvısının mekonyumlu olması ve gebelik yaşının kordon kanı kortizol düzeyini etkilemediği gözlenmiştir. Ancak elektif sezaryen ile doğanların kordon kanı kortizol düzeyi müdahaleli doğumla doğan yenidoğanlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Procianoy(115) ve arkadaşlarının farklı bir çalışmasında da vajinal yolla doğan 89 preterm infantın kord kanı kortizol ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeylerinin sezaryenle doğanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir. Biz doğum şeklinin kortizol üzerine etkisini ekarte edebilmek amacıyla yalnızca sezaryen ile doğan pretermeleri çalışma grubuna aldık.

Yaptığımız çalışmada antenatal steroid alan grubun kortizol ortanca değeri antenatal steroid almayan grubun kortizol ortanca değerinden düşük olmasına rağmen aradaki farklılık anlamlı bulunmadı. Manabe ve arkadaşlarının(86) yaptığı çalışmada da antenatal steroid uygulanan grubun kortizol değeri düşük olmasına rağmen aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Manabe ve arkadaşlarının çalışmasında kortizol değeri 29-32.gestasyonel haftada  $3.82 \pm 2.58 \mu\text{g/dL}$  , 33-36.gestasyonel haftada  $4.98 \pm 1.9 \mu\text{g/dL}$  , 37.gestasyonel haftanın üzerinde  $11.4 \pm 4.88 \mu\text{g/dL}$  olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 37. gestasyonel haftadan sonra saptanan kortizol değerinin 29-32. haftalarda saptanan kortizol değerine göre

anlamli olarak yuiksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda farklı gestasyonel yaş gruplarında kortizol ortanca değeri arasında anlamlı farklılık bulunmadı(Tablo 4.4); (p>0.05). 29-32. gestasyonel haftalarda saptadığımız kortizol değeri literatürde bildirilen kortizol değerleri ile benzerdi. Ancak gestasyonel yaş grupları arası kortizol ortanca değerinde anlamlı farklılık olmaması tüm olguların sezaryen ile doğmuş olmasından ve HHA aksı uyaracak doğum stresi olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Ultrasonografi neonatal adrenal glandın değerlendirilmesinde etkin bir yöntemdir. Oppenheimer ve arkadaşları(20) 92 infant üzerinde yapmış oldukları çalışmada olguların %79'unda her iki adrenal glandı görüntüleyebilmişlerdir. Bu çalışmada olguların %17'sinde sadece sağ adrenal gland, %3'ünde de sadece sol adrenal gland ölçümü yapılabildiğiştir. Bu çalışmada adrenal gland sagittal sonogramda genellikle "V" yada "Y" konfigürasyonunda görüntüledikten sonra yatay aksın boy ve genişliğinin ölçümü yapılmıştır. Aynı çalışmada adrenal gland uzunluğu ortalama  $15 \pm 1$  mm (9 mm- 36 mm) olarak rapor edilmiştir. Sağ adrenal gland ve sol adrenal gland boyutları arasında farklılık bulunmamıştır. Bizim saptadığımız ortalama adrenal gland boyu  $14.50 \pm 4.39$  olup Oppenheimer ve arkadaşlarının çalışmasına benzerdi(Tablo 4.10). Sağ ve sol adrenal gland ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulmadık(Tablo 4.8) ; (p>0.05). Yaşamın ilk günü yaptığımız ölçümlerde adrenal glandların %100'ünü görüntüledik. Beşinci gün yaptığımız ultrasonografide değerlendirdiğimiz adrenal glandların %97'sini görüntüleyebildik.

Oppenheimer ve arkadaşları adrenal gland uzunluklarını ortalama 25-30.gestasyonel haftalar arasında 12mm, 31-35.gestasyonel haftalar arasında 14mm, 36-40 gestasyonel haftalar arasında da 17 mm olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada adrenal gland uzunluğunun gestasyonel yaş arttıkça arttığı gözlenmiş ancak adrenal gland genişlikleri arasında gestasyonel yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gestasyonel yaş arttıkça adrenal gland uzunluğunun arttığını gözlemledik ve farklı gestasyonel yaş gruplarında adrenal gland boyları arasında anlamlı farklılık saptadık(Tablo 4.10); (p<0.05). Ayrıca yapmış olduğumuz korelasyon analizinde adrenal gland boyunun gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi , 17 hidrokspirogesteron ve kortizol düzeyi ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiğini saptadık (Tablo 4.12); (p<0.05).

Sivit ve arkadaşları(116) normal yenidoğanlarla konjenital adrenal hiperplazili yenidoğanların adrenal gland boyutlarını karşılaştırmışlardır. Sivit ve arkadaşlarının yaptıkları

bu çalışmada konjenital adrenal hiperplazili olgularda adrenal gland uzunluğu  $23.7 \pm 1.4$  mm bulunurken, sağlıklı yenidoğanların adrenal gland uzunluğu ortalama  $14.4 \pm 0.81$  mm olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada konjenital adrenal hiperplazili olgularda adrenal gland genişliği  $5.3 \pm 0.6$  iken sağlıklı yenidoğanlarda ortalama  $1.9 \pm 0.12$ mm olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada 40 sağlıklı yenidoğandan birinde adrenal gland uzunluğu 20 mm üzerinde ölçülürken altı konjenital adrenal hiperplazi olgusunun beşinde adrenal gland uzunluğu 20 mm üzerinde bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarına göre adrenal gland uzunluğunun 20 mm den fazla ve adrenal gland genişliğininde 4 mm den fazla olmasının konjenital adrenal hiperplazi tanısını destekleyici bulgulardır, ancak adrenal gland boyutlarının normal olması konjenital adrenal hiperplazi tanısını ekarte ettirmez. Sivit ve arkadaşlarının çalışmasında daha önceki çalışmalardan farklı olarak asemptomatik olguların %98'inde adrenal glandın görüntülenebildiği rapor edilmiştir. Biz sağlıklı pretermiler üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada adrenal gland uzunluğunu  $14.50 \pm 4.39$  mm, ortalama adrenal gland genişliğini  $3.2 \pm 1.01$  mm olarak saptadık(Tablo 4.10). Olgularımızda adrenal gland genişliği ortalamasının daha fazla olması olgularımızın preterm olması ve adrenal gland ölçümünün yaşamın ilk altı saatinde yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Sivit ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubu term yenidoğanlardan oluşmakta ve ultrasonografinin yapıldığı ortalama yaş 1.9 hafta olarak belirtilmektedir.

Scott ve arkadaşları(21) on iki sağlıklı term yenidoğanda 1, 3, 5, 11, 21, ve 42.günlerde altı seri ölçüm yaparak adrenal gland boyutlarını izlemişlerdir. Bu çalışmada adrenal gland ve böbreğin longitudinal uzunluğu da ölçülmüştür. 1. ve 5. günlerde yapılan ölçümlerde adrenal gland boyutlarında %22-44 arasında değişen derecelerde küçülme gözlenmiştir. 1. ve 42.günler karşılaştırıldığında ise adrenal gland boyutlarının %39-67 arasında küçüldüğü saptanmıştır. Aynı zaman diliminde böbrek boyutları artmış ve adrenal uzun aks böbrek uzun aks oranı küçülmüştür.

Literatürde adrenal gland boyutlarının fetal dönemde ultrasonografik olarak izlendiği çalışmalarda bulunmaktadır. Jeanty ve arkadaşları(117) 20 gestasyonel haftada adrenal glandı iki boyutlu ultrasonografi görüntülemişlerdir. Lewis ve arkadaşları da(22) 30.gestasyonel haftadan sonra iki boyutlu olarak yaptıkları ölçümlerde adrenal gland uzun aksını 14-27mm, böbrek uzun aksını 27-42mm ve adrenal gland-böbrek uzun aks oranını 0.48-0.66 olarak rapor etmişlerdir. Chang ve arkadaşları(118) değerlendirdikleri adrenal glandların %79.3'ünü üç

boyutlu ultrasonografi ile görüntülüyerek fetal adrenal gland volümünü ölçmüşlerdir. 119 üç boyutlu fetal adrenal ultrasonografik ölçümün yapıldığı bu çalışmada 21-40.gestasyonel haftalar arasında adrenal gland persentil eğrileri oluşturulmuştur. 21.gestasyonel haftada 0.70-1.61 ml arasında değişen adrenal gland volümünün, 40.gestasyonel haftada 4.29-6.75 ml'ye ulaştığı saptanmıştır. Turan ve arkadaşları(119) ise üç boyutlu ultrasonografi ile saptanan adrenal gland volümünün preterm doğumun öngörüsünde değerli olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada düzeltilmiş adrenal gland volümü  $422 \text{ mm}^3/\text{kg}$  dan fazla olan olguların ilk 5 gün içinde preterm doğma olasılığının %92 sensitivite ve %99 spesifite ile belirlenebileceğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada adrenal gland volümü ile tahmini fetal ağırlık arasında direk ilişki saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada antenatal steroid alan grupta 17-hidroksi progesteron düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik. Benzer şekilde antenatal steroid alan grupta kortizol değeri de düşüktü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hem 17-hidroksi progesteron hem de kortizol ortanca değerleri gruplar arasında farklılık göstereceği grupların minimum ve maksimum değerleri benzerdi. Bu bulgular saptadığımız endojen 17-hidroksi progesteron ve endojen kortizol değerlerinin pretermelerde çok değişken olduğunu göstermektedir. Pratikte kullanılan filtre kağıdı ile konjenital adrenal hiperplazi taraması 17-hidroksiprogesteron değerlerini gösterdiğinden, her zaman güvenilir olmayabilir. Antenatal steroid uygulamasının yalancı pozitif konjenital adrenal hiperplazi tanısına neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanısındayız.

Bu çalışmada farklı olarak antenatal steroid uygulamasının adrenal gland boyutlarına etkisini araştırdık. Antenatal steroidin HHA aksı etkilemesine rağmen yaptığımız çalışmada adrenal gland boyutlarını etkilemediği sonucuna ulaştık. Antenatal steroid uygulamasının adrenal gland boyutuna etkisinin tekrarlayan antenatal steroid uygulanan olgularda ve daha fazla sayıda olguda araştırılmasının bu konuyu daha iyi aydınlatacağına inanıyoruz. Sonuç olarak tam doz antenatal steroid uygulaması endojen 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeylerini etkilemesine rağmen adrenal gland boyutlarını etkilememiştir.

## SONUÇLAR

**Preterm yenidoğanlarda antenatal steroid uygulamasının, endojen 17-hidroksi progesteron, kortizol düzeyleri ve adrenal gland boyutlarına etkisinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.**

**1. Antenatal steroid alan grubun 17-hidroksi progesteron düzeyi median değerinin ( 35.33 ng/dL ) , kontrol grubuna (74.42 ng/dL) göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 4.2), ( p = 0.000 ).**

2. Grup 1(Antenatal steroid alan grup)'in kortizol median değeri ( 3.91 µg/dL ), grup 2(Antenatal steroid almayan grup)'nin kortizol median değerinden (5.46 µg/dL) düşük olmasına rağmen farklılık anlamlı bulunmadı (p = 0.06) (Tablo 4.2).

3.Farklı gestasyonel haftalarda antenatal steroidlerin etkileri değişmekteydi. ( Tablo 4.3 ) ( p = 0.01 ).

4. Steroid almayanlarda 17-hidroksi progesteron düzeyinde farklı gestasyonel yaş gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ( Tablo 4.3 ) ( p = 0.44 ).

5. Steroide bağlı 17-hidroksi progesteron düzeyindeki düşüşün en belirgin gözleendiği gestasyonel yaş grubu 27-28 hafta olarak belirlendi ( Tablo 4.3 ).

6. Her iki grupta da kortizol düzeyinde farklı gestasyonel yaşlara göre istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ( Tablo 4.4 ), (  $p = 0.22$  ), (  $p = 0.48$  ) .

7. 32. gestasyonel haftadan büyük pretermelerde antenatal steroid almış olmanın 17-hidroksi progesteron düzeyinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı saptandı ( Tablo 4.5 ). Bu bulgu pratik uygulamalarda preterm eylemde 34. gestasyonel haftadan sonra antenatal steroid uygulanmasının etkin olmayacağını desteklemektedir.

8. Çalışmaya alınan olguların 1. ve 5. gün hormon düzeyleri karşılaştırıldı. 5. gün yapılan kontrolde 17-hidroksi progesterondaki düşüş ve kortizoldeki artış anlamlı bulundu (Tablo 4.7), ( $p = 0.04$ ).

9. Steroidin uygulanma zamanı ile doğum zamanı arasında geçen sürenin 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyine etkisi araştırıldı. Her iki hormon düzeyinde de süre ile ilişkili değişiklik saptanmadı ( Tablo 4.6 ), (  $p = 0.24$  ), (  $p = 0.99$  ).

10. Birinci günde bakılan 17-hidroksi progesteron ve kortizol düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (  $r = 0.26$ ,  $p = 0.001$ ). Beşinci günde bakılan progesteron ve kortizol değerleri arasında ilişki yoktu (  $r = 0.06$ ,  $p = 0.71$ ).

**11. Olguların sağ adrenal gland boyutları ile sol adrenal gland boyutları arasındaki ilişki araştırıldı. Sağ adrenal gland ve sol adrenal gland boyutları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.8).**

12. Antenatal steroid alan ve almayan grupların adrenal gland boyutları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşıldı ( Tablo 4.9).

**13.** Gestasyonel yaş gruplarına göre adrenal gland boyutları karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık anlamlı bulundu ( Tablo 4.10 ).

**14.** Farklı doğum ağırlığı gruplarında adrenal gland boyutlarının anlamlı farklılık gösterdiği sonucuna ulaşıldı (Tablo 4.11).

**15.** Gestasyonel yaş arttıkça adrenal gland boyutlarının arttığı gözlemlendi. ( Tablo 4.12 ), (  $r = 0.32$  ;  $p = 0.00$  )

**16.** Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile adrenal gland boyutları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ( Tablo 4.12 ).

**17.** 17-hidroksi progesteron düzeyi ile adrenal gland boyutları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( Tablo 4.12 ), (  $r = 0.26$  ;  $p = 0.03$  ).

**18.** Adrenal gland yüzeyi arttıkça kortizol değerinde de artma gözlemlendi, ancak bu artış anlamlı bulunmadı ( Tablo 4.12 ), (  $r = 0.16$ ,  $p = 0.07$  ).

**19.** Beşinci gün yapılan kontrol ölçümlerde adrenal gland boyutlarının anlamlı olarak küçüldüğü gözlemlendi ( Tablo 4.13 ), (  $p = 0.00$  )

**20.** Hem antenatal steroid alan hem de antenatal steroid almayan grupta adrenal gland boyutlarının anlamlı olarak küçüldüğü gözlemlendi. Ancak steroid almayan grupta adrenal gland boyutlarındaki küçülmenin daha belirgin olduğu dikkati çekti (Tablo 4.14 ).



## **KAYNAKLAR**

1. Black RS, Flint S, Lees C, Campbell S. Preterm labour and delivery. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (2): 2-7.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labour. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1020-37.
3. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG* 1990; 97: 11-25.
4. Petersen MC, Nation RL, Ashley JJ, McBride WG. The placental transfer of betamethasone. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 245-247.
5. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:878-881.
6. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimes for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-262.
7. Christensen HD, Sienko AE, Rayburn WF, Gonzalez CL, Coleman FH. A placebo-controlled, blinded comparison between betamethasone and dexamethasone to enhance lung maturation in the fetal mouse. *J Soc Gynecol Invest* 1997;4: 130-134.
8. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes

associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503e10.

9. Baud O, Sola A. Corticosteroids in perinatal medicine: How to improve outcomes without affecting the developing brain? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;19: [Epub ahead of print]
10. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1980;14: 122-127.
11. Sloboda DM, Newnham JP, Challis JR. Effects of repeated maternal betamethasone administration on growth and hypothalamic-pituitary-adrenal function of the ovine fetus at term. *J Endocrinol.* 2000; 165: 79-91.
12. McCabe L, Marash D, Li A, Matthews SG. Repeated antenatal glucocorticoid treatment decreases hypothalamic corticotropin releasing hormone mRNA but not corticosteroid receptor mRNA expression in the fetal guinea-pig brain. *J Neuroendocrinol.* 2001; 13: 425-431.
13. 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: 1028-1036.
14. Jobe AH, Scott SM, Polk DH, Seidner SR. Adrenal and thyroid axis function in preterm ventilated baboons. *Biol Neonate.* 2003;83: 208-216.
15. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR et al. Antenatal betamethasone treatment has a persisting influence on infant HPA axis regulation. *J Perinatol.* 2006; 26: 147-153.
16. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004; 56 :701-705.
17. Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, Vorhoff W, Woelfle J, Gohlke B. False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr.* 2007.
18. Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol.* 2004; 9: 13-21.
19. Bolt RJ, Weissenbruch MM, Lafeber HN. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:759-769.

20. Ng PC. The fetal and neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82: 250-254.
21. Oppenheimer DA, Carroll BA, Yousem S. Sonography of the normal neonatal adrenal gland. *Radiology* 1983; 146: 157-160.
22. Scott EM, Thomas A, Mc Garrigle HH, Lachelin GC. Serial adrenal ultrasonography in normal neonates. *J Ultrasound Med.* 1990; 9: 279-283.
23. Lewis E, Kurtz AB, Dubbins PA, Wapner RJ, Goldberg BB. Real-time ultrasonographic evaluation of normal fetal adrenal glands. *J Ultrasound Med* 1982;1:265-70.
24. Matsumura I, Hashino M, Maruyama S, Yanaihara T, Nakayama T. Relation between size of fetal and neonatal adrenal glands and steroid levels in maternal and neonatal serum. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1987;39: 2125-2132.
25. Black RS, Flint S, Lees C, Campbell S. Preterm labour and delivery. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 2-7.
26. Goldenberg RL. The management of preterm labour. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1020-1037.
27. Heaman MI, Sprague AE, Stewart PJ. Reducing the preterm birth rate: a population health strategy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30: 20-29.
28. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618-28.
29. Iams JD. Preterm birth. In Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics. Normal & Problem Pregnancies.* New York: Churchill Livingstone Inc. 3rd Ed. p743-820, 1996.
30. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 82: 127-135.
31. Scottish Obstetric Guidelines and Audit Project, Guideline Update, March 2002
32. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstetrics&Gynecology* 1999; 94, 869-877
33. Kenneth H, Suiter CR; A Risk Assessment of Therapies for Premature Labour. *Drug Safety* 1999; 21: 35-56
34. MittendorfR, Pryde PG. An overview of the possible relationship between antenatal pharmacologic magnesium and cerebral palsy. *Journal of Perinatal Medicine* 2000; 28: 286-293

35. Katz VL, Farmer RM; Controversies in tocolytic Therapy, Clin.Obstet Gynecol. 1999; 42: 802-819.
36. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstetrics&Gynecology. 1999; 94: 869-877
37. Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. Am J Obstet Gynecol. 2001;184: 264-272
38. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, Strobelt N, Ghidini A.. Can a cyclo-oxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effects of indomethacin?, BJOG 2001; 108: 325-326
39. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta analysis. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 1999; 78: 783-788.
40. Tsatsaris V, Carbonne B, Papatsonis D, Goffinet F. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79: 618-9.
41. Lees C, Campbell S, Jauniaux E et al. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. Lancet. 1994; 343:1325-1326.
42. Cole S, Smith R, Giles W. Tocolysis: current controversies, future directions. Curr Opin Investig Drugs. 2004; 5: 424-429.
43. National Institutes of Health Development Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273: 413-418.
44. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
45. National Institutes of Health Development Consensus Conference. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses- National Institutes of Health Development Consensus Conference Statement, August 17-18, 2000. Obstet Gynecol 2001; 98: 144-150.
46. Ballard PL. Hormones and lung maturation. In: Monographs on Endocrinology, Vol 28. Berlin: Springer-Verlag, p1-345, 1986.
47. Post M, Smith BT. Hormonal control of surfactant metabolism. In Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ (eds). Pulmonary Surfactant. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. p379-424, 1992.

48. Ikegami M, Berry D, Elkady T, et al. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest* 1987; 79: 1371-8.
49. 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: 508-513.
50. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocrine Rev* 1989; 10: 165-181.
51. Synder JM, Johnston JM, Mendelson CR. Differentiation of type II cells of human fetal lung in vitro. *Cell Tissue Res* 1981; 220: 17-25.
52. Frank L, Lewis PL, Sosenko IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75: 569-574
53. O'Brodovich H, Canessa C, Ueda J, Rafi B, Rossier BC, Edelson J. Expression of the epithelial Na<sup>+</sup> channel in the developing rat lung. *Am J Physiol* 1993; 34: 491-496.
54. Celsi G, Wang Z-M, Akusjarvi G, Aperia A. Sensitive periods for glucocorticoids' regulation of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase mRNA in the developing lung and kidney. *Pediatr Res* 1993; 33: 5-9.
55. Phelps DG, Giannopoulos G. Effect of dexamethasone on the synthesis of specific proteins in fetal rabbit lung in vivo and in organ culture. *Exp Lung Res* 1984; 7: 195-210.
56. Ballard PL. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development. *Pediatr Rev.* 2000; 1: 83-90.
57. Jobe AH. Fetal lung development. Creasy RK, Resnik R. Induction of maturation and treatment. *Maternal Fetal Medicine* 4<sup>th</sup> (ed). 1998; 404.
58. Mayo F, Gross I. Combined hormonal therapy for prevention of respiratory distress syndrome and its consequences. *Semin Perinatol* 1993; 17: 267-274.
59. Warburton D, Parton L, Buckley S, et al. Combined effects of corticosteroids, thyroid hormones, and beta-agonist on surfactant, pulmonary mechanics and beta-receptor binding in fetal lamb lung. *Pediatr Res* 1988; 24:166-170.
60. Donaldson A, Nicolini U, Symes EK, et al. Changes in concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 447-451.

61. Baden M, Bauer CR, Colle E, et al. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972; 50: 526-534.
62. National Institutes of Health Development Consensus Conference. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses- National Institutes of Health Development Consensus Conference Statement, February 28-March 2, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-252.
63. Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, et al. Effect of interval from fetal corticosteroids treatment to delivery on postnatal lung function of preterm lambs. *J Appl Physiol* 1996; 80: 5891-5897.
64. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
65. Iannuzzi DM, Ertsey R, Ballard PL. Biphasic glucocorticoids regulation of pulmonary surfactant protein A: characterization of the inhibitory process. *Am J Physiol* 1993; 264: 236-244.
66. Gonzalez LW, Ertsey R, Ballard PL, et al. Glucocorticoid stimulation of fatty acid synthesis in explants of human fetal lung. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1042: 1-12.
67. Howie RN, Liggins GC. The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. *In* Farrell PM (ed). *Lung development: Biological and Clinical Perspectives*, Vol 2. New York: Academic Press. 1982; 255-265.
68. Jobe AH, Roger FS. Choice of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 878-881.
69. Ballard PL, Granberg JP, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975; 56: 1548-1554.
70. Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infants. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 186-190.
71. Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, et al. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 178-186.
72. Anderson GG, Rotchell Y, Kaiser DG. Placental transfer of methylprednisolone following maternal intravenous administration. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 699-701.

73. Morrison JC, Whybrew WD, Bucovaz ET, Schneider JM. Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 358-366.
74. Whitt GG, Buster JE, Killam AP, Scragg WH. A comparison of two glucocorticoid regimens for acceleration of fetal lung maturation in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 479-482.
75. Andersen CW, Cordero L. Changes in amniotic fluid optical density at 450 nm in Rh-sensitive patients after maternal hydrocortisone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 820-822.
76. Zuspan FP, Cordero L, Semchyshyn S. Effects of hydrocortisone on lecithin-sphingomyelin ration. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 571-574.
77. Wood CE. Estrogen/hypothalamus-pituitary-adrenal axis interactions in the fetus: The interplay between placenta and fetal brain. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:67-76.
78. Austin MP, Leader L. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000;40:331-337.
79. Ng PC, Lam CW, Lee CH et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4621-4628.
80. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:669-673.
81. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184:196-202.
82. Terrone DA, Smith LG Jr, Wolf EJ, Uzbay LA, Sun S, Miller RC. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 1997;90:819-823.
83. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994; 83: 869-872.
84. Kairalla AB. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in premature neonates after extensive prenatal treatment with betamethasone: a case history. *Am J Perinatol* 1992;9:428-430.

85. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *m J Obstet Gynecol.* 1999;181:709-717.
86. Manabe M, Nishida T, Imai T et al. Cortisol levels in umbilical vein and umbilical artery with or without antenatal corticosteroids. *Pediatr Int* 2005;47:60-63.
87. King JL, Naber JM, Hopkin RJ, Repaske DR, Bailey L, Leslie ND. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1038-1042.
88. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, Sack J. Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:175-178.
89. 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;19:419-425.
90. 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.
91. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci* 2000;98:137-142.
92. Thomas S, Murphy JF, Dyas J, Ryalls M, Hughes IA. Response to ACTH in the newborn. *Arch Dis Child.* 1986;61:57-60
93. Burlet G, Fernet B, Blanchard S et al. Antenatal glucocorticoids blunt the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of neonates and disturb some behaviors in juveniles. *Neuroscience.* 2005;133:221-230.
94. Chang CH, Yu CH, Chang FM, et al. Assessment of fetal adrenal gland volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:1383-7.
95. Sucheston ME, Cannon MS. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. *J Morphol* 1968;126:477-491.
96. Gray ES, Abramovich DR. Morphologic features of the anencephalic adrenal gland in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:491-495.



97. Ashley DJB, Mostofi FK. Renal agenesis and dysgenesis. *J Urol* 1960;83:211–230.
98. Droste S, Fitzsimmons J, Pascoe-Mason J, et al. Size of the fetal adrenal in bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol* 1990;76:206–209.
99. Saada J, Grebille AG, Aubry MC, et al. Sonography in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Prenat Diagn* 2004;24:627–30.
100. McEwing R, Hayward C, Furness M. Foetal cystic abdominal masses. *Australas Radiol* 2003;47:101–110.
101. Aslan H, Ozseker B, Gul A. Prenatal sonographic and magnetic resonance imaging diagnosis of cystic neuroblastoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:693–694.
102. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev.* 1997;18:378-403.
103. Yeh HC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135:1167-1177.
104. Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Sweep FG, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age. *Pediatr Res* 2002;52:405-410.
105. Midgley PC, Russell K, Oates N, Holownia P, Shaw JC, Honour JW. Adrenal function in preterm infants: ACTH may not be the sole regulator of the fetal zone. *Pediatr Res* 1998;44:887-893.
106. Merz U, Pfaffle R, Peschgens T, Hornchen H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants weighing  $\leq 1250$  g: association with perinatal data and chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1998;87:313-317.
107. Murphy JF, Joyce BG, Dyas J, Hughes IA. Plasma 17-hydroxyprogesterone concentrations in ill newborn infants. *Arch Dis Child* 1983;58:532-534.
108. Berry J, Betts P, Wood PJ. The interpretation of bloodspot 17 alpha-hydroxyprogesterone levels in term and pre-term neonates. *Ann Clin Biochem* 198;23:546-551.
109. Lee MM, Rajagopalan L, Berg GJ, Moshang T Jr. Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1133-1136.
110. Sulyok E, Solyom J, Fuller M, Kerekes L. Postnatal changes in blood spot 17-hydroxyprogesterone level in healthy preterm and full-term neonates. *Acta Paediatr*

Hung 1988-1989;29:239-43.

111. Al Saedi S, Dean H, Dent W, Stockl E, Cronin C. Screening for congenital adrenal hyperplasia: the Delfia Screening Test overestimates serum 17-hydroxyprogesterone in preterm infants. *Pediatrics* 1996;97:100-102.
112. Knudtzon J, Markestad T, Aakvaag A, Bergsjo P. Elevated 17-hydroxyprogesterone levels in premature infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:96-97.
113. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. *Pediatr Res* 1996;40:319-324.
114. Mears K, McAuliffe F, Grimes H, Morrison JJ. Fetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J Obstet Gynaecol* 2004 ;24:129-132.
115. Procianoy RS, Cecin SK, Pinheiro CE. Umbilical cord cortisol and prolactin levels in preterm infants. Relation to labor and delivery. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:713-716.
116. Sivit CJ, Hung W, Taylor GA, Catena LM, Brown-Jones C, Kushner DC. Sonography in neonatal congenital adrenal hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:141-143.
117. Jeanty P, Chervenak F, Grannum P, Hobbins JC. Normal ultrasonic size and characteristics of the fetal adrenal glands. *Prenat Diagn* 1984;4:21-28.
118. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal adrenal gland volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:1383-1387.
119. Turan OM, Turan S, Funai EF, Buhimschi IA, Copel JA, Buhimschi CS. Fetal adrenal gland volume: a novel method to identify women at risk for impending preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;109:855-862.

**Ek Tablo 1: Antenatal steroid alamayan bebeklerin antropometrik ölçüleri ve 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyleri**

Adı	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)	Gebelik Süresi (hafta)	17-hidroksi progesteron (ng/ml)	Kortizol (µg/dL)
Çavuş1	1600	40	30	33	93.6	2.28
Çavuş2	1750	41	30	33	158	3.03
Çavuş3	2010	44	32	33	75.7	0.84
Akdoğan1	1350	39	28	33	37.9	0.71
Ülger	770	34	24	30	78.7	9.26
Akdoğan2	1440	40.5	28.5	33	42.6	1.18
Alay	1180	37	30	30	80	27.3
Çakır	1820	44.5	29	30	280.5	46.35
Üçer2	2190	43	34	36	256.5	16.38
Ulus	2840	47	34	38	87.1	28.33
Korucu1	1890	44	32	34	52.3	6.42
Korucu2	2210	45	32	34	61.1	3.56
Kıymaz	900	33	24	29	212.6	17.08
Kahraman	1330	41	29	33	74.4	8.74
Seçkin	2300	48	33	34	44.6	1.95
Ulu2	2830	48	34	36	82.4	9.82
Ulu1	2640	48	33	36	59.1	7.56
Ayırtır	3200	49	35	37	141.6	2.53
Altun	2400	46	33	35	246.1	9.19
Özkan	3200	49	35.5	38	198	3.63
Özyalınz	1800	41	30	36	80	5.43
Yıldız2	1660	42	31.5	32	58.3	2.66
Işıктаş	3170	48	35.5	38	56.4	3.16
Dikici	2370	48	34	36	96.7	8.43
Nevruz2	990	35	25	26	82.4	9.82
Duruhan	2190	43	34	36	256.5	16.38
Balcı	980	36.5	25	29	0.7	0.91
Yurt	2860	49	35	38	2.1	5.53
Koçak	2300	47	31	38	65.9	3.32
Hamurcu	1050	39	27	31	43.8	0.84
Diksoy	960	36	25	29	12.4	1.34
Dursun1	840	35	25	28	72.6	5.46
Dursun2	970	37	25	28	58.3	3.78
Temel	620	32	21	25	15.6	0.66
Akan	860	35	23	28	51.6	3.64
Ayhan	950	36	25	28	79.8	21.84
Kaya	1390	41	28	32	152	27.86
Bozkurt	3570	46	36	37	49.5	15.05
Çeliksi	1180	35	27	30	62.4	5.58
Önal	2530	45	34	35	80	19.12
Dinçyar	1450	42	30	33	24.9	8.25
Topaktaş	1050	36	25	31	76.1	19.09
Çabuk	1080	38	26	27	0.01	4.09
Çiftçi	1390	41	28	32	59.5	19.5
Kalender	1180	36	29	30	26.5	1.23

Adı	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)	Gebelik Süresi (hafta)	17-hidroksi progesteron (ng/ml)	Kortizol (µg/dL)
Sürücü2	1260	38	27.5	29	39.3	4.18
Akdemir	1460	41	28	30	41.5	0.88
Uçar	910	36	25	30	36.5	3.24
Güçlü	970	40	25.5	28	15.8	24.9
Evcil	1550	42.5	29	32	46.7	8.79
Karakaya	3270	49	35	37	64.5	15.42
Başaran	1740	43	31	34	35	17.44
Nevruz1	1040	37	37	26	29.2	3.74
Ekici	2800	47	33	36	18.6	2.88
Eraslan	2700	46	33	34	13.0	3.01
Evcim	2600	46	34	36	10.8	1.99
Ayyıldız1	1540	40	29	32	368	5.08
Küçük2	1300	42	28.5	30	68.4	4.63
Köylü1	960	38	26	28	336.1	4.39
Küçük1	1430	43	29	30	82.8	6.42
Uğurlu	1680	41	30	32	105.4	5.43
Aslan	1700	40	31	31	37.5	7.79
Deveci	2100	46	32	35	94.3	2.58
Develi	2800	48	35	37	160.4	7.86
Kara1	1590	42	28	31	67.9	0.69
Çağlıkesim1	1340	40	29	30	109.6	62.47
Çağlıkesim2	1480	39	29	30	105	7.31
Ayyıldız2	1340	40	27.5	32	260.9	5.37
Köylü2	800	32	24	26	354.8	20.75
Korkmaz	1400	40	29	30	284.5	9.49
Aslan2	2330	47	31	35	80	10.63
Tarlacı	2110	45	31	33	80	42.64
Yıldız1	1660	42	30	31	80	16.75
Atak1	1550	35	28	31	74.4	2.97
Atak2	1440	40	25	31	74.0	2.57
Avcı	940	35	25	28	79.2	4.22
Polat	1690	44	30.5	34	421.5	1.68
Kılıç	1360	41	28	33	79.8	6.43
Kaya	1560	41	29	32	152	27.86

**Ek Tablo 2: Antenatal steroid alan bebeklerin antropometrik ölçüleri ve 17-hidroksiprogesteron ve kortizol düzeyleri**

Adı	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Baş Çevresi (cm)	Gebelik Süresi (hafta)	17-hidroksi progesteron (ng/ml)	Kortizol (µg/dL)
Coşkun2	1650	41	30	32	63.1	14.6
Coşkun1	1360	38	29	32	42.8	56.8
Yıldız2	1480	39	30	32	72.16	3.56
Kırbaç	1900	42	30	33	72.9	16.72
Eşme1	2050	44	32	33	80	0.3
Eşme2	1960	42	31	33	80	0.79
Hasgül	2200	46	33	35	43.1	5.82
Kavak2	2300	45	32	34	74.39	1.87
Kavak1	2400	45	32	34	62.32	3.43
Erdinç	660	32	25	29	0.01	52.9
Altemel	1260	38	30	31	87.01	17.4
Saygılı	2450	44	31,5	34	73.03	1.18
Özdemir	2020	45	33	34	275.7	7
Çınar	2020	44	32,5	33	300.3	21.1
Karadağ	2670	47	35,5	36	161.9	3.34
Gülveren	1950	44	32,5	33	188.8	13.2
Aslan	1300	38	27,5	31	56.12	6.15
Sakin	1270	38	28	31	17.34	2.45
Toy2	2160	47	34,5	34	74.08	4.42
Uluçay	1960	46	33,5	33	48.36	7.16
Toy1	1940	46	34	34	80	4.85
Bağışlayan	2300	48	33	36	0.01	42.9
Lekesiz2	2150	47	33	36	76.1	2.43
Timi	1590	39	29	31	80	10.6
Lekesiz1	2020	46	33	36	92.35	10.5
Kartal	1260	39	28	31	0.01	12.11
Yıldız3	980	36,5	25	29	15.36	3.13
Oybak1	1350	39	28	32	17.92	0.22
Oybak2	970	36	26,5	32	0.01	1.16
Göçer	860	32	25	29	0.01	52.9
Şarlı1	1250	38	28	30	80	2.34
Şarlı2	900	36,5	25	30	80	2.18
Erol	1350	39	25	30	0.01	1.16
Adem	1360	35	28	34	17.92	0.22
Sürücü1	820	33	24,5	29	15.36	3.13
Çirkinköse1	1160	33	28	32	11.8	20.7
Çirkinköse2	1380	34	29	32	14.36	12.8
Özkan	1700	40	30	32	21.68	4.68
Kaçmaz	1350	38	26	30	23.4	0.77
Ergili1	1700	40	30	32	74.7	1.72
Ergili2	1500	36	27	32	82.4	5.69
Çiftçi	1950	40	36	30	14.01	1.83
Demirel1	820	38	26	28	1.84	4.56

<b>Adı</b>	<b>Ağırlık (g)</b>	<b>Boy (cm)</b>	<b>Baş Çevresi (cm)</b>	<b>Gebelik Süresi (hafta)</b>	<b>17-hidroksi progesteron (ng/ml)</b>	<b>Kortizol (µg/dL)</b>
Demirel2	1100	39	26	28	5.59	0.78
Aydoğdu1	1250	36	28	30	38.1	1.86
Aydoğdu2	1530	38	29	30	10.3	0.26
Koçer1	1090	36	27,5	31	0.1	43.1
Koçer2	1630	39,5	30,5	31	0.1	8.75
Eröz2	1700	40	31	33	10.6	0.22
Eröz1	1850	41	31	33	12.54	2.43
Dağlı2	1820	40	27,5	32	41.4	11.2
Soylu	2220	45	31	34	20.2	7.56
Dağlı1	1890	42	30	32	25.2	0.01
Kütük	1470	39	29	30	30.6	0.55
Baykara	1970	45	31,5	33	32.56	4.65
Adıgüzel	1130	36	25,5	29	17.82	1.16
Yıldız3	1350	40	29	35	47.5	0.71
Uğur	1820	40	27,5	32	41.4	11.3
Yapar	1900	43	31	33	6.18	0.17
Sungun1	1630	40	29	32	78.8	5.32
Sungun2	970	36	26,5	32	79.5	2.56
Karaçınar	900	33	25	30	2.36	0.29
Aydın	1800	42	29	32	50.6	3.4
Kuşçu	1970	44	30	33	0.01	117.3
Mutlu	1410	39	29	28	0.01	4.27
Kartal	1260	39	28	30	0.01	12.11

**TC.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Derya Büyükkayhan'a ait "Antenatal Betametazon Uygulamasının Endojen 17-hidroksiprogesteron, Kortizol ve Adrenal Gland Boyutlarına Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09.10.2007

Başkan ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza