



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANTENATAL STEROİD YAPILAN VE YAPILMAYAN
HASTALARIN
SOLUNUM MORBİDİTELERİ VE TANSİYON DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Çağlasu Esatoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Murat Konak**

KONYA-2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin bu özenli ve zorlu aşaması olan uzmanlık eğitiminin sonuna gelmekten mutluluk duymaktayım.

Bu dönemde kazandığım her türlü bilgi, beceri ve tecrübemde katkıları olan; Selçuk Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Harun PERU'ya, tezimin hazırlanmasında yardım ve emeği geçen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat KONAK'a, tezimin istatistik aşamasında yüksek motivasyonu ile desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Alaaddin YORULMAZ'a ve diğer hocalarıma; tez sürecindeki fedakarlıkları ve hoşgörülerini için sayın Uzm. Dr. Buket KARA'ya ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak hayatım boyunca attığım tüm adımlarda koşulsuz sevgileri, anlayışları ve rehberlikleri ile her zaman arkamda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Antenatal Kortikosteroidin Tarihçesi.....	4
2.2.Prematüre Bebeklerin Yaşadıkları Sorunlar.....	4
2.2.1.Anemi.....	4
2.2.2.Apne.....	4
2.2.3.Hipoglisemi Ve Hiperglisemi.....	5
2.2.4.Hipokalsemi, Hiperkalsemi, Hipomagnezemi.....	6
2.2.5.D Vitamini Eksikliği Ve Rikets.....	6
2.2.6.Respiratuar Distres Sendromu.....	6
1.Antenatal Steroid Kullanımı.....	8
2.Steroid Türleri ve Dozları.....	8
3.Steroid Eylem Süresi.....	9
4.Antenatal Steroidlerin Uzun Süreli Etkileri.....	9
5.Oksijenizasyonun İzlemi.....	9
2.2.7.Bronkopulmoner Displazi.....	10
2.2.8.Prematüre Retinopatisi.....	12
2.2.9.Nekrotizan Enterokololit.....	13
2.2.10.İntrakranial Kanama.....	15
2.2.11.Patent Ductus Arteriozus.....	16
2.2.12.Sepsis.....	16
2.3. Prematüre Yenidoğanlarda Kan Basıncı Değişiklikleri.....	18
2.3.1.Kan Basıncını Etkileyen Durumlar.....	18
2.3.2.Kan Basıncının Ölçülmesi.....	19

2.3.3.Normal Kan Basıncı Değerleri.....	20
2.3.4.Kardiyovasküler Sistemin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler ve Fizyolojik Mekanizmaları.....	20
1.Kan Basıncı.....	20
2.Kardiyak Debi.....	21
3.Sistemik Vasküler Direnç.....	22
2.3.5.Hipotansiyon.....	23
2.3.6.Hipertansiyon.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	53
ÖZET.....	64
SUMMARY.....	66

SİMGE VE KISALTMALAR

ANS	:	Antenatal Steroid
BPD	:	Bronkopulmoner Displazi
İKK	:	İntrakranial Kanama
KAH	:	Kronik Akciğer Hastalığı
KB	:	Kan Basıncı
KVS	:	Kardiyovasküler Sistem
MV	:	Mekanik Ventilasyon
NEK	:	Nekrotizan Enterokolit
PDA	:	Patent Duktus Arteriozus
RDS	:	Respiratuvar Distres Sendromu
PVD	:	Pulmoner Vasküler Direnç
PVL	:	Periventriküler Lökomalazi
RKC	:	Randomize Kontrollü Çalışma
ROP	:	Prematürite Retinopatisi
SVD	:	Sistemik Vasküler Direnç

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Prematüre apnesi nedenleri.....	5
Tablo 2. Bronkopulmoner displazi sınıflandırılması.....	11
Tablo 3. Uluslararası Prematüre Retinopatisi Evrelemesi.....	12
Tablo 4. Nekrotizan Enterokolit için Modifiye Bell Evrelemesi.....	14
Tablo 5. İntraventriküler kanama evrelemesi.....	15
Tablo 6. Yenidoğanlarda Doğum Ağırlığına Göre Yaşamın İlk Gününe Ait Normal Kan Basıncı Değerleri.....	20
Tablo 7. Yenidoğanlarda Düzeltilmiş Gebelik Haftasına Göre Normal Kan Basıncı Değerleri.....	21
Tablo 8. Hipotansiyon Nedenleri.....	24
Tablo 9. Hipertansiyon nedenleri.....	26
Tablo 10. Hastaların gestasyonel yaşlarının ve doğum şekillerinin cinsiyete göre dağılımı.....	29
Tablo 11. Hastaların ortalama anne yaşı, doğum ağırlığı, 1.ve 5.dk apgar değerleri ve hastanede yatış süreleri.....	30
Tablo 12. Hasta sayılarının solunum desteği, sürfaktan tedavisi, RDS, TTN, BPD, İKK, ilk 72 saatteki kan basıncı ortalaması ve inotrop kullanımı göre dağılımı ve yüzdeleri.....	31
Tablo 13. Hasta sayılarının gestasyonel yaşa; yaşayan ve ölen sayısına göre dağılımı.....	32
Tablo 14. Grupların anne yaşı, hastanede yatış süresi, doğum ağırlığı, 1.dk ve 5.dk apgar skoru, entübasyon süresi ve CPAP/NIPPV süresinin ortalama değerleri ve karşılaştırılması.....	38
Tablo 15. Grupların cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum şekli, entübasyon oranı, CPAP/NIPPV oranı, Sürfaktan kullanımı, RDS, TTN, BPD, İKK, ilk 72 saat kan basıncı ortalaması ve inotrop kullanımının yüzdeleri ve karşılaştırılması.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Yenidoğanlarda düşük kardiyak debiye neden olan durumlar.....	23
Şekil 2. Antenatal steroid alan (iki doz/tek doz) ve almayan grupların dağılımı.....	29
Şekil 3. Grupların doğum şekline göre oranlarının karşılaştırılması.....	33
Şekil 4. Grupların entübasyon oranlarının karşılaştırılması.....	34
Şekil 5. Grupların sürfaktan kullanım oranlarına karşılaştırılması.....	35
Şekil 6. Grupların RDS-TTN oranına göre karşılaştırılması.....	36
Şekil 7. Grupların BPD oranına göre karşılaştırılması.....	36
Şekil 8. Grupların ilk 72 saatteki kan basıncı ortalamasının karşılaştırılması.....	37
Şekil 9. Grupların sağ kalım ortalamasının karşılaştırılması.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan dönemi, doğum sonrası ilk 28 günü içerir. Bu dönemde yenidoğanın vücut fonksiyonları yeterli olgunluğa ulaşamadığı için tüm sistemlerini içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ile ortama uyum sağlamak zorundadır. Bu dönemdeki uyum sorunları yenidoğan mortalite ve morbiditesinin artmasına neden olmaktadır.

Son yıllarda özellikle çok düşük doğum ağırlıklı olan preterm bebeklerde giderek azalan mortalite beraberinde kronik akciğer hastalığını (KAH), nekrotizan enterokolit (NEK), periventriküler lökomalazi (PVL), intraventriküler kanama (İVK), ciddi morbiditelerin giderek artan oranlarda karşımıza çıkmasına neden olmuştur (1).

Liggins ve Howie (2) prematüre yenidoğanlarda RDS insidansını azaltmayı planlayarak yaptıkları çalışmada antenatal steroid (ANS) tedavisi ile RDS insidansını 26 ve 32. gebelik haftaları arasında %60 oranında azaldığını göstermişlerdir. Erken doğum riski olan gebelerde ANS tedavisinin RDS'den koruyup, erken neonatal mortalite ve morbititeyi azaltan en efektif tedavi olduğu, mortalite ve RDS görülme sıklığını %95 oranında azalttığı yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir (3).

Yenidoğanlarda kan basıncı (KB) doğumdan sonraki ilk günlerde, saatler içerisinde yükselir. Doğumu izleyen ilk günlerde renin-anjiyotensin sistemi çok aktif olmasına rağmen, bu dönemde vasküler dokuların anjiyotensin II'ye duyarlılığının az olması nedeniyle kan basıncı düşüktür. KB; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve postnatal yaş ile orantılı olarak artar. Bu nedenle prematüre KB'si matürlerden düşük olduğu gibi postnatal ilk günlerde de daha sonraki günlere göre düşük değerler görülmektedir (4). Prematüre yenidoğanlarda ANS uygulama zamanının postnatal KB üzerine etkilerini araştıran çalışmalar çok az sayıdadır (5).

Biz, bu çalışmada kliniğimizde 32. haftanın altında doğum yapmış, antenatal steroid yapılan ve yapılmayan annelerin bebeklerinin solunum morbiditelerini ve kan basıncı değerlerini karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Doğum kilosu dikkate alınmaksızın son adet tarihine göre gebelik süresi 37. haftadan önce sonlanan bütün gebeliklere prematüre doğum denilmektedir. Prematüre bebekler tüm yenidoğanların %10'unu oluşturmakla birlikte, neonatal mortalite ve morbiditenin %80'i bu grupta görülmektedir.

Prematüre bebekler gebelik yaşına göre 3 gruba ayrılabilir

- 1- İleri derecede prematüre bebekler; 31. gebelik haftası + 6 günden önce doğan bebeklerdir.
- 2- Orta derecede prematüre bebekler; 32-36. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerdir.
- 3- Sınırdaki prematüre bebekler; 37. gebelik haftasında doğan bebeklerdir.

Prematüre doğumlar; plansız gebeliklerin önlenmesi, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, annenin sağlığının korunması ve düzeltilmesi, sosyokültürel ve ekonomik yapının daha iyi şartlara getirilmesi, gebelik boyunca birinci basamak sağlık kuruluşları tarafından verilen koruyucu sağlık hizmetleri ve düzenli kontrollerle izlem yapılması ile ciddi anlamda azaltılabilir (6). Fakat son zamanlarda doğum öncesi bakım kalitesinin, hamilelik beslenme programlarının ve erken doğumları önlemeye yönelik ilaçların artmasına rağmen erken doğum oranları artış göstermiştir. İnfertilite tedavisindeki gelişmeler ile artan çoğul gebelikler bu artışın nedenini açıklamaktadır (7). Özellikle son 10 yılda neonatolojideki gelişmeler ve teknik imkanların ilerlemesi ile dış dünyada yaşayabilmek için gerekli olan doğum haftası önceleri 28 hafta iken son zamanlarda 22 haftaya kadar ilerlemiştir (6).

Özellikle doğum ağırlığı düşük olan pretermilerin hayatta kalma ihtimalleri, gelişim gösteren yenidoğan yoğun bakım koşulları ile özellikle de uygun mekanik ventilasyon ve sürfaktan kullanımıyla artış göstermektedir. Erken doğum sıklığı tüm doğumlar arasında %10-12 civarında bildirilmektedir ve bu erken doğan bebekler yenidoğan yoğun bakımların en önemli parçasını oluşturmaktadır. Tüm bu gelişmelerle birlikte erken doğumlar engellenememiştir. Hatta yardımcı üreme teknikleri nedeniyle oluşan çoğul gebeliklerdeki artış ve kadınların çocuk sahibi olma yaşının giderek artması ile son zamanlarda bebeklerin zamanından önce doğum sıklığında artış olduğu görülmektedir. Prematüritenin önlenemediği durumlarda

bebeğin dış dünyaya daha hazır ve uygun bir halde doğabilmesi için yapılan çalışmalarda, bebeğin matürasyonunu hızlandıran antenatal steroid (ANS) uygulamasının önemi giderek artmaktadır. İlk olarak 1972’de yapılan bir çalışmada, ANS uygulamasının bebekte respiratuvar distres sendromu (RDS) görülme sıklığını ve mortalitesini ciddi oranda azalttığı gösterilmiştir. 1994 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün (National Institutes of Health) uzlaşma panelinde gebelik haftası 24 ile 34 hafta arasında olan ve erken doğum riski olan tüm gebelere tek kür kortikosteroid uygulanması kararı verilmiştir. Günümüzde ANS uygulaması ile prematüre bebeklerde RDS, nekrotizan enterokolit (NEK), intrakranial kanama (İKK), solunum desteği ihtiyacı, ölüm sıklığı, yoğun bakımda yatış süresi ve hayatının ilk iki gününde sistemik enfeksiyon gelişme yüzdesinde ciddi oranda azalma olduğu gösterilmiştir.

Yüksek gelirli ülkelerde preterm doğum riski yüksek olan kadınların %80’i şu anda antenatal kortikosteroid alırken, düşük gelirli ülkelerde risk altındaki kadınların %10’undan daha azı tedavi görmektedir ve orta gelirli ülkelerde oranlar %30 ile %50 arasında değişmektedir (8-10). Önemli bir belirleyici, düşük gelirli ülkelerde doğumların yarısından azının doğum öncesi kortikosteroid bulunan hastanelerde meydana gelmesidir (11). Yapılan çalışmalarda; ülkemizde ANS uygulaması ile özellikle gebelik haftası 29 hafta üzerinde olan bebeklerde RDS görülme sıklığının ve ölüm oranlarının azaldığı bilinmektedir (12).

1500 gr’ın altında doğan bebeklerde RDS insidansı halen %30 civarındadır. Antenatal dönemde kullanılan kortikosteroidler respiratuvar distres sendromu (RDS) riskini azaltır. RDS için özellikle 28 haftanın altındaki bebekler en yüksek riski taşır. Bu bebeklerde kortikosteroidlerin etkisinin az olduğu ifade edilmiş ve çoğul gebeliklerde ANS kullanımının yararı gösterilememiştir. Prematürüteye bağlı; fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden olan hastalıklar; RDS, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriyozus (PDA), prematürel retinopatisidir (ROP), periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsi ve mental retardasyondur (13).

2.1. Antenatal Kortikosteroidin Tarihçesi

Antenatal steroidin fetal akciğer olgunlaşması için terapötik etkisi, bir koyun modelinde deksametazonun erken doğuma etkisini araştırırken, Liggins (14) tarafından tesadüfen fark edilmiştir. Liggins ve Howie (15), solunum sıkıntısı sendromunun (RDS) önlenmesi için betametazon kullanan <37 hafta olan kadınlarda ilk randomize kontrollü çalışmayı gerçekleştirmiştir. Tedavi grubunda sırasıyla yenidoğan ölümünde %11'lik ve RDS'de %20'lik bir azalma gözlenmiştir (2). Kanıtlara rağmen, başlangıçta bu bilgiler yayınlanmamış; daha sonrasında yapılan ilk meta-analiz, 3000'den fazla kadın ile yapılan 12 çalışma (15) Crowley ve ark. Tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışma, ANS'nin erken doğan bebeklerde RDS ve neonatal mortaliteyi yaklaşık %50 azalttığını göstermiştir. İki yıl sonrasında İngiltere Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (RCOG), doğum öncesi steroidlerin kullanımı hakkında bir rehber hazırlamış, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) 1994'de (16) ve ardından Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) 2002 yılında bunu takip etmiştir (17). Orijinal RCT bulgularından 20 yıl sonra, Crowley'in sistematik incelemeleri nihayet klinik kılavuzların temelini atmıştır.

2.2. Prematüre Bebeklerin Yaşadıkları Sorunlar

2.2.1. Anemi

Erken doğan bebeklerin doğumda demir depolarının az olması, eritrosit yaşam süresinin preterm bebeklerde term bebeklere göre daha kısa olması, ilk aylardaki büyümelerinin hızlı olması, laboratuvar testleri için sık kan alınması ve eritropoetin eksikliği ile fizyolojik anemi gelişmektedir (18).

2.2.2. Apne

Apne; solunum işlevinin 20 saniyeden daha uzun süre durması veya solunum durmasının 20 saniyeden daha kısa olup bradikardi ve siyanozun solunum durmasına eşlik etmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Prematüre ve term bebeklerde sık görülen periyodik solunum ise; bradikardi ve renk değişikliği olmaksızın düzenli olarak tekrarlayan kısa sürelerle kesintiye uğrayan solunum ataklarıdır. Obstrüktif apne %10-20, santral apne %40 oranında görülür. Karışık apne en sık görülen şeklidir. Prematüre apnesi, santral solunum kontrol mekanizmalarının ve hava yolu bütünlüğünü sağlayan

koruyucu mekanizmaların matüritesini tamamlayamaması sonucu görülmektedir. Gebelik yaşı ile ters orantılı olarak apne sıklığı artış gösterir (19). Prematüre apnesinin sıklığı değişik nedenlerden artış gösterebilir, prematüre apnesi tanısı konulmadan dışlanması gereken nedenler; Tablo 1’de verilmiştir (20).

Tablo 1. Prematüre apnesi nedenleri (20)

İdiyopatik prematüre apnesi diyebilmemiz için apneye neden olabilecek tüm risk faktörlerini dışlamamız gerekir ve tedavisinde ilk seçenek teofilin/aminofilin veya kafein gibi ilaçlardır (19).

2.2.3. Hipoglisemi ve Hiperglisemi

Tüm yenidoğanlarda hipogliseminin tanısı plazma glikoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olmasıdır. Prematüre yenidoğanlarda kas ve yağ kitlesinin, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması, glikojen depolarının az olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (21). Plazma glikoz düzeyinin 180-220 mg/dl'nin üzerinde olması, hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. Hipoglisemi, hiperglisemiye göre daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hiperglisemi; insülin eksikliğinden daha çok, sepsis ve mekanik ventilasyon gibi nedenlerle stres hormonlarının artmasına bağlı olarak meydana gelebilmektedir (22).

2.2.4. Hipokalsemi, Hiperkalsemi, Hipomagnezemi

Prematüre bebeklerde total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olmasına veya iyonize kalsiyum düzeyinin 4 mg/dl olmasına hipokalsemi denir. Hipokalsemi doğum sonrası ilk 4 günde ortaya çıkarsa, erken neonatal hipokalsemi denir. Prematüre bebeklerin yaklaşık %30 kadarında görülür. Yaşamın ilk zamanlarında oral alımın az olması, kalsitonin düzeylerindeki yükseklik, endojen fosfor yükünün yüksek olması, geçici hipoparatiroidizm gibi nedenler hipokalsemi gelişimine katkı sağlamaktadır. Gebelik haftası düştükçe hipokalsemi riskinde artış meydana gelir (13). Hipokalsemi yaşamın 4. gününden sonra (5-10. günlerde) ortaya çıkıyorsa, bu durum geç neonatal hipokalsemi olarak adlandırılır. Geç neonatal hipokalsemi özellikle term bebeklerin sorunlarındandır. Plazma total kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'nin üzerinde, iyonize kalsiyum düzeyinin 5,4 mg/dl'nin üzerinde olduğunda neonatal hiperkalsemiden bahsedilir. Hiperkalsemi, Nadir görülen bir metabolik bozukluktur. Etiyolojik olarak birçok sebep bulunmakla birlikte, en sık neden iyatrojeniktir (23).

2.2.5. D Vitamini Eksikliği ve Rikets

Rikets ve osteopeni, prematüre bebeklerde beslenme sorunları nedeniyle olmaktadır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça rikets sıklığı artmaktadır. 1000 gr altı doğan prematüre bebeklerde rikets insidansı % 50'den fazla olarak bildirilmektedir (24). Amerikan Pediatri Akademisi anne sütü ile beslenen yenidoğanlara doğumu takiben ilk birkaç gün içerisinde 400 IU/gün D vitamini başlanmasını önermektedir, prematürelerde ise doz iki katına çıkmaktadır.

2.2.6. Respiratuar Distres Sendromu

Hiyalen membran hastalığı olarak da bilinen Respiratuar Distres Sendromu (RDS), prematüre bebekte solunum yolu hastalığının yaygın bir nedenidir. RDS, alveollerde yüzey gerilimini arttıran ve mikroatektazi ve düşük akciğer hacmi ile sonuçlanan alveolar sürfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Pulmoner ödem, RDS patogenezinde merkezi bir rol oynar ve hava bronkogramlarının gelişimine katkıda bulunur. Fazla akciğer sıvısı solunum yollarındaki epitel hasarına, akciğer epitelindeki sodyum emici kanalların konsantrasyonunun azalmasına ve prematüre bebeklerde doğumdan sonraki ilk 2 gün içinde nispi bir oligüriye bağlanır (25).

Respiratuar distres sendromu klinik olarak, bebeklerde genellikle yaşamın ilk birkaç saatinde, çoğu zaman da doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. Taşipne, burun kanadı solunumu, inleme ve subkostal, interkostal ve/veya suprasternal retraksiyonlarla belirgin solunum sıkıntısı vardır. RDS'li bebeklerde siyanoz vardır ve ek oksijen ihtiyacı olur. Hafif RDS vakalarında CPAP'ın basıncına cevap verebilir, ancak daha şiddetli vakalarda endotrakeal entübasyon ve akciğerlere ekzojen yüzey aktif madde uygulanması gerekir. Şu anda, ekzojen yüzey aktif cismi uygulanıp uygulanmayacağını ve ne zaman uygulanacağını belirleyen evrensel bir kılavuz yoktur. Bazı kurumlar, 30 haftalıktan küçük tüm prematüre bebekler için yaşamın ilk 2 saatinde profilaktik sürfaktanın uygulanmasını savunurlar. Diğerleri noninvaziv ventilasyon (CPAP) ile başlar ve entübasyon ve sürfaktan uygulamasını sadece 50 mm Hg'den daha büyük bir arteriyel PaO₂'yi korumak için %35 ila %45 oksijen konsantrasyonuna ihtiyaç duyan bebekler için ayırır. Bir yönetim stratejisi belirlenirken, doğum öncesi kortikosteroidlerin uygulanmasını, klinik görünümü, radyografik bulguları ve bebeğin oksijen gereksinimlerini dikkate almak önemlidir (26).

Respiratuar distres sendromunun seyri kendi kendine sınırlıdır ve genel olarak doğumunu takiben dördüncü gün başlayan diürez fazı ile ilişkili olarak ve bebek endojen yüzey aktif cismi üretmeye başladığında 3 ila 4 güne kadar iyileşir (27). Bu aşamadan önce mekanik ventilasyon kullanımı destekleyicidir ve ventilatöre bağlı akciğer hasarını önlemek için dikkatle ilerlenmelidir. Sürfaktan uygulaması ile düzelmeyen bebekler, patent duktus arteriosus veya diğer konjenital kalp hastalıklarının varlığı açısından da özenle değerlendirilmelidir (27). RDS'li yenidoğanda antibiyotik tedavisine başlamak uygundur, çünkü pnömoni klinik olarak aynı şekilde ortaya çıkabilir ve göğüs radyografileri ile ilgili bulgular RDS'den ayırt edilemez.

Erken doğumun önlenmesi, RDS insidansını azaltacaktır. Erken doğum yapacak bebeklere fayda sağlamak için çoklu randomize klinik çalışmalar, maternal antenatal kortikosteroidlerin kullanımını güçlü bir şekilde desteklemektedir (28).

1. Antenatal Steroid Kullanımı

Antenatal steroid kullanımı ile RDS ve neonatal mortalite riskinin azalmasına ek olarak intrakraniyal kanama (İKK) ile nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) gereksiniminde ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında azalma olur. Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 231/7 hafta ile 346/7 hafta arasındaki tüm gebelere önerilir.

Sentetik kortikosteroidlerin prenatal uygulaması, Liggins ve Howie (29) steroid tedavisinin solunum sıkıntısı sendromu (RDS) ve erken doğumla ilişkili neonatal mortalite insidansı üzerinde yararlı etkileri olduğunu gösterdiği 1972'den beri preterm doğum vakalarında standart prosedür olmuştur. 2006 yılında yayınlanan bir Cochrane Veri Tabanı incelemesi, 3885 anne ve 4269 bebeği içeren 21 çalışmayı özetlemiştir; RDS ve intrakraniyal kanama (İKK) riskinde önemli azalmalar olduğunu doğrulamıştır(30). Prenatal olarak verilen steroidler, RDS ve İKK'nın yanı sıra, yaşamın ilk 48 saatinde yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitesi kabulünü ve enfeksiyonu ve solunum desteğine olan ihtiyacı da azaltır (30).

Steroid etki mekanizması karmaşıktır ve sadece fetal akciğer olgunlaşmasını (31, 32) değil, aynı zamanda fetal büyümenin, organ sisteminin olgunlaşmasının, bağışıklık sisteminin ve sempatik sinir sisteminin işlevlerinin düzenlenmesini etkiler (33). Antenatal kortikosteroidlerin akciğer olgunlaşması üzerindeki etkileri doza bağımlı gibi görünse de antenatal glukokortikoidlerin biyolojik etkileri ve optimal dozaj rejimi araştırılmaktadır (34).

2. Steroid Türleri ve Dozları

Mevcut uygulama standardına göre, 24-34. Haftalarda preterm doğum riski taşıyan kadınlar, 24 saatlik aralıklarla 12 mg'lık iki dozda kas içinden tek bir betametazon kürü veya 12 saatlik aralıklarla 6 mg'lık dozlarda deksametazon alırlar (35, 36). Deksametazon glukokortikoid reseptörlerine daha büyük bir afinite ile karakterize olmasına rağmen, betametazon daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Deksametazon ve betametazon benzer şekilde perinatal ölüm riskini azaltır ve biyofiziksel aktiviteyi değiştirir, ancak deksametazon İKK insidansını daha etkili bir şekilde azaltır (37). Bununla birlikte, betametazon olumsuz nörolojik sonuçlarla daha az ilişkilidir (38).

Normal fizyolojik stres sırasında doğumdan sonra bebeklerde gözlenen steroid konsantrasyonlarına ulaşmak için toplam 24 mg betametazon veya deksametazon dozu yeterli görünmektedir. Betametazon uygulaması için 24 saatlik bir dozaj aralığı isteğe bağlı olarak seçilmiştir. 12 mg betametazonun daha kısa aralıklarla uygulanması, daha fazla çocuğun tam bir steroid kursu ile tedavi edilmesine izin verebilir. Düşük bir tek doz 6 veya hatta 4 mg, fetus için standart 12 mg doz olarak eşit derecede etkili görünmektedir ve anneye daha az toksiktir; bu nedenle anne yan etkilerini azaltmak için faydalı olabilir. Çoğul gebelikler, ikiz ve tekli gebeliklerde benzer maternal serum ve kord kanı betametazon konsantrasyonları nedeniyle 24 mg'dan fazla doz artışı gerektirmez (34).

3. Steroid Eylem Süresi

Steroid etkisinin süresi ile ilgili iki önemli husus; uygulama ile yenidoğan komplikasyonlarından korunmanın başlaması ve pozitif etkinin süresi arasındaki aralıktır. Tedavi boyunca fetal serum betametazon düzeyleri, maternal düzeylerin yaklaşık üçte biridir (39). Hormonlar 48 saat sonra maternal ve fetal dolaşımdan çıkarılır ve bu bileşiklerin klinik yararı 7 gün sonra büyük ölçüde azalır (40). Glukokortikoid kullanımının optimum yararları tedavinin başlamasından 24 saat sonra elde edilir (35).

4. Antenatal Steroidlerin Uzun Süreli Etkileri

Hayvan ve insan verileri doğum öncesi verilen steroidlerin HPA eksenini etkilediğini ve programladığını ve bunun doğum sonrası dönemde sonuçları olduğunu kuvvetle göstermektedir (41, 42). Prenatal olarak verilen sentetik steroidlere yanıt olarak fetal kortizol sentezinin akut baskılanması ve kortizol biyoaktivitesinde artış görülür (43). Endojen kortizol üretiminin baskılanması erken doğan bebeklerde devam eder ve yaşamın ilk haftasından sonra normale döner (43). Başlangıçtaki kortizol seviyeleri normalleşmesine rağmen, ağırlı uyaranlara kortizol yanıtının baskılanması prematüre bebeklerde doğumdan 4-6 hafta sonra bile devam eder (44, 45). Doğum öncesi steroid verilen sağlıklı tam dönem bebeklerde, normal başlangıç düzeylerine rağmen ağırlı uyaranlara belirgin bir kortizol yanıtı gözlenir (46).

5. Oksijenizasyonun İzlemi

Sağ bileğe takılan nabız oksimetresi ile kalp tepe atımı ve saturasyon izlenebilir aynı zamanda kullanılan oksijen titre edilebilir. Prematüre bebeklerde ki bu bebekler

genelde çok düşük doğum ağırlıklı olup, hedef saturasyonu sağlamak için %21-30 oksijen kullanılması yeterli olur. Kendiliğinden solunumu olan ileri pretermilerin çoğunda maske ya da nazal prong ile doğum salonunda uygulanacak en az 5 cm H₂O sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), oksijen gereksinimi olmadan normal saturasyon geçişini sağlar (47-49).

2.2.7. Bronkopulmoner Displazi

İlk kez 50 yıl önce, bronkopulmoner displazi, Northway ve ark. (50) tarafından tanımlanmış ve o dönemde, çoğunlukla respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, büyük prematür bebeklerin fibrozisle karakterize olmuş kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise çok daha düşük gebelik haftasındaki prematüre bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişiminin erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan “yeni” bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

Bronkopulmoner Displazi tanısı postmenstrüel (PM) 36. haftada konulmaktadır. “Tedavi”, ancak bir hastalığın tanısı konulduktan sonra kullanılabilir bir kavramdır. Bronkopulmoner displazi için tanı zamanı olan PM 36. haftadan önce söz konusu olan birçok yaklaşım uygulandığından, hastalık şiddetini ve BPD’nin görülme riskini azaltma potansiyeli taşır. Bu nedenle tedaviden daha önemli olan korunmayı sağlamaktır (51).

İlk olarak BPD’nin tanımlandığı yıllardan sonra, çok düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerin yaşamaya başlamasını sağlayan RDS için sürfaktan tedavisi gibi daha nazik ve invazif olmayan solunum destek yöntemleri olarak sıralanabilecek çeşitli uygulamalar gündeme gelmiştir ve bu prematürelere görülen kronik solunum yetmezliği “Yeni BPD” olarak tanımlanmıştır (52). Bu tanımlama ile BPD patofizyolojisi değişmiş ve zaman içinde daha iyi anlaşılmıştır.

Bronkopulmoner displazi, çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) küçük prematüre bebeklerde, ilk günlerde, solunum yetmezliği olsun olmasın; klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS ya da diğer nedenlere bağlı, doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan prematürelere için PM 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olan prematürelere için doğum sonrası 28. günde ya da bunlardan daha erken gerçekleşirse taburcu edilme zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır (Tablo 3) (51).

Tablo 2. Bronkopulmoner displazi sınıflandırılması(51)

	Gebelik yaşı <32 hafta	Gebelik yaşı ≥32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postmenstürel 36.haftada ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense)	>28.gün- <56.gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + PM 36.haftada ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Doğum sonrası 56.gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36.hafta ya da + taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Doğum sonrası 56.gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36.hafta ya da + taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ya/ya da pozitif basınç (PBV ya da nCPAP) gereksinimi	Doğum sonrası 56.gün ya da taburcu edilmeleri sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ya/ya da pozitif basınç (PBV ya da nCPAP) gereksinimi

BPD: Bronkopulmoner displazi, nCPAP: Nasal continuous positive airway pressure, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, PM: Postmenstürel

Bronkopulmoner displazi, RDS'nin ana kronik komplikasyonudur. RDS yönetimindeki gelişmelere rağmen, BPD insidansı hala önemlidir. Yapılan bir değerlendirmede ülkemiz sağlık kuruluşlarındaki BDP sıklığının %2,3-10,5 arasında olduğu bilinmektedir (53).

Bronkopulmoner displazinin etiyojisi çok faktörlüdür. Volutravma, barotravma, oksijen toksisitesi veya enfeksiyonun neden olduğu iltihaplanma, gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu, zayıf gelişmiş hava yolu destek yapıları, yüzey aktif madde eksikliği, azalmış uyumluluk, az gelişmiş antioksidan mekanizmalar ve yetersiz sıvı klerensi de dahil olmak üzere erken akciğerin yapısal ve fonksiyonel olgunlaşmamasıyla birleştirilir(51).

Betametazon, fetal akciğer matürasyonu için antenatal dönemde en çok kullanılan kortikosteroid preparatıdır. Deksametazon ise daha az kullanılan diğer bir preparattır. İntramusküler olarak 24 saat arayla iki kez 12 mg dozunda uygulanan betametazon veya altı saat arayla dört kez 6 mg dozunda uygulanan deksametazon “bir kür antenatal glukokortikoid tedavi protokolünü” oluşturur. Betametazon ve deksametazon moleküler yapı olarak birbirlerine çok benzerler. Aralarındaki tek fark steroid molekülünün 16. pozisyonundaki metil grubunun yerleşim yeridir (54).

Kortikosteroidlerin fetal akciğere olan etkilerini P-adrenerjik reseptörler aracılığı ile cAMP üretimini arttırarak yaptığı düşünülür. Antenatal steroid uygulaması

fetal sürfaktan proteinlerinin üretimini artırır, fosfatidilkolin aktivitesini artırarak fosfolipid sentezini hızlandırır (55, 56). Kortikosteroidler fetal akciğerde alveolizasyonu hızlandırır da toplam alveol sayısında azalmaya neden olur. Hücre matürasyonu ve farklılaşmasını stimüle edebilir ve DNA sentezini inhibe ederek interstisyel doku içeriğinde değişikliklere neden olabilir(57). Bu nedenle kortikosteroidler yalnız sürfaktan üretimini arttırmaz, aynı zamanda akciğerlerin yapısal matürasyonunda da hızlanmaya neden olur (58).

2.2.8. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi, prematürenin tam olgunlaşmamış retinal kan damarlarının normal olmayan proliferasyonu ile seyreden ciddi bir göz hastalığıdır. Prematüre retinopatisinin etyolojisinde en çok suçlanan neden prematüreliktir. En önemli risk faktörleri; eksik gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Bunun haricinde sepsis, apne, hipokapni, hiperkapni, anemi, kan transfüzyonu, kan değişimi, ışık maruziyeti, E vitamini eksikliği, germinal matriks kanaması, hipoksi, asidoz ve maternal komplikasyonların ROP riskini artırdığı bildirilmiştir (59). Prematüre retinopatisi 1000 g'ın altındaki bebeklerde %80 civarında görülürken, 1500 g'ın altındaki bebeklerin %25-35'inde görülmektedir. Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirilmesi Tablo 4'de gösterilmiştir (60).

Tablo 3. Uluslararası Prematüre Retinopatisi Evrelemesi (60)

Evre I : Vasküler ve avasküler retinayı ayıran bölgede demarkasyon hattının belirmesi
Evre II : Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriovenöz şant.
Evre III: Evre II ile birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon
Evre IV: Neovaskülarizasyonun vitreus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşumu.
Evre V : Total retina dekolmanı

Plus hastalık: Kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon

Evre I ve II'de %80 oranında spontan regresyon olur. Evre III'de regresyon olabilir veya Evre IV-V'e ilerleyebilir (61).

Prematüre retinopatisi komplikasyonları; katarakt ve kapalı açılı glokom, ambliyop, miyopi, strabismus, fitizis bulbi, tam körlüktür (61).

Preterm retinopatisinin erken tanı ve tedavisi için tarama yapılması çok önemlidir. Amerika Pediatri Akademisi, Oftalmoloji ve Strabismus Akademisi kriterlerine göre 28 hafta ve altında doğan veya 1500 gr ve altında olan veya 1500 gr üzerinde olup klinik problemleri olan bebeklerin (oksijeni uzun dönem almış veya perinatal hipoksik iskemik zedelenme düşünülen bebekler) pediatrik oftalmolog veya retina uzmanı tarafından dilatasyonla fundus muayenesi yapılmalıdır. Muayene zamanı postnatal 5-6 hafta veya postkonsepsiyonel 32. haftadır. İleri derecede immatürlerde bu postnatal 6-9 haftaya uzayabilir. Daha sonra bebek aralıklarla kontrole çağrılmalıdır. Hastanın kliniğine göre tedavide; Evre III ve üzerinde ise lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi veya cerrahi yapılmaktadır (59).

2.2.9. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan Enterokolit prematüre bebeklerin en acil gastroentestinal sistem hastalığıdır. Bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterizedir (62, 63). Günümüzde prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şanslarındaki artış ile birlikte NEK görülme sıklığı da artmaktadır. İnsidansı ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye değişmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin % 2-10'unda gelişmekte olup, olguların %90'ı prematüre, % 10'u ise term bebeklerdir (62). NEK sıklığı, doğum ağırlığının azlığı ve gestasyonel yaşla ters orantılı olarak artmaktadır.

Tablo 4. Nekrotizan Enterokolit için Modifiye Bell Evrelemesi (64)

EVRE	TANI	SİSTEMİK BULGULAR	GİS BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
I-A	Kuşkulu NEK	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	Gastrik rezidü artış, hafif distansiyon, kusma, GGK+	Normal, intestinal distansiyon, hafif ileus
I-B	Kuşkulu NEK	I-A ile aynı	I-A bulguları, taze rektal kanama	I-A ile aynı
II-A	Kanıtlanmış NEK	I-A ile aynı	I-B bulguları, ileus +/- karın duyarlılığı	I-A bulguları, ileus, pnömotozis intestinalis
II-B	Kanıtlanmış NEK	I-A bulguları, hafif metabolik asidoz	II-A bulguları, karın duyarlılığı +/- karında eritem, kitle	II-A bulguları, portal vende gaz, +/- asit
III-A	Ağır NEK	II-B bulguları, şok, asidoz, DIC, nötropeni	II-B bulguları, peritonit, belirgin distansiyon, eritem, ödem	II-A bulguları, asit
III-B	Perfore NEK	III-A bulguları, elektrolit bozukluğu	III-A ile aynı	III-A bulguları, pnömoperitoneum

NEK: Nekrotizan enterokolit DIC: Disemine intravasküler koagülopati

Bell ve arkadaşları ise NEK'li hastaların klinik evrelemesi için bir sistem oluşturmuşlardır (Tablo 5). Daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından radyolojik bulgular eklenmiş ve bu evrelendirme sistemi düzenlenmiştir (64). NEK genellikle postnatal 10. günden sonra ve özellikle enteral beslenme başladıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerle popülasyon, ilk günlerde ölen bebekler dışarıda tutularak sadece enteral beslenen bebeklerden oluşturulduğunda NEK sıklığı %15'e çıkmaktadır (65). Türkiye'de NEK insidansı; Erdem ve ark (66) çalışmasında %6, Kavuncuoğlu ve ark. (67) 2013 yılında yaptığı çalışmasında ise %3,8 olarak bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde NEK daha az sıklıkta görülmektedir. Anne sütündeki sekreteruar Ig A, laktoferrin, lökositler, lizozim, müsün, sitokinler, platelet aktive edici faktör immünoprotektif etki göstererek yenidoğanı NEK'ten korumaktadır (68). Nekrotizan enterokolitte erken tanı koyulması ve erken tedavi yaşam şansını etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle NEK'ten şüphelenildiği an enteral beslenme kesilmeli, nazogastrik dekompresyona başlanmalıdır. NEK'te trombositopeni ve anemi, sık görülen bulgulardan olduğu için trombosit ve eritrosit süspansiyonlarının transfüzyonuna sıklıkla gereksinim duyulur. Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalardan korunmayı sağlayacak geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalı, hastanın kliniğine göre ve üreyen mikroorganizmaya göre tedavi süresine karar verilmelidir (69). NEK'te barsak perforasyonu ve nekroz, kesin cerrahi endikasyondur. Cerrahi tedaviye bebeklerin yaklaşık % 25-50'sinde ihtiyaç duyulur

(70, 71). Durumu stabil olmayıp ameliyatı tolere edemeyecek bebeklere periton boşluğuna bir dren yerleştirilmesi, laparotomi öncesinde önem taşır (72).

2.2.10. İntrakraniyal Kanama

İntrakranial kanamanın sıklığı doğum kilosu ve gebelik yaşının azalması ile artış göstermektedir. Gebelik haftası 32 haftanın altında olan ya da doğum ağırlığı 1500 gr altında veya bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. İntrakranial kanama nadiren doğumda, olguların %50'sinde ilk günde, %80-90'ında doğumla postnatal 3. gün arasında gerçekleşir (73). Preterm doğum İKK riskini arttırarak natal ve postnatal dönemde nörogelişimsel sorunların artmasına neden olur. Prematüre bebeklerde belirgin beyin hasarının çoğu, intraventriküler hemoraji ile meydana gelir. Bu nedenle prematüre bebeklerin önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri de İKK'dır. Gebelik yaşının ve doğum ağırlığının azalması ile ters orantılı olarak İKK sıklığı artış göstermektedir (74). Stoll ve ark. prematüre bebeklerde İKK sıklığını araştırdıkları çalışmalarında doğum ağırlığı 1500 g altında olanlarda %40, gebelik haftası 32 haftanın altında olan bebeklerde %50 oranında İKK geliştiğini bildirmişlerdir (75). İntraventriküler kanama Papille ve ark. geliştirmiş olduğu bir sınıflandırmada 4 evreye ayrılır (76).

Tablo 5. İntraventriküler kanama evrelemesi (77)

EVRE I Kanama : Subependimal kanama (Germinal matriks kanaması)
EVRE II Kanama : Ventriküler dilatasyon olmadan intraventriküler genişleme. Genişleme ventrikül çapının %50'sini geçmez.
EVRE III Kanama : Ventriküler dilatasyon ile intraventriküler yayılım. Ventriküler genişleme ventrikül çapının %50'sini geçer.
EVRE IV Kanama : İntraventriküler ve intraparakimal kanama. Ciddi ventrikülomegali veya hidrocefali

Klinikte ani bozulma ile birlikte solunum düzensizlikleri, derin koma, konvülsiyonlar hipotoni, olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontanelde bombeleşme olur. Bradikardi, kan basıncı düşüklüğü ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. Bununla birlikte belirgin bir klinik tablo olmayabilir. Hematokrit düzeyinde düşme en değerli belirteçlerden biridir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan her preterm bebek kanama açısından risklidir. Bu bebekler ilk 3 ve 7. günlerde ultrasonografi ile değerlendirilmeleridir. Prognoz kanamanın ağırlığı ile ilişkilidir. Germinal matriksteki küçük kanamalarda veya az miktardaki intraventriküler kanamalarda kısa vadedeki prognoz, kanaması olmayan pretermlere benzerdir ve ilerleyici ventrikül genişlemesi olasılığı azdır. Ağır kanamalarda prognoz büyük oranda beyin dokusunun hasarı ile ilişkilidir ve ölüm oranı %20'dir. Nörolojik sekel oranı hafif kanamalarda düşük, ağır kanamalarda %30-40 oranındadır. Ancak İKK'ya periventriküler lökomalazi (ventrikül çevresinde kistler) veya hemorajik infarkt eşlik ederse sekel oranı ciddi oranda artar. Erken doğumların önlenmesi, anne karnında transport, anneye doğum öncesi steroid verilmesi İKK'yı azaltır. Klinik izlemde iyi resüsitasyon, kan basıncı değişimlerini engellemek, çok önemlidir (78).

2.2.11. Patent Duktus Arteriozus

Patent duktus arteriozus, prematüre bebeklerin morbiditesini ve mortalitesini artıran önemli bir faktörlerdendir. Doğum anında bebekte olan iki büyük değişiklik vardır. Göbek kordonu kesildiğinde plasenta üzerinden kan akımı durur. İkinci olarak ise solunumun başlamasıdır. Kan dolaşımındaki önemli değişikliklerin nedenleri bunlardır. Kalbin sol tarafındaki basıncın artması sonucu foramen ovale ve duktus arteriosus fizyolojik olarak kapanır. Patent duktus arteriozus yani açıklığın devamı duktus arteriozusun kapanmaması nedenlidir (79). Çok düşük doğum ağırlıklı ve gestasyon yaşı 28 haftadan küçük olan pretermilerin %60'ında PDA tanımlanmıştır. PDA tanısında altın standart olarak ekokardiografi kullanır. Klinikte şüpheli bulgular ise; preterm infantta sistolik üfürüm, hiperaktif perikardiyum ve geniş nabız basıncıdır. Medikal tedavide indometazin ve ibuprofen gibi siklooksijenaz inhibitörleri kullanılabilir. İbuprofen NEK riskini azaltması ve renal yan etkilerinin daha az olması nedeniyle İndometazin'e tercih edilmektedir. Medikal tedavinin başarısız olduğu ya da kontrendike olduğu ciddi PDA varlığında cerrahi olarak ligasyon yapılabilir (79).

2.2.12. Sepsis

Sepsis, mortalitenin yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki nedenlerinden biridir. Çok küçük prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde giderek daha fazla oranda yaşatılması, yoğun invaziv girişimleri daha uzun süre hastanede

kalmalarına neden olmuş. Bu etkenlerin hepsi enfeksiyonların görülme sıklığını artırmıştır (80). Doğum kilosu az olan bebeklerin doğum kilosu azaldıkça mortalite oranı da artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite %90'lardayken, 2500 gr üstü doğan bebeklerde mortalite %3 civarındadır (81).

Yenidoğan sepsisi ortaya çıkış zamanına göre "erken başlangıçlı sepsis" ve "geç başlangıçlı sepsis" olarak ikiye ayrılmaktadır. Son yıllarda "çok geç başlangıçlı sepsis" terimi de çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzamasına bağlı olarak kullanılmaktadır (82).

Kan kültürü, sepsis tanısında altın standarttır. Antibiyotiklere başlamadan önce tüm hastalarda yapılmalıdır. Fakat en iyi şartlarda bile üreme ihtimali en fazla %60-80'dir. Erken sepsisli yenidoğanlarda pozitif idrar kültür oranı düşüktür. Pozitif idrar kültürü sonuçlarının düşük olması ve maliyeti düşünüldüğünde, yaşamın ilk 72 saatindeki sepsisin rutin değerlendirilmelerinden biri değildir. Geç başlangıçlı vakalarda üriner kültürlerin subrapubik ponksiyon veya üretral kateterizasyon yoluyla alınması önerilmektedir (82-84). Total lökosit sayısı, periferik yaymada mutlak nötrofil sayısı (ANS), immatür nötrofil sayısı ve immatür/total nötrofil oranı (I/T) tanıda sıklıkla başvuru parametrelerdir (85, 86). Bir akut faz reaktanı olan CRP en başta enfeksiyon olmak üzere travma, cerrahi, yaralanma, tümör ve doku nekrozu gibi inflamatuvar veya ateş durumlarına cevap olarak karaciğerde sentezlenir. CRP üretimi için ana uyaran IL-6'dır (87). IL-6 enfeksiyona erken cevap veren önemli bir sitokindir. IL-6, bakteriyel ürünlerle maruziyetin de CRP artışından önce belirgin olarak artar. Umbilikal kord kanında IL-6'nın, diğer biyokimyasal belirleyiciler (CRP, IL-1 beta, TNF α ve E-selektin) ile karşılaştırıldığında erken başlangıçlı neonatal sepsisin tanısında duyarlı bir belirleyici olduğu gösterilmektedir. IL-6 duyarlılığı 24-48 saatte azalır çünkü IL-6 hızla düşer ve 24 saat sonra tanımlanamaz (88). CRP doku hasarı veya enfeksiyon durumunda 6-8 saat içinde salınır ve akut faz cevabı esnasında 1000 kattan daha fazla artabilir. CRP 24-48 saat düzeyinde en yüksek seviyeye ulaşır ve enfeksiyon kontrol altına alınan kadar yüksek kalır (82). Prokalsitonin bakteriyel endotoksin maruziyeti sonrasında 4 saatte artmaya başlar, 6-8 saatte pik yapar ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır, yarılanma ömrü 25-30 saattir (89).

2.3. Prematüre Yenidoğanlarda Kan Basıncı Değişiklikleri

Prematürelerin izleminde, ölçümlerde sağlanan teknik gelişmeler sayesinde, hem küçük kan basıncı (KB) daha kolay, sık ve yaygın ölçülebilmektedir. Kan basıncını etkileyen iki önemli fizyolojik faktör olan kardiyak performans (debi ve hız) ve vasküler direnç, artan fetal ve postnatal yaşla birlikte matürasyon gösterir. Prematürelerde kan volümü ve kardiyak output ile KB arasındaki ilişki az iken sistemik vasküler rezistans daha önemlidir (90, 91). Doğumu izleyen ilk günlerde renin-anjiyotensin sistemi çok aktif olmasına rağmen, bu dönemde vasküler dokuların anjiyotensin II'ye duyarlılığının az olması nedeniyle kan basıncı düşüktür. Yenidoğanlarda KB doğumdan sonraki ilk günler saatler içerisinde yükselir. KB; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve postnatal yaş ile orantılı olarak artar. Kardiyak norepinefrin düzeyleri, vasküler düz kas kontraktilesi, katekolamin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı, miyokard kontraktil dokusunun oranı yaşla artmaktadır. Bu nedenle prematüre KB'si matürlerden düşük olduğu gibi postnatal ilk günlerde de daha sonraki günlere göre düşük değerler görülmektedir (4).

2.3.1. Kan Basıncını Etkileyen Durumlar

Yenidoğanların en sağlıklı kan basıncı ölçümleri bebek uyurken yapılandır. Beslenme, ağlama, gibi aktivite durumlarında, aspirasyon veya ağırlı girişimler sırasında ölçülen kan basınçları, sakin ve uyurken ölçülen değerlerden yüksek çıkar (4). Umbilikal kateterizasyon ve steroid kullanımı gibi akut dönemde yapılan bazı girişimler, yenidoğanlarda KB'nin yükselmesiyle sonuçlanabilir (92). Vajinal doğumlarda erken dönemde yüksek adrenokortikotropik hormon ve katekolamin düzeylerine rastlanmakla birlikte, kan basınçlarında sezaryen doğumlara oranla önemli bir yükseklik görülmemiştir (4). Respiratuvar distress sendromu olması ya da mekanik ventilasyon desteği KB'yi etkiler. Ağır RDS'li prematürelerde kan basınçları, RDS'si olmayan ve hafif RDS'li olanlardan düşüktür (93).

Sümfaktan uygulanmasının KB üzerine oluşturduğu etki ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmektedir. Kullanılan sümfaktanın cinsi, dozu, verilme yöntemi, yavaş veya hızlı verilmesine bağlı olarak kan basıncında artış, düşüş ve değişiklik olmadığını belirten çalışmalar vardır (94, 95). Düşük Apgar skoru ile doğan bebekler veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan bebeklerin, anneleri hipertansif olsalar ya da ANS

alsalar bile KB düşüktür. Asfiktik doğumlarda, hipoksi ya da zeminde yatan hipovolemi (kan kaybına sekonder) nedeniyle miyokard fonksiyonlarında ve periferik vasküler tonusta azalma sonucunda KB'de düşük değerler görülür (4). Tüm diğer sistemler gibi; kardiyovasküler sistemleri de ekstrauterin yaşama kolayca uyum sağlayacak düzeye ulaşmadan doğan prematürelere, sıklıkla immatür iteleri oranında sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu bebeklerde; vasküler düz kas yapısında, adrenerjik reseptör düzey ve fonksiyonlarındaki yetersizlikler nedeniyle, periferik vasküler tonusun regülasyonu iyi değildir. Bu durum erken dönemde görülen dolaşım yetersizliğinin en önemli nedenidir (96, 97). Prematüre bebeklerde perinatal faktörler de postnatal KB'ye etkilidir. Bu perinatal faktörler arasında ANS ve koriyoamnionit de sayılabilir. Postnatal dönemde maternal koriyoamnionit prematürelere hipotansiyona neden olmaktadır. Prenatal glukokortikoid tedavisi, neonatal hipotansiyon insidansında azalmaya, kardiyovasküler stabilitenin korunmasına ve doğumdan sonra ilk 72 saatte ortalama KB'nin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda doğumdan sonra ilk 72 saatte KB takibi önemlidir (98).

2.3.2. Kan Basıncının Ölçülmesi

Kan basıncı (KB) monitörizasyonu prematürelere için yenidoğan yoğun bakımının önemli bir parçasıdır. KB ölçümünün en doğru yöntemi doğrudan intraarteriyel ölçümdür. Ancak bu yöntem arteriyel kateterizasyonla ilişkili birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir ve işlemin kendisi, özellikle de düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda teknik olarak zor olabilir. Bundan dolayı intraarteriyel ölçümler genellikle, arteriyel kateterizasyon gerektirecek durumda olan yenidoğanlar ile sınırlandırılır (99). Noninvaziv KB ölçüm metodları arasında, en yaygın kabul göreni ossilometrik tekniktir. Ossilometrik teknik, pulsatil kan akımının arter duvarında ossilasyona neden olduğu ve bunun da uzuv etrafına yerleştirilmiş manşona nakledildiği gerçeğine dayanır. Doğru kullanıldığında bu yöntemle elde edilen kan basınçları, intraarteriyel ölçümlerle orantılıdır. Bu yöntemin güvenilirliğini etkileyen en önemli faktörler manşon boyutu ve uyumu, hastanın uyanıklığı ve ajitasyonudur (100). Referans ölçüm tekniği olarak intraarteriyel kateterlerden yapılan doğrudan ölçüm kabul edilmektedir. Periferik arterlerden elde edilen değerler, umbilikal arter ölçümlerinden biraz yüksek bulunmakla birlikte bu fark anlamlı kabul edilmez (101).

2.3.3. Normal Kan Basıncı Değerleri

Gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve postnatal yaş arttıkça, KB değerleri de yükselir. Prematür bebeklerde bu değerler daha düşüktür. Takiplerde sistolik ve diastolik kan basınçlarının yanında ortalama kan basınçları da önemlidir. Ortalama Kan Basıncı: $\text{Sistolik} \times \frac{1}{3} + \text{Diastolik} \times \frac{2}{3}$ olarak hesaplanır (102).

2.3.4. Kardiyovasküler Sistemin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler ve Fizyolojik Mekanizmaları

1. Kan Basıncı

Kan basıncı kardiyak debi ile sistemik vasküler direncin (SVD) birlikte oluşturduğu bir sayısal ölçüt olup yeterli dolaşımın olup olmadığına önemli bir göstergesidir (103).

$$\text{KB} = \text{Kardiyak debi (output)} \times \text{SVD}$$

Buna göre KB; kardiyak debi ve SVD'nin kompanseman düzeyine bağlı olarak artabilir, azalabilir ya da değişmeden kalabilir. Yenidoğanlarda kısa ve uzun dönem morbidite ve mortaliteyi etkileyen kritik KB sınırının ne olduğu konusunda farklı görüşler vardır (104-106).

Tablo 6. Yenidoğanlarda Doğum Ağırlığına Göre Yaşamın İlk Gününe Ait Normal Kan Basıncı Değerleri (107)

Doğum ağırlığı (gram)	sistolik			Diastolik			Ortalama (Hesaplanan)		
	En yüksek	orta	En düşük	En yüksek	orta	En düşük	En yüksek	orta	En düşük
750	60	43	28	44	28	12	49	33	17
1000	62	46	30	45	30	14	51	35	19
1250	64	49	32	46	31	15	52	37	21
1500	66	50	34	48	32	16	54	38	22
1750	69	52	37	49	33	17	56	39	24
2000	71	55	39	50	34	18	57	40	25
2250	73	58	41	51	35	19	58	43	26
2500	76	60	43	52	37	21	60	45	28
2750	79	62	45	53	38	22	62	46	30
3000	80	64	48	54	39	23	63	47	31
3250	82	68	50	55	40	24	64	49	33
3500	85	70	52	56	41	25	66	51	34
3750	88	72	54	57	42	26	67	52	35
4000	90	74	56	58	43	28	69	53	37

Tablo 7. Yenidoğanlarda Düzeltilmiş Gebelik Haftasına Göre Normal Kan Basıncı Değerleri (107)

Gebelik haftası	Sistolik			Diastolik			Ortalama (Hesaplanan)		
	En yüksek	orta	En düşük	En yüksek	orta	En düşük	En yüksek	orta	En düşük
24	68	49	33	46	29	14	53	36	20
25	69	51	36	47	30	15	54	37	22
26	70	52	38	48	31	17	55	38	24
27	71	54	40	49	32	18	56	39	25
28	72	55	41	50	33	19	57	40	26
29	73	56	42	51	34	20	58	41	27
30	78	59	43	52	35	21	60	43	28
31	78	61	46	53	36	22	61	44	30
32	80	62	48	54	37	23	63	45	31
33	81	63	50	55	38	24	64	46	33
34	83	66	51	56	39	25	65	48	34
35	84	69	52	57	40	26	66	50	35
36	87	71	55	58	41	27	68	51	36
37	89	72	57	59	42	28	69	52	38
38	90	75	59	60	43	29	70	54	39
39	91	78	60	60	44	30	70	55	40
40	92	80	61	61	44	30	71	56	40
41	93	81	62	62	46	31	72	58	41
42	95	82	63	63	47	32	74	59	42
43	97	83	65	64	48	33	75	60	44
44	98	86	66	65	49	34	76	61	45
45	100	88	69	66	50	35	77	63	46
46	102	89	71	66	51	36	78	64	48

*En yüksek ve en düşük değerler %95 güven aralığını göstermektedir (107)

Kan basıncı gebelik haftası ve postnatal yaşla birlikte artış gösterir. Ortalama KB postnatal üçüncü günden sonra prematürelde ≥ 30 mmHg, term bebeklerde >50 mmHg olur. Kız bebeklerde erkeklere göre, vajinal yolla doğanlarda sezaryenle doğanlara göre daha yüksek; asfiktik bebeklerde ise daha düşüktür (96, 108, 109).

2. Kardiyak Debi

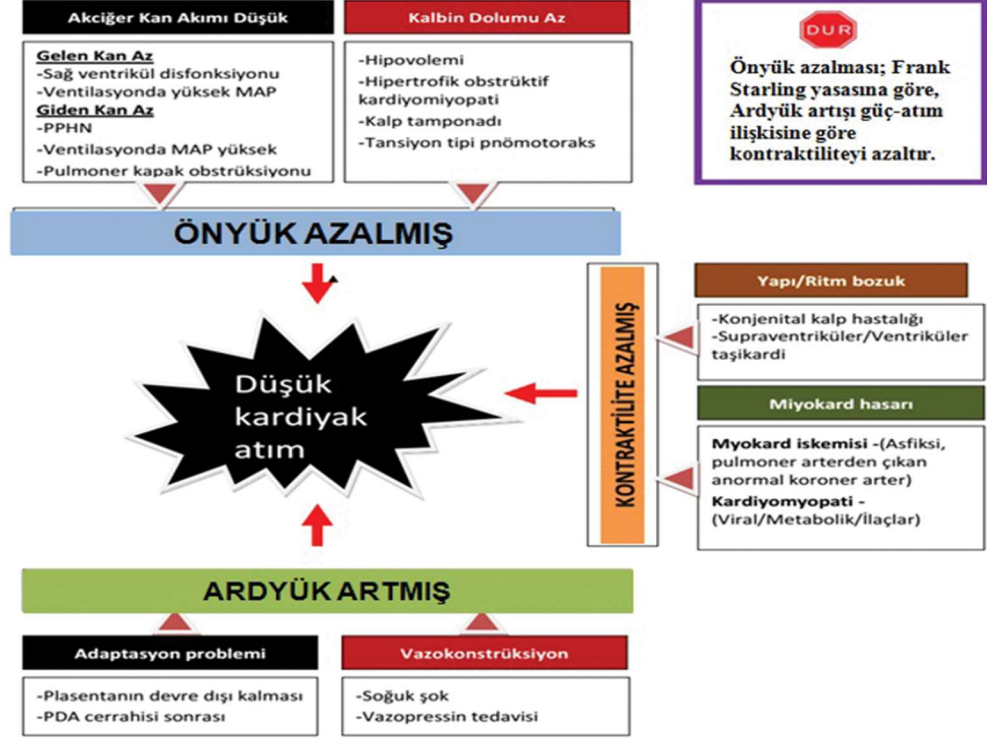
Kardiyak debi kalbin bir dakika içinde perifere pompaladığı kan miktarı, atım hacmi ise kalbin tek atımda perifere gönderebildiği kan miktarıdır. Kardiyak debi, kalp hızı ve atım hacmi ile doğru orantılıdır (110).

$$\text{Kardiyak debi (output)} = \text{Kalp hızı} \times \text{Atım hacmi (stroke volume)}$$

Azalmış önyük, artmış ardyük ve azalmış kontraktilite kardiyak debiyi azaltır. Yenidoğanın kardiyak debisi atım hacminden daha çok kalp hızına bağlıdır; bu nedenle uzun süren çok düşük (<80 atım/dk) ya da çok yüksek (>180 atım/dk) atımlarda kardiyak debi bozulur.

3. Sistemik Vasküler Direnç

Fetal kardiyovasküler sistem, yüksek oranda oksijenli kanın tercihen plasentadan beyne ve kalbe akciğerlerden uzaklaştırılırken iletilmesini sağlamak için biyokimyasal ve yapısal olarak adapte edilir. Fetal dolaşımdan postnatal dolaşıma geçiş, umbiliko-plasental dolaşımı ortadan kaldırmak için dört fetal şantın (plasenta, duktus venosus, duktus arteriosum, FO) çıkarılmasını veya değiştirilmesini gerektirir ve bu da sistemik vasküler dirençte büyük bir artışa neden olur. Sistemik vasküler direnç yükselip stabilize oldukça, pulmoner vasküler direnç azalır ve duktus arteriosum üzerinden sağdan sola şant soldan sağa şant haline gelir. Sağ ventrikül çıkışı da tamamen pulmoner dolaşıma yönlendirilir ve bu da biventriküler vuruş hacminde bir artışa yol açar. Göbek kordonunun kesilmesi, düşük dirençli plasental akışı ortadan kaldırır ve diğer faktörlerle (termal, nöroendokrin ve mekanik uyarılar) birleşen periferik ve merkezi kemoreseptörleri uyarır, yenidoğan solunum çabalarının başlamasına ve sürdürülmesine katkıda bulunur(111). Patent duktus arteriozus yani açıklığın devamı duktus arteriozusun kapanmaması nedenlidir. Hemodinamik anlamlı PDA'da ardyükün azalmasına, sepsis ve NEK'te sitokin aracılı periferik vazodilatasyona bağlı olarak SVD azalır. Uygun tedavi verilmediğinde, kardiyak debi normal ya da artmış olsa bile vazodilatasyon kompanse edilemez ve hipotansiyon gelişir (112, 113).



Şekil 1. Yenidoğanlarda düşük kardiyak debiye neden olan durumlar (114)

2.3.5. Hipotansiyon

Hipotansiyon tanım olarak gestasyonel yaşı veya doğum ağırlığına göre belirlenmiş kan basıncının $<3p$, $<5p$, $<10p$ veya -2 SD altında olmasıdır. Çok düşük doğum ağırlığı olan preterm bebeklerde hipotansiyon sıklığı diğer pretermlere göre yüksektir (102). Yenidoğanda hipotansiyon sebepleri Tablo 9'da sınıflandırılmıştır (102).

Kan basıncı, damar direnci ile sistemik kan akımının çarpımına eşittir. Bu nedenle kan basıncı düşük iken kan akımı düşük, yüksek veya normal olabilir. Yenidoğan bir bebekte düşük kan basıncı değerlerine ek olarak taşikardi, takipne, bradikardi, cutis marmoratus, uzamış soğuk ekstremiteler, azalmış idrar atılımı (oligüri $<0,5-1$ ml/kg/saat), kapiller dolun zamanı (>3 saniye), görülebilir. Hipotansiyonda yetersiz doku perfüzyonuna bağlı olarak serebral iskemik hasar, NEK, PVL, İKK, gibi komplikasyonlar görülebilir (102).

Tablo 8. Hipotansiyon Nedenleri (102)

<ul style="list-style-type: none">• Hipovolemi Plasental kanama Plasenta previa Plasenta ablazyo Feto-marternal kanama İkizden ikize kanama Doğum travması, kanama Karaciğer/dalak rüptürü Masif pulmoner kanama Yaygın damar içi pıhtılaşması Üçüncü boşluklara kayıp- nekrotizan enterokolit, intrakranial, intrabdominal, subgaleal kanamalar Fetal-neonatal hemoliz: Kan gurubu uygunsuzlukları, eritrosit membran ve enzim defektleri	
<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak nedenler Intrauterin ve/veya intrapartum asfiksi Aritmiler (supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, fibrilasyon, uzun QT send.) Konjenital kalp hastalıkları Hipoplastik sol kalp, kritik aort stenozu, PDA, Total anormal venöz dönüş, vb. Kardiyomyopati Miyokardit Perikard tamponadı Kardiyotoksik ilaçlar Pulmoner nedenler Pulmoner hava kaçığı sendromları (pnömotoraks) Yüksek basınçlı pozitif ventilasyon (yüksek PEEP ve MAP ile akciğerlerin aşırı gerilmesi ile hipotansiyon gelişebilir) Diyafagma hernisi Sepsis ve septik şok	
<ul style="list-style-type: none">• Endokrin nedenler Adrenogenital sendrom Adrenal kanama	
<ul style="list-style-type: none">• Maternal enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• İlaçlara bağlı hipotansiyon
<ul style="list-style-type: none">• Maternal anestezi/hipotansiyon	<ul style="list-style-type: none">• Umbilikal kord yaralanmaları

Hipotansiyonun tedavisinde önemli olan tedavinin etyolojiye yönelik olarak düzenlenmesidir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde ortalama KB düzeyinin normalin üstünde tutulması önerilir. Hipotansiyon durumunda KB yükseltmek istendiğinde ilk seçenek dopamindir. Başlangıç dozu 5 µg/kg/dk olmalı ve hemodinamik yanıtı göre gerektiğinde maksimum 15–20 µg/kg/dk'ya kadar artırılabilir. Volüm genişletici ve dopamine yanıtı hipotansiyonda tedaviye dobutamin (5–20 µg/kg/dk) eklenmesi faydalı olabilir. Dopamin ve dobutaminin etkileri karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite oranlarında fark bulunmamakla birlikte dopaminin KB'yi yükseltici etkisi daha güçlüdür. Dopamin dozu 10-15 µg/kg/dk'ya artırıldığı halde cevap alınmıyorsa hedefe yönelik EKO ile değerlendirme yapılması tedavide yol gösterici olabilir. Kan basıncının yükselmesi her zaman organ perfüzyonunun düzeldiği anlamına gelmeyebilir. Milrinon ve levosimendan inodilatör etkilidir; sıcak şokta ve diyastolik hipotansiyon varlığında periferik vazodilatasyon yapacağı için dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek doz inotroplara yanıtı hipotansiyonda adrenal yetmezlik ihtimali akla gelmeli, serum kortizol düzeyi bakılarak hidrokortizon verilmesi düşünülmelidir. Kısa ve uzun dönem yan etkileri açısından steroidlerin dikkate alınmalıdır (115).

2.3.6. Hipertansiyon

Sistolik veya diyastolik KB %95'e eşit veya yüksek, ortalamanın da 2 SD'den yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Yaşamın ilk gününde sistolik ve diyastolik KB doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile yakından ilişkilidir. Yenidoğan döneminde hipertansiyon nadir görülür. Ancak yoğun bakım ünitelerinde izlenen (matür veya prematür) yenidoğanlarda hipertansiyon oranı %0,7 ile %3 arasında değişen oranlarda görülmektedir (116). Hastaların üçte biri asemptomatik gözlenir. Klinik bulgu gelişenlerde de semptomlar nonspesifiktir.

Kardiovasküler sistem bulguları (periferik nabızların eşit alınamaması, kardiomegali, hepatomegali, konjestif kalp yetmezliği, vasomotor bozukluk), solunum sistemi bulguları (siyanoz, takipne), santral sinir sistem bulguları (konvülsiyon, apne, tremor, letarji, koma, tonus artması, asimetric refleks, opistotonus, fasial paralizi, serebral ödem, hemoraji, hipertansif retinopati), renal bulgular (dehidratasyon, sodyum kaybı, oligüri, böbreklerde büyüklük, anüri,) saptanabilir. Bunlara ilaveten genel nonspesifik semptomlar (ateş, ödem, abdominal distansiyon, iştahsızlık) görülebilir. Yenidoğanda hipertansiyon sebepleri Tablo 10'da sınıflandırılmıştır (117).

Hipertansiyonun tedavisinde kan basıncını yükseltecek ilaçların azaltılması veya kesilmesi, sıvı ve tuz yüklenmesinin önlenmesi, ağrıya yol açabilecek etkenlerin kaldırılması birçok vakada faydalı olabilir. KB orta düzeyde yüksek olan hastalarda tedaviden önce izlem önerilmektedir. Kan basıncının 99. persantilin üzerinde olması veya 95-99. persantil arasında olmasına rağmen hedef organ tutulumu olan hastalarda antihipertansif tedavi önerilmektedir.

Tablo 9. Hipertansiyon nedenleri (117)

<ul style="list-style-type: none">• Renal Parankimal Hastalıklar Konjenital: Polikistik böbrek Multikistik displastik böbrek Uretero pelvik obstrüksiyon Konjenital nefrotik sendrom Kazanılmış: Akut tübüler nekroz İnterstisyel nefrit Hemolitik üremik sendrom
<ul style="list-style-type: none">• Renovasküler Tromboembolizm Renal arter stenozu Aort koarktasyonu Renal ven trombozu Konjenital rubella sendromu
<ul style="list-style-type: none">• Nörolojik Hastalıklar İntrakranial hipertansiyon Nöbetler Subdural hematoma
<ul style="list-style-type: none">• Endokrin Hastalıklar Konjenital adrenal hiperplazi Hiperaldosteronizm Hipertiroidi
<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner Hastalıklar Bronkopulmoner displazi Pnömotoraks
<ul style="list-style-type: none">• Neoplazi Willms tümörü Noröblastom
<ul style="list-style-type: none">• Diğer Total parenteral nütrisyon Hiperkalsemi Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu Asfiktik doğum Uygun olmayan manşon(küçük) Esansiyel hipertansiyon

Antihipertansif tedaviye tek ilaçla başlanıp, o da düşük dozda olmalıdır. İlaç en yüksek doza ulaştığında eğer cevap yoksa o zaman ikinci ilaca geçilmelidir. Antihipertansif tedavi planlandığında, etki mekanizmalarına göre; diüretikler, beta-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiotensin converting enzim inhibitörleri ve doğrudan periferik vazodilatörler olmak üzere beş grup ilaç söz konusudur. Ağır hipertansif veya KB yaşa göre belirlenen değerleri %30 üzerinde olduğu durumlarda acil intravenöz tedavi başlanmalıdır (117).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2012-Aralık 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 32 haftalık ve altında doğmuş, kriterlere uygun 116 prematüre bebeğin hastane dosyaları incelenerek geriye dönük olarak yürütüldü. Çalışmaya alınan bebeklerin doğumlarının Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Servisinde olmasına özen gösterildi.

Olgular antenatal steroid uygulanmayan (Grup-I) 22 bebek, tek doz steroid uygulanan (Grup-II) 20 bebek ve iki doz steroid uygulanan (Grup-III) 74 bebek olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gestasyonel yaşlar; 28 haftadan küçük pretermiler ve 28 ile 32 hafta arasındaki pretermiler olmak üzere gruplandırıldı.

Hasta seçiminde aşağıda belirtilen kriterlere uyuldu.

- 1.Hastaların çevresel ses ve ısı değişikliklerinden etkilenmemesi için küvözde takip edilmesi
- 2.Kromozom anomalisi ya da multipl konjenital anomali olmaması
- 3.Ağır fetal distres olmaması
- 4.Diabet, preeklampsi, malignensi, kollajen doku hastalığı gibi bilinen maternal hastalık öyküsünün olmaması
- 5.Gestasyonel dönem boyunca maternal amaçlı steroid kullanımının olmaması

Bebeğin cinsiyeti, doğum kilosu, gestasyonel yaşı, doğum şekli, annenin yaşı, 1. ve 5.dk apgar değeri, antenatal steroid kullanımı, bebeğin hastanede yatış süresi, sürfaktan kullanımı, solunum problemleri (respiratuar distres sendromu, yenidoğan geçici takipnesi) ve kan basıncı ile ilgili özellikleri, intrakranial kanama gibi özelliklerle ilgili bilgiler neonatal ve maternal dosyalardan elde edildi.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde küvözde takip edilen, 32 haftalık ve altında doğan ve annelerine antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayan prematüre yenidoğanların postnatal ilk 72 saatte 2 saatlik aralıklarla osilometrik yöntemle ölçülmüş sistolik, diyastolik kan basınçları ve sayılan kalp tepe atımları dosyalardan elde edildi. Ortalama Kan Basıncı: $Sistolik \times \frac{1}{3} + Diastolik \times \frac{2}{3}$ olarak hesaplandı.

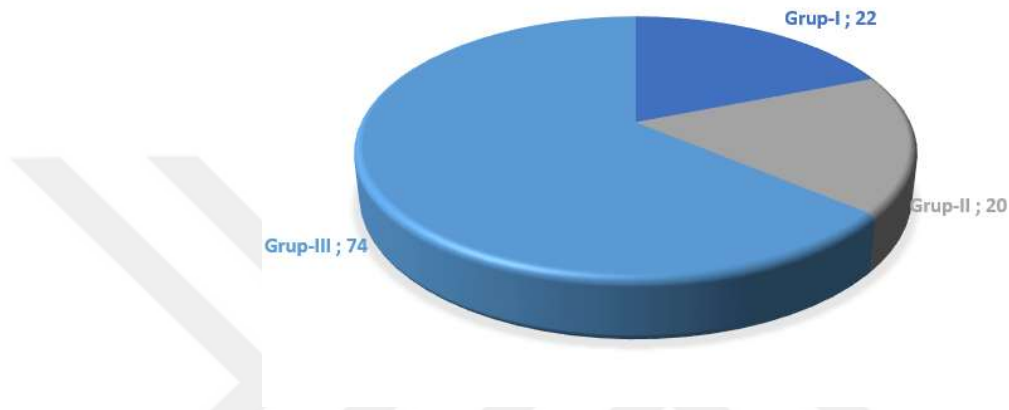
Çalışmada elde edilen veriler, istatistiksel analizleri için SPSS 22.0 (IBM SPSS statistics 22) paket bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler istatistiksel metodları Mean±Standart sapma ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldı. İki bağımsız numerik değişkenlerin karşılaştırılması normal dağılım gösteriyorsa Student T-testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2019/130 protokol kodu ile onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma gestasyonel yaşları 32 hafta ve altında olan 116 prematüre bebek üzerinde yapıldı. Olgular antenatal steroid uygulanmayan (Grup-I) 22 bebek, tek doz steroid uygulanan (Grup-II) 20 bebek ve iki doz steroid uygulanan (Grup-III) 74 bebek olmak üzere üç gruba ayrıldı (Şekil 2).

Hastaların 61'i (%43,5) erkek, 55'i (%52,9) kızdı.



Şekil 2. Antenatal steroid alan (iki doz/tek doz) ve almayan grupların dağılımı

Hastaların gestasyonel yaşları <28 hafta ve 28 hafta ile 32 hafta arasındakiler olarak iki grup olarak incelendi. Hastaların 22'si (%19) NSVY ile, 94'ü (%81) C/S ile doğmuştu (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların gestasyonel yaşlarının ve doğum şekillerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kız	Erkek
<28 hafta	27(%49,1)	31(%50,8)
28-32 hafta	28(%50,9)	30(%49,2)
NSVY	7 (%12,7)	15(%24,6)
C/S	48(%87,3)	46(%75,4)

Hastaların annelerinin yaşları en düşük 18, en yüksek 43 yaş olup ortalama $27,6 \pm 6,6$ yaş; doğum ağırlığı en düşük 420 gr, en yüksek 1970 gr olup ortalama $1152,5 \pm 444,1$ gr olarak görüldü. Hastaların 1.dk Apgar değeri en düşük 2, en yüksek 7 ortalama $4,9 \pm 1,2$; 5.dk Apgar değeri en düşük 3, en yüksek 10, ortalama $7,1 \pm 1,5$ olarak hesaplandı. Hastaların hastanede yatış süresi (exitus olan hastalar dahil olmak üzere) en düşük 3 gün, en yüksek 151 gün olup ortalama $48,2 \pm 34,5$ gün olarak görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların ortalama anne yaşı, doğum ağırlığı, 1.ve 5.dk apgar değerleri ve hastanede yatış süreleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Anne yaşı	18 yaş	43 yaş	27,6±6,6 yaş
Doğum ağırlığı	420 gr	1970 gr	1152,5±444,1 gr
1.dk Apgar	2	7	4,9±1,2
5.dk Apgar	3	10	7,1±1,5
Hastanede yatış süresi (exitus olan hastalar dahil)	3 gün	151 gün	48,2±34,5 gün

Hastaların 68'i (%58,6) entübe olmamış, 48'i (%41,4) entübe olmuştu. 31'i (%26,7) CPAP/NIPPV ile solunum desteği almamış, 85'i (%73,3) CPAP/NIPPV ile solunum desteği almıştı (Tablo 12).

Hastaların 43'ü (%37,1) sürfaktan tedavisi almamış, 45'i (%38,8) tek doz sürfaktan tedavisi almış. 24'ü (%20,7) iki doz sürfaktan tedavisi almış. 4'ü (%3,4) üç doz sürfaktan tedavisi almıştı (Tablo 12).

Hastaların 30'unda (%25,9) Respiratuvar distres sendromu görülmedi, 86'sı (%74,1) RDS'liydi. Hastaların 97'si (%83,6) TTN değildi, 19'u (%16,4) TTN'liydi.

Hastaların 74'ü (%63,8) BPD kabul edilmedi. 20'si (%17,2) hafif BPD, 17'si (%14,7) orta BPD, 5'i (%4,3) ağır BPD kabul edildi (Tablo 12).

Hasta takibinde ilk 10 gün içinde 91 olguya (%78,4) transfontanel ultrason yapılmış, 25 olguya (%21,6) transfontanel ultrason yapılmamıştı. 91 hastaya yapılan transfontanel ultrason sonucunda 79'u (%68,1) normal olarak değerlendirilmiş, 12'sinde (%10,3) intrakranial kanama tespit edilmişti. 25 hasta (%21,6) transfontanel ultrason ile bakılmadığı için intrakranial kanama açısından değerlendirilemedi (Tablo 12).

Hastaların doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen kan basınçlarının 72 saatlik ortalamaları bakımından değerlendirildiğinde (sistolik-diyastolik-ortalama kan basıncı birlikte) 17'si (%14,7) hipotansif, 93'ü (%80,2) normotansif, 6'sı (%5,2) hipertansif seyretmişti. Hastaların 104'ü (%89,7) inotrop kullanmamış, 12'si (%10,3) inotrop kullanmıştı (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta sayılarının solunum desteği, sürfaktan tedavisi, RDS, TTN, BPD, İKK, ilk 72 saatteki kan basıncı ortalaması ve inotrop kullanımı göre dağılımı ve yüzdeleri

		n	%
CPAP/NIPPV	Yok	31	26,7
	Var	85	73,3
Entübe	Yok	68	58,6
	Var	48	41,4
Sürfaktan	Almamış	43	37,1
	Tek doz	45	38,8
	İki doz	24	20,7
	Üç doz	4	3,4
RDS	Yok	30	25,9
	Var	86	74,1
TTN	Yok	97	83,6
	Var	19	16,4
BPD	Yok	74	63,8
	Hafif	20	17,2
	Orta	17	14,7
	Ağır	5	4,3
İlk 72 saatte Kan Basıncı Ortalaması	Hipotansif	17	14,7
	Normotansif	93	80,2
	Hipertansif	6	5,2
İlk 72 saatte İnotrop Kullanımı	Var	12	10,3
	Yok	104	89,7
İntrakranial Kanama	Yok	79	68,1
	Var	12	10,3
	Bilinmiyor	25	21,6

Hastaların geriye dönük incelemesinde yenidoğan yoğun bakımda tedavi gördükten sonra 83'ü (%71,6) taburcu edilmiş, 33'ü (%28,4) eksitus olmuş. Bu hastalardan 28 haftanın altında doğanlardan 27'si (%46,6) taburcu olmuş, 31'i (%53,4) eksitus olmuş. 28 hafta ile 32 hafta arasında doğan hastaların 56'sı (%96,6) taburcu olmuş, 2'si (%3,4) eksitus olmuş. Hastanın gestasyonel haftası ile sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p:0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta sayılarının gestasyonel yaşa; yaşayan ve ölen sayısına göre dağılımı

	<28 Hafta	28-32 Hafta	Toplam	p *0,001
Yaşayan	27(%46,6)	56 (%96,6)	83(%71,6)	
Eksitus	31(%53,4)	2 (%3,4)	33(%28,4)	
Toplam	58	58	116	

Her üç grup, cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde; Grup-I'de olguların 12'si erkek (%54,5), 10'u kız (%45,5), Grup-II'de ise olguların 13'ü erkek (%65,0), 7'si kız (%35,0), Grup-III'de olguların 36'sı erkek (%48,6), 38'i (%51,4) kızdı. Buna göre her üç grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,421) (Tablo 15).

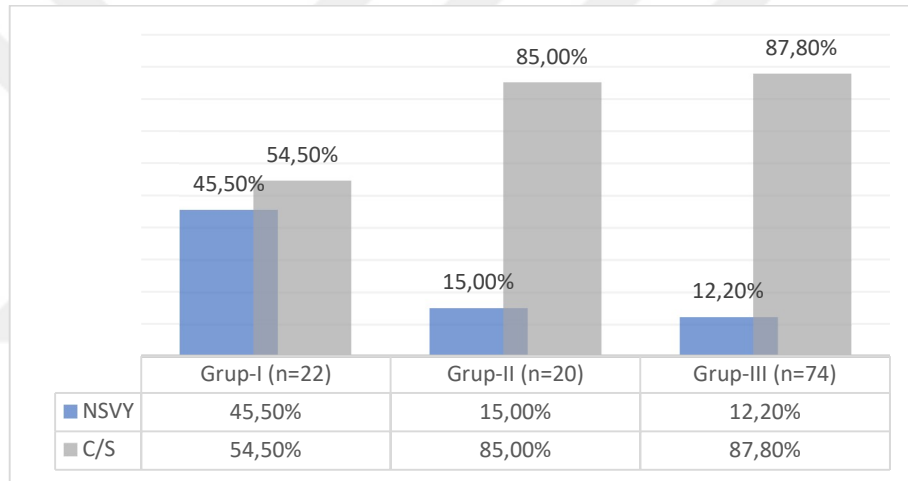
Her üç grup, anne yaşı açısından değerlendirildiğinde Grup-I'de ortalama anne yaşı 26,7±7,0 yaş, Grup-II'de 29,5±6,3 yaş, Grup-III'de ise 27,4±6,6 yaş olarak saptandı. Buna göre her üç grup arasında ortalama anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,345) (Tablo 14).

Her üç grup, hastanede yatış süreleri açısından değerlendirildiğinde Grup-I'de ortalama hastanede yatış süresi 58,4±34,7 gün, Grup-II'de 43,7±28,1 gün, Grup-III'de ise 46,3±35,8 gün olarak saptandı. Buna göre her üç grup arasında ortalama hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,29) (Tablo 14).

Her üç grup, gestasyonel yaş açısından değerlendirildiğinde Grup-I'de olguların 6'sı (%27,3) 28 haftanın altında doğmuş, olguların 16'sı (%72,7) 28 hafta ile 32 hafta arasında doğmuş, Grup-II'de olguların 11'i (%55,0) 28 haftanın altında doğmuş, olguların 9'u (%45,0) 28 hafta ile 32 hafta arasında doğmuş, Grup-III'de olguların 41'i (%55,4) 28 haftanın altında doğmuş, olguların 33'ü (%44,6) 28 hafta ile 32 hafta arasında doğmuş. Buna göre her üç grup arasında gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,06) (Tablo 15).

Gruplar doğum ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların doğum ağırlığı ortalaması $1353,6 \pm 399,5$ gr. Grup-II'de $1177,7 \pm 454,4$ gr, Grup-III'de ise $1085,9 \pm 440,6$ gr olarak saptandı ve gruplar doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak kıyaslandığında anlamlı fark olduğu görüldü ($p:0,043$) (Tablo 14).

Doğum şekli açısından gruplar karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların 10'unun (%45,5) normal vaginal yolla doğarken, 12'sinin (%54,5) sezaryenle, Grup-II'de 3'ünün (%15,0) normal vaginal yolla 17'sinin (%85,0) sezaryenle, Grup-III'de ise 9'unun (%12,2) normal vaginal yolla, 65'inin (%87,8) sezaryenle doğmuş olduğu belirlendi. Buna göre her üç grup arasında doğum şekli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,002$). Grup-III'de anlamlı olarak sezaryen oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 15) (Şekil 3).

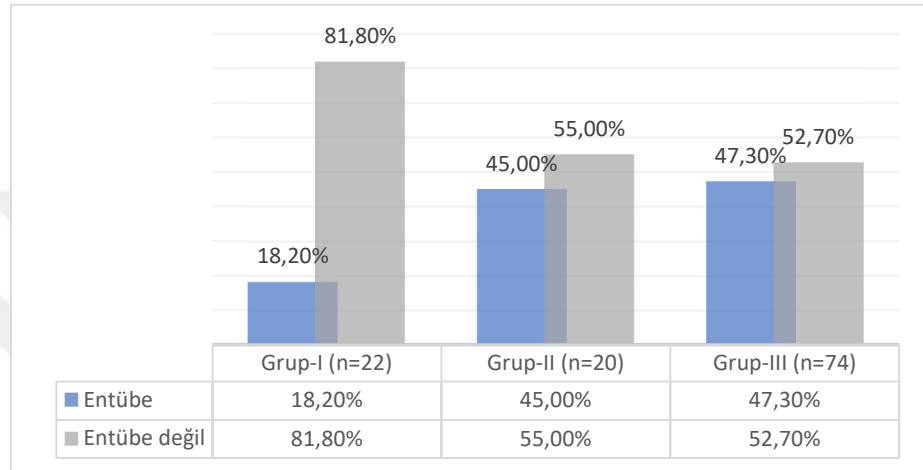


Şekil 3. Grupların doğum şekline göre oranlarının karşılaştırılması

Doğumdan sonraki 1. dakika Apgar skorları bakımından her üç grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de olguların 1. dakika Apgar skor ortalamasının $5,36 \pm 1,43$, Grup II'de $5,10 \pm 1,16$, Grup-III'de ise $4,70 \pm 1,19$ olduğu ve gruplar arasında 1. dakikadaki Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0,068$) (Tablo 14).

Doğumdan sonraki 5. dakika Apgar skorları bakımından her üç grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de olguların 5. dakika Apgar skor ortalamasının $7,50 \pm 1,43$, Grup II'de $7,30 \pm 1,55$, Grup-III'de ise $6,93 \pm 1,59$ olduğu ve gruplar arasında 5. dakikadaki Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0,272$) (Tablo 14).

Grupların entübasyon oranı karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların 4'ü (%18,2) entübe olmuş, 18'i (%81,8) entübe olmamış, Grup-II'de olguların 9'u (%45,0) entübe olmuş, 11'i (%55,0) entübe olmamış, Grup-III'de ise olguların 35'i (%47,3) entübe olmuş, 39'u (%52,7) entübe olmamış olduğu belirlendi. Buna göre her üç grup arasında entübasyon oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p:0,048). Grup-III'de anlamlı olarak entübasyon oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 15) (Şekil 4).



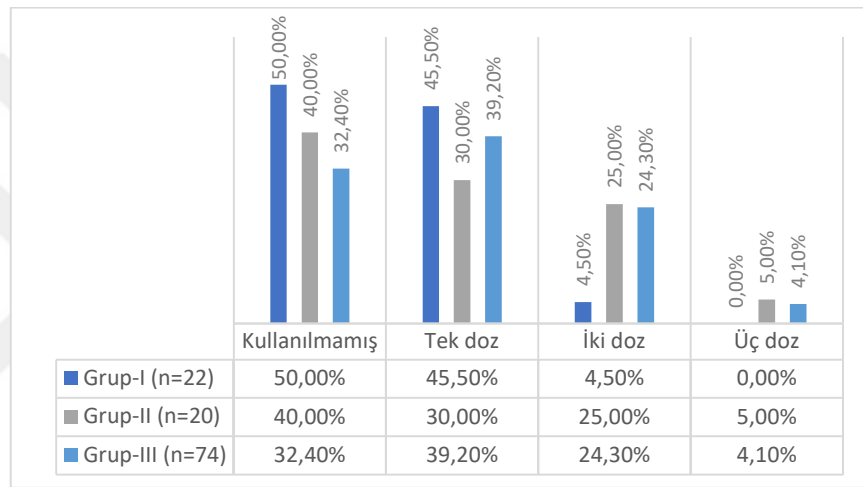
Şekil 4. Grupların entübasyon oranlarının karşılaştırılması

Grupların CPAP/NIPPV desteği oranı karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların 19'u (%86,4) CPAP/NIPPV desteği almış, 3'ü (%13,6) CPAP/NIPPV desteği almamış, Grup-II'de olguların 17'si (%85,0) CPAP/NIPPV desteği almış, 3'ü (%15,0) CPAP/NIPPV desteği almamış, Grup-III'de ise olguların 49'u (%66,2) CPAP/NIPPV desteği almış, 25 (%33,8) CPAP/NIPPV desteği almamış olduğu belirlendi. Buna göre her üç grup CPAP/NIPPV desteği oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p:0,074) (Tablo 15).

Gruplar ortalama entübasyon süresi bakımından karşılaştırıldığında, Grup-I'de olguların entübasyon süresi ortalamasının $11,75 \pm 11,11$, Grup II'de $4,22 \pm 3,63$, Grup-III'de ise $7,86 \pm 10,88$ olduğu ve gruplar arasında ortalama entübasyon süresi bakımından anlamlı fark görülmemiştir (p:0,427) (Tablo 14).

Gruplar ortalama CPAP/NIPPV süresi bakımından karşılaştırıldığında, Grup-I'de olguların CPAP/NIPPV süresi ortalamasının $5,84 \pm 4,045$, Grup II'de $5,76 \pm 5,794$, Grup-III'de ise $8,72 \pm 8,396$ olduğu ve gruplar arasında ortalama CPAP/NIPPV süresi bakımından anlamlı fark görülmemiştir (p:0,185) (Tablo 14).

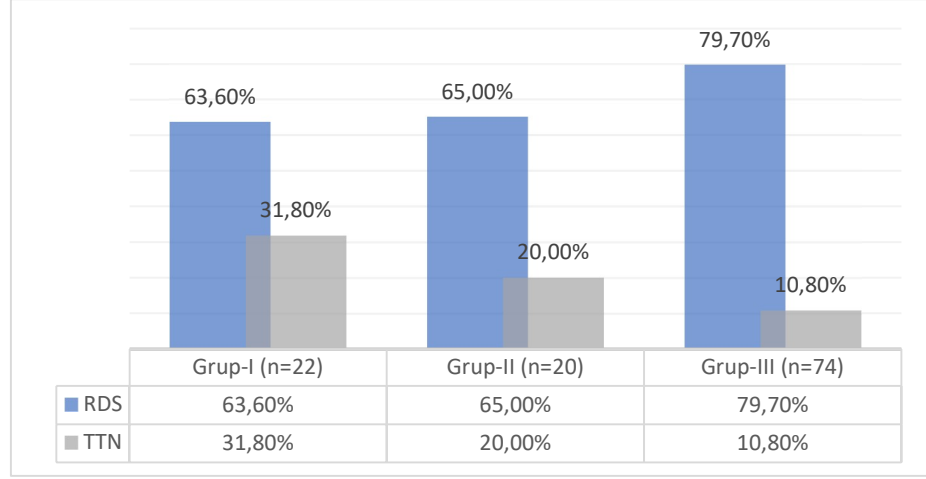
Süpfaktan kullanımı açısından gruplar karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların 11'i (%50,0) süpfaktan kullanmamış, 10'u (%45,5) tek doz süpfaktan kullanmış, 1'i (%4,5) iki doz süpfaktan kullanmış. Üç doz süpfaktan kullanan olmamış. Grup-II'de olguların 8'i (%40,0) süpfaktan kullanmamış, 6'sı (%30,0) tek doz süpfaktan kullanmış, 5'i (%25,0) iki doz süpfaktan kullanmış, 1'i (%5,0) üç doz süpfaktan kullanmış. Grup-III'de olguların 24'ü (%32,4) süpfaktan kullanmamış, 29'u (%39,2) tek doz süpfaktan kullanmış, 18 (%24,3) iki doz süpfaktan kullanmış. 3'ü (%4,1) üç doz süpfaktan kullanmış. Buna göre her üç grup arasında süpfaktan kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,367) (Tablo 15) (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların süpfaktan kullanım oranlarına karşılaştırılması

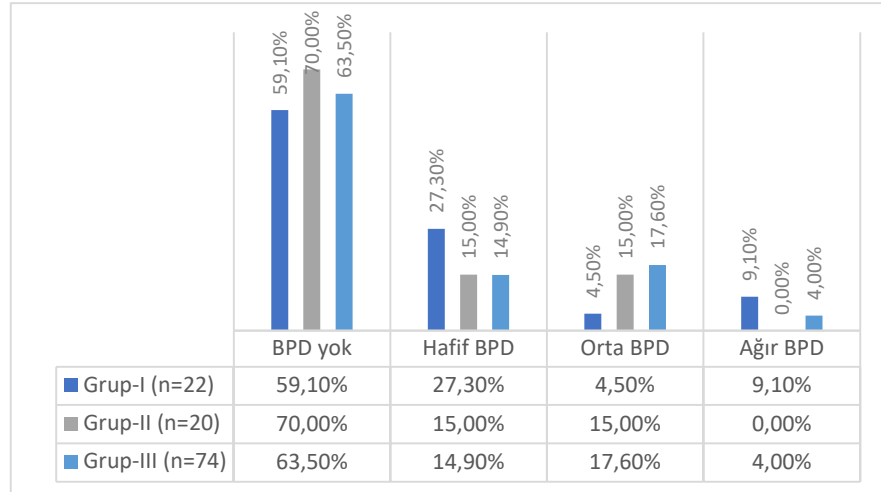
Respiratuvar distres sendromu varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-I'de 14 olgu (%63,6) RDS'liyken, 8 olguda (%36,4) RDS yoktu. Grup-II'de 13 olgu (%65,0) RDS'liyken, 7 olguda (%35,0) RDS saptanmadı. Grup-III'de ise 59 olgu (%79,7) RDS'liyken 15 olguda (%20,3) RDS yoktu. Her üç grup RDS varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,188) (Tablo 15) (Şekil 6).

Yenidoğanın geçici takipnesi varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-I'de 7 olgu (%31,8) TTN'liyken, 15 olguda (%68,2) TTN yoktu. Grup-II'de 4 olgu (%20,0) TTN'liyken, 16 olguda (%80,0) TTN saptanmadı. Grup-III'de ise 8 olgu (%10,8) TTN'liyken, 66 olguda (%89,2) TTN yoktu. Her üç grup TTN varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,058) (Tablo 15) (Şekil 6).



Şekil 6. Grupların RDS/TTN oranına göre karşılaştırılması

Bronkopulmoner displazi varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-I'de 13 olguda (%59,1) BPD yoktu, 6 olguda (%27,3) hafif BPD, 1 olguda (%4,5) orta BPD, 2 olguda (%9,1) ağır BPD mevcuttu. Grup-II'de 14 olguda (%70,0) BPD yoktu, 3 olguda (%15,0) hafif BPD, 3 olguda (%15,0) orta BPD mevcuttu. Ağır BPD'si olan yoktu. Grup-III'de ise 47 olguda (%63,5) BPD yoktu, 11 olguda (%14,9) hafif BPD, 13 olguda (%17,6) orta BPD, 3 olguda (%4,0) ağır BPD mevcuttu. Her üç grup BPD varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,448) (Tablo 15) (Şekil 7).

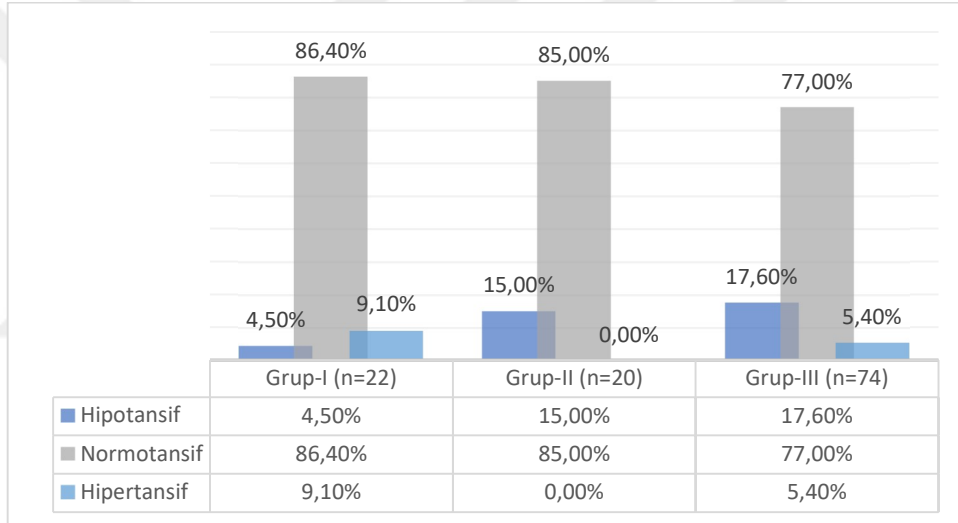


Şekil 7. Grupların BPD oranına göre karşılaştırılması

Her üç grup, doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen kan basınçlarının 72 saatlik ortalamaları bakımından karşılaştırıldı (sistolik-diyastolik-ortalama kan basıncı birlikte değerlendirildi). Grup I'de 1 olgu (%4,5) hipotansif, 19 olgu (%86,4) normotansif, 2 olgu (%9,1) hipertansif seyretmiş. Grup II'de 3 olgu (%15,0)

hipotansif, 17 olgu (%85,0) normotansif seyretmiş; hipertansif seyreden olgu olmamış. Grup-III'de 13 olgu (%17,6) hipotansif, 57 olgu (%77,0) normotansif, 4 olgu (%5,4) hipertansif seyretmiş. Her üç grubun ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p:0,418) (Tablo 15) (Şekil 8).

İnotrop kullanımı açısından değerlendirildiğinde; Grup I'de 1 olgu (%4,5) inotrop kullanmış, 21 olgu (%95,5) inotrop kullanmamış. Grup II'de 1 olgu (%5,0) inotrop kullanmış, 19 olgu (%95,0) inotrop kullanmamış. Grup-III'de 10 olgu (%13,5) inotrop kullanmış, 64 olgu (%86,5) inotrop kullanmamış. Her üç grup inotrop kullanımı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p:0,33) (Tablo 15).

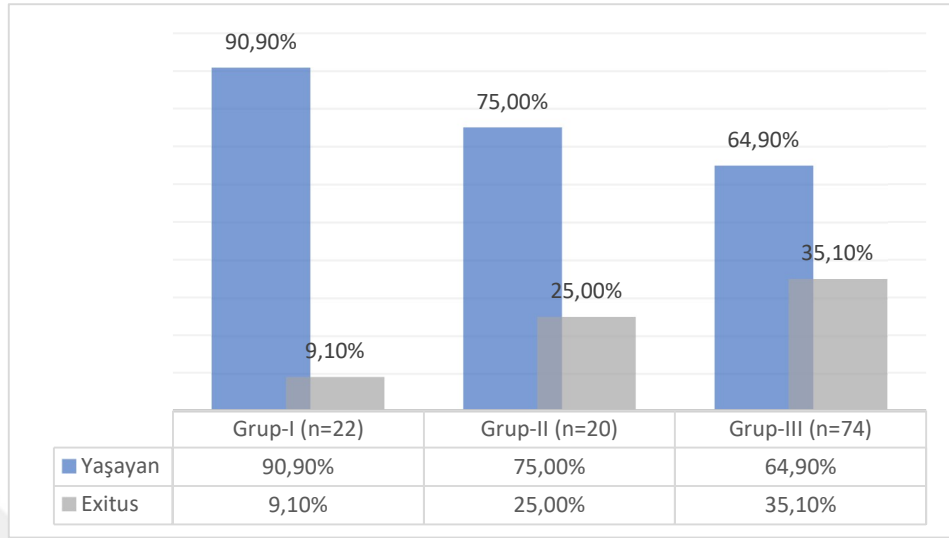


Şekil 8. Grupların ilk 72 saatteki kan basıncı ortalamasının karşılaştırılması

İntrakranial kanama varlığı açısından her üç grup kıyaslandığında, Grup-I'de 2 olguda (%9,1) İKK varken, 18 olguda (%81,8) İKK yoktu. Grup-II'de 3 olguda (%15,0) İKK saptanırken, 13 olguda (%65,0) İKK saptanmadı. Grup-III'de ise 7 olguda (%9,4) İKK saptanırken, 48 olguda (%64,9) İKK saptanmadı. Her üç grup İKK varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,486) (Tablo 15).

Sağ kalım açısından her üç grup geriye dönüp kıyaslandığında, Grup-I'de 20 olgu (%90,9) taburcu olurken, 2 olgu (%9,1) eksitus olmuş. Grup-II'de 15 olgu (%75,0) taburcu olurken, 5 olgu (%25,0) eksitus olmuş. Grup-III'de ise 48 olgu (%64,9) taburcu olurken, 26 olgu (%35,1) eksitus olmuş. Her üç grup sağ kalım

açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0,055$) (Tablo 15) (Şekil 9).



Şekil 9. Grupların sağ kalım ortalamasının karşılaştırılması

Tablo 14. Grupların anne yaşı, hastanede yatış süresi, doğum ağırlığı, 1.dk ve 5.dk apgar skoru, entübasyon süresi ve CPAP/NIPPV süresinin ortalama değerleri ve karşılaştırılması

	Grup-I (n=22)	Grup-II (n=20)	Grup-III (n=74)	p *
Anne yaşı	26,7±7,0	29,5±6,3	27,4±6,6	0,345
Hastanede yatış süresi	58,4±34,7	43,7±28,1	46,3±35,8	0,29
Doğum Ağırlığı	1353,6±399,5	1177,7±454,4	1085,9±440,6	0,043
Apgar 1. dk	5,36±1,43	5,10±1,16	4,70±1,19	0,068
Apgar 5. dk	7,50±1,43	7,30±1,55	6,93±1,59	0,272
Entübasyon Süresi	11,75±11,11	4,22±3,63	7,86±10,88	0,427
CPAP/NIPPV Süresi	5,84±4,045	5,76±5,794	8,72±8,396	0,185

Tablo 15. Grupların cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum şekli, entübasyon oranı, CPAP/NIPPV oranı, sürfaktan kullanımı, RDS, TTN, BPD, İKK, ilk 72 saat kan basıncı ortalaması ve inotrop kullanımının, yüzdeleri ve karşılaştırılması

		Grup-I (n=22)	Grup-II (n=20)	Grup-III (n=74)	p *
Cinsiyet	Kız	10(%45,5)	7 (%35,0)	38(%51,4)	0,421
	Erkek	12(%54,5)	13(%65,0)	36(%48,6)	
Gestasyonel yaş	<28 Hafta	6 (%27,3)	11(%55,0)	41(%55,4)	0,06
	28-32 Hafta	16(%72,7)	9 (%45,0)	33(%44,6)	
Doğum şekli	NSVY	10(%45,5)	3 (%15,0)	9 (%12,2)	0,002
	C/S	12(%54,5)	17(%85,0)	65(%87,8)	
Entübasyon oranı	Entübe	4 (%18,2)	9 (%45,0)	35(%47,3)	0,048
	Entübe değil	18(%81,8)	11(%55,0)	39(%52,7)	
CPAP/NIPPV oranı	CPAP/NIPPV desteği almış	19(%86,4)	17(%85,0)	49(%66,2)	0,074
	CPAP/NIPPV desteği almamış	3 (%13,6)	3 (%15,0)	25(%33,8)	
Sürfaktan kullanımı	Kullanılmamış	11(%50,0)	8(%40,0)	24(%32,4)	0,367
	Tek doz	10(%45,5)	6(%30,0)	29(%39,2)	
	İki doz	1 (%4,5)	5(%25,0)	18(%24,3)	
	Üç doz	0 (%0,0)	1(%5,0)	3 (%4,1)	
RDS		14(%63,6)	13(%65,0)	59(%79,7)	0,188
TTN		7 (%31,8)	4 (%20,0)	8 (%10,8)	0,058
BPD	BPD yok	13(%59,1)	14(%70,0)	47(%63,5)	0,448
	Hafif BPD	6 (%27,3)	3 (%15,0)	11(%14,9)	
	Orta BPD	1 (%4,5)	3 (%15,0)	13(%17,6)	
	Ağır BPD	2 (%9,1)	0 (%0,0)	3 (%4,0)	
İlk 72 saat kan basıncı ortalaması	Hipotansif	1 (%4,5)	3 (%15,0)	13(%17,6)	0,418
	Normotansif	19(%86,4)	17(%85,0)	57(%77,0)	
	Hipertansif	2 (%9,1)	0 (%0,0)	4 (%5,4)	
İnotrop kullanımı	Kullanan	1 (%4,5)	1 (%5,0)	10(%13,5)	0,33
	Kullanmayan	21(%95,5)	19(%95,0)	64(%86,5)	
İKK	Bilinmiyor (tf USG yapılmamış)	2 (%9,1)	4 (%20,0)	19(%25,7)	0,486
	Yok	18(%81,8)	13(%65,0)	48(%64,9)	
	Var	2 (%9,1)	3(%15,0)	7(%9,4)	
Sağkalım	Yaşayan	20(%90,9)	15(%75,0)	48(%64,9)	0,055
	Exitus	2 (%9,1)	5 (%25,0)	26(%35,1)	

5. TARTIŞMA

Erken doğum, özellikle 32. gebelik haftasından önce mortalite, solunum sıkıntısı sendromu (RDS) ve diğer morbiditeler açısından daha yüksek risk taşır. Solunum sıkıntısı sendromunun önlenmesi için antepartum glukokortikoidlerin ilk kontrollü denemesi, akciğer olgunlaşmasının hormonal regülasyonu ve prematüre bebeklerde bunu başarmanın en uygun yolu; 25 yıldan fazla araştırıldı. Elli yıl önce, Yeni Zelandalı bir kadın doğum uzmanı olan Profesör Sir Graham (Mont) Liggins ve Yeni Zelanda Auckland'da bir neonatolog olan Ross Howie planlı bir doğumdan 48 ila 72 saat önce anneye verilen antenatal glukokortikoidlerin fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandıracağını ve solunum sıkıntısı sendromundan ölümleri önleyip önleyemeyeceğini test etmek için çalışmalar yaptı (2). Aralık 1969'dan 1972'nin başlarına kadar, glukokortikoidlerle aşılanmış fetal kuzuların erken doğumu ile Liggins deneyimine dayanan prospektif, kör, kontrollü, klinik bir çalışmaya başladı (118) ve doğum öncesi kortikosteroidlerin prematüre kuzularda RDS'yi önlediğini fark etti.

Vajinal doğum gibi obstetrik koşulların ANS almama olasılığını artırır. ANS için optimal neonatal fayda doğumdan 24 saat sonra maruz kaldıktan sonra ortaya çıksa da bu süreden önce doğumun gerçekleşmesi durumunda hala bir miktar fayda vardır (15, 119). ANS uygulamasının prematüre bebeklerde yenidoğan ölümü, solunum sıkıntısı sendromu ve diğer morbidite riskini azalttığına dair kanıt, en azından son on yılda bakım standardı olmasını sağlamıştır (120, 121).

Çoklu doz antenatal steroidlerin doğum ağırlığı üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Madarek ve ark. yaptığı ve diğer bazı çalışmalarda, tekrarlayan betametazon dozlarının doğum ağırlığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (122, 123). Tersine, Guinn ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çoklu steroid tedavisi kürleriyle doğum kilosunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (124). Benzer şekilde Belteki ve ark. yaptığı çalışmada, artan betametazon tedavisi sıklığı varlığında doğum ağırlığında oransal bir artış gözlenmiştir (125). Ay ve ark. yaptıkları çalışmada (126) tek ve çift kür antenatal steroid alan gruplarda doğum kilosunda bir fark gözlenmemiş ancak bu çalışmadaki bebek sayısının, doğum ağırlığının azaltılması ile ilgili bir sonuca varmak için az olduğu da göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden olduğunun altı çizilmiştir. Lee ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada

(127) doğum ağırlığı <1500 gram olan veya 34. gebelik haftasından küçük bebeklerin annelerinin % 23,1'inin ANS almadığını tespit etmişler. 30 haftalık gebelikten sonra doğum yapan annelerin ANS alma olasılığı daha düşük bulunmuş. Ek olarak, farklı hastaneler arasında ANS kullanımında geniş bir varyasyon bulunmuşlar. Bizim çalışmamızdaki hastaların doğum ağırlıkları en düşük 420gr, en yüksek 1970 gr ve ortalaması ortalama 1152,5 gramdı ve gruplar arasında doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p:0,043). Antenatal steroid çalışmamızda doğum ağırlığında azalmaya yol açmış gibi yorumlansa da bunun nedeni gruplar arasında eşit dağılım olmaması, en çok hasta sayısının iki doz antenatal steroid alan bebeklerden oluşması ve iki doz antenatal steroid alan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşlarının 28 hafta altında olmasıdır.

Liggins ve onun pediatrik uzman meslektaşı Howie; potansiyel erken doğan bebeklerin yüksek mortalitesini azaltmak için ve erken doğum yapması beklenen 282 hamile kadında, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yaptı (2). Antenatal steroidler (ANS), 24 saat arayla iki doz 12 mg kas içi betametazon olarak verildi. Bu rejim ile yenidoğan mortalitesi (%3'e karşı %15) ve RDS oranı (%9'a karşı %26) azaldı. RDS üzerindeki bu etki, ilk betametazon dozundan 2 ila 7 gün sonra doğmuş bebeklerde anlamlıydı ve gebelik yaşı analizi, 26 yaşından sonra ve 32 haftadan önce doğan bebeklerde RDS'deki azalmanın baskın olduğunu gösterdi. Bu dönüm noktası makalesi onlarca yıllık araştırmaları ateşledi ve yenidoğan bakımındaki en büyük yeniliklerden biri olarak kabul edildi (128). Belteki ve Smith, tekli ve çoklu dozlarda antenatal steroidler hakkındaki incelemelerinde, tek bir kürle karşılaştırıldığında, haftalık tekrarlanan antenatal steroid dozlarının, özellikle doğum 32 haftadan önce olduğunda, neonatal solunum morbiditesini ve bazı komplikasyonlarını azalttığı sonucuna varmışlardır (125). 21 randomize çalışmanın 2006 Cochrane sistematik incelemesi (3.885 kadın ve 4.269 bebek), bir ANS seyrinin orta ila şiddetli RDS'yi (%45), serebroventriküler kanamayı (%46), nekrotizan enterokoliti (%54) yaşamın ilk 48 saatinde sepsis (%44) ve yenidoğan ölüm oranını (%31) azalttığını bildirmiştir (30). ANS, 26. haftadan sonra ve 35. haftadan önce uygulandığında RDS'yi azalttığı ve 26. haftadan sonra ve 30. haftadan önce uygulandığında serebrovasküler kanamayı ve yenidoğan ölümünü azalttığı görüldü. Tedavi edilen hastalarda koryoamniyonit veya puerperal sepsis oranında anlamlı bir fark yoktu. O dönem çalışmalar, "birkaç istisna dışında erken doğum için tek bir antenatal kortikosteroid kürü rutin olarak

değerlendirilmelidir” sonucuna varmıştır. On yıl sonra, 30 randomize kontrollü çalışma (7.774 kadın ve 8.158 bebek) içeren güncellenmiş bir Cochrane incelemesi bu orijinal sonuçları desteklemiştir (129). Chien ve ark. yaptıkları çalışmada (130) 2002 yılında Kanada’da 11440 bebeğe antenatal steroid uygulamasıyla ilgili veriler sunmuş. Çalışmada çocukların sadece %30’u doğum öncesi steroid kürünü tamamlamış. Tam bir steroid kürü alan bebekler, 24 haftadan önce veya 24-34. haftalarda doğduklarında RDS riskinde önemli bir azalma olmuş. Kısmi bir steroid tedavi kürü, 24-35 haftalık gebelikte doğan ancak RDS üzerinde anlamlı bir etkisi olmayan bebeklerde İKK (derece III ve IV) insidansını ve mortaliteyi azaltmıştır. Kısmi veya tam steroid kürü alan bebeklerde NEC insidansı benzer olarak bulunmuş. Aynı şekilde Wong ve ark. (131) prematüre yenidoğanlarda steroid olmadan hastane mortalitesinin anlamlı olarak daha kötü olduğunu doğrulamışlar. 1980’lerde yapılan çalışmalar, kortikosteroidlerin yenidoğan ölümünü azaltmada hiçbir etkisi olmadığını ortaya koymuştur ancak 2000’li yıllarda yapılan çalışmalarda, kortikosteroidlerin RDS’yi azaltmadaki etkisi olduğu ortaya çıkarmaya başlamıştır. Özellikle 2010’larda gerçekleştirilen Gyamfi ve ark. (132) çok düşük neonatal ölüm oranlarına sahip yakın dönem bebeklerde ve 1990’lı ve 2000’li yıllarda neonatal ölüm, RDS açısından net bir istatistiksel ve klinik yarar gösteren çalışmalarla gerçekleştirilmiştir. Devender ve ark. 2017 yılında (129) erken doğum riski taşıyan kadınlara kortikosteroid verilen 30 çalışmayı incelemiştir. Bu çalışmaya 7774 kadın ve 8158 bebeği dahil etmiştir. Bu çalışma doğum öncesi kortikosteroidlerle tedavinin preterm bebeklerde perinatal ölüm, yenidoğan ölümü, RDS ve İKK’yi azalttığını göstermektedir. Antenatal kortikosteroidlerle tedavinin RDS’de ortalama %34’lük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmanın sonucunda; antenatal kortikosteroidlerle tedavi, maternal ölüm, maternal endometrit veya korioamniyonit, fetal ölüm, yenidoğan kronik akciğer hastalığı veya doğum ağırlığı oranlarındaki değişikliklerle ilişkili değildir ve yaşamın ilk 48 saatinde yenidoğan nekrotizan enterokolit ve sistemik enfeksiyonların insidansında bir azalmanın yanı sıra solunum desteği ve yenidoğan yoğun bakım girişinde bir azalma ile ilişkilidir. Bu çalışma Roberts ve ark. 2006 yılında yaptıkları (30) çalışmanın sonucunu desteklemektedir. Devender ve ark. yaptıkları çalışmaya 2000 yılından bu yana yayınlanan toplam dokuz çalışmayı [Attavertanakul ve ark. 2015 yılı (133), Balcı ve ark. 2010 yılı (134), Fekih ve ark. 2002 yılı (135), Gyamfi ve ark. 2013 yılı (132), Khazardoust ve ark. 2012 yılı (136), Mansouri ve ark. 2010 yılı (137), Porto ve ark. 2011 yılı (138), Qublan ve ark. 2001 yılı (139), Shanks ve ark. 2010 yılı (140)] ve

önceki on yılların analizlerini dahil etmiş ve bu yeni çalışmalar, genel verilerin %51'ini oluşturmaya katkıda bulunmuştur. Genel olarak, çıkan sonuçlar; antenatal kortikosteroidlerin mevcut yenidoğan uygulama döneminde faydalı olmadığına dair güçlü bir kanıt olmadan, steroid kullanımının tutarlı faydalarını göstermiştir. Bizim çalışmamızda her üç grup RDS açısından kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Erken gebelik haftalarında steroidlerin RDS üzerine olumlu etkilerinin daha az görülmesi literatürde, fetusların ilaçlara cevaplarının farklılık göstermesi, tip 2 alveolar hücrelerin steroid reseptörlerinin gestasyon haftası ile birlikte artış göstermesi, akciğerin tübüler yapıda olması ve daha az alveolar yapıya sahip olması nedeni ile steroidlere yetersiz yanıt oluşturması ile açıklanmıştır (141). Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin ortalama gestasyon haftası <29 hafta olduğu için yukarıdaki hipoteze dayanarak RDS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş olabilir.

Ballard ve ark. yaptıkları çalışmada (142) antenatal kortikosteroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisinin değerlendirilmiş ve 25-28 gestasyon haftaları arasındaki hastalarda kortikosteroid alan ve almayan grupta RDS farklı bulunmamışken, 29 haftadan büyük doğan hastalarda steroid alan grupta RDS anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Erken gebelik haftalarında steroidlerin RDS üzerine olumlu etkilerinin daha az görülmesi literatürde, fetusların ilaçlara cevaplarının farklılık göstermesi, tip 2 alveolar hücrelerin steroid reseptörlerinin gestasyon haftası ile birlikte artış göstermesi, akciğerin tübüler yapıda olması ve daha az alveolar yapıya sahip olması nedeni ile steroidlere yetersiz yanıt oluşturması ile açıklanmıştır (143, 144).

Şimşek ve ark. 2019 yılında gebelik haftası ≥ 24 ve ≤ 32 olan, retrospektif olarak incelenen prematüre bebeklerde antenatal steroid uygulamasının erken dönem etkisini incelemişler ve yaptıkları çalışmada (145) RDS sıklığında ve sürfaktan gereksiniminde gruplar arasında fark gösterememişler. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin ortalama gestasyon haftası <29 hafta olduğu için RDS sıklığının etkilenmemiş olabileceğini öne sürmüşler ve RDS sıklığında azalma saptanamamakla birlikte steroid tedavisi alan bebeklerin 5. dk Apgar skorları yüksek bulunmuş ve entübasyon oranları düşük saptanmış. Gardner ve ark. antenatal kortikosteroid tedavisinin <1000 gr'dan küçük bebeklerde Apgar skorlarını iyileştirdiğini göstermiştir (146). Ay ve ark. yaptıkları çalışmada (126) antenatal steroid alan bebeklerde 5.dk Apgar skorları, steroid

almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. 5.dk Apgar skorları açısından tek ve çift kürlü steroid grupları arasında fark bulunmamış. Bu çalışmanın sonuçları erken doğmuş bebeklerde doğum öncesi steroid uygulamasının erken doğum sonrası adaptasyonu geliştirdiğine dair olan çalışmalardaki verilerle uygun bulunmuş. Bizim çalışmamızda gruplar arasında 1. dakikadaki ve 5. dakikadaki Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Antenatal kortikosteroidlerin preterm bebeklerde fetal pulmoner olgunlaşmayı desteklediği ve perinatal mortaliteyi, pulmoner ve serebral morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (147, 148) Crowley ve ark. (15) yaptıkları çalışmada antenatal steroidlerin RDS insidansını % 50 azalttığı gösterilmiştir. Kari ve ark. (149) tarafından yapılan çalışmada ve Brezilya Yenidoğan Araştırma Ağı tarafından yapılan bir başka çalışmada antenatal steroid tedavisi hem RDS insidansını hem de sürfaktan kullanımı ve MV gereksinimini azaltmıştır (150). Ay ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada (126) antenatal kortikosteroid uygulamasının RDS ve yüzey aktif madde kullanımı insidansını ve MV ihtiyacını ve süresini önemli ölçüde azalttığı da gözlenmiştir. Tedavi edilmeyen gruba kıyasla, doğum öncesi dönemde steroid alan bebeklerde, RDS insidansı, MV ve invaziv müdahalelere duyulan ihtiyaç ve diğer yenidoğan komplikasyonlarının görülme sıklığı daha azdır. Ay ve ark. yaptıkları çalışmadaki hasta popülasyonunda steroid ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde hastanede yatış süresi daha kısa gözlemlenmiştir (126). Bizim çalışmamızda her üç grup arasında ortalama hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Her üç grup arasında entübasyon oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bizim çalışmamızda saptanmıştır. Grup-III'de yani iki doz steroid uygulanan bebeklerde anlamlı olarak entübasyon oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p:0,048$). Yapılan çalışmalarda antenatal steroidin mekanik ventilasyon gereksinimini azaltırken bizim çalışmamızda artmış olarak bulunmasının nedeni özellikle iki doz antenatal steroid alan bebeklerimizin ortalama gestasyonel yaşının 28 haftanın altında olması, çalışmamızda gruplar arasında sayı olarak eşit dağılım olmayıp 28 hafta altı entübe olan sayıca fazla hastanın çalışmamıza katılmasıdır.

Respiratuar distres sendromu patofizyolojisinde akciğerin olgunlaşmaması ana nedeni oluşturduğundan; gebelik haftasının ve doğum ağırlığının düşüklüğü RDS'nin en önemli risk faktörlerindedir. RDS, ≤ 28 haftada %60-80, 28-32 hafta arasında %50 oranında görülür (151). Erkek cinsiyet, sezaryen doğum, çoğul gebelik, RDS için diğer

önemli risk faktörleridir (152). Doğum eylemi, sürfaktanın yapım ve salınımını arttırmaktadır. Erkek bebeklerde dihidrotestesteronun insan fetal akciğerinde fosfatidilkolin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (152). Kul ve ark. yaptıkları çalışmanın ciddi bir kısmı (%71,4) erkek ve doğum şeklinin sezaryenle olması, bu klasik bilgiyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet açısından çalışmamız değerlendirildiğinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)

Bronkopulmoner displazi, eskiden daha büyük ve yüksek basınçla ve oksijen desteğiyle ventile edilen prematürelde gözlenirken, günümüzde daha küçük prematürelde ve hatta belki hiç, belki çok az basınç ve oksijen desteği uygulanan bebeklerde ortaya çıkmaktadır (153). BPD, Köksal ve arkadaşlarının çalışmasında %13, Sarıcı ve arkadaşlarının çalışmalarında %3 olarak saptanmıştır (154, 155). Kul ve ark. çalışmasında (156) bu oran %36.7 olarak bulunmuş olup, belirgin olarak yüksek değerlendirilmiştir (157). Amerika Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüleri Neonatal Araştırma Grubu'nun 2005 yılı raporunda; 3848 aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeğin uzun süreli izleminin değerlendirildiği çalışmada BPD sıklığı %77, orta ve ağır BPD sıklığı ise %46 olarak bildirilmiştir (158). İspanya'dan bildirilen ADDA bebeklerde BPD görülme sıklığını değerlendiren bir çalışmada, 1997-2000 yıllarında %58,5, 2001-2005 yılları arasında %74,2 ve 2006-2009 yılları arasında %75 olarak BPD görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir(159). Ülkemizde ise Yurttutan ve arkadaşlarının ADDA bebeklerde yaptığı çalışmada hastaların %30.3'ünde BPD saptanmıştır (160). Greenough ve ark. ortalama gebelik haftası 27 hafta olan 235 bebekte bir çalışma yürütmüşler (161) ve bu çalışmada antenatal steroidlerin ve doğum sonrası sürfaktanın rutin kullanımına rağmen, BPD'li hastaların, özellikle evde oksijen tedavisi alan hastaların, yenidoğan bakım ünitesinden taburcu olduktan sonra yeniden hastaneye yatış oranlarının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Antenatal steroidler erken doğmuş bebeklerde RDS insidansını %50 azaltmasına rağmen, BPD insidansında net bir azalma yoktur. Ayrıca, üç veya daha fazla dozda kortikosteroidlere doğum öncesi maruz kalmanın BPD riskini artırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (123). Ay ve ark. yaptıkları çalışmada BPD insidansı tek doz alan gruplarda %8,6 çift doz alan gruplarda %6,7 olarak bulunmuş. ACTORDS çalışmasında (Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of-Steroid) birden fazla antenatal steroid dozunun 32. haftadan küçük

bebeklerde BPD riskini azalttığı gösterilmiştir (tek dozda %20 ve çoklu doz grubunda %12). Bu tartışmalı sonuçların nedeninin bu çalışmalardaki farklı hasta seçim kriterlerinin olduğu düşünülmüş. Bizim çalışmamızda; her üç grup BPD varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Ancak çalışmamıza katılan 500 gr altı doğan bebeklerimizden 28 gün ve üzeri yaşayan bebek olmadığı için bunun istatistiksel verileri etkileyebileceği düşünülmelidir. Ayrıca bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde daha sonrasında BPD gelişir ve bunun nedeni çoğu zaman antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal glukokortikoid uygulaması ve antenatal enflamasyon/enfeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (162). Crowley ve ark. (163), 22 yıllık metaanalizlerinin sonuçlarına göre antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaldığını fakat BPD sıklığında önemli bir azalma görülmediğini bildirmişlerdir. Bunun nedenini BPD açısından en fazla risk altında bulunan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve böylece sıklıkta azalma olmaması olarak göstermişlerdir.

Tekrarlayan ANS tedavisinin doğum ağırlığını azalttığı, kan basıncını (KB) artırdığı hayvan deneylerinde çalışılmıştır. Banjanin ve ark. (164) 2004 yılında kobaylar üzerinde yaptıkları çalışmada, tekrarlayan prenatal deksametazon uygulamasının arteriyel KB'yi artırdığını bulmuşlardır. Koyun ve babun fetüsleriyle yapılan çalışmalarda ise tek doz ANS'nin bile KB'yi sürekli artırdığı görülmüştür (165-170). Yenidoğanda kan basıncını etkileyen perinatal faktörler arasında doğum tartısı, cinsiyet, doğum şekli ve asfiksi bulunur. Zubrow ve ark. (171) 32 hafta ve altındaki gebelikten doğan yenidoğanların arteriyel KB'sinin, matür yenidoğanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Respiratuvar distres sendromu olması ya da mekanik ventilasyon desteği de kan basıncını etkiler. Ağır RDS'li prematürelere kan basınçları, hafif RDS'li ve RDS'siz olanlardan düşüktür (172). Ağır RDS'li bebeklerde genellikle hipotansiyon görülür (173). Been ve ark. 2009 yılında (174) yaptıkları çalışmada ANS uygulanma zamanının ve postnatal 72 saatlik ortalama ve diyastolik kan basıncına etkisini araştırmışlar. Çalışmalarını ANS uygulanmayan, ANS uygulaması doğumdan 24 saat önce olan, ANS uygulaması doğumdan önce 2-7 gün arasında olan ve ANS uygulaması doğumdan 7 gün önce olan 4 grup arasında

yapmışlar ve ANS 2-7 gün arası verilen grupta doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortalama kan basıncını daha yüksek bulmuşlar. Aynı zamanda ANS uygulaması doğumdan 7 gün önce olan yenidoğanlarda hipotansiyon insidansını yüksek saptanmışlar. Kari ve ark. (175) gebelik süresi 32 haftalıktan küçük 157 gebede yaptıkları çalışmada, doğumdan 1 - 14 gün önce 38 gebeye de plasebo, 41 gebeye deksametazon uygulamışlardır. Yenidoğanların postnatal 3 günlük ortalama kan basınçları incelendiğinde, deksametazon tedavisi alan yenidoğanların ortalama kan basıncı, plasebo tedavisi uygulananlardan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda antenatal steroid uygulanmayan, tek doz steroid uygulanan ve iki doz steroid uygulanan olmak üzere üç gruba ayrılan bebekler doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen kan basınçlarının 72 saatlik ortalamaları bakımından karşılaştırıldı. Her üç grubun ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Liggins ve Howie, antenatal kortikosteroid kullanımından sonra İKK insidansında azalma olduğunu bildirmiştir (29). Garite ve ark. (176) ayrıca antenatal steroidlerin 24-28 haftalık pretermelerde İKK insidansını %25'ten %3'e düşürdüğünü ve betametazonun germinal matriks kılcal damarları üzerinde stabilize edici bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. 23-34 haftalık 514 pretermi içeren Silveria ve ark. yaptıkları bir retrospektif çalışmada (177) antenatal steroid alan bebeklerde İKK açısından fark olmadığı görülmüş. Ay ve ark. yaptıkları çalışmada (126), antenatal steroid alan bebeklerde İKK insidansı %3,8 iken, antenatal steroid almayan bebeklerde bu %6,6 bulunmuş. Fark istatistiksel olarak önemsiz bulunsa da bu küçük fark önemlidir çünkü İKK yenidoğan mortalitesi ve uzun süreli sekeller için büyük bir endişe kaynağıdır.

Roberts ve ark. (30) tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada antenatal steroidlerin 28 haftadan önce doğan bebeklerde İKK insidansını azalttığı bildirilmiştir. Buna karşılık, Onland ve ark. (178) tarafından 2011 yılında yapılan dokuz randomize çalışmada doğum öncesi 26. gebelik haftasında erken doğum riski taşıyan kadınlara antenatal steroid tedavisi önerilmesini destekleyecek veya reddedecek kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu incelemeler yayınlandığından bu yana Mori ve ark. (179) tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada antenatal steroidlere maruz kalmanın 24-29. gebelik haftası arasında doğan bebeklerde İKK ve ciddi İKK insidansında önemli bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Wong ve ark. (180) 2014

yılında tam bir antenatal steroid kürü alan 24-28 haftalık bebeklerde ciddi İKK insidansını anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Fiona ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada (37), antenatal steroidleri kıyasladıklarında; deksametazon ve betametazonun benzer şekilde perinatal ölüm riskini azalttığını ve biyofiziksel aktiviteyi değiştirdiğini, ancak deksametazonun İKK insidansını daha etkili bir şekilde azalttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, Ben ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada (38) betametazonun olumsuz nörolojik sonuçlarla daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada her üç grup İKK varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Yapılan çalışmalarda antenatal steroidin İKK insidansını azalttığı gösterilmiş ama bizim çalışmamızda anlamlı fark olmamasının nedeni hasta sayısındaki kısıtlılık, hastaların %21'inin transfontanel ultrason ile değerlendirilememiş olması olabilir.

Morgan ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada doğum öncesi steroidlerin doğumda daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğu ve özellikle 22 ila 26 + 6 haftalık gebelikte tek çocuk olarak doğan bebeklerin daha iyi doğduğuna dair güçlü kanıtlar üretmişlerdir. Bu sonuçlar, potansiyel karar verme etkilerini hesaba kattıktan sonra ve özellikle vajinal olarak doğan bebeklerden elde edilmiştir. Sezaryen ile NSVY ile doğum yapan kadınlarda herhangi bir gebelikte herhangi bir etki kanıtı bulunamamış, ancak kendiliğinden doğum yapmayan kadınlarda daha düşük gestasyonel haftalı gebeliklerde daha büyük etkiler saptanmış (181).

Güran ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada (182) annelerine doğum öncesi steroid uygulaması yapılan ve yapılmayanlar arasında ölüm ve erken dönem hastalık oranları karşılaştırılmış. Çalışmada yenidoğan biriminde çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerin 2002-2006 yılları arasındaki erken dönem sonuçları ilk dönem (183), 2007-2011 yılları arasında elde edilen veriler ise ikinci dönem olarak kabul edilmiş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları iki dönem arasında karşılaştırılmış. 2007-2011 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde; geçmiş döneme göre ölüm oranının anlamlı olarak düştüğü görülmüş. Doğum ağırlığı 500 ile 1500 gr arasında olan bebeklerde ölüm oranı ilk dönemde %35,7 iken, ikinci dönemde (2007-2011 yılları) %30 oranında azalarak %25,2 olarak belirlenmiş. Bu iyileşmede özellikle doğum ağırlığı 751-1000

gr aralığındaki bebeklerin daha fazla yaşatılması etkili olmuş. Doğum ağırlığı ≤ 750 gr olan bebeklerde ise ölüm oranı ikinci dönemde azalmış olmakla birlikte düşüş oranının ilk döneme göre anlamlı oranda olmadığı belirlenmiş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ölüm oranlarının ülkelerin gelişmişlik düzeylerine bağlı olarak %10 ile %60 arasında değiştiği görülmüş (184, 185).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde ÇDDA'lı bebeklerdeki ölüm oranlarının sabit kaldığı, tüm çabalara rağmen önemli bir oranda azaltılamadığı dikkat çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995-1996 yılları arasında ÇDDA'lı bebeklerde ölüm oranı %16 iken, 1997-2002 yılları arasında ise ölüm oranının %15 olduğu, 10 yıllık süreçte sadece %1 oranında bir iyileşme olduğu görülmüştür (185). Ülkemizde farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda ÇDDA bebeklerin ölüm oranları %16 ile %38 arasında bildirilmiştir (186). Güran ve ark. çalışmasında ikinci dönem ölüm oranı ülkemizde bildirilen verilerle uyumlu şekilde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda her üç grup sağ kalım açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız Ocak 2012- Aralık 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 32 haftalık ve altında doğmuş, kriterlere uygun 116 prematüre bebeğe ait veriler değerlendirilerek yapılan retrospektif bir araştırmadır.
2. Olgular antenatal steroid uygulanmayan (Grup-I) 22 bebek, tek doz steroid uygulanan (Grup-II) 20 bebek ve iki doz steroid uygulanan (Grup-III) 74 bebek olmak üzere üç gruba ayrıldı.
3. Hastaların 61'i (%43,5) erkek, 55'i (%52,9) kızdı.
4. Hastaların gestasyonel yaşları <28 hafta ve 28 hafta ile 32 hafta arasındakiler olarak iki grup olarak incelendi.
5. Hastaların 22'si (%19) NSVY ile, 94'ü (%81) C/S ile doğmuştu.
6. Hastaların annelerinin yaşları en düşük 18, en yüksek 43 yaş olup ortalama 27,6 idi.
7. Hastaların doğum ağırlığı en düşük 420 gr, en yüksek 1970 gr olup ortalama $1152,5 \pm 444,1$ gr idi.
8. Hastaların 1.dk Apgar değeri en düşük 2, en yüksek 7 ortalama $4,9 \pm 1,2$; 5.dk Apgar değeri en düşük 3, en yüksek 10, $7,1 \pm 1,5$ olarak hesaplandı.
9. Hastaların hastanede yatış süresi en düşük 3 gün, en yüksek 151 gün olup ortalama $48,2 \pm 34,5$ gün olarak hesaplandı.
10. Hastaların 68'i (%58,6) entübe olmamış, 48'i (%41,4) entübe olmuştu. 31'i (%26,7) CPAP/NIPPV ile solunum desteği almamış, 85'i (%73,3) CPAP/NIPPV ile solunum desteği almıştı.
11. Hastaların 43'ü (%37,1) sürfaktan tedavisi almamış, 45'i (%38,8) tek doz sürfaktan tedavisi almış. 24'ü (%20,7) iki doz sürfaktan tedavisi almış. 4'ü (%3,4) üç doz sürfaktan tedavisi almıştı.
12. Hastaların 30'unda (%25,9) Respiratuvar distress sendromu görülmedi, 86'sı (%74,1) RDS'liydi. Hastaların 97'si (%83,6) TTN değildi, 19'u (%16,4) TTN'liydi.
13. Hastaların 74'ü (%63,8) BPD kabul edilmedi. 20'si (%17,2) hafif BPD, 17'si (%14,7) orta BPD, 5'i (%4,3) ağır BPD kabul edildi.

14. Hastaların doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen kan basınçlarının 72 saatlik ortalamaları bakımından değerlendirildiğinde (sistolik-diyastolik-ortalama kan basıncı birlikte) 17'si (%14,7) hipotansif, 93'ü (%80,2) normotansif, 6'sı (%5,2) hipertansifti. Hastaların 104'ü (%89,7) inotrop kullanmamış, 12'si (%10,3) inotrop kullanmıştı.
15. Hasta takibinde ilk 10 gün içinde 91 olguya (%78,4) transfontanel ultrason yapılmış, 12'sinde (%10,3) intrakranial kanama tespit edilmişti.
16. Her üç grup, cinsiyet, anne yaşı, hastanede yatış süreleri, gestasyonel yaş, 1. ve 5. dk Apgar skorları, ortalama entübasyon süresi, CPAP/NIPPV desteği oranı, ortalama CPAP/NIPPV süresi, sürfaktan kullanımı, inotrop kullanımı, İKK varlığı ve sağ kalım açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).
17. Her üç grup RDS, TTN, BPD varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).
18. Her üç grubun ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).
19. Hastaların geriye dönük incelemesinde gestasyonel haftaları ile sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p:0,001$).
20. Gruplar doğum ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p:0,043$).
21. Doğum şekli açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-III'de anlamlı olarak sezaryen oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p:0,002$).
22. Grupların entübasyon oranı karşılaştırıldığında, Grup-III'de anlamlı olarak entübasyon oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p:0,048$).
23. Erken doğum hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Yapılan çalışmalarda antenatal steroidin, pretermilerin neonatal mortalite ve morbidite sonuçları üzerine çok önemli faydaları gösterilmiştir.
24. Erken doğum öngörülen annelere verilen tek bir prenatal kortikosteroid kürü sağ kalımı artırır, RDS, NEC ve intrakranial kanamayı (İKK) azaltır.
25. Antenatal steroidlerin özellikle aşırı düşük doğum ağırlığı olan prematürelere KB desteği gereksinimini azalttığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda doğumda rutin profilaktik tek doz antenatal steroidin verilen ADDA

prematürelde yaşamın ilk birkaç gününde KB değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993;92:191-6.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
3. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews* 2017.
4. Prematürite DT. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de Ankara: Güneş Tıp Kitapevi* 2004:123-9.
5. 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. *Journal of Perinatology* 1999;19:419-25.
6. Can G, Çoban A, İnce Z, Ozmen M. Yenidoğan ve hastalıkları. *Pediatrici*, 2nd ed İstanbul: Nobel Tıp Yayınları 1993:208-25.
7. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2004: Elsevier.
8. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet* 2014;384:347-70.
9. Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, de Bernis L. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet* 2005;365:977-88.
10. Silva LK, Costa TP, Reis AF, Iamada NO, Azevedo AP, Albuquerque CP. [Assessment of quality of obstetric hospital care: use of corticoid in preterm labor]. *Cad Saude Publica* 1999;15:817-29.
11. Darmstadt GL, Kinney MV, Chopra M, et al. Who has been caring for the baby? *Lancet* 2014;384:174-88.
12. Bülbül A, Gül FÖ, Uslu S, et al. Antenatal steroid uygulamasının erken dönem prematüre sorunları üzerine etkisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2005;48:1-7.
13. Armangil D, Yiğit Ş, Tekinalp G, Durukan T, Yurdakök M, Korkmaz A. Antenatal kortikosteroidlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları dergisi* 2007;50:79-90.
14. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515-23.
15. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
16. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consensus Statement* 1994;12:1-24.
17. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002;99:871-3.
18. Zencİroğlu A, Aksoy ST, Uçkun A, Demirel N, ŞahİN F, SarIbaş S. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Yenidoğan Ünitesi 5 Yıllık Mortalite Değerlendirmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics* 2001;10:139-45.

19. Çağlayan S. Preterm bebeklerde yatış pozisyonunun kalp tepe atımı, oksijen saturasyonu ve ağrı düzeyine etkisi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
20. Magny J, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2001;30:36-46.
21. Dağoğlu T, Yurdakök M EG. 2004.
22. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *The Journal of pediatrics* 1979;94:454-9.
23. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *The Journal of pediatrics* 2006;149:S80-S8.
24. Afroz N, Chowdhury MA, Hoque MM, Khan DA. Osteopenia in Premature Infants and Effect of Supplementation. *Bangladesh Journal of Child Health* 2015;39:135-40.
25. Helve O, Pitkänen OM, Andersson S, O'Brodivich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2004;113:1267-72.
26. Lista G, Castoldi F. Which clinical markers for appropriate timing of surfactant therapy? *Acta Biomed* 2013;84 Suppl 1:15-7.
27. Hansen TN, Cooper TR, Weisman LE. Contemporary diagnosis and management of neonatal respiratory diseases: *Handbooks in Health Care*; 1995.
28. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *Jama* 2011;306:2348-58.
29. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
30. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd004454.
31. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
32. Claessens SE, Belanoff JK, Kanatsou S, Lucassen PJ, Champagne DL, de Kloet ER. Acute effects of neonatal dexamethasone treatment on proliferation and astrocyte immunoreactivity in hippocampus and corpus callosum: towards a rescue strategy. *Brain Res* 2012;1482:1-12.
33. Singh RR, Cuffe JS, Moritz KM. Short- and long-term effects of exposure to natural and synthetic glucocorticoids during development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39:979-89.
34. Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K. Antenatal steroids: can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:77-82.
35. No RG-tG. 7: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. London: RCOG 2010.
36. ACOG Committee Opinion No. 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011;117:422-4.
37. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:Cd006764.
38. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008;121:289-96.

39. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56:1548-54.
40. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:49.e1-7.
41. Sandman CA, Davis EP. Gestational stress influences cognition and behavior. *Future Neurology* 2010;5:675-90.
42. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* 2011;59:279-89.
43. Nykänen P, Raivio T, Heinonen K, Jänne OA, Voutilainen R. Circulating glucocorticoid bioactivity and serum cortisol concentrations in premature infants: the influence of exogenous glucocorticoids and clinical factors. *Eur J Endocrinol* 2007;156:577-83.
44. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, et al. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1028-36.
45. Schäffer L, Luzi F, Burkhardt T, Rauh M, Beinder E. Antenatal betamethasone administration alters stress physiology in healthy neonates. *Obstet Gynecol* 2009;113:1082-8.
46. Davis EP, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal treatment with glucocorticoids sensitizes the hpa axis response to stress among full-term infants. *Dev Psychobiol* 2011;53:175-83.
47. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132:S204-41.
48. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F446-f54.
49. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd001243.
50. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1967;276:357-68.
51. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018;53:138-50.
52. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
53. Duman N, Kumral A, Gülcan H, Özkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2003;13:54-8.
54. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2000;83:F154-F7.
55. Kallio J, Karlsson R, Toppari J, Helminen T, Scheinin M, Kero P. Antenatal dexamethasone treatment decreases plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatric research* 1998;43:801-7.

56. Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 1997;77:F147-F50.
57. Bolt RJ, Van Weissenbruch M, Lafeber H, Delemarre-Van De Waal H. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. Pediatric pulmonology 2001;32:76-91.
58. Beck JC, Mitzner W, Johnson JW, et al. Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. Pediatric Research 1981;15:235-40.
59. Fierson WM, Palmer EA, Biglan AW, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 1997;100:273-4.
60. Prematurity ICftCoRo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960) 2005;123:991.
61. Ballard R. Resuscitation in the delivery room. "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, HW ve Ballard RA)'da. WB Saunders Company, Philadelphia-USA; 1998.
62. Özkan H, Çetinkaya M, Köksal N, Özboyacı E, Özboyacı A, Yapıcı Ş. Nekrotizan enterokolitli prematüre bebeklerin değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2010;8:56-62.
63. Acunaş B, Vatansever Ü, Duran R, Aladağ N. Çok düşük doğum tartılı yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit şiddetini öngörecektmenlerin incelenmesi Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi 2006;41.
64. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Annals of surgery 1978;187:1.
65. Kliegman R, Pittard W, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. The Journal of pediatrics 1979;95:450-3.
66. Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:185-92.
67. Kavuncuoğlu S, Yıldız Aldemir E, Çelik N, et al. Prematüre bebeklerde önemli bir morbidite nedeni; nekrotizan enterokolit: dokuz yıllık çalışmanın sonuçları. 2013.
68. ULUDASDEMİR D, KÜÇÜK S, KOYUNCUOĞLU E, BAŞARA SG. YENİDOĞANDA NEKROTİZAN ENTEROKOLİT: KLİNİK İZLEM NOTLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ. Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi;1:39-51.
69. Ricketts RR. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis. Annals of surgery 1984;200:653.
70. HEAD I. OnLine Pediatric Surgery HANDBOOK.
71. Beasley S, Auldish A, Ramanujan T, Campbell N. The surgical management of neonatal necrotizing enterocolitis, 1975–1984. Pediatric surgery international 1986;1:210-7.
72. Cheu HW, Sukarochana K, Lloyd DA. Peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis. Journal of pediatric surgery 1988;23:557-61.
73. Canbak Y, Silfeler I, Dorum BA, Kurnaz H, Dorum S. The ratio of mortality and morbidity in very low birth weight infants in a public hospital/Bir devlet hastanesinde çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları.(Original Article/Ozgun Arastirma). Turkish Pediatrics Archive 2011:144-51.
74. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. Pediatrics 2003;112:1108-14.

75. Kayık B. Prematüre bebeklerde sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) ve CD11b akciğer hasarı ve bronkopulmoner displazi gelişiminin ön göstergesi olabilir mi? 2010.
76. Dudink J, Lequin M, Weisglas-Kuperus N, Conneman N, van Goudoever J, Govaert P. Venous subtypes of preterm periventricular haemorrhagic infarction. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2008;93:F201-F6.
77. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:75-83.
78. Bayram N. Riskli pretermelerde transport edilen ve edilmeyen grupların morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006.
79. Imani M, Derafshi R, Khalili M, Azizollah A. Comparison of nasal continuous positive airway pressure therapy with and without prophylactic surfactant in preterm neonates. *Iranian Journal of Neonatology IJN* 2013;4:26-34.
80. DOĞANTÜRK M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde cilt sorunlarının incelenmesi/Examining the skin problems of infants hospitalized in neonatal intensive care units 2016.
81. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.*
82. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America* 2004;51:939-59, viii-ix.
83. Tripathi S, Malik G. Neonatal Sepsis: past, present and future; a review article. *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL* 2010;5.
84. Sibeko S, Moodley J. Healthcare attendance patterns by pregnant women in Durban, South Africa. *South African Family Practice* 2006;48:17-e.
85. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. 2015.
86. Avery ME. *Avery's Diseases of the Newborn: Elsevier Health Sciences; 2005.*
87. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine* 2000;32:274-8.
88. Ng P. Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2004;89:F229-F35.
89. Hawk M. C-reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Network* 2008;27:117-20.
90. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2000;82:F188-F94.
91. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *The Journal of pediatrics* 1996;129:506-12.
92. LeFlore JL, Engle WD, Rosenfeld CR. Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early human development* 2000;59:37-50.
93. Gürakan B. Patent duktus arteriozus. Yurdakök M, Erdem G (Editörler) *Neonatoloji* de Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2004:512-6.
94. Segerer H, Scheid A, Wagner MH, Lekka M, Obladen M. Rapid tracheal infusion of surfactant versus bolus instillation in rabbits: effects on oxygenation, blood pressure and surfactant distribution. *Neonatology* 1996;69:119-27.

95. Jorch G, Rabe H, Garbe M, Michel E, Gortner L. Acute and protracted effects of intratracheal surfactant application on internal carotid blood flow velocity, blood pressure and carbondioxide tension in very low birth weight infants. *European journal of pediatrics* 1989;148:770-3.
96. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clinics in perinatology* 1999;26:981-96.
97. Weindling A. Blood pressure monitoring in the newborn. *Archives of disease in childhood* 1989;64:444.
98. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1986;154:591-5.
99. Miall-Allen V, De Vries L, Whitelaw A. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Archives of disease in childhood* 1987;62:1068-9.
100. Nwankwo MU, Lorenz JM, Gardiner JC. A standard protocol for blood pressure measurement in the newborn. *Pediatrics* 1997;99:e10-e.
101. Papile L-A, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *The Journal of pediatrics* 1983;103:273-7.
102. Gupta S, Sinha K, Donn S. Shock and hypotension in the newborn. *eMedicine [serial online]*. 2009.
103. Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Freidl T, Schmoelzer GM, Pichler G. Cardiocirculatory monitoring during immediate fetal-to-neonatal transition: a systematic qualitative review of the literature. *Neonatology* 2015;107:100-7.
104. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early human development* 2005;81:405-11.
105. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2009;94:F241-F4.
106. Barrington K, Dempsey E. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications. *The Journal of pediatrics* 2006;148:289-91.
107. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol* 1995;15:470-9.
108. Groves AM, Durighel G, Finnemore A, et al. Disruption of intracardiac flow patterns in the newborn infant. *Pediatric research* 2012;71:380-5.
109. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *The Journal of pediatrics* 2013;163:1558-63.
110. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 1996;74:F88-F94.
111. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagn Ther* 2020;47:373-86.
112. Elsayed YN, Fraser D. Integrated evaluation of neonatal hemodynamics program optimizing organ perfusion and performance in critically ill neonates, part 1: understanding physiology of neonatal hemodynamics. *Neonatal Network* 2016;35:143-50.

113. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:632-9.
114. Elsayed YN, Fraser D. Integrated Evaluation of Neonatal Hemodynamics Program Optimizing Organ Perfusion and Performance in Critically Ill Neonates, Part 1: Understanding Physiology of Neonatal Hemodynamics. *Neonatal Netw* 2016;35:143-50.
115. Dilli D, Soylu H, Tekin N. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanın hemodinamisi ve yenidoğanlarda hipotansiyona yaklaşım rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018;53:65-75.
116. Singh HP, Hurley RM, Myers TF. Neonatal hypertension: incidence and risk factors. *American journal of hypertension* 1992;5:51-5.
117. Katumba-Lunyanya J. Neonatal/infant echocardiography by the non-cardiologist: a personal practice, past, present, and future. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2002;86:F55-F7.
118. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *Journal of Endocrinology* 1969;45:515-23.
119. Gates S, Brocklehurst P. Decline in effectiveness of antenatal corticosteroids with time to birth: real or artefact? *Bmj* 2007;335:77-9.
120. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008;111:805-7.
121. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
122. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr* 1982;138:331-7.
123. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
124. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *Jama* 2001;286:1581-7.
125. Belteki G, Smith GC. Single versus multiple antenatal steroids in threatened preterm delivery: more benefit or harm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F5-7.
126. Ay H, Tosun M, Malatyaloğlu E, et al. Comparison of single and double courses of antenatal corticosteroid administration on neonatal mortality and morbidity. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2010;11:38-43.
127. Lee HC, Lyndon A, Blumenfeld YJ, Dudley RA, Gould JB. Antenatal steroid administration for premature neonates in California. *Obstet Gynecol* 2011;117:603-9.
128. Wynne K, Rowe C, Delbridge M, et al. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Res* 2020;9.
129. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:Cd004454.
130. Chien LY, Ohlsson A, Seshia MM, Boulton J, Sankaran K, Lee SK. Variations in antenatal corticosteroid therapy: a persistent problem despite 30 years of evidence. *Obstet Gynecol* 2002;99:401-8.
131. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A. 1219 Differences in Mortality/Morbidity with a Complete Course of Antenatal Steroids Compared to an Incomplete/No Course

- in Extremely Premature Neonates. *Archives of Disease in Childhood* 2012;97:A348-A9.
132. Gyamfi-Bannerman C. 1: Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2016;214:S2.
133. Attawattanakul N, Tansupswatdikul P. Effects of antenatal dexamethasone on respiratory distress in late preterm infant: a randomized controlled trial. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015:25-33.
134. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:95-9.
135. Fekih M, Chaieb A, Sboui H, Denguezli W, Hidar S, Khairi H. [Value of prenatal corticotherapy in the prevention of hyaline membrane disease in premature infants. Randomized prospective study]. *Tunis Med* 2002;80:260-5.
136. Khazardoust S, Javadian P, Salmanian B, et al. A clinical randomized trial on endocervical inflammatory cytokines and betamethasone in prime-gravid pregnant women at risk of preterm labor. *Iran J Immunol* 2012;9:199-207.
137. Mansouri M, Seyedolshohadaei F, Setare S, Mazhari S. Effect of antenatal Betamethasone on prevention of respiratory distress syndrome among neonates with gestational age of 35-36 weeks. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2010;12.
138. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *Bmj* 2011;342:d1696.
139. Qublan HS, Malkawi HY, Hiasat MS, et al. The effect of antenatal corticosteroid therapy on pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:183-6.
140. Shanks A, Gross G, Shim T, et al. 164: Antenatal steroids for enhancement of fetal lung maturity after 34 weeks: Lung maturity and antenatal steroids (LUMAS) study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199:S58.
141. Sharma AA, Jen R, Brant R, et al. Hierarchical maturation of innate immune defences in very preterm neonates. *Neonatology* 2014;106:1-9.
142. Ballard PL, Ballard RA. Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate. *The Journal of Clinical Investigation* 1974;53:477-86.
143. Kramer BW, Ikegami M, Moss TJ, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH. Antenatal betamethasone changes cord blood monocyte responses to endotoxin in preterm lambs. *Pediatric research* 2004;55:764-8.
144. Fuenfer MM, Herson VC, Raye JR, et al. The effect of betamethasone on neonatal neutrophil chemotaxis. *Pediatric research* 1987;22:150-3.
145. Kadioğlu Şimşek G, Kanmaz Kutman HG, Canpolat FE. Antenatal Steroid Tedavisinin Preterm Bebeklerin Laboratuvar Değerleri Üzerine Etkisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*.
146. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 grams: the effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1995;85:170-4.
147. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *Jama* 1995;273:413-8.
148. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:Cd000065.

149. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
150. [Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants]. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:277-84.
151. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respiratory care* 2003;48:279-87.
152. Chandran S, Haqueb ME, Wickramasinghec H, Wint Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of tropical pediatrics* 2004;50:219-23.
153. Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1132-41.
154. KÖKSAL N, BAYRAM Y, BAYTAN B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ üniversitesi tıp fakültesi dergisi* 2002;28:1-4.
155. Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Naçar N, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde respiratuvar distres sendromunun tedavisinde iki farklı doğal sürfaktan preparatının klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:161-6.
156. Kul M, Saldır M, Gülgün M, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde respiratuvar distres sendromu tanısıyla takip edilen düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Der* 2005;47:290-3.
157. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology pathophysiology and management of the new born. *Neonatology pathophysiology and management of the new born* 1994. p. 1526-.
158. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
159. Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, Rodríguez-Miguélez JM, Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X. Trends in survival among extremely-low-birth-weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC pediatrics* 2012;12:63.
160. YURTTUTAN S, ÖZDEMİR R, SANDAL G, et al. Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Demografik Özellikleri ve Kısa Dönem İzlem Sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*;5:208-13.
161. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2002;86:40-3.
162. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
163. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:322-35.
164. Banjanin S, Kapoor A, Matthews SG. Prenatal glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and blood pressure in mature male guinea pigs. *J Physiol* 2004;558:305-18.
165. Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, et al. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and

- dexamethasone administration to fetal sheep. *The Journal of Physiology* 1997;499:217-26.
166. Fletcher AJ, McGarrigle HH, Edwards CMB, Fowden AL, Giussani DA. Effects of low dose dexamethasone treatment on basal cardiovascular and endocrine function in fetal sheep during late gestation. *The Journal of physiology* 2002;545:649-60.
167. Koenen S, Mecenas C, Smith G, Jenkins S, Nathanielsz P. Effects of maternal betamethasone administration on fetal and maternal blood pressure and heart rate in the baboon at 0.7 of gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;186:812-7.
168. Dodic M, Moritz K, Wintour E. Prenatal exposure to glucocorticoids and adult disease. *Archives of physiology and biochemistry* 2003;111:61-9.
169. Lunshof MS, Boer K, Wolf H, Koppen S, Velderman JK, Mulder EJ. Short-term (0–48 h) effects of maternal betamethasone administration on fetal heart rate and its variability. *Pediatric research* 2005;57:545-9.
170. Dawes G, Serra-Serra V, Moulden M, Redman C. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1994;101:675-9.
171. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* 1995;15:470.
172. KESLER DET. PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞME İNSİDANSI VE RETİNOPATİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ.
173. Arıbaşı S. 2008-2009 Yıllarında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum sıkıntısı nedeniyle başvuran hastaların retrospektif olarak incelenmesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
174. Been JV, Kornelisse RF, Rours IG, Passos VL, De Krijger RR, Zimmermann LJ. Early postnatal blood pressure in preterm infants: effects of chorioamnionitis and timing of antenatal steroids. *Pediatric research* 2009;66:571-6.
175. Kari MA, Eronen M, Virtanen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
176. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:646-51.
177. Silveira RC, Procianny RS. Ischemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:23-32.
178. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol* 2011;28:33-44.
179. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159:110-4.e1.
180. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F12-20.

181. Morgan AS, Marlow N, Draper ES, Alfrevi  Z, Hennessy EM, Costeloe K. Impact of obstetric interventions on condition at birth in extremely preterm babies: evidence from a national cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:390.
182. G ran  , B lb l A, Uslu S, Dursun M, Zubariođlu U, Nuhodđlu A.  ok d ş k doğum ağırlıklı bebeklerin hastalık ve ölüm oranlarının zaman i erisindeki değişimi. *Türk Pediatri Arşivi* 2013;48:102-9.
183. B lb l A, Okan F, şahin S, Nuhodđlu A. D ř k doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi* 2008;43:94-8.
184. Ballot DE, Chirwa TF, Cooper PA. Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg. *BMC pediatrics* 2010;10:30.
185. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;196:147. e1-. e8.
186. Canbak Y, şilfeler  , Dorum BA, Kurnaz H, Dorum S. Bir devlet hastanesinde çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi* 2011;46.

ÖZET

Antenatal Steroid Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Solunum Morbiditeleri ve Tansiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Yazar: Çağlasu ESATOĞLU

Danışman: Murat KONAK

Yer Bilgisi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı

Tez Türü: Tıpta Uzmanlık Tezi

Yıl: 2020

Amaç: Preterm doğum, özellikle 32 haftalık gebelikten önce daha yüksek mortalite, solunum sıkıntısı sendromu (RDS) ve diğer morbiditelerin riskini taşır. 35 yıldan uzun bir süredir antenatal steroid (ANS) kullanımının prematüre bebeklerde yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu ve diğer morbidite insidansını azalttığı bilinmektedir. Biz çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi edilen doğum haftası ≤ 32 hafta olan antenatal steroid yapılan ve yapılmayan prematüre bebeklerin solunum morbiditelerini ve kan basıncı değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2012-Aralık 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen ≤ 32 haftalık 116 prematüre bebek antenatal steroid uygulanmayan, tek doz steroid uygulanan ve iki doz steroid uygulanan olmak üzere üç gruba ayrıldı; solunum morbiditeleri ve kan basıncı değerlerinin incelendi. Hastane dosyaları geriye dönük incelenerek çalışma yürütüldü. Çalışmaya alınan bebeklerin doğumlarının Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Servisinde olmasına özen gösterildi. Bebeğin cinsiyeti, doğum kilosu, doğum şekli, annenin yaşı, gestasyonel yaşı, 1. ve 5.dk apgar değeri, hastanın hastanede yatış süresi, solunum problemleri (respiratuar distres sendromu, yenidoğan geçici takipnesi) ve kan basıncı ile ilgili özellikleri, İKK, sürfaktan kullanımı gibi özelliklerle ilgili bilgiler neonatal ve maternal dosyalardan elde edildi. Hastaların postnatal ilk 72 saatte 2 saatlik aralıklarla osilometrik yöntemle ölçülmüş sistolik, diyastolik kan basınçları ve sayılan kalp tepe atımları dosyalardan elde edildi. Ortalama Kan Basıncı: Sistolik

x 1/3+Diastolik x 2/3 olarak hesaplandı. İstatistiksel testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Olgular antenatal steroid uygulanmayan (Grup-I) 22 bebek, tek doz steroid uygulanan (Grup-II) 20 bebek ve iki doz steroid uygulanan (Grup-III) 74 bebek olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her üç grup, cinsiyet, anne yaşı, hastanede yatış süreleri, gestasyonel yaş, 1. ve 5. dk Apgar skorları, ortalama entübasyon süresi, CPAP/NIPPV desteği oranı, ortalama CPAP/NIPPV süresi, sürfaktan kullanımı, inotrop kullanımı, İKK varlığı ve sağ kalım açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Her üç grup RDS, TTN, BPD varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Her üç grubun ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Gruplar doğum ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p:0,043$). Doğum şekli açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-III'de anlamlı olarak sezaryen oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p:0,002$). Grupların entübasyon oranı karşılaştırıldığında, Grup-III'de anlamlı olarak entübasyon oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p:0,048$). Hastaların geriye dönük incelemesinde gestasyonel haftaları ile sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p:0,001$).

Sonuç: Antenatal steroidler preterm infantları solunum yolu sorunlarından korumak için yaklaşık 30 yıldır bilinmekte ve kullanılmaktadır. Yayınlanmış çok sayıda randomize kontrollü çalışmada antenatal steroidlerin solunum, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir. Antenatal steroidlerin özellikle aşırı düşük doğum ağırlığı olan prematürelde KB desteği gereksinimini azalttığı bildirilmektedir. Her yıl antenatal steroidden faydalanmayan, her yıl 1 milyondan fazla preterm ölüm olduğu göz önüne alındığında, bu müdahalenin her yıl 500.000 yenidoğan ölümünü önleme potansiyeli vardır.

Anahtar kelimeler: Antenatal steroid, yenidoğan solunum problemleri, kan basıncı değerleri

SUMMARY

Patients with and without Antenatal Steroids Comparison of Respiratory Morbidity and Blood Pressure Values

Objective: Preterm birth carries a higher risk of mortality, respiratory distress syndrome (RDS), and other morbidities, particularly prior to 32 weeks' gestation. It has been known for more than 35 years that exposure to antenatal steroids (ANS) decreases the incidence of neonatal respiratory distress syndrome and other morbidities in premature infants. In our study; we aimed to compare the respiratory morbidity and blood pressure values of premature babies with and without antenatal steroids with an inpatient week of birth ≤ 32 weeks in the neonatal intensive care unit.

Material and methods: This study was conducted between January 2012 and December 2018 at Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Neonatal Intensive Care Unit, 116 primary babies of ≤ 32 weeks of age, without antenatal steroid application, single dose steroid application and two dose steroid application, divided into three groups; respiratory morbidity and blood pressure values were examined. Hospital files were examined retrospectively and the study was carried out. Care was taken to ensure that the births of the babies included in the study were in Selcuk University Medical Faculty Maternity Service. Sex of the baby, birth weight, birth type, mother's age, gestational age, 1. and 5. minutes Apgar value, length of hospital stay, respiratory problems (respiratory distress syndrome, transient tachypnea of the newborn) and blood pressure related features, intracranial hemorrhage, use of surfactant Information about features such as was obtained from neonatal and maternal files. Systolic, diastolic blood pressures and counted heart peaks measured by oscillometric method at 2-hour intervals in the first 72 hours of the patients were obtained from the files. Mean Blood Pressure: Calculated as $\text{systolic} \times \frac{1}{3} + \text{Diastolic} \times \frac{2}{3}$. In statistical tests, p values below 0.05 were considered statistically significant.

Results: The cases were divided into three groups: 22 babies who did not receive antenatal steroids (Group-I), 20 babies who received a single dose steroid (Group-II) and 74 babies who received two doses of steroid (Group-III). All three groups, gender, maternal age, hospitalization times, gestational age, 1. and 5. minutes Apgar scores,

mean intubation time, CPAP / NIPPV support rate, average CPAP / NIPPV duration, surfactant use, inotrop use, intracranial hemorrhage and when evaluated in terms of survival, there was no significant difference ($p>0,05$). When all three groups were compared in terms of RDS, TTN and BPD, it was seen that there was no statistically significant difference between the groups ($p>0,05$). When the mean blood pressure values of all three groups were compared, there was no statistically significant difference between the groups ($p>0,05$). When the groups were compared in terms of birth weight, there was a statistically significant difference ($p:0,043$). When the groups were compared in terms of delivery type, the cesarean rate was significantly higher in Group-III ($p:0,002$). When the intubation rate of the groups was compared, it was observed that the intubation rate was significantly higher in Group-III ($p:0,048$). In the retrospective examination, there was a statistically significant difference in terms of survival with gestational weeks ($p:0,001$).

Conclusion: Antenatal steroids have been known and used for about 30 years to protect preterm infants from respiratory problems. Many published randomized controlled trials have shown beneficial effects of antenatal steroids on respiratory, nervous system and gastrointestinal tract. Antenatal steroids have been reported to reduce the need for BP support, especially in premature babies with extremely low birth weight. Given that there are more than 1 million preterm deaths every year that do not benefit from antenatal steroids every year, this intervention has the potential to prevent 500,000 neonatal deaths each year.

Key Words: Antenatal steroid, newborn breathing problems, blood pressure value

